Pharmachologic Treatment of Painful Diabetic Neuropathy

Ağrılı Diyabetik Nöropatinin Farmakolojik Tedavisi

Ağrılı Diyabetik Nöropati / Painful Diabetic Neuropathy

Gül Mete Civelek[1], Şerife Mehlika Kuşkonmaz[2]
[1]Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Çocuk Hastanesi,
[2]Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

Özet

Nöropatik ağrı "somato-duyusal sistemi etkileyen bir hastalık ya da lezyonun doğrudan sonucu olarak ortaya çıkan ağrı" olarak tanımlanmıştır. Ağrılı diyabetik nöropati (ADN) hastaların yaşam kalitesini bozan ciddi bir komplikasyondur. Araştırmalar ADN'nin diyabet hastalarının yaklaşık %16'sını etkilediğini göstermektedir. ADN hastalarının önemli bir kısmı (%39) tedavisiz kalmaktadır. Nöropatik ağrı tanısı klinik bir tanıdır. Ağrı hastalar tarafından yanma, zonklama, uyuşma, karıncalanma, hissizlik, iğnelenme ya da künt bir ağrı şeklinde tarif edilebilir. Nöropatik ağrıya dizestezi, allodini (ağrı oluşturmayacak bir uyaranla ağrı duyulması) ya da hiperaljezi (ağrılı bir uyaran için ağrı eşiğinin azalması) gibi duyu bozuklukları eşlik etmektedir. ADN, diyabetin ilk on yılı içinde diyabet hastalarının neredeyse yarısında gelişmektedir. Zamanla, kas gücü kaybı, derin tendon reflekslerinde azalma ve trofik deri değişiklikleri gözlenebilir. Tedavi kılavuzları, pregabalin, gabapentin, trisiklik antidepresanlar ve duloksetin gibi bazı ajanların ilk sıralarda tercih edilmesi gerektiği konusunda uzlaşmakta, bazı ajanlar için ise çelişkili önerilerde bulunmaktadırlar. Bu da konuyla ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ağrı ile ilgilenen tüm hekimlerin, ADN'yi tanıması ve kanıta dayalı tedavi yaklaşımlarını tercih etmeleri hasta yararı bakımından önemlidir. Bu derlemede güncel araştırmalar ve tedavi kılavuzları ışığında ADN'nin farmakolojik tedavisi ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler

Diyabet; Diyabetik Nöropati; Ağrı; Tedavi

Abstract

Neuropathic pain is defined as "pain occuring as a direct result of a disease or lesion directly affecting somato-sensorial system". Painful diabetic neuropathy (PDN) is a serious complication impairing quality of life of patients. Researchs show that PDN affects approximately 16% of patients with diabetes. An important part of the PDN patients (39%) remain without treatment. The diagnosis of neuropathic pain is a clinical diagnosis. Pain can be described by patients as burning, throbbing, numbness, tingling, anesthetic, pins and needles or blunt pain. Neuropathic pain is accompanied by sensory disorders such as dysesthesia, allodynia (pain heard by a stimulus not creating pain) or hyperalgesia (reduction of pain threshold for a painful stimulus). PDN develops in almost half of diabetic patients within the first ten years of diabetes. Over time, muscle loss, decreased deep tendon reflexes and trophic skin changes can be observed. Treatment guidelines agree that some agents such as pregabalin, gabapentin, tricyclic antidepressants should be preferred in the first line and have controversial proposals for some agents such as duloxetine. This shows the need for more research on the issue. It is important for all physicians dealing with pain, to recognize PDN and prefer evidence-based treatment approaches for patient benefit. In this review pharmacological treatment of PDN is discussed in light of current research and treatment guidelines.

Keywords

Diabetes Mellitus; Diabetic Neuropathy; Pain; Treatment

DOI: 10.4328/JCAM.3591 Received: 11.05.2015 Accepted: 21.06.2015 Printed: 01.08.2015 J Clin Anal Med 2015;6(suppl 4): 590-4
Corresponding Author: Gül Mete Civelek, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Çocuk Hastanesi, Ankara, 06110, Türkiye. T.: +90 3125969600 F.: +90 3123472330 E-Mail: drgulmete@gmail.com

Giriş

Diyabetes mellitus genellikle kalıtımsal ve çevresel etkenlerin birleşimi ile oluşan ve kan glukoz seviyesinin aşırı derecede yükselmesiyle sonuçlanan metabolik bir bozukluktur. İnsülin eksikliği ya da insüline doku düzeyinde direnç hastalığın patogenezinde önemlidir. Bu hastalıkla mücadelede hastalığın oluşmasını önleyecek tedbirlerin yanında hastalığa bağlı gelişen minör ve major komplikasyonların yönetimi önem arz etmektedir (1).

Ağrılı diyabetik nöropati (ADN) hastaların yaşam kalitesini bozan ciddi bir komplikasyondur (2). Farklı araştırmalarda ADN'nin diyabetik hastaların %10 ile %26'sını etkilediği bulunmuştur (3). Ülkemizde 1113 diabetik hastada yapılmış bir prevalans çalışmasında da ağrı tarif eden diyabetik hastaların %16'sında Leeds nöropatik semptom ve bulgu değerlendirme testi kullanılarak yapılan değerlendirmede ADN varlığı tespit edilmiştir (4). ADN hastalarının önemli bir kısmı (%39) tedavisiz kalmaktadır (5).

Bu nedenle hekimlerin ADN'yi doğru şekilde tanımlanması ve uygun bir tedavi planıyla ele alması önemlidir. Hastalığın seyrini yavaşlatmada; kan şekeri düzenlenmesinin, sigara ve alkolün bırakılmasının önemli bir yere sahip olduğunu belirtmek gerekir (6). Bununla beraber, ağrının giderilmesinde farklı gruplardan ilaçlar denenmektedir. Bu derlemede güncel araştırmalar ve tedavi kılavuzları ışığında ADN'nin farmakolojik tedavisi ele alınmaktadır.

ADN tanısı

Nöropatik ağrı; "somato-duyusal sistemi etkileyen bir hastalık ya da lezyonun doğrudan sonucu olarak ortaya çıkan ağrı" olarak tanımlanmıştır (7). Nöropatik ağrı tanısı klinik bir tanıdır. Ağrı hastalar tarafından yanma, zonklama, uyuşma, karıncalanma, hissizlik, iğnelenme ya da künt bir ağrı diye tarif edilebilir (8). Nöropatik ağrıya dizestezi, allodini (ağrı oluşturmayacak bir uyaranla ağrı duyulması) ya da hiperaljezi (ağrılı bir uyaran için ağrı eşiğinin azalması) gibi duyu bozuklukları eşlik etmektedir (9). Sinir ileti çalışmaları, diğer ağrı nedenlerinin dışlanması açısından önemlidir. Periferal diyabetik nöropati, diyabetin ilk on yılı içinde diyabet hastalarının neredeyse yarısında gelişmektedir. Zamanla, kas gücü kaybı, derin tendon reflekslerinde azalma ve trofik deri değişiklikleri gözlenebilir. Periferal nöropati diyabetik ayak gibi organ kaybı ile sonuçlanan komplikasyonlarda önemli etkisi olan bir sağlık sorunudur. Bu nedenle, yılda bir fizik muayene ile taranmalıdır (10). Periferal diyabetik nöropati tanısında kolay bir tarama testi olarak 10 g monofilaman testi ya da 128-Hz diyapazon kullanılması önerilir (11). Ayrıca nöropatik ağrının ayırıcı tanısında Leeds nöropatik semptom ve bulgu değerlendirme testi kullanılabilir. Bu testin Türkçe dilinde geçerlilik çalışması da yapılmıştır (12).

ADN'nin tipinin belirlenmesi sonrasında tedavi planı çizilir. Fokal nöropatik ağrı (Karpal tünel sendromu gibi) daha erken evrelerde splintler, fizik tedavi modalitelerinin kullanımı ve ileri vakalarda cerrahi müdahale ile tedavi edilebilir. Difüz nöropatik ağrı proksimal nöropati ya da distal simetrik polinöropati şeklinde görülebilir. Difüz nöropatik ağrıya sıklıkla uyku bozukluğu, anksiyete ve depresyon da eşlik eder. Difüz nöropatik ağrının tedavisinde ise farmakolojik ajanların kullanımı gerekir (13).

ADN tedavisi

Antikonvülzanlar

Pregabalin, beyin ve spinal korddaki presinaptik voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının α2δ alt ünitesine bağlanarak, uyarıcı nörotransmitterlerin salıverilmesini önleyen bir GABA analoğudur (14). Pregabalin ile yapılan randomize kontrollü çalışmalar, pregabalinin ADN ağrısını (%11-13 arası değişen oranlarda) azalttığını, yaşam kalitesini ve uyku kalitesini artırdığını göstermiştir (15-17). Pregabalinin etkisi doz bağımlıdır. Bir çalışmada pregabalinin doza bağlı olarak ağrıyı %24-%50 arasında azalttığı bulunmuştur (18). Ref: 117 of aaron ADN tedavisinde pregabalin kullanımı ile ilgili yedi çalışmanın ve toplam 1346 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada pregabalinin ADN tedavisinde etkili ve güvenli olduğu sonucuna ulaşılmıştır (19). Pregabaline ağrı yanıtını inceleyen bir çalışmada ADN'li hastaların %46'sında 600 mg/gün dozunda, %39'unda 300 mg/gün dozunda, %27'sinde 150 mg/gün dozunda ağrının %50'den fazla azaldığı bulunmuştur (20). Pregabalinin en sık görülen yan etkileri ise sersemlik (%22), uyku hali (%12.1), periferik ödem (%10), baş ağrısı (%7.2) ve kilo alma (%5.4) olarak tanımlanmıştır (19). Gabapentin, pregabalin ile benzer etki mekanizmasına sahiptir. Gabapentin ile yapılan bir randomize kontrollü çalışmada ilacın ADN'yi % 11 oranında azalttığı gösterilmiş (21), başka bir randomize kontrollü çalışmada ise etkisi gösterilememiştir (22). Her iki çalışmada gabapentin yaşam kalitesine anlamlı bir katkı sağlamamıştır. Sersemlik ve uyku hali gabapentinin ADN'li hastaların %23'ünde görülen en sık yan etkileri olarak tanımlanmıştır.

Ancak aynı çalışmada gabapentinin özellikle kronik ağrısı olan hastalarda sık görülen uyku bozukluğu sorununun çözümüne yardımcı olduğu da bulunmuştur (21). Gabapentinin uzun dönemde diyabetin kontrolünü de zorlaştıran kilo almaya yol açtığı da bilinmektedir (23).

ADN tedavisinde kullanılan diğer antikonvülzanlar sodyum valproat, karbamezapin, okskarbazepin ve lankozamiddir. Bu ilaçlar sodyum kanallarını bloke ederek etki gösterirler. Bu ilaçların ADN tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılmış az sayıda, küçük hasta gruplarında yapılmış çalışmalar mevcuttur. Sodyum valproatın ADN'deki etkinliği ile ilgili iki randomize kontrollü çalışma, ilacın ağrıyı azaltmada %27-30 oranında etkili olduğunu göstermiştir (24,25). Başka çalışmalarda da karbamezapinin az da olsa ADN tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (26,27). Bu ilaçlar kılavuzlarda yer alan birinci ve ikinci tercihlerdeki ilaçlara yanıt alınamadığında tercih edilebilir (28).

Antidepresanlar

Venlafaksin, düşük dozlarda serotoninin, yüksek dozlarda ise norepinefrinin geri alımını inhibe eden bir antidepresan ajandır (29).

Randomize kontrollü bir çalışmada, venlafaksin, diyabetik nöropatiye bağlı ağrıyı %23 oranında azaltmış ve yaşam kalitesini artırmıştır (30). Venlafaksin, gabapentin ile bir arada kullanıldığında, tek başına gabapentine göre, % 18 oranında daha etkili bulunmuştur (31).

Duloksetin de bir serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörüdür (32).Duloksetinin etkinliği, randomize kontrollü çalışmalarda %8-13 arasında değişmektedir (33-35). Bu çalışmalardan ikisinde duloksetinin yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri de gösterilmiştir (33,34). Duloksetin, karaciğer hastalığında kontrendikedir.

Trisiklik antidepresanların en eskilerinden olan amitriptilin, araştırmalarda, ADN tedavisinde oldukça etkili bulunmuştur. Randomize kontrollü iki çalışmada ADN ağrısını azaltmakta, plaseboya göre %58-63 oranında daha etkili olduğu gösterilmiştir (36,37). Amitriptilin çok ucuz bir ilaç olduğu halde, uyku hali, ağız kuruluğu gibi yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır. Denge sorunu olan kişilerde, glokomda ve kardiyovaskü-

ler hastalık varlığında kontrendikedir (20). Desipramin, amitriptilin ve fluoksetinin plaseboyla karşılaştırıldığı bir klinik araştırmada, desipramin ve amitripilinin etkisi %6'da kalmış, fluoksetin ise ADN'de etkisiz bulunmuştur (38).

Opiyatlar

Farklı randomize kontrollü çalışmalarda ADN ağrısını azaltmakta, morfin (39), dekstrometorfan (40) ve tramadolün (41) etkinlikleri sırasıyla %15, %16 ve %20 bulunmuştur.

Bir başka çalışmada, oksikodonun kontrollü salınım formu ağrıyı %27 oranında azaltmış ve yaşam kalitesinin bazı ölçütlerinde iyileşme sağlamıştır (42).

Opiyat kullanımı, rebound başağrısı gibi başka ağrı sendromlarına yol açabilir. Bulantı, kabızlık ve uyku hali gibi yan etkileri ve ilaca zamanla tolerans gelişmesi, klinikte opiyatların kullanımını sınırlandıran diğer etkenlerdir.

Kapsaisin, izozorbid dinitrat, lidokain

ADN tedavisinde topikal ajanlar da denenmiştir. Bunlardan %0,075 kapsaisin krem, bir çalışmada ADN ağrısını %40 oranında azaltmıştır (43) . Kapsaisin, myelinsiz C liflerindeki bir reseptöre bağlanır ve tekrar tekrar kullanıldığında bu liflerdeki substans P ve diğer nörotransmiter düzeylerini düşürür (44). Kapsaisin kremin günde 5-6 defa uygulanması gerekir ve uygulama sırasında ağrı duyulabilir.

Randomize kontrollü bir çalışmada, izozorbid dinitrat sprey ile ADN ağrısının %18 oranında azaldığı gösterilmiştir (45). İzozorbid dinitratın nitrik oksit düzeyini ve mikrovasküler dolaşımı artırarak etki ettiği düşünülmektedir (46). Lidokain yama da yüzeyel serbest sinir uçlarındaki aşırı duyarlılığı azaltarak analjezik etki sağlar (13). Çok merkezli randomize bir çalışmada 4 haftalık lidokain yama kullanımı oral pregabalin kullanımı ile karşılaştırılmış ve ağrıyı azaltmada lidokain yamanın pregabalin kadar etkili olduğu ve hiçbir yan etkiye yol açmadığı bulunmuştur (47).

Alfa lipoik asit

Alfa lipoik asit (ALA) antioksidan ve antienflamatuvar özellikleri ile diyabetik nöropatinin patogenetik sürecini hedefleyen bir ajandır. ALA ile yapılan klinik çalışmaların bir kısmında ağrı, bir son nokta olarak tanımlanmamıştır (48). Bu nedenle bu ilaç ağrı kılavuzlarında yer alacak derecede güçlü kanıtlara sahip değildir. ALA, yan etkileri bakımından diğer ajanlardan daha güvenli görünmektedir (49).

Parasetamol

Parasetamol ADN'nin tedavi kılavuzlarında yer almamasına rağmen günlük klinik pratikte en çok reçete edilen ilaçlardandır. Özellikle geriatrik hasta grubunda genel olarak ağrının farmakolojik tedavisinde birinci sırada parasetamol yer almaktadır. Diğer ilaçlarla kombine olarak da kullanılabilir. En çok hafif-orta şiddetteki muskuloskeletal ağrı tedavisinde kullanılır (50). Hepatotoksik yan etkisi olabileceğinden günde toplam 4mg dozun üstüne çıkılmamalıdır ve karaciğer fonksiyonları takip edilmelidir (51).

Vitamin B12 ve Vitamin B6

Vitamin B12'nin ve vitamin B6'nın analjezik etkileri hem deneysel hem de klinik çalışmalarda gösterilmiştir (52-54). Tedavi kılavuzlarında yer almasa da klinik pratikte ADN tedavisinde de vitamin B12 ve vitamin B6 hem tek başlarına hem de diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılmaktadır. Bu konuyla ilgili yapılmış çalışmalarda genel olarak B vitaminlerinin nöroprotektif etkilerinden dolayı analjezi sağladıkları öne sürülmüştür (53,54).

ADN tedavisinde kullanılan ilaçların önerilen dozları ve yan etkileri Tablo 1'de verilmiştir. Hasta takibinde dikkat edilmesi gereken noktalar şu şekilde sıralanabilir.

Tablo 1. Ağrılı Diyabetik Nöropati Tedavisinde Kullanılan İlaçların Dozları ve Yan Etkileri

İlaç sınıfı	İlaç	İlaç Dozları (mg)	Yan etkiler
Trisiklik antidepresanlar	Amitriptilin	50-150	Uyku hali, sersemlik, kuru ağız, taşikardi, konstipasyon, üriner retansiyon, görme bozukluğu
	İmipramin	25-150	Uyku hali, sersemlik, kuru ağız, taşikardi, konstipasyon, üriner retansiyon, görme bozukluğu, konfüzyon
	Desipramin	25-150	Uyku hali, sersemlik, kuru ağız, taşikardi, konstipasyon, üriner retansiyon, görme bozukluğu
SNGİ	Duloksetin	60 (günde bir kez)	Kusma, uyku hali, sersemlik, anoreksi
	Venlafaksin	37.5-150 (günde bir kez)	Yorgunluk, kusma, sersemlik, kardiyak ileti bozukluğu
SSGİ	Paroksetin	40 (günde bir kez)	Uyku hali, sersemlik, terleme, kusma, anoreksi
	Sitolapram	40 (günde bir kez)	Diyare, empotans, tremor
Antiepileptikler	Gabapentin	300-1200 (günde üç kez)	Uyku hali, sersemlik, konfüzyon, ataksi
	Pregabalin	50-150 (günde üç kez)	Uyku hali, konfüzyon, ödem, kilo alma
	Karbamezapin/ Okskarbazepin	200'e kadar (günde dört kez)	Sersemlik, uyku hali, kusma, lökopeni
Opioidler	Tramadol	50-100 (günde iki kez)	Kusma, konstipasyon, uyku hali
	Oksikodon	10-30 (günde iki kez)	Uyku hali, kusma, konstipasyon
Topikal ajanlar	Kapsaisin	%0,075 (günde dört kez)	Lokal irritasyon
	İzozorbit dinitrat	30'a kadar sprey uygulama günde dört kez	Lokal irritasyon
	Lidokain	%0.04 (günde bir kez)	Lokal irritasyon

SNGİ: Selektif noradrenalin geri alım inhibitörü, SSGİ: Selektif serotonin geri alım inhibitörü

1- Hastaya uygun ve etkili olması beklenen ilaç seçildikten sonra düşük dozdan başlayarak o hasta için uygun doz sağlanana kadar doz yavaşça artırılmalıdır.

2- Etkin dozda ilaç başlandıktan 2-4 hafta sonra tekrar değerlendirme yapılmalıdır.

3- Klinik araştırmalardaki kanıtlar bu şekilde belirlendiğinden, bir ilaçtan beklenen etki ağrıyı %50 azaltması olmalıdır. Gerekli durumlarda parasetamol gibi bir analjezik tedaviye eklenebilir.

4- Diyabetik hastalarda çoklu ilaç kullanımı sık olduğundan ilaç etkileşimleri de göz önünde bulundurulmalıdır (13).

Kılavuzlar ne öneriyor?

Nöropatik ağrı konusunda son yıllarda önemli uzlaşı raporları ve kılavuzlar yayınlanmakta ve farklı önerilerde bulunmaktadırlar. Burada bu kılavuzlardan bazıları kısaca ele alınacaktır.

Avrupa Nöroloji Toplulukları Federasyonu'nun (ANTF) 2010 yılında yayınladığı kılavuza göre, diyabetik nöropatik ağrı tedavisinde ilk sırada önerilen ajanlar: Duloksetin, gabapentin, pregabalin, trisiklik antidepresanlar ve venlafaksindir (kanıt düzeyi A). Opiyatlar ve tramadol daha sonraki seçenekler olarak önerilmiştir (kanıt düzeyi A). Aynı kılavuz ADN tedavisinde karbamazepin ve fenitoini de etkili ajanlar arasında saymaktadır (kanıt düzeyi C). Çelişkili ya da olumsuz araştırma sonuçları nedeniyle, ANTF kılavuzu, ADN tedavisinde şu ajanları önermemektedir: Topikal kapsaisin, sodyum valproat, lamotrijin, okskarbazepin, lakozamid (55).

2011 yılında Amerikan Nöroloji Derneği (AND), ADN tedavisi konusunda bir kılavuz yayınlamıştır. Buna göre farmakolojik tedavi seçenekleri arasında ilk sırada pregabalin önerilmektedir ve bu önerinin kanıt düzeyi A'dır. ANTF kılavuzundan farklı olarak; AND kılavuzunda sodyum valproat, gabapentin ile beraber ADN tedavi seçenekleri arasında yer almıştır (kanıt düzeyi B). Diğer antikonvülzan ilaçlar (lamotrijin, okskarbazepin, lakozamid) önerilmemektedir. Kılavuz, ADN tedavisinde duloksetin amitriptilin ve venlafaksinin (kanıt düzeyi B) etkili olabileceğini söylerken, diğer antidepresanlar için yeterince kanıt bulunmadığını öne sürer. AND kılavuzuna göre dekstrometorfan, tramadol, oksikodon ve morfin ADN tedavisinde benzer güçte etkilidirler (kanıt düzeyi B). Topikal kapsaisin ve izozorbid dinitrat krem de öneriler arasında yer bulmuştur (kanıt düzeyi B) (56). İki kılavuzun karşılaştırması Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Amerikan Nöroloji Derneği ve Avrupa Nöroloji Toplulukları Federasyonu Kılavuzlarına Göre Ağrılı Diyabetik Nöropati'de Kullanılacak Ajanlar: Tercih Sıralaması

İlaç	AND kılavuzu	ANTF kılavuzu
Pregabalin	1	1
Gabapentin	2	1
Trisiklik antidepresanlar	2	1
Venlafaksin	2	1
Duloksetin	2	1
Sodyum valproat	2	Önerilmez
Karbamazepin	2	Önerilmez

AND: Amerikan Nöroloji Derneği Kılavuzu
ANTF: Avrupa Nöroloji Toplulukları Federasyonu Kılavuzu

Toronto Diyabetik Nöropati Uzlaşı Paneli; ADN tedavisinde komorbiditeler ve kontrendikasyonlar da dikkate alınarak ilk basamakta şu üç grup ajandan birinin seçilmesini önermiştir: Pregabalin/ gabapentin, trisiklik antidepresan ya da duloksetin. Kılavuz daha sonraki aşamada yine aynı ajanları gruplarını değiştirerek kullanmayı (mesela pregabalin veya gabapentinin sonuç vermediği durumda trisiklik antidepresan kullanmayı) yine başarı sağlanamaz ise opiyatların eklenmesini önerir (20). Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneğinin birinci seçenek önerileri de aynı ilaçlardır (57).

2013'de yayınlanan NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) kılavuzu, trigeminal nevralji dışındaki tüm nöropatik ağrılarda ilk seçenek olarak, amitriptilin, pregabalin, gabapentin veya duloksetinden birinin tercih edilmesini önerir, venlafaksin ve opiyatları ise önermez (3).

Sonuç

ADN, diyabet hastalarının önemli bir kısmında görülen ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir sağlık sorunudur. İlaç dışı tedavilerin etkinliği net olarak bilinmemektedir. İlaçların ağrı gidermedeki etkinliği ise çoğu araştırmada %50'nin altında kalmaktadır. Tedavi kılavuzları, pregabalin, gabapentin, trisiklik antidepresanlar ve duloksetin gibi bazı ajanların ilk sıralarda tercih edilmesi gerektiği konusunda uzlaşmakta, bazı ajanlar için ise çelişkili önerilerde bulunmaktadırlar. Bu da konuyla ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ağrı ile ilgilenen tüm hekimlerin, ADN'yi tanıması ve kanıta dayalı tedavi yaklaşımlarını tercih etmeleri hasta yararı bakımından önemlidir. Tedavi tercihlerinde ilaç yan etkileri ve eşlik eden hastalıklar mutlaka dikkate alınmalıdır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Demir AK, Alim S. Diyabetik Retinopati ile Sistemik Faktörler Arasındaki ilişki. J Clin Anal Med 2014;5(6):530-6.
2. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28(4):956–62.
3. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. J Diabetes Complications 2015;29(1):146-56.
4. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. J Clin Neurophysiol 2011;28(1):51-5.
5. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. Diabet Med 2004;21(9):976–82.
6. Weissman AJ. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease. N Engl J Med 2006;354(16):1751-2.
7. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008;70(18):1630-5.
8. Baron R, Tölle TR, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms. Pain 2009;146(1-2):34–40.
9. Kerstman E, Ahn S, Battu S, Tariq S, Grabois M. Neuropathic pain. Handb Clin Neurol 2013;110:175-87.
10. Bril V, Perkins B, Toth C. Neuropathy. Can J Diabetes. 2013;37(Suppl 1):S142-4.
11. Rahman M, Griffin SJ, Rathmann W, Wareham NJ. How should peripheral neuropathy be assessed in people with diabetes in primary care? A population-based comparison of four measures. Diabet Med 2003;20(5):368-74.
12. Yucel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E, Cimen A, Ertas M. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. J Pain 2004;5(8):427-32.
13. Vinik AI, Casellini CM. Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin. Diabetes Metab Syndr Obes 2013;6:57-78.
14. Zilliox L, Russell JW. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy. Curr Treat Options Neurol 2011;13(2):143-59.
15. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology 2004;63(11):2104–10.
16. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo controlled trial. J Pain 2005;6(4):253–60.
17. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2004;110(3):628–38.
18. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. Pain 2005;115(3):254–63.
19. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. Diabetes Care 2008(7);31:1448–54.
20. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Res Rev 2011;27(7):629-38.
21. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M et al. Ga-

bapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 1998;280(21):1831–6.
22. Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66(2):251–2.
23. DeToledo JC, Toledo C, DeCerce J, Ramsay RE. Changes in body weight with chronic, high-dose gabapentin therapy. Ther Drug Monit 1997;19(4):394–6.
24. Kochar DK, Jain N, Agarwal RP, Srivastava T, Agarwal P, Gupta S. Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes: a randomized placebo controlled study. Acta Neurol Scand 2002;106(5):248–52.
25. Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, Vyas A, Beniwal R, Kochar SK et al. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. QJM 2004;97(1):33–8.
26. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia—An overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Syst Rev 2013;11: CD010567.
27. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Syst Rev 2014;4: CD005451.
28. O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. Pharmacoeconomics. 2009;27(2):95-112.
29. Cegielska-Perun K, Bujalska-Zadrożny M, Tatarkiewicz J, Gąsińska E, Makulska-Nowak HE. Venlafaxine and neuropathic pain. Pharmacology 2013(1-2);91:69-76.
30. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Pain 2004;110(3):697–706.
31. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. J Clin Neuromuscul Dis 2001;3(2):53–62.
32. Pergolizzi JV, Raffa RB, Taylor R, Rodriguez G, Nalamachu S, Langley P. A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain. Pain Pract 2013;13(3):239-52.
33. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Med 2005;6(5):346–56.
34. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005;116(1-2):109–18.
35. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology 2006;67(8):1411–20.
36. Max MB. Endogenous monoamine analgesic systems: amitriptyline in painful diabetic neuropathy. Anesth Prog 1987;34(4):123–7.
37. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. Neurology 1987;37(4):589–96.
38. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. N Engl J Med 1992;326(19):1250–6.
39. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005;352(13):1324-34.
40. Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S, Max MB. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials. Anesthesiology 2002;96(5):1053–61.
41. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. Pain 1999;83(1):85–90.
42. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. Pain 2003;105(1-2):71-8.
43. Tandan R, Lewis GA, Krusinski PB, Badger GB, Fries TJ. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up. Diabetes Care 1992;15(1):8-14.
44. Kulkantrakorn K, Lorsuwansiri C, Meesawatsom P. 0.025% capsaicin gel for the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. Pain Pract 2013;13(6):497-503.
45. Yuen KC, Baker NR, Rayman G. Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosorbide dinitrate spray: a double-blind placebo-controlled crossover study. Diabetes Care 2002;25(10):1699-703.
46. Sánchez-Vázquez R, Briseño-Rodríguez G, Cardona-Muñoz EG, Gálvez-Gastélum FJ, Totsuka-Sutto SE, Garcia-Benavides L. Isosorbide dinitrate spray as therapeutic strategy for treatment of chronic venous ulcers. Angiology 2008;59(1):64-71.
47. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. Curr Med Res Opin 2009;25(7):1677–87.
48. Singleton JR, Smith AG. The diabetic neuropathies: practical and rational therapy. Semin Neurol 2012;32(3):196-203.
49. Ruessmann HJ. Switching from pathogenetic treatment with alpha-lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients. J Diabetes Complications 2009;23(3):174-7.
50. Dziechciaż M, Balicka-Adamik L, Filip R. The problem of pain in old age. Ann Agric Environ Med 2013;(Spec no. 1):35-8.
51. Wieczorowska -Tobis K. Palliative medicine and care at the end of life of the elders. Geriatrics 2009;3:133–8.
52. Ide H, Fujiya S, Asanuma Y, Tsuji M, Sakai H, Agishi Y. Clinical usefulness of intrathecal injection of methylcobalamin in patients with
diabetic neuropathy. Clin Ther 1987;9(2):183-92.
53. Jolivalt CG, Mizisin LM, Nelson A, Cunha JM, Ramos KM, Bonke D et al. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats. Eur J Pharmacol 2009;612(1-3):41-7.
54. Reyes-García G, Caram-Salas NL, Medina-Santillán R, Granados-Soto V. Oral administration of B vitamins increase the antiallodynic effect of gabapentin in the rat. Proc West Pharmacol Soc 2004;47:76-9.
55. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17(9):1113-88.
56. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D 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(20):1758-65.
57. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. Endocr Pract 2011;17(Suppl. 2):S1-53.

How to cite this article:
Civelek GM, Kuşkonmaz ŞM. Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. J Clin Anal Med 2015;6(suppl 4): 590-4.