

# Neuropathia diabetica: több mint fájdalom?

**Prof. Dr. Kempler Péter**

**Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika**

**„A fájdalom tudománya” – Idegtudományi Doktori  
Iskola kurzusa  
Budapest, 2016. október 12.**



# Clinical manifestation of diabetic neuropathy

## Peripheral

- symmetrical
- asymmetrical
- mononeuropathy

## Amyotrophy

## Autonomic





# A megjelenés változó a különböző fájdalom fajtáknál

## Neuropátiás fájdalom

Az idegrendszer primer léziója vagy diszfunkciója váltja ki vagy okozza (perifériás vagy centrális lehet)<sup>1</sup>

## Kevert fájdalom

Neuropátiás és nociceptív komponensek

## Nociceptív fájdalom

A szövetek sérülése okozza (váz-izomrendszer, bőr, zsigerek)<sup>2</sup>

### Példák

#### Perifériás

- Postherpeses neuralgia
- Trigeminus neuralgia
- Diabeteses perifériás neuropathia
- Sebészet utáni neuropathia
- Poszttraumás neuropathia

### Példák

- Hátfájdalom radiculopathiával
- Daganatos fájdalom
- Carpalis alagút szindróma

### Példák

- gyulladás
- Végtag törése
- Osteoarthritis miatti ízületi fájdalom.

1. International Association for the Study of Pain. IASP Pain Terminology.

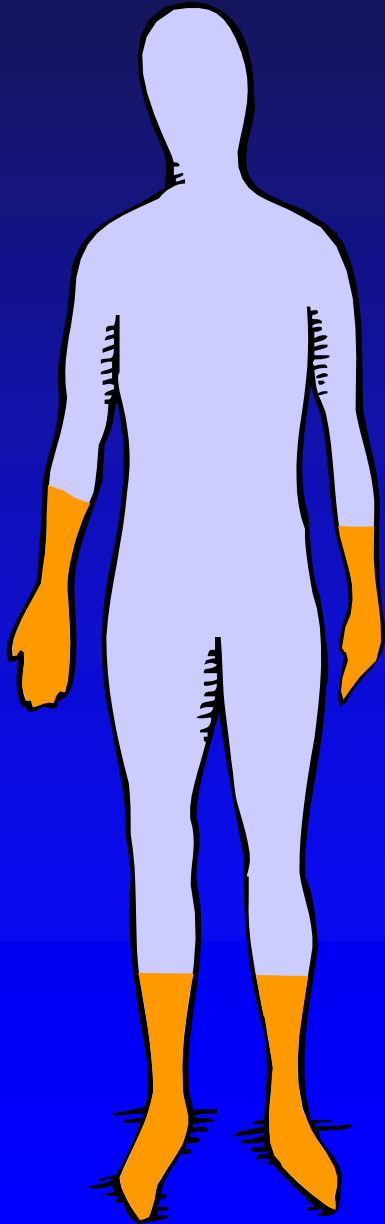
2. Raja et al. in Wall PD, Melzack R (Eds). Textbook of pain. 4th Ed. 1999.;11-57

# A neuropathia paradoxona I.

- a fizioiógiás érzetek csökkenése vagy kiesése
- *kóros érzetek (fájdalom, érzészavar) megjelenése*



# Fájdalmas neuropathia

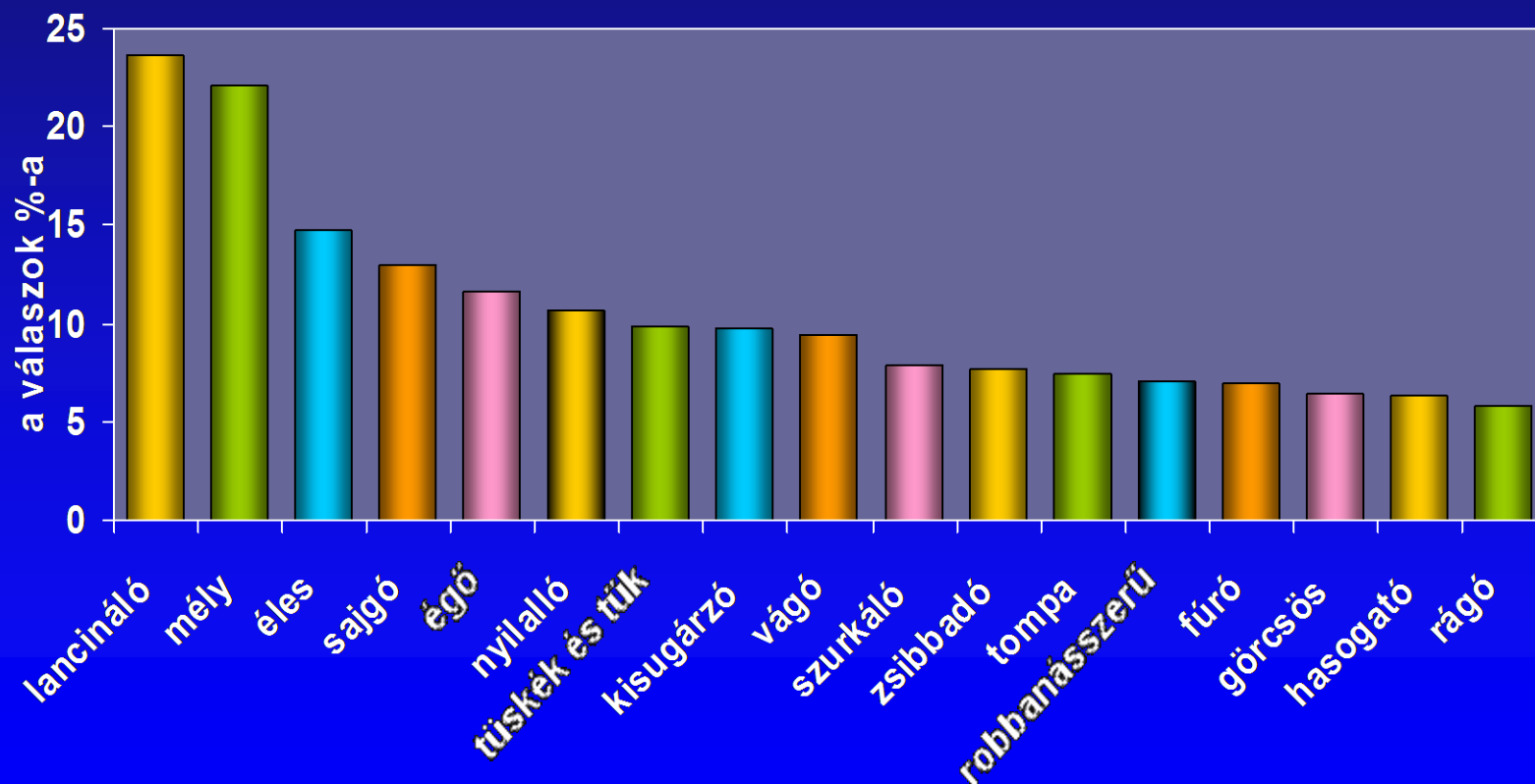


**Legjellemzőbb:** égő fájdalom

**Előfordulhat:** szúró  
nyilalló  
hasogató  
lancináló  
stb. fájdalom

# A neuropátiás fájdalomban szenvedő betegek leírása a tünetekről\*

Hogyan írná le a fájdalmat? (n=1172)



\*perifériás, centrális és kevert fájdalom szindrómákat is beleértve  
Data on file. Pfizer Inc. Neuropathic Pain Patient Flow Survey.

# **A fájdalmas és sensoros neuropathia közös jellemzői**

- **nyugalmi panaszok, melyek éjjel fokozódnak**
- **„harisnya-kesztyű” mintázatú lokalizáció**
- **allodynia, hyperaesthesia**

# A neuropátiás fájdalom tünetei

<i>Tünet</i>	<i>Leírás (példa)</i>
<b>Spontán tünetek</b>	
– Spontán fájdalom <sup>1</sup>	Folyamatos égő, intermittáló sokk-szerű vagy lancináló fájdalom
– Dysaesthesia <sup>2</sup>	Abnormális, kellemetlen színezetű érzések pl. lancináló, égő, hasogató
– Paraesthesia <sup>2</sup>	Abnormális, de nem kellemetlen színezetű érzések, pl. bizsergés
<b>Stimulus-kiváltotta tünetek</b>	
– Allodynia <sup>2</sup>	Normálisan fájdalomtalan ingerre adott fájdalmas válasz pl. meleg, nyomás, szorítás
– Hyperalgesia <sup>2</sup>	Fokozottan fájdalmas válasz normálisan is fájdalmas ingerre pl. tűszúrás, hideg, hő
– Hyperpathia <sup>2</sup>	Késleltetett, kirobbanó válasz bármely fájdalmas ingerre

1. Baron. Clin J Pain. 2000;16:S12-S20.

2. Merskey H et al. (Eds) In: Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 1994:209-212.

**Napjainkban cukorbetegben jelentkező alsó végtagi panasz esetén az orvos és a beteg is a leggyakrabban obliteratív verőérbetegségre gondol.**

# Peripheral Neuropathy is a Frequent Complication of Diabetes

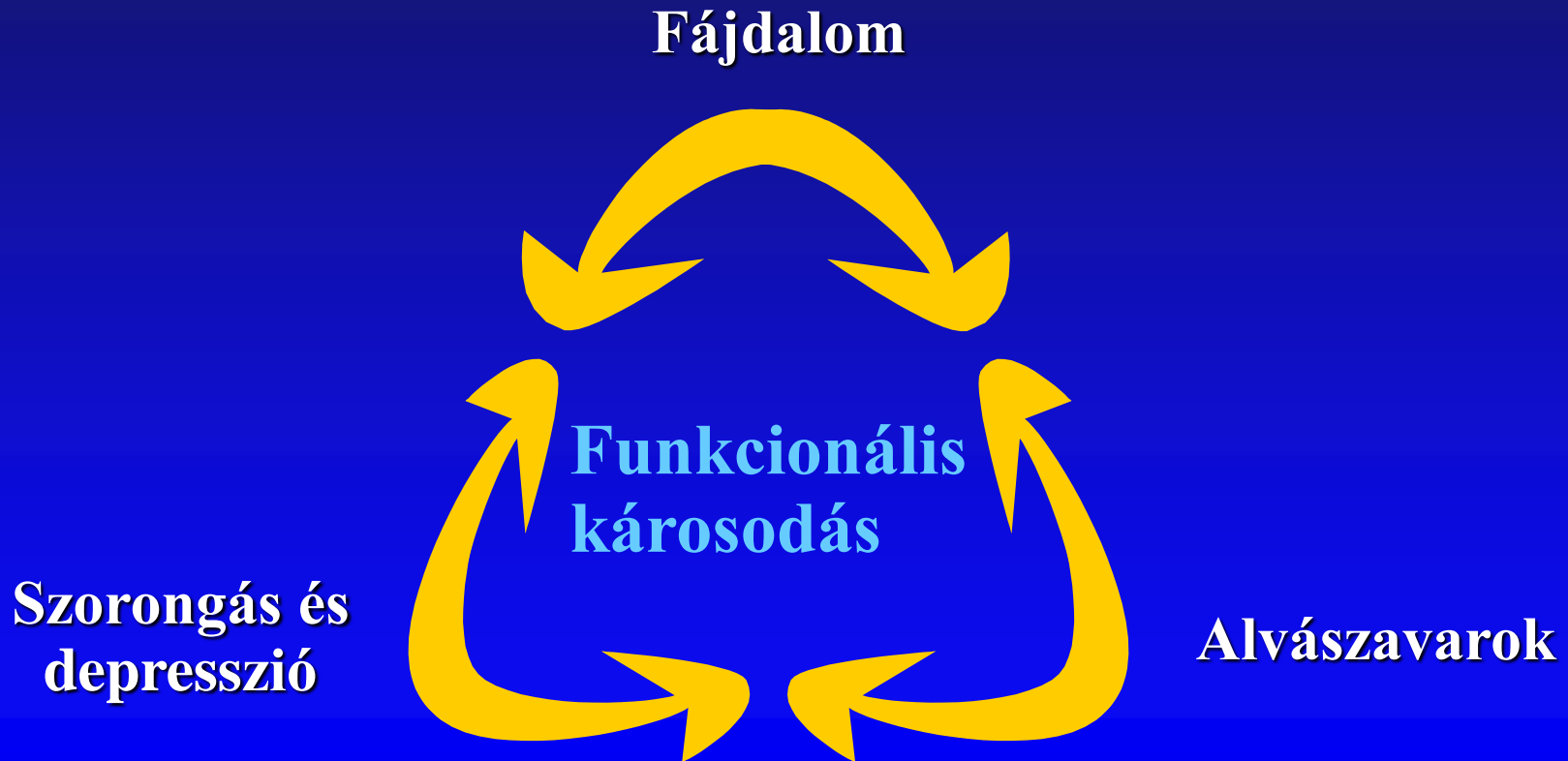
- ◆ 30% to 60% of patients with diabetes may have diabetic peripheral neuropathy<sup>1</sup>
  - Similar rates in type 1 and type 2 diabetes
  - Increased risk with longer duration of diabetes and with poor glucose control
- ◆ 10 to 20% of patients with diabetes may have pain due to neuropathy<sup>2,3</sup>

1. Eastman, R.C., *Neuropathy in Diabetes in Diabetes in America*, pp. 339-347, 2<sup>nd</sup> Ed., 1995, NIH Publication No. 95-146

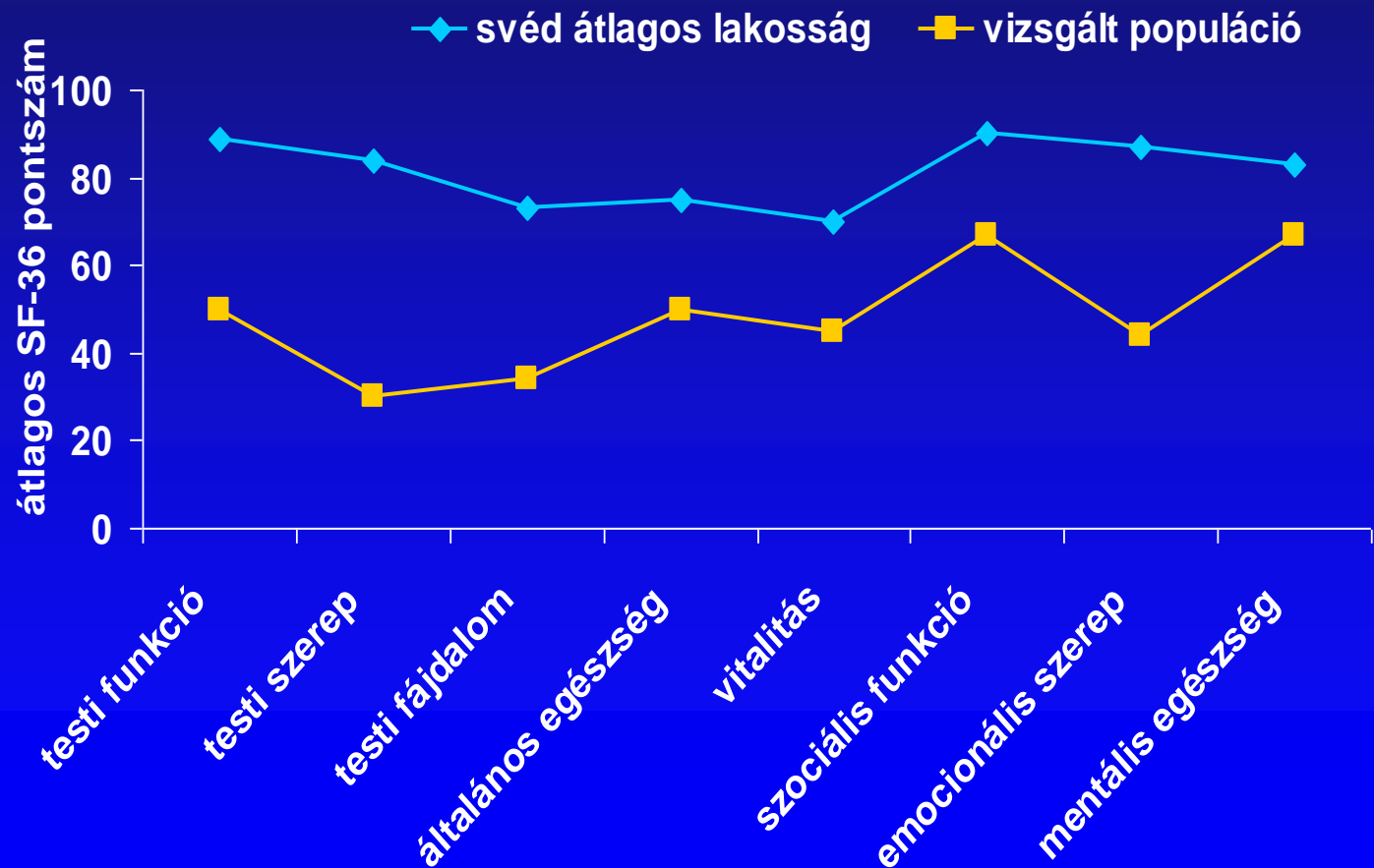
2. Dyck, et al. *Neurology*. 1993 43:817-24.

3. Boulton, A.J.M., et al., *Diabetes Care*, 27(6):1458-1486

# Összefüggés a fájdalom az alvás és a szorongás/depresszió között



# Perifériás neuropátiás fájdalomban szenvedő betegek életminősége jelentősen romlott az általános populációval összevetve





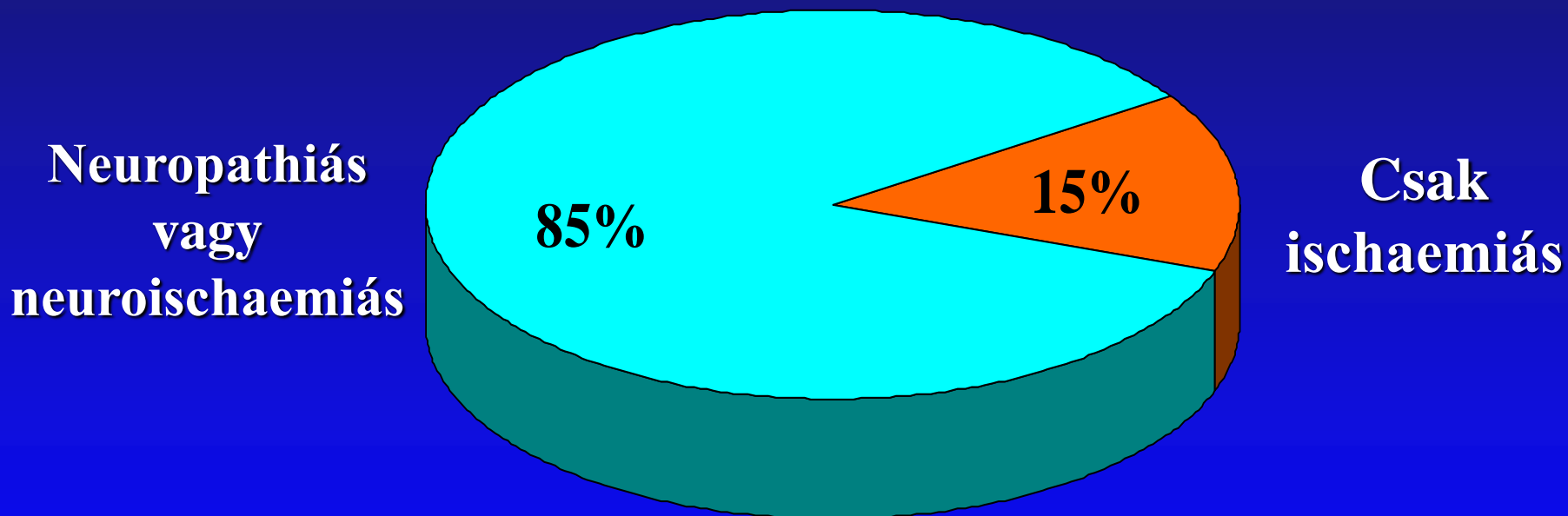
# A neuropathia paradoxona I.

- *a fiziológiás érzetek csökkenése vagy kiesése*
- kóros érzetek (fájdalom, érzészavar) megjelenése

**Boulton AJM. The diabetic foot –  
neuropathic in origin?**

**RD Lawrence Lecture. Diabetic  
Med 1990; 7: 852-858.**

# A talpi fekélyek etiológiája



Boulton AJM. Lowering the risk of neuropathy, foot ulcers and amputation.  
Diabetic Med 1998; 15 (Suppl 4): 57-59.

# Sensoros neuropathia

↓  
hypoesthesia

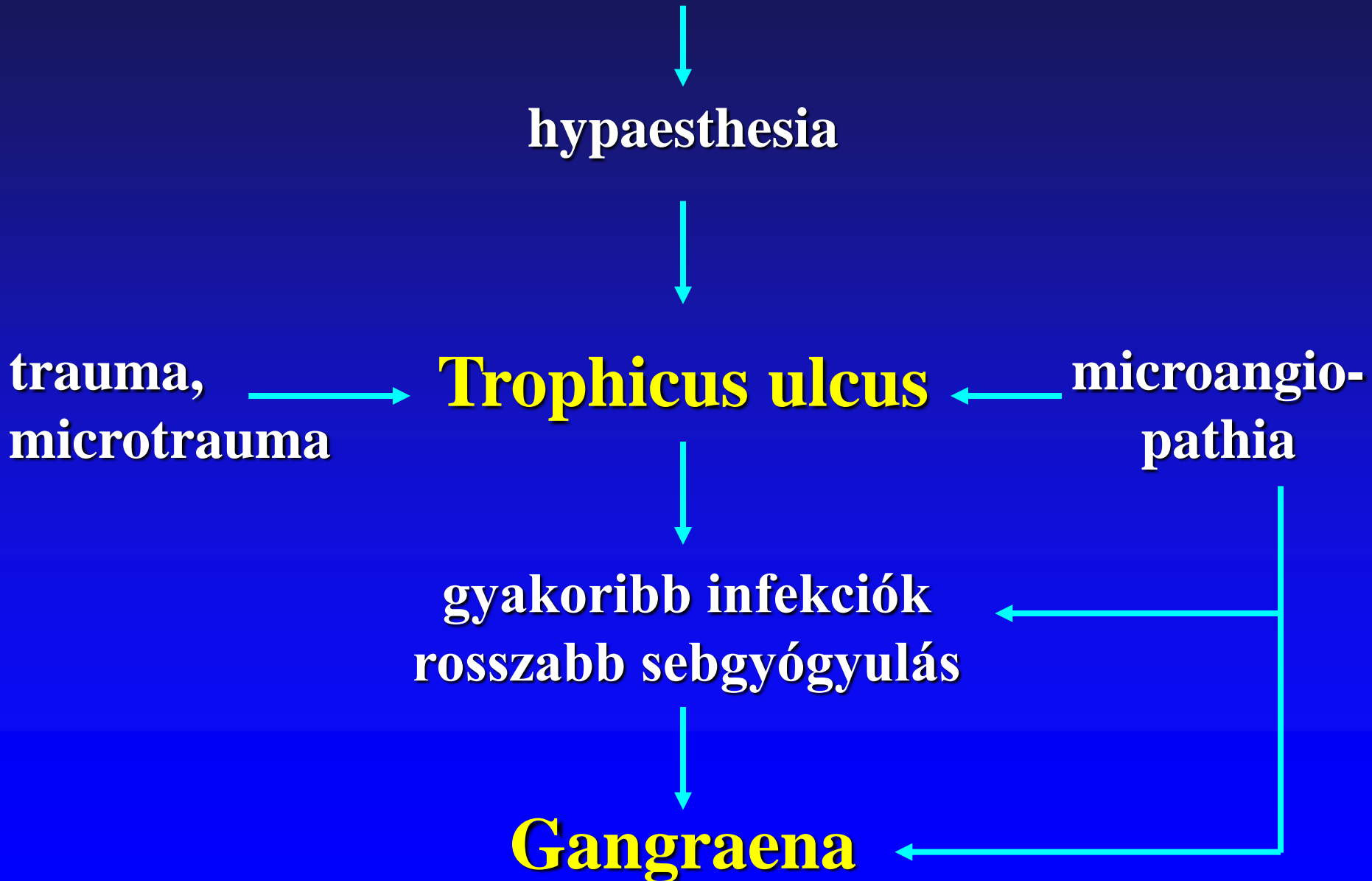
trauma,  
microtrauma

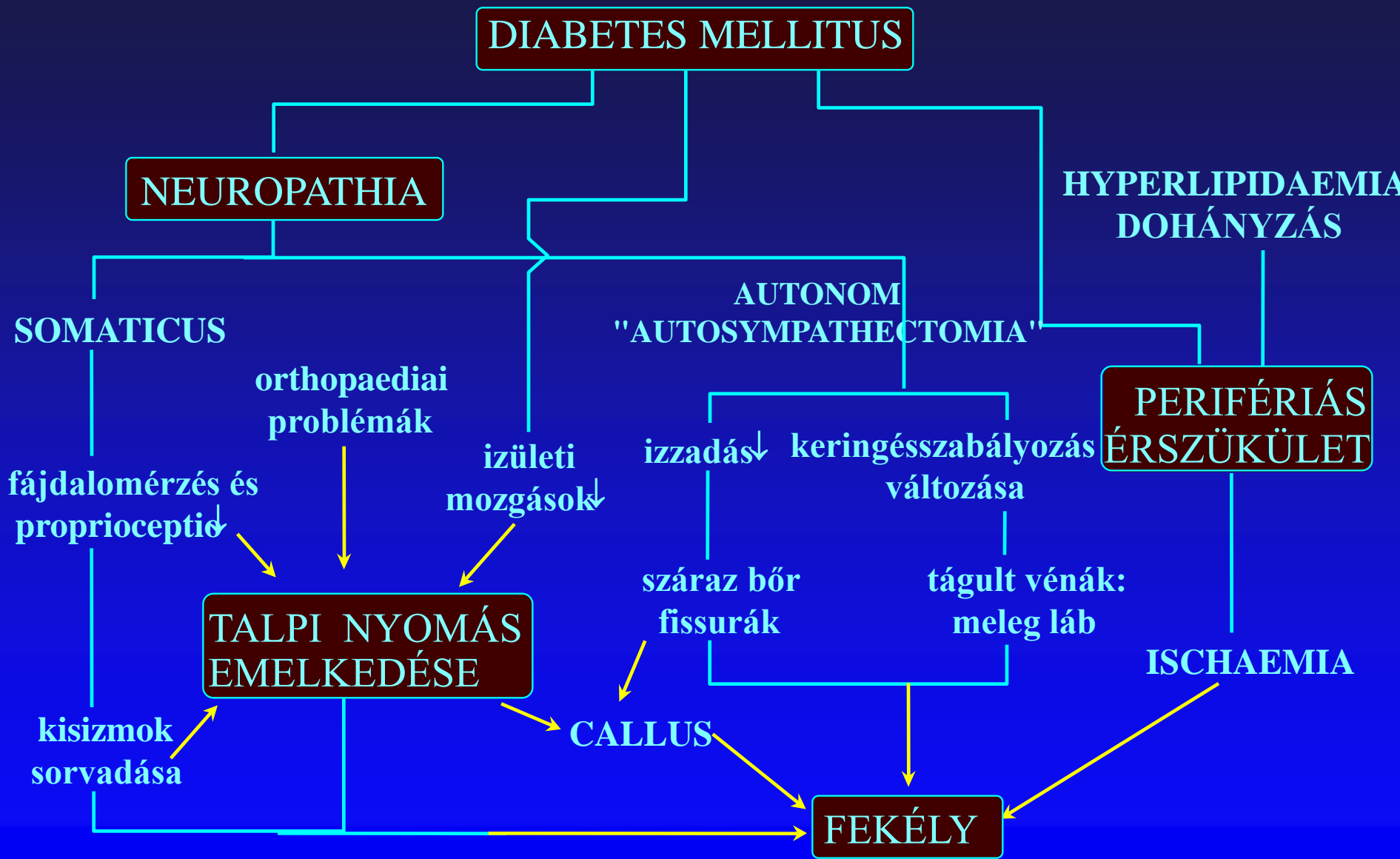
← **Trophicus ulcus** ←

microangio-  
pathia

↓  
gyakoribb infekciók  
rosszabb sebgyógyulás

↓  
**Gangraena**







Hónapok óta fennálló  
tünetmentes talpi fekély

Zick R., Brockhaus KE. Diabetes mellitus.  
Fußfibel, Kirchheim, Mainz 2000.

**Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennwall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. Lancet 2005; 366: 1719-1724.**

## Talpi fekélyek

- Éves incidencia 2 – 6%
- Prevalencia 3 – 8%
- Ötéven belüli recidiva-arány 50 – 70%
- Átlagos gyógyulási idő 11 – 14 hét
- **Egyéves amputációs arány 15%**

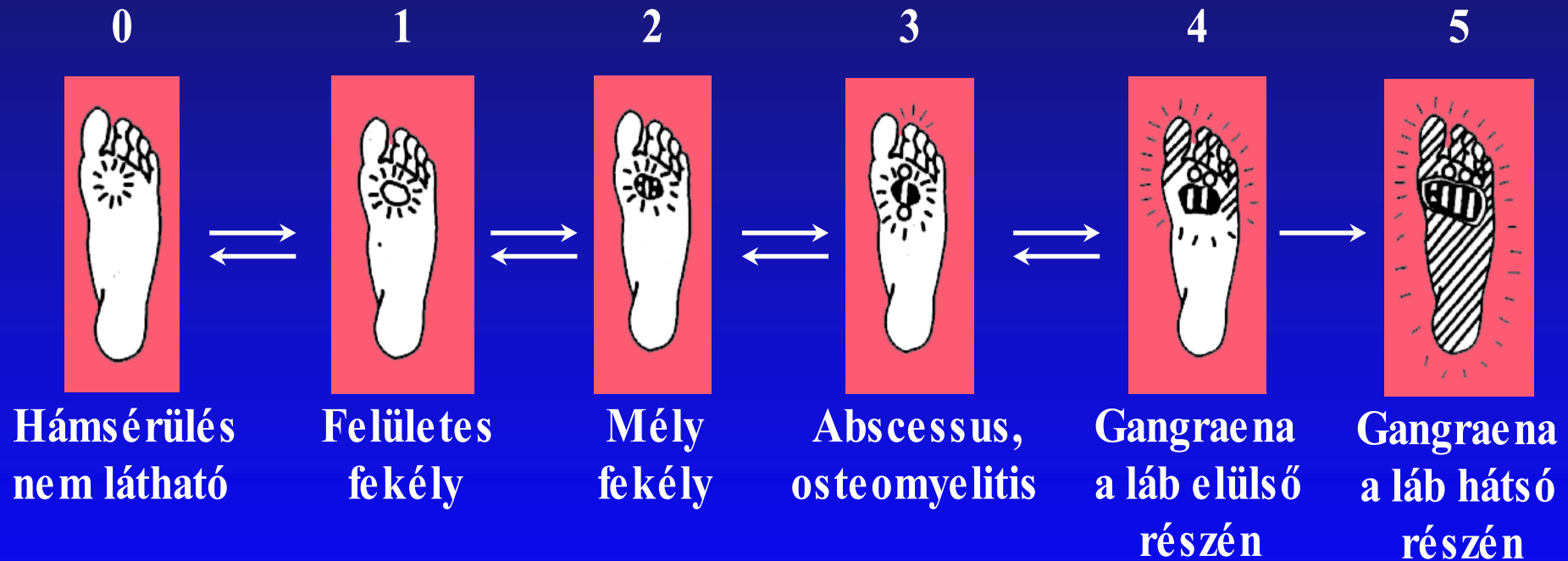
**Lipsky BA et al. Diabetic foot disease: moving from roadmap to journey. Lancet Diabetes Endocrinology 2015; 3: 674-675.**

**Ha cukorbetegként talpi fekélye lenne, mennyit lenne hajlandó fizetni a végtagja megőrzéséért?**

**Hajlandó lenne-e 5-7 évi jövedelmének megfelelő összeget kifizetni érte?**



# A diabeteses láb klinikai stádiumai

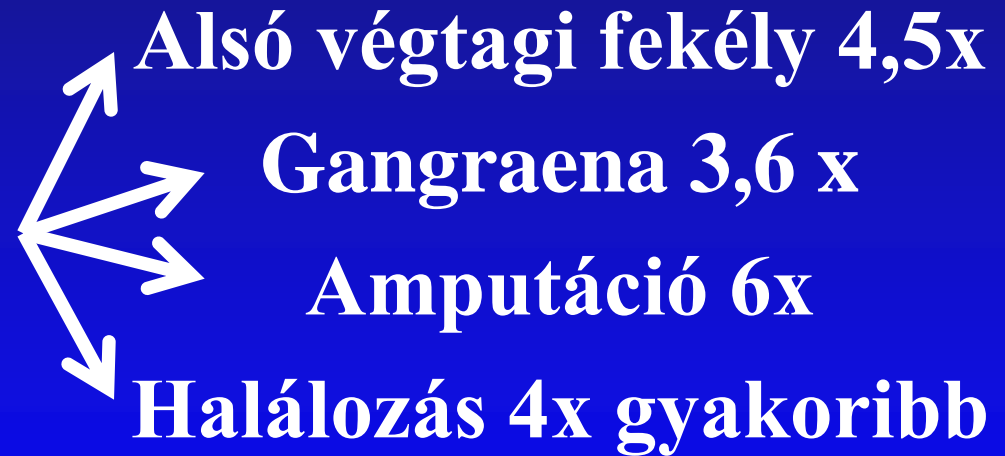


# Lábamputációk cukorbetegekben

- **Magyarországon naponta 7 nem traumás alsóvégtagi amputációra kerül sor cukorbetegekben**
- **Napjainkban a diabetesesekben történt alsó végtagi amputációk 85%-át tartják megelőzhetőnek.**

# EURODIAB Prospective Complications Study

Ha a vizsgálat elején  
a vibrációérzet kóros  
volt, 7 év múlva



**Alsó végtagi amputációt  
követően a cukorbetegnek 80%-a  
5 éven belül meghal.**

**EASD, 2015**

# **9 cruralis amputáció költsége fedezi**

- **3 orvos, 5 nővér, 1 dietetikus, 3 segítő, 1 titkárnő egy évi fizetését vagy**
- **1500 konzultációt a láb ambulancián, vagy**
- **820 oktatási óra díját 45 csoport számára, vagy**
- **1100 egyéni oktatási óra költségét, vagy**
- **75 fő egészségügyi személyzet továbbképzését**

**Dr. L.F. 75 év**

**Klinikai észlelés: 2006.01.04-13-ig**

- **2-es típusú diabeteze 15 éve ismert**
- **2005 februárjában a bal láb V. ujjának amputációja**
- **2005 májusában a bal láb IV. ujjának amputációja**
- **2005 júliusában a bal láb III. ujjának amputációja**
- **Jelenleg gangrena a bal láb II. ujján**

# **Dr. L.F. 75 év**

## **Klinikai észlelés: 2006.01.04-13-ig**

- **Mindkét oldali alsó végtagon maximális mértékű hypaesthesia**
- **Neuropathia súlyos fokú tünetei (fájdalom és paraesthesiák)**
- **Obliteratív verőérbetegség nem igazolható**

**Az eddigi amputációk során nem merült fel az a kérdés, hogy miért kell a beteg lábujjait sorban amputálni.**



**Ny. I., 65 év, ffi, 2015. február.**





**Ny. I., 65 év, ffi, 2015. február.**

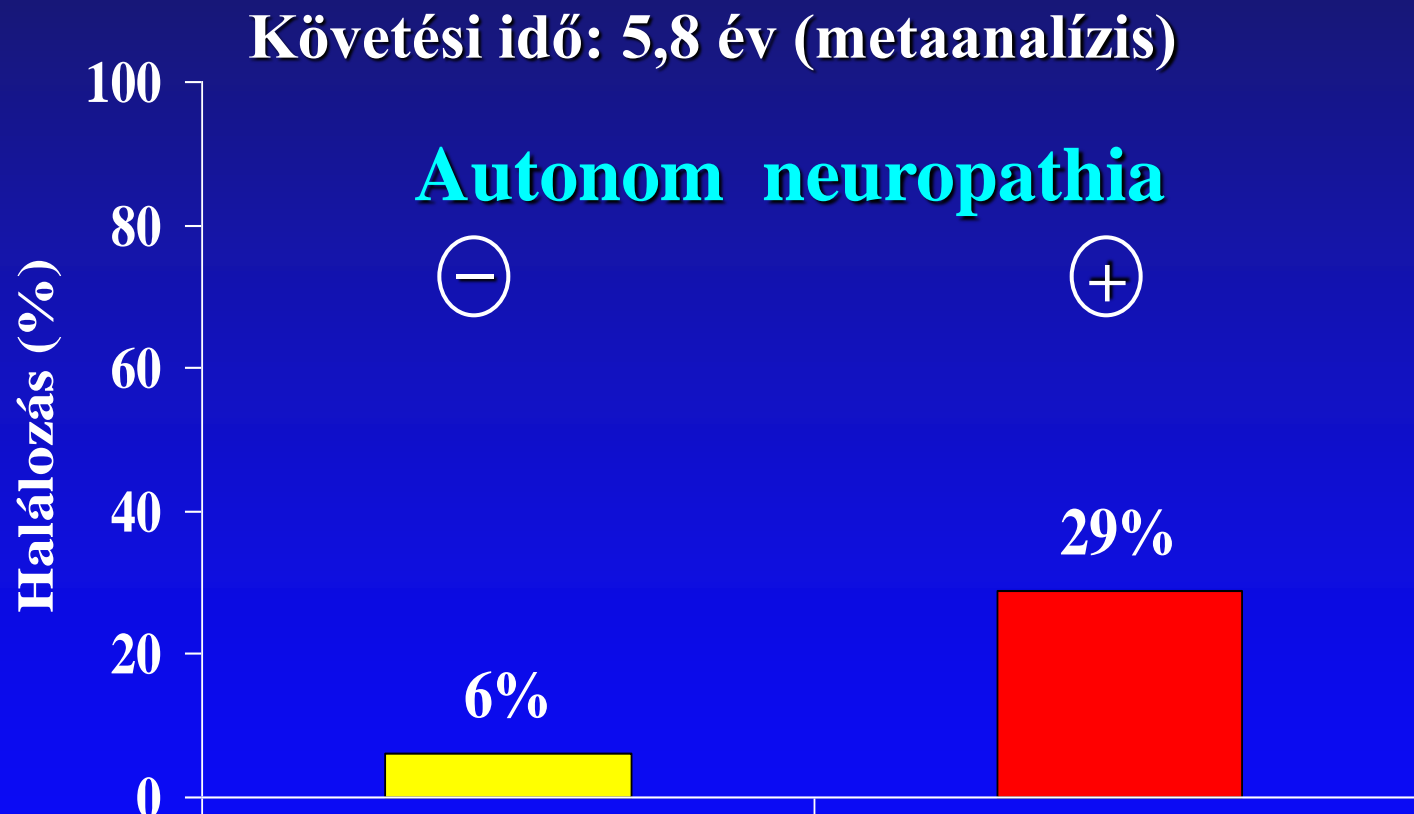




# Lerágta gazdasszonya lábujját egy tacskó

az Egyesült Államokban, miközben a nő aludt. A kutya az 56 éves hölgy jobb lábának nagyujját majszolta el. Az asszony azért nem érzett semmit, mert cukorbetegsége okán sérültek lábában az idegek.

# Az autonóm neuropathia prognózisa diabetes mellitusban





# **Silent myocardialis infarctus**

- **Balkamra-elégtelenség, tüdőoedema**
- **Ketoacidózis**
- **Hányás**
- **Collapsus**

**hátterében cukorbetegekben mindig gondolni kell infarctus lehetőségére is.**

**Istenes I, Keresztes K, Hermányi Z, Putz Z,  
Vargha P, Gandhi R, Tesfaye S, Kempler P.  
Relationship between autonomic neuropathy  
and hypertension – are we underestimating the  
problem? Diabet Med 2008; 25: 863-866.**

**Parasympathicus neuropathia**

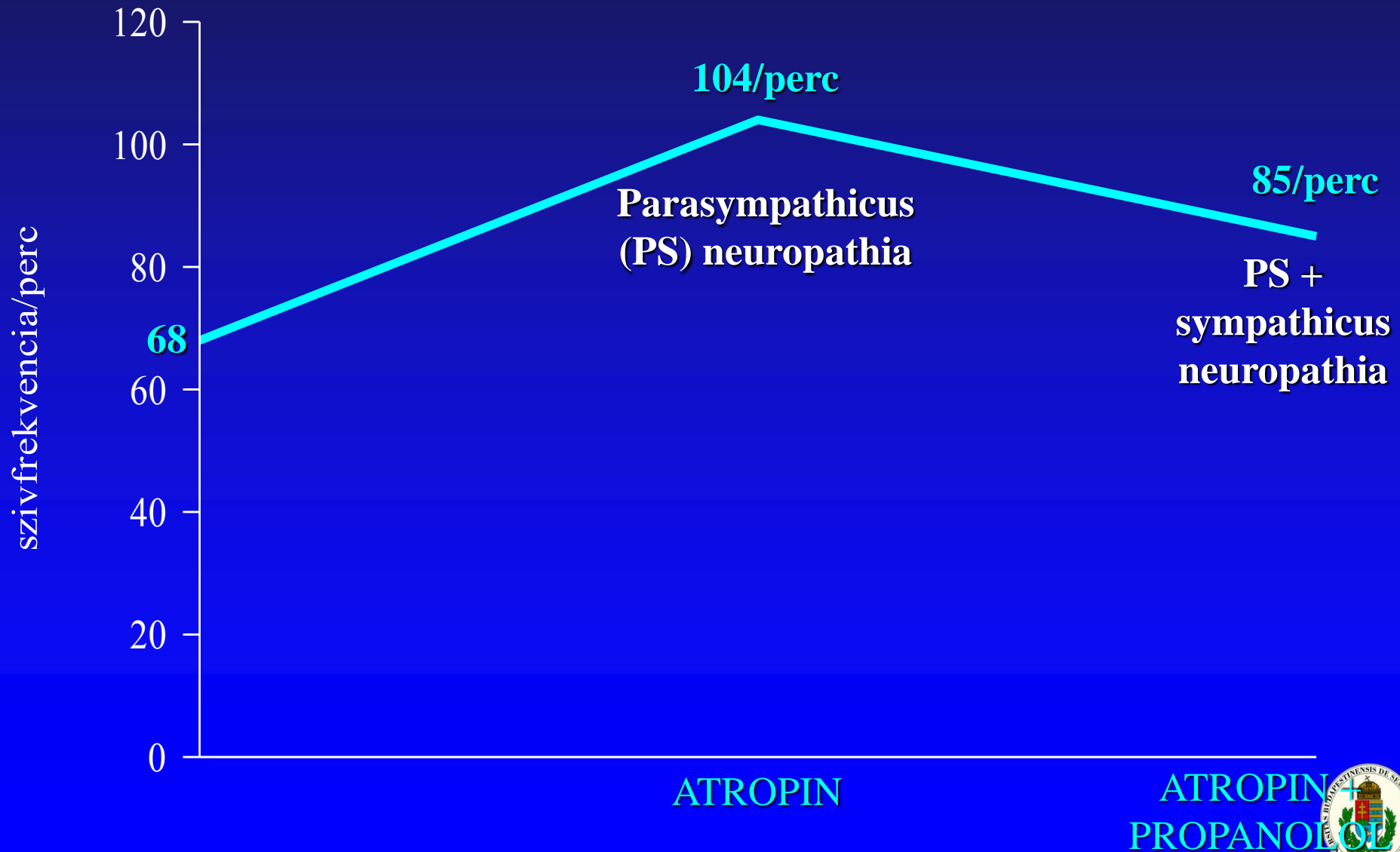


**Relatív sympathicotonia**



**Hypertonia**

# Nyugalmi tachycardia



Ha egy betegben a tachycardia háttérében

- anaemia
- infekció
- hyperthyreosis

kóroki szerepe kizárható, a tachycardia nagy valószínűséggel autonom neuropathia következménye.

**Nincs egyszerűbb és olcsóbb vizsgálati módszer, mint megfogni a beteg pulzusát.**





**Az autonom neuropathia  
részjelenségeként jelentkező  
orthostaticus hypotonia tünetei  
(szédülés, izzadás, gyengeség)  
hypoglycaemia tüneteivel  
téveszthetők össze.**



# Gastrointestinalis autonom neuropathia

- **Gastroparesis**
- **Paroxysmalis nocturnalis diarrhoea**
- **Obstipatio**
- **Cholecysta atonia**
- **Fájdalmatlan akut has**



# Tünetmentes hypoglycaemia

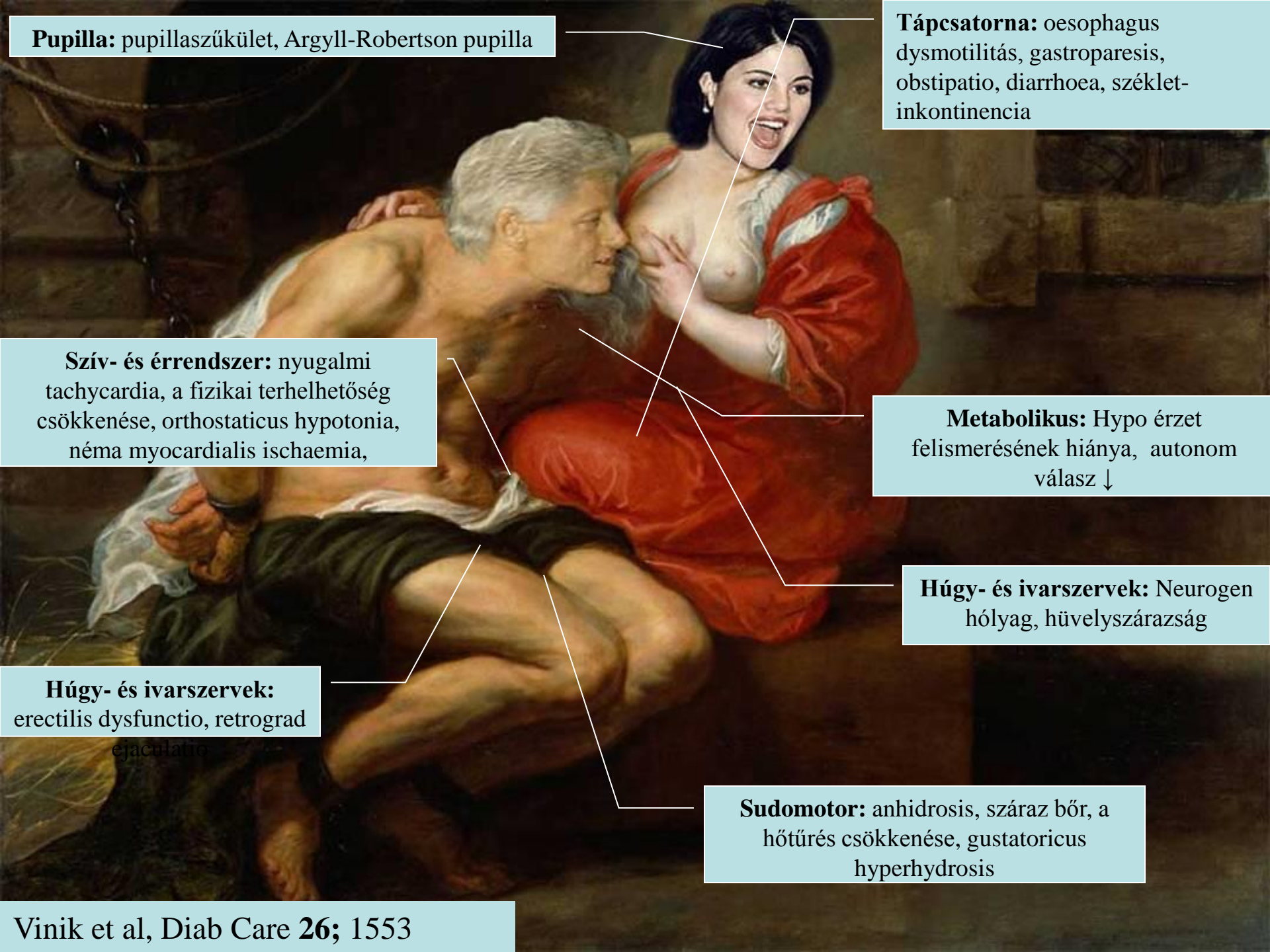
Szimpatikus károsodás



Adrenerg aktiváció tünetei (tachycardia, éhségérzet, izzadás) elmaradnak



Hypoglycaemia hirtelen eszméletvesztés formájában



**Pupilla:** pupillaszűkület, Argyll-Robertson pupilla

**Tápcsatorna:** oesophagus dysmotilitás, gastroparesis, obstipatio, diarrhoea, székletinkontinencia

**Szív- és érrendszer:** nyugalmi tachycardia, a fizikai terhelhetőség csökkenése, orthostaticus hypotonia, néma myocardialis ischaemia,

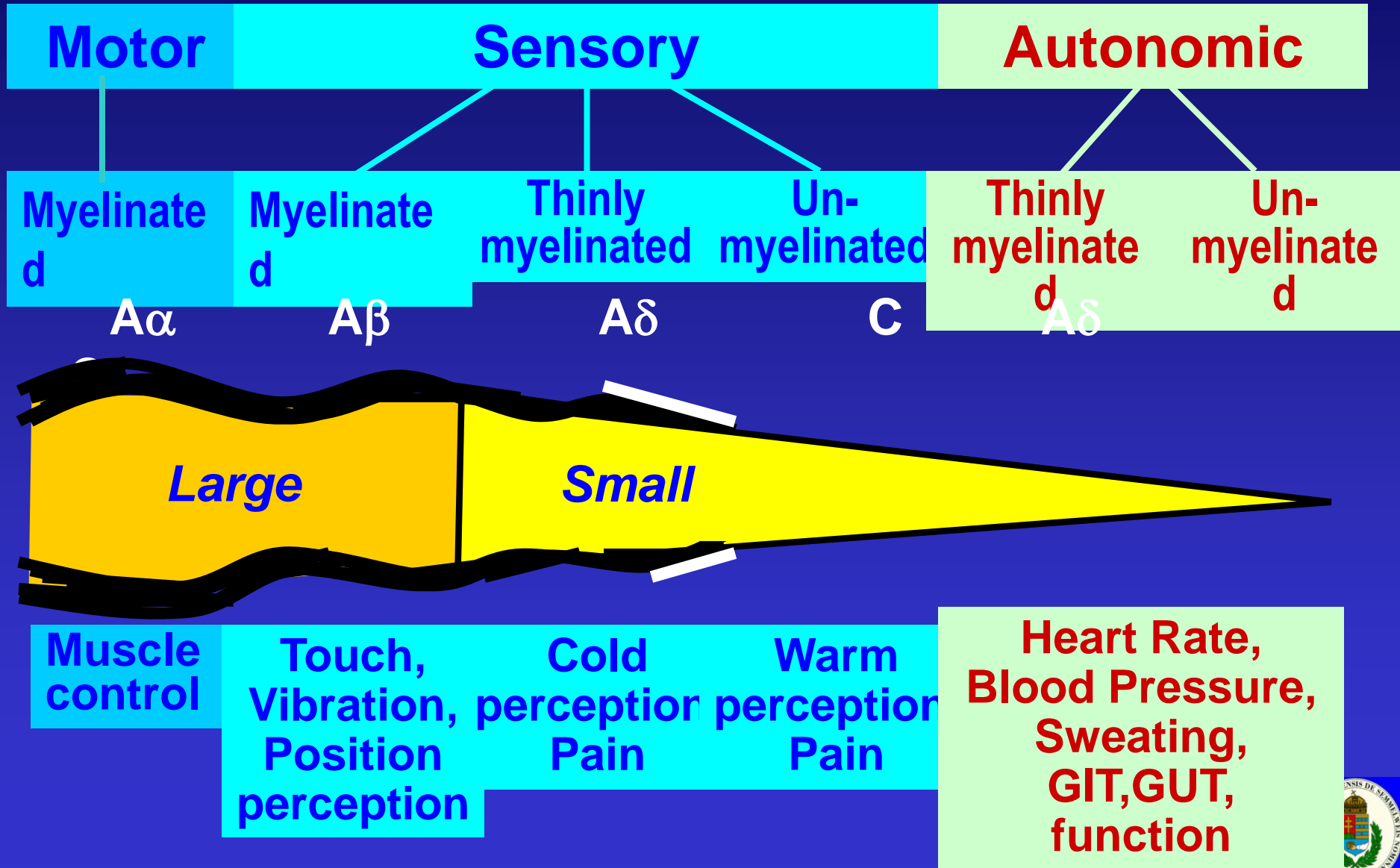
**Metabolikus:** Hypo érzet felismerésének hiánya, autonom válasz ↓

**Húgy- és ivarszervek:** Neurogen hólyag, hüvelyszárazság

**Húgy- és ivarszervek:** erectilis dysfunctio, retrograd ejaculatio

**Sudomotor:** anhidrosis, száraz bőr, a hőtűrés csökkenése, gustatoricus hyperhydrosis

# A Simplified View of The PNS



# Neuropathia diagnosztikája

1. motoros/sensoros rostok vezetési sebessége
2. neurológiai vizsgálat
3. kvantitatív motoros/sensoros/autonom funkciós tesztek
4. neuropathia tünetei

(Dyck, Muscle Nerve 1988; 11:

21-32.



# Neurológiai vizsgálat

- Hypesthesia  
kimutatása
- Reflexek kiesése



# Neuropathia diagnosztikája

1. motoros/sensoros rostok vezetési sebessége
2. neurológiai vizsgálat
3. **Kvantitatív motoros/sensoros/autonom  
funkciós tesztek**
4. neuropathia tünetei

(Dyck, Muscle Nerve 1988; 11:

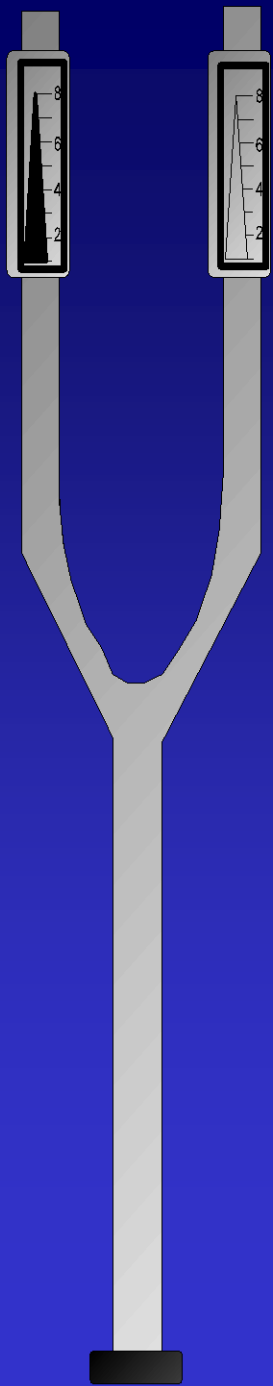
21-32.



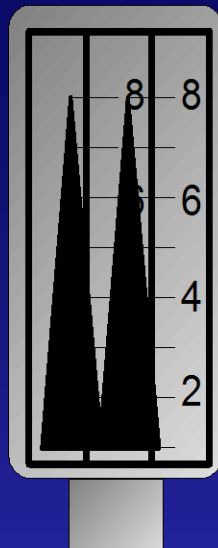


# Egyszerű vizsgálómódszerek

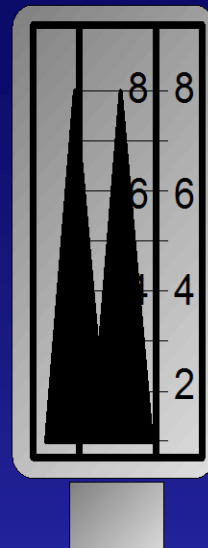




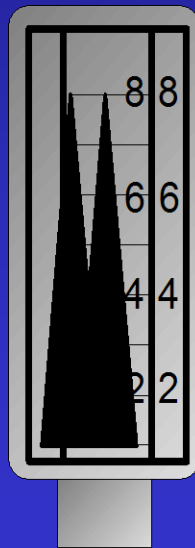
*a,*



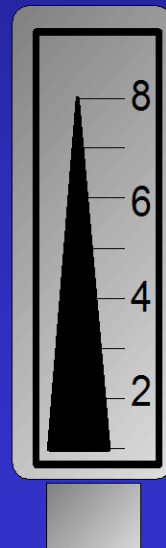
*b,*



*c,*



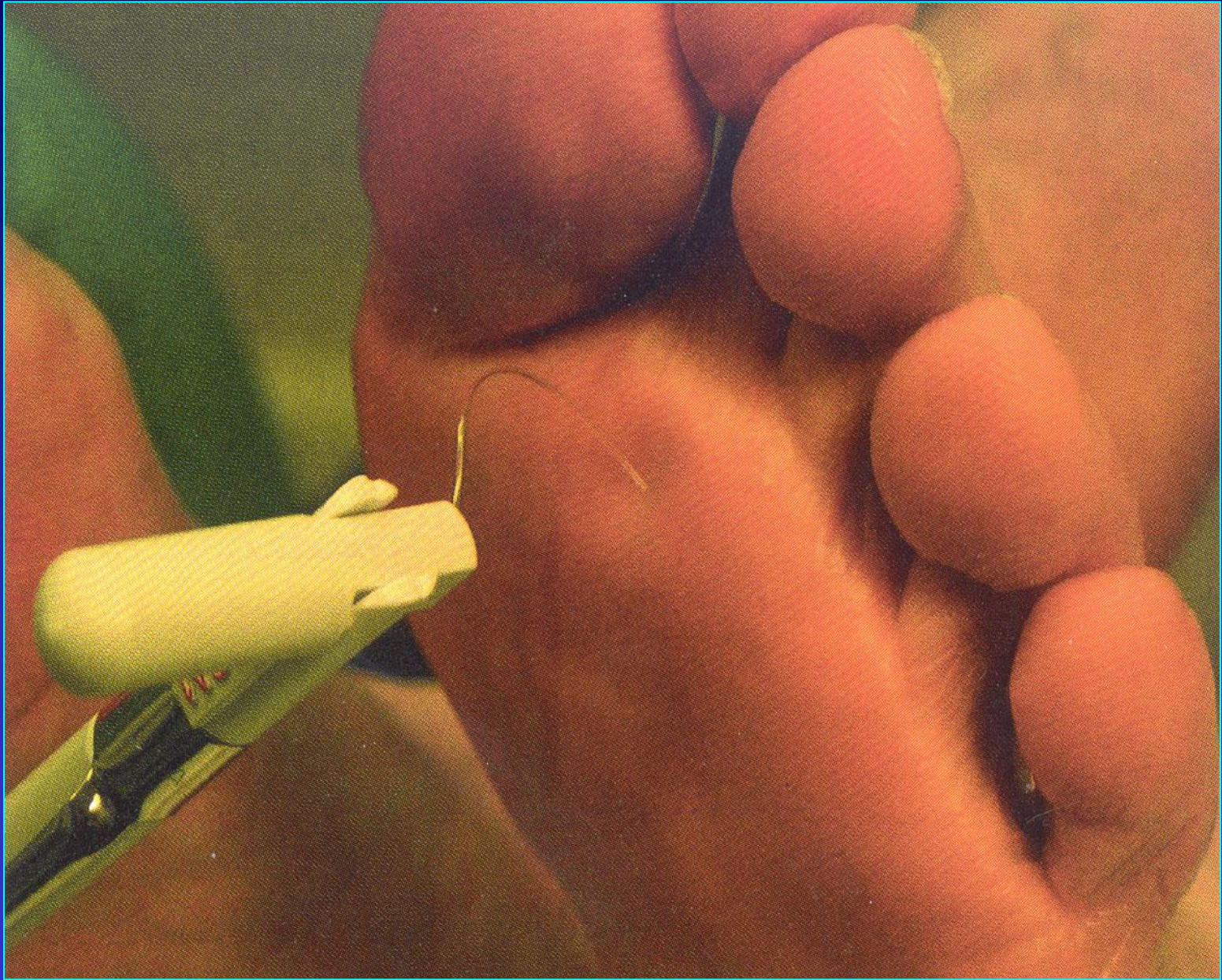
*d,*



**Meijer JWG et al. Back to basics in  
diagnosing diabetic polyneuropathy with the  
tuning fork! Diabetes Care 2005; 28: 2201-  
2205.**





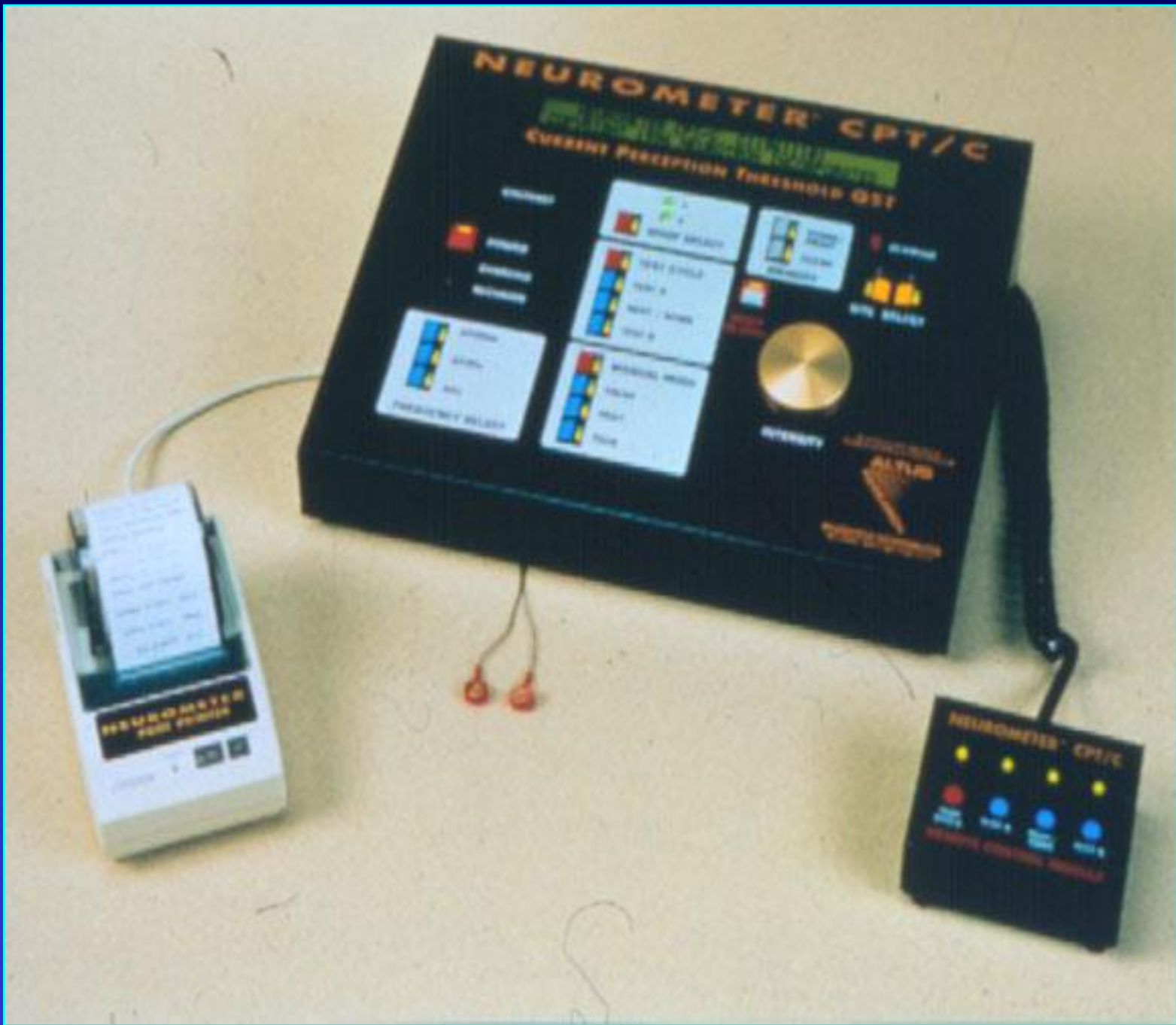




# Q-Sense



Hideg- és melegérzet  
mérése  
vékonyrostkárosodás  
megítélésére





„Limited joint mobility” -  
öregujj






„Limited joint mobility” -  
kéz

Zick R., Brockhaus KE. Diabetes mellitus  
Fußfibel, Kirchheim, Mainz 2000.







**Pathogenetikai  
alapon nyugvó,  
oki kezelés**

**Tüneti  
kezelés**

**Az oki terápia célja a neuropathia  
progressziójának lassítása,  
megállítása, vagy visszafordítása**

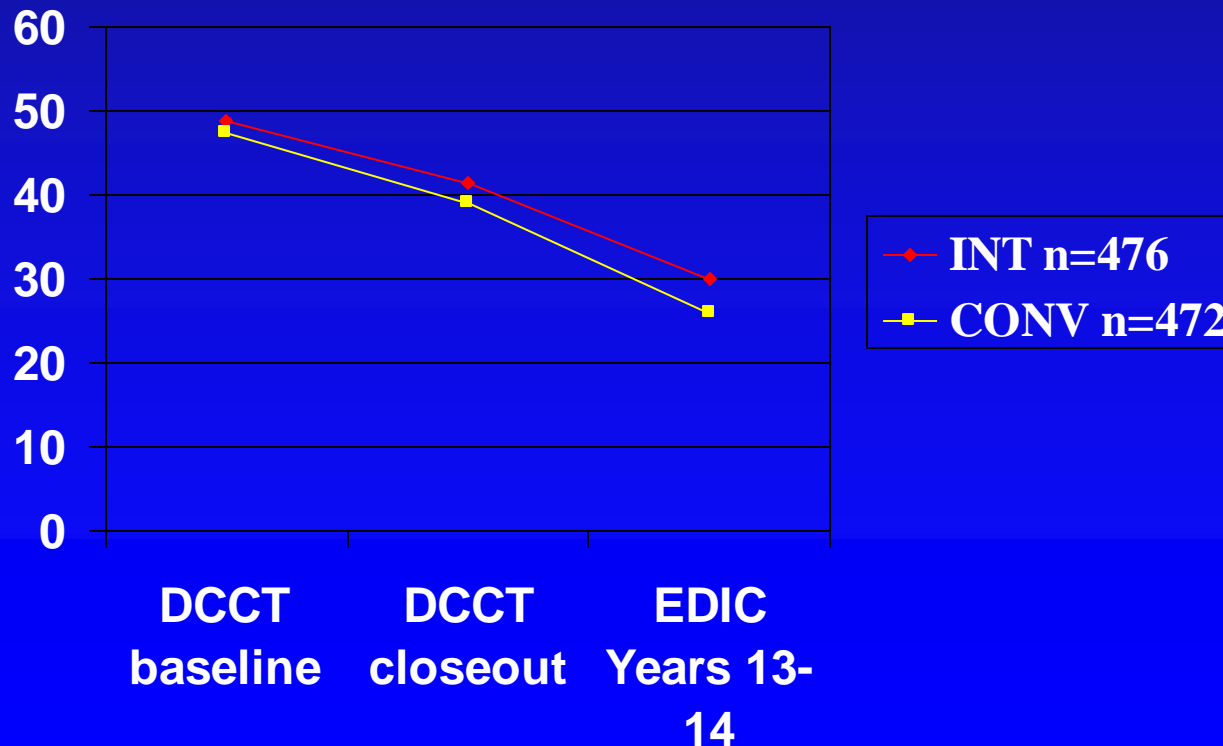
# A diabeteses neuropathia oki kezelése

- **Optimális anyagcserehelyzet biztosítása**
- **Rizikófaktorok befolyásolása**
- **Aldóz-reduktáz gátlók**
- **Benfotiamin**
- **Alpha-liponsav**

**Pop-Busui R, Low P, Waberski BH, Martin CL, Feldman E, Albers JW, Cleary PA, Sommer CI, Herman WH, DCCT/EDIC Research Group. Cardiac autonomic neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC).**

**Diabetes 2008; 57(Suppl 1): A68-69.**

## R-R variation



**Callaghan B. C. et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy.  
The Cochrane Library 13th June, 2012.**

**Egyértelmű evidenciák alapján az intenzív glikémiás kontroll 1-es típusú cukorbetegségben szenvedőkben**

- szignifikáns módon hozzájárul a klinikai neuropathia megelőzéséhez**
- mérsékli az idegvezetési sebesség és a vibrációs idegküszöb csökkenésének mértékét**



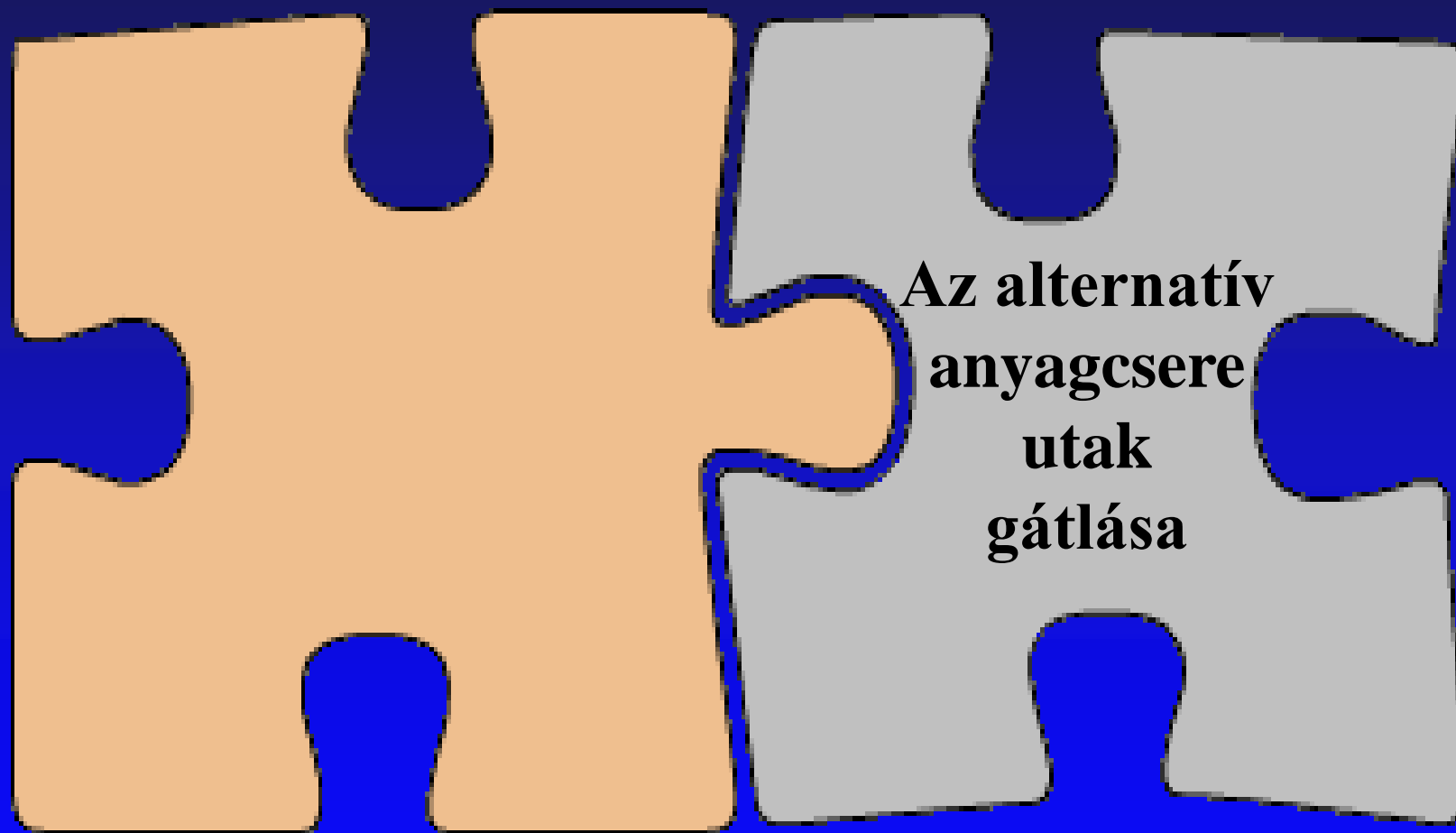
**Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N. et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetic Med 2002; 19: 900-09.**

* adjusted for age, duration and HbA <sub>1c</sub> ** testing difference from non-smoking	Crude	Adjusted*
	relative risk of abnormal R-R ratio (p-value, testing for trend)	
Smoking - ex - current	p < 0,01** p < 0,0001**	p < 0,05** p < 0,0001**
Blood pressure - systolic - diastolic	p < 0,05 p < 0,05	N.S. N.S.
Total cholesterol	p < 0,001	N.S.
HDL-cholesterol	p < 0,01	p < 0,01
LDL-cholesterol	p < 0,001	N.S.
Total cholesterol/HDL cholesterol ratio	p < 0,001	p < 0,001
Fasting triglyceride	p < 0,0001	p < 0,0001



# A diabeteses neuropathia oki kezelése

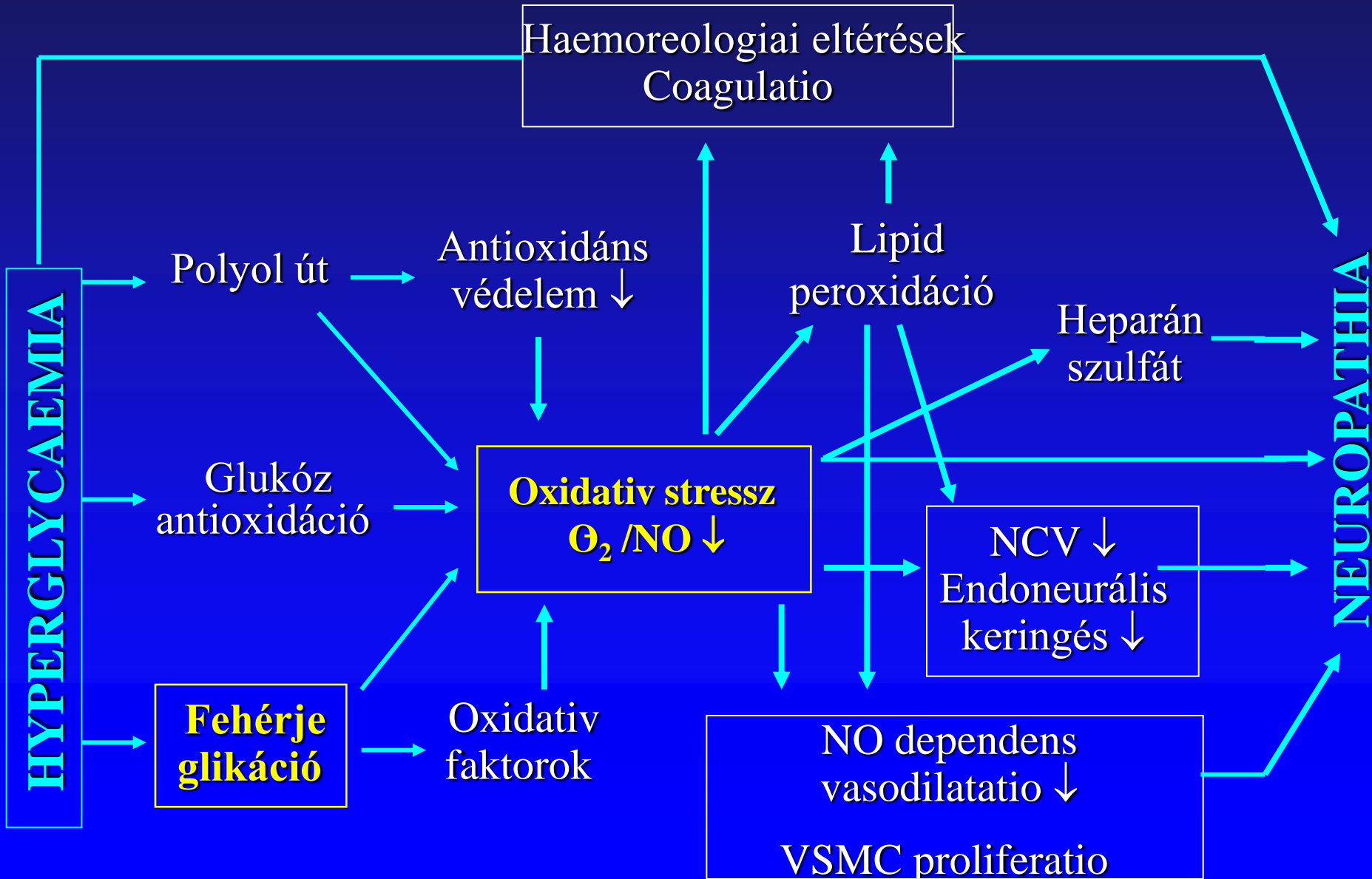
- **Optimális anyagcserehelyzet biztosítása**
- **Rizikófaktorok befolyásolása**
- **Aldóz-reduktáz gátlók**
- **Benfotiamin**
- **Alpha-liponsav**

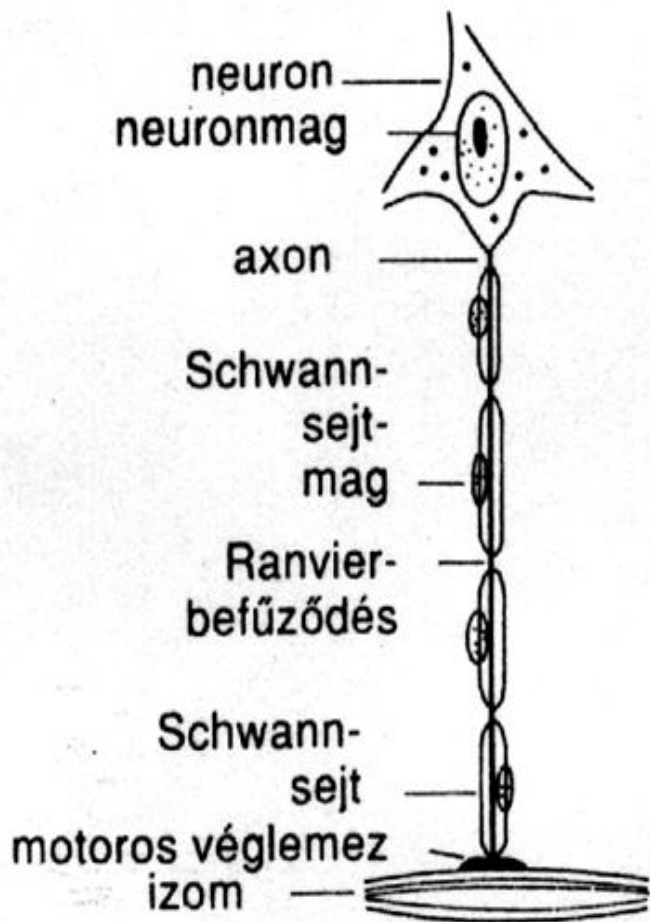


**Az alternatív  
anyagcsere  
utak  
gátlása**

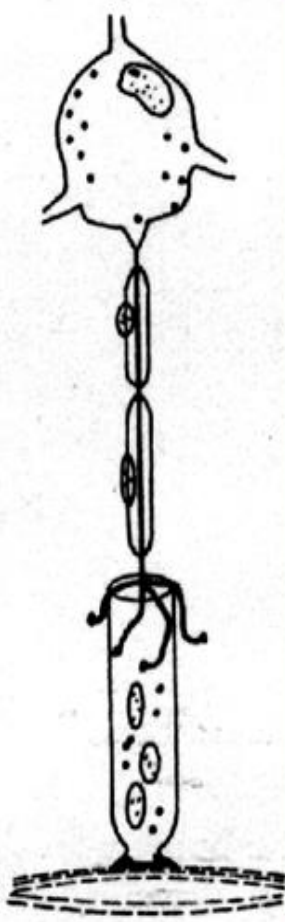


# Az oxidatív stressz összefüggése a diabeteses neuropathia kialakulásában szerepet játszó egyéb kóroki tényezőkkel





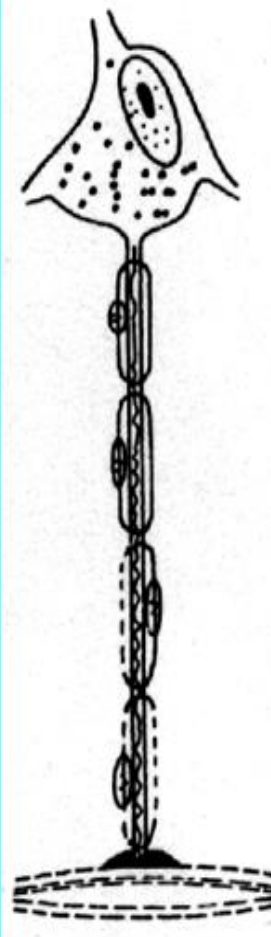
fiziológias viszonyok



Waller-féle degeneratio

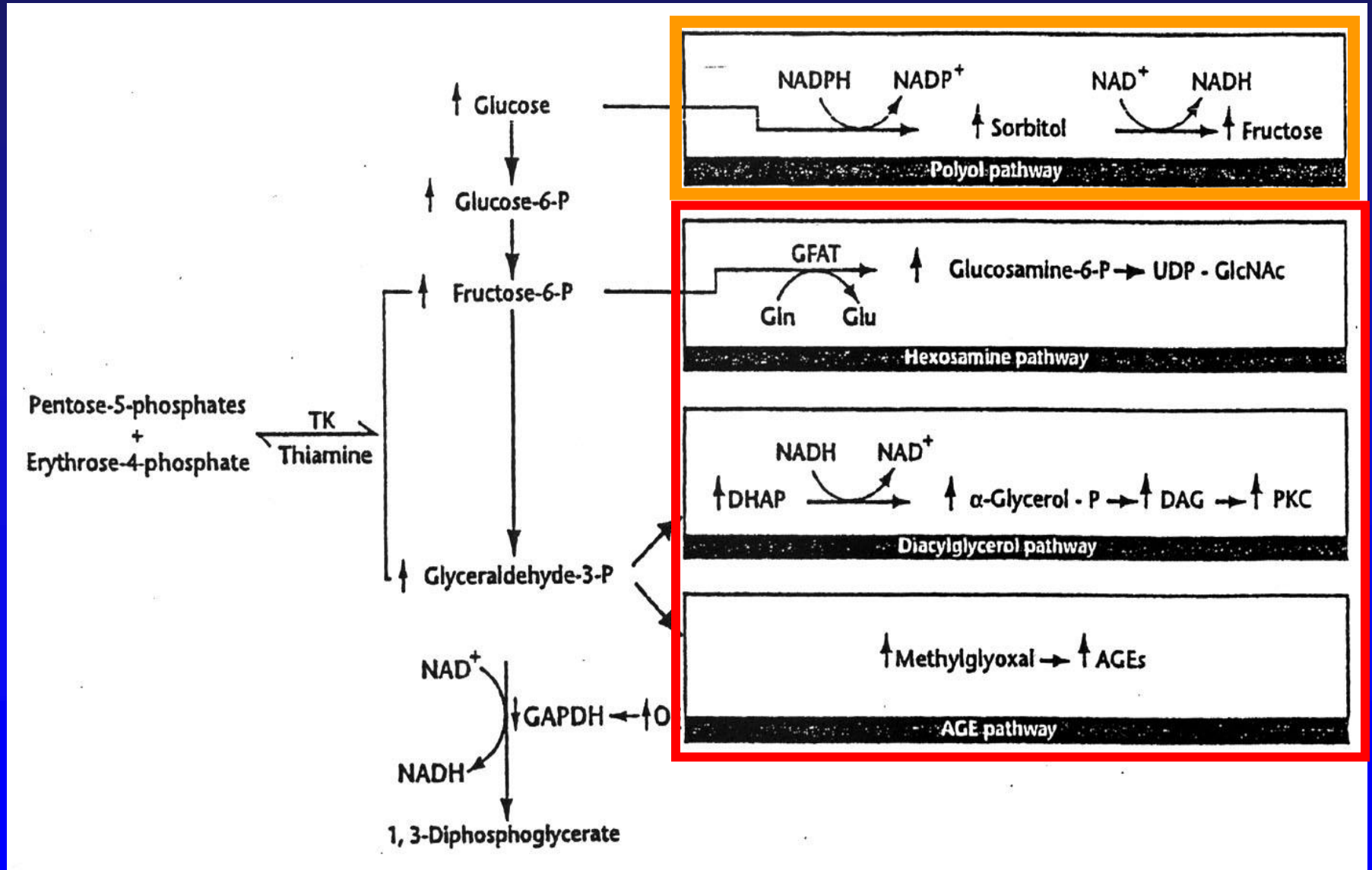



primer demyelinisatio



axonalis típus

**Hammes HP, Brownlee M. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. Nature Med 2003; 9: 294-9.**

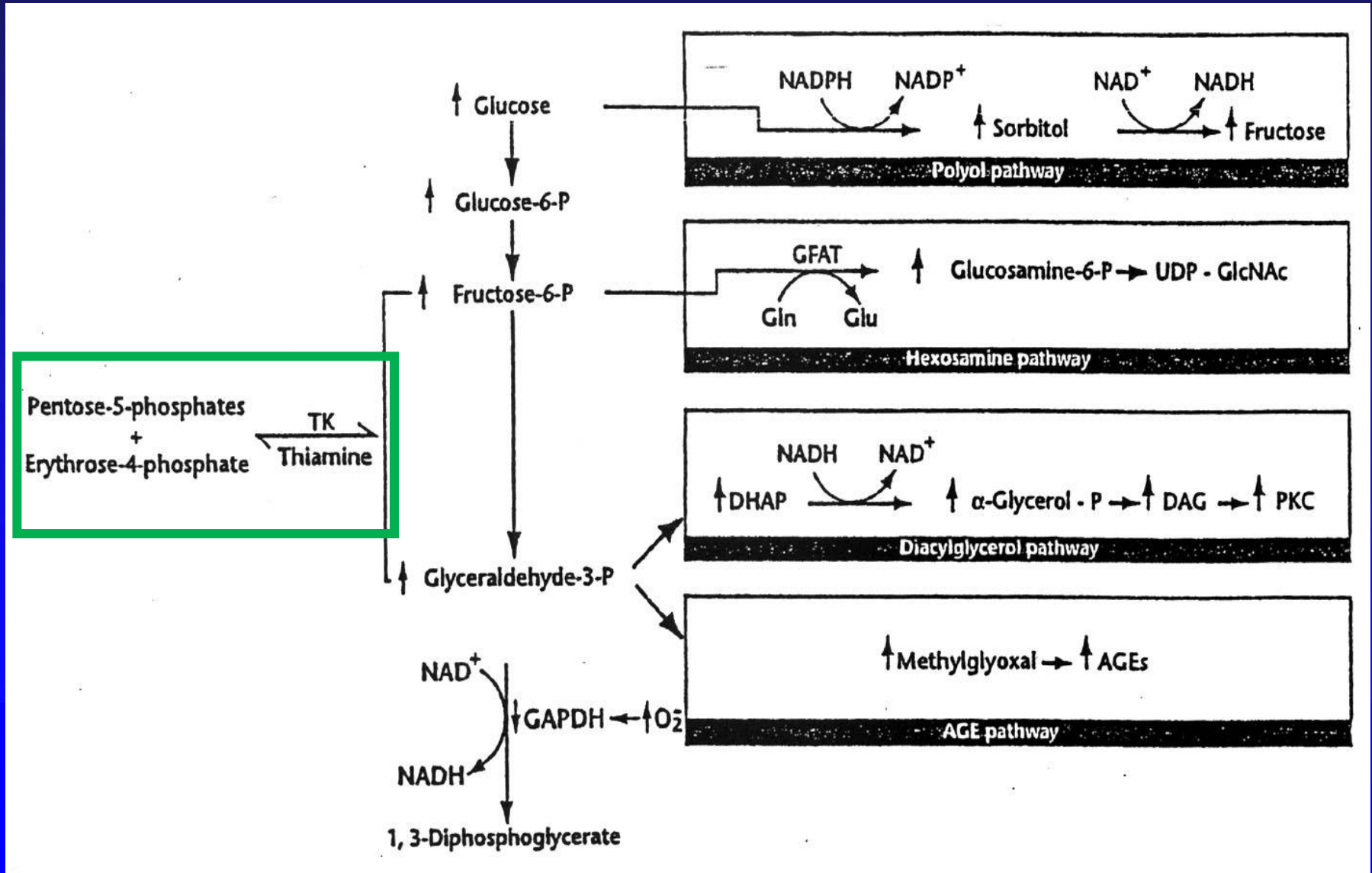




**A fiziológiás  
anyagcsere utak  
aktivációja**

**Az alternatív  
anyagcsere  
utak  
gátlása**

**Hammes HP, Brownlee M. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. Nature Med 2003; 9: 294-9.**



**18th IDF Congress 24-29th August,  
2003 Paris, France.**

**The Claude Bernard Prize  
for Professor Michael Brownlee.**

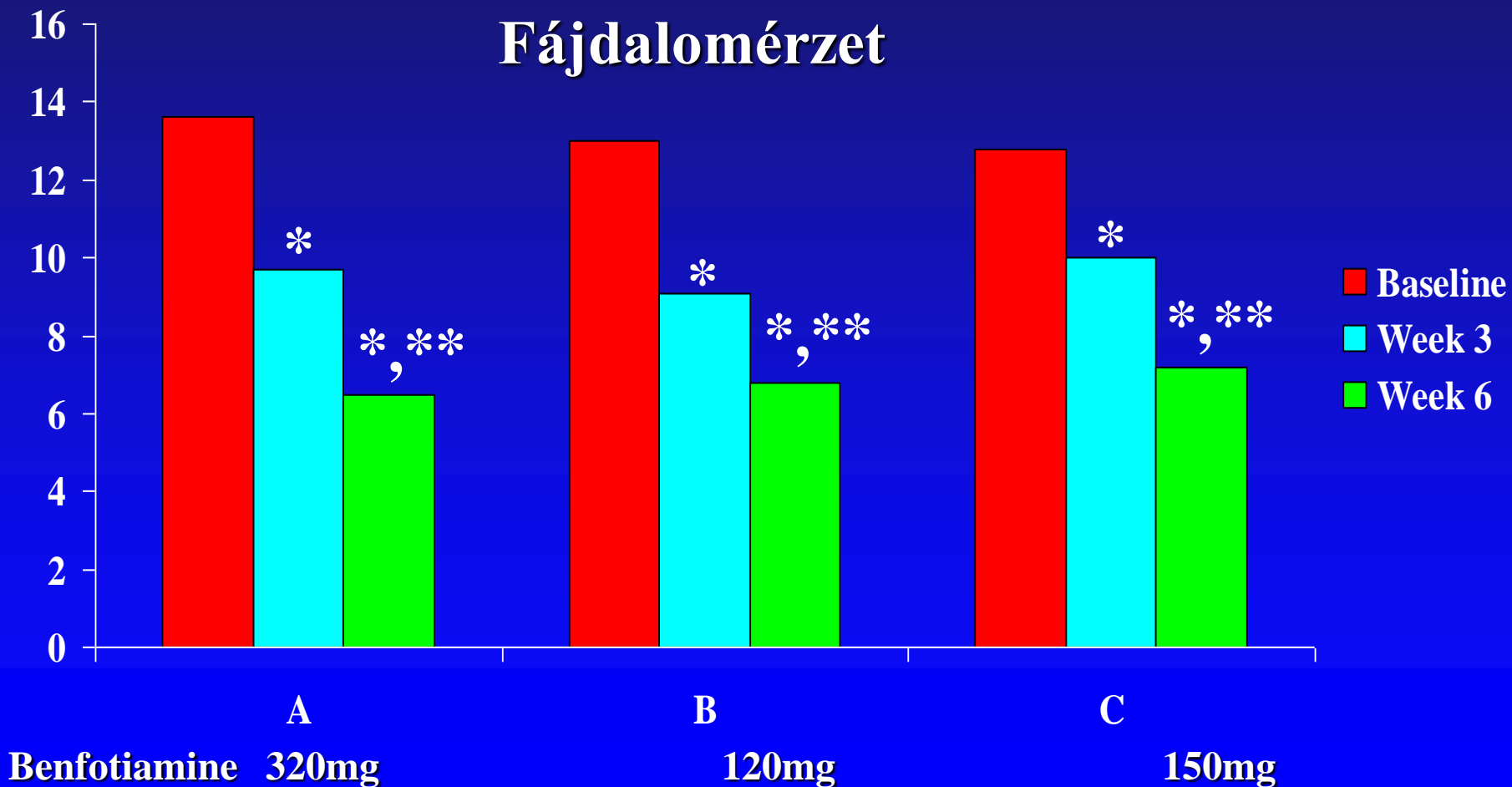
**ADA**

**5th June 2004, Orlando, USA**

**Banting Medal for Scientific Achievement**

**Prof. Michael A. Brownlee**

# Winkler et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. Drug Res 1999; 49: 220-224.



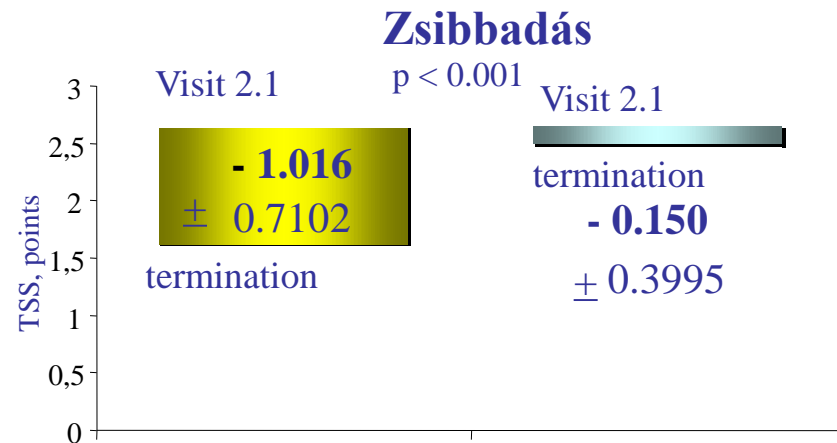
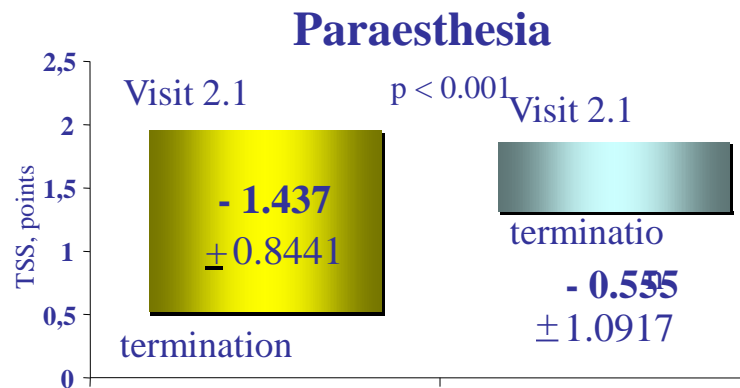
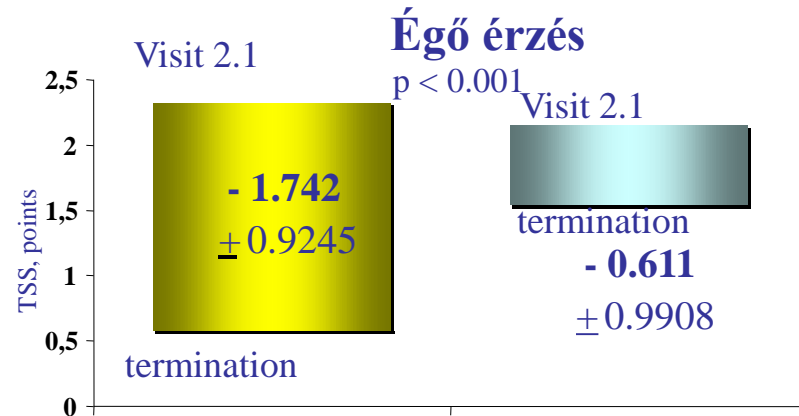
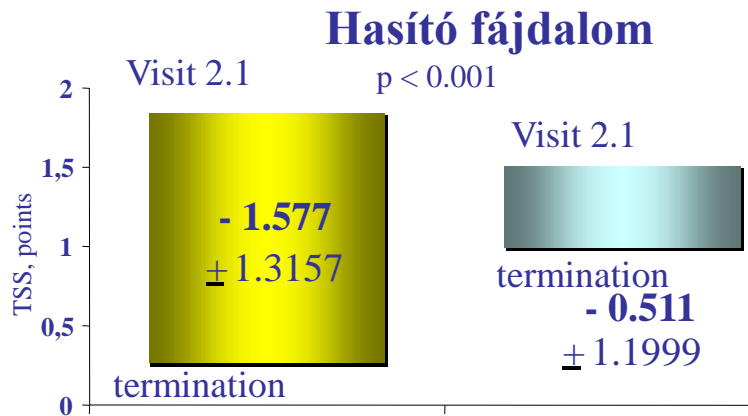
\* =  $p < 0,01$  compared to baseline values; \*\* =  $p < 0,01$  compared to values at week 3



# SYDNEY Vizsgálat

## Tünetek pontszámjai

## Változás a kiindulási értékhez képest





# ALA - Efficacy data metaanalysis



Drug Evaluation

## Efficacy of $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy

Nikolaos Papanas & Dan Ziegler<sup>†</sup>

<sup>†</sup>German Diabetes Center at Heinrich Heine University, Institute for Clinical Diabetology, Leibniz Center for Diabetes Research, Düsseldorf, Germany

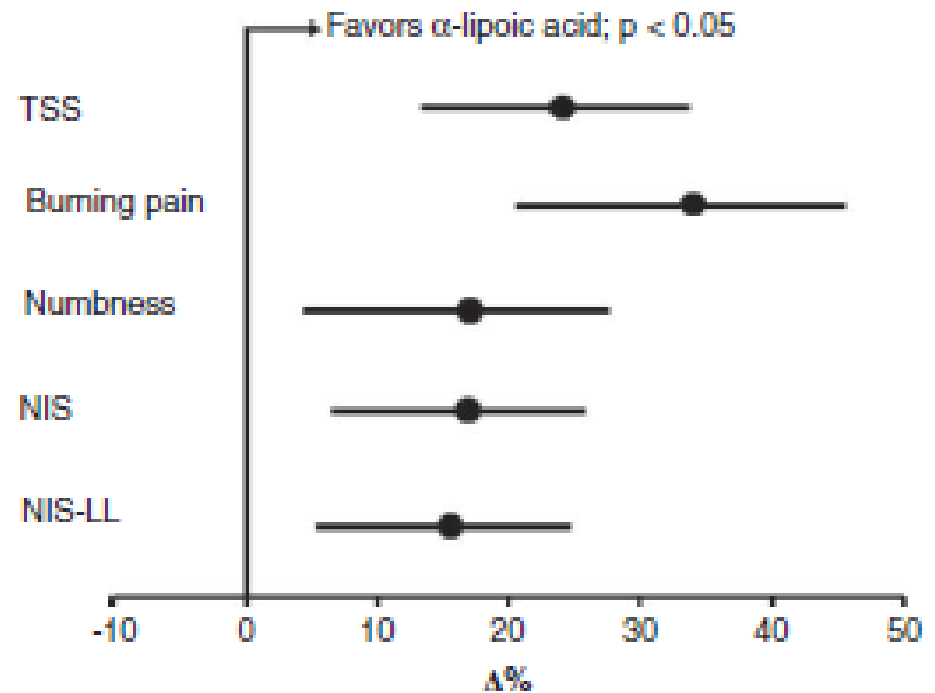
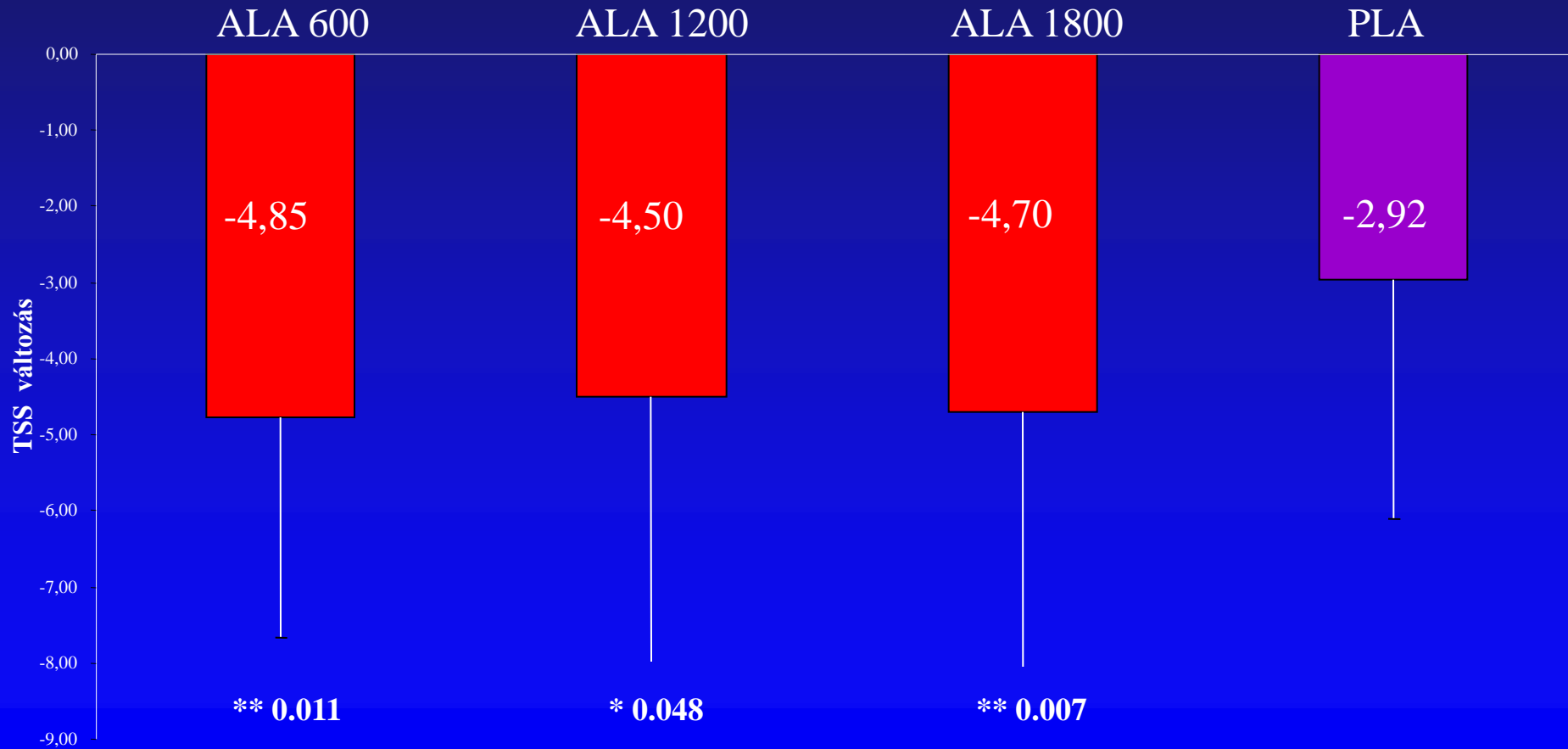


Figure 3. Meta-Analysis of the TSS and two of its subcomponents (burning pain, numbness), NIS, and NIS-LL showing the relative differences between i.v. treatment with  $\alpha$ -lipoic acid and placebo after 3 weeks (geometric means with 95% confidence intervals).

Data taken from [79].

NIS: Neuropathy impairment score; NIS-LL: NIS of the lower limbs; TSS: Total symptom score.

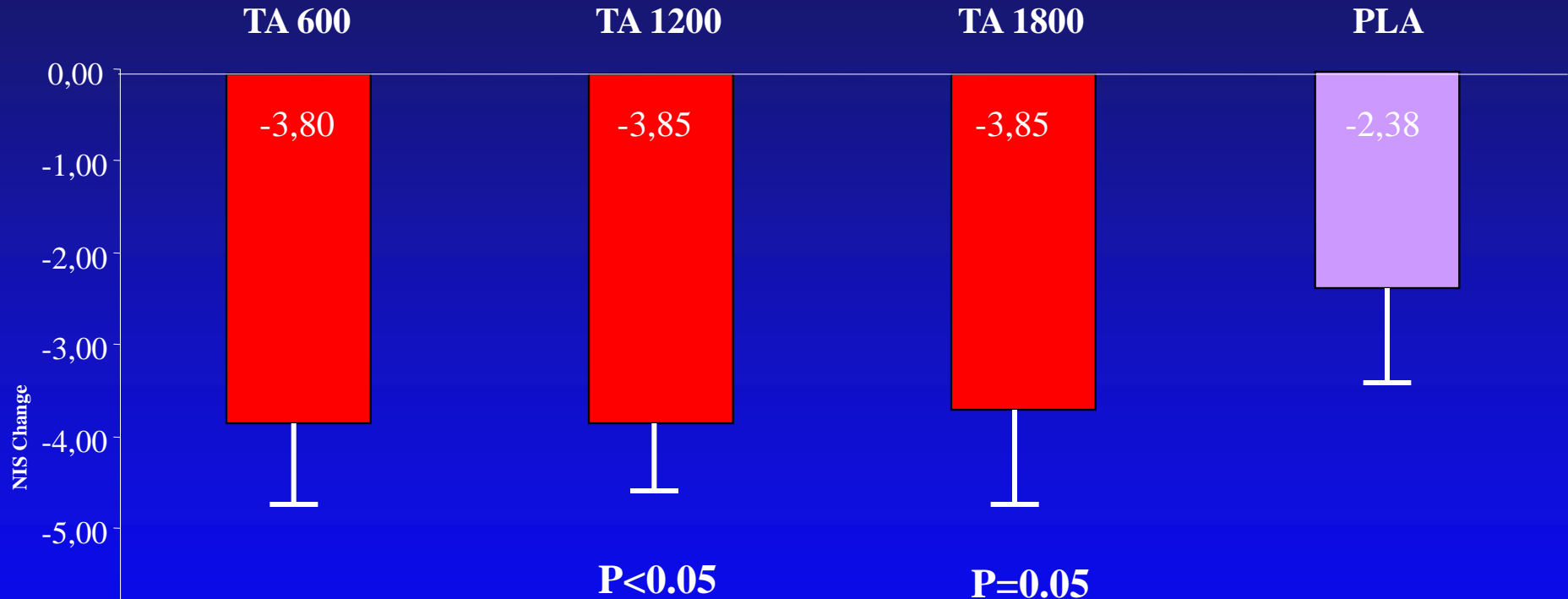
**Ziegler D et al. Oral treatment with  $\alpha$ -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneruopathy.  
The SYDNEY II. Trial. Diabetes Care 2006; 29: 2365-2370.**



**600, 1200 és 1800mg per os alfa-liponsav azonos mértékben csökkentette a neuropathia tüneteit.**

# Ziegler D et al. Oral treatment with $\alpha$ -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy.

The SYDNEY II. Trial. Diabetes Care 2006; 29: 2365-2370.

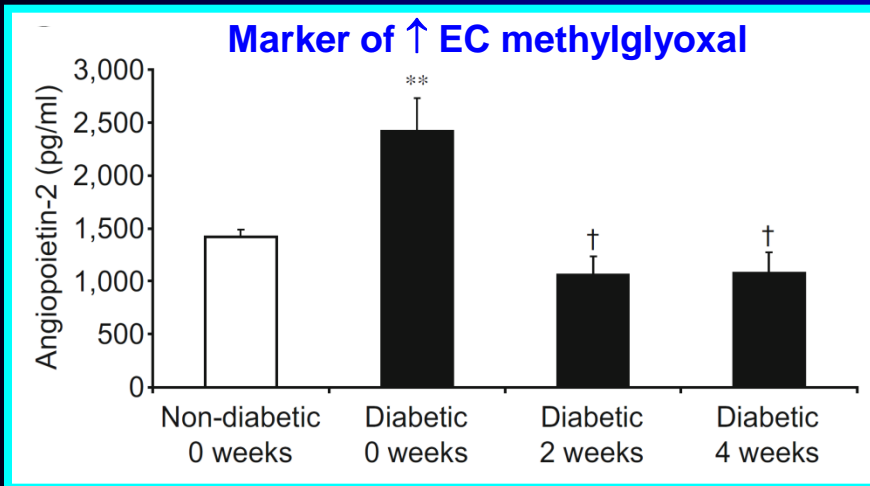


600, 1200 és 1800mg per os alfa-liponsav azonos mértékben csökkentette a neuropathiás deficit mértékét.

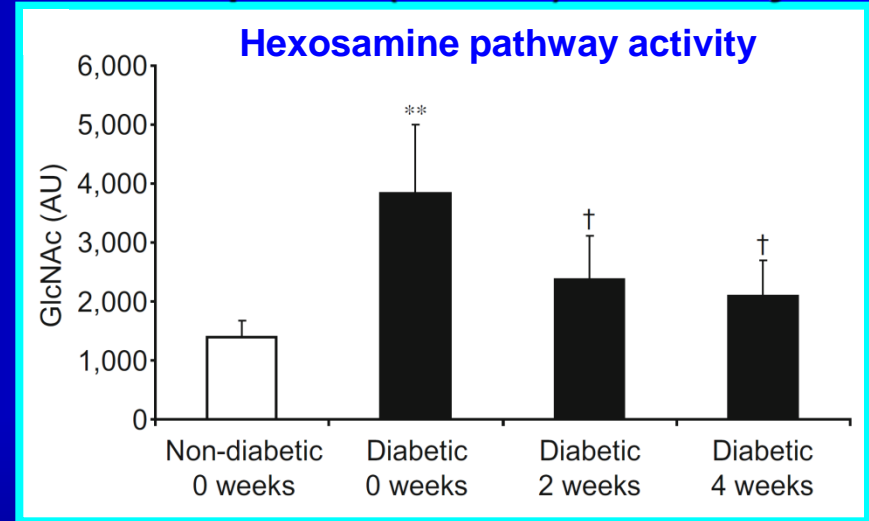
# Oral benfotiamine plus $\alpha$ -lipoic acid normalises complication-causing pathways in type 1 diabetes

$\alpha$ -Lipoic acid : 600 mg bid  
Benfotiamine: 300 mg bid

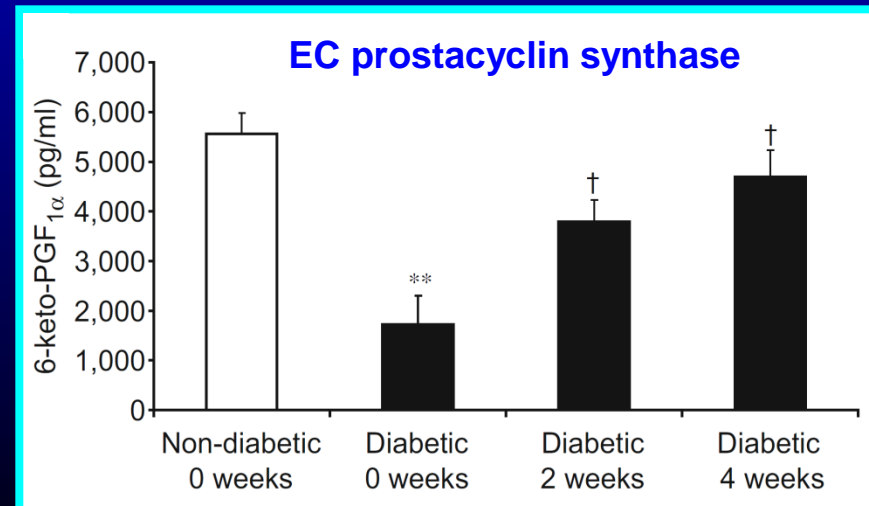
## Serum Angiopoietin-2



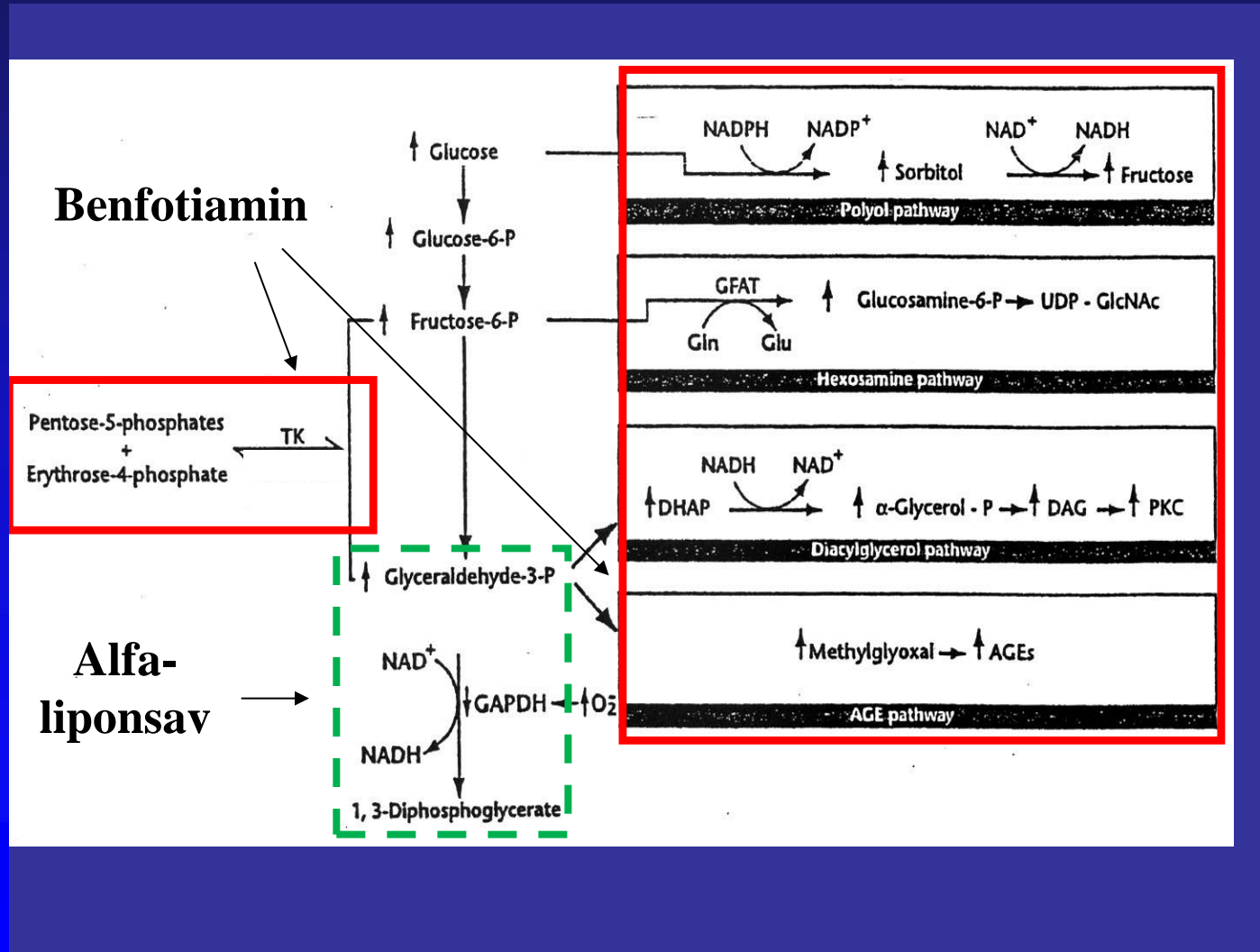
## Intracellular N-acetylglucosamine-modified protein (GlcNAc) in monocytes



## Serum 6-keto-PGF $_{1\alpha}$



# Benfotiamine and alpha lipoic acid: summary of their role in the treatment of neuropathy

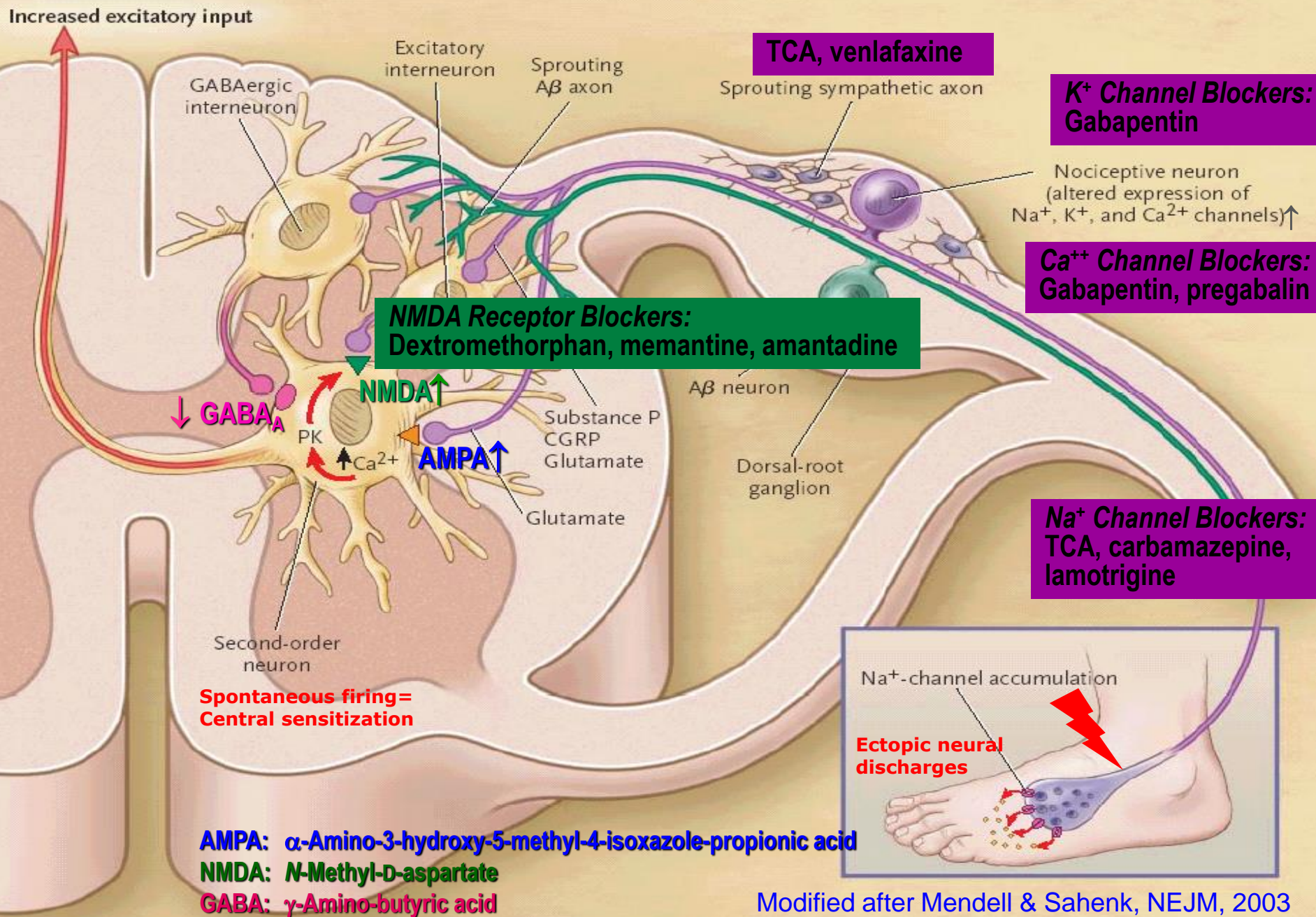


# Neuropathia diabetica patogenetikai alapon nyugvó oki és tüneti kezelése

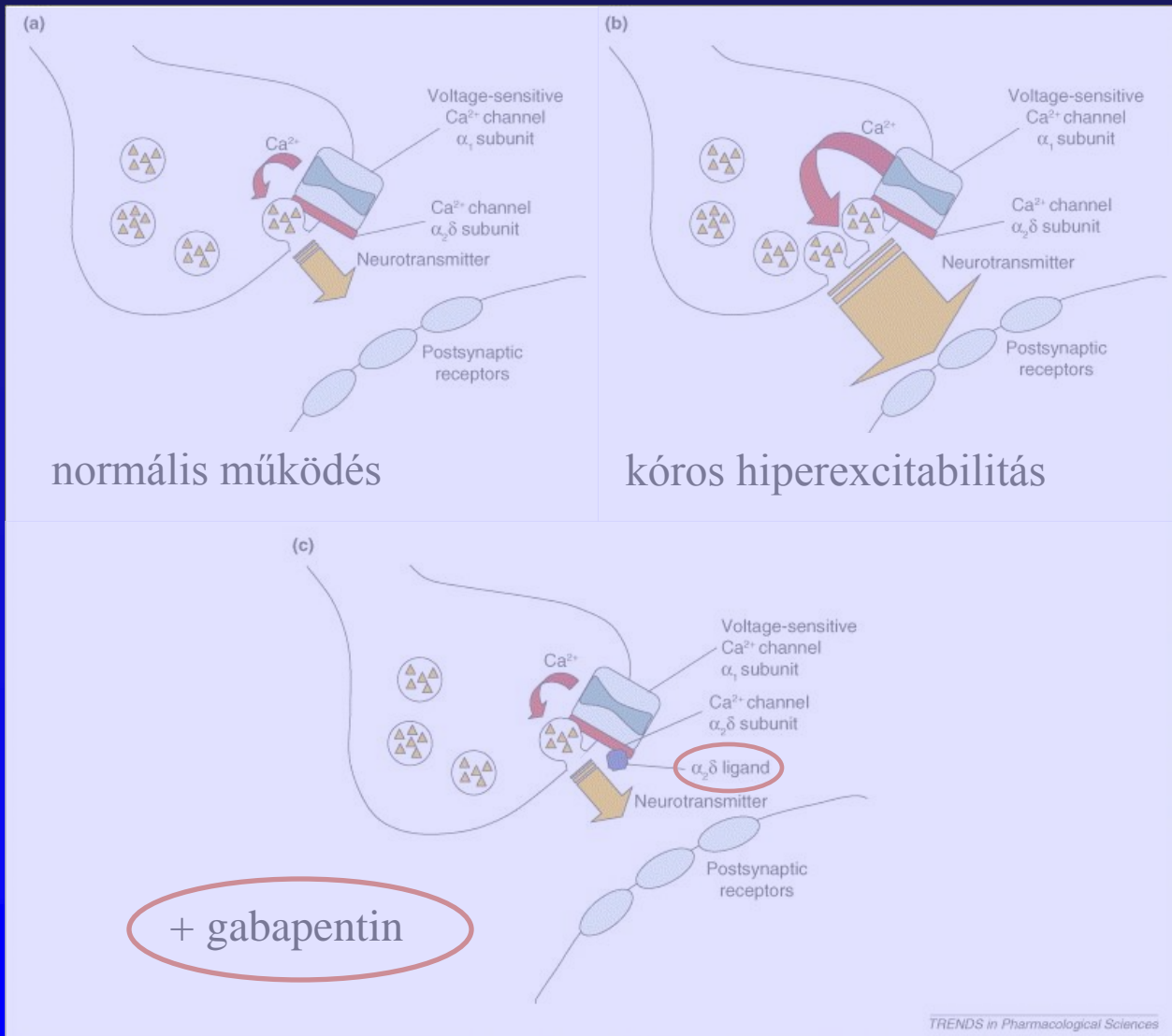
Neuropathiás károsodás (érzés- és/vagy reflexkiesés, vibrációérzet csökkenése), tünetek nincsenek	Pathogenetikai alapon nyugvó oki kezelés
<b>Fájdalmas neuropathia, neuropathiás károsodás a hagyományos módszerekkel nem igazolható*</b>	<b>(Oki) és tüneti kezelés</b>
Neuropathiás károsodás és fájdalmas neuropathia egyidejű fennállása	Oki és tüneti kezelés



# Pathways Leading to Pain in Peripheral Neuropathy and Potential Sites of Interventions



# Gabapentin hatása a neuropathiás hiperexcitabilitásra





# A gabapentin hatékonysága diabeteses neuropathiában

## Original Contributions

### Gabapentin for the Symptomatic Treatment of Painful Neuropathy in Patients With Diabetes Mellitus

#### A Randomized Controlled Trial

Miroslav Backonja, MD; Ahmad Beydoun, MD; Keith R. Edwards, MD; Sherwyn L. Schwartz, MD; Vivian Fonseca, MD; MaryKay Hes, BS; Linda LaMoreaux, MPH; Elizabeth Garofalo, MD; for the Gabapentin Diabetic Neuropathy Study Group

**Context.**—Pain is the most disturbing symptom of diabetic peripheral neuropathy. As many as 45% of patients with diabetes mellitus develop peripheral neuropathies.

**Objective.**—To evaluate the effect of gabapentin monotherapy on pain associated with diabetic peripheral neuropathy.

**Design.**—Randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week trial conducted between July 1996 and March 1997.

**Setting.**—Outpatient clinics at 20 sites.

**Patients.**—The 165 patients enrolled had a 1- to 5-year history of pain attributed to diabetic neuropathy and a minimum 40-mm pain score on the Short-Form McGill Pain Questionnaire visual analogue scale.

**Intervention.**—Gabapentin (titrated from 900 to 3600 mg/d or maximum tolerated dosage) or placebo.

**Main Outcome Measures.**—The primary efficacy measure was daily pain severity as measured on an 11-point Likert scale (0, no pain; 10, worst possible pain). Secondary measures included sleep interference scores, the Short-Form McGill Pain Questionnaire scores, Patient Global Impression of Change and Clinical Global Impression of Change, the Short-Form-36 Quality of Life Questionnaire scores, and the Profile of Mood States results.

**Results.**—Eighty-four patients received gabapentin and 70 (83%) completed the study; 81 received placebo and 65 (80%) completed the study. By intent-to-treat analysis, gabapentin-treated patients' mean daily pain score at the study end point (baseline, 6.4; end point, 3.9;  $n = 82$ ) was significantly lower ( $P < .001$ ) compared with the placebo-treated patients' end-point score (baseline, 6.5; end point, 5.1;  $n = 80$ ). All secondary outcome measures of pain were significantly better in the gabapentin group than in the placebo group. Additional statistically significant differences favoring gabapentin treatment were observed in measures of quality of life (Short-Form-36 Quality of Life Questionnaire and Profile of Mood States). Adverse events experienced significantly more frequently in the gabapentin group were dizziness (20 [24%] in the gabapentin group vs 4 [4.9%] in the control group;  $P < .001$ ) and somnolence (19 [23%] in the gabapentin group vs 5 [6%] in the control group;  $P = .003$ ). Confusion was also more frequent in the gabapentin group (7 [8%] vs 1 [1.2%];  $P = .06$ ).

**Conclusion.**—Gabapentin monotherapy appears to be efficacious for the treatment of pain and sleep interference associated with diabetic peripheral neuropathy and exhibits positive effects on mood and quality of life.

JAMA. 1998;280:1831-1836

DIABETES MELLITUS is the most common cause of neuropathy in the Western world.<sup>1</sup> In a cohort of 4400 patients with diabetes studied for 20 to 25 years, 45% developed neuropathy during the course of their disease.<sup>2</sup> Improved methods to determine the incidence, prevalence, and course of diabetic peripheral neuropathy have been precisely described and applied in large longitudinal studies.<sup>3-18</sup> Pain due to diabetic neuropathy affects the feet and ankles

See also pp 1837 and 1863.

most often and, to a lesser extent, lower extremities above the knees and upper extremities.<sup>14</sup> The pain may be severe and often has an unusual "dysesthetic"

From the Department of Neurology, University of Wisconsin, Madison (Dr Backonja); the Department of Neurology, University of Michigan (Dr Beydoun), and Parke-Devitt Pharmaceutical Research, Division of Warner-Lambert Co (Miss Hes and LaMoreaux and Dr Garofalo), Ann Arbor; Neurological Consultants, PC, Barrington, Va (Dr Edwards); the Diabetes and Gynecologic Diseases Clinic, San Antonio, Tex (Dr Schwartz); and the Diabetes Program, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock (Dr Fonseca).

A list of additional members of the Gabapentin Diabetic Neuropathy Study Group appears at the end of this article.  
Miss Hes and LaMoreaux and Dr Garofalo are employees of Parke-Devitt Pharmaceutical Research, Division of Warner-Lambert Co, and own stock and hold options to purchase further stock in the company. Drugs and compensation for study expenses were supplied by Parke-Devitt, the study sponsor.

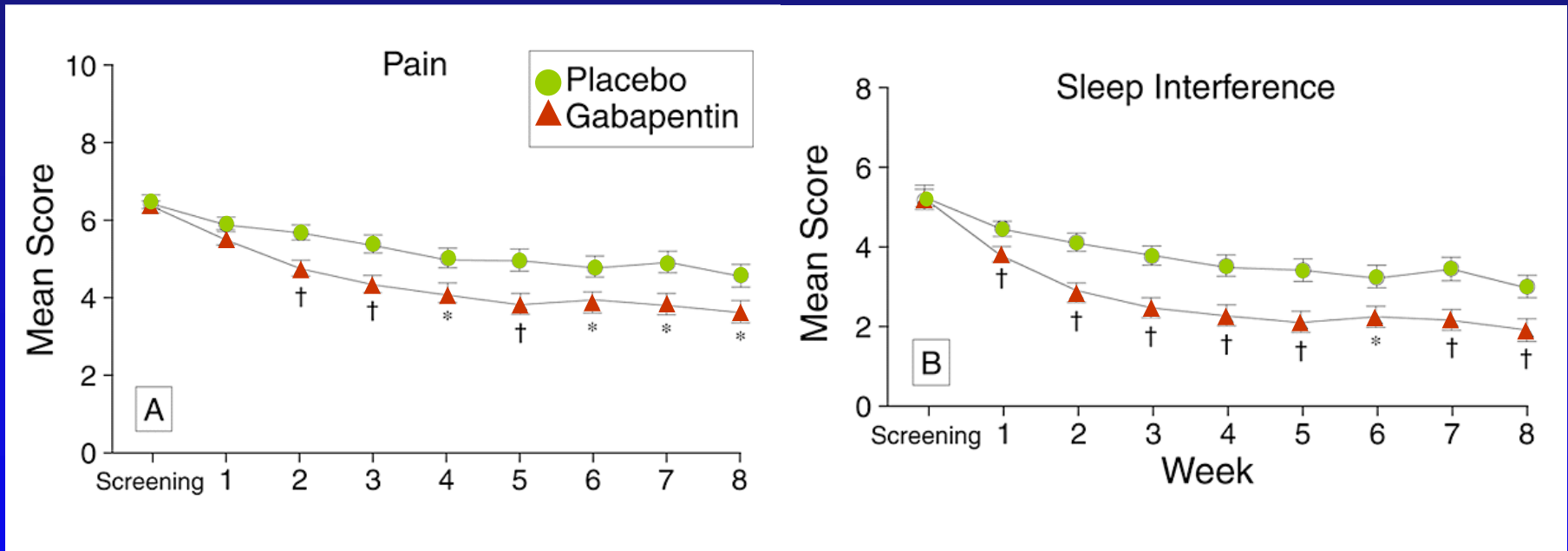
Corresponding author: Miroslav Backonja, MD, Department of Neurology, University of Wisconsin, 600 Highland Ave, Madison, WI 53792 (e-mail: backonja@neurology.wisc.edu).

Reprints: MaryKay Hes, 2800 Plymouth Rd, Ann Arbor, MI 48105.

## Backonja et al. (1998) JAMA

- **cél: a gabapentin monoterápia hatékonyságának vizsgálata **fájdalmas diabeteses neuropathiában****
- **multicentrikus, randomizált, kettősvak, placebo kontrollos vizsgálat**
- **165 diabeteses beteg, 20 vizsgálóhely, 8 héten keresztül**
- **1-5 éve fennálló neuropathias fájdalom**
- **gabapentin**  
**kezdő dózis: 900 mg/nap**  
**céldózis: 3600 mg/nap**  
**(ez a betegek 67%-nál elérhető volt!)**

# A gabapentin csökkenti a neuropathiás fájdalmat és a fájdalom okozta alvászavart



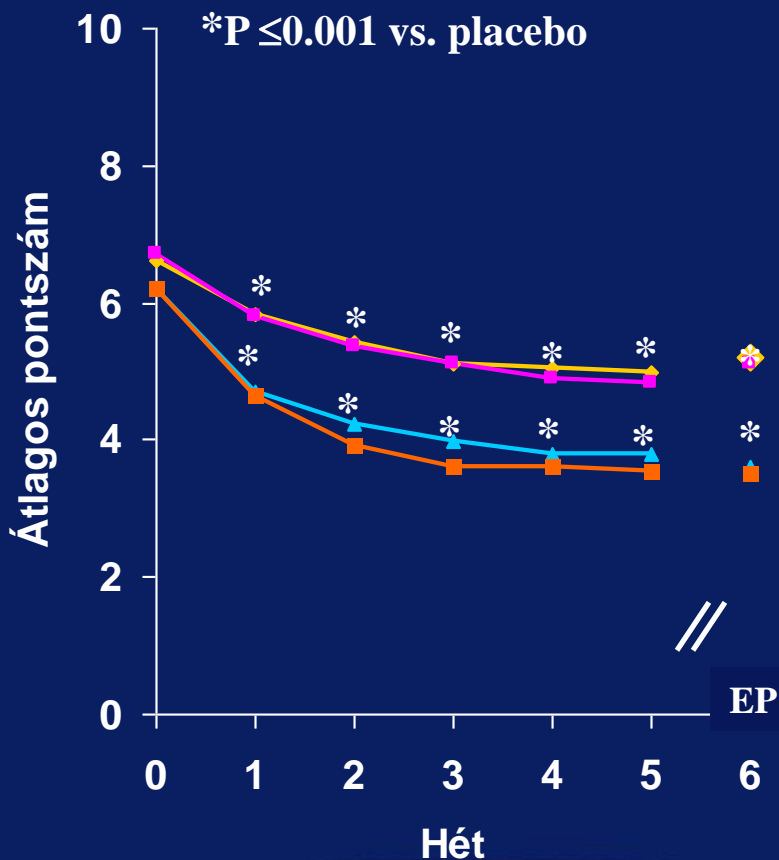
Likert-féle skála (0-10)

\*  $p < 0.05$  †  $p < 0.01$

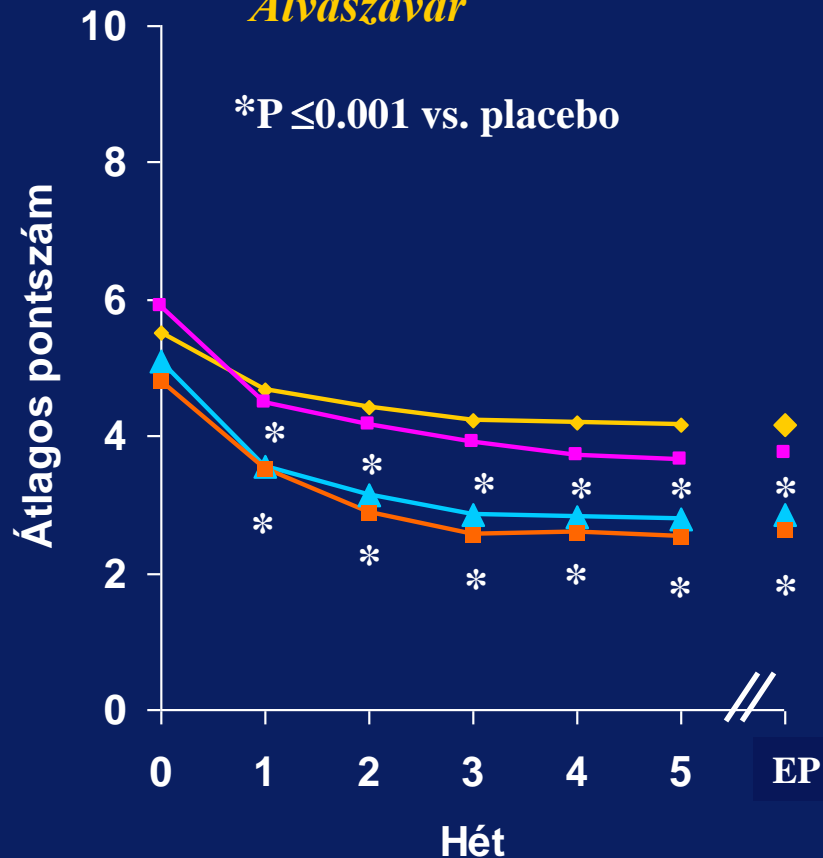
Backonja et al. (1998) JAMA

# A neuropathiás fájdalom és az alvászavar javulása pregabalin hatására

*Fájdalom*



*Alvászavar*



— Placebo (n=97)

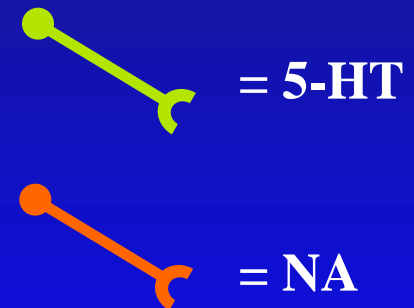
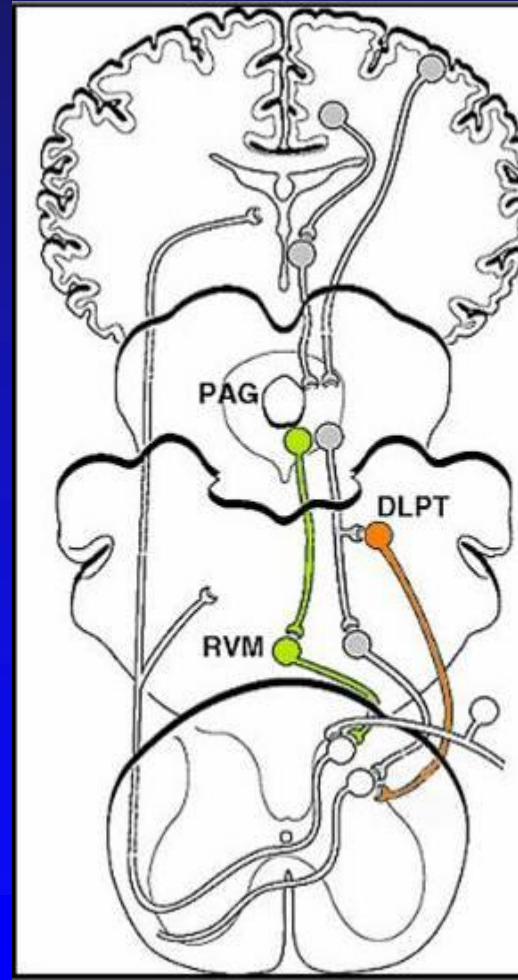
— Pregabalin 300 mg/nap (n=81)

— Pregabalin 75 mg/nap (n=77)

— Pregabalin 600 mg/nap (n=82)

# A szerotonin és noradrenalin fontos szerepet játszik a fájdalomban

- ◆ A neuropathiás fájdalom a felszálló fájdalomingeret közvetítő pályák fokozott excitációjával és csökkent gátlásával jár.
- ◆ A leszálló pályák modulálják a felszálló ingereket
- ◆ A **NA** és **5-HT** a leszálló inhibitoros fájdalom pályák kulcsfontosságú neurotranszmitterei
- ◆ A rendelkezésre álló **NA** és **5-HT** mennyiségének növekedése elősegíti a fájdalom centrális gátlását



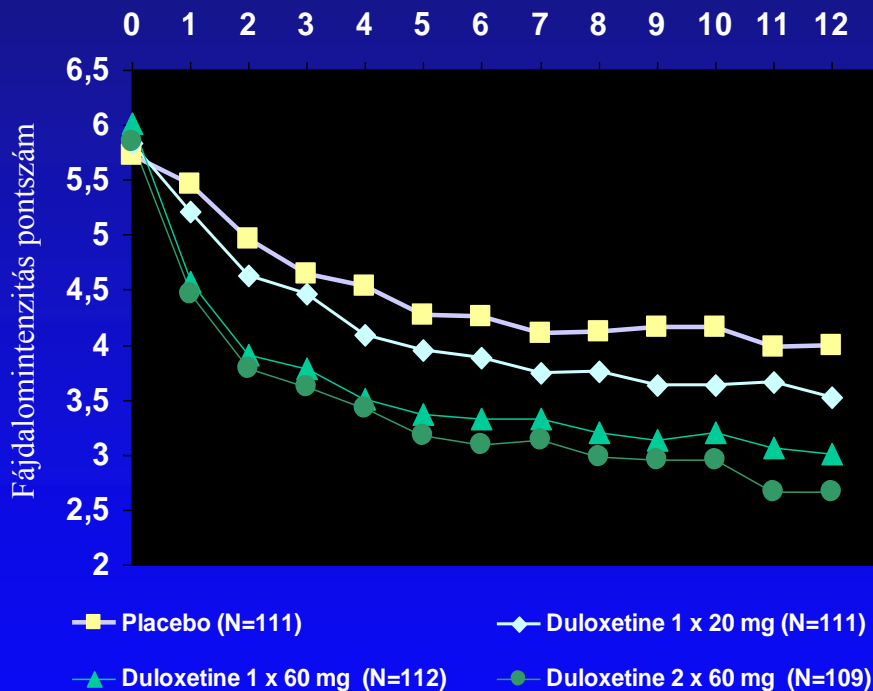
Az ábra átvéve: Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain*, 4th ed. Churchill Livingstone: London, UK; 1999, p. 310.



# Duloxetine hatása fájdalmas neuropathiában

## Akut dózis-válasz vizsgálat

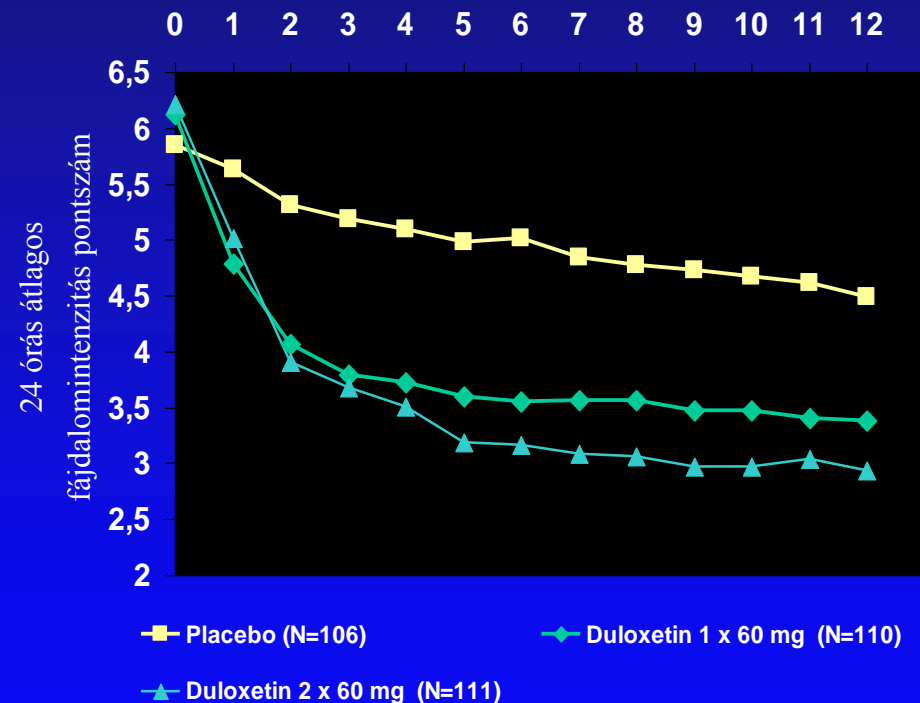
Hetek



$p \leq 0,01$  vs. placebo, minden kontrollvizsgálat összehasonlításakor a 1 x 60 mg és 2 x 60 mg duloxetine esetén

## Akut megerősítő vizsgálat

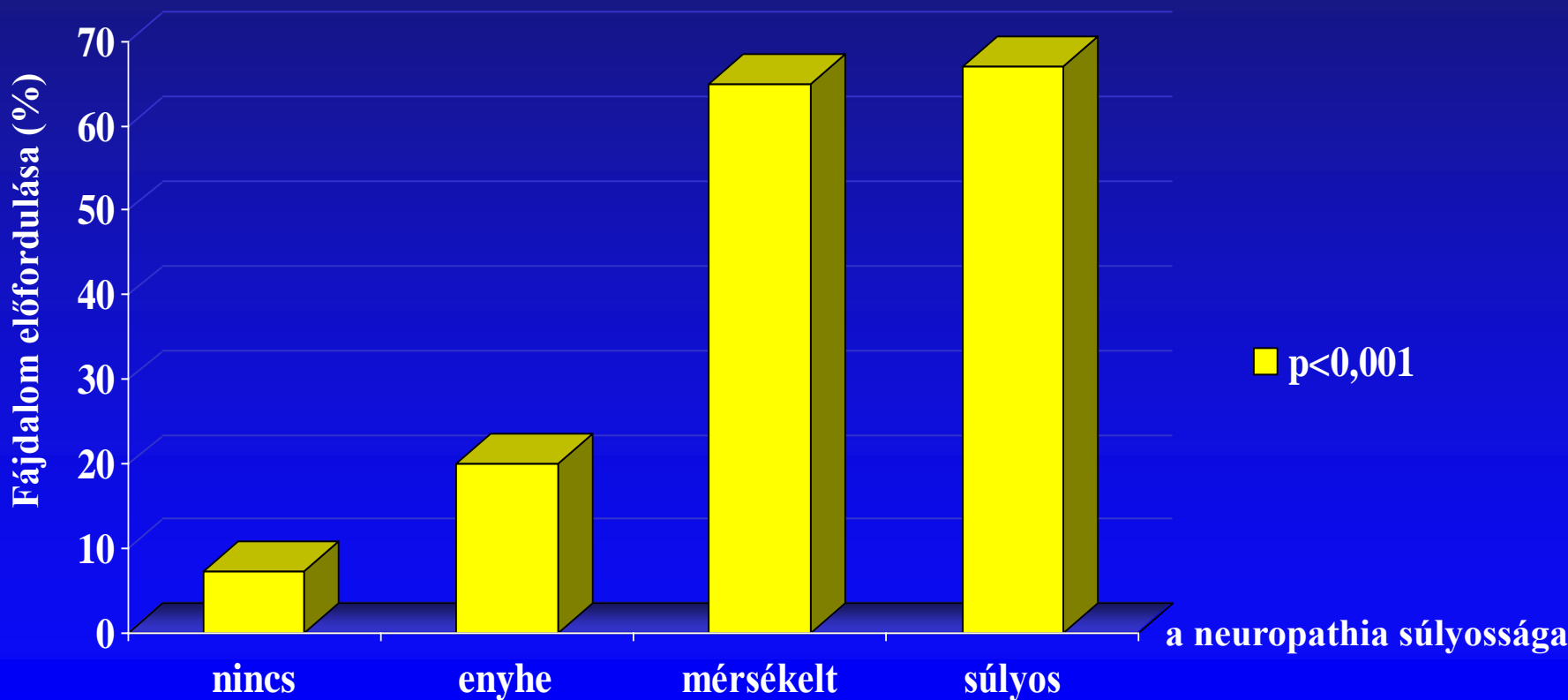
Hetek



$p \leq 0,001$  vs. placebo, minden kontrollvizsgálat összehasonlításakor mindkét duloxetine adag esetén

Davies et al. Diabetes Care 2006; 29:1518-1522

## A neuropathiás károsodás súlyossága és neuropathiás fájdalom összefüggése



# Neuropathia diabetica patogenetikai alapon nyugvó oki és tüneti kezelése

<b>Neuropathiás károsodás (érzés- és/vagy reflexkiesés, vibrációérzet csökkenése), tünetek nincsenek</b>	<b>Pathogenetikai alapon nyugvó oki kezelés</b>
<b>Fájdalmas neuropathia, neuropathiás károsodás a hagyományos módszerekkel nem igazolható*</b>	<b>(Oki) és tüneti kezelés</b>
<b>Neuropathiás károsodás és fájdalmas neuropathia egyidejű fennállása</b>	<b>Oki és tüneti kezelés</b>

Kempler P, Jermendy Gy. Az alfa-liponsav helye a neuropathia diabetica kezelésében. Diabetologia Hungarica 2009; 17: 15-27.



**„Az orvoslás művészete abban áll,  
hogy nemcsak a természet gyógyítja  
meg a betegeket.”**



**Voltaire**



