

Diabetik polinöropatik hastalarda memantinin ağrı üzerine etkinliği

Effect of memantine on painful in the diabetic polyneuropathic patients

Şeyda Figül Gökçe*, Burhanettin Çiğdem, Aytekin Akyüz, Ertuğrul Bolayır, Suat Topaktaş

Nöroloji Kliniği (Dr. Ş. F. Gökçe), Numune Hastanesi, TR-58100 Sivas, Nöroloji Anabilim Dalı (Yrd. Doç. B. Çiğdem, Prof. Dr. E. Bolayır, Prof. Dr. S. Topaktaş), Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas, Nöroloji Kliniği (Prof. Dr. A. Akyüz), Özel Kent Hastanesi, TR-35630 İzmir

Özet

Diyabetik periferik nöropati (DPN) klinik pratikte en sık karşılaşılan kronik nöropatik ağrı semptomlarından birisidir. Diyabetik nöropatili hastalarda çeşitli tedavi yöntemleri denenmektedir. Son yıllarda primer afferent-spinotalamik nöron sinapslarında eksitator transmisyonun modülasyonu için N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptör antagonistleri kullanılmaktadır. NMDA reseptör antagonistlerinin kronik ağrı durumlarında opioid analjezikler kadar etkin olduğu da gösterilmiştir. Bu çalışmada diabetik polinöropatili hastalarda prospektif olarak NMDA reseptör antagonisti Memantin'in farklı iki dozda, ağrı üzerine olan etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Tip 2 diyabetli ve diabetik nöropatili olan 24 hasta çalışmaya dahil edildi. Diyabetik nöropati tanısı klinik (anamnez, motor, duysal ve refleks muayenesi) ve elektrofizyolojik testler ile konuldu. Hastaların ağrı şikayetleri tedavi öncesi ve sonrası Vizüel Ağrı Skalası (VAS) ile değerlendirildi. Hastalara birinci hafta 10 mg, daha sonra altı hafta boyunca 20 mg memantin verildi. Yedinci hafta sonunda hastalar tekrar değerlendirildi. Tedaviye ara vermeksizin bir hafta 30 mg, daha sonra altı hafta boyunca 40 mg memantin uygulandı. Her iki tedavi grubunda kontrol grubuna kıyasla VAS değerlerinde anlamlı düzleşme gözlenirken, tedavi grupları arasındaki farkda önemli bulundu. Sonuç olarak diyabetik polinöropatide Memantin tedavisi nöropatik ağrının tedavisinde düzleşme sağlamaktadır.

Anahtar sözcükler: Diyabetik nöropati, NMDA reseptörleri, ağrı, VAS, memantin

Abstract

Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is one of the most frequent chronic pain symptoms. Several therapeutic modalities have been used for the patients with DPN. In recent years, NMDA receptor antagonists for modulation of excitatory transmission at primary afferent spino-thalamic neuron synapses are being used. It has been shown that NMDA receptor antagonists are as effective as opioid analgesics in cases with chronic pain. The aim of this study was to investigate on the pain effectiveness of NMDA receptor antagonist Memantin at two different doses prospectively. Twenty four type 2 diabetic neuropathy patients were included into the study. The diagnosis of diabetic neuropathy was based on clinical signs and symptoms (history, clinical examination of muscle strength, sensorial and deep tendon reflexes), and electrophysiological tests. Pain complaints of the patients were evaluated by using visual pain scala before and after the treatment. Patients were administered 10 mg Memantin for the first week followed by then 20 mg for consecutive 6 week. Without interruption of treatment 30 mg Memantin for one week and then 40 mg Memantin for 6 week were administered. There was a significant improvement in both treatment groups as compared to control group. Between the treatment groups was significant. It was concluded that; Memantin was effective in reducing neuropathic pain in patients with DPN.

Keywords: Diabetic neuropathy, NMDA receptors, pain, VAS, memantin

Geliş tarihi/Received: 20 Eylül 2014; **Kabul tarihi/Accepted:** 01 Aralık 2014

*İletişim adresi:

Dr. Şeyda Figül Gökçe, Nöroloji Kliniği, Sivas Numune Hastanesi, TR-58030 Sivas. E-posta: seydafigul_gokce@hotmail.com

Giriş

Nöropati, diyabetes mellituslu hastalarda en sık görülen komplikasyondur. Genellikle hastalığın süresi ve hipergliseminin ciddiyeti ile ilişkilidir. Diyabetik periferik nöropati (DPN) klinik pratikte en sık karşılaşılan kronik nöropatik ağrı nedenlerinden birisidir [1, 2]. Diyabetik nöropati klasifiye edildiğinde yaygın ve fokal olarak iki sınıfa ayrılmaktadır. Distal simetrik sensori-motor polinöropati kliniği en sık karşılaşılan tablodur ve sıklıkla alt ekstremitelerde yüzeysel yanma, ağrı, allodinia, hiperaljezi, disestezi gibi semptomlarla karşımıza çıkmaktadır [3, 4].

Son 10-15 yıldır DPN nin etyopatolojik mekanizmalarını açıklamak için oldukça kapsamlı çalışmalar yapılmış ve multifaktoriyel etkenler üzerinde durulmuştur. Uzun dönem klinik çalışmaları içeren ve glisemik kontrolün öneminin belirtildiği Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Önleme Grubunun araştırmalarında Tip 1 diyabetes mellitus'lu hastalarda sıkı glisemik kontrol ile nöropatinin progresyonun yavaşladığı ve ortaya çıkışının geciktiği gösterilmiştir [5].

DPN'li hastaların ayak ve ellerinde duyu kaybı yada duyu azalması, alt ekstremitelerde kaslarında zayıflık ve ağrının yanında küçük liflerin tutulumuna bağlı olarak ayaklarda kramplar, hiperaljezi ve spontan yanmalar da görülebilir [4, 6].

Diyabetik polinöropatili hastalardaki ağrıya yönelik oldukça fazla sayıda tedavi yöntemi bulunmasına rağmen henüz net ve tam bir tedavi şekli yoktur. Bu da sinir hasarını düzeltecek ya da rejenerere edecek bir tedavinin olmamasından kaynaklanmaktadır [7].

Son yıllarda primer afferent-spinotalamik nöron sinapslarının eksitatory transmisyonlarının modülasyonunda glutamat reseptörü hedef alınarak glutamat reseptörü subtipi olan N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptör antagonistleri diyabetik nöropatinin tedavisinde kullanılmaktadırlar [8]. Aynı yaklaşımla bazı çalışmalarda NMDA reseptör antagonistlerinin kronik ağrı durumlarında da opioid analjezikler kadar etkin olduğu da gösterilmiştir [9].

Sonuç olarak bu çalışmada periferik diyabetik polinöropatili hastalarda NMDA reseptör antagonisti Memantin farklı iki dozda, nöropatik ağrı üzerine olan etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma (2004-6/3 karar no'lu yerel etik kurul onayı alındıktan sonra) Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye ve Endokrinoloji servislerinde diyabet tanısı konularak regülasyonu sağlanmış ve Nöroloji polikliniğinde de ağırlı diyabetik polinöropati tanısıyla takip edilen 28 Tip II diyabetik hastaya oral yoldan 20 ve 40 miligramlık dozlarda Memantin verilerek ağrı semptomlarının azaltılması amaçlanan bu prospektif çalışma 24 hasta ile tamamlanmıştır. Hastalara Tip II DM tanısı ADA (American Diabetes Association) kriterlerine göre konuldu. Diyabetik nöropati tanısı klinik ve elektrofizyolojik testler ile konulurken, hastaların çalışmaya alınmadan en az 4 ay önceden nöropati açısından herhangi bir ilaç tedavisi almamış olma özellikleri arandı.

DM ile birlikte periferik nöropati yaratabilecek hastalıkları bulunanlar (dejeneratif nörolojik hastalık, tiroid fonksiyon bozukluğu, amputasyon, aktif enfeksiyon, Charcot eklemi, öyküsü olan hastalar, madde bağımlılığı bulunanlar, anormal hepatik ve renal fonksiyonlu hastalar, periferik vasküler patolojili hastalar) ile dekompanse kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastaların çalışma öncesinde CBC, Akş, HbA1c ve biyokimyasal değerleri incelendi.

Hastalar nöropati semptomlarının varlığı ve süresi açısından sorgulandı ve hastaların tümünün nörolojik muayenesi yapıldı. Motor kayıp, duysal semptom ve refleks kaybı tespit edilip EMG sonuçlarıyla diyabetik polinöropati tanısı desteklendi. Hastaların 12'sinde dört ekstremitede, onaltısında ise yalnızca alt ekstremitede ağrı mevcuttu. Şikayetlere geceleri olan ve uzun süre ayakta kalmakla şiddetlenen yanma hissi eşlik

ediyordu. Hastaların tamamı diyabet regülasyonu açısından takip altındaydı. Tedavi öncesi görüşmede Vizüel Ağrı Skalası ile hastaların mevcut ağrı şikayeti için 0 ile 10 arasında değerler belirlendi. Bu 28 hastanın her birine birinci hafta 10 mg ikinci hafta 20 mg verilecek şekilde Memantin başlandı. Yirmi mg Memantin hastalara altı hafta uygulandı. Yedinci hafta sonunda hastalar değerlendirilmek üzere çağırıldılar. Tedavi sonrası ağrı şikayetlerinin derecesi ile başlangıçta verdikleri değer hatırlatılarak aynı yöntemle kaydedildi. Yan etkiler açısından hastalar sorgulandılar. Tedaviye ara vermeksizin bir hafta 30 mg, sonrasında toplam altı hafta uygulanacak şekilde 40 mg Memantin başlandı. İkinci aşamadaki tedavi sırasında iki hasta tedavi protokolüne uyum göstermemeleri nedeniyle, iki hastada yan etkiler nedeniyle (sersemlik hissi) çalışmayı tamamlayamadılar. On dördüncü haftanın sonunda çalışmayı devam ettiren tüm hastaların tekrar VAS değerlendirilmesi yapıldı.

Hastaların 10'unda 20 mg tedavi sırasında hafif sersemlik hissi ve 6'sında tedaviye uyumu etkilemeyecek şiddette bulantı yakınmaları oldu, ancak birinci hafta ve ikinci hafta içerisinde şikayetleri yok denecek kadar azalarak sonlandı. Bu aşamada tedavi 28 hasta ile bitirilirken, ikinci aşamada ise şiddetli sersemlik hissi nedeniyle 2 ve uyumsuzluk nedeniyle de 2 hasta olmak üzere 4 hastanın çalışma dışı kalması ile 24 hasta ile çalışma bitirildi.

Çalışmamızın verileri SPSS (versiyon 14,0) programına yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde: Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, Bonferroni testi ve Fisher Khi Kare testi uygulandı. Elde edilen veriler tablolarda ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Yanılma düzeyi 0,05 olarak alındı.

Bulgular

Çalışmaya aldığımız diyabetik polinöropatili hastaların 15'i (%62,5) kadın, geriye kalan 9'u (%37,5) erkekti. Hastaların yaş ortalamaları $52,04 \pm 11,83$ yılı. Diyabetes mellituslu hastaların ortalama hastalık süreleri $9,54 \pm 3,97$ yıl olarak bulundu. Hastalık süreleri 4 yıl ile 20 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların hemogloblin değerleri $14,17 \pm 1,08$; HbA1c değerleri ise $11,92 \pm 2,21$; açlık kan şekeri düzeyleri $242,75 \pm 55,64$ olarak belirlendi.

Çalışmaya aldığımız diyabetik polinöropatili hastaların Memantin ile tedavi öncesi ve altı haftalık 20 mg tedavi ile altı haftalık 40 mg'lık Memantin ile tedavi sonrasında yaptığımız Vizüel Analog Skala değerleri karşılaştırıldığında her üç grup kendi arasında değerlendirildiğinde ölçüm değerleri anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 1). VAS değerleri ikişerli gruplar olarak karşılaştırıldığında başlangıç ile 20 mg'lık tedavi arasında ve başlangıç ile 40 mg'lık tedavi arasındaki gruplar arasında önemli bir fark bulunurken ($p < 0,05$), 20 mg ile 40 mg'lık Memantin tedavi grupları arasında da önemli farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 1. Gruplar arası VAS değerlerinin ortalaması.

	Tedavi öncesi	20 mg Memantin tedavi sonrası	40 mg Memantin tedavi sonrası	p değeri
VAS	$6,72 \pm 1,13$	$6,02 \pm 1,10$	$3,56 \pm 1,40$	$X_2=42,66; P < 0,05$

Tartışma

Nöropatik ağrı tüm özellikleri ile yaşam kalitesini bozan ve bunun sonucunda ise hasta bireylerin çalışma kapasitelerini azaltan ve aynı zamanda sağlık kurumlarına olan ihtiyacı artıran bir klinik tablodur. Bu nedenle diyabetik polinöropatik ağrının da aralarında bulunduğu kronik nöropatik ağrı nedenlerine yönelik uygun tedavi için günümüzde birçok tedavi stratejisi geliştirilmektedir [10]. Periferik sinir hasarlarında spinal kordun dorsal boynuzundaki eksitör amino asitlerin salınımı sonucu NMDA reseptörlerinde eksitasyon oluşmaktadır. NMDA reseptörlerinde devam eden bu stimülasyonun nöropatik ağrı mekanizmasında kritik bir öneme sahip olduğu da son yıllarda gösterilmiştir [11].

Diyabetik nöropatik ağrıda bilinen analjeziklere cevaplar sıklıkla zayıf olduğundan son yıllarda nöronal ağrı mekanizması ile ilişkilendirilen hipereksitabiliteyi azaltıcı tedavi modaliteleri üzerinde durulmaktadır. Bu tedavi stratejileri ise sinir hücresi içerisinde Ca penetrasyonu değişikliği sağlayarak hipereksitabilite üzerine etkili antikonvülzanlar ve glutamat reseptörleri üzerinden hipereksitabiliteyi azaltıcı özelliği bulunan NMDA reseptör antagonisti olan ilaçlardır [12]. NMDA reseptör antagonisti olarak gittikçe artan oranda kullanım yeri bulan Memantin NMDA reseptörlerinde magnezyum blok alanları seviyesinde antagonistik aktivasyon sağlayarak hücre içerisine Ca ve Na geçişini engellemekte ve hipereksitabiliteyi önleyerek nöropatik ağrı üzerine etkinlik göstermektedir. NMDA reseptör antagonistlerinin kronik ağrı durumlarında klinik olarak kullanılabilirliği ve etkinliğini değerlendirmek amacı ile yapılmış sınırlı sayıda insan çalışması mevcuttur. Çünkü bu sınıf ilaçların doz bağımlı olarak ortaya çıkan yan etkileri mevcuttur. Fakat son yıllarda Memantin gibi voltaj bağımlı, orta derecede afiniteye sahip, kompetitif olmayan NMDA reseptör antagonistlerinin yanında, glisinB ve selektif NR2B antagonistlerinin de NMDA reseptör antagonistik etkileri belirlenerek minimal yan etki profilleri gösterilmiştir [13, 14]. Ketamin ve dextromethorphan gibi spinal kordun dorsal boynuzunda bulunan NMDA reseptör aktivasyonuna antagonistik etki gösteren bu iki ilaç ile ilk olarak çalışmalar yapılmış ve günlük olarak ortalama 400 mg/gün dextromethorphanın ağrılı diyabetik nöropatinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş beraberinde hem ketaminin hem de dextromethorphanın sık yan etkilerinden dolayı bu ilaçların kullanımı sınırlandırılmıştır [13]. Farklı bir mekanizma ile NMDA antagonistik etkinliği bulunan Memantin ile son yıllarda Sang ve ark.'nın [15] yaptığı bir çalışmada (ağrı değerlendirilmesinin Gracely Box Scale ile yapıldığı) ancak yüksek dozlarda (960 mg/gün) dextromethorphan ile alınan ağrı cevaplarının Memantin ile eşdeğer olduğu gösterilmiş fakat bu dozlarda çoğu hastalarda ciddi yan etkiler görülerek ya düşük dozlara inilmiş ya da çalışma dışı bırakılmışlardır. Kirby ve ark.'nın [16] ağrılı periferik diyabetik nöropatilerde Memantin'in etkinliğini belirlemek için yaptıkları çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada günlük 20 ve 40 mg'lık dozlarla yaptığı çalışmada VAS değerleri üzerinde 40 mg'lık dozun hem plasebo hemde 20 mg'lık doza göre anlamlı olarak daha etkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada yüksek doz grubunda yan etki ve bu nedenle tedaviyi bırakma oranlarının diğer tedavi grubundan farklı olmadığını da ortaya koymuşlardır. Yine Sang ve ark. [15] ise günlük 35 mg lık memantin'in ağrılı diyabetik nöropatili hastalarda etkin bir doz olduğunu belirtmişler beraberinde bu dozlarda önemli oranlarda yan etki ile karşılaşmamışlardır. Çalışmamızda ise tedaviye başlamadan önce belirlenen VAS değerleri ile 20 mg'lık ve 40 mg'lık tedavi süreçleri sonunda belirlenen VAS değerleri arasında tedavi gruplarının lehine olacak şekilde bir farklılık mevcuttu. Tedavi grupları arasında VAS değerleri karşılaştırıldığında ise 40 mg lehine olacak şekilde bir düzelme mevcuttu. Bizim çalışmamızın diğer çalışmalardan farkı ise 20 mg'lık tedavi sonunda da VAS değerlerinde anlamlı düzelme izlendi ayrıca 40 mg gibi yüksek dozlara çıktığımızda tedavinin etkinliğinin doza bağımlı olarak arttığını da belirledik.

Sonuç olarak; memantin, diyabetik polinöropatili hastalarda yaşam kalitesini bozan ağrı semptomlarının tedavisinde doza bağımlı olarak olumlu etkiler sağlamaktadır. Bu konuda daha büyük serilerde ayrıntılı çalışmalar yararlı olacaktır.

Kaynaklar

1. Harati Y. Diabetic neuropathies: Unanswered questions. *Neurol Clin* 2007; 25: 303-17.
2. Charnogursky G, Lee H, Lopez N. Diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2014; 120: 773-85.
3. Said G. Diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013; 115: 579-89.
4. Benbow SJ, MacFarlane IA. Painful diabetic neuropathy. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13: 295-308.
5. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014; 37: 31-8.
6. Thomas P, Tomlinson D. Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In Dyck P, Thomas P, editors: *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1993: 1219-50.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 561-8.
8. Lipton SA. Failures and successes of NMDA receptor antagonists: Molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx* 2004; 1: 101-10.
9. Villetti G, Bergamaschi M, Bassani F. Antinociceptive activity of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist N-(2-Indanyl)-glycinamide hydrochloride (CHF3381) in experimental models of inflammatory and neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 804-14.
10. Gordon DB, Love G. Pharmacologic management of neuropathic pain. *Pain Manag Nurs* 2004; 5: 19-33.
11. Wang S, Lim G, Zeng Q, Sung B, Yang L, Mao J. Central glucocorticoid receptors modulate the expression and function of spinal NMDA receptors after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2005; 25: 488-95.
12. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002; 6: 61-8.
13. Sang CN. NMDA-receptor antagonists in neuropathic pain: Experimental methods to clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 21-5.
14. Lipton SA, Choi Y-B, Takahashi T. Cysteine regulation of protein function as exemplified by NMDA-receptor modulation. *Trends Neurosci* 2002; 25: 474-80.
15. 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: 1053-61.
16. Kirby LC. Memantine in the treatment of diabetics with painful peripheral neuropathy: A placebo-controlled trial. 18th Annual Meeting of the American Academy of Pain Medicine, Feb 26-March 3, San Francisco, California 2002.