

Jak léčíme pacienty s bolestivou diabetickou polyneuropatií?

doc. MUDr. Blanka Adamová, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Jana Raputová^{1,2},
MUDr. Iva Šrotová^{1,2}, doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.³, RNDr. Jiří Jarkovský, Ph.D.³,
prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.^{1,2}

¹Neurologická klinika LF MU a FN Brno

²CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

³Institut biostatistiky a analýz LF MU Brno

Úvod: Bolestivá diabetická polyneuropatie (PDPN) je častá komplikace diabetu, její závažnost bývá podceňována a často není adekvátně léčena. Cílem studie bylo zhodnotit, zda pacienti s PDPN mají nasazenu léčbu na neuropatickou bolest a jaká je odezva na tuto léčbu.

Metodika: Jedná se o retrospektivní vyhodnocení vstupních dat získaných z observační průřezové multicentrické kohortové studie. Do studie bylo zahrnuto 232 pacientů s diabetickou polyneuropatií asociovanou s diabetem 1. či 2. typu (92 žen, medián věku 63 let, věkový rozsah 21–87 roku). Byl stanoven výskyt PDPN a analyzována léčba neuropatické bolesti. Bolestiví pacienti byli rozděleni do následujících podskupin: neléčení (naivní), respondéři pro léčbu, nonrespondéři pro léčbu.

Výsledky: Vyšetřený soubor zahrnoval 157 (67,7 %) pacientů s PDPN, střední až těžkou bolest (NRS \geq 4) udávalo celkem 127 pacientů (54,7 %). Ve skupině pacientů s PDPN s NRS \geq 4 mělo nasazenu léčbu na neuropatickou bolest 69 (54,3 %), neléčených pacientů bylo 58 (45,7 %). Respondérů pro léčbu bylo 39 (56,5 %), nonrespondérů 30 (43,5 %). Pro léčbu PDPN byla častěji užitá monoterapie (76,2 % pacientů), nejčastěji užívanými preparáty byly gabapentin (54 % pacientů) a pregabalin (20,6 % pacientů).

Závěr: Léčba PDPN nebyla uspokojivá (46 % pacientů se střední a těžkou bolestí nemělo nasazenu léčbu pro neuropatickou bolest, špatná odpověď na léčbu neuropatické bolesti byla prokázána u 44 % pacientů). V léčbě neuropatické bolesti převažovala monoterapie, nejčastěji užívanými preparáty byly gabapentin a pregabalin.

Klíčová slova: diabetes mellitus, polyneuropatie, bolest.

How are patients with painful diabetic polyneuropathy treated?

Introduction: Painful diabetic polyneuropathy (PDPN) is a frequent complication of diabetes; however, its severity is usually underestimated and it is often not managed adequately. The aim of the study was to evaluate whether patients with PDPN were receiving treatment for neuropathic pain and what the treatment response was.

Methods: This is a retrospective evaluation of baseline data obtained from an observational, cross-sectional, multicentre cohort study. The study included 232 patients with diabetic polyneuropathy associated with type 1 or type 2 diabetes (92 women, median age 63 years, age range 21–87 years). The occurrence of PDPN was determined and treatment of neuropathic pain was analysed. Patients with pain were divided into the following subgroups: untreated (naive), responders to treatment, non-responders to treatment.

Results: The study cohort included 157 (67.7 %) PDPN patients, with 127 patients (54.7 %) reporting moderate to severe pain (NRS \geq 4). In the group of PDPN patients with NRS \geq 4, sixty-nine (54.3 %) were receiving treatment for neuropathic pain and 58 (45.7 %) patients were untreated. There were 39 responders to treatment (56.5 %) and 30 non-responders to treatment (43.5 %). Monotherapy was the preferred type of treatment for PDPN (76.2 % of patients), with gabapentin (54 % of patients) and pregabalin (20.6 % of patients) being the most commonly used agents.

Conclusion: The treatment for PDPN was not satisfactory (46 % of patients with moderate to severe pain failed to receive treatment for neuropathic pain; poor response to treatment for neuropathic pain was shown in 44 % of patients). The predominant type of treatment for neuropathic pain was monotherapy, with gabapentin and pregabalin being the most commonly used agents.

Key words: diabetes mellitus, polyneuropathy, pain.

Seznam zkratk

DPN – diabetická polyneuropatie

PDPN – bolestivá diabetická polyneuropatie

NRS – numerická škála intenzity bolesti

QST – kvantitativní testování senzitivity

Úvod

Bolestivá diabetická polyneuropatie (PDPN – painful diabetic polyneuropathy) je varianta chronické distální symetrické diabetické poly-

neuropatie. Neuropatická bolest se může vyskytovat také u méně častých akutních a atypických forem diabetické bolestivé neuropatie, ke kterým patří diabetická neuropatická kachexie, fokální torakoabdominální neuropatie a proximální diabetická amyotrofie (Ambler, 2012). PDPN se vyskytuje u pacientů s diabetem 1. i 2. typu, nepříznivě ovlivňuje kvalitu života pacientů, bývá kombinována s depresí, anxiétou a poruchami spánku. Bolestivé symptomy dominují zejména

v klidu a v noci. Mezi deskriptory nejčastěji používané pacienty k popisu pozitivních senzitivních symptomů u PDPN patří pálivá bolest („burning feet“), bolestivý chlad („painful cold“), pocit elektrických výbojů („electric shocks“), brnění („tingling“), mravenčení („pins and needles“), tupost („numbness“) a svědění („itching“) (Bednařík et al., 2012). Pro identifikaci neuropatické bolesti lze kromě anamnézy využít dotazníkové skrínin-
gové testy založené na přítomnosti typických

deskriptorů bolesti (např. „Neuropathic Pain Questionnaire – NPQ, „Douleur Neuropathique en 4 questions“ – DN 4), dále existuje několik dotazníkových testů zaměřených na hodnocení kvality a intenzity neuropatické bolesti (např. PainDETECT, Neuropathic Pain Symptom Inventory), přínosné je i využití numerické škály bolesti (NRS, rozsah 0–10 či 0–100) pro zhodnocení intenzity bolesti.

Podmínkou pro rozvoj neuropatické bolesti u PDPN je postižení tenkých nervových vláken. Obecným trendem v diagnostice neuropatické bolesti je proto hodnocení senzitivního profilu pacientů (Baron et al., 2017; Vollert et al., 2017). Vyšetření senzitivity lze provést kvalitativně resp. semikvantitativně jednoduchými klinickými metodami u lůžka nemocného (např. ladička, Tip-therm, zkumavky s teplou a studenou vodou, Neuropen, štětec, 10 g Semmes-Weinsteinovo filamentum), přesnější je však metoda kvantitativního testování senzitivity („quantitative sensory testing – QST), v rámci které je podrobně rozpracován protokol pro hodnocení jednotlivých senzitivních modalit (Vlčková et Šrotová, 2014; Rolke et al., 2006; Šrotová et al., 2015 (a)). Z objektivních laboratorních testů je možné využít senzitivní neurografii a somatosenzorické evokované potenciály (vyšetření silných nervových vláken), ke zhodnocení tenkých vláken lze využít kožní biopsii se stanovením hustoty intraepidermálních nervových vláken (intraepidermal nerve fibre density – IENFD), evokované potenciály vyvolané kontaktním teplem (CHEPS – contact-heat evoked potentials) či konfokální mikroskopii rohovky se zhodnocením rohovkové inervace.

Udávaná prevalence PDPN je v různých studiích odlišná a záleží na zvolených parametrech, bývá popisována u 8–26 % pacientů s diabetem (Wu et al., 2007; Daousi et al., 2004; Davies et al., 2006; Ziegler 2009), resp. u 35–60 % diabetiků s diagnostikovanou diabetickou polyneuropatií (Ambler, 2012). Zjednodušeně se uvádí, že diabetická polyneuropatie je přítomna u 50 % pacientů s dlouhodobým diabetem, z nich asi 50 % má bolestivé projevy, ačkoliv u mnohých z nich není bolest tak intenzivní, že by vyžadovala léčbu (Tefsaye et al., 2011). Z toho lze vyvodit, že asi 25 % pacientů s diabetem má PDPN. Bolestivá diabetická polyneuropatie se však vyskytuje i u osob s prediabetem – vyskyt je udáván u 8,7 % pacientů s poruchou glukózy tolerance a u 4,2 % osob s hraniční glykemií nalačno (Ziegler et al., 2009). PDPN bývá často neadekvátně léčena; z populační studie provedené v Liverpoolu vyplývá, že 39 % pacientů

nikdy nemělo nasazenu léčbu pro bolestivé symptomy a 12,5 % pacientů neudalo bolesti lékaři (Daousi et al., 2004). Informace o tom, zda a jak léčíme pacienty s PDPN a jaký je efekt této léčby, jsou velmi cenné a mohou pomoci k úspěšnější léčbě této časté komplikace diabetu. Z tohoto důvodu jsme provedli analýzu, jejímž cílem bylo stanovit, zda pacienti s PDPN, kteří jsou dispenzarizováni v diabetologických a neurologických ambulancích, mají nasazenu léčbu na neuropatickou bolest a jaká je odezva na tuto medikaci.

Metodika

Data týkající se léčby PDPN byla získána retrospektivně ze vstupních dat observační průřezové kohortové studie, která byla součástí mezinárodního projektu v rámci 7. rámcového programu Evropské unie s názvem: “Non-coding RNAs in neurogenic and neuropathic pain mechanisms and their application for risk assessment, patient stratification and personalised pain medicine (ncRNAPain)“.

Soubor

Pacienti se pro studii rekrutovali z dospělých pacientů s již diagnostikovanou DPN nebo se symptomy a příznaky vzbuzujícími podezření na DPN, kteří splňovali vstupní a vylučující kritéria. Jednalo se převážně o pacienty odeslané ze dvou diabetologických center univerzitních nemocnic v Brně eventuálně ze spádových neurologických ambulančí, do studie bylo zahrnuto i 10 pacientů vyšetřených v německých centrech (Würzburg a Mainz). Pacienti před vstupem do studie, která byla schválena příslušnou etickou komisí, podepsali informovaný souhlas.

Vstupní kritéria: věk ≥ 18 let, diabetes mellitus 1. či 2. typu, potvrzená DPN (kritéria dle Tesfaye et al., 2010); kombinace symptomů a příznaků (porucha čítí s akrální akcentací, pozitivní neuropatické senzitivní symptomy s akrální akcentací, snížení akrálních reflexů na DKK) + abnormity v kondukčních studiích (EMG) nebo v kožní biopsii (IENFD).

Vylučující kritéria: neschopnost absolvovat QST a dotazníky, závažnější psychiatrické onemocnění, neuropatická bolest jiné etiologie, léze CNS, dále laboratorní abnormity, onemocnění či léčba, které by mohly způsobit polyneuropatii jiné než diabetické etiologie (např. maligní onemocnění, chemoterapie, chronický abúzus alkoholu, monoklonální gamapatie).

Provedená vyšetření

Při vstupu do studie pacienti prodělali řadu vyšetření zahrnujících podrobnou anamnézu, kli-

nická i laboratorních vyšetření. Anamnéza byla zaměřena na předchorobí, na onemocnění diabetes mellitus (typ, délka trvání, léčba), farmakologickou anamnézu, abúzus alkoholu, dále proběhlo podrobné vyhodnocení parametrů bolesti související s diabetickou polyneuropatií i jiné chronické bolesti, pokud jí pacient trpěl (viz níže). Následně pacienti absolvovali odběr krve k vyloučení možných dalších příčin polyneuropatie (hladina B12 a folátu, hormony štítné žlázy, elektroforéza séra, kreatinin v séru, bilirubin, ALT, AST, GGT, krevní obraz), byl vyšetřen glykovaný hemoglobin (HbA1c) a lipidogram. Všichni pacienti měli změněny základní klinické parametry (váha, výška, body mass index (BMI), krevní tlak, srdeční frekvence). Prodělali strukturované neurologické vyšetření na horních i dolních končetinách: vyšetření myotatických reflexů, provedení svalového testu pro vybrané svalové skupiny, vyšetření dotyku (smotek vaty), testování vnímání ostré mechanické bolesti (Neuropen), teploty (TipTherm), vibrací (graduovaná ladička 128 Hz), vyšetření klinických známek autonomní dysfunkce (barva kůže, kožní teplota, pocení, trofické změny).

Pacienti podstoupili EMG vyšetření (motorické kondukční studie n. peroneus, n. tibialis a n. ulnaris včetně 10 F-vln, antidromní senzitivní vedení n. suralis a n. radialis, jehlovou EMG z dvou distálních svalů na DK a jednoho distálního svalu na HK) a detailní kvantitativní testování senzitivity (QST) na horních i dolních končetinách s využitím standardní baterie testů podle the German Research Network on Neuropathic Pain (England et al., 2005; Rolke et al., 2006, Šrotová et al., 2015 (a)). Vybraní pacienti (včetně sedmi subjektů, u kterých EMG neprokazovalo DPN a měli symptomy a příznaky odpovídající neuropatii tenkých vláken) podstoupili i kožní biopsii z distální části lýtky s následným vyhodnocením IENFD.

Zhodnocení bolesti a léčby neuropatické bolesti

Zhodnocení bolesti bylo uskutečněno v průběhu anamnézy a klinického neurologického vyšetření a zahrnovalo popis deskriptorů bolesti, distribuce, trvání, intenzity a časového průběhu bolesti. Na základě anamnézy, klinického vyšetření a výsledků dalších testů (QST, EMG, IENFD) byla hodnocena přítomnost neuropatické bolesti dle definice uvedené v práci Finnerup a kol. (Finnerup et al., 2016). Pro podrobnější analýzu neuropatické bolesti byla použita validovaná česká verze dotazníku NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory) (Šrotová et al., 2015 (b)).

Pacienti s DPN byli rozděleni na skupinu s bolestivou diabetickou polyneuropatií a bez

přítomnosti bolestivé diabetické polyneuropatie. Podmínkou pro zařazení do skupiny PDPN byla přítomnost chronické (déle než tři měsíce) periferní jisté neuropatické bolesti podle aktualizovaných kritérií IASP (International Association for the Study of Pain), a to v době vstupu do studie popřípadě před nasazením léčby na neuropatickou bolest (Finnerup et al., 2016). Tíže neuropatické bolesti byla pacientem kvantifikována na 11bodové numerické škále intenzity bolesti (NRS), kdy pacient verbálně hodnotí svou bolest číslem od 0 do 10 (0: žádná bolest, 10: nejhorší bolest, jakou si pacient umí představit). Byla hodnocena průměrná intenzita bolesti v posledním týdnu před vstupem do studie. Pacienti dle této intenzity bolesti byli rozděleni do tří skupin: hodnota 0 (bez neuropatické bolesti), hodnoty 1–3 (mírná bolest), hodnoty 4–10 (střední (4–6) a těžká bolest (7–10)).

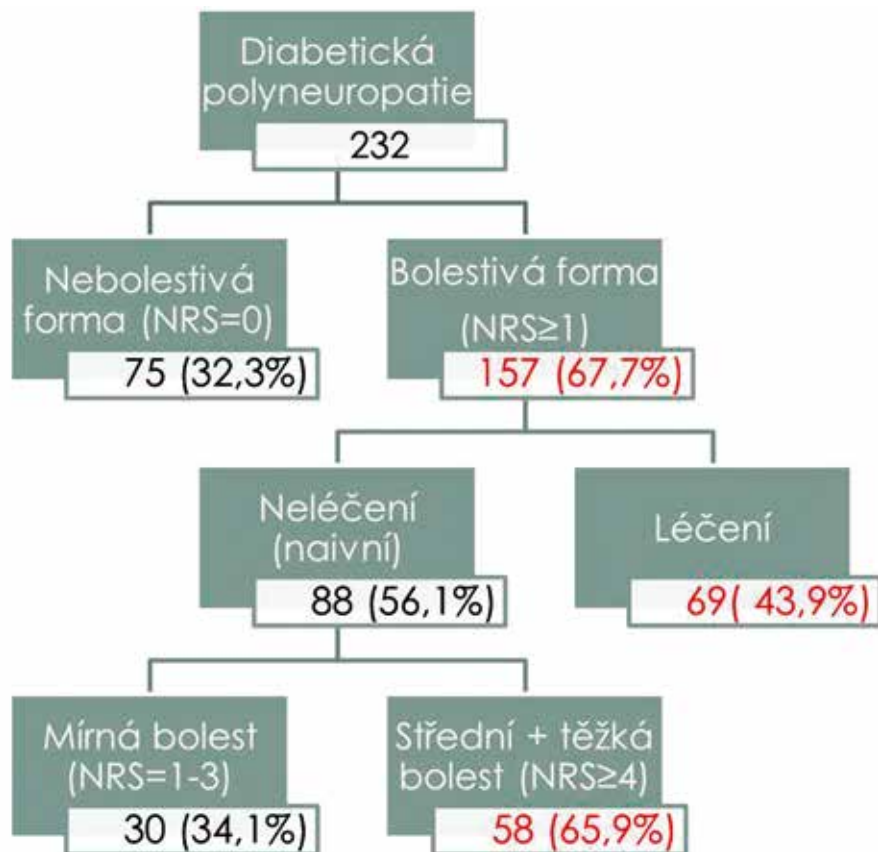
Dále bylo analyzováno, zda pacienti se střední a těžkou bolestí (pacienti s NRS 4 a více jsou považováni za kandidáty k zahájení léčby bolesti) měli nasazenu léčbu na neuropatickou bolest (Bednařík et al., 2012). Pokud léčba nebyla nasazena, byli pacienti označeni za naivní. U pacientů, kteří při vstupu do studie měli nasazenu léčbu na neuropatickou bolest, byl retrospektivně hodnocen efekt této léčby a byli rozděleni na respondéry (pacienti, kteří popsali snížení intenzity neuropatické bolesti alespoň o 30% ve srovnání s intenzitou bolesti před nasazením medikace) a nonrespondéry (bez adekvátní odezvy na léčbu bolesti). U léčných pacientů byla podrobněji analyzována analgetická medikace co do typu a dávky a vyhodnoceno, zda se lišila skupina respondérů a nonrespondérů.

Výsledky

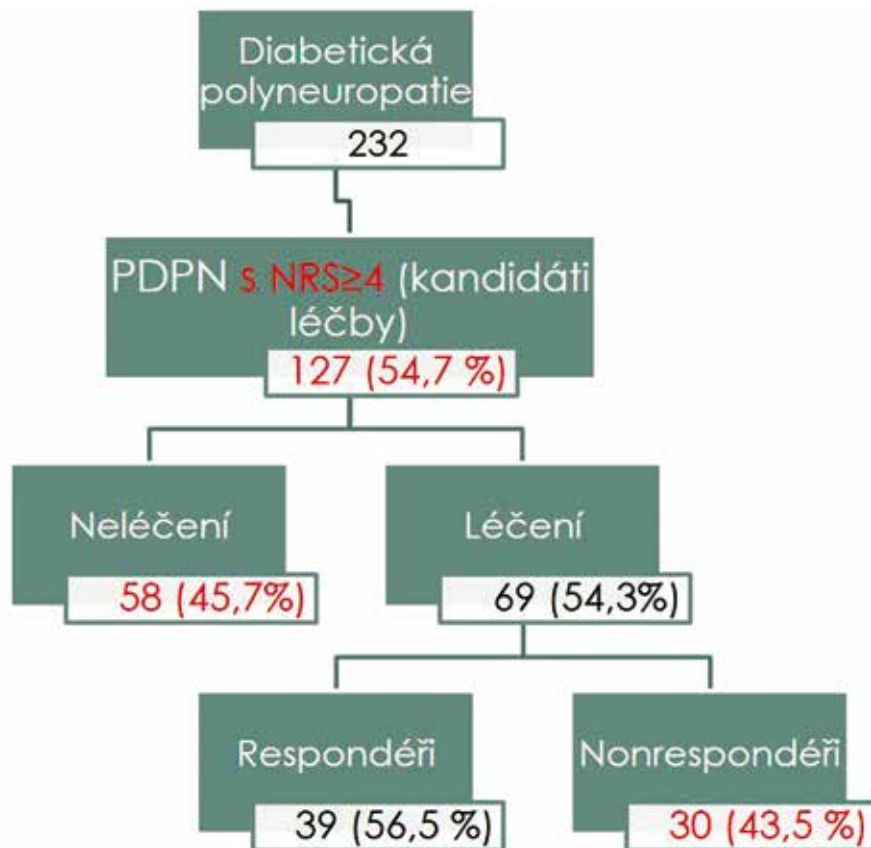
Z 258 vyšetřených pacientů bylo do studie zařazeno celkem 232 pacientů s diabetickou polyneuropatií (92 žen a 140 mužů, medián věku 63 let, věkový rozsah 21–87 roků). Deset pacientů nesplnilo kritéria pro DPN, 16 pacientů nebylo zařazeno na základě vylučujících kritérií. Bolestivá forma diabetické polyneuropatie byla přítomna u 67,7% pacientů, ne bolestivá diabetická polyneuropatie byla u 32,3% (obrázek 1). Neléčeno (naivní pacienti) bylo 56,1% pacientů s PDPN, z nich 65,9% mělo střední či těžkou bolest (tedy byli kandidáti k léčbě bolesti). Střední či těžkou bolest (NRS ≥ 4) udávalo celkem 54,7% pacientů s DPN, z nich bylo léčeno 54,3% (45,7% bylo naivních). Z léčných pacientů 43,5% bylo nonrespondérů k léčbě, respondérů bylo 56,5% (obrázek 2).

Základní charakteristika podskupin pacientů s bolestivou diabetickou polyneuropatií (respondéři, nonrespondéři, naivní) je uvedena

Obř. 1. Výskyt PDPN v souboru pacientů s DPN



Obř. 2. Výskyt PDPN s NRS ≥ 4 v souboru pacientů s DPN a její léčba



Tab. 1. Základní charakteristiky podskupin pacientů s bolestivou diabetickou polyneuropatií

Parametry		Respondéři N = 39	Nonrespondéři N = 30	Naivní N = 88	P
Věk (roky)		62,8 (41,8; 77,9)	60,0 (33,9; 72,1)	65,5 (37,1; 78,1)	0,228
Pohlaví	Ženy	14 (35,9 %)	15 (50,0 %)	41 (46,6 %)	0,440
	Muži	25 (64,1 %)	15 (50,0 %)	47 (53,4 %)	
Typ diabetu	Typ 1	3 (7,7 %) ^a	12 (40,0 %) ^b	19 (21,6 %) ^{ab}	0,006
	Typ 2	36 (92,3 %)	18 (60,0 %)	69 (78,4 %)	
Trvání diabetu (roky)		10,0 (1,0; 35,0) ^a	13,5 (1,0; 36,0) ^{ab}	15,0 (3,0; 33,0) ^b	0,014
Trvání PDPN (roky)		5,0 (1,0; 15,0) ^{ab}	6,0 (1,0; 20,0) ^a	3,0 (0,5; 13,0) ^b	0,017
Současná intenzita bolesti (NRS 0-10)		2,2 ± 2,2 ^a	5,2 ± 2,4 ^b	2,8 ± 2,2 ^a	< 0,001
Odpověď na analgetickou medikaci (zlepšení v NRS)		4,2 ± 1,8 ^a	0,5 ± 0,8 ^b	0,0 ± 0,0 ^c	< 0,001

Kontinuální parametry jsou vyjádřeny jako medián (5.–95. percentil) nebo průměr ± SD. Kategoriální parametry jsou vyjádřeny jako absolutní a relativní frekvence.

P – srovnání podskupin pacientů (Kruskal-Wallis test pro kontinuální proměnné, Fisherův exaktní test pro kategoriální proměnné); post-hoc test: a, b, c – stejná písmena u podskupin znamenají, že není statistický rozdíl mezi podskupinami v daném řádku

Tab. 2. Analýza medikace bolesti (typ preparátu a dávka) u léčených pacientů

Typ preparátu/dávka	Léčení (N = 63)	Respondéři (N = 38)	Nonrespondéři (N = 25)	P
Monoterapie	48 (76,2 %)	28 (73,7 %)	20 (80 %)	0,564
Polyterapie (2–4 preparáty)	15 (23,8 %)	10 (26,3 %)	5 (20 %)	
Gabapentin	34 (54,0 %)	20 (52,6 %)	14 (56,0 %)	0,793
dávka (mg)	840 ± 450	890 ± 470	770 ± 420	0,469
Pregabalin	13 (20,6 %)	7 (18,4 %)	6 (24,0 %)	0,592
dávka (mg)	340 ± 190	385 ± 210	290 ± 150	0,400
Duloxetin	7 (11,1 %)	6 (15,8 %)	1 (4,0 %)	0,145
Amitriptylin	2 (3,2 %)	2 (5,3 %)	0 (0 %)	0,244
Tramadol	10 (15,9 %)	7 (18,4 %)	3 (12,0 %)	0,495
Silné opioidy	3 (4,8 %)	3 (7,9 %)	0 (0 %)	0,150
Jiné (clonazepam, venlafaxin, nesteroidní antirevmatika, kys. thioktová)	17 (27,0 %)	11 (28,9 %)	6 (24,0 %)	0,665

Kontinuální parametry jsou vyjádřeny jako průměr ± SD. Kategoriální parametry jsou vyjádřeny jako absolutní a relativní frekvence.

P – srovnání podskupin respondéři a nonrespondéři (t test pro kontinuální parametry, chí-kvadrát test pro kategoriální parametry).

v tabulce 1. Podskupiny se nelišily věkem či zastoupením pohlaví, mezi nonrespondéry bylo větší zastoupení diabetiků 1. typu ve srovnání s respondéry. Délka trvání diabetu byla nejdelší u naivních pacientů (medián 15 let), tyto pacienti však měli nejkratší délku trvání PDPN (medián 3 roky). Průměrná intenzita bolesti dle NRS dosahovala u nonrespondérů 5,2, u respondérů 2,2, průměrný pokles intenzity bolesti po nasazení medikace byl u nonrespondérů 0,5, u respondérů 4,2 (na škále NRS). Průměrná intenzita bolesti před nasazením medikace byla obdobná u respondérů i nonrespondérů (7,8 resp. 7,0).

Podrobná analýza léčby neuropatické bolesti je obsažena v tabulce 2, byla provedena u 63 pacientů s nasazenou léčbou na PDPN, 6 pacientů bylo z této analýzy vyloučeno, protože pocházelo z německých center a v dokumentaci nebyl podrobný záznam o analgetické medi-

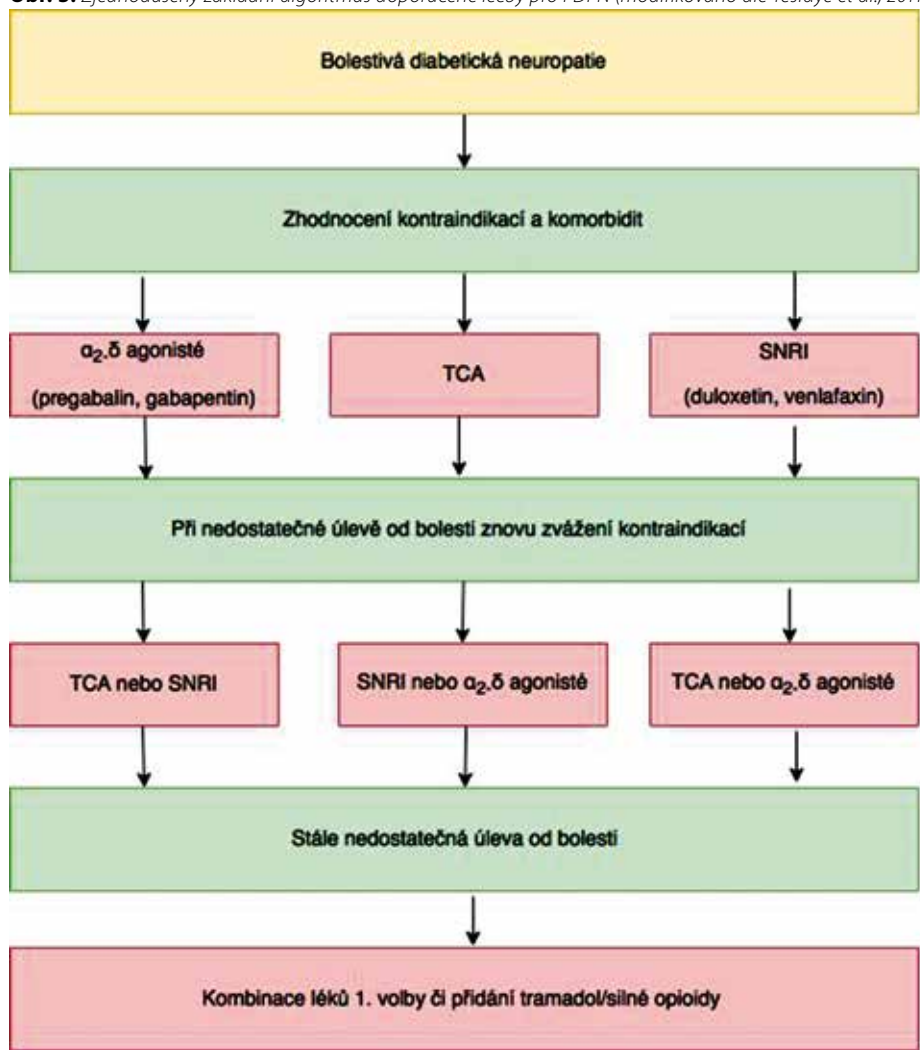
kaci. U léčených pacientů převažovala léčba bolesti jedním preparátem (76,2 % pacientů), a to jak u respondérů, tak i u nonrespondérů. Nejčastěji nasazenými léky pro léčbu bolesti byly gabapentin (užívalo jej 54,0 % léčených pacientů) a dále pregabalin (20,6 % léčených pacientů). Mezi další častěji užívané preparáty patřil duloxetin (11,1 %) a tramadol (15,9 %). Užívání amitriptylinu a silných opioidů nebylo časté (3,2 % resp. 4,8 % z léčených pacientů). Léčba se signifikantně nelišila co do volby nejčastěji užívaných preparátů a jejich dávků ve skupině respondérů a nonrespondérů.

Další analýzy provedených vyšetření na tomto souboru pacientů jsou uvedeny v článku Raputová et al. (2017).

Diskuze

Tato studie popisuje výskyt PDPN u pacientů s DPN, analyzuje léčbu neuropatické bolesti

a hodnotí odezvu na tuto léčbu. V našem souboru se PDPN vyskytovala u 67,7 % pacientů, přičemž v průměru se dle dostupných literárních údajů tato hodnota pohybuje kolem 50 % u pacientů s DPN (Tesfaye et al., 2011). Vyšší výskyt PDPN v našem souboru lze vysvětlit tím, že se nejednalo o populační studii, ale o studii zaměřenou na neuropatickou bolest, a tudíž do studie byli častěji referováni pacienti s PDPN, kteří také ochotněji akceptovali účast ve studii ve srovnání s nebolestivými diabetickými pacienty. Ve skupině pacientů s PDPN (NRS≥1) dominovali (80,9 %) pacienti se střední a těžkou bolestí (NRS≥4), tedy ti pacienti, kde bychom očekávali, že budou mít nasazenu analgetickou léčbu. Ve studiích je uváděno, že pacienti s PDPN převážně popisují střední až těžkou bolest, a to 80–83 % pacientů, což je identické s naším zjištěním (Davies et al., 2006; Wu et al., 2007). Z dosud provedených studií vyplývá, že pacienti s PDPN jsou často neadekvátně léčeni a nemají nasazenu analgetickou medikaci, přičemž podíl neléčených pacientů se udává 35–39 % (Daousi et al., 2006; Daousi et al., 2004). Dle naší studie téměř polovina pacientů (45,7 %) se střední a těžkou neuropatickou bolestí neměla nasazenu léčbu na bolest a jen 30,7 % (39 ze 127 pacientů) udávalo adekvátní odpověď na léčbu (byli klasifikováni jako respondéři). Důvodů pro nízký počet léčených pacientů s PDPN může být více: pacienti své potíže neudávají spontánně lékaři a lékař se na ně nezeptá (toto považujeme za hlavní důvod v našem souboru, kde pacienti byli odesíláni převážně od diabetologů), pacient nechce užívat další léky a raději bolest toleruje (jedná se často o polymorbidní pacienty s polypragmázií), pacient v minulosti měl nasazenu léčbu na bolest, ale tato vedla k nežádoucím účinkům a k vysazení medikace, nebo pacient má doporučenou medikaci, ale je špatná compliance pacienta (léky neužívá). U pacientů dominovala léčba jedním preparátem (76,2 %), což je ideální stav, pokud je dobrá terapeutická odpověď. V případě, že není dostatečný efekt monoterapie při použití dostatečných terapeutických dávek léků, je však nutno přidat další preparát. Převažovala léčba preparáty gabapentin a pregabalin, což je pozitivní zjištění, protože tyto α2-δ agonisté jsou považováni za léky první volby v léčbě PDPN (Bednařík et al., 2012). Z dalších léků, které jsou označeny jako léky 1. volby u PDPN, duloxetin užívalo 11,1 % pacientů, amitriptylin užívalo 3,2 % pacientů a venlafaxin 1,6 %. Z opioidů, které jsou považovány za léky 2. volby u PDPN,

Obr. 3. Zjednodušený základní algoritmus doporučené léčby pro PDPN (modifikováno dle Tesfaye et al., 2011)

TCA – tricyklická antidepressiva; SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

Tab. 3. Léky 1. volby pro léčbu PDPN – doporučená dávka, kontraindikace (modifikováno dle Tesfaye et al., 2011)

Preparát	Doporučená denní dávka pro léčbu PDPN	Kontraindikace	Ostatní faktory
Tricyklická antidepressiva	25–75 mg	Glaukom Ortostatická hypotenze Kardiovaskulární onemocnění Nestabilita a pády	Přírůstek hmotnosti
Gabapentin	900–3 600 mg	Otoky	Přírůstek hmotnosti
Pregabalin	300–600 mg	Otoky	Přírůstek hmotnosti
Duloxetin	60–120 mg	Jaterní onemocnění	
Venlafaxin	150–225 mg	Opatrnost u kardiovaskulárních onemocnění	

byl užíván nejčastěji slabý opioid tramadol, a to v kombinované terapii s jinými preparáty (jen 1 pacient užíval tramadol v monoterapii). Užívání silných opioidů se vyskytovalo zřídka (1x morfin, 1x hydromorfon, 1x buprenorfin). Překvapivé bylo relativně časté užívání klonazepamu (celkem u 11 pacientů), a to převážně v kombinaci s jinými léky. Klonazepam nepatří mezi léky doporučené k léčbě PDPN, je předepisován zřejmě pro svůj anxiolytický a sedativní účinek, i když jeho dlouhodobé

užívání může vést k závislosti. Průměrné denní dávky gabapentinu se pohybovaly v našem souboru mezi 800–900 mg, u pregabalinu 300–400 mg, což jsou u obou preparátů dávky na dolní doporučené hranici. Užívané dávky se významně nelišily u respondérů a nonrespondérů. Gabapentin má doporučenou dávku pro léčbu neuropatické bolesti 900–3 600 mg/den, pregabalin 300–600 mg/den (Teskfaye et al., 2011). Populační anglická studie udává, že 43,5 % pacientů s PDPN bylo léčeno antidepressivy,

17,4 % antikonvulziv, 39 % opiátů, tato studie však byla provedena v letech 1998–2004 a lze předpokládat, že od té doby se léčba PDPN změnila (Daousi et al., 2006).

Byly vypracovány standardy a doporučení pro léčbu neuropatické bolesti včetně PDPN. V České republice byl vyvinut klinický standard pracovní skupinou České neurologické společnosti a Společnosti pro studium a léčbu bolesti (Bednařík et al., 2012). Hlavní doporučení byla adaptována z klíčových mezinárodních doporučení, vytvořených EFNS (European Federation of Neurological Societies) (Attal et al., 2010) a the Neuropathic Pain Special Interest Group – součásti The International Association for the Study of Pain (Dworkin et al., 2007). V tomto standardu mezi léky 1. volby pro léčbu PDPN patří α -2- δ agonisté (modulátory α -2- δ podjednotky kalciových kanálů: pregabalin, gabapentin), TCA (tricyklická antidepressiva: amitriptylin nebo nortriptylin, imipramin, klomipramin), SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu: duloxetin, venlafaxin). K lékům 2. volby (při neúčinnosti, nesnášenlivosti či nemožnosti použít léky 1. volby) patří tramadol a silné opioidy (morfin, fentanyl, oxykodon), které lze užívat samostatně či v kombinaci s léky 1. volby. Za léky třetí volby (při neúčinnosti, nesnášenlivosti či nemožnosti použít léky 1. a 2. volby) jsou považována další antiepileptika (karbamazepin, fenytoin), antagonisté NMDA receptorů (dextrometorfan) a kyselina thioktová (Bednařík et al., 2012). Zjednodušený základní algoritmus doporučené léčby pro PDPN je uveden na obrázku 3. Léčbu PDPN začínáme vždy lékem ze skupiny 1. volby, výběr preparátu se odvíjí od komorbidit pacienta a kontraindikací (tabulka 3). Při neúčinnosti zavedené medikace (obvykle zmírnění bolesti o méně než 30 %) provedeme záměnu za jiný lék 1. volby, v případě částečné účinnosti zavedené léčby (intenzita bolesti zůstává $\geq 4/10$) přidáme ke stávající medikaci další lék 1. volby nebo lék 2. volby (opioid). Za vhodné kombinace léků v léčbě neuropatické bolesti se považuje: tramadol/silné opioidy (morfin, oxykodon) v kombinaci s TCA, tramadol/silné opioidy (morfin, oxykodon) v kombinaci s gabapentinem či pregabalinem, venlafaxin v kombinaci s gabapentinem, gabapentin v kombinaci s TCA. Kromě symptomatické farmakologické léčby PDPN je důležitá optimální kontrola diabetu, úprava životního stylu (dieta, cvičení) a léčba kardiovaskulárních rizikových faktorů. Za jedinou patogeneticky orientovanou

léčbu se považuje v případě PDPN kyselina thioktová (což je kyselina α -lipoová) (Tesfaye et al., 2011; Ziegler, 2009). Vzhledem k tomu, že neuropatická bolest je velmi heterogenní s podílem různých patofyziologických mechanismů, tak se do budoucna předpokládá, že volba vhodného preparátu pro léčbu této bolesti se bude řídit subtypem neuropatické bolesti, který bude určen na základě stanovení senzitivního profilu (Baron et al., 2009; Baron et al., 2017). Nicméně Holbech a spol. ve své práci prokázali zatím omezený přínos senzitivního profilu bolesti pro predikci odpovědi na léčbu daným preparátem (Holbech et al., 2016). Tato problematika bude vyžadovat ještě další studie a analýzy.

Závěr

Léčba bolestivé diabetické polyneuropatie nebyla uspokojivá (46% pacientů se střední a těžkou bolestí nemělo nasazenu léčbu pro neuropatickou bolest, špatná odpověď na léčbu neuropatické bolesti byla prokázána u 44% léčených pacientů).

V léčbě neuropatické bolesti převažovala monoterapie (76% pacientů), nejčastěji užívanými preparáty byly gabapentin (54% pacientů) a pregabalin (21%), což je v souladu s aktuálními doporučeními.

Práce byla podpořena projektem institucionální podpory FN Brno MZ ČR – RVO (FNBr – 65269705) a projektem specifického výzkumu MUNI/A/1028/2016 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě.

Literatura

1. Ambler Z. Bolestivé diabetické neuropatie. *Neurol. praxi* 2012; 13(1): 17–20.
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(9): 1113–1123.
3. Baron R, Tölle TR, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic

neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain* 2009; 146(1–2): 34–40.

4. Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G, Finnerup NB, Haanpää M, Hansson P, Hüllemann P, Jensen TS, Freynhagen R, Kennedy JD, Magerl W, Mainka T, Reimer M, Rice AS, Segerdahl M, Serra J, Sindrup S, Sommer C, Tölle T, Vollert J, Treede RD. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain* 2017; 158(2): 261–272.
5. Bednařík 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(1): 93–101.
6. Daousi C, Benbow SJ, Woodward A, MacFarlane IA. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population. *Diabet Med* 2006; 23(9): 1021–1024.
7. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004; 21(9): 976–82.
8. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(7): 1518–1522.
9. 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(3): 237–251.
10. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fisher MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ; American Academy of Neurology; American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; 64(2): 199–207.
11. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmikko T, Raja SN, Rice AS, Serra J, Smith BH, Treede RD, Jensen TS. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016; 157(8): 1599–1606.
12. Holbech JV, Bach FW, Finnerup NB, Jensen TS, Sindrup SH. Pain phenotype as a predictor for drug response in painful polyneuropathy—a retrospective analysis of data from controlled clinical trials. *Pain* 2016; 157(6): 1305–1313.
13. Raputova J, Šrotová I, Vlčková E, Sommer C, Üçeyler N, Birklein F, Rebhorn C, Rittner HL, Adamová B, Kovalova I, Králíková N, Kvapilova E, Forer L, Belobradkova J, Olsovsky J, Weber P, Dusek L, Jarkovsky J, Bednařík J. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross sectional observational study. *Pain* 2017; 158(12): 2340–2353.
14. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür IC, Braune S, Flor H, Hugel V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C,

Rolke C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006; 123: 231–243.

15. Šrotová I, Vlčková E, Straková J, Kincová S, Adamová B, Dušek L, Jarkovský J, Bednařík J. Validace české verze komplexního protokolu kvantitativního testování senzitivity. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(4): 442–452. (a)
16. Šrotová I, Vlčková E, Straková J, Kincová S, Ryba L, Dušek L, Adamová B, Bednařík J. Validace české verze Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSIcz). *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(1): 45–56. (b)
17. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–93.
18. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M, Vinik AI, Boulton AJ; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(7): 629–638.
19. Vollert J, Maier C, Attal N, Bennett DLH, Bouhassira D, Enax-Krumova EK, Finnerup NB, Freynhagen R, Gierthmühlen J, Haanpää M, Hansson P, Hüllemann P, Jensen TS, Magerl W, Ramirez JD, Rice ASC, Schuh-Hofer S, Segerdahl M, Serra J, Shillo PR, Sindrup S, Tesfaye S, Themistocleous AC, Tölle TR, Treede RD, Baron R. Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *Pain* 2017; 158(8): 1446–1455.
20. Vlčková E, Šrotová I. Vyšetření senzitivity. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(4): 402–418.
21. Wu EQ, Borton J, Said G, Le TK, Monz B, Rosilio M, Avoinet S. Estimated prevalence of peripheral neuropathy and associated pain in adults with diabetes in France. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(9): 2035–2042.
22. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes Care* 2009; 32(Suppl. 2): S414–419.
23. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009; 10(2): 393–400.

Článek je převzatý z

Neurol. praxi 2017; 18(6): 408–414

doc. MUDr. Blanka Adamová, Ph.D.

Neurologická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
adamova.blanka@fnbrno.cz

