

Diabetična in boleče nevropatije

Aleš Pražnikar

Mala šola nevrologije, 25. marec 2016

Nevropatije

- Periferne nevropatije:
 - so dedne ali pridobljene bolezni perifernega živčevja,
 - po poteku akutne, subakutne ali kronične,
 - glede na anatomsko porazdelitev p polinevropatije in mononevropatije (vključno z mononevropatijami multipleks).
- Polinevropatije so sistemske bolezni:
 - senzorične ali motorične (ali mešane)
 - nevronopatije oziroma aksonske ali demielinizacijske polinevropatije
- Številne periferne nevropatije so značilno boleče.

Boleče nevropatije

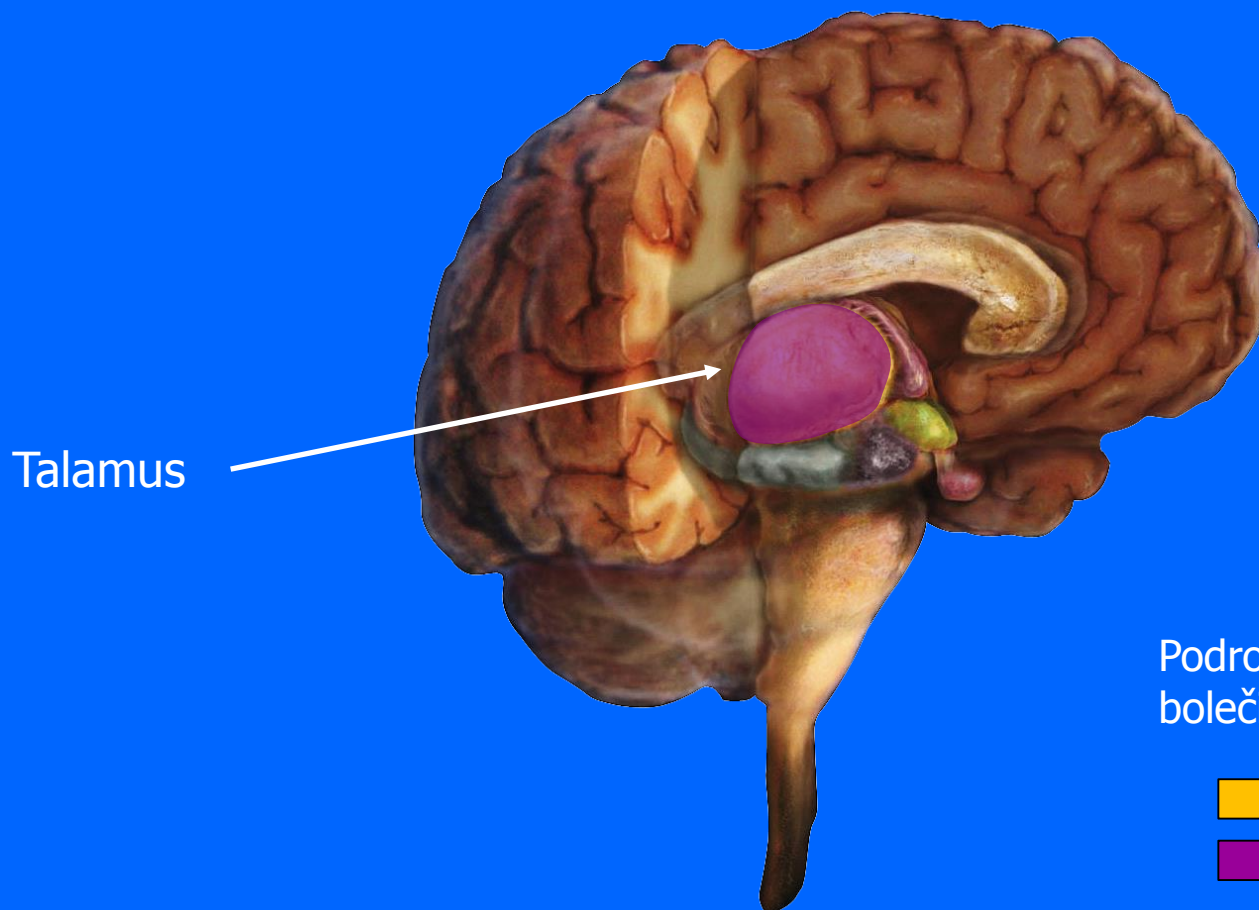
PRIROJENE	Senzorične in avtonomne (HSAN)	Bolezni kopičenja	Druge	
	HSAN Tip I	Fabryeva bolezen Družinske amiloidne nevropatije	Porfirija	
PRIDOBLJENE	Presnovne	Paraneoplastične	Bolezni veziva	Okužbe
	diabetična uremična alkoholna	Akutna senzorična gangliopatija Kompresija / invazija Iatrogene (kemo in radioterapija, kirurgija)	-sistemski lupus, poliarteritis nodosa, bolezen Churg-Strauss - vaskulitis	HIV

Kaj je bolečina?

“Je neprijetna senzorična in čustvena izkušnja povezana z dejansko ali potencialno poškodbo tkiva, ali opisana z značilnostmi takšne okvare.”



*Mednarodno združenje za
proučevanje bolečine (IASP),
1994*

“Bolečinsko mrežje” ali P1



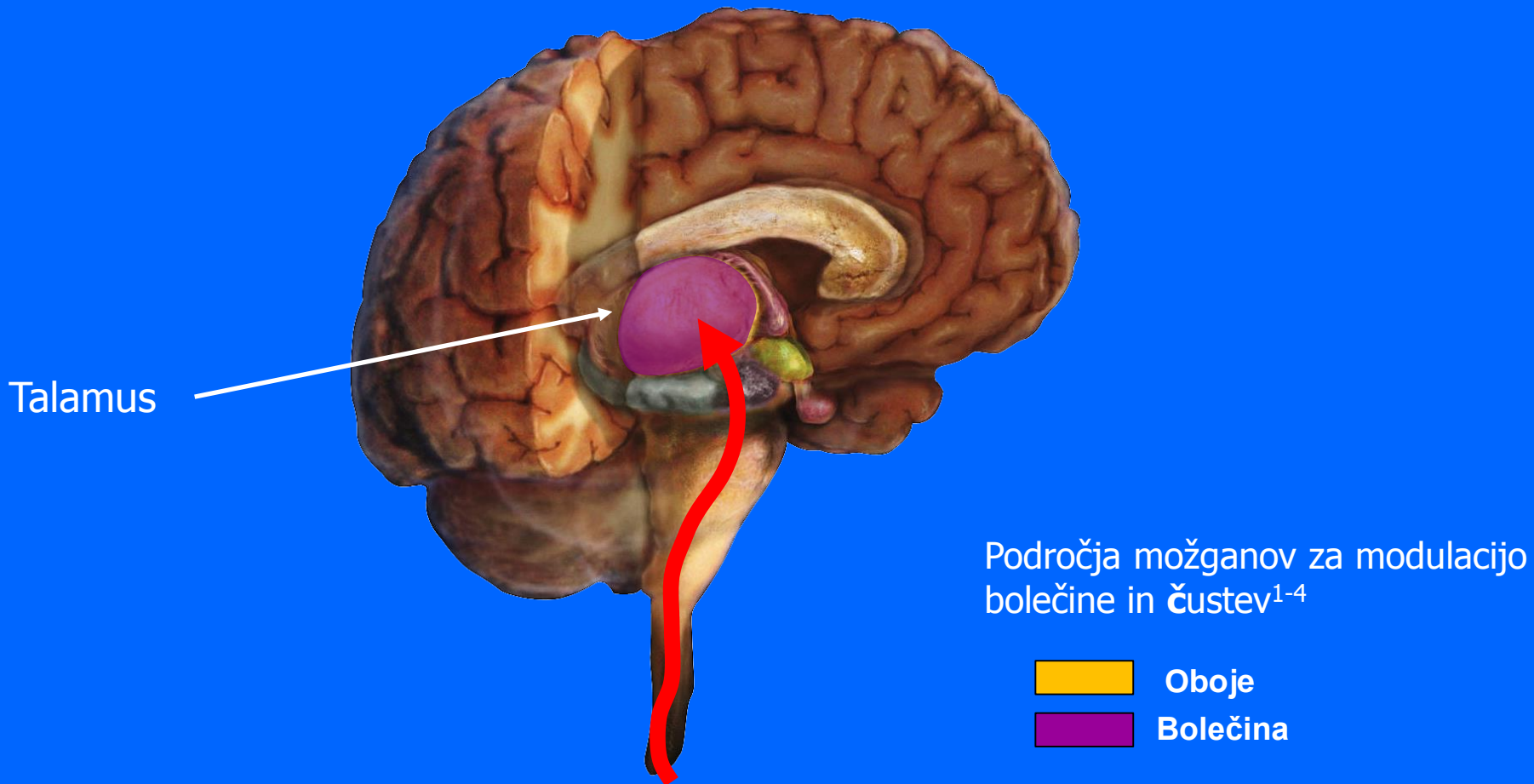
Thalamus

Področja možganov za modulacijo
bolečine in čustev¹⁻⁴

 Oboje
 Bolečina

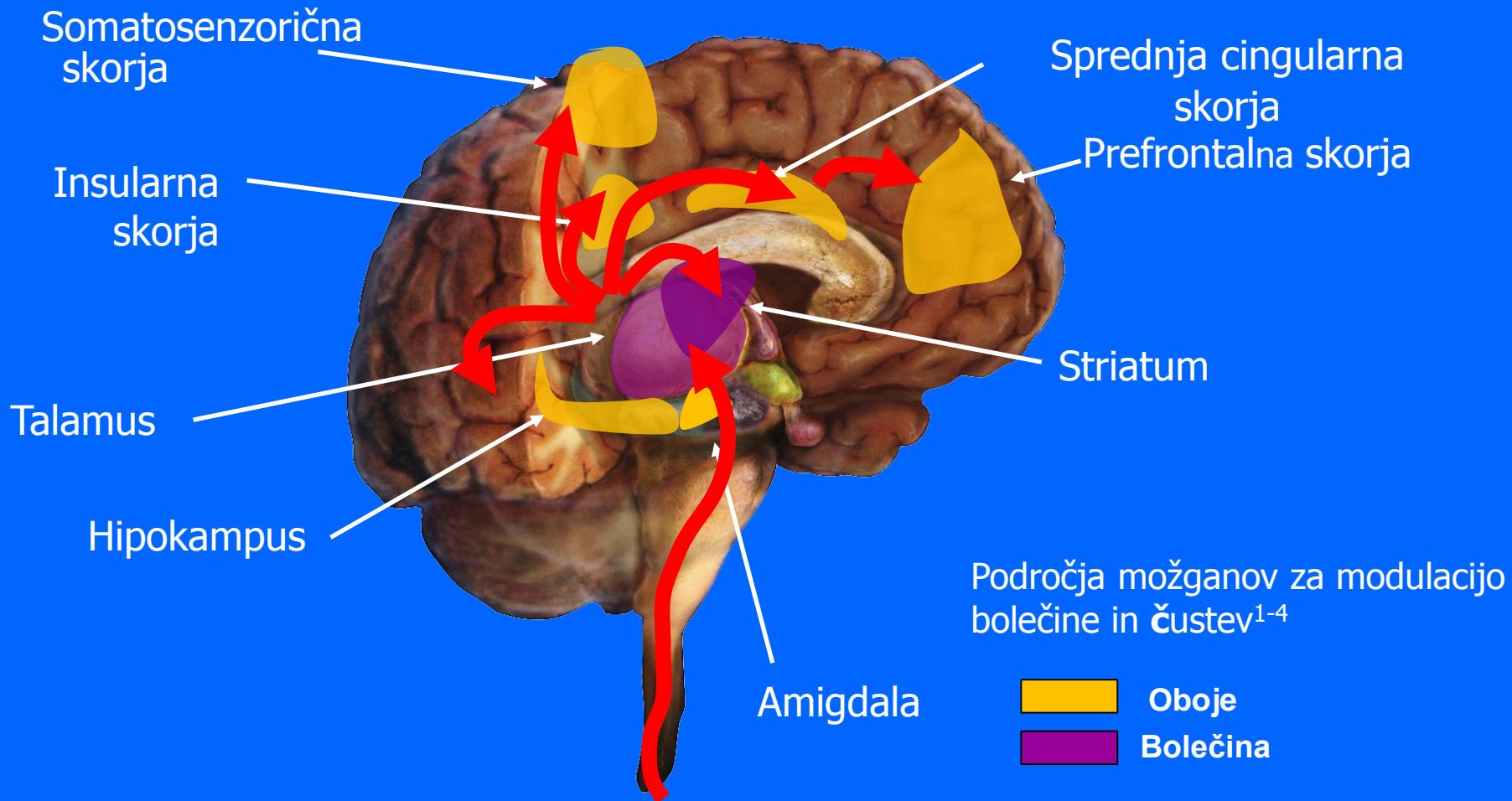
1. Apkarian et al. *Eur J Pain* 2005;9(4):463-84. 2. Casey. Cortical mechanisms mediating acute and chronic pain in humans. In: Cervero et al. eds. *Handbook of Clin Neurology* 2006:159-77. 3. Charney et al. eds. *Neurobiology of Mental Illness* 2nd ed. 2004. 4. Schweinhardt et al. *Curr Opin Neurol* 2006;19(4):392-400.

“Bolečinsko mrežje” ali P1



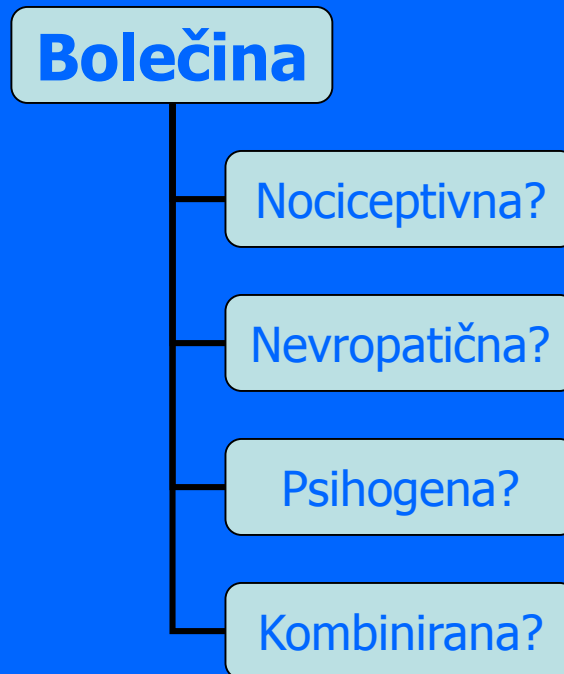
1. Apkarian et al. *Eur J Pain* 2005;9(4):463-84. 2. Casey. Cortical mechanisms mediating acute and chronic pain in humans. In: Cervero et al. eds. *Handbook of Clin Neurology* 2006:159-77. 3. Charney et al. eds. *Neurobiology of Mental Illness* 2nd ed. 2004. 4. Schweinhardt et al. *Curr Opin Neurol* 2006;19(4):392-400.

“Bolečinsko mrežje” ali P1



1. Apkarian et al. *Eur J Pain* 2005;9(4):463-84. 2. Casey. Cortical mechanisms mediating acute and chronic pain in humans. In: Cervero et al. eds. *Handbook of Clin Neurology* 2006:159-77. 3. Charney et al. eds. *Neurobiology of Mental Illness* 2nd ed. 2004. 4. Schweinhardt et al. *Curr Opin Neurol* 2006;19(4):392-400.

Bolečina



Nevropatična bolečina

“je neposredna posledica okvare ali
bolezni somatosenzoričnega sistema.”

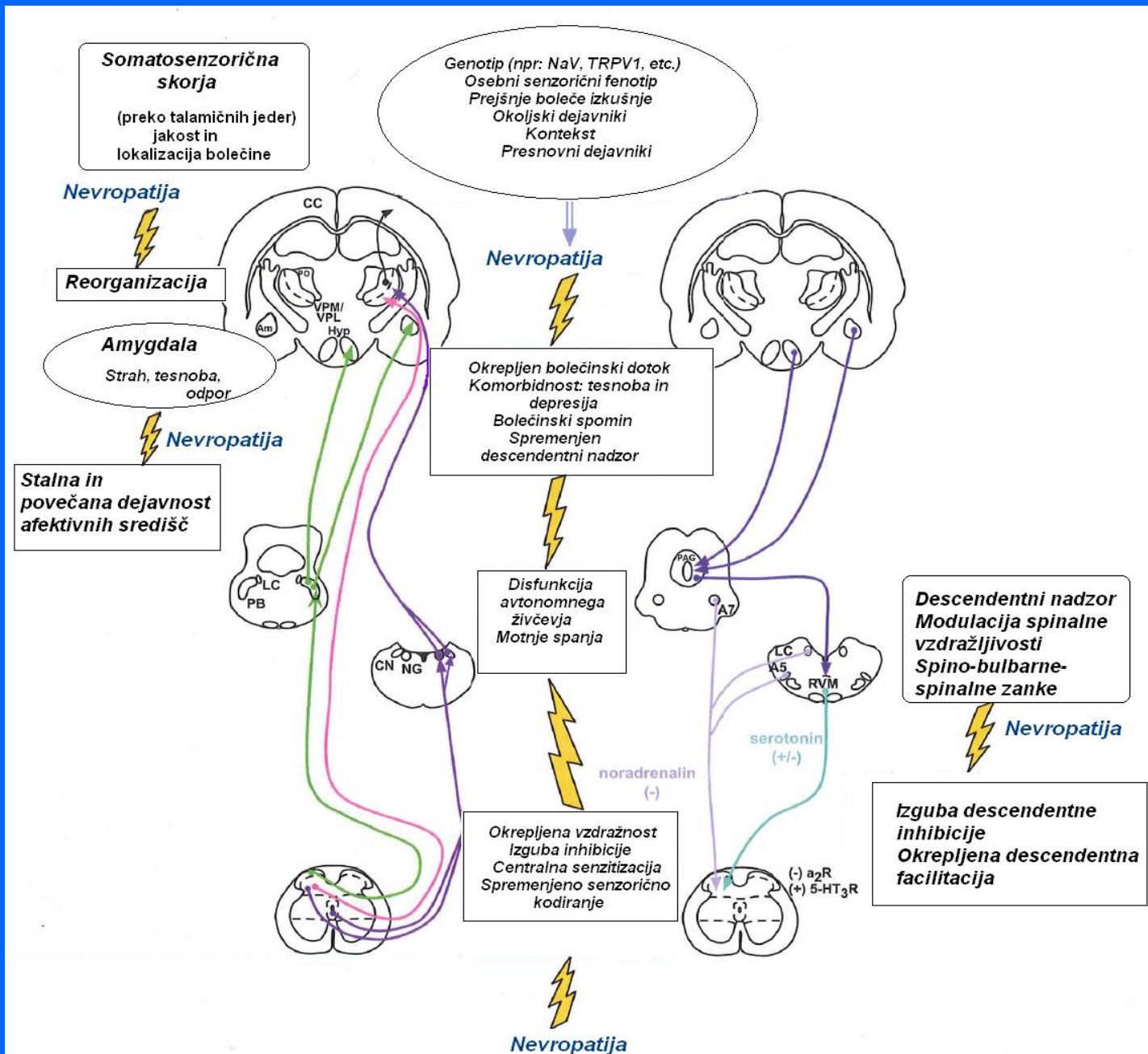
Pri sumu na nevropatično bolečino:

- *značilni anamnestični podatki (časovna korelacija, fenotipske značilnosti)*
- *klinično-anatomska korelacija (bolečina v inervacijskem področju okvarjene živčne strukture)*

Vsi podatki kažejo, da kronične bolečine ne lajšamo zadosti učinkovito.

Treede RD et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology: 2008.

Shematski pregled patofizioloških sprememb pri bolnikih z bolečo polinevropatijo



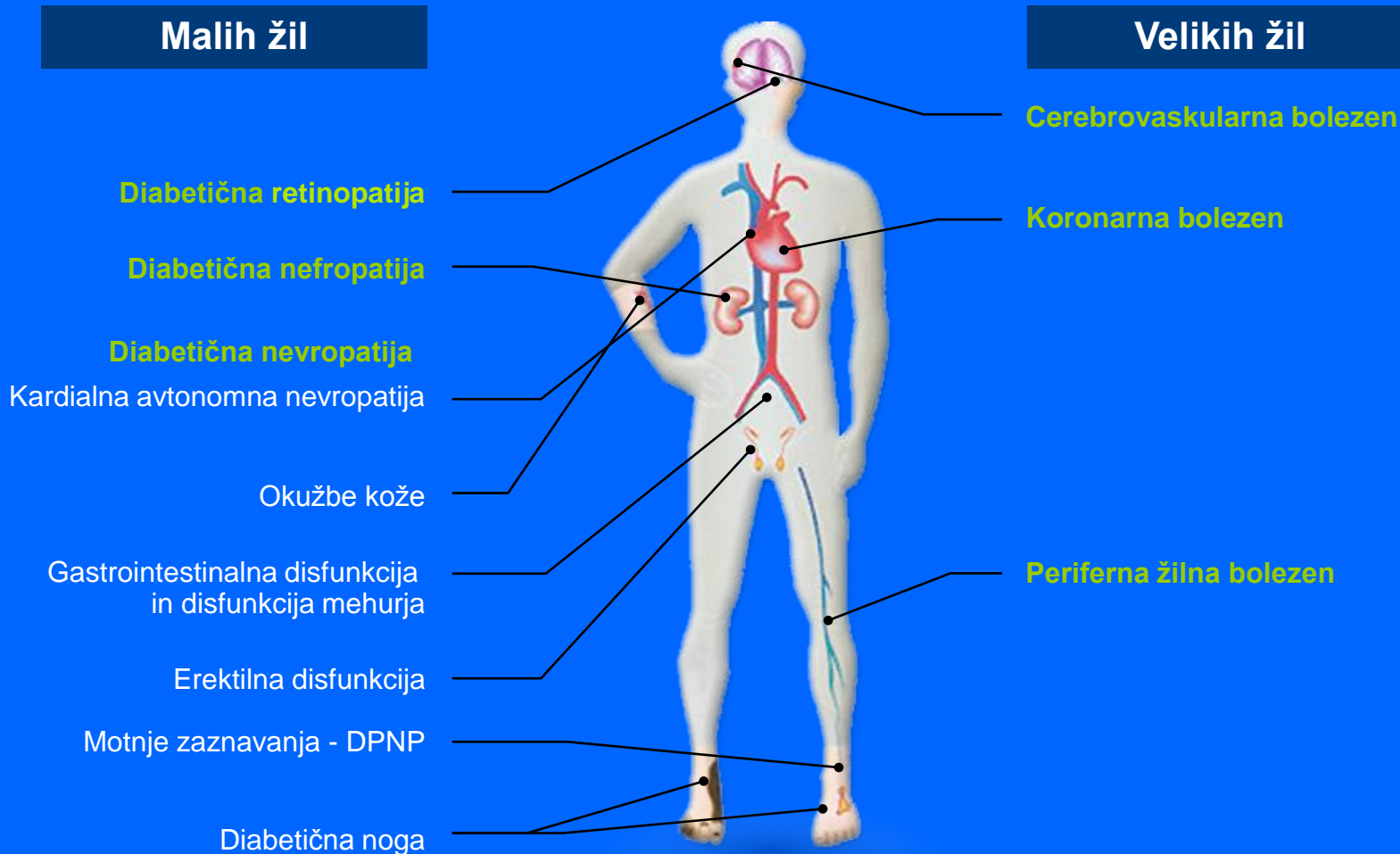
Sladkorna bolezen je kronična presnovna bolezen

- pomanjkljivo sproščanje inzulina ali bolezensko spremenjeno učinkovanje inzulina na tarčne organe:
 - *hiperglikemija*
 - motena presnova ogljikovih hidratov, maščob in beljakovin
- značilni številni zapleti:
 - danes najpogostejši vzrok okvar živčevja v razvitem svetu
 - incidenca narašča s trajanjem bolezni in stopnjo hiperglikemije
 - 7 % bolnikom lahko dokažemo okvare živčevja ob odkritju sladkorne bolezni in 50 % 25 let po pričetku bolezni

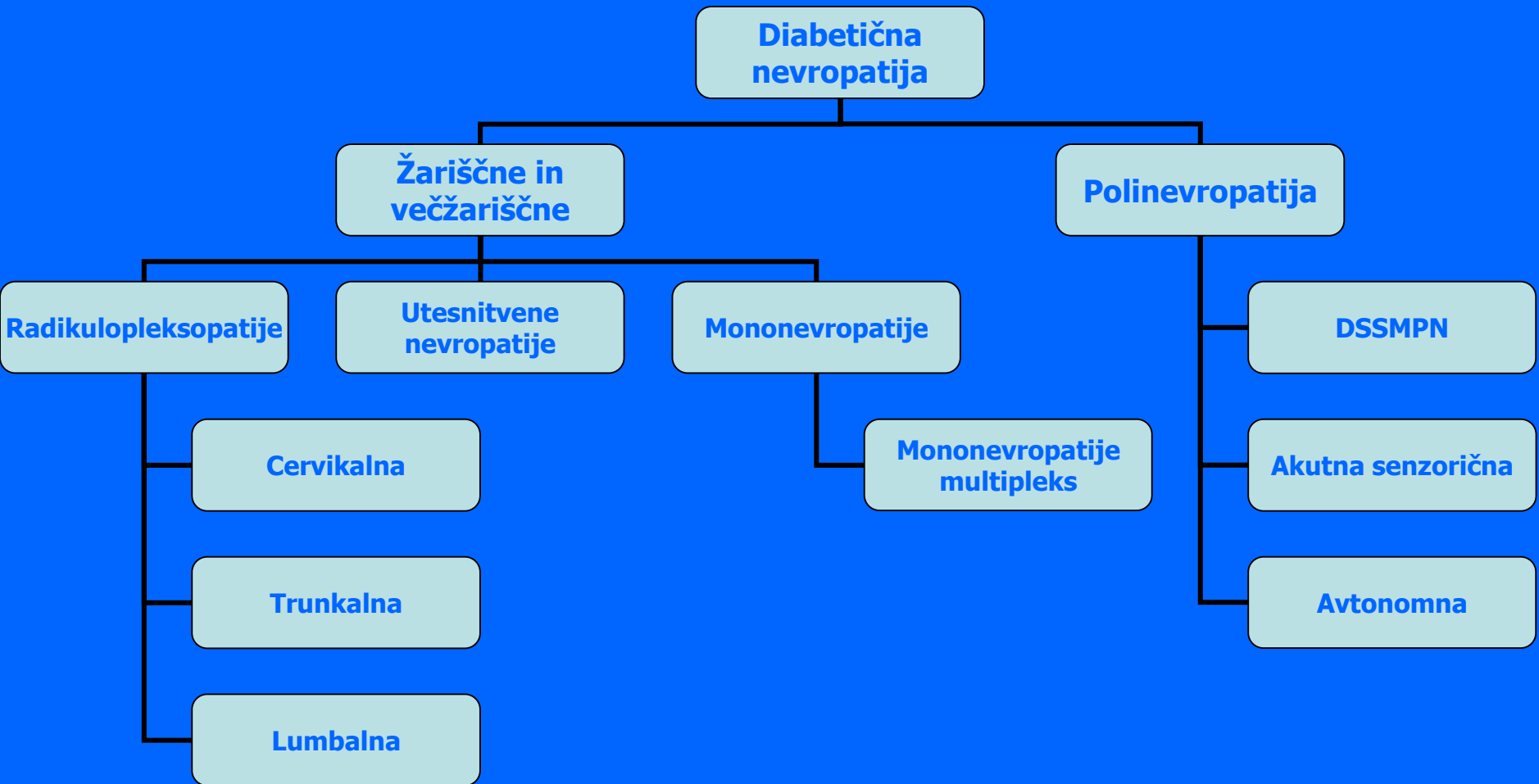
Pomembnejši zapleti SB

Malih žil

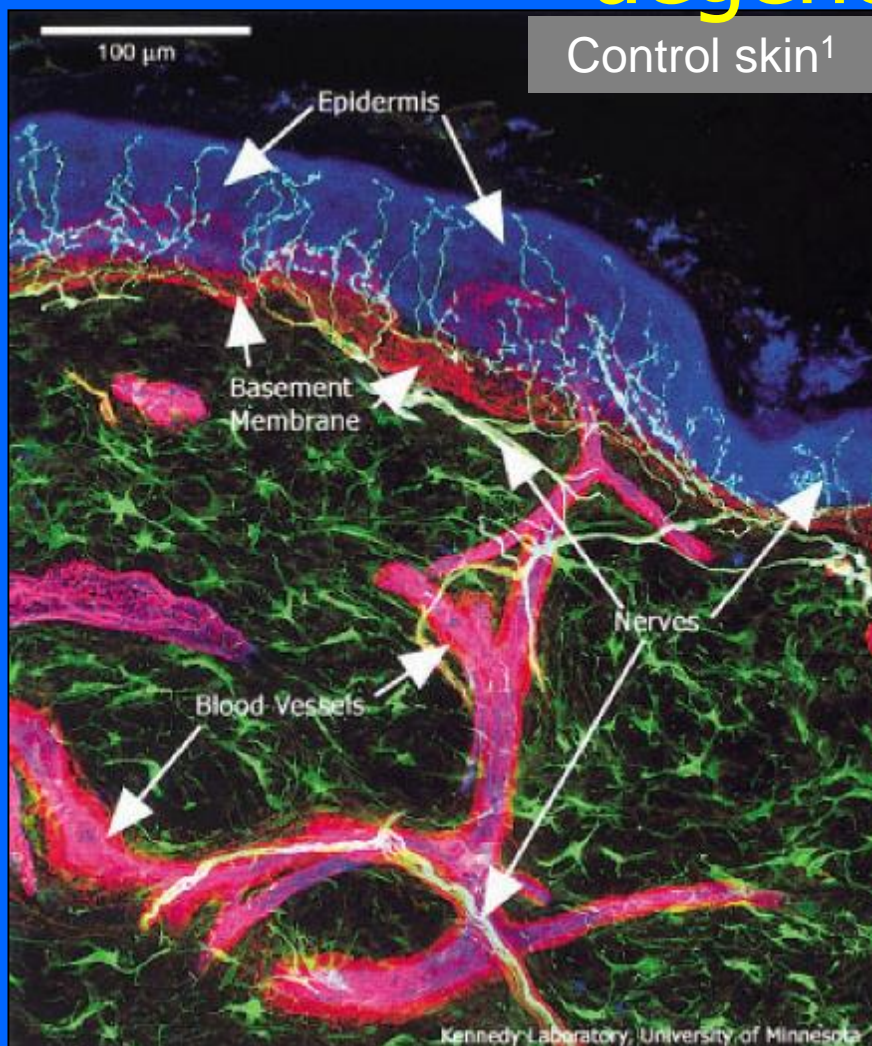
Velikih žil



Diabetične nevropatije



Diabetična nevropatija – aksonska degeneracija



Zmanjšana gostota intra-epidermalnih živčnih končičev – DPNP²



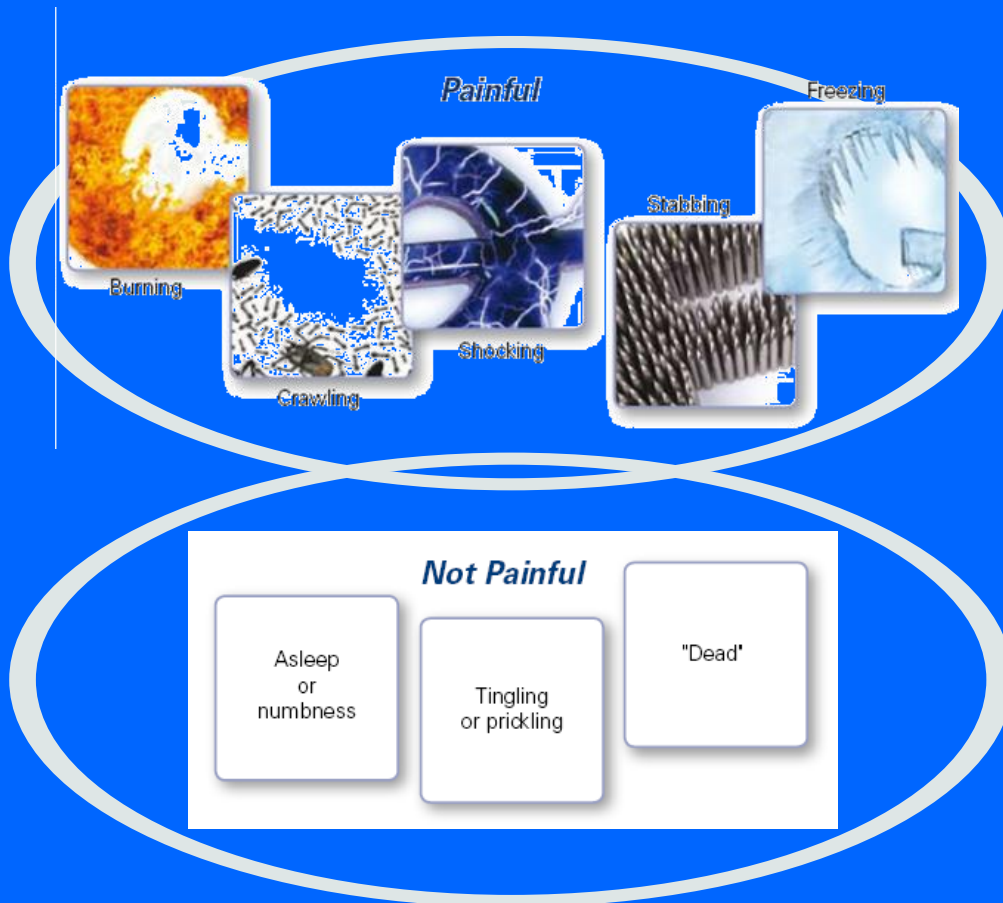
1. Kennedy. *Muscle Nerve* 2004;29(6):756-67. 2. Sorensen et al. *Diabetes Care* 2006;29(4):883-87.

Za DPN je značilna napredujoča degeneracija živčnih vlaken

- 85% vseh diabetičnih nevropatij
- DPN je kronična bolezen, ki se pojavlja / napreduje s trajanjem bolezni:
 - Povezana s kakovostjo glikemične kontrole (diabetes tip 1 in tip 2)
 - 16 do 26% bolečih
- Glavna značilnost DPN je porazdelitev po vzorcu ‘nogavic in rokavic’ :
 - Simetrična porazdelitev
 - Prizadene najprej spodnja uda – stopala in nato v nekaterih primerih roki



Značilni nabor pozitivnih in negativnih simptomov DPN



- Gluhost ali neobčutljivost na temperaturne in boleče dražljaje
- Zvonenje, pekoči, zbadajoči občutki
- Ostra bolečina in krči
- Huda preobčutljivost na dotik
- Moteno ravnotežje in koordinacija
- Mišična šibkost in arefleksija
- Disfunkcije avtonomnega živčevja – zmanjšano potenje – suha in razpokana koža
- Simptomi ponavadi hujši ponoči

Klinične značilnosti bolečine diabetične polinevropatije

- Boleča DPN v povprečju 5,75 na lestvici od 0 do 10:
 - 53 % stalne vsakodnevne bolečine
 - 30 % intermitentne bolečine preko dneva
 - 52 % bolečina ponoči hujša
 - 64 % bolečino opiše kot vročo/žgočo
 - 54 % kot električne sunke
 - 54 % kot ostro
 - 50 % kot ščemečo
 - bolečino so opisali še kot občutljivo, srbečo, topo, krčevito, zbadajočo
 - 72 % bolečina s časom postopno krepi
 - pri večini bolečino okrepi utrujenost in stres

Ključne postavke diagnoze DPN

- Diabetična nevropatija je skupen izraz za različne klinične ali subklinične oblike primarnih nevropatij, ki so povezane s sladkorno boleznijo in jim ne moremo določiti drugega vzroka (ADA, Boulton et al., 1988).
- Za DPN so značilne pekoče boleče paraesthesiae in blage-zmerne motnje zaznavanja
- Simptomi po vzorcu “nogavic-rokavic”, sprva distalno na spodnjih udih in pri nekaterih v rokah z moteno zaznavo:
 - vibracij
 - propriocepcije
 - temperature
 - zbojnjaja/bolečine



Anamneza

Potrdi diagnozo DM ali IGT

Potrdi nevropatijo

Pridobi značilnosti bolečine

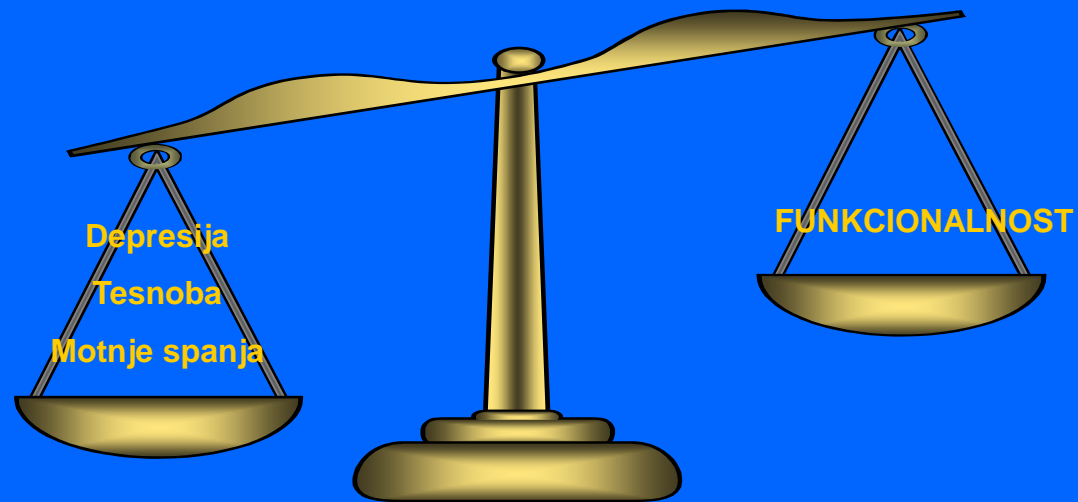
Izključi ne-diabetične vzroke nevropatije ali bolečine:

- Rašče
- Okužbe (e.g. HIV)
- Toksini (e.g. alkohol)
- Presnovne bolezni
- Iatrogeni (e.g. isoniazid, vinca alkaloidi)
- Neželeni učinki zdravljenja (chemotherapy, HIV treatment)

Ostali dejavniki tveganja za razvoj nevropatije pri bolnikih z DM so še:

- indeks telesne mase
- arterijska hipertenzija
- trigliceridemija
- kajenje
- obstoječa srčno-žilna bolezen
- telesna višina

Komorbidnost pri NeB

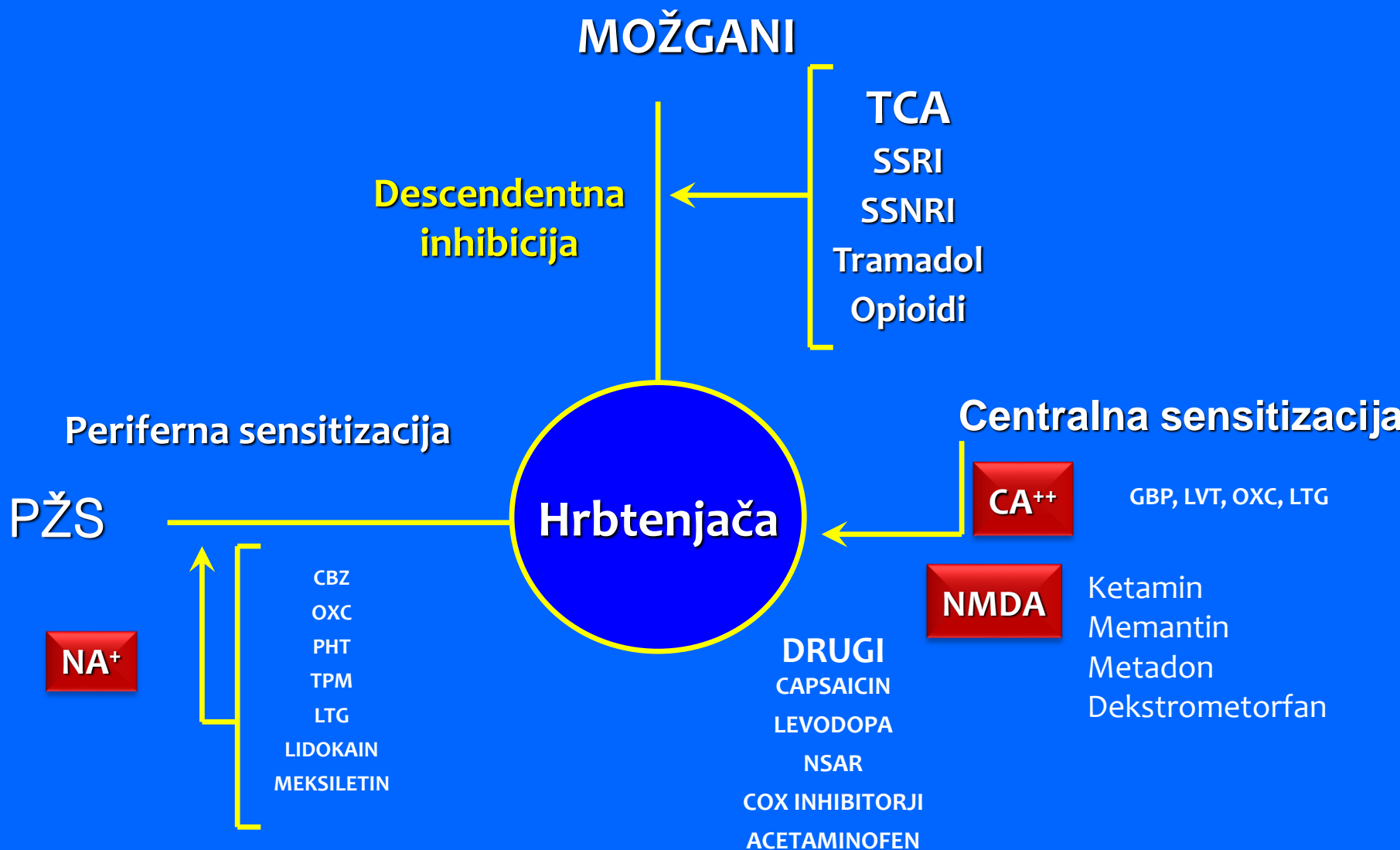


EFNS smernice 2010

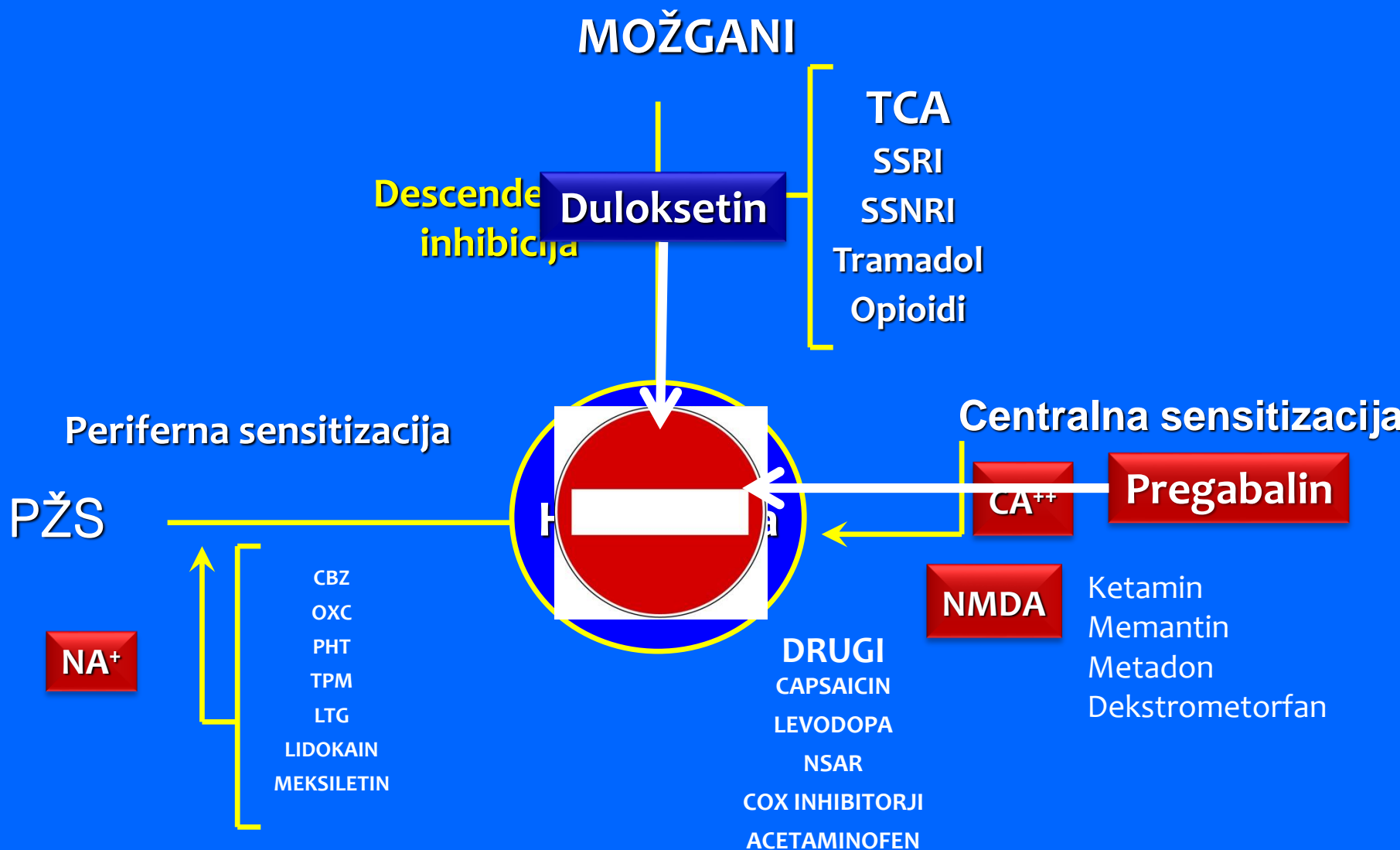
Table 1 Classification of evidence for drug treatments in commonly studied neuropathic pain (NP) conditions and recommendations for use. Treatments are presented in alphabetical order. Only drugs used at repeated dosages are shown here (with the exception of treatments with long-lasting effects such as capsaicin patches). Drugs marked with an asterisk were found effective in single class II or III studies and are generally not recommended. Drugs marked with two asterisks are not yet available for use.

Aetiology	Level A rating for efficacy	Level B rating for efficacy	Level C rating for efficacy	Level A/B rating for inefficacy or discrepant results	Recommendations for first line	Recommendations for second or third line
Diabetic NP ^a	Duloxetine Gabapentin-morphine TCA Gabapentin Nicotine agonist** Nitrate derivatives** Oxycodone Pregabalin TCA ^b Tramadol alone or with acetaminophen Venlafaxine ER	Botulinum toxin* Dextromethorphan Gabapentin/venlafaxine* Levodopa*	Carbamazepine Phenytoin	Capsaicin cream Lacosamide Lamotrigine Memantine Mexiletine Mianserin NK1 antagonist** Oxcarbazepine SSRI Topical clonidine Topiramate Valproate Zonisamide	Duloxetine Gabapentin Pregabalin TCA Venlafaxine ER	Opioids Tramadol ^c

Predpisovanje na podlagi mehanizma zdravila

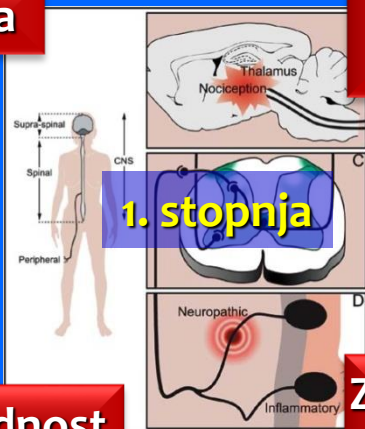


Predpisovanje na podlagi mehanizma zdravila



Stopenjsko zdravljenje nevropatične bolečine

Diagnoza



Vzrok?
DD

Vzročno
zdravljenje

Zdravilo
1. izbire

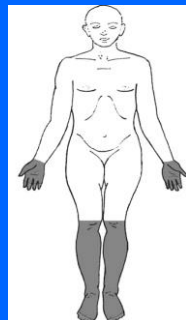
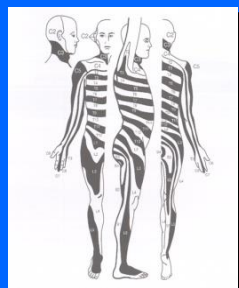
2 stopnja

Komorbidnost

Zaupanje

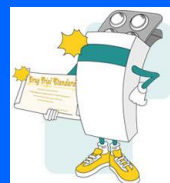
Nefarmakološki
pristop

- TCA
- SSNRI
- Lokalni lidokain 5%
- $\alpha_2 \delta$ ligand Ca kanal.
- Opioidi



3. stopnja

4. stopnja



Če zdravilo 1. izbire samo ali v kombinaciji ni učinkovito razmisli o uvedbi zdravil 2. in 3. izbire ali o napotitvi v specialistični program

- Karbamazepin
- Okskarbazepin
- Valproat
- Lamotrigine
- Topiramet

- NMDA antagonisti
- Kapsaicin
- SSRI
- Bupropion

Pogosta ponovna ocena bolečine in kakovosti življenja

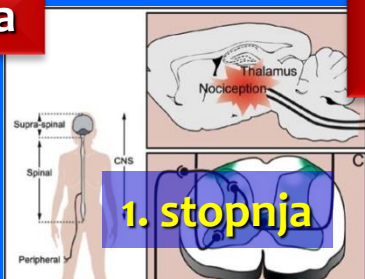
- Analgezija
- Delna analgezija
- Ni učinka

NPIS \leq 3/10
NPIS \geq 4/10
< 30%

Nadaljuj
Dodaj
Zamenjaj

Stopenjsko zdravljenje nevropatične bolečine

Diagnoza



Vzrok?
DD

Vzročno
zdravljenje

2 stopnja

Zdravilo
1. izbire

- TCA
- SSNRI

Pogosta ponovna ocena bolečine in kakovosti življenja

-- Analgezija	NPIS \leq 3/10	Nadaljuj
- Delna analgezija	NPIS \geq 4/10	Dodaj
- Ni učinka	< 30%	Zamenjaj

Če zdravilo 1. izbire samo ali v kombinaciji ni učinkovito razmisli o uvedbi zdravil 2. in 3. izbire ali o napotitvi v specialistični program



- Karbamazepin
- Okskarbazepin
- Valproat
- Lamotrigine
- Topiramet

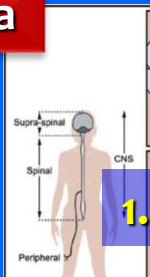
- NMDA antagonisti
- Kapsaicin
- SSRI
- Bupropion

Pogosta ponovna ocena bolečine in kakovosti življenja

- Analgezija	NPIS \leq 3/10	Nadaljuj
- Delna analgezija	NPIS \geq 4/10	Dodaj
- Ni učinka	< 30%	Zamenjaj

Stopenjsko zdravljenje nevropatične bolečine

Diagnoza



...“ali je pri bolnikih z nezadostno analgezijo boljše povečati odmerek že uvedenega zdravila prve izbire ali dodatno uvesti drugo zdravilo prve izbire za lajšanje NeB že zgodaj v zdravljenju?”

Zdravilo 1. izbire

- TCA
- SSNRI

Pogosta ponovna ocena

-- Analgezija

- Delna analgezija

- Ni učinka

NPIS $\geq 4/10$

NPIS $\geq 4/10$

< 30%

Nadaljuj

Dodaj

Zamenjaj

Če za zdravilo 1. izbire samo ali v kombinaciji ni učinkovito razmisli o uvedbi zdravil 2. in 3. izbire ali o napotitvi v specialistični program

Pogosta ponovna ocena bolečine in kakovosti življenja

- Analgezija
- Delna analgezija
- Ni učinka

NPIS $\leq 3/10$
NPIS $\geq 4/10$
< 30%

Nadaljuj
Dodaj
Zamenjaj

- Karbamazepin
- Okskarbazepin
- Valproat
- Lamotrigine
- Topiramet

- NMDA antagonisti
- Kapsaicin
- SSRI
- Bupropion

Prevalence and determinants of medication non-adherence in chronic pain patients: a systematic review

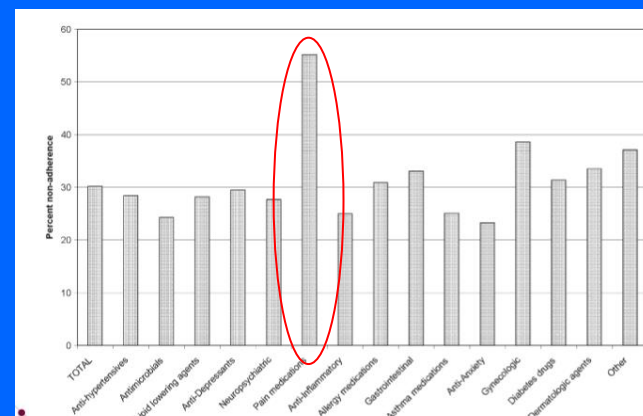
L. Timmerman¹, D. L. Stronks², J. G. Groeneweg² and F. J. Huygen²

¹Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, The Netherlands

²Center for Pain Medicine, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Acta Anaesthesiologica Scandinavica (2016)

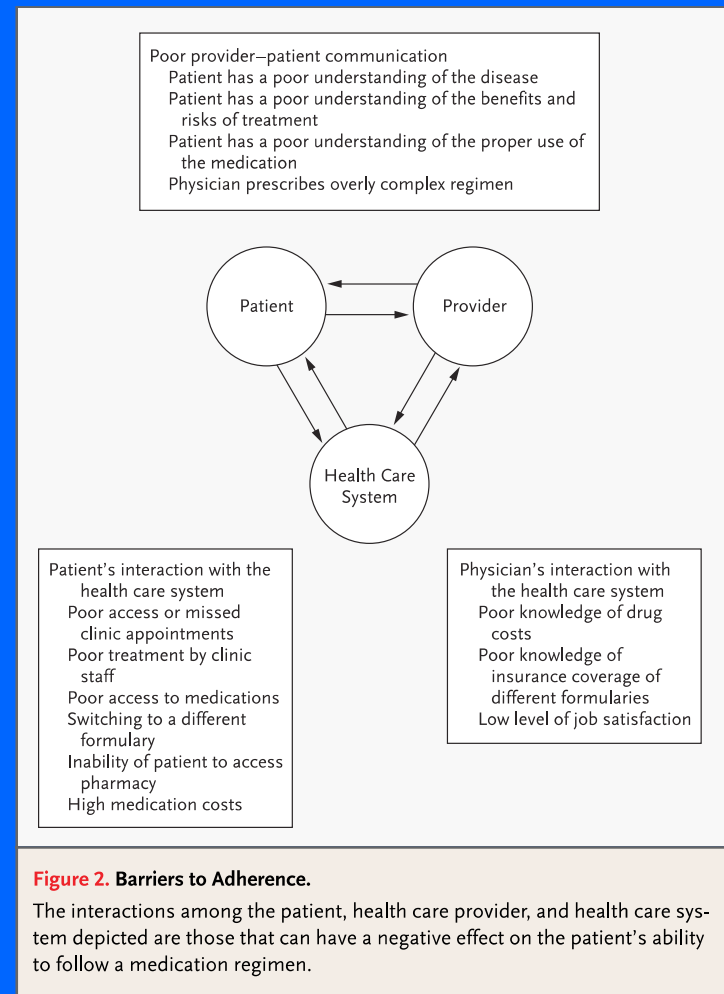
- Slabo sodelovanje v zdravljenju:
 - 8 – 62 % ; povprečje 40 %
 - premajhna raba > prevelika raba
- Napovedni dejavniki slabega sodelovanja:
 1. socio-ekonomski: slaba izobrazba
 2. zdravstveni tim: podatki, nezaupanje v zdravnika, nerazumevanje, zadovoljstvo
 3. značilnosti bolezni: jakost bolečine,
 4. značilnosti zdravljenja: polipragmazija, SSRI > gabapentin, opiodi
 5. značilnosti bolnika: starost, zaznavanje lastne bolezni, znanje o terapiji, “aktivni pacienti”, odnos in prepričanja, zaskrbljenost, glede zdravljenja, stres, anamneza zlorabe / kajenje



Interes bolnika, da ozdravi, zadošča – NAPAČNA predpostavka !

- *Ob poročanju bolniki pretiravajo:*
 - 1/6 skoraj popolno sodelovanje
 - 1/6 zgreši odmerek tu in tam
 - 1/6 skoraj pri vsakem odmerku nepravilnosti
 - 1/6 “drug-holidays” (3-4 x letno)
 - 1/6 “drug-holidays” mesečno
 - 1/6 le malo ali nič ne jemlje, a daje dober vtis

NEJM



Zaključek

