

ZDRAVLJENJE NEVROPATSKE BOLEČINE KOT ZAPLETA SLADKORNE BOLEZNI

TREATMENT OF PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY

AVTOR / AUTHOR:

Sabina Šoštaric, mag. farm.

*Univerzitetni rehabilitacijski inštitut – Soča,
Linhartova 51, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

sabina.sostaric@ir-rs.si

1 UVOD

Nevropatska bolečina je posledica bolezni ali poškodbe v centralnem ali perifernem živčevju (1). Pomembno zmanjša kakovost življenja, povezana je z ekonomskim bremenom tako za zdravstveni sistem kot širšo družbo (2, 3), njeno zdravljenje pa je pogosto neučinkovito (4). Z delovanjem nevrottransmitterjev in drugih snovi, ki so vpleteni v nastanek in vzdrževanje nevropatske bolečine, lahko delno pojasnimo visoko stopnjo komorbidnosti za motnje razpoloženja

POVZETEK

Boleča kronična nevropatija se pri bolnikih s sladkorno boleznijo pojavlja v pogostosti 20 do 30 %. Slabo nadzorovana hiperglikemija poveča tveganje za nevropatijo s posledično nevropatsko bolečino in trofičnimi spremembami v stopalih, kar lahko preprečimo z edukacijo bolnikov. Prvi korak pri obvladovanju boleče diabetične nevropatije je dober nadzor hiperglikemije. Trenutno ne poznamo vzročnega zdravljenja, ki bi ustavilo napredovanje bolezni ali odpravilo nastale spremembe. Cilj zdravljenja je lajšanje simptomov. Antidepresivi, kot so triciklični antidepresivi (amitriptilin) in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (duloksetin, venlafaksin), so učinkoviti pri lajšanju bolečine. Antikonvulzivi (pregabalin, gabapentin) so prav tako pokazali dobre rezultate pri nadzoru bolečinskih simptomov. Učinkovita je tudi uporaba dermalnih lokalnih anestetikov (kapsaicin, lidokain). Uporaba opioidov je sicer pogosta, a ni zaželena.

KLJUČNE BESEDE:

diabetična periferna nevropatija, fantomska bolečina, nevropatska bolečina, sladkorna bolezen

ABSTRACT

Painful chronic neuropathy in patients with diabetes mellitus ranges from 20-30 %. Poor diabetic control increases the risk of neuropathy with subsequent neuropathic pains and trophic changes in the feet, which can be prevented by education of patients. The first step in the management of painful diabetic neuropathy is a tight glycaemic control. Currently there is no medicine which could halt or reverse the progression of the disease. Most of the therapies prevalent aim at providing a symptomatic relief. Antidepressants like tricyclic antidepressants (amitriptyline) and selective norepinephrine reuptake inhibitors (duloxetine, venlafaxine) have good efficacy in controlling the symptoms. Anticonvulsants including pregabalin and gabapentin have also shown good results in the control of symptoms. Topical agents (capsaicin, lidocaine) have also been used with good results. Use of opioids is although common but is not preferable.

KEY WORDS:

diabetic peripheral neuropathy, neuropathic pain, phantom limb pain, diabetes mellitus



(npr. depresija) in motnje spanja. Poznavanje patofiziologije nam plega tega pomaga razumeti, zakaj so zdravila, ki jih sicer uporabljamo za druge indikacije (npr. antidepresivi, antiepileptiki), učinkovita tudi pri nevropatski bolečini (5). Diabetična periferna nevropatija (DPN) je najpogostejši kronični zaplet sladkorne bolezni, za katero je značilna disfunkcija perifernega živčevja, ki jo diagnosticiramo po izključitvi drugih vzrokov, kot so ledvična insuficienca, periferna žilna bolezen, hipotireoza, pomanjkanje vitamina B12, neželeni učinki zdravil (metformin) ali sistemska vnetna bolezen. Lahko je prisotna že ob ugotovitvi sladkorne bolezni. Gre za posledico presnovne okvare, in sicer predvidevamo, da se zaradi vnetnih in oksidativnih procesov ob hiperglikemiji spremenita zgradba in funkcija mielinskih ovojníc in aksonov (6). DPN je najpogostejša nevropatija v razvitem svetu s prevalenco do 50 %, od katerih jih 20–30 % trpi zaradi nevropatske bolečine (7, 9).

2 BOLEČA DIABETIČNA POLINEVROPATIJA

Najpogostejša oblika DPN je distalna simetrična senzorična in motorična polinevropatija (DSSMPN), in sicer predstavlja približno 85 % diabetičnih nevropatij. Podatki v literaturi so različni, njena prevalenca med sladkornimi bolniki naj bi se gibala med 16–50 %. Do 50 % bolnikov z distalno simetrično polinevropatijo navaja bolečinske simptome, pri 10–20 % so le-ti tako hudi, da jih je potrebno zdraviti (8, 9, 10).

Značilna je simetrična distalna prizadetost **senzoričnega** sistema (vzorec nogavic-rokavic). Simptomi okvare so odrevenelost, mravljinčenje, elektriziranje in so pogosto izrazitejši proti večeru in ponoči. Prevladujejo v stopalih in se s časom širijo navzgor nad gležnja, v roki in v sprednji del trupa. Lahko je prisotna tudi bolečina, ki je najpogosteje pekoča, srbeča, mravljinčava, zbadajoča. Poleg tega so prisotni senzorični znaki, kot je izguba ali zmanjšano zaznavanje zbodljivost in termalnih dražljivost, alodinija (boleč odziv na normalno neboleč dražljaj) in hiperalgezija (okrepljen odziv na normalno boleč dražljaj). Pogosto je zgodaj pridruženo zmanjšano zaznavanje vibracij, z napredovanjem bolezni pa tudi zmanjšano zaznavanje dotika, pritiska in položaja. Okvare **motoričnega** sistema so znak napredovale polinevropatije in povzročajo atrofijo mišic ter mišično šibkost, kar lahko vodi do deformacij stopal in spremenjene mehanske hoje ter poveča tveganje za padce (6, 7, 8).

Raziskave kažejo, da boleča diabetična polinevropatija pomembno poslabša kakovost življenja, saj vpliva na čustveno stabilnost, spanje, voljo do dela, mobilnost in sposobnost za delo (2, 3, 9). Posledice diabetične nevropatije, kot so ulceracije na nogi in kasnejše amputacije, dodatno pomembno vplivajo tako na kakovost življenja kot na stroške (11, 12, 13).

3 PREVENTIVA

Več raziskav je pokazalo, da zgolj povečan nadzor glukoze v krvi ni dovolj za preprečevanje nastanka in napredovanja DPN (14, 15). V zadnjem času z DPN povezujemo srčno-žilne dejavnike tveganja, kot so debelost, dislipidemija, hipertenzija in kajenje pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ključna dejavnika pa sta tudi trajanje sladkorne bolezni ter glikozilirana hemoglobina A1c (HbA1c) kot pokazatelja urejenosti sladkorne bolezni (16–20). Glede na to, da nimamo na voljo vzročnega zdravljenja za DPN, je prepoznavanje dejavnikov tveganja za njen nastanek in njihov uspešen nadzor ključnega pomena za preprečevanje pojava DPN ter zmanjšanje njenih resnih posledic, kot je ulkus, gangrena ali amputacija. Kot preventivni ukrepi so ključni dobro vodenje glikemije, sočasno zdravljenje dejavnikov tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni in terapevtska vadba.

4 ZDRAVLJENJE BOLEČE DIABETIČNE NEVROPATIJE

Bolečino pri diabetični polinevropatiji zdravimo stopenjsko, in sicer po splošnih priporočilih za zdravljenje nevropatske bolečine (8). Nevropatsko bolečino le redko povsem ublažimo. Zdravila, ki so trenutno na voljo za zdravljenje boleče nevropatije, imajo omejeno terapevtsko učinkovitost. Pri 40–60 % bolnikov dosežemo klinično pomembno ublažitev bolečine, kar pomeni zmanjšanje bolečine za 30 % ali za 20 mm na vidni analogni lestvici (VAL). Cilj je zmanjšati bolečino pod 40 mm na VAL-u (21). Pri zdravljenju nevropatske bolečine je poleg farmakoterapije potrebno upoštevati tudi **metode fizikalne medicine** (npr. transkutana električna stimulacija živčevja (TENS), transkranično ma-

gnetno draženje) in **rehabilitacijske tehnike** (npr. kognitivno-vedenjska terapija, relaksacijska tehnika, terapija z ogledalom, akupunktura) in **medicinske posege za zmanjšanje bolečine** (npr. draženje zadnjih stebričev hrbtenjače) (22).

4.1 NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

Izmed fizikalnih metod sta priporočljiva redna aerobna vadba (23, 24) in električno draženje živcev, npr. TENS (25, 26). Druge fizikalne metode zdravljenja (visokofrekvenčna mišična stimulacija, akupunktura) in draženje zadnjih stebričev hrbtenjače so pogojno učinkovite (27, 28).

4.2 FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

4.2.1 Učinkovine prve izbire

Posodobljene smernice (6, 7, 8, 29, 30, 31) priporočajo za prvo izbiro zdravljenja triciklične antidepresive (amitriptilin), antidepresive, ki zavirajo privzem serotonina in nora-drenalina (duloksetin in venlafaksin) in antiepileptike, ki so analogi gama-aminomaslene kisline (pregabalin in gabapentin). Izmed naštetih imata indikacijo za zdravljenje nevropatske bolečine le duloksetin in pregabalin, ki sta tudi najbolj proučevani učinkovini za diabetično nevropatijo. Cochranov pregled, objavljen v letu 2017, o učinkovitosti venlafaksina za zdravljenje nevropatske bolečine kaže malo dokazov za njegovo uporabo. Izkazal se je sicer kot učinkovitega v nekaterih raziskavah, vendar imajo le-te določene metodološke omejitve. (35)

4.2.2 Učinkovine druge izbire

Priporočila vključujejo med učinkovine druge izbire šibki opioid tramadol, tramadol v kombinaciji s paracetamolom, lidokainske obliže in kapsaicinske obliže. Medtem ko obliža delujeta lokalno, tramadol deluje sistemsko in ga lahko uporabljamo tudi za bolečino, ki ni perifernega izvora.

4.2.3 Učinkovine tretje izbire

Močne opioide po novem zaradi visokega tveganja za odvisnost uvrščamo med učinkovine tretje izbire, medtem ko so jih v predhodnih priporočilih uvrščali med učinkovine prve ali druge izbire (21, 32). Najbolj proučevana med njimi sta oksikodon in morfin, o tapentadolu pa najdemo različna priporočila (6, 29). Tako kot za venlafaksin tudi za morfin Cochranov pregled iz leta 2017 navaja, da ni prepričljivih dokazov, da bi bil morfin učinkovit pri dolgoročnem lajšanju nevropatske bolečine. Dobrih dokazov o visoki stopnji anal-

gezije (vsaj 50-odstotno zmanjšanje bolečine) ni pri raziskavah, ki so trajale vsaj 12 tednov, kar pa ne izključuje možnosti, da nekaterim bolnikom morfin učinkovito lajša bolečino (36). Kot učinkovina tretje izbire je možna tudi aplikacija botulinjskega toksina A, a le v specialističnem okolju, priporočilo za zdravljenje periferne nevropatske bolečine pa je šibko (29). Če učinkovina prve izbire v zadostnem odmerku in po zadostnem času jemanja nima želenega terapevtskega učinka, jo lahko zamenjamo z drugo učinkovino prve izbire ali dodamo učinkovino druge izbire. Kombiniramo učinkovine z različnim farmakološkim učinkom (npr. antidepresiv in antiepileptik in ne dva antidepresiva hkrati). Možno je tudi uporabiti kombinacijo dveh učinkovin iz skupine prve izbire že na začetku zdravljenja. Če z učinkovinami prve izbire ne dosežemo zadostnega zmanjšanja bolečine, uvedemo ali dodamo učinkovine druge in nato tretje izbire. Če je potrebno, bolnika napotimo v specializirano protibolečinsko ali nevrološko ustanovo za uporabo drugih metod (npr. biopsihosocialna rehabilitacija, kognitivno-vedenjska terapija, aplikacija zdravil v specialističnih ambulantah). Odmerki učinkovin, neželeni učinki in opozorila so navedeni v preglednicah 1 in 2.

4.2.4 Patogenetsko zdravljenje

Glede na znano pomembnost oksidativnega stresa v osnovni endoteljski disfunkciji in mikrovaskularnih zapletih pri DPN, bi pričakovali, da bi bili antioksidanti ena izmed možnosti vzročnega zdravljenja. V maščobah topen derivat vitamina B1 (tiamina) **benfotiamin** se v organizmu fosforilira v biološko aktivni tiamin difosfat (TDP) in tiamin trifosfat (TTP). Kot koencim je TDP vpleten v presnovo ogljikovih hidratov in preprečuje nastanek končnih produktov pospešene glikacije ter na ta način zmanjšuje poškodbe, ki jih povzroči hiperglikemija, in posledično nevropatske senzorične simptome. O učinkovitosti derivata vitamina B1 pri diabetični nevropatiji so si rezultati raziskav nasprotujoči (33, 38-41) in raziskovalci poudarjajo potrebo po nadaljnjih raziskavah o potencialu benfotiamina pri zdravljenju zapletov ožilja in sladkorne bolezni.

O učinkovitosti tioktinske kisline najdemo več podatkov. **Tioktinska kislina** je naravna ditiolna spojina, ki se encimsko sintetizira v mitohondriju iz oktanojske kisline. Deluje močno antioksidativno in izboljša simptome in znake DSSMPN (34, 42-45). Drugo pomembno vlogo ima na področju prevajanja celičnih signalov, v svoji reducirani obliki aktivira receptorje za insulin, kar sproži translokacijo glukoznih transporterjev iz citoplazme na površje celice. Po osmih tednih njenega jemanja se je povečala občutljivost tkiv na insulin ter znižala koncentracija glukoze v plazmi



na tešče in po jedi (46, 47). Ob tem je potrebno krvni sladkor spremljati in prilagoditi odmerke zdravil za sladkorno bolezen, če je to potrebno. Drugih pomembnih neželenih učinkov ne navajajo, pogosto pa se lahko pojavi slabost ali omotica (48). V primeru hudih nenavadnih občutij v koži lahko zdravljenje uvedemo sprva intravensko, nato nadaljujemo peroralno. Maksimalni dnevni odmerek je 600 mg.

Tioktinska kislina je kelator kovinskih ionov, zato je ne smemo uporabljati sočasno s spojinami, ki vsebujejo kovinske ione (npr. pripravki z dvovalentnimi ioni, kot so železo, magnezij, ter mlečni izdelki zaradi vsebnosti kalcija). Sočasno jemanje s hrano lahko zmanjša absorpcijo tioktinske kisline, zato priporočamo jemanje na prazen želodec (48).

Preglednica 1: Učinkovine za zdravljenje boleče diabetične nevropatije in odmerki (6,29,30).

Table 1: Treatment for pain associated with diabetic neuropathy (6,29,30).

STOPNJA PRIPOROČILA	TIP UČINKOVINE	UČINKOVINA	ZAČETNI ODMEREK	POVEČEVANJE ODMERKA	NAJVEČJI ODMEREK	TRAJANJE PREIZKUŠANJA (za 1. izbira)
1. izbira	Triciklični antidepresivi	amitriptilin	10–25 mg	10–25 mg na 3–7 dni	150 mg (pri starostnikih 75 mg)	6–8 tednov, 2 tedna na odmerku večjem od 40 mg
	Zaviralci privzema serotonina in noradrenalina	duloksetin	60 mg	60 mg po 4 tednih	120 mg	4 tedne
		venlafaksin	37,5 mg enkrat ali dvakrat dnevno	75 mg na teden	225 mg dnevno	4–6 tednov
	Antiepileptiki (analogi GABA)	pregabalin	50–75 mg enkrat ali dvakrat dnevno ALI začeti z nižjim odmerkom 25 mg zvečer 2 dni	50–150 mg na 3–7 dni ALI počasnejša titracija: 25 mg dvakrat dnevno 2 dni, nato 25 + 50 mg	600 mg dnevno (dvakrat 300 mg dnevno)	4 tedne
gabapentin		100–300 mg zvečer ali 100–300 mg trikrat dnevno	100–300 mg trikrat dnevno na 3-7 dni	3600 mg dnevno (trikrat 1200 mg)	3–8 tednov, 2 tedna na največjem odmerku	
2. izbira	Šibki opioidi	tramadol	50 mg, enkrat do dvakrat dnevno	povečevati počasi po 50 mg do 200–400 mg v deljenih odmerkih	400 mg, v 2 (s podaljšanim sproščanjem) ali 3 deljenih odmerkih	
		tramadol s paracetamolom	začetno 37,5 mg/325 mg dvakrat dnevno + po potrebi	povečevati za 37,5 mg/325 mg do največ 8 tbl (300 mg tramadola/2600 mg paracetamola), med odmerki vsaj 6 ur		
		5% lidokainski obliž*	do 3 obliže za 12 ur			
		8% kapsaicinski obliž**	do 4 obliže za 30–60 min na 3 mesece			

3. izbira	Močni opioidi	oksikodon SR	10 mg dvakrat dnevno	povečevati počasi do 40 mg dvakrat dnevno	120 mg	individualna titracija, (nimajo učinka zgornje meje)
		morfin	15 mg dvakrat dnevno (oblika s podaljšanim sproščanjem)***	povečevati počasi do 60 mg dvakrat dnevno	180 mg	individualna titracija (nimajo učinka zgornje meje)
	Botulin toksin A, s.c.****	50–200 enot v boleče področje, vsake 3 mesece				

*Omejitev predpisovanja:

Le za zdravljenje bolnikov s postherpetično bolečino, kadar je izčrpano zdravljenje z ostalimi zdravili in fizikalnimi metodami oziroma kadar zdravljenje s peroralnimi zdravili ni možno.

**Omejitev predpisovanja:

1. Le za zdravljenje bolnikov s periferno nevropatsko bolečino, največ dva obliža na aplikacijo, kadar zdravljenje z ostalimi zdravili in fizikalnimi metodami ni dovolj učinkovito oz. kadar tako zdravljenje ni možno.

2. Zdravilo se financira v okviru specialistične zunajbolnišnične dejavnosti. ZZ – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa uporabljamo samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost.

***V Sloveniji na voljo le oblika s takojšnjim sproščanjem, oblika s podaljšanim sproščanjem ima status zdravila z začasnim dovoljenjem za vnos/uvoz s seznama esencialnih zdravil ali nujno potrebnih zdravil in se uporablja, kadar z zdravili z dovoljenjem za promet ni mogoče doseči enakovrednih terapevtskih izidov.

****Omejitev predpisovanja:

1. Le za zdravljenje: 1.1. spastičnega tortikolisa pri odraslih, 1.2. blefarospazma pri odraslih, 1.3. hemifacialnega spazma pri odraslih, 1.4. spastičnosti roke pri možganski kapi pri odraslih, 1.5. dinamičnega ekvinusa noge zaradi spastičnosti pri pokretnih otrocih s cerebralno paralizo, starih 2 leti ali starejših. 1.6. Za odrasle bolnike z urinsko inkontinenco zaradi idiopatskega prekomerno aktivnega sečnega mehurja ali neurogenega prekomerno aktivnega detruzorja. 2. Zdravilo se financira v okviru specialistične zunajbolnišnične dejavnosti za določene klinike.

Preglednica 2: Neželjeni učinki in opozorila (6, 51, 52).

Table 2: Adverse reactions and alerts (6, 51, 52).

TIP UČINKOVINE	UČINKOVINA	POGOSTI NEŽELENI UČINKI	PREVIDNOST, OPOZORILA
Triciklični antidepresivi	amitriptilin	sedacija, zaspanost, vrtoglavica, antiholinergični neželeni učinki, porast telesne mase, motnje ritma, hipotenzija	začetni EKG pri bolnikih nad 40 let in redni pri odmerkih nad 150 mg, spremljanje srčnega ritma pri povečevanju odmerka, nadzor telesne mase, previdno pri povišanem intraokularnem tlaku
Zaviralci privzema serotonina in noradrenalina	duloksetin	slabost, zaprtje, bolečine v trebuhu, dispepsija, glavobol, suha usta, povišan krvni tlak, zaspanost, vrtoglavica	nadzor krvnega tlaka po 1. mesecu terapije, kadilci imajo za 50 % manjšo plazemsko koncentracijo, sočasno zdravljenje s zaviralci MAO, fluvoksaminom, <u>ciprofloksacinom</u> , enkosacinom kontraindicirano, previdno pri povišanem intraokularnem tlaku
	venlafaksin	slabost, dispepsija, suha usta, hipertenzija pri visokih odmerkih, zaspanost, vrtoglavica	pozor pri srčnih bolnikih (tveganje za aritmije), spremljanje krvnega tlaka in srčne frekvence, previdno pri povišanem intraokularnem tlaku
Antiepileptiki (analogi GABA)	pregabalin	omotica, somnolenca, glavobol, zmedenost, razdražljivost, zaprtje, porast apetita, periferni edemi	spremljanje telesne mase, zmanjšati odmerke pri bolnikih z ledvično insuficienco
	gabapentin		

Šibki opiodi	tramadol	slabost, bruhanje, dispepsija, zaprtje, zaspanost, vrtoglavica, glavobol	ne uporabljati tramadola pri bolnikih, ki so nagnjeni k odvisnosti, previdno pri sočasni uporabi tramadola z antidepresivi (SSRI), nevroleptiki, sedativi, anksiolitiki, previdno pri epilepsiji
	5% lidokainski obliž	lokalni eritem, srbečica, izpuščaj	ugoden varnostni profil
	8% kapsaicinski obliž**	bolečina v okončini, pekoč občutek, bolečina na mestu aplikacije, eritemi, otekline in draženje na mestu aplikacije	previdno pri bolnikih z zmanjšanim zaznavanjem v stopalih in bolnikih z večjim tveganjem za takšne spremembe senzorične funkcije
Močni opiodi	oksikodon SR	slabost, bruhanje, zaprtje, vrtoglavica, zaspanost, srbenje, potenje	razvije se toleranca in odvisnost, zato je pred uvedbo potrebno oceniti tveganja in koristi za posameznega bolnika
	morfin		
	Botulin toksin A, s.c.	bolečina na mestu aplikacije	lahko se pojavi prekomerna oslabeledost mišic

5 FANTOMSKA BOLEČINA

Če zapleti sladkorne bolezni privedejo do amputacije, se pri bolniku lahko pojavi fantomska bolečina, ki je resnično občutena bolečina v amputirani okončini. Mehanizmov nastanka fantomske bolečine je več. Po eni izmed teorij naj bi jo povzročala živčna vlakna, odgovorna za občutke amputirane okončine, ki so ostala v glavnem živcu. Z draženjem neizoliranih živcev v štrclju nastanejo občutki, ki jih možgani interpretirajo kot bolečino, in to naprej projicirajo v neobstoječo okončino (37). Pri zdravljenju fantomske bolečine uporabljamo ista zdravila kot pri zdravljenju nevropatske bolečine, ob tem pa imajo veliko vlogo tudi nefarmakološke metode (npr. različne vrste nevromodulacije, TENS, masaža, kognitivno-vedenjske tehnike, *biofeedback*). Ena izmed preprostih in učinkovitih nefarmakoloških metod je terapija z ogledalom, kjer bolnik v sklopu terapije čuti imaginarne premike amputirane noge preko zdrave okončine s pomočjo ogledala (51, 52). Pri tem gre za delovanje zrcalnega nevrona v možganski skorji, ki se aktivira pri gibih ali pričakovanih gibih nasprotne okončine in v tem kontekstu lahko bolnik čuti fantomsko bolečino tudi v zdravi okončini.

6 SKLEP

Pri izbiri načina zdravljenja bolečine pri boleči diabetični periferni nevropatiji se odločamo individualno za vsakega bolnika v okviru priporočil in pri tem upoštevamo potencialne neželene učinke zdravil in kontraindikacije, njegovo starost ter spremljajoče bolezni, ostalo redno farmakoterapijo, morebitne probleme z duševnim zdravjem (depresija, anksioznost) in bolnikove želje in življenjski slog. Uspešna farmakološka terapija nevropatske bolečine v sklopu diabetične nevropatije je povezana s povečano kakovostjo življenja bolnikov s sladkorno boleznijo in manjšimi celokupnimi stroški bolezni. Poleg zdravljenja z zdravili pa je potrebno upoštevati tudi preventivne ukrepe in metode fizikalne in rehabilitacijske medicine.

7 LITERATURA

1. IASP Terminology. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Neuropathicpain>. Dostop 2. 2. 2019.

2. Liedgens H, Obradovic M, De Courcy J et al. A burden of illness study for neuropathic pain in Europe. *Clinicoecon Outcomes Res* 2016; 8:113-26.
3. Schaefer C, Sadosky A, Mann R et al. Pain severity and the economic burden of neuropathic pain in the United States: BEAT Neuropathic Pain Observational Study. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014; 6:483-96.
4. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ* 2014; 348:f7656.
5. Ludman T, Bouhassira D, Baron R et al. Neuropathic pain. *Nature Reviews. Disease Primers* 2017; 3, Article number: 17002.
6. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman E L et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40:136-54.
7. Juster-Swityk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res*. 2016; 5:F1000 Faculty Rev-738.
8. Urbančič V, Pražnikar A. Diabetična nevropatija. <http://endodiab.si/wp-content/uploads/sites/2/2015/12/16.-Diabeti%C4%8Dna-nevropatija.pdf>. Dostop 10. 2. 2019.
9. Davies M, Brophy S, Williams R et al. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(7):1518-22.
10. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T et al. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009; 10(2):393-400.
11. Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG. (1995) Chapter 18. Lower Extremity Foot Ulcers and Amputations in Diabetes.
12. Driver VR, Fabbi M, Lavery LA et al. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010; 100(5):335-41.
13. Foot Care in Diabetes: The Human and Financial Cost. <http://www.londonscn.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/04/dia-foot-care-mtg-kerr-27042017.pdf>. Dostop 16. 2. 2019.
14. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6:Cd007543.
15. Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Opin Neurol* 2012; 25:536-41.
16. Costa LA, Canani LH, Lisboa HR et al. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21:252-55.
17. Bonadonna R, Cucinotta D, Fedele D et al. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinicbased survey. *Diabetes Care* 2006; 29:2701-07.
18. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2013; 27:436-42.
19. Isomaa B, Henricsson M, Almgren P et al. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44:1148-54.
20. Yang CP, Lin CC, Li CI et al. Cardiovascular Risk Factors Increase the Risks of Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Taiwan Diabetes Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(42):e1783.
21. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(3 Suppl): S3-S14.
22. Akyuz G, Kenis O. Physical Therapy Modalities and Rehabilitation Techniques in the Treatment of Neuropathic Pain. *Int J Phys Med Rehabil* 2013; 1:4.
23. Balducci S1, Iacobellis G, Parisi L. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2006; 20(4):216-23.
24. Praet SFE, van Loon LJC. Exercise therapy in Type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2009; 46: 263-78.
25. Somers DL, Somers MF. Treatment of neuropathic pain in a patient with diabetic neuropathy using transcutaneous electrical nerve stimulation applied to the skin of the lumbar region. *Phys Ther* 1999; 79:767-75.
26. Dubinsky RM, Miyasaki J. Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74: 173-6.
27. Abuaisa BB, Costanzi JB, Boulton AJ. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39:115-21.
28. de Vos CC, Rajan V, Steenbergen W, van der Aa HE et al. Effect and safety of spinal cord stimulation for treatment of chronic pain caused by diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2009; 23: 40-5.
29. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 162-73.
30. Bril V, Breiner A, Perkins BA et al. 2018 Clinical Practice Guidelines Neuropathy Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 2018; 42:S217-21.
31. NICE Guidelines. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in nonspecialist settings. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>. Dostop 14. 2. 2019.
32. Attal N, Cruccu G, Baron R. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17(9):1113-e88.
33. Fraser DA, Diep LM, Hovden IA. The effects of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes: a 24-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2012; 35(5):1095-7.
34. Garcia-Alcala H, Santos Vichido CI, Islas Macedo S et al. Treatment with α -Lipoic Acid over 16 Weeks in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy Who Responded to Initial 4-Week High-Dose Loading. *Journal of Diabetes Research* 2015; 2015: 189857.
35. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M et al. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 8: CD011091.
36. Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 5: CD011669.
37. Subedi B, Grossberg GT. Phantom Limb Pain: Mechanisms and Treatment Approaches. *Pain Res Treat* 2011; 2011: 864605.
38. Winkler G, Pál B, Nagybégyani E et al. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung* 1999; 49(3):220-4.
39. Trippe BS, Barrentine LW, Curole MV et al. Nutritional management of patients with diabetic peripheral neuropathy with L-methylfolate-methylcobalamin-pyridoxal-5-phosphate: results of a real-world patient experience trial. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(2):219-27.



40. Serhiyenko V, Hotsko M, Snitynska O. *Benfotiamine and Type 2 Diabetes Mellitus*. *MOJ Public Health* 2018; 7(1): 00200.
41. Stirban A, Tesfaye S, Gurieva I et al. *Benfotiamine: Commentary and Update on Recent Studies*. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2014; 23(4):203-6.
42. Reljanovic M, Reichel G, Rett K et al. *Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (a-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II)*. *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Free Radical Research* 1999; 31:171-9.
43. Bril V, England J, Franklin GM et al. *American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. 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.
44. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. *Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant a-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study)*. *Diabetologia* 1995;38:1425-33.
45. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. *Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant a-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study)*. *ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Diabetes Care* 1999; 22:1296-301.
46. Ansar H, Mazloom Z, Kazemi F et al. *Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients*. *Saudi Med J*. 2011;32:584-8.
47. Kamenova P. *Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of a-lipoic acid*. *Hormones* 2006;5:251-8.
48. *Povzetek glavnih značilnosti. Thiogamma*. www.cbz.si. Dostop 25. 2. 2019.
49. Aleš Pražnikar. *Klinični pristop k zdravljenju nevropatske bolečine*. 2018.
50. Urbanc M, Locatelli I. *Zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine*. *Farm vestn* 2016; 67:325-32.
51. Chan BL, Witt R, Charrow AP et al. *Mirror therapy for phantom limb pain*. *N Engl J Med* 2007; 357(21):2206-7.
52. Kim SY, Kim YY. *Mirror therapy for phantom limb pain*. *Korean J Pain* 2012; 25(4):272-4.