



METABOLIC CARDIOVASCULAR DISEASE SURABAYA UPDATE (MECARSU)
SURABAYA METABOLIC SYNDROME UPDATE (SUMETSU)
SURABAYA DIABETES UPDATE (SDU)
SURABAYA OBESITY UPDATE (SOBU)

CABANG SURABAYA CABANG SURABAYA

SYMPOSIUM

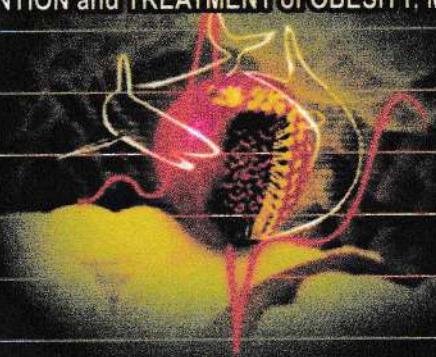
Proceeding

THE QUADRUPLE JOINT SYMPOSIUM - 2016

SURABAYA METABOLIC SYNDROME UPDATE (SUMETSU)
METABOLIC CARDIOVASCULAR DISEASE SURABAYA UPDATE (MECARSU)
SURABAYA OBESITY UPDATE (SOBU)
SURABAYA DIABETES UPDATE (SDU)

CARDIOMETABOLIC HEALTH TOWARD-2020

CHALLENGES in PREVENTION and TREATMENT of OBESITY, MetS, CMR, and the CMDs



Surabaya, Shangri-La Hotel
23 - 24 April 2016

Role of Pregabalin on Painfull Diabetic Neuropathy (Evidence Based Review)

Sony Wibisono

Diabetes and Nutrition Centre Surabaya – Division of Endocrinology and Metabolism –
Department of Internal Medicine – Faculty of Medicine – Airlangga University

Abstrak

Diabetes Mellitus yang tak terkontrol meningkatkan terjadinya komplikasi pada sistem kardiovaskular, ginjal, saraf dan mata. Pengendalian gula darah penderita DM menurunkan komplikasi DM. Komplikasi saraf menyebabkan neuropati saraf tepi dan otonom. Neuropati saraf tepi sangat mengganggu kesehatan penderita dapat menyebabkan morbiditas bahkan mempengaruhi kegiatan sehari hari dan kualitas hidup. Dan menjadi tantangan dalam mengobati neuropati saraf tepi karena nyeri yang ditimbulkan sangat sulit penanganannya karena resisten terhadap pengobatan juga mencari obat yang efektif dengan efek samping kecil sangat sulit didapatkan. Oleh karena itu sangat penting dalam mengobati perlu dicari dosis tinggi yang paling efektif tergantung dari toleransi penderita DM. Kadang kadang diperlukan lebih dari 2 macam obat untuk mengurangi nyeri karena neuropati DM.

Pendahuluan

Prevalensi nyeri neuropathy banyak kurang tepat dan tidak konsisten, diperkirakan di Amerika Serikat 1 % - 2 %. Perkiraan ini prevalensi populasi berasal dari sejumlah studi heterogen variabel validitas, cenderung tidak akurat dan tidak konsisten. Studi kondisi-spesifik lainnya juga mencerminkan sifat heterogen nyeri neuropatik. Misalnya, *pain neuropathy diabetes* (nyeri neuropati diabetes) atau PDN diperkirakan antara 16% dan 26% pada penderita diabetes (Jensen et al 2006; Ziegler 2008). variabilitas yang cukup ini dalam perkiraan prevalensi dan insiden nyeri neuropatik dan kondisi yang sama dari studi populasi umum cenderung karena perbedaan definisi nyeri neuropatik, metode penilaian dan seleksi pasien.

Patofisiologi nyeri neuropati diabetes:

Patofisiologi PDN kompleks dan belum dapat dijelaskan secara komplet. Kontribusi proses sentral dan perifer sama sama penting pada nyeri kronik PDN. Pada tingkat molekular saraf tepi adanya hyperglukemia menyebabkan penumpukan produk akhir terglukasi yang menumpuk sekitar saraf menyebabkan demyelinisasi, degenerasi dan penurunan kecepatan konduksi saraf. Deposisi produk akhir glikosilasi di sekitar membran basal kapiler menyebabkan penebalan

membran basal dan kerusakan endotel kapiler, yang berkaitan dengan keadaan hiperkoagulasi menyebabkan penyakit arteri perifer. Penyakit arteri perifer menyebabkan iskemia neuronal yang memperburuk kerusakan saraf. Ada juga terjadi penurunan NADPH oleh aktivasi NADPH oksidase menyebabkan peningkatan stres oksidatif dan generasi radikal bebas oksidatif yang memperburuk kerusakan saraf. Kalsium dan disfungsi saluran natrium, perubahan ekspresi reseptor adalah proses perifer lain yang menyebabkan cedera jaringan saraf lebih lanjut. Kerusakan saraf dapat menyebabkan hipereksitabilitas neuronal. Faktor neurotropik dibutuhkan untuk regenerasi saraf. Dalam diabetes terjadi penurunan tingkat rendah dari kedua faktor pertumbuhan saraf dan insulin-mengakibatkan regenerasi saraf terganggu. Hal ini dapat menyebabkan hipereksitabilitas perifer. Sensitisasi sentral disebabkan oleh peningkatan rangsangan pada sinapsis, yang merekrut beberapa masukan sub-batas dan menguatkan rangsangan berbahaya dan non-berbahaya. Aktifasi sensitisasi sentral melalui reseptor NMDA di kornu dorsalis medula spinalis melalui hilangnya inhibisi interneuron, pertumbuhan serat saraf yang rusak pada jalur nyeri, dan hambatan peningkatan konsentrasi neurotransmitter nyeri.

Terapi neuropati diabetes

Badan makanan dan obat Amerika menyatakan Duloxetine tahun 2004 dan pregabalin tahun 2006 terbukti dapat digunakan terapi PDN. Amitriptyline, nortriptyline and imipramine tidak dianjurkan sebagai terapi PDN.

Pedoman klinis NICE pada manajemen farmakologis nyeri neuropatik pada orang dewasa pada dokter non-spesialis seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1, merekomendasikan duloxetine sebagai pengobatan lini pertama, yang jika kontraindikasi amitriptyline disarankan untuk menjadi baris pertama. pengobatan lini kedua adalah amitriptyline atau pregabalin. Pregabalin dapat digunakan sendiri atau dalam kombinasi dengan baik amitriptyline atau duloxetine, yang jika tidak efektif pasien harus dirujuk ke layanan sakit spesialis. Sambil menunggu tramadol rujukan dapat dimulai sebagai pengobatan lini ketiga. NICE juga merekomendasikan bahwa pasien tersebut harus ditinjau untuk titrasi dosis obat dimulai, untuk menilai toleransi, efek samping, pengurangan nyeri, peningkatan kegiatan sehari-hari, suasana hati, kualitas tidur dan perbaikan keseluruhan yang disebabkan oleh obat seperti dilansir pasien.

The Mayo klinik merekomendasikan 5 tingkat pertama obat untuk neuropati diabetik perifer duloxetine, oxycodone CR, pregabalin dan antidepresan trisiklik. Tingkat kedua obat adalah carbamazepine, gabapentin, lamotrigin, tramadol dan venlafaxine. Para agen topikal yang disarankan adalah capsaicin dan lidokain.

" pedoman pengobatan dari Neuropati Diabetic Painful ", dirumuskan oleh American Academy of Neurology; American Association of neuromuskular dan elektrodagnostik Kedokteran; American Academy of Medicine Fisik dan Rehabilitasi. Sebuah tinjauan sistematis literatur antara waktu periode 1960-2008 dilakukan. Review termasuk artikel yang tampak pada kemanjuran pengobatan

yang diberikan baik farmakologis atau non-farmakologis untuk mengurangi rasa sakit dan meningkatkan fungsi fisik dan kualitas hidup (QOL) pada pasien dengan PDN. Mereka kemudian direkomendasikan bahwa Pregabalin didirikan sebagai efektif dan dianjurkan diberikan untuk menghilangkan PDN (Level A). Venlafaxine, duloxetine, amitriptyline, gabapentin, valproate, opioid (morfin sulfat, tramadol, dan oxycodone dikendalikan-release), dan capsaicin mungkin efektif dan harus dipertimbangkan untuk pengobatan PDN (Level B). Pengobatan lain memiliki bukti kurang kuat atau bukti negatif. pengobatan yang efektif untuk PDN yang tersedia, tetapi banyak memiliki efek samping yang membatasi kegunaannya, dan beberapa studi memiliki informasi yang cukup tentang efek pengobatan pada fungsi dan kualitas hidup.

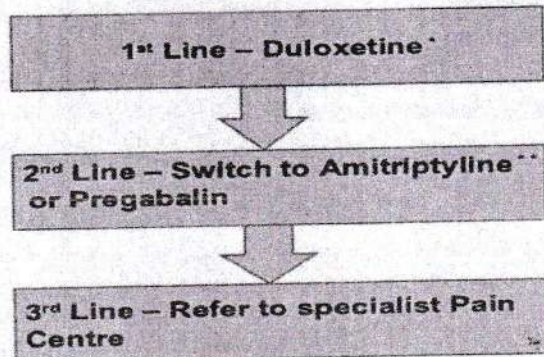
NICE guideline for Neuropathic Pain management - DPNP

1.11 - For people with painful diabetic neuropathy, offer oral duloxetine as first-line treatment. If duloxetine is contraindicated, offer oral amitriptyline.

1.13 - For people with painful diabetic neuropathy:
- if first-line treatment was with duloxetine, switch to amitriptyline or pregabalin, or combine with pregabalin
- if first-line treatment was with amitriptyline, switch to or combine with pregabalin....

*1.14 - If satisfactory pain reduction is not achieved with second-line treatment:
* refer the person to a specialist pain service and/or a condition-specific service"

NICE. Neuropathic pain. CG96. London: NICE; March 2010 (www.nice.org.uk)



* Contraindicated - Use Amitriptyline**
** Not licensed for DPNP

Gambar 1. Pedoman terapi farmakologi nyeri neuropathy diabetes NICE 2011.

Pregabalin pada pengobatan nyeri neuropati diabetes

Prevalensi neuropati diabetes pada penderita DM 25 tahun diperkirakan tinggi sekitar 50 %. Dan kejadian nyeri neuropati diabetik perifer lebih 26 % pada seluruh penderita DM.

Gejala berkisar dari dysesthesias ringan sampai nyeri tak henti-hentinya parah yang sangat dapat mempengaruhi kehidupan pasien. Obat dari beberapa kelas yang berbeda digunakan untuk mengobati nyeri DPN dengan berbagai tingkat efikasi, keamanan, dan tolerabilitas. Obat anti epilepsi gabapentin dan pregabalin telah digunakan secara luas dalam pengobatan DPN. Obat ini mengikat subunit saluran kalsium sensitif, sehingga mengurangi masuknya Ca^{2+} di terminal saraf dan modulasi sekresi neurotransmitter.

Ada uji coba terkontrol plasebo di menyakitkan DPN dengan pregabalin lima diantaranya sudah dipublikasi. Dosis yang efektif untuk pengobatan sindrom nyeri neuropatik adalah 150 sampai 600 mg / hari, diberikan baik tiga kali sehari (TID) atau dua kali sehari (BID). Di antara tujuh percobaan, digunakan dosis 150, 300, dan 600 mg / hari, tetapi hanya satu percobaan termasuk ketiga dosis tersebut. Dengan demikian, secara individual, tujuh percobaan menyajikan gambaran lengkap dari berbagai dosis efektif. Selain itu, dosis TID yang digunakan dalam empat uji coba pertama, sedangkan tiga percobaan terbaru dari pregabalin pada DPN menggunakan BID dosis.

Pregabalin pada dosis 300 mg, 450 mg, dan 600 mg setiap hari efektif pada pasien dengan neuralgia postherpetic, neuropati diabetes berat, nyeri neuropatik sentral, dan fibromyalgia (19 studi, 7003 peserta). Pregabalin pada 150 mg setiap hari secara umum tidak efektif. Efek obat ditunjukkan untuk hasil dikotomis menyamakan sedang atau besar nyeri, bersama tingkat yang lebih rendah karena kurangnya penghentian efikasi dengan meningkatnya dosis. Yang terbaik (termurah) *number need treatment* (NNT) untuk setiap kondisi minimal nyeri berkurang 50% dibanding saat awal (manfaat substansial) untuk pregabalin 600 mg sehari dibandingkan dengan plasebo 3,9 (95% interval kepercayaan 3,1-5,1) untuk postherpetic neuralgia, 5,0 (4,0-6,6) untuk neuropati menyakitkan diabetes, 5,6 (3,5-14) untuk nyeri neuropatik sentral, dan 11 untuk fibromyalgia. Dengan pregabalin 600 mg sehari, rasa mengantuk biasanya terjadi pada 15% sampai 25% dan pusing terjadi pada 27% sampai 46%. Pengobatan dihentikan karena efek samping 18 menjadi 28%. Proporsi pasien melaporkan setidaknya satu peristiwa buruk tidak terpengaruh oleh dosis, juga jumlah dengan efek samping yang serius, yang tidak lebih didapatkan pada plasebo.

Manfaat didapatkan lebih baik dengan pregabalin pada pengobatan neuralgia postherpes dan neuropati diabetes dibandingkan pemberian pregabalin pada neuropati sentral dan fibromialgia. Untuk manfaat sedang pada yang sudah memakai obat sebelum terapi pregabalin pada umumnya paling tinggi 6 untuk dosis 300 mg dan 600 mg sehari. Untuk fibromialgia lebih tinggi NNT diatas 7.

Kesimpulan

Pregabalin telah terbukti khasiat untuk terapi nyeri neuropatik termasuk neuropati diabetes dan fibromyalgia. Sebagian kecil pasien akan memiliki manfaat yang cukup besar dengan pregabalin, dan lebih akan memiliki manfaat yang moderat. Beberapa sedikit merasakan manfaat, atau akan menghentikan karena efek samping. Individualisasi pengobatan yang dibutuhkan untuk memaksimalkan nyeri dan meminimalkan efek samping.

DAFTAR PUSTAKA

1. Neuropathic pain .The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 2011. Di dapat <https://www.nice.org.uk>
2. Lindsay Tj, Rodgers Bc, Savath V, Hettinger K. Treating Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Am Fam Physician*. 2010;82(2):151-158.
3. Cory T. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf* 2014, Vol. 5(1) 38–56. DOI: 10.1177/2042098613505614
4. A summary of the American Academy of Neurology (AAN) guideline update regarding pharmacologic and nonpharmacologic treatment of painful diabetic neuropathy (PDN). www.aan.com or through AAN Member Services at (800) 879-1960
5. Hurley RW, Lesley MR, Adams MC, Brummett CM, Wu CL. Pregabalin as a treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2008; 33(5): 389-394. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rapm.2008.02.012>
6. Ellis JJ, Sadosky AB, Eyck LLT, Mudumby P, Cappelleri JC, Ndehi L, Suehs BT, Parsons B. A retrospective, matched cohort study of potential drug-drug interaction prevalence and opioid utilization in a diabetic peripheral neuropathy population initiated on pregabalin or duloxetine. Ellis et al. *BMC Health Services Research* (2015) 15:159
7. Freeman R, Decruz ED, Emir B. Efficacy, Safety, and Tolerability of Pregabalin Treatment for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Care* 31:1448–1454, 2008
8. Tarride J E, Gordon A, Vera-Llonch M, Dukes E, Rousseau C. Cost-effectiveness of pregabalin for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia: a Canadian perspective. *Clinical Therapeutics* 2006; 28(11): 1922-1934
9. Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, Simon D, Said G, Le TK, Garcia-Cebrian A, Monz B. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurology* 2009; 9(6)
10. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D; 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 May 17;76(20):1758-65. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182166e6e. Epub 2011 Apr 11.
11. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007 Dec 5;132(3):237-51. Epub 2007 Oct 24.

--- oOo ---