

Kivuliaan diabeettisen polyneuropatian hoito

Sensomotorinen neuropatia on yleinen diabeteksen komplikaatio. Monella potilaalla kipu on neuropatian häiritsevin oire. Neuropatian hoidossa pyritään kivun lievittämiseen, toimintakyvyn ja elämänlaadun kohenemiseen sekä jalkahaavaumien estoon. Neuropatian etene-
misen ehkäisyssä hyvä glukoositasapaino ja valtimotaudin riskitekijöiden hallinta ovat avainasemassa. Neuropatiakivun hoidon ensi linjan lääkkeitä ovat trisykliset masennuslääkkeet, duloksetiini, venlafaksiini, gabapentiini ja pregabaliini. Myös tramadolin ja vahvojen opioidien tehosta on hyvä tutkimusnäyttö. Lääkkeen valintaa ohjaavat kivun oheisongelmat, muut sairaudet ja niiden lääkitys. Tarvittaessa käytetään eri mekanismein vaikuttavien lääkkeiden yhdistelmää. Neuropaattisen kivun lääkkeet soveltu-
vat pitkäkestoiseen käyttöön.

Diabetes on länsimaissa yleisin perifeerisen neuropatian aiheuttaja. Polyneuropatia on yleisin diabeettisen neuropatian muoto, ja sen esiintyvyys on yhteydessä ikään, diabeteksen keston ja huonoon glukoositasapainoon. Myös korkea verenpaine, tupakointi ja suurentuneet veren rasva-arvot altistavat diabeetikoita polyneuropatialle (1). Suomalaisen tutkimuksen mukaan 8 %:lla aikuistyyppin diabeetikoista oli diagnoosihetkellä perifeerinen polyneuropatia (2). Neuropatia voi olla tyy-
pin 2 diabeteksen ensimmäinen oire, ja neuropaattisia kipuja voi olla jo esidiabetesvaiheessa (3).

Neuropatia voi olla kivuton tai kivulias. Jälkimmäinen on selvästi harvinaisempi, eikä tiedetä, miksi neuropatia on toisilla kivulias ja toisilla kivuton. Englantilaisissa väestöpohjaisissa tutkimuksissa kivuliaan polyneuropatian esiintyvyys diabeetikoilla oli 16 % (4) ja tyy-

pin 2 diabeetikoilla 26 % (5). Kivuliaista potilaista 80 %:lla kipu oli kohtalaista tai kovaa (5). Hollantilaisessa perusterveydenhuollon väestöpohjaisessa tutkimuksessa kivuliaan diabeettisen neuropatian ilmaantuvuus oli 0,72/1 000 henkilövuotta (6). Kivulias diabeettinen neuropatia heikentää potilaiden toiminta- ja työkykyä sekä elämänlaatua ja lisää terveyspalvelujen käyttöä (5, 7).

Jokaisen diabetesta hoitavan lääkärin tulisi tuntea neuropatiakivun hoidon periaatteet. Valitettavasti vain osa potilaista saa hyvän kivunlievityksen nykyisillä hoitomenetelmillä.

Kivuliaan diabeettisen polyneuropatian muodot

Distaalinen sensomotorinen polyneuropatia on tavallisin diabeettisen polyneuropatian muoto. Se on aksonaalinen, hitaasti etenevä ja palautumaton polyneuropatia. Tunto-oireista tavallisin on se, että tunto eri ärsykeille heikkenee. Kiputunnon heikentyminen altistaa ihorikoille ja haavaumille, ja asentotunnon heikentyminen vaikeuttaa tasapainon hallintaa. Tunto voi myös herkistyä (hyperalgesia eli poikkeava kipuherkkyys ja allodynia eli normaalisti kivuttoman ärsykkeen aistiminen kipuna). Potilaan tunto voi olla joillekin ärsykeille heikentynyt ja toisille herkistynyt. Lisäksi voi olla parestesioita ja dysestesioita. Kipu on hankalinta iltaisin ja öisin (8). Oireet alkavat jalkateristä ja laajenevat vuosien kuluessa raajojen tyviosia kohti. Kun alaraajo-
oireet ovat säären tai polvien tasolla, myös kämmenet alkavat oireilla. Motoristen säikeiden vaurio aiheuttaa lihasheikkoutta ja tasapainovaikeutta.

Akuutti sensorinen neuropatia on harvinaisempi kivuliaan polyneuropatian muoto. Se liittyy äkilliseen glukoositasapainon muutokseen. Tästä neuropatiamuodosta on käytetty **1235**

myös nimitystä insuliinineuriitti. Kova useimmiten polttava kipu on tärkein oire, joka lievittyy useimmilla vuoden kuluessa.

Puhdas ohuiden säikeiden neuropatia on kolmas kivuliaan polyneuropatian muoto. Se johtuu heikosti myelinisoitujen A delta -hermosäikeissä ja myelinisoitumattomien C-säikeiden toimintahäiriöstä. Tuntotestauksessa todetaan poikkeavuus kylmä-, lämpö- tai kiputunnossa. Tämä neuropatian muoto voi tulla jo heikentyneen glukoosinsiedon vaiheessa ennen varsinaisen diabeteksen puhkeamista. Jos todetaan heikentynyt glukoosinsieto, laihdutus, liikunta ja ruokailutottumusten muuttaminen voivat lievittää oireita ja vähentää myös ihobiopsiassa havaittua säiekatoa vuoden seurannassa (3).

Myös harvinaisissa diabeettisen neuropatian muodoissa kuten trunkaalisisessä radikulopatiassa kipu voi olla keskeinen oire (9). Diabeetikoilla esiintyy myös kivuliaita hermopinteitä, joiden hoitona on luonnollisesti hermopinteen vapautus. Tutkimukset diabeetikkojen neuropatiakivun lääkehoidosta on tehty distaalista sensomotorista polyneuropatiaa sairastavilla potilailla, mutta tuloksia sovelletaan muihinkin kivuliaan neuropatian muotoihin.

Kivuliaan diabeettisen polyneuropatian diagnostiikka

Sukka-hansikasmainen puutuneisuus, tunnotomuus ja kipu viittaavat polyneuropatiaan. Sitä epäiltäessä kliininen tutkimus suoritetaan paljaalle iholle. Ihon kunto ja jalkaterien lämpötila tarkastetaan, ja ihotunto testataan aistilaatu kerrallaan. Kosketustunto testataan pumpulipuikolla, terävätunto puutikulla, värinäntunto ääniraudalla (128 Hz) ja kylmä-lämpötunto hanan alla jäähdytetyllä ja lämmitetyllä refleksivasaran varrella. Tutkimuksessa verrataan löydöstä raajojen ääri- ja tyviosissa. Tuntopoikkeavuudet ovat symmetrisiä ja sijaitsevat raajojen ääriuosissa. Tunto voi olla heikentynyt, herkistynyt tai muuntunut eri ärsykeille. Jos havaitaan selvä tuntovaurio, haavauman riskiä voidaan tutkia monofilamenttikokeella käyttäen 10 gramman eli 5,07 Semmes–Wein-

steinin monofilamenttitestistä (9). Lisäksi tutkitaan jännevenytysheijasteet, jotka vaimenevat distaalisisessä sensomotorisessa neuropatiasa. Tasapainon hallinta tutkitaan Rombergin kokeella ja viivakävelyllä. Kävely varpailla ja kantapäillä antaa käsityksen sekä tasapainon hallinnasta että distaalisista lihasvoimista. Lihasvoimat tutkitaan myös vastustetulla voima-testauksella.

Mikään neuropatian objektiivinen määrittäminen ei ole spesifinen diabeetiselle neuropatialle, vaan neuropatian syyn erotusdiagnostiset tutkimukset tehdään tapauskohtaisesti harkiten oireiden, niiden etenemisen ja diabeteksen vaiheen mukaan. Polyneuropatian etiologian erotusdiagnostiikassa määritetään lasko, verenkuva, tyreotropiini (TSH), folaatti, B₁₂-vitamiini, kreatiniini ja gammaglutamyylitransferaasi (9). Jos polyneuropatia alkaa ja etenee hyvin rajusti, on pidettävä mielessä myös paraneoplastisen polyneuropatian mahdollisuus, ja potilas ohjataan ripeästi lisätutkimuksiin erikoissairaanhoidon.

Jos polyneuropatia halutaan varmistaa neurofysiologisesti, ENMG on ensisijainen tutkimus. Jos sen tulos on normaali ja kliiniset löydökset viittaavat ohutsäieneuropatiaan (tuntomuutokset kipu-, kylmä- ja lämpötunnossa), voidaan tehdä kvantitatiiviset tuntokynnysmittaukset ja ottaa ihobiopsia alaraajasta ohuiden hermosäikeiden (C- ja A delta-säikeiden) tiheysmäärittystä varten (10).

Diabeettisen neuropatian etenemisen esto

Hyvä glukoositasapaino, valtimotaudin riskitekijöiden hallinta ja neurotoksisten aineiden kuten alkoholin välttäminen ovat neuropatian etenemisen eston kulmakivet. Vaikka diabeettisen neuropatian estoa lääkkeillä on tutkittu paljon, markkinoilla ei ole yhtäkään valmistetta, jonka käyttöaiheena olisi diabeettisen neuropatian ehkäisy. Yli 400 potilaan satunnaistetussa tutkimuksessa alfalipoiinihapon teho ei annoksella 600 mg/vrk poikennut lumelääkkeen tehosta (11). Haavaumien estossa jalkojen hyvä hoito, oikea jalkineiden valinta ja säännölliset jalkatarkastukset ovat avainasemassa.

Kivun lääkehoito

Diabeettisen polyneuropatian hoidon tavoitteita ovat polyneuropatian etenemisen hidastaminen, oireiden lievittäminen, neuropatiaan liittyvän toimintahaitan lievittäminen, elämänlaadun kohentaminen ja neuropatian komplikaatioiden eli jalkahaavaumien esto. Neuroopaattisen kivun hoidon pohjana on asianmukainen diagnostiikka ja potilaan informointi. Kannustava hoito-ote, selkeät ohjeet, tiivis seuranta (yhteydenpito hoitajaan ja lääkäriin), mahdollisten haittavaikutusten aktiivinen hallinta ja yksilöllisesti räätälöity lääkitys johtavat todennäköisimmin hyvään hoitotulokseen.

Oireenmukaisella hoidolla pyritään lievittämään oireita vähemmän häiritseviksi; vain harvalla potilaalla päästään täyteen kivuttomuuteen. Jos potilaalla on päivittäistä toimintakykyä, yöunta tai elämänlaatua haittaavaa neuroopaattista kipua, lääkehoitoa tulisi tarjota potilaalle. Vaikka tulehduskipulääkkeitä ja parasetamoli eivät auta neuropatiakipuun, tulehduskipulääkkeet ovat yleisimmin käytetty lääkeryhmä neuropatiakivuista kärsivillä diabeetikoilla (6, 7). Ensi linjan lääkkeitä neuropatiakivun hoidossa ovat trisykliset masennuskipulääkkeet (nortriptyliini, amitriptyliini), SNRI-lääkkeet (duloksetiini, venlafaksiini) ja gabapentinoideit (gabapentiini, pregabaliini) (12). Hoitokokeilu näillä lääkkeillä voidaan tehdä perusterveydenhuollossa tai diabetespoliklinikassa.

Myös tramadolista ja vahvoista opioideista on hyvää tutkimusnäyttöä kivuliaan diabeettisen neuropatian hoidossa (12). Tapentadoli, joka on vahva opioidiagonisti, ja heikko noradrenaliinin takaisinotonestäjä, on myös tehokas kivuliaan diabeettisen neuropatian hoidossa (13). Lääke ei kuitenkaan ole vielä Suomen markkinoilla. Vahvojen opioidien aloitusharkinta ja hoitokokeilu suositellaan jätettäväksi monialaisen kipuklinikan tehtäväksi.

Lääkkeen valintaa ohjaavat kivun oheisongelmat, potilaan muut sairaudet ja niiden lääkitys. Jos potilaalla on kivun lisäksi myös hoitoa vaativa masennus, SNRI-lääkkeet ovat ensisijainen vaihtoehto. Ahdistuneisuushäiriöstä kärsivällä potilaalla pregabaliini ja SNRI-

YDINASIA

- ▶ Neuropatiakipu heikentää diabeetikon toimintakykyä ja elämänlaatua.
- ▶ Hyvä glukoositasapaino ja valtimotaudin riskitekijöiden hallinta estävät neuropatian etenemistä.
- ▶ Kohtalaisesta tai kovasta neuropatiakivusta kärsivälle potilaalle tulee tarjota mahdollisuus kivun lääkehoitoon.
- ▶ Trisykliset masennuslääkkeet, duloksetiini, venlafaksiini, gabapentiini ja pregabaliini ovat ensi linjan vaihtoehtoja.
- ▶ Lääke valitaan ja annos titrataan yksilöllisesti kivun lievitystä ja lääkkeen sietoa seuraten.

lääkkeet ovat hyviä valintoja. Jos potilaalla on ortostaattinen hypotonia, mikä on tavallista autonomisessa neuropatiassa, on noudatettava varovaisuutta trisyklisten masennuslääkkeiden käytössä. Virtsamisvaikeus voi pahentua trisyklisillä lääkkeillä ja duloksetiinilla, ummetus trisyklisillä lääkkeillä ja opioideilla. Päihde- tai lääkeriippuvaisille potilaille ei pidä aloittaa opioidilääkitystä. Serotoninerigisten lääkkeiden yhdistelmähoito saattaa johtaa serotoniinioireyhtymään.

Neuroopaattisen kivun lääkkeiden vaikutusmekanismi(t), annostelu ja näyttö tehosta on esitetty **TAULUKOSSA 1**. Lääkkeiden yleisimmät haittavaikutukset, vasta-aiheet ja lääkevalintaa ohjaavia muita seikkoja on esitetty **TAULUKOSSA 2**.

Lääkityksellä saadaan yleensä vain osittainen kivunlievitys; kivun vähenemistä 50 %:lla pidetään erinomaisena ja 30 %:lla kliinisesti merkittävänä vasteena. Lääkekokeilu tehdään annosta vähitellen nostaen (**TAULUKKO 1**). Jos yksi lääke antaa osittaisen mutta riittämättömän avun, harkitaan yhdistelmänhoitoa eri mekanismein vaikuttavien lääkkeiden kombinaatiolla (14). Satunnaistetut kaksoissokkotutkimukset on julkaistu morfiinin ja gabapentiinin yhdistelmästä, nortriptyliinin ja gabapentiinin yhdistelmästä, oksikodonin ja

TAULUKKO 1. Neuropatiakivun lääkkeiden vaikutusmekanismit, annostelu ja näyttö tehosta.

Lääke	Vaikutusmekanismi	Aloitusannos	Annoksen nosto	Näyttö tehosta ¹
Trisykliset lääkkeet				
Nortriptyliini, amitriptyliini ²	Serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinotonesto, natriumkanavasalpaus, NMDA-reseptorisalpaus	10–25 mg illalla	10–25 mg:n portain 3–7 päivän välein vasteen ja siedon mukaan Yli 150 mg:n vuorokausiannokset vain veren lääkepitoisuutta seuraten.	Luokan I näyttö (22) NNT 2,1–2,5 lääkkeestä riippuen (22)
SNRI-lääkkeet				
Duloksetiini	Serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton esto	30–60 mg kerran päivässä	Tarvittaessa 30–60 mg:n portain 1–2 viikon välein Maksimiannos 120 mg/vrk.	Luokan I näyttö (12, 23) NNT 5,2 (60 mg/vrk) ja 4,9 (120 mg/vrk) (12)
Venlafaksiini	Serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton esto	37,5 mg kerran tai kahdesti päivässä	75 mg:n portain viikon välein Maksimiannos 225 mg/vrk	Luokan I näyttö (22) NNT 4,4 (24)
Gabapentinoidit				
Gabapentiini	Sitoutuminen keskushermostossa jänniteherkkien kalsiumkanavien $\alpha 2\text{-}\delta$ -lisäalaysikköön, mikä vähentää välittäjäaineiden vapautumista	300 mg illalla	300 mg:n portain 1–7 päivän välein vasteen ja siedon mukaan Maksimiannos 3600 mg/vrk kolmeen annokertaan jaettuna	Luokan I näyttö (19, 22) NNT 4,0 (25)
Pregabaliini	Sitoutuminen keskushermostossa jänniteherkkien kalsiumkanavien $\alpha 2\text{-}\delta$ -lisäalaysikköön, mikä vähentää välittäjäaineiden vapautumista	75 mg illalla	75 mg:n portain 3–7 päivän välein vasteen ja siedon mukaan Maksimiannos 600 mg/vrk 2–3 annokertaan jaettuna	Luokan I näyttö (19, 22). NNT 3,4 (26) ³
Opioidit				
Tramadoli	μ -opioidireseptoriagonisti, serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinotonesto	50 mg kerran päivässä	50–100 mg:n portain 1–3 päivän välein vasteen ja siedon mukaan Maksimiannos 400 mg/vrk 2–3 annokertaan jaettuna	Luokan I näyttö (22) NNT 3,1 (27)
Morfiini, oksikodoni	μ -opioidireseptoriagonisti	Morfiini: 10–30 mg kahdesti päivässä Oksikodoni: 10–20 mg kahdesti päivässä	Nosto hitaasti tehoa ja sietoa seuraten Suositellaan, että morfiinin vuorokausiannos ei ylitä 180 mg:aa eikä oksikodonin 120 mg:aa	Luokan I näyttö (22) NNT 2,6 (oksikodoni 80 mg/vrk) (28)

¹ Luokan I näyttö: vähintään kaksi satunnaistettua kontrolloitua kaksoissokkotutkimusta tai hyvätaosinen systemoitu katsaus (29)

² Nortriptyliini väsyttää vähemmän kuin amitriptyliini

³ Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joille gabapentiini oli tehoton, mikä saattaa yliarvioida pregabaliinin tehoa

gabapentiinin yhdistelmästä sekä duloksetiinin ja gabapentiinin yhdistelmästä. Kahden lääkkeen yhdistelmä lisää tehoa mutta myös

haittavaikutuksia. Kuten monoterapiassa, myös yhdistelmähoidossa annos on kompromissi tehon ja haittavaikutusten välillä.

COMBO-tutkimuksessa tutkittiin duloksetiinia ja pregabaliinia siten, että yhdistelmä-lääkityksen tehoa verrattiin maksimiannoksella toteutettuun monoterapiaan (15). Potilaille titrattiin aluksi joko duloksetiiniannokseen 60 mg/vrk tai pregabaliiniannokseen 300 mg/vrk. Jos hoito yhdellä lääkkeellä oli tehoton (kivunlievitys alle 30 %), hoitoa jatkettiin joko nostamalla duloksetiiniannokseen 120 mg/vrk, pregabaliiniannokseen 600 mg/vrk tai käyttämällä duloksetiinin (60 mg/vrk) ja pregabaliinin (300 mg/vrk) yhdistelmää. Tutkimuksessa todettiin, että duloksetiiniannoksella 60 mg/vrk oli merkittävästi tehokkaampi kuin pregabaliiniannoksella 300 mg/vrk. Yhdistelmähoidon teho oli parempi kuin suuriannoksisen monoterapian teho, joskaan ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Yhdistelmähoito oli turvallinen ja hyvin siedetty (15).

Neuropaattisen kivun hoitoon käytettävät lääkkeet sopivat pitkäkestoiseen käyttöön. Lääkitystä voi yrittää keventää ajan myötä, jos kipu on ollut kuukausia hyvin lievää. Useimmiten kivut kuitenkin voimistuvat lääkityksen keventämisen myötä ja potilaat tarvitsevat pitkäkestoista lääkitystä.

Paikallisesti vaikuttavat lääkkeet. Iholle annosteltavien, paikallisesti vaikuttavien valmisteiden etuna on systeemisten haittoireiden välttäminen. Avoimessa satunnaistetussa vertailututkimuksessa lidokaiinilaastari (5 %) oli kivuliaan diabeettisen neuropatian hoidossa yhtä tehokas kuin pregabaliini (16). Suomessa lidokaiinilaastari edellyttää Fimean erityislupaa, mutta viisiprosenttinen lidokaiinivoide on saatavilla ilman erityisluvan anomista, tosin ilman Kelan peruskorvausta. Voidetta levitetään kolmesti vuorokaudessa kipualueille. Sitä kannattaa kokeilla erityisesti niille potilaille, jotka eivät siedä systeemisiä lääkkeitä. Satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa klonidiinigeeli (vahvuus 0,5 %, annostelu kolmesti vuorokaudessa) helpotti jalkaterien neuropaattista kipua niillä diabeetikoilla, joille 0,1-prosenttinen kapsaisiinivoide aiheutti kipua tutkimuslääkkeen aloittamisesta edeltäneessä nosiseptoreiden toimintakykyä selvittävässä testissä.

Klonidiini vaikuttaa ilmeisesti vaimentamalla ihon alfa-2-adrenergisten hermojen kautta välittyviä tuntoaistimuksia, jotka ovat neuropatiassa herkistyneet (17). Klonidiinigeeliä ei ole saatavilla kaupallisena valmisteena. Kapsaisiinilaastaria (8 %), jonka käyttöaiheena on muu kuin diabeteksen aiheuttama perifeerinen neuropaattinen kipu, ei pidä käyttää diabeetikoilla, koska tutkimusnäyttö sen turvallisuudesta ja tehosta diabeetikoilla puuttuu (18). Kansainvälisen lääketutkimusten rekisterin (www.clinicaltrials.gov) mukaan käynnissä on tutkimukset kapsaisiinilaastarin tehosta ja turvallisuudesta diabeetikoilla.

Näyttö lääkkeiden tehon puutteesta. Tuore Cochrane-katsaus, joka arvioi epilepsialääkkeistä tehtyjä Cochrane-katsauksia neuropaattisen kivun ja fibromyalgian hoidossa, toteaa, että lamotrigiinin, okskarbatsepiinin, topiramaatin ja lakosamidin teho on kivuliaan diabeettisen neuropatian hoidossa vähäinen tai puuttuu (19). Pienessä satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa Sativex-suusuihke, joka on delta-9-tetrahydrokannabinolin ja kannabidiolin yhdistelmä, ei ollut diabeettisen neuropatiakivun hoidossa lumelääkettä tehokkaampi (20).

Lääkkeetön hoito

Diabeetikoilla liikunta on tärkeää, ja sopiva liikunta auttaa myös kivun hallinnassa. Kymmenen viikkoa kestävä aerobinen ja lihaskuntoharjoittelu lievitti neuropatiakipua diabeetikoilla 17 potilaan pilottitutkimuksessa (21). Kannustus aktiiviseen liikuntaan neuropatian asettamat erityisvaatimukset huomioon ottaen auttaa säilyttämään toimintakykyä ja hallitsemaan glukoositasapainoa. Fysioterapeutin antama liikuntaneuvonta yksilöllisesti tai ryhmässä onnistuu myös perusterveydenhuollossa. Fysioterapeutti voi opastaa potilaalle kivun lievitykseen myös kotona toteutettavan TNS-hoitokokeilun. Psykologiset kivunhallintakeinot, kuten rentoutuminen ja huomioon suuntaaminen pois kivusta, ovat hyödyllisiä kroonisen kivun hoidossa kivun taustasyystä riippumatta.

DIABETES

TAULUKKO 2. Neuropatiakivun lääkkeiden yleisimmät haittavaikutukset, vasta-aiheet ja lääkevalintaa ohjaavia muita seikkoja.

Lääke	Yleisimmät haittavaikutukset	Varoitukset	Vasta-aiheet	Kommenteja
Trisykliset lääkkeet				
Nortriptyliini, amitriptyliini	Eteis-kammiojohtumisen häiriöt, väsymys, sekavuus, antikolinergiset haitat (suun kuivaminen, ummetus, virtsaamisvaikeus, akkommodaatiohäiriöt), ortostaattinen hypotensio, painonnousu	Käytettävä varoen, jos kouristuskohtauksia, eturauhasen liikakasvua, virtsaamisvaikeus, krooninen ummetus, ahdaskulma-glaukooma, kohonnut silmänpaine tai itsemurhavaara Käytettävä varoen, jos samanaikainen SSRI-, SNRI- tai tramadolilääkitys	Sydäninfarktin toipumisvaihe Rytmihäiriöt, eteis-kammiojohtumisen häiriöt Samanaikainen MAO-estäjien käyttö Porfyria	Suositellaan EKG:n ottoa ennen lääkkeen aloittamista. Suositellaan syketaajuuden ja verenpaineen seurantaa (mittaukset makuulla ja pystyasennossa). Jos vuorokausiannos ylittää 150 mg, suositellaan EKG:n ja veren lääkepitoisuuden seurantaa. Diabeetikoilla suositellaan painon seurantaa.
SNRI-lääkkeet				
Duloksetiini	Pahoinvointi, ruokahaluttomuus, ummetus, väsymys, suun kuivaminen, hikoilu, ahdistuneisuus	Käytettävä varoen potilailla, joilla on ollut kouristuskohtauksia, mania, verenvuototaipumus tai verenhönnushoito Käytettävä varoen, jos potilaalla on samanaikainen SSRI- tai tramadolilääkitys	Samanaikainen MAO-estäjien käyttö Huonossa hoitotasapainossa oleva verenvainetauti	Soveltuu erityisesti, jos samanaikainen masennus tai yleistynyt ahdistuneisuus-häiriö. Suositellaan verenpaineen seurantaa ensimmäisen hoitokuukauden aikana potilailla, joilla on verenvainetauti tai sydänsairaus. Tupakoivilla on pienempi veren lääkepitoisuus.
Venlafaksiini	Pahoinvointi, ruokahaluttomuus, verenpaineen nousu, väsymys, unettomuus, ahdistuneisuus, suun kuivaminen, hikoilu, ummetus	Käytettävä varoen jos verenvainetauti Käytettävä varoen, jos samanaikainen SSRI- tai tramadolilääkitys	Samanaikainen MAO-estäjien käyttö	Soveltuu erityisesti, jos samanaikainen masennus tai yleistynyt ahdistuneisuus-häiriö. Suositellaan verenpaineen seurantaa.
Gabapentinoidit				
Gabapentiini	Väsymys, huimaus, painonnousu, turvotus, näköhäiriöt.	Antasidat heikentävät imeytymistä.		Saturoituva imeytyminen; ei lineaarista annos-vastesuhdetta Diabeetikoilla suositellaan painon seurantaa
Pregabaliini	Väsymys, huimaus, painonnousu, turvotus, näköhäiriöt			Lineaarinen annos-vastesuhde Soveltuu erityisesti, jos samanaikainen yleistynyt ahdistuneisuushäiriö. Suositellaan painon seurantaa.
Opioidit				
Tramadoli	Pahoinvointi, huimaus, väsymys, päänsärky, ummetus, suun kuivaminen, hikoilu, kouristukset, ortostaattinen hypotensio	Riippuvuus- ja väärinkäytöriske Äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita Käytettävä varoen potilailla, joilla on ollut kouristuskohtauksia Käytettävä varoen, jos potilaalla on samanaikainen SSRI- tai SNRI-lääkitys	Samanaikainen MAO-estäjien käyttö	Ei suositella jos lääke- tai päihderiippuvuus.
Morfiini, oksikodoni	Uneliaisuus, pahoinvointi, kutina, hikoilu, suun kuivaminen, myoklonus, hengityslama	Riippuvuus- ja väärinkäytöriske Äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita Käytettävä varoen potilailla, joilla on ollut kouristuskohtauksia tai ventilaatiohäiriö	Hengityslama Samanaikainen MAO-estäjien käyttö	Ei suositella, jos lääke- tai päihderiippuvuus. Aloitus vain monialaisessa kipuklinikassa Suositellaan apteekkisopimusta. Suositellaan ennakkoivaa ummetuksen hoitoa esim. laktuloosilla tai oksikodoni-naloksoni-valmisteeseen käyttöä. Pitkäaikainen vahvojen opioidien käyttö voi aiheuttaa endokriinisiä muutoksia.

Lopuksi

Diabeteksen hoito on pitkäjänteistä moniammatillista yhteistyötä, jossa pyritään kun-kin potilaan kohdalla mahdollisimman hyvään tulokseen. Neuropatian diagnostiikka ja hoito ovat oleellinen osa diabeteksen hoitoa. Hoitamaton neuropatiakipu saattaa olla hankalin asia potilaan elämässä, ja sen aktiivinen

hoito voi kohentaa sekä elämänlaatua että diabeteksen hoitomotivaatiota ja -tasapainoa. Haasteellisimpien potilaiden hoitovalinnoista voi konsultoida paikallisista käytännöistä riip-puen kipupoliklinikkaa tai neurologian polikli-nikkaa. Valtaosa hoidosta onnistuu kuitenkin perusterveydenhuollossa ja diabetespoliklini-koissa. ■

MAIJA HAANPÄÄ, dosentti, neurologi, ylilääkäri, kipukonsultti
Keskinäinen eläkevakuutusyhtiö Etera ja HYKS:n neurokirurgian klinikka

SIDONNAISUUDET

Asiantuntijapalkkio (Allergan, Astellas, Pfizer), luentopalkkio (Astellas, Eli Lilly, Janssen-Cilag, MSD, Mundipharma, Orion, Pfizer, Sanofi-Aventis), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Astellas, Pfizer)

KIRJALLISUUTTA

1. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, ym. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341–50.
2. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89–94.
3. Smith AG, Russell J, Feldman EL, ym. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006;29:1294–9.
4. 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;21:976–82.
5. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1518–22.
6. Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain* 2008;137:681–8.
7. Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspectives. *J Pain* 2006;7:892–900.
8. Odrich M, Bailey JM, Cahill CM, Gilron I. Chronobiological characteristics of painful diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: diurnal pain variation and effects of analgesic therapy. *Pain* 2006;120:207–12.
9. Niskanen L, Haanpää M, Partanen J, ym. Diabeettinen neuropatia, diagnostiikka- ja hoitosuositus. Osa 1. Perifeerinen neuropatia. *Suom Lääkäril* 2000; 55:33–43.
10. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:79–92.
11. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, ym. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011;34:2054–60.
12. Attal N, Cruccu G, Baron R, ym. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113–e88.
13. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, ym. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:151–62.
14. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD008943.
15. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, ym. 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;154:2616–25.
16. Baron R, Mayor V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1663–76.
17. Campbell CM, Kipnes MS, Stouch BC, ym. Randomized control trial of topical clonidine for treatment of painful diabetic neuropathy. *Pain* 2012;153:1815–23.
18. *Pharmaca Fennica*.
19. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, ym. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD010567.
20. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, Tesfaye S. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. *Diabetes Care* 2010;33:128–30.
21. Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, ym. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2012;26:424–9.
22. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, ym. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13:1153–69.
23. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, ym. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009;9:6.

24. 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;110:697–706.
25. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, ym. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831–6.
26. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104–10.
27. Harati Y, Gooch C, Swenson M, ym. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842–6.
28. 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;105:71–8.
29. Brainin M, Barnes M, Baron JC, ym. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces: revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577–81.

Summary

Treatment of painful diabetic polyneuropathy

Painful neuropathy is a common complication of diabetes and causes disability and impaired quality of life. Treatment of neuropathy aims at pain relief, improved function and quality of life and avoidance of foot ulcers. Progression of neuropathy is prevented with good glycemic control and treatment of the risk factors of atherosclerosis. In pain relief the first-line drugs are tricyclic antidepressants, SNRIs and gabapentinoids. Comorbidities, concomitant medications and possible contraindications are taken into account in drug selection. Since treatment with a single agent does not provide sufficient pain relief, combination of two drugs with different mechanism of action is recommended. Most patients need long-term treatment.