viac článkov

Význam neurotropních vitaminů v prevenci a adjuvantní terapii periferní neuropatie

Zverejnené: 1. mája 2024 | Autor: Mgr. Ondřej Šimandl



Periferní neuropatie představuje jedno z nejčastějších neurologických onemocnění periferního nervového systému. Postihuje asi 2,4 % populace, s věkem pak její prevalence dále narůstá. Možnosti farmakoterapie jsou do značné míry omezené a její efektivita individuální. Naproti tomu suplementace neurotropními vitaminy, které podporují funkci neuronů a přispívají k jejich ochraně a regeneraci, představuje u těchto pacientů nadějnou možnost prevence i adjuvantní terapie. Přesto, že diagnostika i léčba periferní neuropatie patří do rukou lékaře, lékárník může sehrávat velmi důležitou roli v prescreeningu i péči o tyto pacienty.

PERIFERNÍ NEUROPATIE

Periferní neuropatie patří mezi nejčastější neurologická onemocnění. Její prevalence v obecné populaci dosahuje dle aktuálních dat asi 2,4 %, přičemž od páté dekády života její prevalence dále narůstá a dosahuje v těchto věkových kategoriích až k 8 % (1).

Významnou subpopulaci pacientů trpících periferní neuropatií tvoří diabetici. U těchto pacientů představuje neuropatie, zejm. v podobě distální symetrické senzomotorické polyneuropatie, méně často pak ve formě autonomní / vegetativní neuropatie, nejčastější pozdní komplikaci diabetu. Nejméně u pětiny diabetiků postižených neuropatií se setkáváme s její algickou formou – neuropatickou bolestí (2).

Podílet se na rozvoje periferní neuropatie, jejímiž základními mechanismy jsou axonální poškození a demyelinizace nervových vláken, případně kombinace obou těchto patologických dějů, mohou příčiny (3, 4):

- metabolické, např. *diabetes mellitus,*
- endokrinní, např. *thyreopatie,*
- nutriční, např. *malnutrice vč. deficitu neurotropních vitaminů*, *užívání megadávek pyridoxinu, selenu či zinku,*
- toxické, např. *olovo*, *pesticidy*, *alkohol*, *některá léčiva* (např. *taxany*, *cyklosporin B*, *fluorochinolony*, *nitrofurantoin*, *statiny*, *amiodaron*, *amitriptylin*),
- zánětlivé, např. *neuroborelióza*, *chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie,*
- úrazy a paraneoplastické procesy,
- vrozené vady, např. *Charcot-Marie Toothova nemoc.*

Dle funkčního typu vláken, u nichž došlo k poškození, se pak manifestují konkrétní symptomy neuropatie. V případě poškození motorických vláken dochází často k oslabení svalové síly, respektive k svalové slabosti. Při poškození senzitivních vláken často pacienti popisují potíže typu parestezie (*porucha smyslového vnímání, která se projevuje jako brnění, mravenčení, svědění či pálení na kůži*), alodynie (***stav, kdy bolest vyvolá i podnětem za normálních okolností nebolestivý***) nebo dysestezie (*poruchy vnímání dotyků*) či úplnou ztrátu čití. U pacientů s autonomní neuropatií se v klinické praxi můžeme setkat například s potížemi typu poruch pocení, ortostatické hypotenze, gastroparézy, poruch evakuace močového měchýře či u mužů s erektilní dysfunkcí (2, 4).

Farmakologická léčba neuropatie, zejm. pak neuropatické bolesti, je do značné míry obtížná. Standardně používaná analgetika v terapii neuropatické bolesti nejsou takřka účinná (2). Svůj potenciál však mohou, především nesteroidní antiflogistika (*diklofenak*, *naproxen*, *indometacin*) (3), nalézt v situaci, kdy se na rozvoji neuropatické bolesti podílí zejména zánětlivá složka, vč. akutního vertebrogenního algického *syndromu* (5).

Přesto, že na nadnárodní úrovni neexistuje jednotný doporučený postup, jak přistupovat k farmakoterapii periferní neuropatie, do značné míry je farmakoterapeutická strategie u různých doporučení blízká.

Mezi léčiva první volby indikovaná v terapii neuropatické bolesti patří antikonvulziva *pregabalin* a *gabapentin*, dále tricyklické antidepresivum *amitriptylin* a moderní duální antidepresiva *duloxetin* a *venlafaxin* náležící do skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (3, 4). Druhou linii terapie pak představují opioidy vč. tramadolu.

V terapii neuropatie se rovněž můžeme setkat, dle zvažované etiologie onemocnění, mimo jiné s podáváním dalších antiepileptik (např. *lamotrigin*, *valproát*), kortikosteroidů, myorelaxancií či topickou aplikací *kapsaicinu* či *lokálních anestetik* (3, 6). Specifickou molekulou je pak *kyselina thiooktová*, která je pro svou významný antioxidační účinek indikovaná u pacientů s diabetickou polyneuropatií (2, 3). V případě adjuvantní terapie lze

zvažovat i podávání rovněž antioxidačně působícího vitaminu E (*tokoferol*) či neurotropních vitaminů skupiny B (*thiamin*, *pyridoxin*, *kobalamin*), které přímo přispívají k fyziologické funkci nervové tkáně, chrání ji a podporují její regeneraci.

Z klinického pohledu je nutné připomenout několik pro praxi důležitých souvislostí s dávkování léčiv při terapie neuropatie (7):

- terapie je obvykle zahájena nízkými dávkami léčiva a postupně dochází, dle terapeutického účinku a tolerance léčby pacientem k navyšování dávky léčiva (např. *v případě pregabalinu lze denní dávku již v počátku rozdělit do 2-3 dílčích, naopak v případě amitriptylinu je celá dávka podávána 1x denně večer*),
- účinnost terapie je nutné průběžně monitorovat a hodnotit její efektivitu, obvykle v intervalu 4 – 8 týdnů,
- v případě přítomnosti renální či hepatální insuficience je nutné redukovat dávky některých léčiv (např. *pregabalinu*, *gabapentinu* či *duloxetinu*).

Kombinační terapie léčiv indikovaných v terapii neuropatie patří, je-li vůbec zvažována, do rukou zkušeného lékaře (2, 7). Důležité je rovněž respektovat možné kontraindikace, lékové interakce a riziko potencionálních nežádoucích účinků spojených s jejich užíváním.



NEUROTROPNÍ VITAMINY

Jak již bylo uvedeno výše, významné místo v podpoře fyziologické funkce, ochraně a regeneraci nervové tkáně sehrávají tzv. neurotropní vitaminy, kam řadíme vitamin B1 (*thiamin*), vitamin B6 (*pyridoxin*) a vitamin B12 (*kobalamin*).

Tyto vitamíny jsou pro lidský organismus esenciální a musíme je proto přijímat, v ideálním případě, ve formě pestré vyvážené stravy. Zejména pak v případě vitaminu B12 je důležité, aby součástí našeho jídelníčku byl dostatek kvalitních potravin živočišného původu (9). Tento vitamín je totiž v rostlinné stravě přítomen jen ve velmi omezeném množství (např. *luštěniny*) a její výhradní konzumace tak nemůže pokrýt potřeby lidského organismu v oblasti saturace vitaminem B12.

Thiamin sehrává významnou roli zejm. v energetickém metabolismu, tedy metabolismu sacharidů a mastných kyselin (8). Pyridoxin plní funkci koenzymu řady transamináz a dekarboxyláz, sehrává tak významnou roli zejm. v syntéze a metabolismu aminokyselin. Společně s dalšími vitaminy skupiny B, včetně kobalaminu, se podílí na syntéze hemu. Mezi jeho další funkce patří i role v procesu odbourávání glykogenu (8).

Poslední z výše jmenovaných neurotropních vitaminů – kobalamin, vstupuje ve formě koenzymu do metabolismu mastných kyselin, podílí se na syntéze aminokyselin, nukleových kyselin a hemu. Významně tak mj. ovlivňuje erytropoézu (8).

Z pohledu přínosu neurotropních vitaminů na funkci, ochranu a regeneraci nervové tkáně je nutné upřesnit význam jednotlivých vitaminů (8, 9, 10, 11):

- thiamin zajišťuje energetické potřeby neuronů a plní funkci lokálně antioxidačně působící látky (12)

(*doporučená denní dávka: 1,1 mg; terapeutická dávka: 50 – 150 mg; zásoba organismu: 4 – 10 dnů*),

- pyridoxin podporuje syntézu neurotransmiterů, zejm. kyseliny gama-aminomáselné, serotoninu a dopaminu, nutných pro fyziologickou neuroinhibiční regulaci, a společně s thiaminem pak přispívají k inhibici nadměrného uvolňování, ve vyšších koncentracích neurotoxicky působícího, glutamátu (13)

(*doporučená denní dávka: 1,4 mg; terapeutická dávka: 10 – 400 mg; zásoba organismu: 2 – 6 týdnů*),

- kobalamin podporuje syntézu myelinu, a tedy i udržení či regeneraci myelinových pochev nutných pro rychlé a správné šíření nervových vzruchů, dále jsou mu připisovány antiapoptotické účinky a schopnost upregulace některých neurotrofických faktorů (14)

(*doporučená denní dávka: 2,5 µg; terapeutická dávka: 1000 µg; zásoba organismu: 2 – 5 let*).

Deficit těchto vitaminů, který má díky vzájemné provázanosti všech těchto látek v řadě biochemických procesů charakter polydeficitu, může mít pro zdraví člověka významný klinický dopad (8, 10).

Mírná hypovitaminóza může být doprovázena spíše nespecifickými symptomy, jako je např. *únava* či *podrážděnost*, a posléze, při prohloubení deficitu jsou následně manifestovány pro danou hypovitaminózu specifičtější symptomy (8). V případě thiaminu je to např. *nesoustředěnost*, *úzkost* až *depresivita*. U pacientů s klinicky významným deficitem pyridoxinu se můžeme setkat se *svalovou slabostí* či *ztrátou chuti k jídlu*. A konečně, v případě kobalaminu to jsou nejen neurologické projevy (zejm. *parestezie*, *dysestezie*) karence tohoto vitaminu, ale rovněž potíže psychiatrického charakteru (např. *deprese* a *oslabení kognitivních funkcí*) či megalobastová *perniciózní anémie* nebo *glositida* (8).

Ještě do nedávné doby nebylo předpokládáno, že by se u jedinců žijících v průmyslově vyspělých zemích s dobrou dostupností širokého spektra potravin, mohla rozvinout klinicky významná hypovitaminóza, a to ani

v případě kobalaminu. Přesto existuje celá řada subpopulací jedinců / pacientů, kteří jsou tímto deficitem ohroženi více, než jiní (8, 15, 16):

- senioři (*malabsorpce a malnutrice z důvodu mj. poruchy prokrvení splanchniku a přítomnosti atrofické gastritidy*),
- pacienti s chronickým gastrointestinálním onemocněním (*atrofická gastritida, celiakie, idiopatické střevní záněty, syndrom dráždivého tračníku, bariatrické výkony, stav po resekci terminálního ilea*),
- pacienti s chronickým jaterním či renálním onemocněním a pacienti dialyzovaní,
- pacienti užívající některá léčiva (*metformin, inhibitory protonové pumpy, aminosalyciláty, hormonální antikoncepce, isoniazid*),
- malnutrice, veganství, konzumace alkoholu a nadměrný příjem sacharidů.

Velký význam je v této souvislosti kladen zejm. na dostupnost a vstřebatelnost kobalaminu. Přesto, že jeho zásoba v těle (*játra > svalovina*) může pokrýt dle různých autorů 2 – 5 let potřeb lidského organismu, v důsledku stárnutí a zejm. přítomnosti různých rizikových faktorů (*malabsorbce*, *onemocnění*, *medikace* či *stravovací návyky*) se jeho deficit rozvinout může, a pak je nezbytně nutná jeho suplementace (8).

Saturace potřeb organismu a jeho suplementace by měla být v klinické praxi realizována formou registrovaných léčivých přípravků, u nichž je garantován obsah účinné látky, její účinnost i bezpečnost. Naproti tomu suplementace jakékoli látky z důvodu jejího klinického nedostatku v organismu nemá být nikdy prováděna prostřednictvím doplňků stravy.

Aby mohl být účinek kobalaminu plně v organismu rozvinut, je nezbytně nutné, aby došlo k jeho dostatečnému vstřebání. Za fyziologických okolností je kobalamin, který se naváže na tzv. vnitřní faktor produkovaný parietálními buňkami žaludeční sliznice, vstřebáván v terminálním ileu prostřednictvím cubulinových receptorů. Zde je uvolněn z vazby na vnitřní faktor a následně, po vazbě na transkobalamin, transportován do jater a poté do dalších tkání (8).

Přesto, že je tento proces velmi efektivní, je možné takto vstřebat asi jen 2,5 µg kobalaminu na porci. Absorpce formou aktivního transportu popsaného výše však může být významně oslabena v důsledku řady onemocnění gastrointestinálního traktu či farmakoterapie. Kromě terapie inhibitory protonové pumpy to rovněž může být dlouhodobá léčba metforminem, který mj. negativně ovlivňuje schopnost vazby komplexu kobalaminu a vnitřního faktoru na cubulinové receptory, či přímo **snižuje sekreci vnitřního faktoru, který kobalamin chrání při průchodu gastrointestinálním traktem** (8)**.**

V případě selhání aktivního transportu, který je sice velmi efektivní, ale saturabilní, je vhodné zvažovat jiné způsoby absorpce kobalaminu z gastrointestinálního traktu. Je jím pasivní difúze, tedy proces, který je sice jen málo efektivní – takto se vstřebá maximálně 1 – 2 % podané dávky, ale není významně limitován přítomností specifických látek či struktur na úrovni gastrointestinálního traktu (9). Podmínkou je však podání dostatečně vysoké dávky kobalaminu, v tomto případě až ve výši 1000 µg (17).

Má-li být tedy saturace kobalaminem u pacienta s jeho deficitem úspěšně realizována, pak je nezbytně nutné:

- volit registrovaný léčivý přípravek nikoli doplněk stravy,
- zvážit způsob podání: historicky zakořeněné podávání ve formě intramuskulárních injekcí je vhodné u kriticky nemocných pacientů či pacientů s výrazným deficitem kobalaminu alespoň v počáteční fázi, jinak lze zvážit perorální podání kobalaminu v dostatečné dávce, jejíž účinnost je dle klinických studií srovnatelná s aplikací parenterální (17),

- podat dostatečně efektivní dávku nutnou pro zajištění dostatečné saturace organismu: parenterální podání v dávce 1000 µg v režimu odpovídajícímu doporučení uvedeném u konkrétního registrovaného léčivého přípravku (9),

nebo zvolit formu perorální, kdy je v prvních 2 měsících saturace podáváno 1000 µg 1x denně a od 3. do 12. měsíce pak následně 1000 nebo 2000 µg kobalaminu 1x týdně v závislosti na výchozí sérové koncentraci tohoto vitamínu v těle pacienta stanovené v době saturace (17).

Otázka volby dávkového schématu a způsobu podávání se dle různých doporučení může lišit. V případě perorální saturace kobalaminu v režimu uvedeném výše je vycházeno z výsledků studie *Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 deficiency in primary care a pragmatic randomised, non-inferiority clinical trial (OB12)* uveřejněné v roce 2020 v americkém odborném periodiku *BMJ Open*, s jejímiž závěry se ztotožňuje i řada evropských odborníků (17).

FARMACEUTICKÁ PÉČE O PACIENTA S PERIFERNÍ NEUROPATIÍ

Rolí farmaceutických asistentů a zejména farmaceutů v péči o pacienty s periferní neuropatií spočívá zejm. v průběžné revizi farmakoterapie a monitorování výskytu možných nežádoucích účinků a analýzy případných lékových interakcí nejen mezi současně užívanými léčivými přípravky, ale např. i doplňky stravy či potravinami, které pacient pravidelně konzumuje.

Nezanedbatelná je i role odborného personálu lékáren v podpoře adherence pacienta k léčbě vč. vyvracení mýtů či nepřesností spojených nejen s farmakoterapií indikovanou v léčbě neuropatické bolesti, ale i neurotropních vitaminů. Mezi ně například patří mýtus, že osoby, které konzumují pestrou a vyváženou stravu nejsou ohroženy deficitem kobalaminu nebo že je naopak možné podávat tento vitamin v rámci saturační léčby pouze ve formě intramuskulárních injekcí.

Nelze opomenout význam farmaceutů a farmaceutických asistentů ani v rámci prescreeningu pacientů s periferní neuropatií, se kterými se můžeme setkat nejen za tárou, ale i v rámci různých odborných konzultací. Pacientům popisujícím symptomy, které by mohli nasvědčovat přítomnosti periferní neuropatie, je vhodné doporučit brzkou návštěvu lékaře, který určí správnou příčinu pacientových potíží a zvolí odpovídající léčbu, která může odvrátit progresi a rozvoj komplikací spojených s daným onemocněním a přispět tak k udržení, resp. zlepšení, kvality života postiženého. Stejně tak doporučení adjuvantní suplementační terapie neurotropními vitaminy u této populace pacientů se jeví jako zcela racionální a přínosné.

Text vznikl s podporou společnosti Procter & Gamble Health Czech Republic s.r.o.

Ondřej Šimandl [1,2]

[1] EUC Lékárna, Poliklinika Malešice, Praha

[2] Ústav farmakologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Použitá literatura:

1. *England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. The Lancet 2004; 363: 2151–2161.*
2. *Doporučený postup diagnostiky a léčby diabetické neuropatie (2016). Česká diabetologická společnost*
3. *Ambler Z, Bednařík J, Keller O. Doporučený postup pro léčbu neuropatické bolesti. Česká neurologické společnost*
4. *Ehler E. Periferní neuropatie v ambulantní praxi. Neurol. Pro praxi 2009; 10(1): 32-36.*
5. *Bednařík J, Ambler Z, Opavský J et al. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti (verze 1.0). Národní referenční centrum. 2011.*
6. *Hakl M. Léčba neuropatické bolesti. Med. praxi 2019; 16(3): 148–152.*
7. *Rajdová A, Vlčková E. Farmakoterapie neuropatické bolesti v dospělém věku. praxi. 2020; 21(5): 373-377.*
8. *Kasper H. Výživa v medicíně a dietetika. Praha: Grada, 2015. ISBN 978-80-247-4533-6.*
9. *Souhrn údajů o léčivém přípravku vybraných HVLP [online]. Státní ústav pro kontrolu léčiv – Databáze léků. [cit. 2024-03-25]*
10. *Baltrusch S, Cao DY. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. Online. BioMed Research International. 2021, s. 1-9.*
11. *Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. Biomed Res Int. 2021.*
12. *Gibson GE, Zhang H. Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration. Neurochem Int. 2002; 40(6): 493-504.*
13. *Wang XD, Kashii S, Zhao L et al. Vitamin B6 protects primate retinal neurons from ischemic injury. Brain Res. 2002; 940(1-2): 36-43.*
14. *Liao WC, et al. Methylcobalamin, but not methylprednisolone or pleiotrophin, accelerates the recovery of rat biceps after ulnar to musculocutaneous nerve transfer; 2010; 171(3): 934-949.*
15. *Briani Ch, Torre ChD, Citton V et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. Nutrients. 2013 Nov 15;5(11):4521-39.*
16. *Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013; 368(21): 2041-2.*
17. *Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor, Cura-Gonzalez I. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). BMJ Open. 2020; 10(8): e033687.*