

Dominika Rokicka, Marta Wróbel, Aleksandra Szymborska-Kajaneck,
Anna Bożek, Krzysztof Strojek

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Bólowa polineuropatia cukrzycowa — diagnostyka i możliwości terapeutyczne

Painful diabetic polyneuropathy — diagnostics and treatment possibilities

STRESZCZENIE

Bólowa polineuropatia cukrzycowa stanowi poważny problem terapeutyczny współczesnej diabetologii. Ból neuropatyczny w przebiegu tego powikłania istotnie pogarsza komfort życia chorych. Celem jest osiągnięcie i utrzymanie wyrównania metabolicznego cukrzyca, ponieważ udowodniono, że to właściwie hiperglikemia jest głównym czynnikiem sprawczym neuropatii cukrzycowej. Uzyskanie stanu okołonormoglikemii wpływa korzystnie na zmniejszenie dolegliwości bólowych. W większości przypadków bólowej polineuropatii konieczne jest stosowanie preparatów analgetycznych i koanalgetycznych. Dostępne są również leki o sugerowanym działaniu przyczynowym. Leczenie, niestety, nie zawsze jest skuteczne. Celem pracy jest omówienie między innymi kryteriów rozpoznawania polineuropatii cukrzycowej, aktualnych możliwości terapeutycznych. (Diabet. Klin. 2012; 1, 1: 25–32)

Słowa kluczowe: cukrzyca, bólowa polineuropatia cukrzycowa, diagnostyka, leczenie

ABSTRACT

Painful diabetic polyneuropathy is a serious therapeutic problem of contemporary diabetology. Neu-

ropathic pain associated with complication significantly decreases quality of patients' life. The goal is to achieve and maintain accurate glycaemic control in the treatment of diabetes since it has been proved that hyperglycemia is the main cause of diabetic neuropathy. The achievement of accurate glycaemic control leads to pain reduction. In the majority of cases the use of analgesics and coanalgesics is essential. There are also drugs that are suggested to act on the "cause". The treatment of polyneuropathy is unfortunately not always effective. The aim of this article is to review diagnostic criteria for diabetic neuropathy and current therapeutic possibilities. (Diabet. Klin. 2012; 1, 1: 25–32)

Key words: diabetes mellitus, painful diabetic polyneuropathy, diagnostics, treatment

Cukrzyca jest grupą chorób metabolicznych charakteryzującą się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania insuliny lub jej działania. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych [1].

W świecie rozwijającej się cywilizacji, zmniejszenia aktywności fizycznej, złych nawyków żywieniowych oraz narastającej epidemii otyłości cukrzyca jest wciąż rosnącym problemem. W 2000 roku na cukrzycę chorowało około 200 mln osób. Szacowano wówczas, że liczba chorych w 2030 roku wyniesie 366 mln [2]. Jednak już obecnie (sierpień 2011 r.) liczbę chorych ocenia się na 346 mln, z czego około 2,7 mln w Polsce. Według prognoz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)

Adres do korespondencji: lek. Dominika Rokicka
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. 3 Maja 13–15, 41–800 Zabrze
Tel.: 32 37 04 415; tel. kom.: 608 578 989
e-mail: dominika.rokicka@poczta.fm
Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 1, 25–33
Copyright © 2012 Via Medica
Nadesłano: 29.02.2012 Przyjęto do druku: 12.03.2012

liczba ta będzie nieustannie wzrastać. Corocznie cukrzyca powoduje prawie 4 mln zgonów oraz należy do 10 najważniejszych epidemicznych zagrożeń życia i zdrowia. W ciągu najbliższych 25 lat liczba zgonów może ulec podwojeniu [3]. Przedstawione liczby pozwalają określić cukrzycę jako chorobę społeczną oraz uznać ją za palący problem współczesnej i przyszłej medycyny. Dodatkowo należy pamiętać, że w związku z wydłużaniem się czasu życia populacji ogólnej, w tym również u chorych na cukrzycę, nie tylko wzrost chorobowości, ale także występowanie późnych powikłań obciążą kosztami leczenia budżety przeznaczone na ochronę zdrowia.

Już sama definicja cukrzycy przypomina o powikłaniach, które mogą dotknąć chorego z hiperglikemią. Należą do nich powikłania mikroangiopatyczne (związane ze zmianami w małych naczyniach), występujące tylko u chorych na cukrzycę (nefropatia, retinopatia i neuropatia) oraz powikłania makroangiopatyczne (schorzenia układu sercowo-naczyniowego) będące wyrazem przedwczesnej miażdżycy [4]. Głównym czynnikiem wpływającym na rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy, a zwłaszcza mikroangiopatii, jest hiperglikemia. To ona indukuje wewnątrzkomórkowe zaburzenia dotyczące aktywacji szlaku polioliowego, nieenzymatycznej glikacji białek, aktywacji kinazy białkowej, doprowadzające między innymi do nadprodukcji nadtlenków, a w efekcie — nasilające procesy proliferacji i zapalenia w obrębie ściany naczyniowej [5].

Jednym z najczęściej występujących powikłań cukrzycy jest neuropatia cukrzycowa, która powoduje znaczne pogorszenie jakości życia, a jej następstwa w postaci między innymi zespołu stopy cukrzycowej są przyczyną inwalidztwa, skrócenia okresu przeżycia chorych oraz wzrostu kosztów terapii z powodu częstych hospitalizacji.

Neuropatia cukrzycowa jest niejednorodną grupą podmiotowych i/lub przedmiotowych objawów uszkodzenia czynności obwodowego układu nerwowego występujących w przebiegu cukrzycy, po wykluczeniu innych możliwych przyczyn [6]. Istnieje wiele podziałów neuropatii cukrzycowej, ale w przyjętej przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) klasyfikacji wyróżnia się:

- polineuropatie uogólnione, symetryczne:
 - przewlekła czuciowo-ruchowa,
 - autonomiczna,
 - ostra czuciowa;
- neuropatie ogniskowe i wielogniskowe:
 - nerwów czaszkowych,
 - nerwów rdzeniowych (piersiowych i lędźwiowych),

- ogniskowe neuropatie kończyn, w tym zespoły uciskowe,
- proksymalna ruchowa (amiotrofia),
- współistniejąca przewlekła zapalna polineuropatia demielinizująca [7].

Najczęstszą postacią kliniczną neuropatii cukrzycowej jest symetryczna przewlekła neuropatia czuciowo-ruchowa, zazwyczaj rozwijająca się powoli i skrycie, której częstość zależy od wieku chorego, płci, czasu trwania cukrzycy, stopnia wyrównania metabolicznego, nadciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu, palenia tytoniu, spożycia alkoholu i fenotypu HLA DR 3/4 [8].

Diagnostyka neuropatii obwodowej opiera się na:

- wywiadzie;
- badaniu przedmiotowym;
- badaniu neurologicznym obejmującym kilka prostych testów:
 - badanie czucia dotyku za pomocą monofilamentu Semes-Weinstein (10 g),
 - badanie czucia wibracji z zastosowaniem biotensjometru lub kalibrowanego stroika 128 Hz,
 - badanie czucia bólu sterylną igłą,
 - ocena czucia temperatury za pomocą wskaźnika badawczego o dwóch zakończeniach — metalowym i plastikowym,
 - ocena odruchu kolanowego.

Obecność co najmniej 2 nieprawidłowości w badaniu neurologicznym pozwoli na rozpoznanie polineuropatii obwodowej z czułością ponad 87% [9].

Pełne badanie oceniające symetryczną neuropatię czuciowo-ruchową powinno być wykonywane u każdego chorego z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, po 5 latach od rozpoznania cukrzycy typu 1 oraz powinno być powtarzane co najmniej raz w roku, ponieważ zaburzenia czucia wibracji lub monofilamentu wskazują na zwiększone ryzyko rozwoju zespołu stopy cukrzycowej (60% w ciągu najbliższych 3 lat) [8].

Niektórzy autorzy uważają, że te proste testy diagnostyczne wystarczają do rozpoznania neuropatii cukrzycowej [10], inni natomiast proponują poszerzenie diagnostyki o badania elektroneurofizjologiczne, oceniające latencję oraz szybkość przewodzenia w nerwach czuciowych i ruchowych, a także badanie elektromiograficzne. Są one bardzo przydatne w różnicowaniu postaci czuciowo-ruchowej, wykluczeniu innych przyczyn uszkodzenia obwodowego układu nerwowego niż cukrzyca, w monitorowaniu przebiegu oraz ocenie wczesnej, jeszcze niemy klinicznie neuropatii cukrzycowej. Istnieją również bardziej inwazyjne metody: biopsja włókna nerwowego, głównie tydkowego, która ze względu na uszko-

dzenie nerwu została zarzucona przez klinicystów; biopsja skóry, w której oceniana jest dystrybucja drobnych włókien nerwowych. Przyszłością diagnostyki neuropatii cukrzycowej może okazać się mikroskopowa ocena nerwu rogówki CCM (*corneal confocal microscopy*), ze względu na jej nieinwazyjność oraz możliwość precyzyjnego określenia stopnia uszkodzenia lub regeneracji nerwu, co może korelować ze stopniem uszkodzenia lub regeneracji nerwów obwodowych [11].

W celu rozpoznania neuropatii cukrzycowej konieczne jest wykluczenie innych przyczyn uszkodzenia nerwów obwodowych. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić:

- inne zaburzenia metaboliczne, takie jak:
 - mocznica,
 - porfiria,
 - niedokrwistość megaloblastyczna;
- uszkodzenie nerwów przez toksyny chemiczne:
 - alkohol,
 - metale ciężkie,
 - leki (np. izoniazyd, nitrofurantoina, cytostatyki);
- choroby nowotworowe;
- choroby zakaźne (np. borelioza).

Podstawowym problemem klinicznym u chorych z zaawansowaną polineuropatią jest ból. Ból neuropatyczny określany jest zwykle jako piekący, rwący, palący, kłujący o wzmożonym natężeniu w godzinach nocnych. Pacjenci zgłaszają najczęściej symetryczne dolegliwości bólowe samoistne i napadowe. Chorzy skarżą się na zaburzenia czucia, alodynię, parestezje i dyzestezje. Badania dowodzą, że u chorych z tym rodzajem bólu występuje istotnie obniżona jakość życia. Analizując zatem skuteczność leczenia, należy ocenić przede wszystkim subiektywne odczucia chorego dotyczące nasilenia bólu, poprawy jakości życia, a dopiero w drugiej kolejności badania neurologiczne i elektrofizjologiczne dające odpowiedź, czy dana metoda terapeutyczna była na tyle skuteczna, że zmieniła naturalny postęp neuropatii. Obecnie dostępnych jest wiele testów i skal pozwalających na rozpoznanie i monitorowanie przebiegu neuropatii. Należy do nich kwestionariusz bólowy McGilla (*Short-Form McGill Pain Questionnaire*), który służy ocenie jakościowej i ilościowej poszczególnych doznań bólowych, wizualne skale analogowe, w tym skala VAS (*Visual Analogue Scale*), oceniające stopień nasilenia bólu oraz skale określające zaawansowanie kliniczne neuropatii cukrzycowej, w tym najbardziej rozbudowana skala NDS (*Neuropathy Disability Score*), NIS (*Neuropathy Impairment Score*), będąca zmodyfikowaną i skróconą wersją NDS, skala DNE (*Diabetic Neuropathy Exami-*

nation), NSS (*Neuropathy Symptom Score*) oraz dobrze korelująca z NSS prosta, 4-punktowa skala DNS (*Diabetic Neuropathy Symptom*). Przykładowy kwestionariusz oceny nasilenia przedstawiono na rycinie 1. Kwestionariusz McGilla składa się z 3 części. W pierwszej zawarto 15 przymiotników opisujących charakter bólu. Ta część skali służy skoncentrowaniu uwagi chorego na swoich dolegliwościach. Następnie chory zaznacza na 100-milimetrowej linii nasilenie bólu w skali od 0 — brak bólu do 100 mm — ból niemożliwy do wytrzymania. Trzecia część kwestionariusza dodatkowo charakteryzuje nasilenie dolegliwości [12]. Najważniejszym elementem kwestionariusza jest 100-milimetrowa skala analogowa. Doświadczenie kliniczne autorów wskazuje, że zaznaczanie na skali > 40 mm oznacza ból przerywający odpoczynek nocny. Dodatkowo ze względu na znaczne pogorszenie jakości życia pacjentów, w badaniach klinicznych używa się skali określających jakość życia (np. skala EuroQol EQ-5D VAS *Worksheet*).

Leczenie neuropatii cukrzycowej nadal pozostaje trudnym zagadnieniem. Niestety, skuteczność leczenia bólu neuropatycznego — mimo wprowadzenia nowych leków i technik — nie jest satysfakcjonująca. Dlatego przed włączeniem u chorego terapii należy wziąć pod uwagę zarówno udowodnioną skuteczność terapeutyczną, jak i działania niepożądane danego leku.

Uwzględniając złożoną i wieloczynnikową patogenezę neuropatii cukrzycowej, w której hiperglikemia jest czynnikiem sprawczym, a nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, alkohol i palenie tytoniu przyczyniają się do wzmocnienia mechanizmów patofizjologicznych, podstawowym działaniem przyczynowym jest uzyskanie jak najlepszej kontroli metabolicznej cukrzycy. Dobra kontrola czynników ryzyka makroangiopatii, czyli normalizacja ciśnienia tętniczego, stężenia lipidów w surowicy, zaprzestanie palenia tytoniu oraz spożywania alkoholu, jest niezbędna w rozpoczęciu leczenia polineuropatii czuciowo-ruchowej.

Spośród leków stosowanych w terapii neuropatii cukrzycowej wyróżnia się te, które działają przyczynowo oraz objawowo. Do leków ukierunkowanych na patogenezę polineuropatii cukrzycowej i zalecanych przez PTD należą kwas α -liponowy, benfotiamina oraz inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) [7].

Kwas α -liponowy jest związkiem o silnych właściwościach antyoksydacyjnych; zmniejsza nieenzymatyczną glikację białek oraz korzystnie wpływa na poprawę zużycia glukozy. Jego bezpieczeństwo

Rycina 1. Kwestionariusz oceny nasilenia bólu (SFMPQ, Short-Form McGill Pain Questionnaire)

A. Proszę opisać ból odczuwany przez Pana/Panią podczas ostatniego tygodnia (proszę wstawić X w jeden kwadrat w każdej linijce)

	Brak	Łagodny	Umiarkowany	Silny
1. Rwący	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
2. Przeszywający	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
3. Kłujący	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
4. Ostry	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
5. Skurczowy	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
6. Gryzący	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
7. Gorący/Palący	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
8. Uciążliwy	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
9. Ciężki	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
10. Pojawiający się przy dotknięciu chorego miejsca	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11. Rozsadzający	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
12. Wyczerpujący/męczący	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
13. Powodujący mdłości	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
14. Straszliwy	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
15. Bezlitosny/okrutny	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

B. Proszę ocenić ból odczuwany przez pana/panią podczas ostatniego tygodnia

Poniższa linia przedstawia ból o wzrastającym nasileniu: od „brak bólu” do „najgorszy ból z możliwych”. Proszę umieścić kreskę (|) w poprzek tej linii w miejscu, które najlepiej określa ból odczuwany przez Pana/Panią podczas ostatniego tygodnia.



Wynik w mm.....

C. Nasilenie obecnie odczuwanego bólu

- 0 Brak bólu
- 1 Łagodny
- 2 Umiarkowany
- 3 Silny
- 4 Bardzo silny
- 5 Nie do wytrzymania

i skuteczność w leczeniu neuropatii cukrzycowej wykazano w wielu badaniach klinicznych, między innymi: ALADIN I, ALADIN II, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II. W dwóch badaniach — ALADIN I oraz SYDNEY — oceniono skuteczność i tolerancję krótkoterminowego pozajelitowego leczenia ALA (kwasem α -liponowym). W porównaniu z placebo leczenie ALA znacząco poprawiało objawy sensoryczne i deficyty neurologiczne. Dawki 600 i 1200 mg/d. wykazywały równorzędne korzyści, ale większa dawka związana była ze znacznie większą liczbą działań niepożądanych [13]. W badaniu ALADIN III po 3-tygodniowym leczeniu 600 mg ALA dożylnie terapię kontynuowano preparatem doustnym w dawkach

600, 1200 i 1800 mg. Połączenie terapii pozajelitowej oraz doustnej kontynuowanej przez 7 miesięcy nie spowodowało znaczącej poprawy [14]. Podczas gdy w randomizowanych badaniach wykazano znaczną poprawę objawów polineuropatii, istnieje mało dowodów na to, że kwas α -liponowy wywiera wpływ na przewodzenie czuciowo-ruchowe. Jednym z badań pozytywnie oceniających wpływ ALA na przewodzenie czuciowo-ruchowe jest długoterminowe badanie ALADIN II, w którym wykazano, że leczenie ALA w dawkach 600 i 1200 mg dożylnie przez 5 dni, a następnie doustnie przez 2 lata, prowadziło do znaczącej poprawy nie tylko w zakresie objawów, ale również przewodzenia czuciowo-ruchowe-

go. W wieloośrodkowym badaniu NATHAN I wykazano, że polineuropatia cukrzycowa postępowała u chorych otrzymujących placebo, a polepszała się u tych pacjentów, którzy stosowali kwas α -liponowy w dawce 600 mg/d. przez 4 lata [15]. Analizując wszystkie badania oceniające kwas α -liponowy, można stwierdzić, że podawanie chorym z polineuropatią cukrzycową ALA w dawce 600 mg dożylnie lub doustnie jest bezpieczne i znacząco zmniejsza dolegliwości subiektywne, natomiast większe dawki — 1200 mg i 1800 mg raz dziennie — są toksyczne i wywołują znaczne działania niepożądane [16]. Nadal jednak nie jest znana odpowiedź na pytanie, czy korzystny efekt utrzymuje się po zakończeniu leczenia kwasem α -liponowym. W jednym badaniu wykazano, że po zakończeniu podaży ALA w dawce 600 mg przez średni okres 5 lat u około 73% pacjentów nawróciły objawy bólu neuropatycznego w ciągu 2 tygodni [13].

Kolejny lek uznany za działający przyczynowo to pochodna witaminy B1 — benfotiamina. Wpływa ona na utylizację aktywnych produktów glikolizy, ale w badaniach klinicznych okazała się mniej skuteczna w łagodzeniu bólu od kwasu α -liponowego [17].

Pewne znaczenie przypisuje się inhibitorom ACE, które dzięki działaniu antyoksydacyjnemu, antymitotycznemu, poprawie funkcji śródbłonna naczyniowego, usprawniają mikrokrążenie i wywierają pozytywny wpływ na rozwój i przebieg polineuropatii cukrzycowej [18].

Ból związany z neuropatią cukrzycową znacząco wpływa na jakość życia, zwłaszcza poprzez zaburzenia snu. Ból jest objawem subiektywnym o dużym znaczeniu klinicznym, ponieważ to właśnie on powoduje, że chorzy szukają pomocy lekarskiej. Mimo braku jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia bólu neuropatycznego zgodzono się, że pacjentom należy oferować terapie, które uwzględniają korzystną równowagę między zmniejszeniem dolegliwości bólowych a działaniami niepożądanymi stosowanego leku. W celu oszacowania efektów terapeutycznych stosuje się wskaźnik NNT (*Number Needed to Treat*), który oznacza liczbę pacjentów, jakim trzeba podawać dany lek, aby u jednego z nich uzyskać poprawę, czyli zmniejszenie bólu o 50%. Skuteczność poszczególnych leków przedstawiono w tabeli 1.

Największą efektywność wykazują trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, których przedstawicielem jest amitryptylina. Jej skuteczność została potwierdzona od dawna w wielu badaniach klinicznych. Mechanizm działania leków przeciwdepresyj-

Tabela 1. Skuteczność przeciwbólowa leków stosowanych w polineuropatii cukrzycowej. Efektywność przedstawiono jako liczbę chorych, których należy leczyć, aby u 1 uzyskać 50% redukcję bólu (NNT) [16]

Lek	Dawka i sposób podania	Wskaźnik NNT
Kwas α -liponowy	600 mg <i>i.v.</i> przez 3 tyg. 1200–1800 mg doustnie	6,3
Amitryptylina	(10)–25–150 mg	2,1
Duloksetyna	120 mg 60 mg	5,3 4,9
Gabapentyna	900–3600 mg	3,8/4,0
Pregabalina	600 mg 300 mg	5,9 4,2
Karbamazepina	200–600 mg	2,3
Tramadol	50–400 mg	3,1/4,3
Kapsaicyna	Zewnętrznie	8,1
Oksykodon		2,6

nych polega na zahamowaniu zwrotnego wchłaniania noradrenaliny i serotoniny ze szczeliny synaptycznej, co powoduje nasilenie działania hamującego proces nocycepcji przez aminy biogenne na poziomie rdzenia kręgowego. Dodatkowo działają one hamująco na receptory NMDA, a także działają sympatykolitycznie [19]. Stosowanie amitryptyliny jest jednak ograniczone ze względu na przeciwwskazania i działania niepożądane, jak: suchość w jamie ustnej, zaburzenia widzenia, zaburzenia rytmu serca, hipotonia ortostatyczna.

Wydaje się, że ważniejsze znaczenie w redukcji bólu neuropatycznego ma wchłanianie zwrotne noradrenaliny, ponieważ leki selektywnie hamujące wchłanianie zwrotne serotoniny, jak paroksetyna i fluoksetyna, wywołując mniej działań niepożądanych niż amitryptylina, działają od niej o wiele słabiej. W ostatnich latach zainteresowanie naukowców skupiło się zatem na lekach przeciwdepresyjnych działających zarówno na wchłanianie zwrotne noradrenaliny, jak i serotoniny, takich jak duloksetyna i wenlafaksyna. Skuteczność i bezpieczeństwo duloksetyny oceniono w 3 badaniach klinicznych. Stosowano duloksetynę w dawce 60 i 120 mg/d. przez 12 tygodni. We wszystkich 3 badaniach wykazano znamienne skutecznosc duloksetyny w porównaniu z placebo, jednak NNT dla tego leku wynosi 5,3 dla dawki 120 mg oraz 4,9 dla 60 mg [20].

Kolejną grupą leków stosowanych w celu zwalczania bólu neuropatycznego są leki przeciwdrgawkowe. Karbamazepina, będąca lekiem II generacji,

hamuje nadpobudliwość neuronów poprzez blokanie kanałów sodowych zależnych od potencjału. Stosowana jest głównie w bólu neuropatycznym o charakterze przeszywającym. Mimo wskaźnika NNT 2,3 stanowi lek II rzutu i została wyparta przez nowsze leki z tej samej grupy. Obecnie lekami przeciwpadaczkowymi o najlepiej udowodnionej skuteczności w leczeniu bólu neuropatycznego są gabapentyna i pregabalina. Mechanizm działania gabapentyny nie jest w pełni wyjaśniony, ale jej skuteczność oceniono w 8-tygodniowym, wielośrodowym, randomizowanym badaniu klinicznym, w którym wykazano statystycznie istotne zmniejszenie bólu u 60% chorych z polineuropatią cukrzycową otrzymujących gabapentynę, w porównaniu z placebo. Współczynnik NNT dla gabapentyny wynosi 3,8, ale należy podkreślić, że w celu uzyskania optymalnego efektu często konieczne jest stosowanie dużych dawek leku 900–3600 mg [21]. Silniejszym od gabapentyny lekiem przeciwdrgawkowym jest pregabalina. Dzięki lepszej biodostępności jest łatwiejsza w stosowaniu, nie wymaga stopniowego zwiększania dawek, a jej efekt analgetyczny obserwuje się po tygodniu stosowania. W badaniach klinicznych wykazano dobrą skuteczność w redukcji bólu i bezpieczeństwo stosowania pregabaliny w porównaniu z placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, senność, ból głowy, obrzęki obwodowe oraz przyrost masy ciała. Wskaźniki NNT dla pregabaliny były zależne od dawki i wynosiły 4,2 dla 600 mg/d., 5,9 dla 300 mg/d. [22]. W badaniach innych leków przeciwdrgawkowych, takich jak lamotrygina, topiramata, oksykarbamazepina, nie potwierdzono dobrej skuteczności ich stosowania [20].

U wielu pacjentów stosowane są leki przeciwbólowe, najpowszechniej paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które mają dobry efekt analgetyczny. To postępowanie jest zgodne z wytycznymi PTD. Należy jednak pamiętać o pewnych ograniczeniach NLPZ, bowiem mogą one wpływać na pogorszenie funkcji nerek i zaburzać gospodarkę elektrolitową.

W obowiązujących wytycznych PTD dotyczących leczenia bólu neuropatycznego, obok wymienionych wcześniej grup, zalicza się leki opioidowe oraz leki działające miejscowo (np. kapsaicyna, nitrogliceryna, lidokaina) [7].

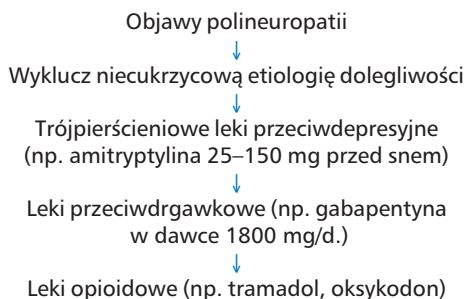
Leki działające miejscowo mają swoją pozycję u chorych, u których ze względu na przeciwwskazania nie można zastosować leków z innych grup, bądź też dolegliwości są niewielkie i leki miejscowe są skuteczne w zwalczaniu bólu. Przeprowadzone badania kontrolne wskazują, że zarówno kapsaicyna,

jak i nitrogliceryna mogą być użyteczne w zwalczaniu bólu [23].

Ze względu na silne działanie leków opioidowych na OUN, działania niepożądane w postaci między innymi ryzyka rozwoju uzależnienia, należy brać pod uwagę ich włączenie do leczenia polineuropatii cukrzycowej w chwili, gdy terapia wcześniej wymienionymi lekami jest nieskuteczna. W badaniach klinicznych wykazano znaczne uśmierzanie bólu i polepszenie jakości życia po leczeniu oksykodonom u chorych, u których wcześniej ból nie był odpowiednio kontrolowany poprzez standardową terapię lekami przeciwdepresyjnymi i środkami przeciwdrgawkowymi. Należy jednak zwrócić uwagę, że żaden z leków nie był odstawiony w chwili włączenia opioidu. W kolejnym badaniu, w czasie którego chorzy otrzymywali gabapentynę i morfinę, wykazano, że terapia skojarzona tymi lekami była skuteczniejsza w uśmierzaniu bólu neuropatycznego, w porównaniu z monoterapią, a działania niepożądane — znacznie mniejsze, ze względu na mniejsze zastosowane dawki i addytywną interakcję między dwoma lekami [20]. Wyniki tych badań sugerują, że opioidy, mimo dobrej skuteczności (NNT dla tramadolu wynosi 3,1, dla oksykodonu 2,6), powinny być włączone do opcji terapeutycznych w polineuropatii cukrzycowej pod warunkiem, że zapewniony jest odpowiedni dobór chorych opornych na wcześniejsze leczenie, dawki leków opioidowych są odpowiednio miarowe, a efekty uboczne i efekty działania włączonych leków są regularnie monitorowane [20].

Interesującym badaniem jest porównanie efektywności amitryptyliny i kwasu α -liponowego. Dowiedziono, że oba leki znacząco zmniejszyły dolegliwości bólowe u chorych z polineuropatią cukrzycową, miały podobny, korzystny wpływ na poprawę jakości życia, a działania niepożądane nie różniły się w obu grupach [24].

Ze względu na brak skutecznej farmakoterapii polineuropatii cukrzycowej poszukuje się innych metod leczniczych redukujących dolegliwości bólowe. Jedną z nich jest zastosowanie wolnozmiennych pól magnetycznych, których skuteczność wykazano w bólach pochodzenia organicznego. Poddanie chorych z polineuropatią cukrzycową ekspozycji na pole magnetyczne poprawiło jakość życia i wyrównanie metaboliczne oraz zmniejszyło dolegliwości bólowe w takim samym stopniu co ekspozycja pusta [25]. Stosuje się również różne formy fizykoterapii: masaże, akupunkturę, przezskórną stymulację elektryczną. Brakuje jednak dużych badań kontrolowanych, w których wykazano by ich rzeczywistą skuteczność przeciwbólową.



Rycina 2. Algorytm leczenia objawowego polineuropatii czuciowo-ruchowej. Na każdym etapie leczenia należy wziąć pod uwagę leczenie miejscowe (np. kapsaicyną, nitrogliceryną, fizykoterapię, akupunkturę) [9]

Wciąż poszukuje się innych, skutecznych leków w terapii polineuropatii cukrzycowej. Badania nad zastosowaniem selektywnego inhibitora kinazy białkowej C, ruboksytauryny, nie przyniosły oczekiwanych pozytywnych rezultatów [16]. Obiecujące są dane o korzystnym działaniu ranirestatu, fidarestatu, będących inhibitorami reduktazy aldozowej. W 52-tygodniowym wieloośrodkowym badaniu z użyciem placebo wykazano, że fidarestat znacząco redukuje dolegliwości subiektywne występujące u chorych z polineuropatią obwodową, jak drętwienie, ból spontaniczny, parestezje. Obserwowano znaczącą poprawę w zakresie pomiarów elektrofizjologicznych nerwu pośrodkowego, przy jednoczesnej dobrej tolerancji fidarestatu [26]. Epalrestat, również będący inhibitorem reduktazy aldozowej, obecnie jest zarejestrowany w leczeniu neuropatii cukrzycowej w Japonii. Interesującą opcją terapeutyczną jest zastosowanie peptydu C. W badaniach klinicznych wykazano, że 12-tygodniowe podskórne podawanie peptydu C poprawiało czucie wibracji oraz korzystnie wpływało na szybkość przewodzenia w nerwie łydkowym. Działanie peptydu C opiera się najpewniej na aktywacji śródbłonkowej syntazy tlenu azotu, aktywacji Na⁺/K⁺ — ATP-azy, modulacji zjawiska apoptozy i zwiększeniu aktywności regeneracyjnej w obrębie włókien nerwowych [23].

Na podstawie analizy przedstawionych badań można się pokusić o zaproponowanie algorytmu leczenia objawowego symetrycznej polineuropatii czuciowo-ruchowej (ryc. 2).

Skuteczność wymienionych leków stosowanych w polineuropatii cukrzycowej w większości jest oparta na ich porównaniu z placebo. Należy zwrócić uwagę, że we wszystkich badaniach obserwowano istotną redukcję bólu, i to zarówno wśród chorych otrzymujących lek, jak i placebo. Wskazuje to, że

okazanie choremu troski i zainteresowania skutkuje zmniejszeniem dolegliwości bólowych, będących, jak wiadomo, odczuciem subiektywnym. W większości badań obserwowano istotną większą redukcję bólu u chorych otrzymujących lek w porównaniu z placebo. Jednak jeżeli analizuje się wykresy obrazujące redukcję bólu, można stwierdzić, że redukcja bólu po przyjmowaniu placebo jest większa niż różnica lek v. placebo.

Wydaje się zatem celowe rozpoczęcie leczenia od łagodniejszej terapii, na przykład za pomocą paracetamolu, który ma mniejszą skuteczność w porównaniu z wcześniej wymienionymi lekami, ale u części chorych przynosi znaczną ulgę.

Chociaż współczesna wiedza na temat leczenia bolesnej symetrycznej neuropatii czuciowo-ruchowej jest wciąż poszerzana, nadal nie ma jednolitego konsensusu i konkretnych wytycznych. Niewiele jest badań oceniających skuteczność połączenia dwóch lub więcej leków w leczeniu bólu neuropatycznego. Wielu autorów uważa, że właśnie leczenie skojarzone lekiem wpływającym na patogenezę neuropatii cukrzycowej i lekiem działającym objawowo jest przyszłością farmakoterapii w tej jednostce chorobowej. Zatem obecnie lekarze powinni dobierać schemat leczenia na podstawie przedstawionych badań, indywidualnie dla każdego pacjenta, pamiętając o wskazaniach, przeciwwskazaniach, potencjalnych działaniach niepożądanych oraz dostępności poszczególnych leków i kosztach, jakie chory musi ponosić w związku z przewlekłym ich stosowaniem. Celem zespołu leczącego jest poprawa jakości życia pacjentów, ulga w dolegliwościach bólowych dzięki ocenie realnych możliwości terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: 62–69.
2. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053
3. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.
4. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. i wsp. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br. Med. J.* 2000; 321: 405–412.
5. Strojek K. *Diabetologia. Praktyczny poradnik*. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2008.
6. Consensus Statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988; 37: 1000–1004.
7. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabet. Prakt.* 2011; 12 (supl. A).

8. Harold E., Lebovitz. Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders. American Diabetes Association 2009.
9. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. i wsp. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956–962.
10. Perkins B.A., Olaleye D., Zinman B., Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001; 24: 250–256.
11. Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosenko J.M. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27: 1458–1486.
12. Melzack R. The Short-Form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987; 30: 191–197.
13. McIllduff C.E., Rutkove S.B. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2011; 7: 377–785.
14. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004; 21: 114–121.
15. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. i wsp. 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.
16. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? *Diabetes Care* 2008; 31: 255–261.
17. Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L. i wsp. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008: CD004573.
18. Malik R.A., Williamson S., Abbott C. i wsp. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998; 352: 1978–1981.
19. S.H. Sindrup. Antidepressants in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Dan. Med. Bull.* 1994; 41: 66–78.
20. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008; 24 (supl. 1): 52–57.
21. Quilici S., Chancellor J., Löthgren M. i wsp. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol.* 2009; 9: 6.
22. Freynhagen R., Strojek K., Griesing T., Whalen E., Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254–263.
23. Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosenko J.M. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27: 1458–1486.
24. Psurek A., Wróbel M., Szymborska-Kajaneck A., Rokicka D., Grzeszczak W., Strojek K. Amitrypyline versus alpha-lipoic acid in the treatment of painful diabetic polyneuropathy. *Diabetologia* 2011; 54 (supl. 1): P1140.
25. Wróbel M., Szymborska-Kajaneck A., Karasek D., Strojek K. Wpływ wolnozmennych pól magnetycznych na przebieg bólowej polineuropatii u chorych na cukrzycę-badanie pilotażowe. *Diabet. Dośw. Klin.* 2005; 5: 59–63.
26. Hotta N., Toyota T., Matsuoka K. i wsp. Clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy: a 52-week multicenter placebo-controlled double-blind parallel group study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1776–1782.