

A neuropathiák kezelése

KEMPLER PÉTER DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A neuropathiás tünetegyüttes az esetek többségében nem önálló betegség, hanem egyéb kórképek szövődményeként jelentkezik. Több száz kórkép vezethet a neuropathia kialakulásához, a legismertebb a cukorbetegség. A szerteágazó tünetegyüttesen belül a progresszív formák sorába az autonóm és szenzoros károsodás tartozik. A mononeuropathiák, a radiculopathiák, az akut fájdalmas neuropathiák és a motoros károsodások esetében a panaszok középkorú vagy idősebb, 2-es típusú diabetesben szenvedő férfi betegekben való jelentkezése a legjellemzőbb. A neuropathia diabetica klinikai és prognosztikus jelentőségét napjainkban is alábecsüljük. A keringési rendszert érintő autonóm neuropathia fennállása esetén a cukorbeteg halálozása a neuropathiamentes betegekéhez képest ötszörösére emelkedik. Követéses vizsgálatok során a perifériás neuropathia a halálozás független előrejelzőjének bizonyult. Napjainkban a diabeteses láb szindróma legfontosabb kóroki tényezőjének a neuropathiát tartjuk. A neuropathia meghatározó módon befolyásolja a cukorbeteg életminőségét is.

Etiológia

Alapvető fontosságú, hogy neuropathia fennállása esetén elsődlegesen az idegrendszeren kívüli okot kell keresni. A neuropathiák kóroki tényezői között a belgyógyászati betegségek sorában a cukorbetegség mellett a krónikus alkoholizmus, az alkoholos és nem alkoholos eredetű idült májbetegségek, a krónikus veseelégtelenség, a hypo- és hyperthyreosis, a vasculitisek, az autoimmun betegségek, a malignus betegségek, számos hematológiai betegség, infekciók, toxikus ágensek és több gyógyszer szerepe emelhető ki.

Patogenezis

A neuropathia diabetica kialakulásának folyamata napjainkban sem tekinthető teljesen tisztázottnak, a létrejöttében korábban élesen elkülönített két fő mechanizmus: a microangiopathia, illetve azok a metabolikus utak, amelyekeken keresztül a hyperglykaemia különböző idegelemeket közvetlenül károsító hatása érvényesül, a valószínűleg közelebb állnak egymáshoz. A kapcsolódási pont a nitrogén-monoxid lenne, amelynek termelődését az

endoneurális véráramlás károsodása, illetve a hyperglykaemia okozta oxidatív stressz egyaránt csökkenti. A számos, egymással is összefüggő folyamat közül leginkább a szorbitol-anyagcsereút előtérbe kerülésének, a mioinotitkoncentráció csökkenésének, az intracelluláris ozmotikus viszonyok megváltozásának, a fehérjék nem enzimikus glikációjának, a proteinkináz-C (PKC) fokozott aktivitációjának, a hexóz-amin-anyagcsereút, a lipidperoxidáció és az oxidatív stressz fokozódásának tulajdonítanak jelentőséget. Úgy tűnik, hogy az előbbi folyamatok aktiválódásához elsősorban az intramitochondriális szuperoxid-anion-koncentráció fokozódása vezet. A haemorrheológiai viszonyok és a primer haemostasis változásai összességükben hipervizkozitáshoz, illetve a koagulációs rendszer aktivitásának fokozódásához vezetnek.

Alkoholos eredetű májbetegségekben meghatározó jelentőségű az alkohol direkt toxikus hatása, de szerepe lehet a felszívódási zavarnak, károsodhatnak az axoplazmatikus transzportfolyamatok és az intermedier anyagcsere is. Fontos a tiamin- és piridoxinhiány szerepe. A mai napig alulértékeljük az idült májbetegségekhez csatlakozó szénhidrátanyagcsere-zavar szerepét, az inzulinérzékenység kimutatható csökkenését. A diabeteses és hepaticus neuropathiák fontos közös kóroki tényezője lehet a proteoglikán-anyagcsere károsodása mellett az oxidatív stressz fokozódása. Ennek hátterében a glükóz autooxidációjának és a lipidperoxidációnak az előtérbe kerülése mindkét betegcsoportban igazolható. A hepaticus neuropathiák patogenezisében az E-vitamin-hiány, az autoimmun mechanizmus, a keringő immunkomplexek és cryoglobulinaemia lehetséges kóroki szerepét is feltételezik, továbbá kimutatták az érreaktivitásnak a nitrogén-monoxiddal összefüggésbe hozható változásait. Valószínűsíthető, hogy a diabeteshez hasonlóan krónikus májbetegségekben az idegkárosodás létrejöttében nemcsak a metabolikus, hanem a vascularis mechanizmusoknak is szerepe van.

Diagnózis

A belgyógyászati, a diabetológiai, illetve a háziorvosi gyakorlatban egyaránt elérhető legfontosabb egyszerű, noninvazív vizsgálmódszerek az alábbiak:

A neuropathia tüneteinek értékelése: A rendkívül szerteágazó klinikai tünetegyüttesen belül a legfontosabb

panasz az érzészavar és a fájdalom, dominálón az alsó végtagon, jellemző módon éjszaka. Autonóm neuropathiára leggyakrabban a nyugalmi tachycardia és az orthostaticus hypotonia utal.

A neuropathia fizikális jelei: A neurológiai vizsgálat alapján a leglényegesebb eltérés az Achilles- és a patellareflexek kiesése, a végtagokon típusosan harisnya- és kesztyűeloszlású hypaesthesia, illetve érzéskiesés, a lábontrophicus fekélyek előfordulása.

Vibrációérzet vizsgálata kalibrált hangvilla segítségével. A hatos érték a szenzoros neuropathia gyanújele, 5 vagy az alatti érték pedig biztos jele.

A protektív érzés vizsgálata monofilamentum segítségével. A vizsgálat értékelése egyszerű: a beteg vagy érzi, vagy pedig nem érzi a meghajlott monofilamentum okozta nyomást. A 10 g súlyú eszközt 90 fokos szögben 1,5 másodpercen keresztül kell a vizsgálati helyre (leggyakrabban a halluxra) helyezni.

A cardiovascularis autonóm reflextesztek, a mély légzést, a felállást és a Valsalva-manőver elvégzését kísérő szívfrekvencia-változások vizsgálata a paraszimpatikus, míg a tartós kézizomfeszítést kísérő, valamint a felállást követő vérnyomásváltozások mérése a szimpatikus károsodás vizsgálatára alkalmas. A leggyorsabb és legérzékenyebb módszer a mély légzéssel összefüggő frekvencia-változások vizsgálata. Gyakorlatilag klinikailag elegendő, ha a rutin-EKG közben a beteg mélyet sóhajt (elég lehet egyetlen sóhajtás is); ha a görbén a légzési arrhythmia szabad szemmel is jól látható, akkor számottevő autoimmun neuropathia biztosan kizárható. Az orthostaticus hypotonia vizsgálata: a szisztolés vérnyomás álló helyzetben bekövetkező 30 Hgmm-es csökkenése az autonóm neuropathia jele, a 11–29 Hgmm-es határérték gyanújelként értékelhető.

Neuroteszt: A kobalttal átítatott tesztcsíkot a beteg lábára kell felhelyezni, a módszer alkalmazásával az izzadás mérhető. Ép viszonyok között a tesztcsík 10 percen belül jellegzetes színreakciót mutat, színe kékről rózsaszínre változik. Amennyiben a verejtékmirigyek működése károsodott, elszíneződés nem figyelhető meg, a tesztcsík színe kék marad. A módszer alapvetően a vegetatív idegrendszer működéséről nyújt felvilágosítást, ugyanakkor kimutatták, hogy a neuroteszt alkalmazása révén kapott eredmények nemcsak az autonóm károsodás mértékét tükrözik, hanem szoros összefüggést mutatnak a perifériás idegrendszeri károsodás fennállásával is.

Kezelés

A legtöbb adat a diabeteses neuropathia kezelésével kapcsolatban vált ismertté. A cukorbetegség kezelésében alkalmazott különböző készítmények (inzulin, orális antidiabetikumok, antithrombocytá-szerek stb.) oki kezelésnek felelnek meg. Az idegbántalom fájdalommal is járhat, így kezelésében az oki és tüneti terápiának egyaránt helye van. A patogenetikai alapon nyugvó, oki ke-

1. táblázat | A neuropathia diabetica oki kezelési lehetőségei, az evidenciaszintek feltüntetésével

Optimális anyagcserehelyzet biztosítása	A
Kockázati tényezők befolyásolása	B
Benfotiamin	B
Alfa-liponsav	A

2. táblázat | A neuropathia diabetica patogenetikai alapon nyugvó és tüneti kezelése

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

*E betegekben gyakran vékonyrost-neuropathia áll fenn.

zelés célja a neuropathia progressziójának lassítása, megállítás, illetve visszafordítása. Az oki kezelés legfontosabb összetevőit az evidenciaszintek feltüntetésével az 1. táblázatban foglaltuk össze. Cukorbetegségben alapvető az anyagcserehelyzet minél optimálisabb beállítása, amint azt a Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) adatai 1-es típusú, a United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) eredményei 2-es típusú diabetesesekben bizonyították. Az anyagcserehelyzet rendezése mellett az elmúlt években az EURODIAB IDDM szövődményvizsgálat, valamint számos más adat igazolta, hogy a kockázati tényezők kezelése ugyancsak az oki kezelés integráns része. Ennek megfelelően neuropathiában is szenvedő cukorbeteg esetében a hypertonia és a hyperlipidaemia kezelésére a megszokottnál is nagyobb gondot kell fordítanunk.

Ismert ugyanakkor, hogy már a szénhidrát-anyagcsere enyhe fokú zavara is súlyos neuropathiás szövődményekkel járhat együtt, leginkább idősebb, 2-es típusú diabetesben szenvedő férfiakban. A neuropathia a szervezet egészét érintheti, jelentősen ronthatja a betegek életminőségét, a cukorbeteg panaszainak jelentős hányada a neuropathia következménye. A betegek körülbelül 95%-a 2-es típusú diabetesben szenved. A diagnózis időpontjában a 2-es típusú cukorbetegség – tünetmentes formában – már évek óta fennáll; ezalatt zavartalanul pusztít a glükóztotoxicitás, amely neurotoxicitást is jelent. Frissen felfedezett 2-es típusú diabeteses jelentős hányadában mutatható ki neuropathia, az elsődleges megelőzés esetükben eleve elkésett.

Patogenetikai alapon nyugvó, oki kezelés

A fentiekben vázolt gondolatmenet alapján az anyagcserehelyzet rendezése és a kockázati tényezők kezelése

mellett a neuropathia további specifikus kezelést is igényel, e tekintetben a benfotiamin és az alfa-liponsav áll rendelkezésre. Ha a neuropathiás károsodás objektív jelei kimutathatók (érezés- és/vagy reflexkiesés, vibrációérzet csökkenése), értelemszerűen oki kezelés választandó (2. táblázat).

Benfotiamin

A benfotiamin zsírolékony tiaminderivátum. A tiamin gátolja a hyperglykaemiás környezetben létrejövő glikolízist, a tejsavképződést, valamint a fehérjeglikáció során a végglikációs termékek (AGE = advanced glycation end-products) képződését. A szer a neuropathia kialakulásában szerepet játszó két további fontos anyagcsereutat, a diacyl-glicerol-PKC, valamint a hexóz-amin-anyagcsereutat is gátolja, ugyanakkor transzketoláz-aktivátorként a glükóz metabolizmusát a pentóz-foszfát-sönt irányába tolja el. A benfotiamin lipidoldékony vegyületként sokkal jobban áthatol a vér-neuron gáton, és ezt követően intracellulárisan is gyorsabban alakul át tiaminpirofoszfáttá, amely a különböző tiaminderivátumok hatékony metabolitja. A benfotiaminnak nincs érdemi mellékhatása, orálisan is hatékony. Önmagában is használatos a neuropathia kezelésére, más B-vitaminokkal történő együttes adása növeli a hatékonyságot. Benfotiamint, cyanocobalamint és piridoxint tartalmazó kombinált készítményt alkalmaztak a diabetezes neuropathia eredményes kezelésével foglalkozó első hazai vizsgálatokban is. Placebokontrollált tanulmányban benfotiamin és B₁₂-B₆ vitaminkombináció alkalmazását követően a nervus peroneus vezetési sebességének szignifikáns javulását mutatták ki és ugyancsak kedvező tapasztalatokat szereztek részben a benfotiamin, részben a benfotiamin B₁₂-B₆ vitaminkombináció adásával további placebokontrollált vizsgálatokban mind a neuropathiás tünetegyüttes, mind pedig a neuropathiás deficit csökkentésében.

Neuropathia enyhe-középsúlyos eseteiben a háziorsói gyakorlatban elsőként választandó készítményként benfotiamintartalmú készítmény alkalmazása javasolt. A benfotiamintartalmú gyógyszerek recept nélkül kaphatók.

Alfa-liponsav

Cukorbetegben a hyperglykaemia következtében előtérbe kerül alternatív anyagcsere-folyamatok összességében a szabadgyök-képződés fokozódásához vezetnek, ez a csökkent antioxidáns védekezéssel együtt az oxidatív stressz fokozódását eredményezi. Az antioxidáns alfa-liponsav a nitrogén-monoxid-szintetáz gátlásának megelőzésével növeli az endoneurális véráramlást, kivédi az idegszövet ischaemiás károsodását és növeli az idegvezetési sebességet. Az endotheldiszfunkció kivédésével fontos szerepet játszik a diabetezes neuropathia prevenciójában is. Az alfa-liponsav adása az inzulin kiváltotta glükózfelhasználás javulásához, az inzulinrezisztencia mérséklődéséhez vezet, továbbá gátolja a májban történő glükóztermelődést. Randomizált, placebokont-

rollált, kettős vak-, multicentrikus klinikai tanulmányok eredményei szerint az alfa-liponsav hatékony mind a perifériás, mind az autonóm idegrendszeri károsodás kezelésében. Súlyos fokú neuropathiában szenvedő betegekben kezdeti kezelésként javasolt az alfa-liponsav infúziós formában, napi 600 mg dózisban, 5–15 napon keresztül történő alkalmazása. A parenteralis kezelés az esetek többségében orálisan napi 600 mg alfa-liponsav adásával folytatandó, és ugyanez az adagolás ajánlható azon betegek részére is, akik a gyógyszer szedését eleve orális formában kezdik el. Amennyiben igen súlyos fokú neuropathia fennállása esetén nem kerül sor infúziós kezelésre, helyette 2-3 × 600 mg alfa-liponsavat érdemes adni per os.

A neuropathiás károsodás létrejötté általában többéves folyamat eredménye, amelynek tartósan kedvező befolyásolása 5, 10 vagy 15 infúzió adásától nem várható. Ha az infúziós kezelést nem követi a terápia per os (600 mg/nap) folytatása, a neuropathia progressziója az esetek többségében már néhány hónap után ismét megfigyelhető. A folytatódó per os kezelés jelentős mértékben hozzájárul az infúziós terápia tartós hatékonyságához is. E szekvenciális terápia a belgyógyászati gyakorlatban megszokott (példa erre a súlyos esetekben megkezdett parenteralis antibiotikum-kezelés, amelyet per os adagolással folytatnak). E terápiás elv követése még inkább megalapozott egy krónikus szövődmény esetében.

Mind a benfotiamin, mind az alfa-liponsav oki terápianak tekinthető a hepaticus neuropathiák kezelésében is.

Tüneti kezelés

Tüneti szerként számos olyan készítményt is adunk, amelyek eredeti javallata más betegségek (például epilepszia, depresszió) kezelése. Korszerű tüneti kezelésnek napjainkban a gabapentint, a pregabalint és a duloxetint tartjuk. Tüneti kezelés cukorbetegben általában akkor indokolt, ha az oki kezelés dokumentált fájdalomcsillapító hatása nem elegendő.

Gabapentin

A rendelkezésre álló kettős vak-, placebokontrollált, randomizált vizsgálatok eredményei szerint a gabapentin hatékonyan csökkenti mind a neuropathiás fájdalmat, mind pedig az alvászavart. A kezelés első napján 300 mg, második napján 600 mg, harmadik napján 900 mg gabapentin adása javasolt, ezt követően a gyógyszer adagja a szükséges, hatékony dóziséig titrálható fel. A neuropathiás fájdalom kezelésére a gabapentin általában 900–2400 mg napi adagban javasolt, maximálisan 3600 mg adható. Gyakori hiba a gabapentinkezelés során a szer aluldozozása.

Pregabalin

Az utóbbi években elvégzett randomizált, placebokontrollált vizsgálatok eredményei az egyébként ugyancsak

antiepileptikumként is használt pregabalin hatékonyságát támasztják alá a fájdalmas diabeteses neuropathia és az azt kísérő alvászavar kezelésében.

A pregabalin terápiás tartománya 150–600 mg/nap. A szokásos kezdő adag napi 150 mg (általában 2 × 75 mg adagban). Ez a dózis 3–7 nap múlva 300 mg-ra emelhető, ha szükséges, újabb 3–7 nap múlva napi 600 mg dózsig emelhető. A szer leggyakoribb mellékhatásként szédülést, aluszékonyságot okozhat.

Duloxetine

A szelektív szerotonin és noradrenalin-reuptake-gátló hatással rendelkező, tehát kettős támadáspontú szer fájdalomcsökkentő hatását a központi idegrendszeri lezálló, fájdalomgátló pályák serkentésének tulajdonítják. A duloxetinnel végzett, multicentrikus, kettős vak-, randomizált, placebokontrollált tanulmányok eredményei szerint a duloxetine mind napi 60, mind 120 mg dózisban 12 héten keresztül adagolva hatékonyan és biztonságosan csökkenti a diabeteses neuropathiával összefüggő fájdalmat. A duloxetine hatékonysága alapvetően a szer direkt hatásának következménye. A legfontosabb mellékhatás a hányinger és hányás, ez azonban az esetek többségében egy-két nap után spontán csökken, illetve szűnik.

Egyéb terápiás lehetőségek

Az új tüneti szerek birtokában a korábban tüneti fájdalomcsillapításra alkalmazott készítmények jelentősége csökkent.

Kapszaicin lokális (kenőcs formájában történő) adását főként hyperaesthesia és égő jellegű fájdalom esetén javasolják. Adatok állnak rendelkezésünkre a pentoxyphyllin ez irányú kedvező hatásával kapcsolatban. Emellett carbamazepin és triciklikus antidepresszánsok adása jöhet szóba. Carbamazepintől (maximális napi adag: 3 × 200 mg) az esetek körülbelül felében várható javulás, adásakor tekintetbe kell venni a nem ritka mellékhatásokat is. A triciklikus antidepresszánsok közül leginkább az amitriptylin használatos, maximálisan napi 150 mg dózisban. Az antidepresszáns terápia, illetve a carbamazepinkezelés sikere nagymértékben függ a beteg megfelelő együttműködésétől és a szer szisztematikus, megfelelő dózisban, megfelelő ideig történő adagolásától. A fájdalomtól frusztrált, alvászavarban szenvedő anxiósus beteg esetében minor trunkvilláns (például clonazepam) jó adjuváns hatású lehet. A triciklikus antidep-

resszánsokkal kapcsolatban megemlítendő, hogy adásuk a cardiovascularis autonóm funkció romlásához vezet. Kiszámú betegen történt vizsgálatok során kedvező tapasztalatokról számoltak be az ACE-gátló lisinopril adásával kapcsolatban.

A ritkán alkalmazott nem farmakológiai kezelési módszerek sorában a transcutan elektromos ingerlés (transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS), az akupunktúra, valamint a percutan elektromos ingerlés (percutaneous electrical nerve stimulation, PENS) említendő.

Indokolt-e kombinált kezelés diabeteses neuropathiában?

Cukorbetegekben a hyperglykaemia kezelésére gyakran 2-3 orális antidiabetikumot, a hipertonia kezelésére nemritkán 4-nél is több készítményt alkalmazunk, vérsírcsökkentőként, illetve antithrombocytá-szerként is egyre inkább 2-2 szert adunk. Jellemzően az elsőként választott készítményt továbbiakkal egészítjük ki. A jövőben a neuropathia diabetica kezelésére is várhatóan egyre gyakrabban fogunk kombinációs kezelést alkalmazni. A betegek jelentős részében egy oki és egy tüneti szer együttes adása tűnik az optimális megoldásnak (2. táblázat).

Vékonyrost-neuropathiában szenvedő betegekben a fájdalom áll előtérben, a neuropathiás károsodás szokásos jelei hiányoznak. Az oki kezelés e betegekben is indokolt, tekintve, hogy ép idegen, idegbántalom hiányában neuropathia nem fordul elő (2. táblázat). A cukorbeteg jelentős részében neuropathiás károsodás és fájdalom együtt jelentkezik: a fájdalom és/vagy paraesthesiai miatt jelentkező betegben jellemző módon szenzoros hypaesthesia és autonóm neuropathia mutatható ki. E betegekben mindkét kezelési forma, oki és tüneti kezelés egyaránt indokolt.

Tüneti készítmény önmagában történő adása a neuropathiás károsodás tünetmentes progressziójához vezethet. Súlyos fokú neuropathiás károsodás, trophicus fekély fennállása esetén a két oki terápiás készítmény kombinált alkalmazása indokolt.

(Kempner Péter dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: kempet@bell.sote.hu)

Az Orvosi Hetilap 2009, 150, 2248. oldalán megjelent OH-Kvízre (2009. 49. szám) helyes megfejtés nem érkezett.