

Στρατηγική θεραπευτικής αντιμετώπισης της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας

Τ.Π. Διδάγγελος

Περίληψη

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας αποτελεί τις περισσότερες φορές μία πρόκληση και ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα για τον κλινικό γιατρό. Από την πλευρά του ασθενούς αποτελεί μία χρόνια βασανιστική επιπλοκή του Σακχαρώδους Διαβήτη με πολλές επιπτώσεις στην ποιότητα της καθημερινής ζωής του, στις δραστηριότητές του και στην ψυχική διάθεσή του. Το σύνδρομο της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας εμφανίζεται στο 13-26% των ασθενών. Η επίτευξη και διατήρηση του άριστου μεταβολικού ελέγχου αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου. Επιπρόσθετα, νεότερες φαρμακευτικές ουσίες από τις κατηγορίες των νεότερων αντιεπιληπτικών και αντικαταθλιπτικών έχουν συμβάλει σημαντικά στη συμπτωματική θεραπευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου. Ακόμη, πολλά νεότερα φάρμακα έχουν εμφανιστεί και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας.

Ο νευροπαθητικός πόνος αποτελεί για τον ασθενή μία χρόνια βασανιστική και δύσκολη στην αντιμετώπισή της επιπλοκή του Σακχαρώδους Διαβήτη. Μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την καθημερινή ζωή του ασθενούς προκαλώντας αιϋπνία, κατάθλιψη, απώλεια βάρους και δυσκολία να αντεπεξέλθει το άτομο στις καθημερινές δραστηριότητές του. Με άλλα λόγια μειώνει σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής του ατόμου¹.

Ο χρόνιος νευροπαθητικός πόνος έχει ορισθεί ως ο πόνος, ο οποίος αρχίζει ή προκαλείται από μία πρωτοπαθή εστία ή δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος². Η πρώτη περιγραφή του διαβητικού νευροπαθητικού πόνου θεωρείται ότι πραγματοποιήθηκε από τον Ravy το 1887, ο οποίος παρατήρησε ότι είχε καυστικό χαρακτήρα με νυκτερινή επιδείνωση, χωρίς διαστήματα ύφεσης³.

Επιδημιολογία επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας

Με τον όρο Διαβητική Νευροπάθεια νοείται μία ομάδα κλινικών συνδρόμων, τα οποία είτε το καθένα από μόνο του, είτε σε συνδυασμό μεταξύ τους προσβάλλουν διαφορετικά τμήματα του νευρικού συστήματος. Με τον ανωτέρω ορισμό καθίσταται σαφές ότι η επιπλοκή της διαβητικής νευροπάθειας δεν αποτελεί μία ενιαία κλινική οντότητα, όπως οι άλλες δύο ειδικές επιπλοκές του διαβήτη, η αμφιβληστροειδοπάθεια και η νεφροπάθεια¹. Η δια-

Διαβαλκανικό Τμήμα,
Α' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ,
ΠΓ Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ»
Θεσσαλονίκη

βητική νευροπάθεια είναι η επιπλοκή με τον μεγαλύτερο επιπολασμό μεταξύ των διαβητικών επιπλοκών. Αναφέρεται ότι ο επιπολασμός της διαβητικής νευροπάθειας είναι 45-50% στα άτομα με ΣΔ έναντι 25-30% της αμφιβληστροειδοπάθειας και 20% της νεφροπάθειας⁴. Η Επώδυνη Διαβητική Περιφερική Νευροπάθεια (ΕΔΠΝ) προσβάλλει περίπου το 30% του διαβητικού πληθυσμού⁵. Σε ανασκόπηση στην οποία συμπεριελήφθησαν μελέτες από το 1966 μέχρι και το 2007 ο επιπολασμός του πόνου ήταν 10% έως 20% στους ασθενείς με ΣΔ και από 40% έως 50% στους ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια⁶. Σε άλλη μελέτη αναφέρεται ότι η συχνότητα της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας ήταν 20% έως 24% σε ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια και αποτέλεσε αιτία εμφάνισης διαταραχών του ύπνου, κατάθλιψης και σημαντικής μείωσης της ποιότητας ζωής των ατόμων αυτών⁷. Στην πρόσφατη μελέτη MONICA/KORA που πραγματοποιήθηκε στο Augsburg της Γερμανίας ο επιπολασμός της επώδυνης πολυνευροπάθειας ήταν 13,3% στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη, 8,7% στα άτομα με διαταραχή της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη, 4,2% στα άτομα με δυσγλυκαιμία και 1,2% στα άτομα με φυσιολογική τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη⁸. Από τα ανωτέρω καθίσταται σαφές ότι η πρώτη εκτίμηση και κλινική εξέταση για νευροπάθεια του ασθενούς με ΣΔΤ2 (πέραν και του άγνωστου χρόνου έναρξης του ΣΔΤ2) πρέπει να γίνεται ταυτόχρονα με την εμφάνιση της υπεργλυκαιμίας. Πιθανόν η νευροπάθεια να αποτελεί την πρώτη επιπλοκή που μπορεί να παρατηρηθεί στη διάρκεια του διαβήτη και η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση να είναι ζωτικής σημασίας για τον ασθενή⁹.

Ταξινόμηση – κλινικές εκδηλώσεις Επώδυνης Διαβητικής Περιφερικής Νευροπάθειας

Ο νευροπαθητικός πόνος στην ΕΔΠΝ παρατηρείται κυρίως στο πλαίσιο της «κλασικής» μορφής της νευροπάθειας, η οποία είναι συνδυασμός της χρόνιας συμμετρικής αισθητικοκινητικής πολυνευροπάθειας και της νευροπάθειας του αυτονόμου νευρικού συστήματος, οι οποίες συνήθως συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή. Η ταξινόμηση των διαφόρων μορφών επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας, όπως έχει προταθεί από τον Boulton¹⁰, φαίνεται στον πίνακα 1.

Οι εστιακές και πολυεστιακές μορφές καθώς και η οξεία ινσουλινική νευρίτιδα μπορούν να θεωρηθούν ως δυνητικά αναστρέψιμες μορφές νευ-

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των μορφών επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας

Εστιακή και πολυεστιακή επώδυνη νευροπάθεια

- Παραλύσεις κρανιακών νεύρων (συσυγγίες III, VI)
- Στελεχιαίες ριζονευροπάθειες
- Νευροπάθεια μηριαίου νεύρου (διαβητική μυατροφία)
- Σύνδρομο παγίδευσης νεύρων (μέσο, ωλένιο, περωναίο)

Γενικευμένη συμμετρική επώδυνη νευροπάθεια

- Οξεία αισθητική νευροπάθεια (πάντοτε επώδυνη)
- Χρόνια διάχυτη συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια
- Χρόνια διάχυτη συμμετρική αισθητική πολυνευροπάθεια

ροπάθειας και ακολουθούν μία σαφώς καθορισμένη πορεία με σχετικά οξεία έναρξη και κατά το μάλλον ή ήττον πλήρη αποκατάσταση σε 6-18 μήνες. Συχνά υπάρχουν ήδη κατά την αρχική διάγνωση του ΣΔ, μπορούν όμως να εμφανιστούν και σε οποιοδήποτε στάδιο¹¹. Δεν έχουν σχέση με το επίπεδο της μεταβολικής ρύθμισης του διαβήτη, ούτε με τη διάρκειά του. Είναι όμως συχνότερες στα άτομα με ΣΔ.

Νευροπάθεια μικρών ινών

Ιδιαίτερη μορφή επώδυνης νευροπάθειας αποτελεί η νευροπάθεια των μικρών ινών. Προσβάλλει τις μικρές εμμύελες νευρικές ίνες Αδ και τις αμύελες C. Προκαλεί αισθητικές διαταραχές και συμπτωματολογία από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Ο νευροπαθητικός πόνος στη μορφή αυτή της νευροπάθειας περιγράφεται με τον ιδιαίτερα χαρακτηριστικό όρο ως «φλεγόμενα άκρα» και είναι ιδιαίτερα βασανιστικός. Αυτή η μορφή της διαβητικής νευροπάθειας έχει παρατηρηθεί στο 30% των ασθενών με επώδυνη νευροπάθεια¹².

Το σύνδρομο έχει περιγραφεί σε άτομα ηλικίας 20-30 χρόνων με ΣΔ τύπου 1, ιδίως γυναίκες, και μπορεί να συνδυάζεται με ιρίτιδα, γι' αυτό και έχει πιθανολογηθεί η ύπαρξη αυτοάνοσου μηχανισμού. Από το αυτόνομο νευρικό σύστημα μπορεί να υπάρχουν ορθοστατική υπόταση, διαταραχές εφίδρωσης, γαστροπάρεση, διάρροια, αρθροπάθεια Charcot και ανάπτυξη νευροπαθητικών ελκών στα πόδια. Οι δοκιμασίες του αυτονόμου νευρικού συστήματος σε αυτές τις περιπτώσεις είναι παθολογικές. Οι αισθητικές ποσοτικές δοκιμασίες του πόνου και του θερμού είναι παθολογικές, λόγω της βλάβης των μικρών ινών, ενώ οι δοκιμασίες παλλαισθησίας και αίσθησης αφής με μικροϊνίδια μπορεί να διατηρούνται ακόμη και φυσιολογικές, γιατί διατηρείται η λειτουργία των μακρών ινών. Η

μορφή αυτή μπορεί να εξελιχθεί γρήγορα σε βαριά μορφή νευροπάθειας.

Κλινικές εκδηλώσεις Επώδυνης Διαβητικής Νευροπάθειας

Ο νευροπαθητικός πόνος σε διάφορες διαβαθμίσεις είναι το πλέον χαρακτηριστικό κλινικό σύμπτωμα και αποτελεί ένα από τα κύρια προβλήματα του ασθενούς στις περιπτώσεις αυτές. Μπορεί να έχει χαρακτηρη καυστικό, νυγμώδη, έντονα κνησμώδη, διαξιφιστικό, να είναι οξύς, να προκαλεί αίσθημα θερμότητας, αίσθηση ηλεκτρικού ρεύματος και αιμωδίες.

Η Διαβητική Περιφερική Νευροπάθεια (ΔΠΝ) προσβάλλει περίπου το 30% του διαβητικού πληθυσμού⁵. Στην πλειονότητα των ασθενών αυτών η ΔΠΝ μπορεί να διαδράμει σιωπηλά ή και με ελάχιστες ενοχλήσεις από τα πόδια. Πολλές φορές διαπιστώνεται στην καθ' ημέρα κλινική πράξη σε ασθενείς με πτωχή μεταβολική ρύθμιση και μεγάλη χρονική διάρκεια του διαβήτη, να παρουσιάζουν τελείως αναίσθητα άκρα σε οποιοδήποτε ερέθισμα χωρίς αυτό να έχει γίνει αντιληπτό από τους ίδιους. Σε όλους τους τύπους της νευροπάθειας, ο νευροπαθητικός πόνος χαρακτηρίζεται από τον συνδυασμό της ελαττωμένης αισθητικότητας (αρνητικά σημεία εμφάνισης πόνου) και του πόνου (θετικά σημεία εμφάνισης πόνου). Εντοπίζεται κυρίως στα κάτω άκρα, ανακουφίζεται με το περπάτημα, ενώ επιδεινώνεται χαρακτηριστικά κατά τη νύκτα, αλλά και μετά από καταπόνηση και όταν ο ασθενής είναι κουρασμένος¹³. Εκτός του πόνου μπορεί να παρουσιαστούν και άλλα ενοχλήματα στα κάτω άκρα, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν δυσαισθησίες, αλλοδυνία (ερέθισμα που φυσιολογικά δεν προκαλεί ενόχληση, στα άτομα αυτά είναι ιδιαίτερα επώδυνο) και υπεραισθησίες (ερεθίσματα που προκαλούν ελάχιστη ενόχληση φυσιολογικά, μπορούν να προκαλέσουν δυνατό πόνο στα άτομα αυτά). Ο ασθενής, χαρακτηριστικά, δεν ανέχεται την επαφή των κλινοσκεπασμάτων κατά τη νύκτα και βγάζει τα πόδια του έξω από αυτά. Ακόμη, ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε αυτόματο (συνεχή ή διακοπτόμενο) και προκλητό. Δυνατόν να εμφανίζονται την ίδια χρονική στιγμή στον ίδιο ασθενή περισσότερες της μιας μορφές πόνου.

Παθογένεια νευροπαθητικού πόνου σε ΕΔΠΝ

Η παθογένεια της ΕΔΠΝ είναι πολύπλοκη

Πίνακας 2. Παθογενετικοί μηχανισμοί νευροπαθητικού πόνου

- Έκτοπη παραγωγή νευρικών ώσεων από τις μικρές ίνες C και Ad
- Μη φυσιολογική μεταφορά των ερεθισμάτων εντός του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος
- Παραγωγή έκτοπων ερεθισμάτων από τα γάγγλια των οπισθίων ριζών
- Ισχαιμία νεύρου

και πολυπαραγοντική. Πολλά σημεία παραμένουν αδιευκρίνιστα και χρήζουν περαιτέρω έρευνας. Συνοπτικά, οι μηχανισμοί οι οποίοι εμπλέκονται στην εμφάνιση του νευροπαθητικού πόνου φαίνονται στον πίνακα 2. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης για κάθε φαρμακευτική ουσία ξεχωριστά θα αναφερθούν στο κεφάλαιο της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Διαφορές μεταξύ ανώδυνης και επώδυνης ΔΠΝ

Η υπεργλυκαιμία και ιδιαίτερα οι μεγάλες διακυμάνσεις των επιπέδων γλυκόζης πιθανόν να παίζουν ρόλο στην εμφάνιση της επώδυνης ΔΠΝ. Όπως έχει παρατηρηθεί σε πιλοτική μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η 24ωρη καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης, οι ασθενείς με μεγάλες διακυμάνσεις των επιπέδων γλυκόζης παρουσίαζαν επώδυνη νευροπάθεια, ενώ οι ασθενείς με επίπεδα γλυκόζης σταθεροποιημένα, χωρίς μεγάλες διακυμάνσεις, παρουσίαζαν ανώδυνη νευροπάθεια¹⁴. Ακόμη, ιστολογική μελέτη των νεύρων, σε επώδυνη νευροπάθεια, έδειξε αφθονία τροφικών επινεύριων αγγείων, με σοβαρές ανωμαλίες, όπως μείωση των αρτηριολίων, οφιοειδή πορεία αρτηριολίων, αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις, φλεβικές διευρύνσεις και οφιοειδή πορεία φλεβών. Πιθανώς με τη διάνοιξη των αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων προκαλείται φαινόμενο υποκλοπής και ισχαιμία του νεύρου με αποτέλεσμα τον πόνο¹⁵.

Επίσης, μελέτη με βιοψίες δέρματος έδειξε ότι υπήρχε διαφορά στην πυκνότητα των νευρικών ινών ανάμεσα στην επώδυνη και την ανώδυνη νευροπάθεια¹⁶. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν διαφορές στην αντίληψη του πόνου στο επίπεδο του ΚΝΣ και συγκεκριμένα στον θάλαμο, ανάμεσα στην επώδυνη και την ανώδυνη νευροπάθεια¹⁷.

Σε πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε μεγαλύτερος βαθμός νευροπάθειας του αυτονόμου νευρικού συστήματος με τη μέθοδο της Φασματικής Ανάλυσης της Μεταβολητότητας της καρδιακής συ-

χνότητας σε ασθενείς με ΕΔΠΝ¹⁸. Σε παλαιότερη, ωστόσο, μελέτη με τη χρησιμοποίηση των κλασικών καρδιαγγειακών ανακλαστικών δοκιμασιών για τον έλεγχο της λειτουργίας του ΑΝΣ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στις τιμές των δοκιμασιών μεταξύ των ασθενών με επώδυνη και ανώδυνη ΔΠΝ¹⁹.

Διάγνωση επώδυνης ΔΠΝ

Ο πόνος είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της αίσθησης, του συναισθήματος και της συμπεριφοράς. Αρχίζει από το νευρικό σύστημα και περιλαμβάνει περίπλοκα χημικά και ηλεκτρικά σήματα. Συνέπεια των ανωτέρω είναι ότι η εύρεση του σημείου πρόκλησης του πόνου με τη μέτρηση χημικών ουσιών, με την καταγραφή της διαδρομής ηλεκτρικών ερεθισμάτων και με την απεικόνιση σωματικών δομών μπορεί να μην ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα.

Η διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου δεν απαιτεί εργαστηριακές εξετάσεις, ούτε πρέπει η θεραπεία να βασίζεται σε τέτοια ευρήματα. Σε πολλές από τις μορφές της ΕΔΠΝ, όπως προαναφέρθηκε, τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων είναι φυσιολογικά. Η απουσία, ωστόσο, παθολογικών εργαστηριακών εξετάσεων δεν σημαίνει κατ' ανάγκη ότι ο πόνος του ασθενούς είναι ψυχογενής ή προσπονητός, αλλά ότι μάλλον με τις σύγχρονες μεθόδους δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθούν οι μηχανισμοί εμφάνισης του χρόνιου πόνου. Άλλωστε στις περισσότερες των περιπτώσεων η διάγνωση της ΕΔΠΝ είναι μία διάγνωση εξ αποκλεισμού άλλων αιτιών νευροπαθητικού πόνου. Επιπρόσθετα, πολλές φορές στον ίδιο ασθενή και κατά την ίδια χρονική στιγμή μπορούν να εμφανισθούν περισσότερες μορφές πόνου, όπως πόνος από αρθρίτιδα ή κάποια άλλη αιτία.

Παρ' όλα αυτά ορισμένες εξετάσεις παίζουν σημαντικό ρόλο στη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου και αναφέρονται κατωτέρω. Η κλινική εξέταση του ασθενούς περιλαμβάνει ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό και ειδικό νευρολογικό ιστορικό προς αποκλεισμό άλλων αιτιών νευροπάθειας. Η διάγνωση της επώδυνης ΔΠΝ θα γίνει με βάση τα κατωτέρω:

- Ιστορικό και εκτίμηση του πόνου και των συμπτωμάτων
- Η νευρολογική εξέταση του ασθενούς περιλαμβάνει τα εξής:

A. Έλεγχος αισθητικότητας

Ο έλεγχος της αισθητικότητας πρέπει να περι-

λαμβάνει τις εξής δοκιμασίες

- εξέταση παλλαιοσθσίας
- εξέταση αίσθησης αφής
- εξέταση αίσθησης θέσης και κίνησης των μελών στον χώρο
- εξέταση αίσθησης πόνου
- εξέταση αίσθησης θερμοού-ψυχρού

B. Έλεγχος τενόντιων αντανάκλασεων

Γ. Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος

Δ. Ειδικές εξετάσεις [Μαγνητική απεικονιστική τομογραφία, Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), Λειτουργική Μαγνητική απεικονιστική τομογραφία (f MRI)]

E. Βιοψία νεύρου, βιοψία δέρματος

Υπάρχουν διάφορα πρωτόκολλα για τη διάγνωση της περιφερικής νευροπάθειας. Ένα από αυτά είναι το Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). Επίσης, για την εκτίμηση του πόνου υπάρχει το Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ) ή το Neuropathic Pain Symptoms Inventory (NPSI). Από τα διάφορα πρωτόκολλα προτείνεται να υπάρχει διαβαθμισμένη αριθμητική κλίμακα εκτίμησης του βαθμού του πόνου και όχι αναλογική οπτική κλίμακα, καθώς οι τελευταίες έχουν δείξει χαμηλή αναπαραγωγιμότητα.

Τα κατωτέρω ευρήματα πρέπει να κινητοποιήσουν τον κλινικό γιατρό να ψάξει για άλλες αιτίες νευροπάθειας εκτός από τον ΣΔ:

- Εμφανής ασυμμετρία στα κάτω άκρα των νευρολογικών εκδηλώσεων
- Κυρίως κινητικές διαταραχές, μονονευροπάθεια, βλάβη κρανιακών νεύρων
- Γρήγορη ανάπτυξη ή εξέλιξη των νευρολογικών εκδηλώσεων
- Επιδείνωση των νευρολογικών εκδηλώσεων παρά τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου
- Εμφάνιση συμπτωμάτων μόνο στα άνω άκρα
- Οικογενειακό ιστορικό μη-διαβητικής αιτιολογίας νευροπάθειας
- Η διάγνωση της νευροπάθειας να μην είναι δυνατόν να τεκμηριωθεί από την κλινική εξέταση.

Θεραπεία επώδυνης ΔΠΝ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της επώδυνης ΔΠΝ αποτελεί μία πρόκληση για τους κλινικούς γιατρούς, καθώς ο πόνος δεν ανταποκρίνεται ικανοποιητικά ακόμη και μετά από τη χορήγηση ισχυρών αναλγητικών όπως τα οπιοειδή. Οι στόχοι της θεραπευτικής αντιμετώπισης συνοψίζονται στον πίνακα 3.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της επώδυνης

Πίνακας 3. Θεραπεία επώδυνης ΔΠΝ

-
- Επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου
 - Αντιμετώπιση πόνου
 - Πρακτικές οδηγίες για αντιμετώπιση συμπτωμάτων ΔΝ
 - Εκπαίδευση για αποφυγή περαιτέρω εξέλιξης της επιπλοκής
-

ΔΠΝ πρέπει να είναι ολιστική και πρέπει να περιλαμβάνει εκτός από την επίτευξη άριστου γλυκαιμικού ελέγχου, αντιμετώπιση και όλων των άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα και η παχυσαρκία^{20,21}. Ακόμη, πρέπει να υπάρχει ψυχολογική υποστήριξη για τα άτομα αυτά και να αντιμετωπισθούν οι τυχόν συνυπάρχουσες παθήσεις όπως η κατάθλιψη, η αϋπνία και οι αγχώδεις διαταραχές. Η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να περιλαμβάνει και τη χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών για τη μείωση του πόνου. Οι ουσίες αυτές χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: σε αυτές που παρεμβαίνουν στους αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς της νευροπάθειας και σε αυτές που δρουν στη συμπτωματική αντιμετώπιση του πόνου.

A. Αιτιοπαθογενετική θεραπεία

Πρωταρχικός στόχος της αντιμετώπισης της ΕΔΠΝ είναι η επίτευξη του βέλτιστου μεταβολικού ελέγχου. Σε επτά προοπτικές, μεγάλης διάρκειας μελέτες έχουν εκτιμηθεί τα αποτελέσματα στην πρόληψη και εξέλιξη των επιπλοκών του ΣΔ τύπου 1 και 2¹. Οι μελέτες αυτές έχουν δείξει ότι η εντατική θεραπεία προλαμβάνει την εμφάνιση και καθυστερεί την εξέλιξη της νευροπάθειας του περιφερικού και του αυτονόμου νευρικού συστήματος.

Στις κατηγορίες αυτές των φαρμάκων, τα οποία παρεμβαίνουν αιτιοπαθογενετικά, ανήκουν το α-λιποϊκό οξύ και οι αναστολείς αναγωγής της αλδόζης.

Το α-λιποϊκό οξύ ανήκει στο σύμπλεγμα της πυρουβικής αφυδρογονάσης και έχει χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικό μέσο στη διαβητική νευροπάθεια. Το α-λιποϊκό οξύ, ως αντιοξειδωτικός παράγοντας, προλαμβάνει την αύξηση του γαλακτικού και του πυρουβικού οξέος, οι οποίες προκαλούνται από την πειραματική υπεργλυκαιμία και ελαττώνει τα επίπεδά τους. Η οξειδωτική καταπόνηση, ως γνωστόν, αποτελεί έναν από τους κύριους παθογενετικούς μηχανισμούς που οδηγούν στην εμφάνιση των επιπλοκών του διαβήτη. Σε πρόσφατες μελέτες τόσο η *in* χορήγηση του α-λιποϊκού οξέος

όσο και η *per os* χορήγηση έδειξαν ευεργετικές δράσεις στη ΔΠΝ^{22,23}.

Οι αναστολείς αναγωγής της αλδόζης είναι η άλλη ομάδα φαρμάκων που έχει χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία της ΔΠΝ. Ο μόνος αναστολέας που είναι σήμερα σε κυκλοφορία (Γαπωνία, Ινδία) είναι η επαλρεστάτη.

B. Συμπτωματική θεραπεία

Ως μέτρο σύγκρισης της αποτελεσματικότητας των διαφόρων φαρμάκων στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου έχουν θεσπισθεί οι εξής δείκτες: 1) NNT (Number Needed to Treat): είναι ο αριθμός των ασθενών που πρέπει να αντιμετωπισθούν για να παρατηρηθεί σε έναν ασθενή μείωση του πόνου $\geq 50\%$ και 2) NNH (Number Needed to Harm): είναι ο αριθμός των ασθενών που πρέπει να αντιμετωπισθούν μέχρι να παρατηρηθεί κάποια ανεπιθύμητη δράση.

Να σημειωθεί ότι, όπως έχει θεωρηθεί στις διάφορες μελέτες, η μείωση του πόνου κατά 30% έως 50% θεωρείται ως μεγάλη βελτίωση (NNT <5), ενώ όταν NNT >5 έως και 10 θεωρείται ως μέτρια και όταν NNT >10 ως μικρή βελτίωση. Και μόνο από τα κριτήρια που έχουν τεθεί για να θεωρηθεί η έκβαση της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής ως επιτυχής μπορεί να γίνει αντιληπτό πόσο δύσκολη είναι η αντιμετώπιση του διαβητικού νευροπαθητικού πόνου στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, καθώς μείωση του πόνου έως και 50% θεωρείται ως μεγάλη επιτυχία, ενώ έπρεπε να θεωρείται η 100% μείωση του πόνου.

Σε ελαφρές περιπτώσεις για την ανακούφιση από τα επώδυνα συμπτώματα και τις δυσαισθησίες συνιστάται η χορήγηση κοινών αναλγητικών²⁴.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου για περισσότερα από τριάντα χρόνια. Σε ιδιαίτερα επώδυνες περιπτώσεις (ιδιαίτερα σε καυσalgίες) συνιστάται η χορήγηση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε συνδυασμό με ηρεμιστικά²⁵. Η δράση αυτών των φαρμάκων στην ανακούφιση του πόνου πιθανολογείται ότι γίνεται μέσω αναστολής της επανεισόδου της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης και ανταγωνίζονται στον υποδοχέα N-methyl-D-aspartate, ο οποίος θεωρείται υπεύθυνος για την αλλοδυνία και την υπεραίσθησία²³. Η βοήθεια που προσφέρουν τα

τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά στην αντιμετώπιση του πόνου είναι, στο 30% των ασθενών, μείωση της αίσθησης του πόνου κατά 50%²⁶. Οι ιμιπραμίνη, αμιτρυπιλίνη και κλομιπραμίνη προκαλούν αναστολή της επανεισόδου της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης, ενώ η δεσιπραμίνη είναι εκλεκτικός αναστολέας επανεισόδου της νοραδρεναλίνης. Ο NNT (95% CI) για μείωση του πόνου $\geq 50\%$ για τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά είναι 2,4 (2,0-3,0). Ο NNH για το φάρμακο είναι 2,8 για ελάσσονες και 19 για μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες. Συνεπώς, στους 100 ασθενείς που θα τους χορηγηθεί τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό, οι 30 θα έχουν μείωση του νευροπαθητικού πόνου $\geq 50\%$, οι 30 θα εμφανίσουν ελάσσονες ανεπιθύμητες δράσεις και οι 5 θα χρειασθεί να διακόψουν το φάρμακο λόγω εμφάνισης σοβαρών παρενεργειών.

Οι συχνότερες παρενέργειες των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων είναι η ξηροστομία και η εύκολη κόπωση. Η αρχική δόση είναι συνήθως 25 mg προ του ύπνου και μπορεί να αυξηθεί ανά 25 mg/εβδομαδιαίως μέχρι και τα 150 mg ή μέχρι να εμφανισθεί ελάσσων παρενέργεια. Η αμιτρυπιλίνη είναι συνήθως το φάρμακο προτίμησης κατά την έναρξη της θεραπείας. Το αποτέλεσμα της θεραπείας είναι δοσοεξαρτώμενο και συγκρίσιμο μεταξύ ασθενών με ή χωρίς κατάθλιψη και ανεξάρτητο από τη βελτίωση της συναισθηματικής κατάστασης.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται η χορήγησή τους σε ασθενείς με ορθοστατική υπόταση, επειδή μπορεί να την επιτείνουν. Αντενδείκνυται η χορήγησή τους σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακές αρρυθμίες.

Αναστολείς της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης

Τα νεότερα αντικαταθλιπτικά (duloxetine, venlafaxine) φαίνεται να παρουσιάζουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και ένα εξ αυτών, η duloxetine, έχει πάρει την ειδική έγκριση από την FDA για χορήγηση στον νευροπαθητικό πόνο. Δρουν μέσω της εκλεκτικής αναστολής επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της duloxetine εκτιμήθηκε σε τρεις ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο, σε δόσεις από 60 έως 120 mg/24ωρο²⁷⁻²⁹. Και στις τρεις μελέτες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του πόνου καθ' όλο το 24ωρο και με τις δύο δόσεις σε σύγκριση με το ει-

κονικό φάρμακο. Ο πόνος μειώθηκε σημαντικά μετά από μία εβδομάδα χορήγησης. Η μείωση του πόνου τείνει να είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς στους οποίους η ένταση του πόνου είναι μεγαλύτερη έναντι αυτών με μικρότερη ένταση. Η ποσοστιαία αναλογία των ασθενών στην οποία επιτεύχθηκε μείωση του πόνου $\geq 50\%$ ήταν: 48,2% (120 mg/24ωρο), 47,2 (120 mg/24ωρο) και 27,9 (εικονικό φάρμακο). Ο NNT ήταν 4,9 (95% CI 3,6-7,6, 120 mg/24ωρο) και 5,2 (95% CI 3,8-8,3, 60 mg/24ωρο). Ο NNH για τη διακοπή του φαρμάκου ήταν 8,8 (95% CI 6,3-14,7, 120 mg/24ωρο) και 17,5 (95% CI 10,2-58,8, 60 mg/24ωρο). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της duloxetine ήταν: ναυτία, αδυναμία, δυσκοιλιότητα, υπνηλία, ξηροστομία και ζάλη. Τα φάρμακα αυτά έχουν ευεργετική δράση και στην κατάθλιψη. Η χορήγηση της duloxetine μπορεί να προκαλέσει μικρή αύξηση του σακχάρου αίματος νηστείας, η οποία και πρέπει να εκτιμηθεί κλινικά. Επίσης, μπορεί να προκαλέσει μικρή μη-σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους. Γενικώς, η duloxetine είναι καλά ανεκτή και οι ανεπιθύμητες δράσεις της είναι ήπιες προς μέτριες και παροδικές³⁰.

Η venlafaxine είναι το άλλο φάρμακο από τα νεότερα αντικαταθλιπτικά, η χορήγηση του οποίου είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του πόνου σε μία μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διάρκειας έξι εβδομάδων σε δόσεις 150-225 mg/24ωρο. Από τη μελέτη είχαν αποκλειστεί οι ασθενείς με κατάθλιψη. Ωστόσο, στο φάρμακο δεν έχει δοθεί η έγκριση για χορήγηση στον νευροπαθητικό πόνο.

Ρυθμιστές των διαύλων Ca (α_2 -δ σύνδεσμοι)

Η γκαμπαπεντίνη είναι ένα νεότερο φάρμακο της κατηγορίας των αντιεπιληπτικών φαρμάκων που έχει δοκιμαστεί και απέδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της επώδυνης νευροπάθειας. Η χημική δομή του ομοιάζει με αυτή του γ-αμινοβουτυρικού οξέος, το οποίο είναι νευροδιαβιβαστής και παίζει ρόλο στη μεταφορά και στη διαμόρφωση του επώδυνου ερεθίσματος. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της γκαμπαπεντίνης δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Θεωρείται ότι δρα μέσω της αλληλεπίδρασης του συστήματος των μεταφορέων των L-αμινοξέων και της υψηλής ικανότητας σύνδεσης με την υποομάδα α_2 -δ των διαύλων ασβεστίου. Ρυθμίζει την είσοδο του ασβεστίου στα τελικά σημεία των νευρώνων. Σε μία πολυκεντρική μελέτη, με τιτλοποίηση της δόσης, διάρκειας οκτώ εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν 165

ασθενείς με ΕΔΠΝ παρατηρήθηκε μείωση του πόνου σε 60% των ασθενών υπό γκαμπαπεντίνη έναντι του 30% σε εικονικό φάρμακο. Υπνηλία και ζάλη παρατηρήθηκε σε 23% των ασθενών, ενώ λιγότερο συχνά συμπτώματα από το γαστρεντερικό και περιφερικό οίδημα. Η γκαμπαπεντίνη μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει προβλήματα βάρδισης και ισορροπίας, καθώς και διαταραχές της γνωστικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η δόση τιτλοποιείται με εβδομαδιαίες αυξήσεις και από 300 mg μπορεί να φτάσει έως και 6.000 mg ημερησίως. Η δόση που συνήθως επαρκεί είναι 2.100-3.600 mg^{31,32}.

Ένα ακόμη νεότερο αντιεπιληπτικό, η pregabalin, έχει πάρει την ειδική έγκριση από την FDA για χορήγηση στον νευροπαθητικό πόνο. Η pregabalin έχει έξι φορές υψηλότερη ικανότητα σύνδεσης με την υποομάδα α₂-δ των διαύλων ασβεστίου συγκριτικά με την γκαμπαπεντίνη. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση επτά εργασιών μελετήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της pregabalin. Η μετα-ανάλυση περιελάμβανε μελέτες διάρκειας 7-13 εβδομάδων και 1.510 ασθενείς με ΕΔΠΝ. Στη μετα-ανάλυση παρατηρήθηκε μείωση του πόνου $\geq 50\%$ σε 47% (600 mg/24ωρο), 39% (300 mg/24ωρο), 27% (150 mg/24ωρο) και 22% (εικονικό φάρμακο). Ο NNT ήταν 4,0, 5,9 και 20,0 για τις αντίστοιχες δόσεις φαρμάκων. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες δράσεις του φαρμάκου στη μελέτη αυτή ήταν: ζάλη (22%), υπνηλία (12,1%), περιφερικό οίδημα (10,0%), κεφαλαλγία (7,2%) και αύξηση βάρους (5,4%). Το φάρμακο είναι αποτελεσματικό και με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αναφέρεται και σε άλλη σχετική διπλή τυφλή, πολυκεντρική μελέτη αλλά και σε πρόσφατη μετα-ανάλυση επτά εργασιών^{33,34}. Γενικώς, από τις μελέτες υποστηρίζεται ότι η pregabalin έχει μεγαλύτερη ευεργετική επίδραση στη μείωση του πόνου και ευκολότερη τιτλοποίηση της δόσης συγκριτικά με την γκαμπαπεντίνη.

Αποκλειστές διαύλων νατρίου

Η διφαινυλιδαντοΐνη και η καρβαμαζεπίνη έχουν παλιότερα χρησιμοποιηθεί, χωρίς τα αποτελέσματά τους να δικαιολογούν τη χρήση τους, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών τους, αλλά και των περιορισμένων βιβλιογραφικών δεδομένων⁵. Νεότερα φάρμακα όπως η οξυκαρβαμαζεπίνη, η τοπιραμάτη και η λαμοτριγίνη έδειξαν οριακά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της ΕΔΠΝ.

Επίσης, ανακούφιση από τον πόνο προσφέρει

η μεξιλετίνη³⁵. Η δράση αυτού του φαρμάκου οφείλεται πιθανώς στη σταθεροποίηση της μεμβράνης των κυττάρων.

Οπιοειδή

Τα οπιοειδή (tramadol, oxycodone) έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανακούφιση από τους πόνους της νευροπάθειας με καλά αποτελέσματα για περιορισμένα χρονικά διαστήματα. Τα προβλήματα, ωστόσο, από τα οπιοειδή είναι η εξάρτηση, η ναυτία και η δυσκοιλιότητα.

Συνδυασμοί συγχορήγησης των νεότερων αντιεπιληπτικών και των αντικαταθλιπτικών σε μικρότερες χορηγούμενες δόσεις από ό,τι οι μονοθεραπείες βρέθηκε να έχουν ευεργετική δράση στη μείωση του πόνου, ιδιαίτερα στα άτομα στα οποία οι μέγιστες δόσεις των μονοθεραπειών είχαν ανεπιθύμητες δράσεις.

Η διαδερματική χορήγηση κλονιδίνης έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των επώδυνων συμπτωμάτων. Σε τοπική εφαρμογή έχει χρησιμοποιηθεί και η αλοιφή καψαϊκίνης (ουσία καυστική) για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της επώδυνης νευροπάθειας. Σε πολύ επίμονες περιπτώσεις μπορεί να γίνει επισκληρίδια αναισθησία. Επίσης, έχει προταθεί η εφαρμογή ηλεκτρικών ερεθισμάτων επισκληριδώς.

Στον πίνακα 4 φαίνονται οι κυριότερες δράσεις και αντενδείξεις των συνηθέστερα χρησιμοποιούμενων φαρμάκων για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου.

Η ύφεση του νευροπαθητικού πόνου μπορεί να προβλεφθεί από τους εξής παράγοντες: όταν έχει παρατηρηθεί αιφνίδια αλλαγή του μεταβολικού ελέγχου, τη μικρή χρονική διάρκεια του πόνου ή του ΣΔ, την προηγηθείσα απώλεια βάρους και τη μικρή μείωση της αισθητικότητας.

Η στρατηγική της φαρμακευτικής θεραπείας αντιμετώπισης της ΕΠΑΝ

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση πρέπει να αρχίζει με την εκτίμηση της διαβάθμισης του πόνου. Σε ελαφρές περιπτώσεις για την ανακούφιση από τα επώδυνα συμπτώματα και τις δυσαισθησίες συνιστάται η χορήγηση κοινών αναλγητικών στη μικρότερη δυνατή δοσολογία. Στη συνέχεια, οι δόσεις των φαρμάκων πρέπει να τιτλοποιούνται στις μέγιστες δυνατές. Πολλές φορές για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου χρησιμοποιούνται τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα είτε

Πίνακας 4. Κυριότερες δράσεις και αντενδείξεις των συνηθέστερα χρησιμοποιούμενων φαρμάκων για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με ΔΠΝ

	Duloxetine	Pregabalin	Τρικυκλικά	Οπιοειδή
Γλυκόζη νηστείας	*	n	*	n
Στεφανιαία νόσος	n	n		n
Νευροπάθεια ΑΝΣ	NA	NA		
Κατάθλιψη	+	n	+	n
Παχυσαρκία	n			n
Αγχώδης διαταραχή	+	+	NA	NA
Διαταραχές ύπνου	+	+	+	+
Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα		n		n
Ηπατική ανεπάρκεια		n	§	§
Νεφρική ανεπάρκεια		Προσαρμογή δόσης	§	§

Δράση φαρμάκου: +=επωφελής, -=βλαπτική, n=ουδέτερη, *=μικρή αύξηση, NA=δεν υπάρχουν δεδομένα, §=εξαρτάται από το χορηγούμενο φάρμακο.

επειδή συνυπάρχει και κάποια άλλη μορφή πόνου είτε λόγω εσφαλμένης εκτίμησης. Η χρήση αυτών των φαρμάκων, ωστόσο, ιδιαίτερα στους διαβητικούς ασθενείς μπορεί να είναι επιβλαβής, επειδή μπορεί να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση και να επιδεινώσουν την προϋπάρχουσα νεφρική νόσο.

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των ιατρικών εταιρειών³⁶ (Πίν. 5):

The American Academy of Neurology,

The American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and

The American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation:

Evidence-based Guideline: Treatment of

Painful Diabetic Neuropathy

οι φαρμακευτικές ουσίες που συνιστώνται ως πρώτης και δεύτερης γραμμής ή δεν συνιστώνται φαίνονται στον πίνακα 5.

Σε προηγούμενες, ωστόσο, κατευθυντήριες οδηγίες ως φάρμακα πρώτης γραμμής είχαν αναφερθεί εκτός της pregabalin (η μόνη ως πρώτης γραμμής στις πρόσφατες οδηγίες) και η γκαμπαπεντίνη και η duloxetine^{37,38}. Για τον λόγο αυτό υπάρχουν σημαντικές διαφωνίες και γίνεται αρκετή συζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία, ενώ προτείνεται και αναθεώρηση των πρόσφατων οδηγιών³⁹. Ειδικά όμως για την duloxetine και για τους διαβητικούς ασθενείς πρέπει να σημειωθεί ότι επιδει-

Πίνακας 5. Συνιστώμενα φάρμακα και δόσεις σύμφωνα με τις ακόλουθες κατευθυντήριες οδηγίες

Report of The American Academy of Neurology, The American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and The American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. PM R 2011; 3: 345-352

Επίπεδο Α

Pregabalin, 300-600 mg/day

Επίπεδο Β

Gabapentin, 900-3.600 mg/ημερησίως

Sodium valproate, 500-1.200 mg/ημερησίως

Venlafaxine, 75-225 mg/ημερησίως

Duloxetine, 60-120 mg/ημερησίως

Amitriptyline, 25-100 mg/ημερησίως

Dextromethorphan, 400 mg/ημερησίως

Morphine sulphate, titrated to 120 mg/ημερησίως

Tramadol, 210 mg/ημερησίως

Oxycodone, mean 37 mg/day, max 120 mg/ημερησίως

Capsaicin, 0,075% 4 φορές ημερησίως

Isosorbide dinitrate spray

Electrical stimulation, percutaneous nerve stimulation X 3-4 weeks

ΔΕΝ συνιστώνται

Oxcarbazepine

Lamotrigine

Lacosamide

Clonidine

Pentoxifylline

Mexiletine

Magnetic field treatment

Low-intensity laser therapy

Reiki therapy

νώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο (αύξηση κατά 0,5% της HbA1c) και προκαλεί μικρή μη-σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους στις μακράς διάρκειας μελέτες, στις οποίες έχει χρησιμοποιηθεί⁴⁰.

Επίσης, μία βασική αρχή είναι και το ότι η φαρμακευτική θεραπευτική αγωγή για τον νευροπαθητικό πόνο πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις συνυπάρχουσες παθήσεις και την υπόλοιπη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει ο ασθενής.

Συμπεράσματα

Η επώδυνη ΔΠΝ είναι μία σοβαρή και δύσκολη στην αντιμετώπισή της επιπλοκή του Σακχαρώδους Διαβήτη με πολλές προεκτάσεις και επιπτώσεις στη ζωή του ασθενούς. Προσβάλλει το 10-20% των ασθενών με ΣΔ. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί του πόνου δεν έχουν απόλυτα διευκρινισθεί μέχρι τώρα. Ωστόσο, τα νεότερα αντιεπιληπτικά και αντικαταθλιπτικά φάρμακα προσφέρουν σημαντική βοήθεια στην ανακούφιση από τον βασανιστικό πόνο και είναι καλά ανεκτά από τους ασθενείς. Η πλήρης αντιμετώπιση του επώδυνου συνδρόμου σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι εφικτή προς το παρόν. Συγκριτικά, όμως, με παλαιότερες εποχές, τα νεότερα φάρμακα έχουν βοηθήσει σημαντικά στην αντιμετώπιση του πόνου.

Abstract

Didangelos T. Strategic in therapeutic intervention in painful diabetic neuropathy. Hellen Diabetol Chron 2011; 4: 235-244.

Treatment of painful Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN) is a major challenge and a difficult clinical problem to solve for the practicing physician. From the side of the patient is a chronic disabling complication with a significant impact on quality of life, activities of daily living and mood. About 13%-26% of the diabetic population experience chronic pain. The management of painful DPN consists of excluding other causes of painful peripheral neuropathy, maximising diabetic control and using medications to alleviate pain. Current therapies for painful DPN include the selective serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor duloxetine and the anticonvulsants pregabalin and gabapentin. Furthermore, many other drugs are under investigation and could be used in the management of neuropathic pain in future.

Βιβλιογραφία

1. Διδάγγελος Τ, Καραμήτσος Δ. Διαβητική νευροπάθεια σε: Καραμήτσος Δ. «Διαβητολογία», Θεσσαλονίκη,

Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, 2009: 498-566.

2. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press 1994.
3. Pavy FW. Address on diabetes, Washington International Congress, Medical News, Philadelphia 1887.
4. Shaw JE, Zimmet PZ. Epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetes Rev 1999; 7: 245-52.
5. Galer BS. Painful polyneuropathy. Neurologic Clinics 1998; 16: 791-811.
6. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. Clin J Pain 2002; 18: 350-4.
7. Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. Pain Med 2008; 9: 660-74.
8. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, pre-diabetes and normal glucose tolerance. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Pain Med 2009; 10: 393-400.
9. Papanas N, Vinic AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? Nat Rev Endocrinol 2011 Jul 12. doi: 10.1038/nrendo.2011.113. [Epub ahead of print]
10. Boulton AJM. Management of diabetic peripheral neuropathy. Clin Diabetes 2005; 28: 9-15.
11. Μυγδάλης Η. Η επώδυνη νευροπάθεια σε: Μυγδάλης Η. «Διαβητική Νευροπάθεια». Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις «Ζήτα», 2008: 167-77.
12. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. Diabetes Care 2001; 24: 1448-53.
13. Gales BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. Diabetes Res Clin Pract 2000; 47: 123-8.
14. Oyibo SO, Prasad YD, Jackson NJ, Jude EB, Boulton AJ. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. Diabet Med 2002; 19: 870-3.
15. Tesfaye S, Malik R, Harris N, et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). Diabetologia 1996; 39: 329-35.
16. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. Diabetes Care 2006; 29: 1249-9.
17. Selvarajah D, Wilkinson ID, Gandhi R, Griffiths PD, Tesfaye S. Microvascular perfusion abnormalities of the Thalamus in painful but not painless diabetic polyneuropathy: a clue to the pathogenesis of pain in type I diabetes. Diabetes Care 2011; 34: 718-20.
18. Gandhi RA, Marques JL, Selvarajah D, Emery CJ, Tesfaye S. Painful diabetic neuropathy is associated with greater autonomic dysfunction than painless diabetic neuropathy. Diabetes Care 2010; 33: 1585-90.
19. Veves A, Young MJ, Manes C, Boulton AJ. Differences in peripheral and autonomic nerve function measure-

- ments in painful and painless neuropathy. A clinical study. *Diabetes Care* 1994; 17: 1200-2.
20. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Int Med* 1995; 122: 561-8.
 21. *Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM*. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27: 1458-86.
 22. *Ziegler D, Nowak H, Kempner P, et al*. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114-21.
 23. *Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al*. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the Sydney 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 2365-70.
 24. *Pfeifer MA, Ross DR, Schrage SP, et al*. A highly successful and novel model for treatment of chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1993; 16: 1103-15.
 25. *Max MB, Lynch S, Muir J, Shoat SE, Smoller B, Dubner R*. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-6.
 26. *MacQuay HJ, Tramer M, Nye BA, et al*. A systemic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217-27.
 27. *Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S*. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-18.
 28. *Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Lyengar S, Wernicke JF*. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6: 346-56.
 29. *Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, Raskin J*. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1411-20.
 30. *Ziegler D, Pritchett YL, Wang F, et al*. Impact of disease characteristics on the efficacy of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Care* 2007; 30: 664-9.
 31. *Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A*. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain. *Clin J Pain* 1996; 12: 56-8.
 32. *Backonja M, Beydoun A, Edwards K, Schwartz S, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E, for the Gabapentin Diabetic Neuropathy Study Group*. Gabapentin for the Symptomatic Treatment of Painful Neuropathy in Patients with Diabetes Mellitus. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-6.
 33. *Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U*. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 40: 628-38.
 34. *Freeman R, Rosenstock J, Emir B, Durso-Decduz*. Pooled analysis of 7 randomised, controlled trials of pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): efficacy, safety, tolerability. *Diabetologia* 2007; 50: S62-S63.
 35. *Μπακατσέλος Σ, Κούρτογλου Γ, Κούτλας Ε, Χαροσούλης Φ, Καραμήτσος Δ*. Αποτελεσματικότητα της μεξιλετίνης στην επώδυνη διαβητική νευροπάθεια. *Ελλην Διαβητολογικά Χρονικά* 1993; 6: 58-64.
 36. *Bril V, England J, Franklin GM, Bachonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson D, Perkins B, Russell J, Zochodne D*. Evidence-based Guideline: Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PMR* 2011; 3: 345-52.
 37. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*. Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings [online], www.nice.org.uk/guidance/CG96 (2010).
 38. *Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup S, Perkins B, Baconja M, Vinik A, Boulton A*. On behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy*. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Consensus Recommendations on Diagnosis, Assessment and Management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; doi: 10.1002/dmrr.1225 (Epub ahead of print).
 39. *Tentolouris NK*. Pain: Painful diabetic neuropathy-new choice of first-line therapy? *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 381-3.
 40. *Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJ*. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care* 2007; 30: 21-6.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης Διαβήτης
Νευροπαθητικός πόνος
Pregabalin
Γαμπαπεντίνη
Duloxetine

Key-words:

Diabetes mellitus
Neuropathic pain
Pregabalin
Gabapentin
Duloxetine