

Klinické aspekty farmakologické léčby diabetické neuropatie – spolupráce neurologa a diabetologa

Denisa Janíčková Žďárská, Milan Kvapil

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Vznik a progresse symptomatické diabetické neuropatie (SDN) se váže k hyperglykemii. Při terapii je proto velmi důležitá snaha o zlepšení kompenzace diabetes mellitus. Z tohoto důvodu je třeba kooperace v terapii mezi neurologem a diabetologem. Farmakologická terapie symptomatické senzitivní periferní diabetické neuropatie je svízelná a relativně málo účinná. K symptomatické terapii je užívána celá řada léčivých látek určených primárně k intervenci jiných patologických stavů. V doporučených postupech jsou uváděna antidepresiva, antikonvulziva, opiáty a jejich deriváty. Tato terapie je však zatížena relativně vysokou incidencí nežádoucích účinků, které snižují adherenci pacientů k léčbě. Výborných výsledků dosahuje terapie kyselinou tioktovou.

Klíčová slova: diabetická neuropatie – kyselina tioktová – nežádoucí účinky léčby – terapie diabetické neuropatie

Clinical aspects of pharmacological treatment of diabetic neuropathy – cooperation with neurologists and diabetologists

The development and progression of symptomatic diabetic neuropathy (SDN) is linked to hyperglycemia. The effort to improve compensation of diabetes mellitus during therapy is therefore very important. This is where the cooperation between the diabetologist and neurologist within therapy plays an important role. The pharmacological therapy of symptomatic sensitive peripheral diabetic neuropathy is difficult and with a less than satisfactory effect. A variety of active substances is used in symptomatic therapy, primarily designed for intervention in other pathological conditions. The recommended guidelines include antidepressants, anticonvulsants, opiates and their derivatives. However this therapy brings with it a relatively high incidence of adverse effects which detract from patients' adherence to treatment. Very good results are reached by the therapy with thioctacid.

Key words: adverse side effects – diabetic neuropathy –therapy of diabetic neuropathy – thioctacid

Úvod

Diabetická neuropatie se vyvíjí jako důsledek hyperglykemie v terénu definovaném genetickou predispozicí. Prevalence diabetické neuropatie se zvyšuje s délkou trvání diabetu, riziko se zvyšuje v konkordanci se zvyšující se hodnotou glykovaného hemoglobinu případně s průměrnou glykemií [1]. Periferní senzitivní symetrická distální neuropatie (SDN) je příčinou subjektivních stesků pacientů [1]. Její závažnost je však definována skutečností, že je zejména rizikovým faktorem syndromu diabetické nohy případně amputace [2].

Možnosti léčby symptomatické senzitivní diabetické retinopatie

Léčba symptomatické SDN je svízelná, relativně málo účinná. V současnosti není k dispozici účinná kauzální terapie. Běžná analgetika neúčinkují. Doporučené postupy řadí mezi farmaka, která vedou k úlevě, celou řadu léčivých látek určených primárně k intervenci jiných nemocí.

Běžně se v seznamu vyskytují antidepresiva (amitriptylin, duloxetin), antikonvulziva (pregabalin, gabapentin) opiáty a jejich deriváty [3]. Výborných výsledků je možno dosáhnout terapií kyselinou tioktovou [4,5]. Zajímavé výsledky přináší léčba kapsaicinem.

Vznik a progresse symptomatické SDN se váže k hyperglykemii. Při terapii je proto velmi důležitá snaha o zlepšení kompenzace. Z tohoto důvodu je třeba kooperace v terapii mezi neurologem a diabetologem [3].

Klinické aspekty farmakologické léčby diabetické neuropatie

Účinnost léčby je podmíněna 2 základními faktory. Prvním je účinnost farmaka. Druhým faktorem je compliance/adherence pacienta. Terapie chronických nemocí, které jsou ve své základní podobě asymptomatické (diabetes, hyperlipidemie, hypertenze) je často limitována právě adherencí pacientů k terapii [6].

Adherence pacientů k doporučené léčbě kolísá. Počet skutečně užitých dávek léku proti doporučení ovlivňuje celá řada faktorů. Přesně provedená studie [7] doložila, že významným prvkem, který ovlivní počet skutečně užitých dávek předepsaného léku, je počet denních dávek. Při doporučení užívat lék jednou denně byla dávka užitá v 79 % dnů sledovaného období, při doporučení užívat lék 3krát denně, bylo užitou pouze 38 % dávek. Podrobná analýza databáze pacientů léčených 1 či 2 perorálními antidiabetiky prokázala vysoce významnou souvislost mezi počtem předepsaných tablet a snížením skutečně užitého počtu [8]. Podobně se snižovala adherence k terapii s počtem dalších předepsaných léků. Jakékoliv nežádoucí účinky předepsané terapie pak potencují nevstřícnost pacientů požívat vyšší množství tablet dlouhodobě.

Nejdůležitější faktory snižující počet skutečně užitých dávek předepsaného léku

Upraveno podle [6]

- věk
- polymorbidita
- počet tablet k užívání
- počet denních dávek
- délka předepsaného užívání
- nutnost pravidelného užívání
- nežádoucí účinky (výběr farmaka)
- nedostatečná edukace
- osobnost lékaře

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) postihuje typicky jedince vyššího věku. Snižuje kognitivní funkce. U většiny nemocných je onemocnění asymptomatické, takže pacient po předepsané medikaci necítí aktuálně žádnou

pozitivní změnu. Nemoc je provázána typickými komorbiditami (hypertenze, ischemická choroba srdeční, dyslipidemie), které vyžadují další farmakologickou léčbu. Terapie je chronická, může být často provázána nežádoucími účinky (dyspepsie, hypoglykemie). Toto vše staví problematiku a význam non-adherence k farmakologické terapii u pacientů s DM2T do pozice modelové situace, které je věnována velká pozornost [8].

Pokud je léčen asymptomatický pacient s DM, do popředí se jako faktor ovlivňující výsledek dostávají subjektivně vnímané nežádoucí účinky předepsané léčby. Pro případ symptomatické léčby SDN platí, že pacient subjektivně poměřuje přínos léčby (její účinnost ve smyslu snížení intenzity subjektivně vnímaných parastézií, dysestezií nebo bolesti) s nežádoucími účinky terapie. S ohledem na skutečnost, že není k dispozici kauzální farmakologická terapie a že všechny doporučované léčivé přípravky jsou pouze terapií symptomatickou, se zdá být požadavek na minimální riziko nežádoucích účinků nejméně stejně tak důležitý jako požadavek účinnosti.

Prakticky všechny standardně doporučované léčivé přípravky k úlevě od neuropatických symptomů u pacientů s DM jsou zatíženy poměrně vysokou incidencí nežádoucích účinků. V tab. jsou přehledně shrnuty nejčastěji doporučované farmakologické intervence. Při podrobnějším vzhledu do porovnání vynikne poměrně malý rozdíl mezi reálnou klinickou účinností (počet pacientů, kteří musí být léčeni, aby bylo dosaženo klinického efektu) a incidencí nežádoucích účinků (počet pacientů, u kterých se při léčbě objeví nežádoucí účinek) [9]. Pro pochopení významu této analýzy je nutné si uvědomit, že se jedná o terapii symptomatickou. V oka-

Tab. Přehled nejčastějších nežádoucích účinků u běžně používaných léčivých přípravků pro intervenci symptomatické diabetické periferní neuropatie. Upraveno podle [9]

terapeutická skupina	nežádoucí účinky	vedlejší pozitivní účinky	NNT	NNH	NNMH
tricyklická antidepresiva	sedace anticholinergní efekty	zlepšení symptomů deprese	1,3–2,4	2,7–6,0	15–18
SSRI	nauzea	zlepšení symptomů deprese, zlepšení spánku	3,1–6,0	9,6	17–21
gabapentin	sedace závratě periferní otoky		3,3–5,8	2,7–3,7	11–23
pregabalin	sedace závratě periferní otoky	zlepšení spánku	2,9–5,0	3,7	11–23
opiáty	nauzea sedace obstipace závratě	zlepšení spánku	2,6–4,3	3,6	7,8

NNT – počet pacientů, kteří musí být léčeni k dosažení symptomatické úlevy **NNH** – počet pacientů, kteří musí být léčeni, aby se u nich vyskytl nežádoucí účinek terapie **NNMH** – počet pacientů, kteří musí být léčeni, aby se u nich vyskytl nežádoucí účinek terapie vedoucí k okamžitému přerušování léčby **SSRI** – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitors)

mžiku, kdy pacient pociťuje nežádoucí účinky a ukončí spontánně léčbu, subjektivní potíže způsobené neuropatií se obvykle vracejí.

Z pohledu tolerance se jeví být poměrně bezpečnou terapií kyselina tioktová [10], která vykázala ve 4letém sledování stejnou incidencí nežádoucích účinků jako placebo, a to i těch, které vedly k předčasnému ukončení terapie. Tato vlastnost ji řadí mezi postupy volby, protože reálná klinická efektivita je při dlouhodobé symptomatické terapii závislá na adhezenci pacienta, která je opět podmíněna přítomností/nepřítomností nežádoucích účinků.

Závěr

Vznik a progresse symptomatické SDN se váže k hyperglykemií. Při terapii je proto velmi důležitá snaha o zlepšení kompenzace diabetes mellitus. Z tohoto důvodu je v diagnostice a terapii třeba spolupráce mezi neurologem a diabetologem.

Farmakologická terapie symptomatické senzitivní periferní diabetické neuropatie je svízelná, relativně málo účinná. K symptomatické terapii je užívána celá řada léčivých látek určených primárně k intervenci jiných patologických stavů. V doporučených postupech jsou uváděna antidepresiva, antikonvulziva, opiáty a jejich deriváty. Tato terapie je však zatížena relativně vysokou incidencí nežádoucích účinků, které snižují adhezenci pacientů k léčbě. Výborných výsledků dosahuje terapie kyselinou tioktovou. V reálné klinické praxi jsou výsledky dlouhodobé symptomatické léčby ovlivněny zejména incidencí nežádoucích účinků léčby. Proto je terapie, která vykazuje nižší riziko nežádoucích účinků, pacienty tolerována dlouhodobě a měla by být preferována.

Literatura

1. Hughes RA. Peripheral neuropathy. *BMJ* 2002; 324(7335): 466–469.
2. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013; 36(9): 2456–2465.
3. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie – aktualizace 2011. Dostupné z WWW: <<http://www.diab.cz/standards>>.
4. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38(12): 1425–1433.
5. Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21(2): 114–121.
6. Kvapil M. Postavení fixní kombinace antidiabetik v terapii. *Remedia* 2013; 23(4): 266–269.
7. Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997; 20(10): 1512–1517.
8. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med* 2002; 19(4): 279–284.
9. Deli G, Bosnyak E, Pusch G et al. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology* 2013; 98(4): 267–280.
10. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2054–2060.

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

✉ milan.kvapil@fnmotol.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 13. 3. 2016

Přijato po recenzi 18. 3. 2016

