Įrodymais pagrįstos gairės: skausminės diabetinės neuropatijos gydymas

Amerikos neurologų akademijos, Amerikos neuroraumeninės ir elektrodiagnostinės medicinos draugijos ir Amerikos fizinės medicinos ir reabilitacijos akademijos apžvalga

Pagal *Bril V, England J, Franklin GM, et al. 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. Neurology 2011; 76: 1758–65.*

Diabetinė sensorinė motorinė polineuropatija yra difuzinis, simetrinis ilgųjų periferinių nervų pažeidimas, kuris labai blogina gyvenimo kokybę ir brangiai kainuoja sveikatos apsaugos sistemai. Skausminga diabetinė neuropatija (SDN) išsivysto 16 % pacientų, sergančių diabetu – dažnai ši būklė yra nediagnozuojama (12,5 %) ir dar dažniau negydoma (39 %). SDN gydymas pacientams, slaugytojams ir gydytojams yra aktuali problema. Siūloma daug gydymo būdų. Racionalus požiūris į SDN gydymą reikalauja įrodymų apie kiekvieną intervenciją supratimo. Šiose gairėse apžvelgiamas medikamentinių ir nemedikamentinių gydymo būdų efektyvumas SDN sergantiems pacientams, siekiant sumažinti skausmą, pagerinti fizinį funkcionavimą ir gyvenimo kokybę. Apžvelgiami šie vaistai: vaistai nuo epilepsijos (VNE), antidepresantai, opioidai, antiaritminiai vaistai, kanabinoidai, aldozės reduktazės inhibitoriai, protein-kinazės C beta inhibitoriai, antioksidantai (-lipoinė rūgštis), transketolazės aktyvatoriai (tiaminai ir alitiaminai), išviršinio vartojimo medikamentai (nuskausminamieji pleistrai, anestetiniai pleistrai, kapsaicino kremas, klonidinas) ir kiti. Nemedikamentinėms priemonėms priklauso infraraudonųjų spindulių terapija, batų magnetai, pratimai, akupunktūra, išorinė stimuliacija (transdermalinė elektrinė nervų stimuliacija), stuburo smegenų stimuliacija, bio-atsakas ir elgesio terapija, chirurginė dekompresija ir intratekalinis baklofenas.

Metodai. Autoriai atliko sisteminę 1960–2008 m. rugpjūčio mėn. paskelbtos literatūros apžvalgą ir suklasifikavo tyrimus pagal Amerikos neurologų akademijos terapinių priemonių įrodymų klasifikacijos schemą bei susiejo gaires su įrodymų patikimumo lygiu. Pagrindinis klausimas buvo: „Koks yra tam tikro gydymo (medikamentinio – vaistų nuo epilepsijos, antidepresantų, opioidų, kitų; ir nemedikamentinio – elektrinės stimuliacijos, gydymo magnetiniu lauku, mažo intensyvumo lazerio terapijos, Reiki masažo, kitų) efektyvumas mažinant skausmą ir gerinant fizinį funkcionavimą bei gyvenimo kokybę pacientams, sergantiems SDN?“

Parengė L. Aleknaitė (VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinika)

ĮRODYMŲ ANALIZĖ

Koks medikamentinio gydymo efektyvumas skausmui mažinti ir fiziniam funkcionavimui bei gyvenimo kokybei gerinti pacientams, sergantiems SDN?

Vaistai nuo epilepsijos. Remiantis nuosekliais I klasės klinikiniais tyrimais, pregabalinas yra efektyvus mažinant SDN skausmą. Pregabalinas taip pat pagerina gyvenimo kokybę ir sumažina miego sutrikimus. Remiantis I–II klasės klinikiniais tyrimais, SDN skausmą greičiausiai mažina ir gabapentinas bei natrio valproatas. Lamotriginas, okskarbazepinas ir lakozamidas greičiausiai yra neveiksmingi, gydant SDN. III klasės įrodymų duomenys dėl topiramato veiksmingumo yra prieštaringi. Skausmo sumažėjimo laipsnis, gydant vaistais nuo epilepsijos, nėra susijęs su pagerėjusia fizine funkcija.

Gairės

1. SDN gydyti turėtų būti skiriamas pregabalinas (A lygis).
2. Gabapentinas ir valproatas turėtų būti svarstytini parenkant SDN gydymą (B lygis).
3. Duomenų, patvirtinančių ar paneigiančių topiramato naudą, gydant SDN, nepakanka (U lygis).
4. Okskarbazepinas, lamotriginas ir lakozamidas neturėtų būti rekomenduojami SDN gydyti (B lygis).

Pastabos. Nors natrio valproatas gali būti efektyvus, gydant SDN, jis yra potencialiai teratogeniškas ir turi būti vengiamas skirti vaisingo amžiaus moterims, sergančioms diabetu. Dėl galimų šalutinių reiškinių (pvz., svorio priaugimo, glikemijos kontrolės sutrikimo) ne itin tikėtina, kad šis vaistas būtų pirmo pasirinkimo SDN gydyti.

Antidepresantai. Remiantis trimis I klasės ir penkiais II klasės klinikiniais tyrimais, antidepresantai – amitriptilinas, venlafaksinas ir duloksetinas, greičiausiai yra efektyvūs mažinant skausmą SDN sergantiems pacientams. Venlafaksinas ir duloksetinas taip pat pagerina gyvenimo kokybę. Venlafaksino ir gabapentino derinys geriau nei placebas numalšina skausmą. Duomenų, įrodančių, kad desipraminas, imipraminas, fluoksetinas arba nortriptilino ir flufenazino kombinacija yra efektyvūs gydant SDN, nepakanka.

Gairės

1. Amitriptilinas, venlafaksinas ir duloksetinas turėtų būti svarstytini parenkant SDN gydymą (B lygis). Duomenų, įrodančių vieno iš šių vaistų pirmenybę prieš kitus, nepakanka.
2. Siekiant gauti geresnį atsaką į gydymą, venlafaksinas gali būti derinamas su gabapentinu (C lygis).
3. Duomenų, įrodančių desipramino, imipramino, fluoksetino arba nortriptilino ir flufenazino kombinacijos efektyvumą, gydant SDN, nepakanka (U lygis).

Opioidai. Remiantis vienu I klasės klinikiniu tyrimu, dekstrometorfanas greičiausiai yra efektyvus sumažinant skausmą ir pagerinant gyvenimo kokybę SDN sergantiems pacientams. Remiantis II klasės klinikiniais tyrimais, mažinti SDN skausmą greičiausiai padeda morfino sulfatas, tramadolis ir kontroliuojamo atsipalaidavimo oksikodonas. Dekstrometorfanas, tramadolis ir kontroliuojamo atsipalaidavimo oksikodonas yra vidutiniškai efektyvūs, nes, lyginant su placebo, sumažina skausmą 27 %.

Gairės

1. Dekstrometorfanas, morfino sulfatas, tramadolis ir oksikodonas turėtų būti svarstytini parenkant SDN gydymą (B lygis). Duomenų, įrodančių vieno iš šių vaistų pirmenybę prieš kitus, nepakanka.

Pastabos. Per paskutinį dešimtmetį, remiantis šiame straipsnyje apžvelgiamais klinikiniais tyrimais, opioidų vartojimas lėtiniam nevėžiniam skausmui malšinti sumažėjo. Įrodyta, kad tiek tramadolis, tiek dekstrometorfanas buvo susiję su ryškiais šalutiniais reiškiniais (sedacija – 18 % pacientų, vartojančių tramadolį, 58 % – dekstrometorfaną; pykinimas – 23 % pacientų, vidurių užkietėjimas – 21 % pacientų, vartojančių tramadolį). Opioidų vartojimas gali būti susijęs su naujų skausmo sindromų (opioidų sukelto galvos skausmo) išsivystymu. Lėtinis opioidų vartojimas sukelia toleranciją ir lemia dažną dozės didinimą.

Kiti medikamentai. Remiantis I ir II klasės įrodymais, kapsaicino kremas ir izosorbido dinitrato purškalas greičiausiai yra efektyvūs mažinant skausmą SDN sergantiems pacientams. Remiantis III klasės įrodymais, duomenų dėl intraveninio lidokaino efektyvumo SDN skausmui malšinti nepakanka. Remiantis III klasės įrodymais, Lidoderm pleistras gali būti efektyvus mažinant SDN skausmą. Remiantis I klasės įrodymais, klonidinas ir pentoksifilinas greičiausiai nėra efektyvūs gydant SDN. Duomenys dėl meksiletino efektyvumo yra prieštaringi; vis dėlto, vienintelis šio medikamento I klasės klinikinis tyrimas rodo, kad meksiletinas greičiausiai nėra veiksmingas SDN gydyti. Duomenų, įrodančių vitaminų ir -lipoinės rūgšties efektyvumą gydant SDN, nepakanka.

Gairės

1. Kapsaicino ir izosorbido dinitrato purškalas turėtų būti svarstytini parenkant SDN gydymą (B lygis).
2. Klonidinas, pentoksifilinas ir meksiletinas neturėtų būti rekomenduojami SDN gydyti (B lygis).
3. Lidoderm pleistras galėtų būti rekomenduojamas SDN gydyti (C lygis).
4. Duomenų, įrodančių vitaminų ir -lipoinės rūgšties efektyvumą gydant SDN, nepakanka (U lygis).

Pastabos. Nors kapsaicinas buvo efektyvus, malšinant SDN sukeltą skausmą, dauguma pacientų netoleravo šalutinių reiškinių – dažniausiai deginančio skausmo, atsirandančio kontaktuojant su šiltu ar karštu vandeniu arba esant karštam orui.

Lentelė. **Rekomendacijų apibendrinimas**

	Rekomenduojamas vaistas ir dozė	**Nerekomenduojamas vaistas**
A lygis	Pregabalinas, 300–600 mg/d.	
B lygis	Gabapentinas, 900–3600 mg/d.	Okskarbazepinas
	Natrio valproatas, 500–1200 mg/d.	Lamotriginas
	Venlafaksinas, 75–225 mg/d.	Lakozamidas
	Duloksetinas, 60–120 mg/d.	Klonidinas
	Amitriptilinas, 25–100 mg/d.	Pentoksifilinas
	Dekstrometorfanas, 400 mg/d.	Meksiletinas
	Morfino sulfatas, titruojamas iki 120 mg/d.	Magnetinio lauko terapija
	Tramadolis, 210 mg/d.	Žemo intensyvumo lazerio terapija
	Oksikodonas, vidutiniškai 37 mg/d., maks. 120 mg/d.	Reiki terapija
	Kapsaicinas, 0,075 % 4 k/d.	
	Izosorbido dinitrato purškalas	
	Elektrinė stimuliacija, transkutaninė nervų stimuliacija 3–4 savaitės	

Koks yra nemedikamentinių priemonių efektyvumas, malšinant skausmą ir gerinant fizinį aktyvumą bei gyvenimo kokybę, pacientams su SDN?

Remiantis I klasės klinikiniais tyrimais, elektrinė stimuliacija gali būti veiksminga mažinant SDN sukeltą skausmą ir gerinant gyvenimo kokybę. Remiantis pavieniais I klasės klinikiniais tyrimais, gydymas elektromagnetiniu lauku, žemo intensyvumo lazerio terapija, Reiki terapija greičiausiai yra neefektyvūs gydant SDN. Amitriptilino ir elektroterapijos derinio efektyvumui patvirtinti ar atmesti duomenų nepakanka.

Gairės

1. Transkutaninė elektrinė nervų stimuliacija turėtų būti svarstytina parenkant SDN gydymą (B lygis).
2. Gydymas elektromagnetiniu lauku, žemo intensyvumo lazerio terapija ir Reiki terapija neturėtų būti rekomenduojami SDN gydyti (B lygis).
3. Amitriptilino ir elektroterapijos derinio efektyvumui patvirtinti ar atmesti duomenų nepakanka (U lygis).

ĮRODYMŲ APIBENDRINIMAS KLINIKINIAME KONTEKSTE

Reikia pripažinti, kad placebo efektas nagrinėtuose tyrimuose buvo įvairus – nuo 0 % iki 50 %. Tiriami adjuvantiniai analgetikai pirmiausia buvo sukurti kitoms indikacijoms nei SDN (pvz., vaistai nuo epilepsijos, antidepresantai), ir tik po to buvo pastebėtas jų skausmą mažinantis poveikis SDN sergantiems pacientams. Jie dažnai vartojami SDN gydyti. Apžvalgą atlikusi ekspertų grupė pripažįsta, kad SDN yra lėtinė liga, ir nėra duomenų apie ilgalaikio gydymo efektyvumą, nes dauguma klinikinių tyrimų truko 2–20 savaičių. Svarbu pabrėžti, kad įrodymai yra riboti, gydymo efektyvumas gali būti nedidelis, šalutiniai poveikiai netoleruotini, fizinio funkcionavimo pagerėjimas ribotas, o gydymo kaina yra didelė, ypač naujųjų priemonių.

A ir B lygio gairių SDN gydyti apibendrinimas pateikiamas lentelėje.