

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

# Indokolt lehet-e plazmaferézis, illetve opioid készítmény kiegészítő adása a neuropathia diabetica kezelésében?

Körei Anna Erzsébet dr., Schnabel Karolina Kornélia dr., Tordai Dóra oh., Békeffy Magdolna Zsófia dr., Gulyásné Gáspár Erika, Putz Zsuzsanna dr., Istenes Ildikó dr., Tremmel Anna dr., Vági Orsolya dr., Hajdú Noémi dr., Kempler Péter dr.

## Összefoglalás

A szerzők egy 72 éves, évtizedek óta 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő férfi esetét ismertetik, diabeteses polyneuropathiája 30 éve ismert. Az évek során makrovaszkuláris szövődmények következtében több alkalommal történt coronarographia, alsó végtagi PTA és stentimplantáció. Aktuális klinikai felvételére kedvezőtlen szénhidrátanyagcsere-helyzet ( $HbA_{1c}$ : 11%), ismételt elesések miatt került sor. Az obezításban ( $BMI$ :  $39,2 \text{ kg/m}^2$ ) is szenvedő beteg esetében a korábban beállított SGLT-2-gátló, illetve GLP-1-receptor-agonista kezelés dózist emelték, aminek hatására vércukorértékei céltartományba kerültek. Mind a négy végtagra kiterjedő, disztális túlsúlyú fájdalmas neuropathiás panaszai kapcsán a beteg már évek óta kombinált oki és tüneti kezelésben részesült: alfa-liponsav és benfotiamin, valamint duloxetin és pregabalin szedése mellett is típusos alsó végtagi, dominálónan éjszakai neuropathiás fájdalmak jelentkeztek. Neuropathiavizsgálat során súlyos hypaesthesiás típusú szenzoros károsodás volt igazolható mind a négy végtagon a Neurometerrel (Neurotron Inc, Baltimore, USA) mért áramérzet-küszöbértékek, a Vibratip, a Tiptherm, a kalibrált hangvilla és a monofilamentum, továbbá a Q-Sense (Medoc Ltd., Yamat Rishai, Israel) készülékkel mért hőérzet-küszöbértékek tekintetében is. Közepesen súlyos fokú kardiovaszkuláris autonóm neuropathia is fennállt. A gyakori elesések hátterében kóroki tényezőként egyrészt a súlyos fokú szenzoros hypaesthesia, másrészt az ortosztatisz hipotónia ( $32 \text{ Hgmm}$ ) volt igazolható. Az eddigiekben alkalmazott négyes kombináció nem kielégítő terápiás effektusára való tekintettel kiegészítő kezelésként plazmaferézist alkalmaztak, emellett a kezelést opioid származék adásával egészítették ki. Következtetés: A neuropathia diabetica egyes ritka esetekben járhat egyidejűleg extrém mértékű neuropathiás károsodással és neuropathiás fájdalommal. A kezelésben alapvető a megfelelő glikémiás kontroll és fontos az oki és tüneti szerek alkalmazása. Az eset arra hívja fel a figyelmet, hogy emellett egyes esetekben szükséges lehet a terápia opioid készítményekkel, valamint plazmaferézissel történő kiegészítése.

■ **Kulcsszavak:** diabeteses polyneuropathia, plazmaferézis, alfa-liponsav, neuropathia diabetica kombinált kezelése

## Is there any indication for plasmapheresis and opioid therapy in the treatment of diabetic neuropathy? – a case report

Summary: The authors report a 72-year-old patient with type 2 diabetes (T2DM), who was diagnosed with diabetic neuropathy 30 years ago. During the years, he underwent coronarography, lower limb PTA and stent implantations several

Közlésre érkezett: 2021. március 1. • Közlésre elfogadva: 2021. március 2.

A levelezésért felelős szerző címe: Dr. Körei Anna Erzsébet

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika  
1083 Budapest, Korányi S. u. 2/A  
E-mail: anna.korei@yahoo.com

times due to macrovascular complications. This time, the patient was admitted to the hospital due to poor glycaemic control (HbA<sub>1c</sub>: 11%) and falls. To achieve better metabolic control in the obese patient (BMI: 39.2 kg/m<sup>2</sup>), we titrated doses of SGLT-2-inhibitor and GLP-1 receptor agonist therapy. The patient has already been on combination therapy for severe painful diabetic neuropathy including both pathogenetically oriented (benfotiamine and alpha-lipoic acid) and symptomatic (duloxetine and pregabalin) treatment options. Despite, he still suffered from typical neuropathic pain. On neuropathy examination, severe sensory impairment was confirmed at all extremities by diminished current perception thresholds measured by Neurometer (Neurotron Inc.), by the Vibratip, Tiptherm, the monofilament, the tuning fork, as well as by higher thermal perception thresholds detected by Q-Sense (Medoc Ltd.). Moderate cardiovascular autonomic neuropathy was also detected. Based on the neuropathy studies, the frequent falls complained by our patient might have resulted from his severe distal sensorimotor neuropathy and orthostatic hypotension (32 mmHg). As the so far administered fourfold combination therapy did not provide sufficient pain relief, the patient underwent plasmapheresis and opioid therapy was initiated with sufficient result. **Conclusions:** Diabetic neuropathy may be characterized by extremely severe hypaesthesia and neuropathic pain simultaneously. Good glycaemic control is a cornerstone in the treatment of diabetic neuropathy. When treating painful diabetic neuropathy, both pathogenetically oriented and symptomatic therapy should be implemented. Besides, plasmapheresis and opioid supplementation should be considered for some patients.

■ **Keywords:** diabetic neuropathy, plasmapheresis, alpha-lipoic acid, combination treatment of diabetic neuropathy

DIABETOLOGIA HUNGARICA 29 (N°1) 49–56. 2021. március

DOI: 10.24121/dh.2021.5

#### Rövidítések

**CX:** a bal fő koszorúér körbefutó ága (arteria circumflexa); **DES:** gyógyszerkibocsátó stent (drug-eluting stent); **LAD:** a bal fő koszorúér leszálló ága (left anterior descending); **Na<sub>v</sub>:** feszültségfüggő Na-csatorna; **LDL:** kis sűrűségű lipoprotein (low density lipoprotein); **PTA:** perkután transluminális angioplasztika; **RCA:** jobb koszorúér (right coronary artery); **SNRI:** szerotonin-noradrenalin-visszavételgátló (serotonine-noradrenalin-reuptake inhibitor)

A neuropathia diabetica a cukorbetegség leggyakoribb mikrovaskuláris szövődménye, amely mind az autonóm, mind a szomatikus idegrostokat érinti. A leggyakoribb szomatikus manifesztáció a disztális szenzomotoros polyneuropathia, amelynek prevalenciája idősebb 2-es típusú cukorbetegekben 50% körüli tehető.<sup>1</sup> E betegek mintegy fele számol be valamilyen érzészavarról, zsibbadásról, „hangyamászásérzésről” a végtagok disztális részén (paraesthesiák), de sok esetben a betegség néma marad, és csak a fájdalomtalan talpi fekély megjelenése hívja fel a figyelmet a háttérben meghúzódó diabeteses neuropathiára.<sup>2</sup> A szenzoros neuropathia a cukorbeteg morbiditásának és mortalitásának jelentős tényezője, a következtében kialakuló diabeteses láb a nem traumás eredetű alsó végtagi amputációk vezető oka.

Fájdalmas tünetegyüttes csak a cukorbeteg mintegy egyötödében van jelen,<sup>3</sup> rendszerint nyugalomban jelentkezik és éjszaka súlyosbodik. A fájdalom diabeteses neuropathia mind az egyénre, mind a társadalomra súlyos terhet ró: a fájdalom

rontja az alvás minőségét, korlátozza a napi aktivitást mentális és fizikai értelemben is, jelentős distresszhez, hangulatzavarok és depresszió kialakulásához vezet.<sup>4</sup> Tovább nehezíti a helyzetet, hogy sok esetben aluldiagnosztizált és alulkezelt szövődményről van szó,<sup>5</sup> és – a disztális szenzomotoros polyneuropathiával szemben – a neuropathiás fájdalom kialakulásának kockázati tényezői is kevésbé ismeretesek. A fájdalmas diabeteses neuropathia kórlefolyásáról is csak annyit tudunk, hogy a tünetek rendszerint hosszú évekig fennállnak<sup>6</sup> és a szenzoros károsodás progressziójával párhuzamosan a fájdalmas tünetek általában csökkennek.<sup>7</sup> Ráadásul a fájdalmas diabeteses neuropathia gyógyszeres kezelése is komoly kihívást jelent: bár számos gyógyszer bizonyult hatékonynak a klinikai vizsgálatokban, a gyakorlatban egy hatóanyag alkalmazásával ritkán sikerül teljes enyhülést elérni, és a dózistitrálást sok esetben nehezítik a mellékhatások, illetve a társbetegségek.

A plazmaferezis-kezelés immunológiai eredetű neuropathiákban, mint a Guillain-Barré-szindróma

vagy a krónikus gyulladásos demielinizációs polyradiculopathia (CIDP) ma már hagyományosnak mondható. Ugyanakkor, a terápiás plazmacsere során káros metabolitok és gyulladásos mediátorok eltávolításával számos egyéb, metabolikus és nem metabolikus eredetű neuropathiában is bízható eredményeket érnek el.<sup>8</sup>

Az alábbi beteg esetének ismertetésével célunk elsősorban az, hogy a fájdalmas diabeteses neuropathia kezelésének komplex problémáját bemutassuk, illetve keressük a választ a kérdésre, hogy egyes esetekben van-e helye az opioid terápiának, illetve a plazmaferezisnek a neuropathia diabetica kezelésében.

### Esetismertetés

A 72 éves férfi távolabbi anamnézisében 27 éve fennálló és tizenkilenc éve inzulinnal kezelt 2-es típusú diabetes mellitus, hipertónia, alsó végtagi mélyvénás thrombosis, térdízületi arthrosis, krónikus granulomatosis colitis, benignus prostata-hyperplasia, ischaemiás szívbetegség, depresszió szerepelnek. 2010-ben a. pudendae és a. tibialis anterior PTA (perkutan transluminális angioplasztika) történt súlyos alsó végtagi obliteratív verőérbetegség miatt.

Diabeteses polyneuropathiája 30 éve ismert, a beteg 2015 óta áll neuropathia centrumunk gondozása alatt. Az elektromiográfiás vizsgálat súlyos fokú axonális és közepes fokú demielinizációs polyneuropathiát írt le. Az Országos Geriátriai Központban mielokompressziót okozó spinális stenosiszt kizártak. Klinikánkon történt vizsgálata már ekkor súlyos fokú, hypaesthesiás típusú szenzoros neuropathiát mutatott. 2016-ban a jobb IV. lábujj osteomyelitise miatt metatarsus-resectio történt. 2016-ban, 2018-ban és 2019-ben obliteratív verőérbetegség miatt bal a. tibialis anterior, illetve a. peronea PTA, illetve stentimplantáció; angina pectoris miatt 2017-ben és 2019-ben coronarographia és LAD, CX, valamint RCA DES implantáció történt. 2016–2018 között a beteget

számos alkalommal észleltük klinikánkon a szénhidrát-anyagcseréje rendezése céljából. 2018-ban az ismétlődő hypoglykaemiák miatt – magas kardiovaszkuláris kockázatát is figyelembe véve – a beteg intenzifikált inzulinkezelését két lépcsőben bázisanalog + GLP-1-receptor-agonista kezelésre állítottuk át.

A beteg jelen felvételére kedvezőtlen szénhidrátanyagcsere-helyzet és ismétlődő esések miatt került sor. Emellett vezető panasza a mind a négy végtagra kiterjedő, disztális túlsúlyú, zsibbadó-szűrő jellegű fájdalom volt.

A fizikális vizsgálat során az idős, obez (BMI: 39,2 kg/m<sup>2</sup>) beteg normotóniás, normofrekvens, kardiorespiratorikusan kompenzált volt. Az aortabillentyű felett hallható halk holoszisztolés zörejen és enyhe hepatomegálián kívül egyéb fizikális eltérés nem volt. Az arteria dorsalis pedis és az arteria tibialis posterior gyengén tapítható volt, a jobb hallux és a bal lábfejen egy-egy 2–3 cm átmérőjű, felszínes hámlással járó sebétől eltekintve érdemi eltérés nem volt. Laboratóriumi vizsgálataiban során magas HbA<sub>1c</sub>-értéket (11%) és – a rossz glikémiás kontrollnak megfelelően – emelkedett trigliceridszintet (2,09 mmol/l), illetve az igen magas kockázatú beteg számára célérték feletti koleszterinszintet (koleszterin: 4,8 mmol/l, LDL: 3,27 mmol/l) találtunk. Vesefunkciója a korábbiaknak megfelelő, mérsékeltenszűkült volt (kreatinin: 112 μmol/l, GFR: 71 ml/min/m<sup>2</sup>).

A neuropathiavizsgálat során súlyos hypaesthesiás típusú szenzoros károsodás volt igazolható mind a négy végtagon. Az egyszerű, betegágy mellett is alkalmazható, tájékozódó vizsgálatok közül Vibratippel a vibrációérzet hiánya, míg Tipterm eszközzel a hőérzet súlyos károsodása volt kimutatható. A monofilamentum alapján betegünk esetében a protektív érzet teljesen kiesett (0/5 minden végtagon), kalibrált hangvillával az alsó végtagokon a vibrációérzet teljes hiánya (0/8), a felső végtagokon súlyos vibrációérzet-csökkenés (4/8) volt megállapítható. A Neurometer készülékkel (Neurotron Inc, Baltimore, USA) mért áramérzet-küszöbértékek mindkét felső végtag vastagrostjainak és az érdemben vizsgálható bal alsó végtag mindhárom szenzoros rostféleségének maximális mértékű hypaesthesiáját igazolták (áramérzet-küszöbérték: 9,99 mA) (1. táblázat). A hőérzet-küszöbértékek kvantitatív

1. táblázat. A szenzoros funkció kvantitatív értékelése Neurometer készülékkel

Áramérzet-küszöbértékek (mA) (2020. január)						
Nervus medianus				Nervus peroneus		
Bal	Normáltartomány	Jobb		Bal	Normáltartomány	Jobb
9,99	1,2–3,98	9,99	2000 Hz	9,99	1,79–5,23	–
3,18	0,22–1,89	4,38	250 Hz	9,99	0,44–2,08	–
2,26	0,16–1,01	3,03	5 Hz	9,99	0,18–1,70	–

meghatározása Q-Sense (Medoc Ltd., Yamat Rishai, Israel) készülékkel történt. A termóda hőmérsékletét a szobahőmérsékletnek megfelelő kiindulási hőmérsékletről fokozatosan 20 és 50 °C között változtatva, a meleg- és hidegérzet maximális mértékű károsodása volt detektálható. Közepesen súlyos fokú kardiovaszkuláris autonóm neuropathia is fennállt, mind a szimpatikus, mind a paraszimpatikus rendszer érintett volt. Kiemelendő betegünk jelentős ortosztatikus hipotóniája (32 Hgmm). A kardiovaszkuláris reflexesztek eredményeit a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A vizsgálatok alapján a gyakori esések hátterében kóros tényezőként egyrészt a súlyos fokú szenzoros hypaesthesia, másrészt az ortosztatikus hipotónia volt véleményezhető.

Mind a négy végtagra kiterjedő, disztális túlsúlyú fájdalommal neuropathiás panaszai kapcsán a beteg már évek óta kombinált oki és tüneti kezelésben részesült: alfa-liponsav és benfotiamin, valamint duloxetin és pregabalin szedése mellett is típusos alsó végtagi dominanciájú, éjszaka súlyosbodó neuropathiás fájdalmak jelentkeztek. A beteg esetében tehát egyrészt extrém mértékű neuropathiás deficit, másrészt egyidejűleg szokatlanul súlyos fokú neuropathiás fájdalom is fennállt. A korábbiakban alkalmazott négyes kombináció (két oki és két tüneti szer együttes adása) nem kielégítő terápiás hatására való tekintettel kiegészítő kezelésként plazmaferézist alkalmaztunk, emellett a tüneti kezelést opioid származék (2×5 mg oxycodon) adásával egészítettük ki, aminek hatására betegünk fájdalmak fokozatos mérséklődéséről számolt be.

A plazmaferézisre a beteg osztályos obszervációja során másnaponta, összesen 5 alkalommal került sor. A plazmaferézis során az alvadástól ACD-A (savas citrát-dextróz oldat A) segítségével történt, a beteg kiindulási  $Ca^{2+}$ -szintjének ellenőrzését követően. A kezelések alkalmával összesen 3647 ml plazma cseréje és 5%-os humán albumin + fiziológiás sóoldat 3/4–1/4 arányú elegyével való pótlása történt, mindvégig ügyelve a megfelelő  $Ca^{2+}$ -ion-pótlásra is. A beteg a plazmaferézist a fenti paraméterek mellett jól tolerálta, fájdalmak csökkentek. A súlyos neuropathiás fájdalmak enyhítésére azóta is rendszeresen havonta plazmaferézis-kezelésben részesül.

A szénhidrát-anyagcsere optimalizálása céljából a korábban beállított SGLT-2-gátló, illetve GLP-1-receptor-agonista kezelés dózisát emeltük. Klinikai észlelése során a vércukorértékek csaknem normalizálódtak, ami a diéta betartásában meglévő jelentős tartalékokra is enged következtetni.

## Megbeszélés

A diabeteses neuropathia nemcsak a cukorbetegség morbiditásának és mortalitásának egyik fontos tényezője, de az életminőséget is rontja. Ez utóbbiban jelentős szerepe van a neuropathiás fájdalomnak.

A fájdalmas diabeteses neuropathia diagnózisának a klinikai képen kell alapulnia. A betegek – ahogyan a mi betegünk is – a végtagok disztális részén harisnya-kesztyű eloszlásnak megfelelő, nyugalomban jelentkező és éjszaka fokozódó fájdalmat panasznak, amely lehet bizsergő, égő, lancináló, nyillaló-szűrő vagy görcsös jellegű. A panaszok rendszerint szimmetrikusak és sokszor társulnak egyéb paraesthesiák, esetleg allodynia is a diabeteses neuropathia pozitív tünetegyütteseként. Fontos hangsúlyozni, hogy a fájdalmas diabeteses neuropathia kórisméjét csak akkor mondhatjuk ki, ha az alsó végtagi fájdalom hátterében álló egyéb lehetséges kórképeket (egyéb eredetű polyneuropathiák, spinalis stenosis, arthritis, perifériás ér betegség) kizártuk<sup>2</sup> – betegünk esetében is így történt. Mindemellett természetesen keresnünk kell a szenzoros és autonóm károsodás egyéb jeleit és a fájdalomtalan talpi fekélyt is.

Diabetesben a neuropathiás fájdalom kialakulását a perifériás idegrendszer szintjén hagyományosan a vékonyrostok károsodásához kötjük, amely korai eltérés a neuropathia kórfejlődése során. A neuropathiás fájdalom intenzitása a szenzoros

2. táblázat. A kardiovaszkuláris autonóm reflexesztek eredménye

Teszt	Mért paraméter	Normálérték	Határérték	Kóros	Eredmény
Paraszimpatikus funkció					
1. Mélylégzésteszt	ütés/perc	>15	11–14	<10	8
2. Valsalva-manőver	Valsalva-hányados	>1,21	1,11–1,2	<1,1	3,66
3. Felállásteszt	30/15 hányados	>1,04	1,01–1,03	<1,0	1,18
Szimpatikus funkció					
Ortosztatikus hipotónia teszt	Szisztolés vérnyomás-csökkenés (Hgmm)	<10	11–29	>30	32



deficit fokozódásával sok esetben csökken,<sup>7</sup> így meglepő, hogy betegünk esetében az extrém mértékű hypaesthesiás típusú károsodással egyidejűleg szokatlanul súlyos fokú neuropathiás fájdalom is fennállt. Mindazonáltal figyelembe kell vennünk, hogy a fájdalmas diabeteses neuropathia körlefolysásával kapcsolatban igen kevés adat áll rendelkezésre, és – ahogyan az alábbiakban majd látjuk – betegünk számos rizikófaktorral rendelkezik a fájdalmas diabeteses neuropathia vonatkozásában.

A fájdalmas diabeteses neuropathia kezelése a terápia fejlődése ellenére ma sem megoldott. Talán ez részben annak köszönhető, hogy a szövődmény létrejöttéhez vezető patogenetikai folyamatok, illetve a kialakulását elősegítő kockázati tényezők kevésbé ismertek. A disztális szenzomotoros neuropathia és a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia körfejlődésében a glikémiás kontroll mellett a hagyományos kardiovaszkuláris kockázati tényezők is köztudottan szerepet játszanak,<sup>9</sup> sőt egyre több adat van arra vonatkozóan, hogy különösen fiatal, rövid diabetestartammal rendelkező egyének körében a glikémiás kontroll, a hyperlipidaemia és a hipertónia célértékre történő kezelése, az obezitás csökkentése az idegbántalom progressziójának lassítására, egyes esetekben visszafordítására alkalmas.<sup>10</sup> Ezzel szemben a fájdalmas diabeteses neuropathia rizikófaktoraival kapcsolatban csupán néhány epidemiológiai tanulmány áll rendelkezésre: ezekben a magasabb testsúly, az obezitás, a nő nem, a perifériás érbetegség és a magasabb trigliceridszintek korreláltak a fájdalmas tünetek megjelenésével.<sup>11,12,13</sup> Általános konszenzus van abban, hogy a megfelelő glikémiás kontroll és a kardiovaszkuláris rizikófaktorok kezelése alapvető a diabeteses neuropathia terápiájában, így a fájdalmas diabeteses neuropathia kezelésében is.<sup>14</sup> Érdekes tény, hogy a perifériás érbetegség mind differenciáldiagnosztikai szempontból, mind rizikófaktoroként a fájdalmas tünetegyüttes kialakulásának kockázata szempontjából szerepet játszik. Ez utóbbi is aláhúzza a vaszkuláris tényezők szerepét a fájdalmas diabeteses neuropathia körfejlődésében és utal arra, hogy a keringő vaszkuláris tényezők korrekcióját célzó, akár nem farmakológiai terápiáknak is helye lehet a (fájdalmas) diabeteses neuropathia kezelésében. A diabeteses fájdalom hátterében már korábban felmerültek patogenetikai tényezőként a mikrocirkuláció eltérései. Több

tanulmányban az endothelialis diszfunkció, illetve n. suralis mintákban a fokozott epineurális véráramlás és oxigenizáció voltak a fájdalmas diabeteses neuropathia markerei, míg ezen eltérések fájdalomtalan diabeteses neuropathia esetén nem voltak megfigyelhetőek.<sup>15,16</sup>

A neuropathiás fájdalom kialakulásában számos igen bonyolult és csak részben feltárt perifériás és centrális idegrendszeri eltérés szerepet játszik. A perifériás idegrendszer károsodása során a hyperglykaemia hatására oxidatív stressz és neurovaszkuláris diszfunkció alakul ki a sejtekben, és a glükóztúlkínálat kóros anyagcsereutak aktivációjához vezet. A poliolút szorbitol- és fruktózzakkumulációt okoz, ami direkt citotikus hatású. A fehérjék nem enzimatisz glikációjával megváltozik azok funkciója, aktiválódik a protein-kináz C és a poli-(ADP-ribóz)-polimeráz, megváltozik a Na-K-ATP-áz működése, mioinotoldepláció alakul ki, csökken a neurotrofikus faktorok szintje.<sup>17</sup> A patogenetikai alapokon nyugvó, oki terápiák célja ezen kóros anyagcsereutak gátlása és a fiziológiás utak aktivációja. Így a zsírdékony B<sub>1</sub>-vitamin-származék benfotiamin és az antioxidáns hatású alfa-liponsav szintén részét képezik a fájdalmas diabeteses neuropathia kezelésének. Sőt, az oki és tüneti szerek együttes alkalmazása javasolt minden esetben, hiszen a tüneti szerek alkalmazása önmagában csak a tünetek elfedését eredményezi, anélkül, hogy a háttérben megbúvó kórfolyamatot korrigálná.<sup>18</sup> Az alfa-liponsav háromhetes intravénás alkalmazása több tanulmány alapján szignifikánsan javította nemcsak a szenzoros deficitet, de a fájdalmas diabeteses neuropathia tüneteit is.<sup>19</sup> A benfotiamin hatékonyságával kapcsolatban kevesebb adat áll rendelkezésre, kis esetszámú vizsgálatban nagy dózisban előnyösnek bizonyult a neuropathiás fájdalom mérséklésében.<sup>20</sup>

A perifériás idegrendszer szintjén a megváltozott mikrocirkuláció, a megnövekedett epineurális shunt, csökkent intraepidermális idegrostsűrűség és a hyperglykaemia direkt toxikus hatásán kívül több ioncsatorna megváltozott működése is felmerült a neuropathiás fájdalom patogenezisében. A TRPV1 (tranzient receptor potential channel vanilloid 1, „kapszaicin-receptor”) receptor a vékony idegrostokon helyezkedik el és az égő fájdalom közvetítésében játszhat szerepet, polimorfizmusai

magyarázatot adhatnak a fájdalmas tünetek jellegének változatosságára és arra is, hogy lokális neuropathiákban miért alkalmazható sikerrel kapszaicintartalmú tapasz a fájdalom enyhítésére.<sup>21</sup> A feszültségfüggő Na-csatornák ( $\text{Na}_v$ ) felelősek a neuronok depolarizációjáért és az akciós potenciál terjedéséért. A perifériás idegrostok sérülésekor azonban megváltozik eloszlásuk az idegek mentén és a sérülés helyén, illetve a spinális ganglionokban mintegy felhalmozódva hiperexcitabilitást és ektópiás potenciálok kialakulását eredményezik.<sup>2</sup> Mivel ezen csatornák mutációit találták felelősnek a fájdalomérzés veleszületett zavaraiért (pl. primer erythromelalgia), feltételezhetjük, hogy a feszültségfüggő Na-csatorna polimorfizmusai szerepet játszhatnak abban, hogy diabeteses polyneuropathia esetén az egyik betegben kialakul a fájdalmas tünetegyüttes, a másokban nem. Nemrégiben egy tanulmány a metil-glioxál szintjének jelentős emelkedését igazolta fájdalmas diabeteses neuropathiás betegekben a fájdalomtalan neuropathiás betegekkel szemben: a metil-glioxál az  $\text{Na}_v$  1.7 és 1.8 csatornák modifikációját és fokozott aktivációját okozta. Állatmodellben a metil-glioxál hatására nőtt a kalcitonin-génrel rokon peptid (CGRP) felszabadulás a neuronokban, ami mechanikus és termális hiperalgéziát okozott.<sup>22</sup> A feszültségfüggő Na-csatornák blokkolása egyben érthetővé teszi a carbamazepin hatékonyságát neuropathiás fájdalom és neuralgia eseteiben. A káliumcsatornák szerepéről keveset tudunk a neuropathiás fájdalom modulációjában, azonban szerepüket aláhúzza a tény, hogy az opioidok ezen csatornák nyitása által fejtik ki fájdalomcsillapító hatásukat az agyi és a gerincvelői szinteken.

Betegünk a két oki szer mellett két tüneti szert is kapott évek óta a neuropathiás fájdalom enyhítésére, ami jól példázza, hogy a napi klinikai gyakorlatban igen nehéz a szövődmény kezelése, becslések alapján a fájdalom 50%-os enyhítése a kitűzhető reális cél.<sup>2</sup> Erre részben magyarázatot adhat a neuropathiás fájdalom igen komplex patogenezeise, ráadásul a fent leírt számos perifériás eltérés mellett egyre több evidencia szól amellett, hogy a fájdalom kialakulásában centrális tényezők is szerepet játszanak, illetve hogy a fájdalommal járó stressz, a ráakódó depresszió, az alvászavar, számos pszichés és szociális faktor tovább árnyalja a képet. A gerincvelőn át folyamatosan érkező fájdalmas

impulzusok ugyanis centrális szenzitizációt okozhatnak és megváltoztathatják a leszálló moduláló pályák működését is. MR-spektroszkópia segítségével fájdalmas diabeteses neuropathiában a thalamusban fokozott neuronális aktiváció és a receptív mezők növekedése volt igazolható,<sup>23,24</sup> míg a perfúziós képalkotás a thalamus és a limbikus rendszer részét képező anterior cingula területén fokozott vaszkularizációt és megnövekedett relatív agyi perfúziót talált a fájdalomtalan diabeteses polyneuropathiában szenvedő betegekhez képest.<sup>25</sup>

A Toronto Consensus Panel ajánlása alapján az SNRI (serotonin-noradrenalin-reuptake inhibitor) duloxetin és az antiepileptikum jellegű vegyületek (pregabalin és gabapentin) tekinthetők a fájdalmas diabeteses neuropathia esetén az elsőként választandónak. A korábban szintén elsősként választandó triciklikus antidepresszánsokat manapság számos mellékhatásuk miatt ritkán alkalmazzák. Betegünk is tüneti terápiaként duloxetin és pregabalin adásában részesült. A duloxetin a leszálló gátló monoaminerg pályát aktiválja és mint antidepresszáns hatású vegyület – a jelen esetben – a társuló depresszió kezelésében is előnyös lehet. Mellékhatásprofilja kedvező, a tünetek enyhék és dózistitrálás mellett csak átmenetiek. A szintén SNRI venlafaxin szintén hatékony, azonban fokozott kardiovaszkuláris rizikóval, illetve komorbiditással rendelkező betegekben nem alkalmazható.

A pregabalin és gabapentin a feszültségfüggő kalciumcsatornák  $\alpha 2\delta$ -alegységeihez kapcsolódva gátolják a perifériás idegek centrális nyúlványainak ingerületátadását a gerincvelő irányában, illetve aktiválják a fájdalom modulációjában részt vevő gátló hatású leszálló gerincvelői monoaminerg pályát.<sup>2</sup> Mindkét vegyület esetében hosszabb vagy rövidebb dózistitrálásra van szükség, a mellékhatások általában jól tolerálhatóak. Összehasonlító tanulmányban a pregabalin az amitriptilinhoz hasonló hatékonyságot mutatott, a kedvezőbb mellékhatásprofil miatt azonban mindenképp a pregabalin a preferálandó szer.<sup>26</sup> A szintén antiepileptikum carbamazepint manapság – szintén kedvezőtlen mellékhatásprofilja miatt – már csak ritkán alkalmazzuk. Relatív kevés adat áll rendelkezésre az egyes szerek kombinált alkalmazásával kapcsolatban. A COMBO-DN tanulmányban a pregabalin és duloxetin standard dózisú kombinációjának

szuperioritása volt igazolható az egyes szerek maximális dózisaival szemben a terápiás hatékonyság tekintetében.<sup>27</sup> Az adatok arra engednek következtetni, hogy a szerteágazó idegrendszeri kórfolyamatok miatt a több támadáspontú kezelés előnyösebb, emellett az egyes szerek alacsonyabb dózisaival mellett a mellékhatások jelentkezésével is kevésbé kell számolni.

Az opioidok (elsősorban az oxycodon), illetve az opioid jellegű vegyületek (pl. tramadol) harmadik vonalbeli szerekként szerepelnek az ajánlásokban. A morfin alacsony dózisu kombinációs kezelés részeként is hatékonyan bizonyult.<sup>28</sup> Súlyos esetekben a tüneti terápia major analgetikummal történő kiegészítése – legalább rövid távon – igenis indokolt lehet, amennyiben az antidepresszáns + antiepileptikum kombinációja sem hoz enyhülést a beteg számára. Az opiátok rutinszerű alkalmazása azonban semmiképpen nem ajánlott.

A tüneti szerek azonban – értelemszerűen – nem gyógyítják a kórfolyamatot, csak a már kialakult tünetek enyhítését szolgálják és nem akadályozzák a diabeteses neuropathia további progresszióját sem. Továbbra is nagy tehát az igény olyan terápiákra, amelyekkel maga a kórfolyamat befolyásolható, a neuropathiás károsodás mérsékelhető, esetleg visszafordítható. E tekintetben ígéretes lehet a plazmaferézis, amelyet immunológiai eredetű polyneuropathiákban vagy plazmasejt-dyscraziákhoz társuló neuropathiák esetén már széles körben alkalmaznak. A terápiás plazmaferézis lehetővé teszi nemcsak immunológiai, hanem más gyulladásos, illetve metabolikus tényezők eltávolítását is a szervezetből. Cukorbetegségben és metabolikus szindrómában a dyslipoproteinaemia, a thrombogen faktorok (endotelin, von Willebrand-faktor, adhéziós molekulák) megnövekedett szintje korai eltérések, sokszor már a diabetes diagnózisa előtt jelen vannak. A fent már említett mikrocirkulációs zavart a vér fokozott viszkozitása a CRP, a fibronektin és fibrinogén fokozott termelődése következtében tovább rontja. Az előbbi tényezők pedig mind szerepet játszanak a diabetes mikro- és makrovaszkuláris szövődményeinek kialakulásában. Plazmaferézissel mindezek, de az oxidált LDL, a lipidperoxidációs termékek, az AGE (előrehaladott glikált anyagcsere-termékek) is hatékonyan eltávolítható, javítható a mikrokeringés,<sup>29</sup> tehát patogenetikailag megalapozottnak tűnik

alkalmazása diabeteses szövődmények, így diabeteses polyneuropathia eseteiben is. Egy tanulmányban diabeteses láb szindrómában szenvedő betegekben reoferezissel az addig nem gyógyuló fekélyek gyógyulását sikerült elérni.<sup>30</sup> A szerzők beszámoltak arról, hogy plazmaferézis során az LDL és más lipidek, a húgysav, CRP, TNF- $\alpha$  és más gyulladásos mediátorok, illetve a keringő immunglobulinok szintjének hatékony csökkentésével multifaktoriális eredetű polyneuropathiában szenvedő és tartósan súlyos fájdalmakat átélő betegekben a fájdalmas tünetek érdemi csökkentését lehetett elérni.<sup>8</sup> Bár specifikusan a diabeteses polyneuropathiában szenvedő betegekre vonatkozóan nem áll még rendelkezésre erős klinikai evidencia, a fenti szerzők és saját klinikai megfigyeléseink alapján a plazmaferézis hatékony módszer lehet a fájdalmas neuropathiás tünetegyüttes kezelésében. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy a betegek rendszeres kezelésre szorulnak, a kezelések között eltelt idő általában – a panaszok súlyosságától függően – 4 és 6 hét között mozog. Mindezek alapján arra kell következtetnünk, hogy sok más, tisztán immunológiai eredetű neuropathiával szemben – ahol az antitestek termelődése idővel megszűnik és plazmaferézissel teljes gyógyulás érhető el (pl. Guillain-Barré-szindróma), diabeteses polyneuropathiában a károsodást okozó citokinek, toxinok, mediátorok újratemelődésére kell számítanunk.

Összefoglalva elmondható, hogy a neuropathia diabetica egyes ritka esetekben járhat egyidejűleg extrém mértékű neuropathiás károsodással és neuropathiás fájdalommal. A kezelés sarokkövének a megfelelő glikémiás kontroll tekinthető, emellett fontos a további kardiovaszkuláris rizikófaktorok kontrollja. Sok esetben szükséges a neuropathiás fájdalom csillapítására tüneti szer bevezetése, ez esetben is ajánlott azonban az oki és tüneti szerek együttes alkalmazása, hiszen a tüneti szerek adása önmagában a kórfolyamatot nem képes befolyásolni. Esetünk arra is felhívja a figyelmet, hogy emellett egyes, súlyos fájdalmas tünetektől szenvedő betegekben szükséges lehet a már kombinált tüneti terápia opioid készítményekkel történő kiegészítése. A plazmaferézis a metabolikus és gyulladásos faktorok eliminálása, a mikrokeringés javítása révén járulhat hozzá a diabeteses neuropathiás szövődmények, illetve a neuropathiás fájdalom mérsékléséhez.

## Irodalom

1. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM: Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27: 1458-1486. DOI: 10.2337/diacare.27.6.1458
2. Tesfaye S, Boulton AJM, Dickenson AH: Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013; 36: 2456-2465. DOI: 10.2337/dc12-1964
3. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ: Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the UK. *Diabetes Care* 2011; 34: 2220-2224. DOI: 10.2337/dc11-1108
4. Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hofmann DL, Tai KS, Stacey B: Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning symptom levels of anxiety and depression and sleep. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 374-385. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2005.04.009
5. Daousi C, McFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bendred BE, Benbow SJ: Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community – a control comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 976-982. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01271.x
6. Boulton AJM, Armstrong WD, Scarpello JHB, Ward JD: The natural history of painful diabetic neuropathy – a 4-year study. *Postgrad Med J* 1983; 59: 556-559. DOI: 10.1136/pgmj.59.695.556
7. Benbow SJ, Chan AW, Bowsher D, MacFarlane IA, Williams G: A prospective study of painful symptoms, small-fibre function and peripheral vascular disease in chronic painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1994; 11: 17-21. DOI: 10.1111/j.1464-5491.1994.tb00223.x
8. Straube R, Müller G, Voit-Bak K, Tselmin S, Julius U, Schatz U, et al.: Metabolic and non-metabolic peripheral neuropathy: is there a place for therapeutic apheresis? *Horm Metab Res* 2019; 51: 779-784. DOI: 10.1055/a-1039-1471
9. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al.: the EURODIAB Prospective Complications Study Group: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352(4): 341-350. DOI: 10.1056/NEJMoa032782
10. Andersen ST, Witte DR, Fleischer J, Andersen H, Lauritzen T, Jørgensen ME, et al.: Risk Factors for the presence and progression of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 Diabetes: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2586-2594. DOI: 10.2337/dc18-1411
11. Ziegler D, Rathman W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group: Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Survey S2 and S3. *Pain Med* 2009; 10: 393-400. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x
12. Ziegler D, Rahmann W, Meisinger C, Dickhaus T, Mielck A; KORA Study Group: Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Registry. *Eur J Pain* 2009; 13: 582-587. DOI: 10.1016/j.ejpain.2008.07.007
13. Shillo P, Sloan G, Greig M, Hunt L, Selvarajah D, Elliott J, et al.: Painful and painless diabetic neuropathies: what is the difference? *Curr Diab Rep* 2019; 19: 32. DOI: 10.1007/s11892-019-1150-5
14. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al.: Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285-2293. DOI: 10.2337/dc10-1303
15. Eaton SE, Harris ND, Ibrahim S, Patel Ka, Selmi F, Radatz M, et al.: Increased sural nerve epineurial blood flow in human subjects with painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2003; 46: 934-939. DOI: 10.1007/s00125-003-1127-3
16. Quattrini C, Harris ND, Malik RA, Tesfaye S: Impaired skin microvascular reactivity in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2007; 30(3): 655-659. DOI: 10.2337/dc06-2154
17. Brownlee M: The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615-1625. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615
18. Várkonyi T, Körei A, Putz Z, Martos T, Keresztes K, Lengyel C, et al.: Advances in the management of diabetic neuropathy. *Minerva Medica* 2017; 108: 419-437. DOI: 10.23736/S0026-4806.17.05257-0
19. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114-121. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x
20. Winkler G, Pál B, Nagybégyani E, Ory I, Porocnavac M, Kempler P: Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung* 1999; 49: 220-224. DOI: 10.1055/s-0031-1300405
21. Binder A, May D, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, et al.: Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients. *PLoS One* 2011; 6: e17387. DOI: 10.1371/journal.pone.0017387
22. Bierhaus A, Fleming T, Stoyanov S, Leffler A, Babes A, Neacsu A, et al.: Methylglyoxal modification of Nav 1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. *Nat Med* 2012; 18: 926-933. DOI: 10.1038/nm.2750
23. Selvarajah D, Wilkinson ID, Emery CJ, Shaw PJ, Griffiths PD, Gandhi R, et al.: Thalamic neuronal dysfunction and chronic sensorimotor distal symmetrical polyneuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008; 51: 2088-2092. DOI: 10.1007/s00125-008-1139-0
24. Freeman OJ, Evans MH, Cooper GJ, Petersen RS, Gardiner NJ: Thalamic amplification of sensory input in experimental diabetes. *Eur J Neurosci* 2016; 44: 1779-1786. DOI: 10.1111/ejn.13267
25. 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 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 718-720. DOI: 10.2337/dc10-1550
26. Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P: Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med* 2009; 26: 1019-1026. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02806.x
27. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, et al.: Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013; 154: 2616-2625. DOI: 10.1016/j.pain.2013.05.043
28. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlnden RL: Morphine, gabapentin or their combination for neuropathic pain. *NEJM* 2005; 352: 1324-1334. DOI: 10.1056/NEJMoa042580
29. Voinov VA: Therapeutic apheresis in metabolic syndrome. *Immun Endoc Metab Agents in Med Chem* 2018; 18: 38-54. DOI: 10.2174/1871522218666180608114536
30. Klingel L, Mumme C, Fassbender T, Himmelsbach F, Altes U, Lotz J, et al.: Rheopheresis in patients with ischemic diabetic foot syndrome. Results of an open label prospective pilot trial. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 444-455. DOI: 10.1046/j.1526-0968.2003.00082.x