

Jak kyanokobalamin se svými druhy diabetickou neuropatií zkontroloval aneb význam neurotropních vitaminů v prevenci a adjuvantní terapii diabetické neuropatie pohledem farmaceuta

Mgr. Ondřej Šimandl

EUC Lékárna, Poliklinika Malešice, Praha

Ústav farmakologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Diabetická neuropatie, zejména pak symetrická distální senzitivně-motorická polyneuropatie, představuje jednu z nejčastějších pozdních komplikací diabetu. Její prevalence se dle různých statistik pohybuje v obecné populaci diabetiků mezi 10–50 %. S délkou trvání onemocnění a zejména mírou jeho dekompenzace v průběhu času pak její prevalence dále narůstá. Možnosti farmakoterapie jsou v případě tohoto onemocnění do značné míry omezené a její efektivita i tolerance pacientem 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.

Klíčová slova: neurotropní vitaminy, periferní neuropatie, diabetes mellitus.

How cyanocobalamin and its species tamed diabetic neuropathy or the importance of neurotropic vitamins in the prevention and adjuvant therapy of diabetic neuropathy from the perspective of a pharmacist

Diabetic neuropathy, especially symmetrical distal sensory-motor polyneuropathy, is one of the most common late complications of diabetes. According to various statistics, its prevalence in the general population of diabetics is between 10–50 %, with the duration of the disease and, in particular, the degree of its decompensation over time, its prevalence continues to increase. The possibilities of pharmacotherapy in the case of this disease are largely limited, and its effectiveness and tolerance by the patient are individual. In contrast, supplementation with neurotropic vitamins, which support the function of neurons and contribute to their protection and regeneration, represents a promising possibility for prevention and adjuvant therapy in these patients.

Key words: neurotropic vitamins, peripheral neuropathy, diabetes mellitus.

Diabetická neuropatie

Diabetická neuropatie (DN) představuje jednu z nejčastějších pozdních komplikací diabetu, a to nezávisle na jeho typu. Je rovněž významným rizikovým faktorem pro rozvoj syndromu diabetické nohy.

Prevalence DN v obecné populaci diabetiků dosahuje dle aktuálních dat 10–50 %, dle některých autorů, v závislosti na délce trvání primárního onemocnění, i 90 % (1, 2, 3).

Dělení DN dle distribuce na subtypy – např. distální symetrickou polyneuropatii (nejčastější forma DN postihující až 50 % diabetiků), radikulopatie, mononeuropatie diabetickou či kardiovaskulární autonomní neuropatii s příslušnou symptomatologií (Obr. 1)

dle některých autorů, v závislosti na délce trvání primárního onemocnění, i 90 % (1, 2, 3).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

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

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: **Med. Praxi.** 2024;21(3):162-169

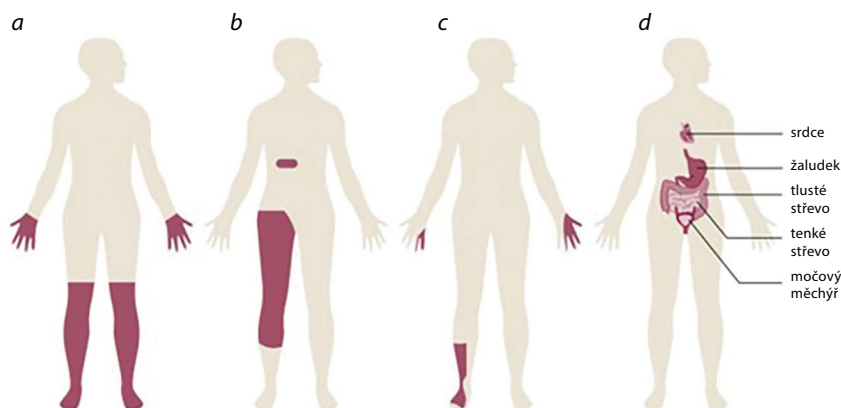
<https://doi.org/10.36290/med.2024.021>

Článek přijat redakcí: 15. 5. 2024

Článek přijat k tisku: 3. 6. 2024

Mgr. Ondřej Šimandl

ondrej.simandl@euc.cz

Obr. 1. Subtypy diabetické neuropatie dle lokalizace (3; volně převzato)

a: distální symetrická polyneuropatie; b: radikulopatie; c: mononeuropatie; d: diabetická / kardiovaskulární autonomní neuropatie

Tab. 1. Možné etiopatogenetické příčiny podílející se na rozvoji periferní neuropatie (výběr) (4)

Metabolické a endokrinní onemocnění	
■ diabetes mellitus	■ jaterní onemocnění, porfyrie
■ tyreopatie	■ uremie, chronická dialýza
Nutriční faktory	
■ malabsorpce, malnutrice	■ deficit neurotropních vitaminů
Toxické vlivy	
■ alkohol	■ arsen, olovo, rtuť, thalium
■ léčiva (viz Tab. 2)	■ organofosfáty, pesticidy
Autoimunitní onemocnění	
■ Guillain-Barré syndrom	■ kryoglobulinemie
■ chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie	■ vaskulitidy
Infekční onemocnění	
■ herpetické viry	■ Lymeská borelióza
■ Epstein-Barr virus	■ záškrt
■ HIV-AIDS	
Systémová onemocnění pojiva	
■ revmatoidní artritida	■ sklerodermie
■ systémový lupus	
Paraneoplastické děje	
■ karcinomy, solidní nádory	■ lymfom, mnohočetný myelom
Traumata	
■ komprese nervu	■ mechanické poranění nervu
Vrozené vady	
■ Charcot-Marie-Tooth choroba	■ Fabryho nemoc
■ Tangierská nemoc	

má svůj diagnostický i klinický význam (3). Pro potřeby tohoto sdělení je však klíčové dělení dle etiopatogeneze a charakteru postižení nervové tkáně.

Diabetická neuropatie představuje klinicky velmi heterogenní skupinu poruch postihujících nejen periferní, ale též autonomní nervová vlákna, a to včetně nervových vláken hlavových nervů. K tomu může dojít z důvodu axonální léze, tedy porušení neuronálního vlákna (axonální neuropatie), nebo z důvodu demyelinizačního procesu na této úrovni, kdy dochází k poruše vedení vzruchu nervovým vláknem (demyelinizační neuropatie). U pa-

cientů s chronickou či závažnou neuropatií se tyto dva mechanismy nezdírá, kdy kombinují – v tomto případě pak hovoříme o neuropatii smíšené.

Přesto, že **příčiny** rozvoje DN nejsou doposud jednoznačně známy, kromě samotné hyperglykemie a jí aktivované polyolové cesty, neenzymatické glykace makromolekul, včetně neuronálních proteinů, je to rovněž oxidační stres, zvýšení aktivity proteinkinázy C či porucha metabolismu esenciálních mastných kyselin (2). Diskutován je též význam negativního vlivu hyperglykemie na nutrici neuronů prostřednictvím mikroangiopatie, a v nepo-

slední řadě též negativní vliv farmakoterapie metforminem na deficit neurotropních vitaminů, zejm. pak vitaminu B₁₂ – viz níže.

Diabetická neuropatie je obvykle stanovována jako diagnóza *per exclusionem*, proto je jistě vhodné připomenout, že riziko rozvoje či progresu periferní neuropatie (PN) může být potencováno celou řadou dalších patologických stavů (Tab. 1) či užíváním řady léčiv (Tab. 2).

Některá z těchto léčiv poškozují neurony přímo, jiná vyvolávají imunitní reakci vedoucí k zánětlivému poškození nervové tkáně na různých anatomických úrovních (4). Často o riziku rozvoje PN v důsledku neurotoxického působení léčiva rozhoduje jeho dávka kumulativní, nikoli jednorázové podání.

Symptomatologie DN je velmi pestrá.

Do značné míry o jejím charakteru rozhoduje míra a rozsah poškození nervové tkáně a zejm. typ postižených vláken s ohledem na jejich funkci (2, 5, 6). V případě poškození motorických vláken dochází často k oslabení svalové síly, respektive ke svalové slabosti. Při poškození senzitivních vláken pacienti popisují potíže typu parestezie (porucha smyslového vnímání, která se projevuje jako brnění, mravenčení, svědění či pálení na kůži), alodynii (stav, kdy bolest vyvolá i podnět za normálních okolností nebolestivý) nebo dysestezie (poruchy vnímání dotyků) či úplnou ztrátu citu.

U pacientů s autonomní neuropatií se v klinické praxi můžeme setkat například s potížemi typu poruchy pocení, ortostatické hypotenze, gastroparézy, poruchy evakuace močového měchýře či u mužů s erektilní dysfunkcí.

Diagnostika DN se opírá zejména o anamnézu a klinická vyšetření vč. fyzikálního vyšetření, biochemické analýzy vzorku krve a elektromyografie. Cílem tohoto textu však není detailně popisovat proces diagnostiky PN, která vychází primárně ze vzájemné spolupráce mezi diabetologem a neurologem (2, 5).

S projevy DN je spojována též **neuropatická bolest** (NB) přesahující svým charakterem a intenzitou výše uváděné symptomy. Její prevalence u diabetiků může přesahovat i více než 25 % (3, 7).

Farmakologická léčba DN, a zejm. pak NB, je do značné míry obtížná – její účinnost

Tab. 2. Léčiva s potenciálem neurotoxického působení na úrovni periferního nervového systému (výběr) (4)

Cytostatika	
■ vinca-alkaloidy	■ chlorambucil
■ taxany	■ bortezomib
■ deriváty platiny	
Imunosupresiva a antirevmatika	
■ takrolimus	■ leflunomid
■ cyklosporin B	
Antiinfektiva	
■ fluorochinolony	■ nitrofurantoin
■ metronidazol	■ linezolid
■ kolistin	■ isoniazid
■ tenofovir	■ etambutol
Léčiva používaná v léčbě kardiovaskulárních onemocnění	
■ statiny a fibráty	■ amiodaron
■ inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu	
Neuropsychotropní látky	
■ amitriptylin ¹	■ fenytoin ¹
Varia	
■ pyridoxin ²	■ selen, zinek ²

1: paradox – léčivo je též indikováno v terapii periferní neuropatie / neuropatické bolesti; 2: neurotoxicita je spojena s dlouhodobým užíváním supratherapeutických dávek

Tab. 3. Léčiva indikovaná v terapii neuropatické bolesti (výběr) (4, 5)

Léčiva 1. volby	
■ pregabalin / gabapentin	■ amitriptylin
■ duloxetin / venlafaxin	
Léčiva 2. volby	
■ tramadol samostatně nebo v kombinaci s paracetamolem	■ opioidy (morfin, fentanyl, oxykodon)
Léčiva 3. volby	
■ karbamazepin	■ fenytoin
■ dextromethorfan	■ kyselina thioktová (u bolestivé diabetické polyneuropatie)

i tolerance pacientem se do značné míry u jednotlivých pacientů liší (5, 7).

Standardně používaná **analgetika** v terapii DN, resp. NB, nejsou často účinná. Potenciál nesteroidních antiflogistik typu ibuprofenu, naproxenu či indometacinu lze však využít v situaci, kdy se na rozvoji NB podílí zejména zánětlivá složka (5).

Přesto, že na nadnárodní úrovni neexistuje jednotný doporučený postup, jak přistupovat k farmakoterapii u pacientů s PN, nebo přesněji s NB, do značné míry je farmakoterapeutická strategie v různých doporučeních blízka. Tabulka 3 uvádí v přehledu českou variantu farmakoterapeutické strategie u bolestivé polyneuropatie, a to včetně diabetické polyneuropatie doprovázené periferní diabetickou neuropatickou bolestí.

Jako snahu o určité farmakoterapeutické sjednocení lze vnímat metodické pokyny vydané Evropskou federací neurologických společností (EFNS; European Federation of Neurological Societies) již v roce 2006, které jsou průběžně aktualizovány dle principů

medicíny založené na důkazech – naposledy v roce 2010 (8).

Mezi léčiva první volby indikovaná v terapii NB obecně patří antikonvulziva **pregabalin** a **gabapentin**, charakterem svého působení náležící mezi modulátory $\alpha 2\delta$ podjednotky kalciových kanálů, dále tricycklické antidepresivum **amitriptylin** a moderní duální antidepresiva **duloxetin** a **venlafaxin** (tč. v tuzemsku indikace off-label) náležící do skupiny **selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu** (1, 5). Druhou linií terapie pak představují opioidy vč. **tramadolu**, **fentanylu**, **oxykodonu**, **tapentadolu** a dalších.

V terapii neuropatie se rovněž můžeme setkat, dle zvažované etiologie onemocnění, mimo jiné s podáváním dalších antiepileptik (např. lamotrigin, valproát), kortikosteroidů, myorelaxancií či s topickou terapií kapsaicinem nebo lokálními anestetiky (1, 7). Specifickou molekulou je pak **kyselina thioktová**, která je pro svůj významný antioxidační účinek indikovaná u pacientů právě s DN (indi-

kace schválena pouze u diabetiků trpících diabetickou polyneuropatií) (1, 2). Mimo jiné jsou této molekule připisovány pozitivní účinky ve smyslu zlepšení citlivosti buněk k inzulinu (9).

V případě adjuvantní terapie lze zvažovat i podávání rovněž antioxidačně působícího vitamínu E (tokoferol) či zejména neurotropních vitamínů skupiny B (thiamin, pyridoxin, kobalamin), které přímo přispívají k fyziologické funkci nervové tkáně, chrání ji a podporují její regeneraci.

Je-li to možné, a příčina rozvoje neuropatie je známa, je nutné symptomatickou terapii rozšířit o **léčbu kauzální**, tedy terapii potíží vedoucích k rozvoji poškození nervové tkáně. V případě diabetiků, resp. DN, je to bezpochyby zlepšení kompenzace diabetu, ale též dyslipidemie a arteriální hypertenze (1), u alkoholiků abstinence od alkoholu (10), či u pacientů s klinicky významným deficitem neurotropních vitamínů jejich suplementace (10, 11). Nežádá-li se v klinické praxi můžeme setkat i s diabetiky, u nichž se jednotlivé kauzální příčiny vzájemně kombinují, pak je nutné vhodným způsobem intervenovat vůči každé z nich.

Opomenuta by neměla být ani odborná **rehabilitace** pod vedením zkušeného fyzioterapeuta (11).

Neurotropní vitamíny

Významnou roli v podpoře fyziologické funkce, ochraně a regeneraci nejen nervové tkáně sehrávají tzv. neurotropní vitamíny, kam řadíme **vitamin B₁** (*thiamin*), **vitamin B₆** (*pyridoxin*) a **vitamin B₁₂** (*kobalamin*) (11). Základní informace o těchto vitamínech uvádí tabulka 4.

Neurotropní vitamíny jsou pro lidský organismus esenciální. Pomineme-li schopnost střevních bakterií syntetizovat tyto vitamíny, ne však v dostatečně velkém množství potřebném pro zajištění potřeb lidského organismu, nelze opomenout fakt, že člověk není schopen sám neurotropní vitamíny syntetizovat a musí je proto přijímat **v ideálním případě formou pestré vyvážené stravy**. Zejména pak v případě vitamínu B₁₂ je důležité, aby součástí našeho jídelníčku byl **dostatek kvalitních potravin živočišného původu** (12, 13). Tento vitamin je totiž v rostlinné stravě přítomen jen ve velmi omezeném množství (např. luštění-

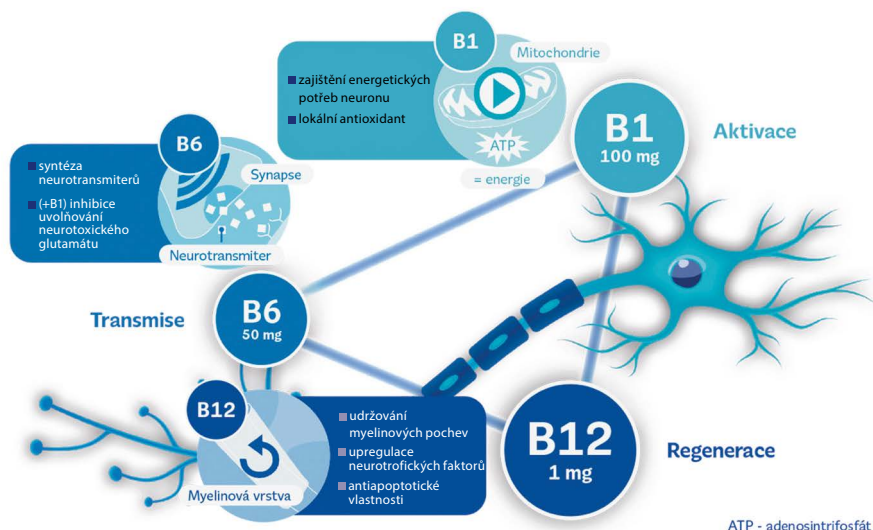
INZERCE

Tab. 4. Neurotropní vitaminy – základní informace (12, 13)

Vitamin	Zdroj	Funkce (zásoba organismu)	Projev deficitu	Doporučená denní dávka - Obvyklá terapeutická dávka
B ₁ (thiamin)	- pivovarské kvasnice; - luštěniny (fazole, sója); - ovesné vločky - mléko a ml. výrobky	- energetický metabolismus (sacharidy a mastné kyseliny) - podpora funkce nervového systému (4–10 dnů)	- nechutenství - celková únava a slabost - nespavost - nesoustředěnost, deprese, halucinace - poruchy vodního hospodářství - avitaminóza: beri-beri	1,1 mg - 50–150 mg
B ₆ (pyridoxin)	- mléko a ml. výrobky - vejce - vnitřnosti - luštěniny - zelený salát - cereálie	- koenzym transamináz a dekarboxyláz - metabolismus aminokyselin - tvorba hemu - odbourávání glykogenu - podpora funkce nervového systému (2–6 týdnů)	(často v kombinaci s deficitem dalších vitaminů skupiny B) - nauzea, zvracení, ztráta chuti k jídlu - dermatitida a konjunktivitida - u dětí zpomalení psychomotorického vývoje - zvýšená neuromuskulární dráždivost - svalová slabost - anémie (kombinovaný deficit)	1,4 mg - 10–400 mg
B ₁₂ (kobalamin; forma obsažená v HVLP: kyanokobalamin)	- maso - vnitřnosti - vejce - mléko a ml. výrobky - luštěniny (v omezené míře)	- metabolismus mastných kyselin - syntéza aminokyselin, nukleových kyselin a hemu - erythropoéza - podpora funkce nervového systému (2–5 let)	- periferní neuropatie - pokles kognitivních funkcí a depresivita - perniciózní anémie - omezení růstu - glositida	2,5 µg - 1 000 µg

HVLP: hromadně vyráběný léčivý přípravek

Obr. 2. Vliv neurotropních vitaminů na podporu fyziologické funkce, ochrany a regenerace nervové tkáně



ny) a její výhradní konzumace tak nemůže v dostatečné míře pokrýt potřeby lidského organismu.

Význam neurotropních vitaminů a jejich přínos v oblasti **podpory fyziologické funkce, ochrany a regenerace nervové tkáně** uvádí obrázek 2. Z faktů v něm uvedených

vyplývá, že neurotropní vitaminy působí v synergii nejen v oblasti funkce neuronů, ale potlačují rovněž procesy přispívající k demyelinizaci nervových vláken. Díky tomu působí přímo proti základním patofyziologickým mechanismům vedoucím k rozvoji neuropatie.

Thiamin zajišťuje energetické potřeby neuronů a plní funkci lokálně antioxidačně působící látky (14). **Pyridoxin** podporuje syntézu neurotransmiterů (zejm. kyselina gama-aminomáselná, serotonin, dopamin) nutných pro fyziologickou neuroinhibiční regulaci, společně s thiaminem přispívají k inhibici nadměrného uvolňování, ve vyšších koncentracích neurotoxicky působícího, glutamátu (15). Významnou roli sehraává též pyridoxal-5'-fosfát, bioaktivní metabolit pyridoxinu, v procesu glykogenolýzy i glukoneogeneze (12). A konečně **kobalamin**, resp. jeho koenzymové aktivní formy **methylokobalamin** a **adenosylkobalamin** vzniklé z jakékoli z jeho forem přijatých organismem, vč. **kyanokobalaminu**, podporuje syntézu myelinu, a tedy i udržení či regeneraci myelinových pochev nutných pro rychlé a správné šíření nervových vzruchů. Dále jsou tomuto vitaminu připisovány antiapoptotické účinky a schopnost upregulace některých neurotrofických faktorů (16).

Tab. 5. Přehled vybraných skupin osob ohrožených deficitem, zejm. kobalaminu (12, 17)

Senioři	
■ maldigesce a malabsorpce z důvodu mj. poruchy prokrvení splachniku a přítomnosti atrofické gastritidy	
Pacienti s chronickým gastrointestinálním onemocněním	
■ atrofická gastritida	■ bariatrické výkony
■ celiakie	■ stav po resekci terminálního ilea
■ idiopatické střevní záněty	■ chronická infekční onemocnění
■ syndrom dráždivého tračníku	■ gastrointestinálního traktu vč. parazitárních aj.
Pacienti s chronickým jaterním či renálním onemocněním a pacienti dialyzovaní	
Pacienti užívající některá léčiva	
■ metformin	■ hormonální antikoncepce, zejm. s obsahem estrogenů
■ inhibitory protonové pumpy	■ isoniazid
■ aminosalicyláty	
Nutrice	
■ malnutrice	■ konzumace alkoholu
■ veganství	■ nadměrný příjem sacharidů
Varia	
■ Imerslund-Gräsbeck syndrom	■ funkční nedostatečnost vnitřního faktoru
■ deficit transkobalaminu	

Tab. 6. Saturace kobalaminu ve formě perorálně podávaného léčivého přípravku – Dávkový režim (24)

Zahájení terapie – saturace (1.–8. týden)	Pokračovací terapie – suplementace (9.–52. týden)
1 000 µg p. o. 1× denně	1 000 µg nebo 2 000 µg p. o. 1× týdně dle sérové koncentrace z doby saturace
Pacienti užívající některá léčiva	
■ pacient s hodnotami 211–281 pg/ml: 2 000 µg p. o. 1× týdně	
■ pacient s hodnotami 281–380 pg/ml: 2 000 µg p. o. 1× týdně a verifikovat hodnoty do 26. týdne	
■ každý pacient, který dosáhne hodnoty 380 pg/ml: 1 000 µg p. o. 1× týdně	

Projevy deficitu neurotropních vitaminů, které mohou mít pro lidské zdraví významný klinický dopad, byly již popsány v tabulce 4. Velmi důležité je však upozornit na to, že se v klinické praxi můžeme, díky vzájemné provázanosti těchto vitaminů v řadě biochemických procesů, setkat častěji s **polydeficitem**, nikoli izolovanou hypovitaminózou kteréhokoli z těchto vitaminů (13).

Mírná hypovitaminóza může být doprovázena spíše nespecifickými symptomy, jako je např. **únava, podrážděnost či celková slabost**, a posléze, při prohloubení deficitu, jsou následně manifestovány pro danou hypovitaminózu více specifické symptomy (12, 13). V případě **thiaminu** je to např. **nesoustředěnost, úzkost až depresivita**. U pacientů s klinicky významným deficitem **pyridoxinu** se můžeme setkat **se svalovou slabostí, ztrátou chuti k jídlu či dermatitidou**. A konečně, v případě **kobalaminu** to jsou nejen **neurologické projevy** (zejm. parestzie, dysestzie) karence tohoto vitaminu, ale rovněž potíže **psychiatrického charakteru** (např. deprese a oslabení kognitivních funkcí), megaloblastová **perniciózní anémie** či **glositida**.

Jak ukázala klinická praxe a potvrdily četné studie, i jedinci žijící v průmyslově vyspělých zemích s dobrou dostupností širokého spektra potravin mohou být ohroženi klinicky významnou hypovitaminózou vitaminů skupiny B, zejm. pak kobalaminu. I v České republice žije celá řada subpopulací jedinců/pacientů, kteří jsou tímto deficitem ohroženi více, než jiní (12, 17). **Přehled vybraných skupin osob ohrožených deficitem**, zejm. kobalaminu, uvádí tabulka 5.

Velký význam v této souvislosti sehrává zejm. **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 (malabsorpce, onemocnění, medikace či stravovací návyky) se může deficit kobalaminu rozvinout a nabýt klinických rozměrů (Tab. 4) (12, 17). V takovém případě je pak nutná jeho **suplementace**.

Saturace potřeb organismu a suplementace kobalaminu, resp. kyanokobalaminu (forma vitaminu B₁₂ obsažená v **tuzemsku registrovaných** hromadně vyráběných **léčivých přípravcích**), by měla být v klinické

praxi realizována formou registrovaných léčivých přípravků, u nichž je garantován obsah léčivé látky, resp. v tomto případě kobalaminu / neurotropních vitaminů, jejich účinnost i bezpečnost. Naproti tomu suplementace jakékoli látky z důvodu jejího klinického nedostatku v organismu nemá být nikdy realizována prostřednictvím doplňků stravy, u nichž tyto garance ze strany Státního ústavu pro kontrolu léčiv chybí.

Aby mohl být účinek kobalaminu v organismu plně rozvinut, je nezbytně nutné, aby došlo k jeho dostatečnému vstřebání. Zjednodušeně lze, pro potřeby tohoto sdělení, proces absorpce a distribuce kobalaminu popsat tak, že 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 kobalamin uvolněn z vazby na vnitřní faktor a následně, po vazbě na **transkobalamin**, transportován do jater (záso- ba dle různých autorů 2–5 mg), a poté do dalších tkání (9, 12).

Přesto, že je tento **proces velmi efektivní**, je možné takto vstřebat maximálně 2,5 µg kobalaminu na porci (9, 12). Absorpce formou **aktivního transportu** popsaného výše však může být významně snížena v důsledku řady onemocnění gastrointestinálního traktu či např. farmakoterapie (Tab. 5).

Velmi významnou roli v tomto kontextu sehrávají léčiva ze skupiny **inhibitorů protonové pumpy**, jejichž preskripce za posledních 20 let významně, až 14násobně, vrostla. V souvislosti s jejich chronickým užíváním dochází k navození protrahované hypaciditidy, která může být příčinou omezení schopnosti odštěpení kobalaminu z vazby na proteiny přijaté společně s potravou (18). Zároveň může docházet k bakteriálnímu přerůstání (zvýšená utilizace kobalaminu střevními bakteriemi), které negativně přispívá k rozvoji deficitu kobalaminu v lidském organismu.

Bezpochyby ještě významnější je **role metforminu v rozvoji deficitu kobalaminu** u diabetiků dlouhodobě léčených tímto léčivem (19). Jak vyplývá ze studie *Association of Vitamin B₁₂ Deficiency and Metformin Use in Patients with Type 2 Diabetes*

Tab. 7. Bezpečnost suplementace neurotropních vitaminů z pohledu informací uvedených v souhrnu údajů o léčivých přípravcích registrovaných v České republice (9)

Kontraindikace
■ hypersenzitivita ■ na našem trhu dostupné p. o. HVL: děti a dospívající do 18 let věku (mimo OTC NeuroMax®; indikace od 4 let věku)
Zvláštní upozornění a opatření pro použití
■ u pacientů trpících psoriázou může kobalamin zhoršit kožní projevy ■ není vhodné podávat u pacientů s nádorovým onemocněním
Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce
■ pyridoxin: snížení terapeutického účinku L-DOPA ■ karbidopa, isoniazid, penicilamin, furosemid: deplece/snížení účinnosti pyridoxinu, případně thiaminu
Nežádoucí účinky
■ v některých případech může dojít k rozvoji alergické reakce ■ v ojedinělých případech pocení, zrychlení srdeční frekvence, výskyt akné
HVL: hromadně vyráběný léčivý přípravek; OTC: volně prodejný léčivý přípravek (Over-the-counter)

publikované již v roce 2014 v *Journal of Korean Medical Science* (20), deficitem kobalaminu jsou významně více ohroženi zejména diabetici léčení metforminem v dávce vyšší než 1 g/den po dobu delší než 4 roky. V této souvislosti dokonce vydala *Americká diabetologická asociace* doporučení obecné povahy, aby u pacientů léčených metforminem po dobu delší než 4 roky bylo prováděno screeningové stanovení kobalaminu v organismu (21). V českých odborných guidelines však toto doporučení prozatím chybí. V obecném slova smyslu se s ním ale můžeme setkat např. na webových stránkách Státního zdravotního ústavu, kde byl v roce 2022 publikován text upozorňující na „Možnost nedostatku vitaminu B₁₂ u diabetiků používaných glucophage (metformin)“ (22).

K rozvoji deficitu kobalaminu v důsledku chronického užívání metforminu přispívá celá řada faktorů. Kromě bakteriálního přerůstání mezi ně řadíme např. snížení sekrece vnitřního faktoru parietálními buňkami, změnu motility tenkého střeva, změnu schopnosti vazby komplexu vnitřního faktoru a kobalaminu na cubilinové receptory v terminálním ileu nebo nadměrnou kumulaci kobalaminu v játrech (23).

V případech, že dochází k selhání vstřebávání kobalaminu prostřednictvím, sice velmi efektivního, ale saturabilního, aktivního transportu, je vhodné zvažovat jiné způsoby absorpce tohoto vitaminu z gastrointestinálního traktu. Je jím **pasivní difuze** na úrovni celého gastrointestinálního traktu. Tento proces, 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 ve výši obvykle až 1 000 µg (24).

Je-li v klinické praxi zvažována suplementace kobalaminu, ať už samostatně či společně s ostatními neurotropními vitaminy, je nezbytně nutné pro úspěšnost její realizace zajistit podání **kvalitního přípravku** (registrovaný léčivý přípravek) ve **správné lékové formě** (intramuskulární či perorální podání dle závažnosti deficitu a klinického stavu pacienta) obsahující **dostatečnou dávku** kobalaminu (až 1 000 µg/den), resp. všech neurotropních vitaminů (9).

Historicky zakořeněné **podávání kobalaminu ve formě intramuskulárních injekcí** je vhodné zejména u kriticky nemocných pacientů či pacientů s výrazným deficitem kobalaminu, a to alespoň v počáteční fázi saturace, jinak lze zvážit perorální podání kobalaminu v dostatečné dávce, jejíž účinnost je dle klinických studií srovnatelná s aplikací parenterální (24).

Otázka volby dávkového schématu a způsobu podávání se dle různých doporučení může lišit. Dávkový režim určený k saturaci kobalaminu formou intramuskulárních injekcí je v běžné praxi velmi dobře znám a popsán i u jednotlivých v tuzemsku registrovaných léčivých přípravků. Naproti tomu v případě **perorální suplementace kobalaminu** je tato otázka stále otevřená.

Vhodné doporučení (Tab. 6) nabízí studie *Oral versus intramuscular administration of vitamin B₁₂ deficiency in primary care a pragmatic randomised, non-inferiority clinical*

trial (OB12) uveřejněná v roce 2020 v americkém odborném periodiku *BMJ Open* (24), s jejímiž závěry se ztotožňuje i řada tuzemských odborných autorit z oblasti vnitřního lékařství, diabetologie a gastroenterologie.

V závěru této kapitoly je nutné rovněž připomenout několik klíčových informací z oblasti **bezpečnosti** suplementární terapie neurotropními vitaminy. Inspirací nám pro tuto podkapitolu mohou být údaje uvedené v *Souhrnu údajů o léčivém přípravku* – ty shrnuje tabulka 7.

Závěr

Diabetická neuropatie, zejm. pokud je doprovázena NB, velmi významně snižuje kvalitu života postiženého, **přináší mu značné limitace** a rizika, **z nichž nejvýznamnější je v případě diabetické symetrické polyneuropatie syndrom diabetické nohy či v případě kardiovaskulární autonomní neuropatie zvýšení rizika kardiovaskulární mortality**. Cílem zdravotní péče je proto předcházet rozvoji a progresi tohoto onemocnění, a to díky jejímu včasnému rozpoznání a zahájení odpovídajících, nejen farmakoterapeutických, opatření – vč. těsné kompenzace glykemie.

V současnosti nemáme k dispozici kauzální terapii DN. Vzhledem k obvyklé neúčinnosti klasických analgetik v symptomatické terapii NB jsou v terapii tohoto typu bolesti, i dalších symptomů DN, používána léčiva z jiných lékových skupin. Patří mezi ně antikonvulziva (gabapentin a pregabalin), případě tricyklická (amitriptylin) či zejména moderní duální antidepresiva (duloxetin). Chronické terapii DN opioidy (tramadol, tapentadol, oxykodon aj.) je však vhodné, vzhledem k potenciálu jejich NÚ, se vyhnout.

V souvislosti s **farmakoterapií** je však nutné kromě pozvolné titrace dávky v závislosti na terapeutickém účinku a toleranci léčby pacientem respektovat i možné kontraindikace, rizika lékových interakcí či specifická opatření spojená s jejich užíváním. Nelze opomenout ani fakt, že některá léčiva přímo vykazují neurotoxický potenciál, který se následně manifestuje mj. v podobě neuropatie.

V této souvislosti může být lékařům nápomocen i farmaceut. Díky správně nastavené spolupráci tak mohou oba zdravotníci významně přispět k racionalizaci, účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie nejen pacientů s DN.

Na úplný závěr pak lze připomenout možný přínos suplementace neurotropních vita-

minů v prevenci i adjuvantní léčbě pacientů trpících DN, zejm. pak těch, kteří jsou jejich deficitem ohroženi nebo jím již trpí. Neurotropní vitaminy nejsou spojovány s žádnými klinicky závažnými lékovými interakcemi či nežádoucími účinky, ale naopak fyziologicky přispívají k fungování, ochraně a regeneraci nervové tkáně. I proto lze jejich účinek, oproti v terapii

DN indikované kyselině thioctové, považovat na úrovni nervového systému za více specifický a komplexní. Určitou překážku však představuje absence úhrady suplementární terapie neurotropními vitaminy z prostředků veřejného zdravotního pojištění, což může být u některých pacientů limitujícím faktorem pro akceptaci takového způsobu léčby.

LITERATURA

1. Lacigová S, Rušavý Z, Jirkovská A. Doporučený postup diagnostiky a léčby diabetické neuropatie. Česká diabetologická společnost. 2016.
2. Mazanec R, Bojar M, Nedělka T. Diabetická neuropatie z pohledu neurologa. *Neurol. pro praxi*. 2009;10(6):378-383.
3. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019.
4. Alušik Š, Paluch Z. Léčivy indukované periferní neuropatie. *Klin Farmakol Farm*. 2014;28(3):112-116.
5. Ambler Z, Bednařík J, Keller O. Doporučený postup pro léčbu neuropatické bolesti [Internet]. Česká neurologická společnost [cited 2024-04-10].
6. Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, et al. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti (verze 1.0). Národní referenční centrum. 2011.
7. England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. *The Lancet*. 2004;363:2151-2161.
8. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology*. 2010;17:1113-1123.
9. Souhrn údajů o léčivém přípravku vybraných HVL [Internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv – Databáze léků. [cited 2024-04-10].
10. Otruba P. Periferní neuropatie – diagnostika a léčba v ordinaci praktického lékaře. *Klinická diagnostika Med.Praxi*. 2011;8(6):285-287.
11. Baltrusch S, Cao DY. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *BioMed Research International*. 2021; s. 1-9.
12. Kasper H. Výživa v medicíně a dietetika. Praha: Grada, 2015. ISBN 978-80-247-4533-6.
13. Sobotka L. Vitaminy. *Interní Med*. 2003;5(2):61-67.
14. Gibson GE, Zhang H. Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration. *Neurochem Int*. 2002;40(6):493-504.
15. 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.
16. Liao WC, Chen JR, Wang YJ, et al. Methylcobalamin, but not methylprednisolone or pleiotrophin, accelerates the recovery of rat biceps after ulnar to musculocutaneous nerve transfer. *Neuroscience*. 2010 Dec 15;171(3):934-49. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.09.036. Epub 2010 Sep 25. PMID: 20884334.
17. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013; 368(21):2041-2.
18. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30(1):29-33.
19. Kim J, Ahn CW, Fang S, et al. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(46):e17918.
20. Ko SH, Ko S-H, Ahn YB, et al. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2014;29(7):965-72.
21. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes – 2023 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2023;41(1):4-31.
22. Ruprich J, et al. Možnost nedostatku vitamínu B12 u diabetiků používaných glucophage (metformin) [Internet]. Státní zdravotní ústav. [cited 2024-05-12].
23. Infante M, Leoni M, Caprio M, et al. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021;12(7):916-931.
24. 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.