

Léčba DN

Z. Kadaňka, LF MU a FN
Brno

LÉČBA DIABETICKÉ NEUROPATIE

- ◆ 1. Dosáhnout normoglykemie
- ◆ 2. Léčba dle patogenetických mechanismů vzniku DN
- ◆ 3. Symptomatická léčba
- ◆ 4. Vyloučení rizikových faktorů a komplikací

Patogeneza DN

- ◆ Polyolová cesta
- ◆ Mikrovaskulární porucha
- ◆ Konečné produkty glykace

Polyolová cesta

- ◆ Glukóza slouží k tvorbě energie (Krebsův cyklus)
- ◆ Většina buněk potřebuje k získání glukózy inzulin (mimo ledvin, retiny a NS)
- ◆ Příjem glukózy do nervu je nezávislý na insulinu
- ◆ Nadbytečná glukóza nevstupuje do K. cyklu (není další energie třeba), ale prochází polyolovou cestou
- ◆ Nadbytek glukózy v nervu
- ◆ Polyoly jsou cukrové alkoholy, vznikají redukcí aldoláz a ketóz
- ◆ Jsou důležité osmolyty a prekurzory membránových komponent
- ◆ Polyolová cesta zvl. u nižších forem života (kvasinky, houby)- u savců jen v sem. váčcích, čočce a nervové tkáni
- ◆

Polyolová cesta

- ◆ Zpracování polyolovou cestou- zvl. za anoxie (katalyzováno R-A)>>sorbitol >>NADPH na NADP+ snížený efekt redox >> ruší aktivaci Na pumpy snižuje hladinu NO a glutationu a myoinositolu (zvl. důležitý pro funkci NS)>>snižuje vasodilataci >>chronická ischemie
- ◆ Sorbitol (i fruktóza) nepřestupuje membrány, kumuluje se v bb a také vede ke glykaci nitrogenů na proteinech (kolagen)- AGP (advanced glycation products)

Kyselina α -lipoová

- ◆ Izolována v r 1951 Reedem
- ◆ Původně klasifikována jako vitamin
- ◆ Mocný antioxidant (spolu s DHLA-oxidačně redukční pár)
- ◆ Působí v glykolytickém, energetickém cyklu
- ◆ Regeneruje další antioxidanty (vit. C, glutathion)
- ◆ Potraviny: ledviny, srdce, špenát, brokolice, brambory
- ◆ Způsob efektu u DN není znám

Gama-linolenová kyselina

- ◆ Koncentrát rybích olejů- „dobrý“ omega 6 tuk (inhibice TRX A2, cytotoxický efekt u ca a artritidy))
- ◆ Metabolismus nezbytných mastných kyselin
- ◆ Z gama-linolenové kyseliny k prostaglandinům a TRX je porušen >>porucha membrán, porucha membrán Ery, snížená PG E2 (mocný vazodilatátor)

DN- produkty pokročilé glykace a komplikace DM

- ◆ (Ahmed, 2007)
- ◆ Glykace bílkovin je důležitou příčinou jejich přirozené degradace
- ◆ **Časná glykace:** porucha lysinového bočního řetězce a N- terminál amino skupin
- ◆ Pozdní glykace: + arginin a cystein
- ◆ Metabolická dysfunkce cévních buněk vede ke vzniku metylglyoxalu, který destrukci bílkovin urychluje
- ◆ Vznik produktů pozdní glykace může být omezen pečlivým zvládnutím hyperglykemie a podáváním thiaminu a pyridoxinu
- ◆ Zvýšená exprese enzymů bránících vzniku glykace je možnou novou strategickou cestou

Konečné produkty glykace

- ◆ Usazují se v nervech >>porucha axonálního transportu >>zvyšuje se oxidativní stres

NGF

- ◆ Udržuje nervovou strukturu a napravuje poškozená místa
- ◆ Nízká hladina koreluje s tíží polyneuropatie

DN

- ◆ Nově přibývá informací o podílu poškození mitochondrií v neuronech senzitivních gangliích zadních kořenů
- ◆ U DM je poškozována DNA mitochondrií, jejich vnitřní a zevní membrána a pojivé proteiny, které udržují tvar a počet mitochondrií
- ◆ Hledají se cesty k přerušení tohoto patogenetického řetězce

THIOCTACID

- ◆ Dvojitě slepá- placebo kontrolovaná- randomizovaná-dvojitě slepá studie 181 pac. s DN (Rusko a Israel)
- ◆ 600- 1200-1800 mg p.o./den- **5 týdnů**
- ◆ Total symptom skóre: pokles o 4,9 bodů vs 2,9 (placebo) (51% vs 30%)- prakticky stejné ve všech skupinách dle dávky
- ◆ 600 mg denně optimum mezi efektem a NÚ (nausea, vomitus, vertigo)
- ◆ (Ziegler a spol.,2006)

Thioctacid

- ◆ 7 kontrolovaných randomizovaných studií- metaanalýza
- ◆ 600 mg Thioctacid/den i.v. po 3 týdny- výrazně zmenší potíže
- ◆ 1258 nemocných
- ◆ Thioctacid 600 mg p.o. po několika (4-7) měsících sníží potíže a zlepší vegetativní poruchy kardiální
- ◆ Probíhají další studie v USA
- ◆ Zkoušeno jako profylaktikum u migrény, léčba PDAT, obesity
- ◆ Popsán 1 případ inzulínového autoimunního syndromu (hypoglykémie)
- ◆ U krys snižuje produkci inzulínu a zvyšuje poruchu mitochondriálních funkcí, zvyšuje ochranu erythropoezy

Epalrestat u DN

- ◆ U DN je zvýšená aktivita reduktázy aldolázy
- ◆ Epalrestat - inhibitor reduktázy aldolázy
- ◆ 3 letá otevřená multicentrická randomizovaná kontrolovaná studie
- ◆ Epalrestat 50mg denně, kontroly po 6 měsících- 3 letá studie
- ◆ 289 DN a 305 kontrol
- ◆ Nakonec analyzováno 181 DN a 215 kontrol
- ◆ Výrazné snížení minim. latence F vlny, nezhoršilo se motorické vedení n.medianus a percepce vibrací, v kontrolní skupině se všechny tři parametry zhoršily (vedení n.med. rozdíl o 1,6 m/s). Lépe subjektivní hodnocení.
- ◆ Nebyl rozdíl v autonomních funkcích kardioaskulárních, klidové srdeční frekvenci a ršA
- ◆ NÚ: hodnoceno jen ve skupině epalrestatu- 8,8% jaterní a GIT
- ◆ Závěr je efektivní (zejména u nemocných s normoglykemií a bez angiopatie) a dobře tolerován
- ◆ Tesfaye, 2007, Sheffield, UK Hota N., 2006

LÉČBA DN

Alfa-lipoová kys.	Pozit. RCT, pokračují studie
Gama-linolenová	negat
BDNF	negativní
Epalrestat	Regist. V Jpn
Tolrestat	negativní
Ponalrestat	negativní
Zenarestat	negativní
Lidorestat	negativní
Fidarestat	Pozitivní, pokračují
Myoinositol	nejisté
ACE inhibitor	1 studie pozitivní

LÉČBA DN

- ◆ Ad 4- vyloučení alkoholu velký problém
- ◆ Hypertenze, kouření, viscerální obezita
- ◆ Pacient se diabetickou a nediabetickou polyneuropatií a současně kompresivním úžinovým syndromem na DKK- operace pozitivní efekt v obou skupinách- není silné doporučení.

Symptomatická léčba neuropatie

- ◆ Zajistit neklouzavou podlahu bez překážek
- ◆ Držadla a zábradlí
- ◆ Peroneální pásky, hole, berle
- ◆ Dostatečné osvětlení (zvl. v noci)
- ◆ Pevná obuv se zakrytými prsty, bez cizích, zraňujících těles
- ◆ Testování vody před koupáním (teploměr)
- ◆ Kontrolování dolních končetin- poranění ošetřit
- ◆ Zabránit nevhodným polohám končetin (ležení na loktech, přehozená noha přes nohu, flekční držení zápěstí)
- ◆ Nepodávat zbytečně analgetika

Bolestivá DN

Amitriptylin	25-150	++++
Imipramin	25-150	++++
Paroxetin	40	+++
Citalopram	40	+++
Gabapentin	900-1800	++
Pregabalin	150-600	++
CBZ	600	+++
Topiramát	3	++
Tramadol	50-400	+++
Oxycodon	10-60	++++

NOVÁ STUDIE 2006

- ◆ Biologické substance s neurotropním vlivem- efekt u diabetické polyneuropatie-
- ◆ NGF a GM1- jejich nedostatek- podíl na vzniku DN
- ◆ NGF – studie s neurčitými závěry (s.c. aplikace, velké NÚ)
- ◆ Monosialogangliosid GM1-MCC 257- p.o.
- ◆ MCC 257 zvyšuje aktivitu NGF, zlepšuje dysfunkci malých vláken a obsah subs. P v nervech v animálních studiích

Léčba diabetické neuropatie (guidelines AAN)

- ◆ Prevence a léčba:
- ◆ Normoglykemie
- ◆ Léčba bolesti: TAD, SSRI, gabapentin, phenytoin, lamotrigin, zonisamid, opioidy, tramal, NSAIDS, dekomprese nervů v úžinách (nedostatečný průkaz)
- ◆ Ostatní medikamentózní léčba - studie jen IV. třídy

◆ DĚKUJI

◆ V Brně 11.5.2007

Vaskulitidy

- ◆ **Primární:** polyarteritis nodosa, Wegenerova granulomatóza, sy Churg-Straussově
- ◆ **Sekundární:** při onemocnění pojiva: RA, po medikaci, při malignitách, při infekcích
- ◆ **NSVN:** nesystémová vaskulitická neuropatie (vzácně)
- ◆ **Klinicky:** infarkty periferních nervů s walleriánskou degenerací

Vaskulitidy

- ◆ **Dg:** známá systémová vaskulitida + mononeuropatie multiplex
- ◆ Většina nemocných však má: subakutní progresivní generalizovanou ale asymetrickou bolestivou senzomotorickou polyneuropatii
- ◆ Paraklinicky: vysoká FW, ANCA
- ◆ EMG: vícečetné mononeuropatie nebo splývavou axonální asymetrickou polyneuropatii
- ◆ U většiny je třeba biopsii, zvl. u NSVN

Vaskulitidy- léčba

- ◆ Kortikoidy + Cyklofosfamid (denně p.o. nebo pulzy)
- ◆ U NSVN: Prednison nebo prednison + CFF
- ◆ Jinak: azathioprin, methotrexat, IVIG, mycofenolat mofetil, plasmaferéza, rituximab- u intolerance CFF- ale velmi omezené zkušenosti
- ◆ (Gorson Kenneth, 2007)

Léčba vaskulitické neuropatie

- ◆ Retrospektivní studie
- ◆ 106 případů, 95 systémová vaskulitida a 11 NSVN
- ◆ 94 pac. kortikoidy
- ◆ 54 + CFF
- ◆ 17 ještě další lék
- ◆ 1 roční přežití 90%
- ◆ Z 9 zemřelých (věk $x=73$ let), 7 mělo CFF, 7 mělo těžkou systémovou vaskulitidu
- ◆ Neurologický relaps 10% (ve skupině prednison, jen jeden u CFF skupiny)
- ◆ Prognóza dobrá u 72%
- ◆ Doporučená léčba: Prednison + CFF
- ◆ Donaghy, 2007

Antidepresiva u neuropatické bolesti

- ◆ Desipramin- snižuje bolest, ale zhoršuje spánek
- ◆ SSRI (selektivní serotonin..) paroxetin, citalopram..malý efekt u DN
- ◆ SSNI (serotonin a noradrenalin RI)- venlafaxin a duloxetin- ale suprese REM a zvýšené probouzecí reakce
- ◆ Nejlépe působí amitriptylin- ale NÚ: denní sedace, přibývání na váze, srdeční arytmie a anticholinergní efekt

- ◆ V současné době probíhá studie-escitalopram (relativně nové antidepresivum) v léčbě neuropatických bolestí

Antikonvulsiva u neuropatické bolesti

- ◆ FDA schválila:
- ◆ CBZ u neuralgie trigeminu
- ◆ Gabapentin u PHN (postherpet.)
- ◆ Pregabalin u PHN a DN
- ◆ Gabapentin i pregabalin také zlepšuje spánek

BDNF

- ◆ Mezi mikroglíí a NS je nějaký vztah v nervové síti přenosu bolesti
- ◆ BDNF (brain-derived neurotrophic factor)
- ◆ Mikroglie způsobuje zvýšení Cl iontů v nervových buňkách
- ◆ To je zprostředkováno BDNF
- ◆ Hledá se cesta k jeho ovlivnění

Hepatitis C asociovaná inflamatorní polyneuropatie

- ◆ Polyneuropatie provází často hepatitis C a kryoglobulinemii
- ◆ 1 případ axonální PN léčen pegylovaným INF α -2a a ribavirinem
- ◆ Léčba úspěšná
- ◆ Pokles cryokritu, ale nedošlo k poklesu replikace viru
- ◆ V léčbě by se mělo pokračovat i přes chybění či zpoždění úpravy replikace viru
- ◆ Trebst et al., 2007

Neuropatie při hepatitidě C a kryoglobulinemii

- ◆ Neuropatie u kryoglobulinemie a hepatitidy C
- ◆ Kazuistika, axonální polyneuropatie
- ◆ INF α 2a + ribavirin
- ◆ Dobrý efekt, léčba dlouhodobá

Hladina vit. B12 ve stáří

- ◆ Loikas, 2007
- ◆ 1048 lidí, 65-100 let ve Finsku
- ◆ Nízká hladina < 150 pmol/l....**6,1%**
- ◆ Hraniční hladina >150 a < 250 pmol/l...**32%**
- ◆ **Rizika:** Muži OR:1,9; věk >75 let OR:2,2; nepití mléka OR:2,3

LÉČBA ALKOHOLOVÉ NEUROPATIE (1)

- ◆ Vitamin B1 a ac. folicum
- ◆ Fyzikální terapie a ortézy
- ◆ Analgetika: ASA, Ibuprofen, acetaminofen
- ◆ Antidepresiva, DPH, CBZ, Gabapentin
- ◆ Spec. úprava lůžka- přikrývka se nedotýká bolestivých nohou- může u někoho pomoci

LÉČBA ALKOHOLOVÉ NEUROPATIE (2)

- ◆ Úprava arteriální hypotenze (fludrocortison, pružné punčochy, dostatek soli)
- ◆ Úprava zpomalené peristaltiky GIT
- ◆ Úprava močení (manuální vyprazdňování, cévkování, betanechol)
- ◆ Zábřana poranění končetin (kontrola teploty vody, časté měnění ponožek, kontrola vnitřku bot)
- ◆ Léčba alkoholismu (psychiatrická)
- ◆ Léčba musí být dlouhodobá

Maprotilin vs amitriptylin v léčbě bolestivé diabetické a nediabetické polyneuropatie

- ◆ Hypotéza: co působí analgeticky- serotonin nebo noradrenalin?
- ◆ Amitriptylin (smíšený efekt- silný re-uptake inhibitor 5-HT+slabší noradrenerg.) Maprotilin (efekt silně noradrenergní)
- ◆ Dvojitě slepá, crossover, placebem kontrolovaná studie, 4 týdny, 1 týden wash-out
- ◆ Dávka 75 mg
- ◆ Výsledky: A/M/P 22/33...14/33..8/33 (bez vlivu, zda diabetes nebo non-diabetes)
- ◆ V obou skupinách časté NÚ, 5 muselo přerušit
- ◆ Efekt analgetický není závislý na odstranění depresí
- ◆ Stejný efekt jako u desipraminu, imipramin, clomipramin
- ◆ Nová SSRI antidepresiva se silným SSRI efektem mají slabší vliv na neuropatickou bolest
- ◆ (Wrethem, 1997)
- ◆ Desipramin- sice snižuje bolest, ale zhoršuje spánek

DN

- ◆ Ad 2. probíhá řada studií
- ◆ Dostupná α -lipoová kyselina (Thioctacid)- (několik zemí) a epalrestat (inhibitor aldolázy reduktázy) v Japonsku, gamma-linolenová kyselina a NGF -výsledky zatím nepřesvědčivé, marginální
- ◆ Ad 3. Nověji duloxetin a pregabalin- ale léčba stále zůstává obtížným problémem, řada nemocných má jen částečný nebo žádný efekt (nutnost komplexního přístupu včetně psychoterapie)- jen 1/3 nemocných dosáhne redukci bolesti o 50% a více. Někdy nutno opioidy.
- ◆ **Duloxetin**- duální serotonin a noradrenalin re-uptake inhibitor n(1-2x 60 mg denně)- 1 vs 2x denně neprokázán rozdíl v efektu
- ◆ Duloxetin= Ariclaim, Cymbalta, Xeristar, Yentreve (preparáty)
- ◆ NÚ: nauzea, ospalost, únava, zácpa