

# Istraživanja i evaluacija terapije neuropatske boli u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u javnoj ljekarni

---

Fajfarić, Maja

Professional thesis / Završni specijalistički

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:130989>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

ZAGREB

Maja Fajfarić

ISTRAŽIVANJE I EVALUACIJA TERAPIJE NEUROPATSKE  
BOLI U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 2 U  
JAVNOJ LJEKARNI

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

Poslijediplomski specijalistički studij: „Klinička farmacija“

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky

Specijalistički rad obranjen je dana 08. lipnja 2020. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

3. dr. sc. Viktorija Erdeljić Turk, KBC Zagreb

Rad ima 103 lista.

## **Predgovor**

Ovaj rad, izrađen pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky, predan je na ocjenu Farmaceutsko–biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, u svrhu stjecanja zvanja sveučilišne magistre kliničke farmacije.

U ovom radu provedeno je opservacijsko istraživanje na pacijentima Ljekarni Koprivnica (ukupno 51 ispitanik) koji minimalno 5 godina boluju od šećerne bolesti tipa 2, izuzev pacijenata koji nisu sposobni samostalno odlučivati ili odgovarati na pitanja. Pri izradi ovog rada korišten je standardizirani painDETECT upitnik i za potrebe rada kreiran upitnik kojim su se bilježili i ispitivali: medicinska anamneza, propisani lijekovi na recept, bezreceptni pripravci koje pacijent koristi, primijećene nuspojave i zadovoljstvo propisanom terapijom. Od pacijenata je zatražen informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Podaci su obrađeni koristeći metode deskriptivne statistike.

Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnoj pomoći, strpljenju, savjetima i ukazanoj povjerenju pri izradi ovog rada.

Također, zahvaljujem se svim djelatnicima Ljekarni Koprivnica, ravnatelju i Upravnom vijeću Ljekarni Koprivnica iz 2017. godine na ukazanoj financijskoj potpori i povjerenju, dragim kolegicama na strpljenju i prilagođenom rasporedu rada tijekom studija i provedbe ovog istraživanja te svim pacijentima koji su pristali sudjelovati u istom. Naposljetku, od srca zahvaljujem svojoj obitelji, zaručniku i prijateljima na podršci i motivaciji tokom cijelog poslijediplomskog studija.

## **Sažetak**

**Uvod:** Dijabetička neuropatija jedna je od najčešćih kroničnih komplikacija šećerne bolesti. Definirana je kao neugodan osjetni i emocionalni doživljaj uzrokovan oštećenjem somatosenzornog dijela živčanog sustava. Učestalost se povećava s dobi bolesnika, trajanjem šećerne bolesti i lošijom regulacijom glikemije. Obuhvaća niz različitih, ali jasno definiranih oštećenja živčanog sustava, bez drugih uzroka periferne neuropatije. Osnovu prevencije i liječenja dijabetičke neuropatije predstavlja regulacija osnovne bolesti, dok je bolnu dijabetičku neuropatiju nužno liječiti u skladu s važećim smjernicama. Dijagnostika i liječenje neuropatske boli zahtijevaju interdisciplinarni i multimodalni pristup. Primjenom standardiziranog painDETECT upitnika može se razlučiti neuropatska od nociceptivne boli kod ovih bolesnika te zatim evaluirati uspješnost i podnošljivost terapije.

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je utvrditi učestalost neuropatske boli u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 na uzorku bolesnika koji podižu svoju terapiju u Ljekarnama Koprivnica. Na osnovu dobivenih podataka procijenit će se usklađenost propisane terapije s aktualnim smjernicama te procijeniti odgovor, uspješnost, sigurnost i zadovoljstvo pacijenata propisanom terapijom za liječenje boli.

**Ispitanici i metode:** Opservacijsko istraživanje u ovom radu provedeno je na 51 pacijentu Ljekarni Koprivnica koji su u razdoblju u kojem se istraživanje provodilo (prosinac 2018. – svibanj 2019.) podizali svoju redovnu terapiju za liječenje šećerne bolesti tipa 2, od koje boluju minimalno 5 godina te su sposobni samostalno odlučivati i odgovarati na pitanja. U istraživanju je korišten standardizirani painDETECT upitnik i za potrebe rada kreiran upitnik kojim su se bilježili i ispitivali: medicinska anamneza, propisani lijekovi na recept, bezreceptni pripravci koje pacijent koristi, primijećene nuspojave i zadovoljstvo propisanom

terapijom. Od pacijenata je zatražen informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Istraživanje je odobreno od Povjerenstva za etičnost experimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

**Rezultati:** Na uzorku od 51 ispitanika više od 77% nema dobro reguliranu glikemiju. Za terapiju šećerne bolesti tipa 2 od oralnih antidijabetika najčešće su propisivani metformin i gliklazid, od inzulina inzulin aspart, a od agonista GLP-1 receptora liraglutid.

Standardiziranim painDETECT upitnikom utvrđeno je da 74% ispitanika ima prisutne komponente neuropatske boli, kod 18% bolesnika rezultat je bio nejasan (komponenta boli može biti prisutna), a 8% ispitanika nije imalo utvrđenu komponentu neuropatske boli. Od 51 ispitanika 86% ih boluje od hipertenzije, a 63% od hiperlipidemije.

Najčešće propisivani lijek za liječenje boli u skupini bolesnika kojima je utvrđeno postojanje komponente neuropatske boli (38 ispitanika) bio je ibuprofen, zatim diklofenak i tramadol te njihove kombinacije, što nije u skladu s postojećim smjernicama za liječenje dijabetičke polineuropatije. Navedeni su lijekovi najčešće propisivani pod dijagnozom dorzopatije i gonartroze, a ispitanici većinom osjećaju kratkotrajno olakšanje nakon uzimanja propisanog lijeka, ali ne uvijek. Zbog toga posežu za bezreceptnim proizvodima, među kojima je najčešće tražena acetilsalicilna kiselina u dozi od 100 mg, oralni oblici ibuprofena i paracetamola, gelovi za topikalnu primjenu na bazi ibuprofena, diklofenaka, heparina ili kapsaicina te dodaci prehrani s magnezijem.

Nuspojave je iskusilo 16% ispitanika, a odnosile su se uglavnom na metformin (proljevaste stolice u početku terapije) i tramadol (konstipacija).

**Zaključak:** Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je dijabetička neuropatija kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti u velikoj mjeri neprepoznata i neodgovarajuće liječena, čime raste rizik od drugih komplikacija šećerne bolesti, poput ulceracija stopala, te rizik razvoja nuspojava i interakcija propisanih lijekova za bol s drugim lijekovima u terapiji.

Premda se ovo istraživanje temelji na malom uzorku pacijenata, dobiveni rezultati ukazuju da bi trebalo provesti slična istraživanja na većem broju ispitanika, na nacionalnoj razini, kako bi se dobili relevantni podaci o učestalosti dijabetičke neuropatije i primjeni racionalne terapije za bol u tih pacijenata. Pravovremeno uočavanje komplikacija i simptoma neuropatske boli kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti ključno je za njihovo savjetovanje i daljnju obradu kako bi se na vrijeme uvela terapija usklađena s aktualnim smjernicama za liječenje dijabetičke neuropatije i spriječile daljnje komplikacije i napredovanje bolesti. Bez obzira na terapijski izbor, racionalno liječenje neuropatske boli zahtijeva pažljivo titriranje doze odabranog lijeka, praćenje uspješnosti, ali i sigurnosti liječenja, kao i adherencije prema terapiji s ciljem osiguravanja povoljnog omjera koristi i rizika za svakog bolesnika.

Pri tome je uloga ljekarnika kao zdravstvenih djelatnika koji izdaju lijekove, savjetuju pacijente i prate terapiju od iznimne važnosti, a preduvjet za kvalitetnu skrb o pacijentima je stalna edukacija i osobni razvoj.

## Summary

**Introduction:** Diabetic neuropathy is one of the most common chronic complication of diabetes. It is defined as an unpleasant sensory and emotional experience caused by a lesion of the somatosensory nervous system. Its incidence increases with the age of the patient, duration of diabetes and inappropriate control of blood glucose level. It includes a number of different, clearly defined, damages of nerve system, without other causes of peripheral neuropathy. The key of the prevention and treatment of diabetic neuropathy is regulation of diabetes, while patients with developed neuropathic pain necessarily need pharmacological treatment, in accordance with valid guidelines. Diagnostic and treatment of neuropathic pain requires interdisciplinary and multimodal approach. We can distinguish neuropathic pain from nociceptive pain by using standard painDETECT questionnaire and then evaluate efficiency and tolerability of the therapy.

**Objectives:** The goal of this thesis is to determine the incidence of neuropathic pain in patients with type 2 diabetes mellitus, on the sample of patients from the „Ljekarne Koprivnica“ public pharmacy. Based on the obtained data we will evaluate if the pharmacological treatment is in accordance with valid guidelines, if prescribed therapy is successful and safe and how are this patients satisfied with prescribed medications for treating pain.

**Respondents and methods:** Observational research in this study was conducted on a sample of 51 patients with type 2 diabetes mellitus from the “Ljekarne Koprivnica“ public pharmacy, who have that diagnose for at least 5 years and who were mentally capable to make independent decisions and answer questions, when they were administered their therapy, in the period from December 2018 till May 2019. For the purpose of this study a standard



painDETECT questionnaire was used together with the questionnaire specially designed to examine: anamnestic information, prescribed therapy, other therapy, observed side effects and patient's opinion about prescribed therapy for treating pain. Patients were asked for informed consent to participate in the study. This research was approved by Ethics Committee for Experimentation on Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb.

**Results:** From total of 51 respondents more than 77% had uncontrolled glycemia. For treating type 2 diabetes mellitus, the most prescribed oral antidiabetic drugs were metformine and gliclazide, of insulines the most prescribed was insulin aspart and of GLP-1 agonists the most prescribed was liraglutide.

Standard painDETECT questionnaire determined that 74% of respondents have present components of neuropathic pain. 18% of respondents had obscure results (the component of neuropathic pain can be present) and 8% of respondents didn't have component of neuropathic pain. Out of 51 respondents, 86% has hypertension, and 63% has hyperlipidemia.

The most prescribed drug for treating pain, in respondents with component of neuropathic pain (38 respondents), was ibuprofen, then diclofenac, tramadol and combinations of those medicines. These results are not accordant to the valid guidelines for treating diabetic polyneuropathy, and these medicines are mostly prescribed under the diagnose of dorsopathia and gonarthrosis. After using quoted drugs, respondents mostly, but not always, experienced short-term pain relief. That is the reason why most of them bough some OTC (over the counter) product, where the most wanted were acetylsalicylic acid in dose of 100 mg, oral forms of ibuprofen and acetaminophen, gels for topical application containing ibuprofen, diclofenac, heparin or capsaicin and oral forms of magnesium.

16% of respondents noticed some side effects of prescribed medicines, mostly related to

metformine (diarrhea at the beginning of therapy) and tramadol (constipation).

**Conclusion:** The results of this research are showing that in patients with type 2 diabetes mellitus, diabetic neuropathy is highly unrecognized and inadequately treated. That causes increased risk of other diabetes mellitus complications, like foot ulcerations, and increases the risk of side effects and interactions between pain medications and other medicines that these patients are using.

Considering the fact that this study was conducted on a small sample, similar studies with a larger sample should be conducted on a national level in order to start debate and gather relevant data about incidence of neuropathic pain in patients with type 2 diabetes mellitus and about using adequate pain therapy in these patients. Early detection of type 2 diabetes mellitus complications and symptoms characteristic to neuropathy is the key for counseling and proper treatment of patients with diabetic neuropathy. Regardless of therapeutic choice, rational treatment of neuropathic pain requires careful dose titration, monitoring performance and safety of treatment as well as the adherence to therapy. This ensures a favorable benefit-risk ratio for each patient.

The pharmacist role as a health worker in dispensing medications is taking a great role in patient consultations and therapy monitoring. The prerequisite for quality patient care is permanent education and personal development.

## Sadržaj

|   |    |
|---|----|
| 1. Uvod i pregled područja istraživanja .....                   | 1  |
| 1.1. Šećerna bolest .....                                       | 1  |
| 1.2. Dijagnostika šećerne bolesti tipa 2 .....                  | 4  |
| 1.3. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu ..... | 7  |
| 1.4. Lijekovi za liječenje šećerne bolesti tipa 2 .....         | 10 |
| 1.4.1. Bigvanidi .....  | 10 |
| 1.4.2. Tiazolidindioni (glitazoni) .....                        | 12 |
| 1.4.3. Inhibitori $\alpha$ -glukozidaze .....                   | 13 |
| 1.4.4. Derivati sulfonilureje .....                             | 14 |
| 1.4.5. Glinidi .....  | 16 |
| 1.4.6. DPP-4-inhibitori .....                                   | 16 |
| 1.4.7. Agonisti GLP-1-receptora .....                           | 17 |
| 1.4.8. SGLT-2-inhibitori .....                                  | 18 |
| 1.4.9. Inzulini .....   | 19 |
| 1.5. Pristup liječenju šećerne bolesti tipa 2 .....             | 22 |
| 1.6. Neuropatska bol .....                                      | 25 |
| 1.7. Dijabetička neuropatija .....                              | 27 |

|  |    |
|--|----|
| 1.7.1. Dijagnostika dijabetičke neuropatije .....                                    | 30 |
| 1.7.2. Epidemiologija dijabetičke neuropatije .....                                  | 31 |
| 1.7.3. Patofiziologija dijabetičke neuropatije .....                                 | 32 |
| 1.8. Lijekovi za liječenje dijabetičke neuropatije .....                             | 36 |
| 1.8.1. Triciklički antidepresivi .....   | 37 |
| 1.8.2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ..... | 39 |
| 1.8.3. Antiepileptici .....  | 41 |
| 1.8.4. Agonisti opioidnih receptora .....  | 48 |
| 1.8.5. Antagonisti NMDA receptora .....  | 51 |
| 1.8.6. Lijekovi za topikalnu primjenu .....  | 52 |
| 1.9. Pristup liječenju dijabetičke neuropatije .....                                 | 53 |
| 2. Cilj istraživanja .....   | 55 |
| 3. Materijali i metode .....   | 57 |
| 4. Rezultati i rasprava .....  | 58 |
| 4.1. Rezultati istraživanja – terapija šećerne bolesti .....                         | 59 |
| 4.2. Rezultati istraživanja – terapija neuropatske boli .....                        | 63 |
| 5. Zaključci .....   | 73 |
| 6. Literatura .....  | 75 |

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 7. Popis slika i tablica ..... | 84 |
| 8. Dodatak .....               | 86 |
| 9. Životopis .....             | 91 |

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

## 1.1. Šećerna bolest

Šećerna bolest je kronična bolest karakterizirana poremećajem u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina, uzrokovana potpunim ili relativnim nedostatkom djelovanja inzulina i vjerojatno abnormalno visokom razinom glukagona i drugih kontraregulatornih hormona. (1)

Uzrokovana je naslijeđem te okolišnim čimbenicima i načinom života, a mogu je uzrokovati i egzokrina oboljenja gušterače, kada je uništeno više od 80%  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića, te endokrine bolesti (adenomi i rjeđe karcinomi, akromegalija, Cushingova bolest, feokromocitom) koje dovode do stvaranja viška kontraregulatornih hormona (djeluju suprotno od inzulina). (2)

Razlikuju se 2 osnovna tipa šećerne bolesti.

Tip 1 šećerne bolesti karakteriziran je smanjenom ili potpuno izostalom sekrecijom inzulina iz  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače zbog njihovog autoimunog razaranja, a razvija se naglo, najčešće tijekom djetinjstva i puberteta. (3)

Tip 2 šećerne bolesti karakteriziran je oslabljenom funkcijom  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače, smanjenim utokom glukoze u stanice zbog smanjene osjetljivosti inzulinskih receptora na inzulini u perifernim tkivima (inzulinska rezistencija) te neprimjerenim oslobađanjem glukoze iz jetre (pojačana glikogenoliza i glukoneogeneza). Razvija se postepeno i javlja se obično kod odraslih osoba. (2)

Metaboličke promjene tijekom kasne trudnoće uzrokuju inzulinsku rezistenciju koja se očituje oštećenjem tolerancije glukoze i takvo stanje se naziva gestacijski dijabetes. Javlja se u otprilike 4% trudnoća. U većine žena se nakon trudnoće tolerancija glukoze vrati u normalu, iako se u 30 do 60% slučajeva kasnije razvija tip 2 dijabetesa. (2)

Osnovna karakteristika šećerne bolesti je hiperglikemija – povećana razina glukoze u krvi. Ona je odgovorna za nastanak kroničnih komplikacija na različitim organskim sustavima, čime se uvelike smanjuje kvaliteta života i skraćuje životni vijek bolesnika, a povećavaju se troškovi liječenja. (2)

Simptomi hiperglikemije su: suha usta, osjećaj žeđi (polidipsija), gubitak teka, mučnina i povraćanje, učestalo mokrenje (poliurija), suha koža, osjećaj pospanosti ili umora, navale crvenila, voćni (acetonski) zadržak, povećana incidencija infekcija urinarnog trakta, gubitak tjelesne težine. (4)

Šećerna bolest tipa 2 heterogena je i prema patogenezi i prema kliničkoj manifestaciji, što je važno uzeti u obzir prilikom odabira optimalne terapijske strategije za pojedinog pacijenta. Koncentracija glukoze u plazmi ovisi o ulasku glukoze iz probavnog sustava u krvotok, oslobađanju glukoze iz tjelesnih rezervi, poput glikogena (koji je pohranjen u jetri i mišićima) procesom glikogenolize, te o sintezi glukoze procesom glukoneogeneze u jetri i drugim organima. S druge strane, koncentracija glukoze u plazmi ovisi i o potrošnji glukoze u perifernim tkivima za neposrednu proizvodnju energije u stanicama ili za stvaranje spojeva koji služe za pohranu energije. (5)

Inzulin je od svih hormona uključenih u regulaciju glikemije najvažniji, iako važnu ulogu u fiziološkim uvjetima imaju i glukagon, hormon rasta, kortizol te kateholamini, koji se često nazivaju i kontraregulatornim hormonima, jer antagoniziraju učinak inzulina. Osim njih, drugi hormoni poput peptida sličnoga glukagonu, melatonina i amilina također sudjeluju u održavanju homeostaze glukoze u plazmi. Inzulin se oslobađa bifazično. Prva je faza kratkotrajna, traje desetak minuta, a slijedi nakon porasta koncentracije glukoze u plazmi, koji je obično izazvan obrokom bogatim ugljikohidratima. Oštećenje ove faze izlučivanja inzulina ima za kliničku posljedicu postprandijalni porast koncentracije glukoze u plazmi. Druga je

faza sekrecije inzulina dugotrajna, ona pokriva osnovne metaboličke potrebe organizma te je odgovorna za održavanje koncentracije glukoze u krvi u preprandijalnom stanju, ali i za niz drugih učinaka. Inzulin se luči u portalni krvotok, a svoj učinak prijenosa glukoze iz plazme u unutrašnjost stanice ostvaruje vezanjem na inzulinski receptor u jetri i drugim perifernim tkivima (uglavnom skeletnim mišićima i masnim stanicama). (5)

Osim  $\beta$ -stanične disfunkcije, važnu ulogu imaju  $\alpha$ -stanična i inkretinska disfunkcija. Inkretini su hormoni porijeklom iz stanica gastrointestinalnog sustava koji sudjeluju u fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Najviše su proučavani glukagonu sličan peptid 1 (eng. glucagon-like peptide-1, GLP-1) i inzulotropni peptid ovisan o glukozi (eng. gastric inhibitory peptide, GIP). Oni se izlučuju u prisutnosti hrane u probavnom sustavu, GLP-1 iz L-stanica ileuma i kolona, GIP iz K-stanica dvanaesnika, a njihov se učinak ostvaruje vezanjem na receptorska mjesta na  $\alpha$  i  $\beta$ -stanicama gušterače i stanicama drugih tkiva. Time uzrokuju oslobađanje inzulina u prisutnosti glukoze, a istodobno inhibiraju lučenje glukagona i glukoneogenezu u jetri. Osim toga, inkretini utječu na apetit i motilitet želuca tako što smanjuju apetit i usporavaju pražnjenje želuca. Oba hormona imaju kratak poluvijek, između 2 i 5 minuta, brzo ih inaktivira enzim dipeptidil-peptidaza-4 (DPP-4) prisutan u krvotoku i na staničnim membranama mnogih tkiva (probavni sustav, jetra, bubrezi, limfociti, endotel) pa to ograničava njihov učinak na homeostazu glukoze. U osoba sa šećernom bolesti tipa 2 njihovo je lučenje ili djelovanje poremećeno. (5)

Bubrezi također imaju važnu ulogu u homeostazi glukoze preko procesa glukoneogeneze te iskorištavanjem i reapsorpcijom glukoze pomoću suprijenosnika natrija i glukoze 1 i 2 (eng. sodium-glucose co-transporter 1 and 2, SGLT-1, SGLT-2). SGLT-2 smješteni su u zavijenom segmentu proksimalnih tubula i odgovorni su za 90% reapsorpcije glukoze, dok su SGLT-1 smješteni u ravnom segmentu silaznog dijela proksimalnih tubula i odgovorni su za oko 10% reapsorpcije glukoze. Reapsorpcija glukoze proporcionalno se povećava dok se ne premaši



bubrežni prag za glukozu koji iznosi oko 10 mmol/L. Pri koncentracijama glukoze u plazmi višim od navedenog praga dolazi do izlučivanja glukoze urinom, odnosno glukozurije. U osoba sa šećernom bolesti tipa 2 bubrežni je prag za glukozu povišen, čime se povećava i reapsorpcija glukoze u proksimalnim tubulima bubrega i time pridonosi trajno povišenim koncentracijama glukoze u plazmi. Ova pojava posljedica je povećane ekspresije SGLT-proteina na membranama bubrežnih tubula koja se javlja u osoba sa šećernom bolesti tipa 2.

(5)

## **1.2. Dijagnostika šećerne bolesti tipa 2**

Šećernoj bolesti tipa 2 prethodi stanje koje karakteriziraju tri oblika poremećaja homeostaze glukoze: oštećenje tolerancije glukoze natašte (OTG-NT), oštećenje tolerancije glukoze postprandijalno (OTG-PP) i kombinacija oštećenja glukoze postprandijalno i natašte (OTG-kombinirana). U većini slučajeva postavljanje dijagnoze šećerne bolesti je jednostavno, jer bolesnici uobičajeno pokazuju klasične simptome porasta glukoze u krvi, međutim, oni se lako previde ukoliko se prikažu u subkliničkom obliku. Zato dijagnozu šećerne bolesti treba imati na umu uvijek kada postoje: ponavljajuće kožne infekcije, balanitis, pruritus vulve, inkontinencija urina, učestalo noćno mokrenje, mokrenje u krevet kod djece, periferna vaskularna oboljenja, ulceracije stopala, koronarna srčana oboljenja i cerebrovaskularni inzulti, periferna neuropatija, erektilna disfunkcija, letargija... (2)

Za postavljanje dijagnoze dovoljno je jedno mjerenje glikemije ujutro natašte (glukoza u krvi  $\geq 7,0$  mmol/l) samo u osoba s asimptomatskim dijabetesom (bez polidipsije, poliurije i mršavljenja). Nasumce izmjerena vrijednost glukoze u plazmi u bilo koje doba dana (glukoza u krvi  $\geq 11,1$  mmol/l) pogodna je za postavljanje dijagnoze dijabetesa samo u osoba koje imaju prisutne simptome šećerne bolesti. Ukoliko bolesnik ne pokazuje simptome, nužno je

barem u dva navrata potvrditi ove nalaze. Učestalost izvođenja testa opterećenja glukozom (oGTT-test) bitno se može smanjiti ukoliko se mjeri glukoza u plazmi 2 sata nakon obroka (glukoza u plazmi  $\geq 11,1$  mmol/l). Naime, često su vrijednosti glukoze u plazmi natašte u granicama normale, te određivanje glikemije 2 sata nakon obroka osigurava daleko više informacija. Zato se test opterećenja glukozom, iako je još uvijek valjan, sve manje rutinski koristi. On je nužan samo u onih bolesnika koji imaju granične vrijednosti glikemije, bilo natašte ili dva sata nakon obroka. Izvodi se sa 75 grama glukoze per os nakon 10 sati prekonoćnog ustezanja od hrane (dozvoljena je jedino voda). Za dijagnozu je dovoljno mjeriti vrijednosti glikemije natašte na početku testa i vrijednosti glikemije dva sata nakon testa. (2)

Posebno je važno što ranije postaviti dijagnozu šećerne bolesti, a još je bolje ukoliko se dijagnosticira u što ranijem stadiju. Naime, upravo u razdoblju koje prethodi šećernoj bolesti, koje traje 10 do 12 godina prije nastanka kliničkih simptoma, razvijaju se makrovaskularne komplikacije (primjerice ateroskleroza). Iz tog se razloga šećerna bolest često otkrije tek kada bolesnik dospije u bolnicu zbog infarkta miokarda ili moždanog infarkta. (2)

Ako se u populaciji želi detektirati neprepoznata, ali već razvijena šećerna bolest, dovoljno je mjeriti samo jutarnju glukozu natašte, jer su kod izražene kliničke slike već prisutne povišene vrijednosti, kako glukoze ujutro natašte, tako i postprandijalne glukoze. Međutim, mjerenje isključivo glukoze u krvi ujutro natašte, nedostavno je za prepoznavanje oštećene tolerancije glukoze postprandijalno. Postprandijalna hiperglikemija traje čak 10-12 godina prije razvoja kliničke slike šećerne bolesti, zbog čega bi bilo poželjno prilikom probira mjeriti, uz glikemiju ujutro natašte, i glukozu u plazmi dva sata nakon obroka. Probir se treba napraviti jer je velik broj osoba koji zadovoljava kriterije za dijagnozu tipa 2 šećerne bolesti asimptomatičan i zbog toga posve nesvjestan svoje bolesti. Epidemiološke studije su pokazale prisutnost tipa 2 dijabetesa i do 10 godina prije postavljanja dijagnoze; gotovo 50% bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti ima jednu ili više specifičnih komplikacija u vremenu postavljanja

dijagnoze, a raniji početak liječenja blagotvorno djeluje na daljnji razvoj i prognozu bolesti.(2)

Preporučuje se učiniti probir svake tri godine u osoba s dodatnim čimbenicima rizika (pretilost, pozitivna obiteljska anamneza, gestacijski dijabetes, hipertenzija, hipertrigliceridemija, sindrom policističnih jajnika, postojeća vaskularna bolest) u što ranijoj dobi. (2)

Analiza glikiranog hemoglobina (HbA1c) standardno se koristi za praćenje regulacije glikemije kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti. HbA1c u krvi je pokazatelj prosječne vrijednosti glukoze u krvi bolesnika tijekom prethodna 2 do 3 mjeseca (predviđeni poluživot eritrocita), budući da glukoza ostaje vezana na eritrocite svo vrijeme njihovog životnog vijeka. U fiziološkim uvjetima, proteini se glikiraju uslijed brojnih enzimatskih reakcija, a glikiranje hemoglobina odvija se neenzimskom reakcijom između glukoze i slobodne amino skupine na kraju  $\beta$ -lanca hemoglobina. Uslijed porasta prosječne vrijednosti glukoze u plazmi, dolazi do porasta vrijednosti HbA1c. (6)

Normalna vrijedost HbA1c iznosi  $< 6,5\%$  (prema *International Diabetes Federation*), odnosno  $< 7,0 \%$  (prema *American Diabetes Association*). Snižavanje vrijednosti HbA1c ispod zadanih vrijednosti dokazano smanjuje pojavu mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti, poput retinopatije, nefropatije, periferne i autonomne neuropatije te ulceracija stopala. (5)

### 1.3. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu

Šećerna bolest predstavlja globalnu epidemiju, jer broj oboljelih osoba u svijetu raste na razine koje su prije nekoliko desetljeća bile nezamislive. Više je razloga za tu pojavu, a najznačajnija je promjena načina života koju obilježava veći unos visokokalorične hrane i smanjena tjelesna aktivnost. (7)

Prema podacima Međunarodne dijabetičke federacije (*International Diabetes Federation*) iz 2017. godine, 425 milijuna ljudi u svijetu, u dobi od 20 do 79 godina, boluje od šećerne bolesti. Čak polovica oboljelih osoba nema postavljenu dijagnozu te stoga ne prima liječenje. Među skoro 4 milijuna ljudi koji godišnje umru od šećerne bolesti, svaka druga osoba mlađa je od 60 godina. Na svjetskoj razini, troškovi zdravstvene zaštite vezane uz šećernu bolest iznose preko 727 milijardi američkih dolara, a 325 milijuna ljudi je u povećanom riziku za razvoj šećerne bolesti tipa 2. (8)

U Europi od šećerne bolesti boluje 66 milijuna odraslih osoba (16 do 99 godina), a troškovi liječenja i skrbi za te pacijente iznose preko 207 milijardi američkih dolara godišnje. Unatoč tome, preko 700 000 ljudi godišnje umre od posljedica dijabetesa. (9) Unutar europske regije, šećerna je bolest najčešća u Turskoj i zemljama istočne Europe, a Hrvatska se nalazi u sredini ljestvice te je usporediva s Poljskom, Švicarskom i Lihtenštajnom. (7)

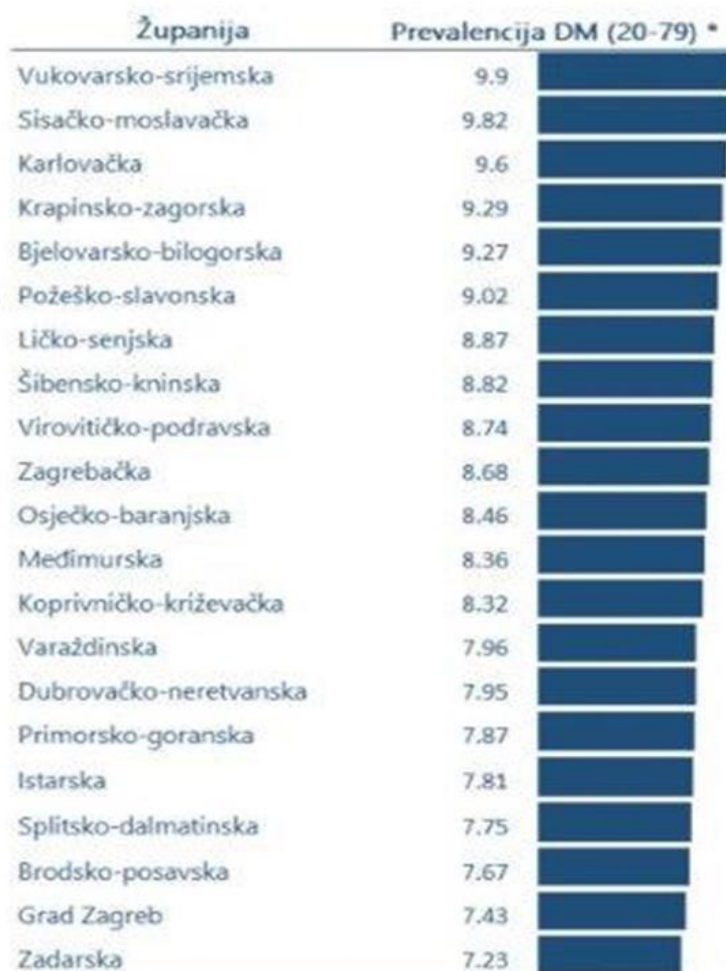
Uz visoku prevalenciju šećerne bolesti, izražen je trend porasta tipa 2 bolesti, koji se uobičajeno javlja kod odraslih, ali sve češće i kod djece i adolescenata. (7)

Prema podacima iz 2016. godine, šećerna bolest se nalazila na 7. mjestu ljestvice vodećih globalnih uzroka smrti (oko 1,6 milijuna umrlih). (10)

U Hrvatskoj je 2000. godine osnovan Nacionalni registar osoba sa šećernom bolesti (CroDiab), s ciljem unapređenja zdravstvene zaštite oboljelih, utvrđivanja prevalencije i

incidencije šećerne bolesti kao i akutnih i kroničnih komplikacija, praćenja morbiditeta i mortaliteta te osnovnih kliničkih pokazatelja na nacionalnoj razini. U 2018. godini registrirane su ukupno 303 992 punoljetne osobe s dijagnozom šećerne bolesti, a samo u toj godini zabilježene su 97 263 prijave novo oboljelih. (11)

Prevalencija šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj, u dobi od 20 do 79 godina, iznosila je 8,21 %, najviše oboljelih brojala je Vukovarsko-srijemska županija, dok je prevalencija u Koprivničko-križevačkoj županiji, u kojoj je provedeno istraživanje u sklopu ovog rada, iznosila 8,32 % (Slika 1.) (7)



Slika 1. Prevalencija šećerne bolesti (DM), izražena u postocima, u bolesnika u dobi od 20 do 79 godina, po županijama u Republici Hrvatskoj 2018. godine. (9)

Prema podacima iz Nacionalnog registra, regulacija glikemije bila je dobra u 31,83 % bolesnika, granično zadovoljavajuća u 33,23 % pacijenata, a loša u 34,94 % pacijenata; uz prosječne vrijednosti (aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija) HbA1c 7,25%  $\pm$  1,50, glikemije natašte 8,99 mmol/L  $\pm$  6,97 te postprandijalne glikemije 9,06 mmol/L  $\pm$  3,86. (11)

Prosječne vrijednosti (aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija) ostalih najznačajnijih rizičnih faktora za razvoj kroničnih komplikacija bolesti bile su: indeks tjelesne mase (ITM) 30,30  $\pm$  5,4 kg/m<sup>2</sup>, sistolički krvni tlak 135,08  $\pm$  14,55 mmHg, dijastolički krvni tlak 80,35  $\pm$  7,87 mmHg, ukupni kolesterol 6,23  $\pm$  6,92 mmol/l, HDL-kolesterol 1,30  $\pm$  0,37 mmol/l, LDL-kolesterol 3,32  $\pm$  3,32 mmol/l, trigliceridi 2,33  $\pm$  3,70 mmol/l; a 14,63% bolesnika su bili pušači. (11)

Prema podacima Međunarodne dijabetičke federacije (*International Diabetes Federation*) iz 2017. godine, u Hrvatskoj je zabilježeno 1628 smrti povezanih sa šećernom bolesti, a trošak liječenja po osobi iznosio je 1266,3 američkih dolara. (8)

Na temelju svih ovih podataka proizlazi da je šećerna bolest veliki javnozdravstveni problem, a situacija u cijelome svijetu ukazuje na to da će se takav negativni trend nastaviti još neko vrijeme. Potrebne su aktivnosti na svim razinama prevencije: primarnoj (usvajanje zdravih životnih navika), sekundarnoj (rano otkrivanje i početak intervencija) i tercijarnoj (kontrola rizičnih čimbenika kod osoba s postavljenom dijagnozom). Samo multidisciplinarne aktivnosti mogu u konačnici dovesti do poboljšanja zdravlja u populaciji koja je izložena rizicima koje šećerna bolest predstavlja. (7)

## 1.4. Lijekovi za liječenje šećerne bolesti tipa 2

Lijekovi koji se danas koriste za liječenje šećerne bolesti tipa 2 mogu se podijeliti u 3 osnovne skupine:  $\beta$ -citotropni lijekovi (stimuliraju  $\beta$ -stanice gušterače na izlučivanje inzulina), ne- $\beta$ -citotropni lijekovi (skupina lijekova koja hipoglikemijski učinak postiže drugim mehanizmima) i inzulinski pripravci. (5)

Prema anatomsko–terapijsko-kemijskoj klasifikaciji lijekova (ATK klasifikacija) lijekovi za šećernu bolest pripadaju skupini A – lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari, podskupinu A10–lijekovi u šećernoj bolesti. (3)

Prema kemijskoj skupini i mehanizmu djelovanja razlikuju se sljedeće skupine oralnih antidijabetika: bigvanidi, tiazolidindioni, inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze, derivati sulfonilureje, glinidi, DPP-4-inhibitori, agonisti GLP-1-receptora, SGLT-2-inhibitori. (5)

### 1.4.1. Bigvanidi

**Metformin**, glavni pripadnik ove skupine antidijabetika, zlatni je standard u liječenju šećerne bolesti tipa 2. (5) Jednako snižava bazalne i postprandijalne vrijednosti glukoze u plazmi, a ne potiče sekreciju inzulina te stoga ne izaziva hipoglikemiju. (12)

Tri su mehanizma djelovanja metformina:

1. inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize smanjuje proizvodnju glukoze u jetri;
2. povećanjem inzulinske osjetljivosti poboljšava periferni unos i iskoristivost glukoze u mišićima;
3. odgađa apsorpciju glukoze u tankom crijevu. (12)

Tako poboljšana tkivna osjetljivost na inzulin posredno može poboljšati djelovanje  $\beta$ -stanica gušterače.(5)

Djelovanjem na glikogen sintetazu, metformin potiče sintezu glikogena unutar stanica, a povećava i prijenosni kapacitet svih poznatih tipova membranskih prijenosnika glukoze. U kliničkim ispitivanjima, primjena metformina povezuje se ili sa stabilnom tjelesnom masom ili s umjerenim gubitkom tjelesne mase. U ljudi, neovisno o njegovom učinku na glikemiju, metformin pokazuje pozitivan učinak i na metabolizam lipida. U terapijskim dozama primijenjenim u kontroliranim srednje dugim i dugotrajnim kliničkim studijama, metformin smanjuje razinu ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida. (12) Zbog svega navedenog smanjuje rizik od makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti. (5)

Terapijski mu učinak linearno ovisi o dozi. Najveću učinkovitost u sniženju vrijednosti HbA1c ima doza od 2000 mg/dan, s time da se statistički značajan učinak postiže dozama većim od 500 mg/dan. (5) Eliminira se nepromijenjen glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom, a nakon oralne doze, prividni terminalni poluvijek izlučivanja iznosi otprilike 6,5 sati. (12)

Nuspojave su najčešće gastrointestinalne, a uključuju gubitak apetita, mučninu, napuhnutost, proljev i metalni okus u ustima. U većine oboljelih one su prolazne i samo u oko 5% slučajeva dovode do prekida terapije. Metformin u formulaciji s produljenim oslobađanjem ima sporiju apsorpciju, što se u kliničkim studijama povezuje s boljom podnošljivošću. (5) Može uzrokovati blagu do tešku makrocitnu anemiju zbog malapsorpcije vitamina B12, što može rezultirati perifernom neuropatijom. (13) Rijetka, ali najteža nuspojava jest laktatna acidoza, a primjena mu je kontraindicirana u dijabetičkoj ketoacidozi, dijabetičkoj komi, stanjima koja mogu izazvati tkivnu hipoksiju (srčano ili respiratorno zatajivanje), kod nedavno preboljelog



infarkta miokarda, šoka, u jetrenoj insuficijenciji, akutnoj alkoholnoj intoksikaciji, alkoholizmu i kod teškog oštećenja funkcije bubrega. (5)

#### **1.4.2. Tiazolidindioni (glitazoni)**

Jedini dostupan predstavnik ove skupine antidijabetika je **pioglitazon**. Djeluje na način da aktivira nuklearni transkripcijski čimbenik PPAR- $\gamma$  (eng. peroxysome proliferator-activated receptor gamma), specifični receptor u jezgri stanice koji regulira transkripciju inzulino odgovarajućih gena. Na taj način poboljšava osjetljivost na inzulin u masnom tkivu, mišićima i jetri te smanjuje proizvodnju glukoze u jetri. Ima snažan hipoglikemijski učinak, a ne povećava rizik od razvoja hipoglikemije. Odgovor na terapiju u oboljelih dugotrajniji je u usporedbi s derivatima sulfonilureje ili metforminom. (5)

Regulira i glikemiju natašte i nakon obroka. Učinkovit je ako se terapija počne na vrijeme, dok je još očuvana sekretorna funkcija  $\beta$ -stanica gušterače. Klinička ispitivanja su pokazala da smanjuje ukupne trigliceride i slobodne masne kiseline u plazmi, povisuje HDL-kolesterol, a ne uzrokuje statistički značajno povišenje LDL-kolesterola. Također, dovodi do preraspodjele masti u organizmu smanjujući visceralno (metabolički aktivno i nepovoljno) masno tkivo, uz posljedično povećanje izvanabdominalnog masnog tkiva što dodatno povećava osjetljivost stanica na inzulin. Liječenje se obično započinje s 15 mg ili 30 mg jednom na dan, a doza se može postupno povećati do najviše 45 mg jednom na dan. Može se kombinirati s metforminom, derivatima sulfonilureje i inzulinima. Metabolizira se u jetri putem citokroma P450 (CYP3A4 i CYP2C9), što uzrokuje interakcije s lijekovima koji su također supstrati navedenih enzima. Eliminira se uglavnom putem jetre i nešto manje putem bubrega. (14)

Od nuspojava najčešće uzrokuje edeme, porast tjelesne mase (zbog porasta ekstraabdominalnog i supkutanog masnog tkiva), kongestivno zatajenje srca, anemiju, makularni edem, jetrena oštećenja te povećava rizik od osteoporotičnih prijeloma kosti (ponajviše u postmenopausalnih žena). (5)

Kontraindiciran je u bolesnika sa zatajenjem srca ili anamnezom zatajenja srca (NYHA stadiji I do IV), oštećenjem funkcije jetre, dijabetičkom ketoacidozom, postojećim ili preboljenim karcinomom mokraćnog mjehura te neispitanom makroskopskom hematurijom. (14)

Uobičajeno, prema odobrenim preporukama, u svih osoba prije početka liječenja pioglitazonom treba provjeriti jetrene enzime. Liječenje se ne smije započeti ako su početne vrijednosti jetrenih enzima povišene (ALT > 2,5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti) ili ako postoji jetrena bolest, zbog rizika od poremećaja funkcije jetre. (5)

### **1.4.3. Inhibitori $\alpha$ -glukozidaze**

Predstavnik ove skupine lijekova je **akarboza**. Ona ne djeluje izravno na patofiziologiju šećerne bolesti, već u tankom crijevu djelomično inhibira enzim  $\alpha$ -glukozidazu koji je odgovoran za razgradnju složenih šećera (disaharida, oligosaharida i polisaharida). Na taj način, složeni se šećeri ne mogu razgraditi do glukoze i apsorbirati iz tankog crijeva. S obzirom da u debelom crijevu enzimi bakterija dodatno razgrađuju složene šećere, u konačnici ipak dolazi do znatne apsorpcije glukoze pa je akarbozu nužno primjenjivati u kombinaciji s drugim hipoglikemicima. (5)

Prvenstveno smanjuje razinu glukoze u krvi nakon jela te se uzima neposredno prije obroka ili s prvim zalogajima hrane, a prosječna dnevna doza iznosi 300 mg, obično podijeljena u 3 doze po 100 mg. Snižava i patološki visoku razinu glikiranog hemoglobina. (15)

Djeluje lokalno u crijevima i ima nisku bioraspoloživost (1-2%) te se prvenstveno izlučuje putem fecesa. (15)

Zbog bakterijske razgradnje složenih šećera u debelom crijevu, najčešće uzrokuje nuspojave poput flatulencije, proljeva i abdominalne boli, a može dovesti i do povišenih vrijednosti transaminaza, žutice i hepatitisa pa je nužno praćenje razine jetrenih enzima kroz prvih 6 – 12 mjeseci terapije. (15)

Kontraindicirana je primjena kod upalnih bolesti crijeva, ulceracija debelog crijeva, parcijalne opstrukcije crijeva, teškog zatajenja bubrega (klirens kreatinina < 25 ml/min), te teškog oštećenja funkcije jetre (npr. ciroza jetre). (15)

#### **1.4.4 Derivati sulfonilureje**

U ovu skupinu lijekova ubrajamo: **glibenklamid, glikvidon, gliklazid i glimepirid**. Riječ je o sekretagogima inzulina, lijekovima koji stimuliraju izlučivanje inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače, neovisno o razini glukoze u krvi. Vežu se na ATP ovisne kalijeve ionske kanale na  $\beta$ -stanicama gušterače čime dovode do njihovog zatvaranja, posljedične depolarizacije membrane i otvaranja kalcijevih ionskih kanala, što stimulira izlučivanje inzulina. (3) Naj snažnije snižuju glikemiju, ali isto tako brže dovode do pogoršanja funkcije  $\beta$ -stanica gušterače u odnosu na druge oralne hipoglikemike. Uzrokuju povećanje tjelesne mase i povećano nakupljanje visceralnog masnog tkiva, čime se povećava inzulinska rezistencija, pogoršava lipidni profil, povisuje arterijski tlak i općenito kardiovaskularni rizik. Mogu uzrokovati hipoglikemiju, što je češće kod starijih lijekova iz ove skupine (glibenklamid). (5)

Preporuča se liječenje započeti niskim dozama, jednom dnevno, prije doručka, a po potrebi se lijek uzima i nekoliko puta na dan uz povećan oprez zbog dužeg poluvremena eliminacije koje iznosi obično od 8-12 sati. (16, 17)

Izlučuju se prvenstveno putem bubrega pa je potreban oprez kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, jer mogu dovesti do težih hipoglikemija. Najsigurniji derivat sulfonilureje za primjenu kod takvih bolesnika je glikvidon, koji se metabolizira i izlučuje prvenstveno putem žuči. (5,18) Najčešće nuspojave ove skupine lijekova su hipoglikemija i porast tjelesne težine. (16) Kontraindicirani su kod teškog oštećenja jetrene i bubrežne funkcije. (16, 17)

Glibenklamid se primarno metabolizira putem enzima CYP2C9 i manjim djelom putem CYP3A4. Ovo treba uzeti u obzir kada se glibenklamid koristi istovremeno s induktorima ili inhibitorima enzima CYP2C9. Hipoglikemijske, odnosno hiperglikemijske reakcije, koje su simptomatske kod pojačanog, odnosno smanjenog učinka lijeka, mogu se pojaviti tijekom istovremene primjene s inhibitorima ili induktorima navedenih enzima. (16, 19)

Liječenje s beta-blokatorima, klonidinom, gvanetidinom i rezerpinom može otežati prepoznavanje upozoravajućih znakova niske razine glukoze u krvi.

Poput glibenklamida, gliklazid i glimepirid se metaboliziraju putem citokroma P450 (CYP2C9). (17, 19) Poznato je da i na njihov metabolizam utječe istovremena primjena induktora (npr. rifampicin) ili inhibitora (npr. flukonazol) tog enzima. Unos alkohola može na nepredvidiv način pojačati ili oslabiti hipoglikemijski učinak glimepirida, a glimepirid može pojačati ili smanjiti učinak kumarinskih derivata. (17)

Glikvidon se u potpunosti metabolizira prvenstveno putem hidroksilacije i demetilacije u jetri te također ulazi u interakcije s inhibitorima i induktorima CYP enzima u jetri. Smanjeni ili pojačani hipoglikemijski učinci glikvidona opisani su i za antagoniste H<sub>2</sub> receptora (cimetidin, ranitidin) te alkohol. (18)

### 1.4.5. Glinidi

Predstavnici ove skupine lijekova su **repaglinid** i **nateglinid**. Poput sulfonilureja, vežu se za ATP ovisne kalijeve ionske kanale na  $\beta$ -stanicama gušterače čime dovode do njihovog zatvaranja, posljedične depolarizacije membrane i otvaranja kalcijevih ionskih kanala, što stimulira izlučivanje inzulina. Za razliku od sulfonilureja, djeluju brže (unutar 30 minuta od primjene) i kraće (poluvrijeme eliminacije je oko 1 sat) te se koriste prvenstveno za snižavanje glukoze u krvi nakon jela. Zbog toga se primjenjuju neposredno prije obroka. (3, 20) Iako im je najčešća nuspojava hipoglikemija, zbog brze eliminacije i stimulacije gušterače na povećano izlučivanje inzulina u vrijeme i neposredno nakon obroka, smanjena je vjerojatnost za razvoj hipoglikemije u odnosu na derivate sulfonilureje. (5)

Repaglinid se primarno izlučuje putem žuči, stoga na njegovo izlučivanje ne utječu poremećaji funkcije bubrega. Uglavnom se metabolizira pomoću CYP2C8 i CYP3A4 enzima u jetri pa ulazi u interakcije s inhibitorima i induktorima tog enzima. (20)

Najčešće prijavljivane nuspojave su promjene razine glukoze u krvi, odnosno hipoglikemija. Pojava takvih reakcija ovisi o individualnim faktorima kao što su prehrabene navike, doza, tjelovježba i stres. Mogu se javiti i nuspojave poput bolova u trbuhu, proljeva, porasta jetrenih enzima. (20)

Kontraindiciran je kod ketoacidoze, teške jetrene insuficijencije, istodobne primjene gemfibrozila te teških reakcija preosjetljivosti. (3)

### 1.4.6. DPP-4-inhibitori

Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP4) onemogućuju razgradnju endogenih inkretinskih hormona GLP-1 (glukagonu sličan peptid 1) i GIP (inzulinotropni peptid ovisan o

glukozi). Na taj način povećava se koncentracija aktivnih inkretina u plazmi, a time i otpuštanje inzulina, a snižava se koncentracija glukagona, ovisno o koncentraciji glukoze u plazmi. Primjenom lijekova iz ove skupine postiže se prosječno sniženje HbA1c od 0,65% - 0,8%. (5,21) U ovu skupinu lijekova ubrajamo: **alogliptin, sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin i linagliptin.** (3)

Oni se nakon oralne primjene dobro podnose. Mehanizam djelovanja ovisan je o glukozi pa imaju nizak rizik razvoja hipoglikemije. Nuspojave su obično rijetke i blage, najčešće u vidu mučnine, povraćanja, proljeva, abdominalne boli, uz blago povećanu incidenciju nazofaringitisa, infekcija mokraćnog sustava, artralgijske i glavobolje. (5) Moguća je pojava pankreatitisa pa pacijenti moraju biti upoznati sa simptomima te bolesti, potreban je oprez kod bolesnika sa zatajenjem srca, a vildagliptin se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, ni ako su jetreni enzimi 3 puta viši od gornje granice prije početka liječenja. (3, 5)

Ne metaboliziraju se putem sustava citokroma P450 pa ne utječu na metabolizam ostalih lijekova koji su supstrati tog enzima, a izlučuju se prvenstveno putem urina. (3, 21)

Primjenjuju se najčešće u kombinaciji s drugim hipoglikemicima te se doziranje prilagođava svakom pacijentu u skladu s ostalom terapijom. (3)

#### **1.4.7. Agonisti GLP-1 receptora**

Ovi lijekovi vežu se za GLP-1 receptor i aktiviraju ga, što rezultira povećanim lučenjem inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače ovisno o glukozi. Primjenjuju se supkutano. Zbog malih razlika u molekularnoj strukturi u odnosu na endogene inkretine, otporni su na razgradnju DPP-4 enzimom pa imaju duži poluvijek u plazmi. Na taj način, ovisno o primijenjenoj dozi,

omogućeno je postizanje znatno jačeg farmakološkog učinka u odnosu na endogeni GLP-1. Smanjuju apetit i blago odgađaju pražnjenje želuca pa se glukoza iz hrane sporije apsorbira u krvotok, čime dodatno snizuju glukozu u plazmi, ali mogu poremetiti apsorpciju oralno primijenjenih lijekova. (3,5) Zbog različitih farmakokinetičkih svojstava, omogućen je individualizirani pristup u liječenju. (5)

Razlikuju se kratkodjelujući GLP-1 agonisti (**eksenatid** i **liksisenatid**) i dugodjelujući GLP-1 agonisti (eksenatid u formulaciji produljenog oslobađanja, **liraglutid**, **albiglutid**, **dulaglutid**). Kratkodjelujući GLP-1 agonisti primjenjuju se 30–60 minuta prije obroka, jednom ili dva puta dnevno, dok se dugodjelujući GLP-1 agonisti primijenjuju jednom dnevno ili jednom tjedno, neovisno o obrocima i dobu dana. (5)

Primjenom ovih lijekova HbA1c se može sniziti od 0,75% do 1,5%, bez većeg rizika za razvoj hipoglikemije. Pokazalo se i da doprinose smanjenju tjelesne težine u rasponu od 2,8kg do 4,8 kg, gdje je smanjenje tjelesne mase to veće što je početni indeks tjelesne mase veći. Smanjenje tjelesne težine i količine masnog tkiva posljedica je smanjenog apetita i unosa energije, što posljedično smanjuje i kardiovaskularni rizik. (5)

Najčešće nuspojave u početku liječenja su mučnina, povraćanje, glavobolje i proljev, a postoji i povećan rizik za razvoj akutnog pankreatitisa. (5) Liraglutid i liksisenatid se ne preporučuju osobama s upalnom bolesti crijeva, dijabetičkom gastroparezom te osobama s oštećenom funkcijom jetre i bubrega te starijima od 75 godina. (3)

#### **1.4.8. SGLT-2 inhibitori**

Inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (SGLT-2) smanjuju reapsorpciju filtrirane glukoze u bubregu te smanjuju bubrežni prag za glukozu povećavajući tako izlučivanje

glukoze urinom, čime se posljedično smanjuje koncentracija glukoze u plazmi. Primijenjuju se u obliku tablete jednom dnevno, a tu se ubrajaju **dapagliflozin**, **kanagliflozin** i **empagliflozin**. Zbog diuretskog učinka smanjuju sistolički i dijastolički tlak za 2-4 / 1-2 mmHg, a zbog povećanog izlučivanja glukoze urinom dovode do smanjenja tjelesne težine za oko 2 kg. Prosječno snizuju HbA1c za 0,5% do 1,0%, a ne uzrokuju povećani rizik od razvoja hipoglikemije. (5)

Najčešće nuspojave vezane su uz povećanu koncentraciju glukoze u urinu što pogoduje razvoju bakterija pa tu ubrajamo vulvovaginalnu kandidijazu i pruritus, infekcije mokraćnog sustava, poliuriju, disuriju, žeđ, nikturiju, hiperhidrozu. (3, 5) Induciraju osmotsku diurezu pa mogu dovesti do ortostatske hipotenzije i posturalne omaglice. Djelotvornost im ovisi o očuvanoj bubrežnoj funkciji. Postoji rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze, iako mehanizam nastanka iste prilikom primjene ovih lijekova nije još u potpunosti razjašnjen. (5)

Ne preporučuje se njihova istodobna primjena s diureticima Henleove petlje i pioglitazonom. (3)

#### **1.4.9. Inzulini**

Inzulinski pripravci proizvode se primjenom rekombinantne DNA tehnologije, a dostupan je niz analoga dobivenih modificiranjem molekule humanog inzulina. Redovito se primijenjuju supkutano, osim u rijetkim indikacijama za intravensku primjenu. Obično se razvrstavaju prema nastupu i trajanju učinka na brzodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće te inzulinske pripravke s bifazičnim djelovanjem (srednjedugo djelovanje s brzim nastankom učinka); međutim, brzina nastupa i trajanje djelovanja variraju i razlikuju se između



pacijenata i individualno, ovisno o nizu čimbenika (npr. mjesto i način injiciranja, količina potkožnog masnog tkiva, prokrvljenost, vanjska temperatura). (5)

U skupini brzodjelujućih inzulina razlikujemo pripravke humanih inzulina i pripravke inzulinskih analoga (**lispro**, **aspart** i **glulizin**). Riječ je o prandijalnim inzulinima, jer se primjenjuju neposredno prije obroka, a obično se kombiniraju s oralnim hipoglikemicima ili dužedjelujućim inzulinima. Za razliku od humanih inzulina, inzulinski analozi imaju izmijenjen redoslijed aminokiselina pa ne dolazi do međusobne agregacije inzulina u otopini, čime se postiže ubrzana apsorpcija te brže i kraće djelovanje, uz manje epizoda postprandijalnih hiperglikemija i interprandijalnih hipoglikemija. (5)

Srednjedugodjelujući pripravci su netopljive suspenzije inzulina kombinirane s proteinom protaminom i ionima cinka. Otopina je mutnog izgleda, a specifičan sastav omogućuje nastup djelovanja u roku od 1,5 sata nakon primjene, maksimalan učinak u roku 4–12 sati, a ukupno djelovanje traje 18–20 sati. Primjenjuju se najčešće u dvije dnevne doze. (5)

Dugodjelujući pripravci (glargin, detemir, degludek) najčešće se primjenjuju jednom na dan. Inzulin **glargin** slabo je topljiv pri neutralnom pH, stoga je otopina za injekciju kiseli medij (pH 4) u kojem je inzulin u potpunosti otopljen, a nakon injiciranja u potkožno tkivo, kisela se otopina neutralizira te se stvaraju mikroprecipitati iz kojih se neprestano otpuštaju male količine inzulina, što osigurava ravnomjernu i predvidivu koncentraciju lijeka, bez vršnih koncentracija, a produljenog djelovanja. Klinička su ispitivanja potvrdila da kod osoba s tipom 2 šećerne bolesti inzulin glargin nudi veću učinkovitost uz povećanu sigurnost, zbog manjeg rizika od noćnih hipoglikemija, a i praktičnijeg je doziranja (jednom dnevno) u odnosu na srednjedugodjelujuće pripravke. (5)

Inzulin **detemir** ima produljeno djelovanje zbog jakog međusobnog vezanja molekula detemira na mjestu injiciranja te vezanja za albumin putem postraničnog lanca masnih

kiselina. Djelovanje mu traje do 24 sata, ovisno o dozi, a primjenjuje se jednom ili dva puta dnevno. Studije na osobama s tipom 2 šećerne bolesti pokazale su da je regulacija glikemije s detemirom usporediva s glarginom, ali povezana s manjim porastom tjelesne težine. (5)

Inzulin **degludek** je noviji pripadnik skupine dugodjelujućih inzulina, a svoje produženo djelovanje temelji na stvaranju stabilnih topljivih multiheksamera koji tvore depo inzulina u supkutanom tkivu. Monomeri degludeka postupno se odvajaju od multiheksamera, što rezultira sporim i kontinuiranim otpuštanjem inzulina u cirkulaciju, a djelovanje lijeka je osigurano tijekom čak 42 sata. Takvo djelovanje pokazuje 4 puta manju varijabilnost u odnosu na glargin, a omogućena je velika fleksibilnost u vremenu primjene inzulina, bez povećanog rizika razvoja hipoglikemije. (5)

Predmiješani inzulinski pripravci su bifazične mješavine brzodjelujućeg inzulina (humanog inzulina ili inzulinskih analoga) i istog inzulina kristaliziranog s protaminom, čime se dobije komponenta srednjedugodjelujućeg inzulina. Predmiješani inzulinski analozi obično se primjenjuju neposredno prije ili tijekom obroka, dok se predmiješani humani inzulini primjenjuju pola sata prije obroka. Prednost liječenja predmiješanim inzulinama je u tome što pokrivaju potrebe za bazalnom količinom inzulina i prandijalnim potrebama. Liječenje ovakvom vrstom inzulina opravdano je u osoba s HbA1c većim od 8,5% kod kojih se uz primjenu bazalnog inzulina ne može postići zadovoljavajuća regulacija glikemije. (5)

Općenito, najčešće nuspojave liječenja inzulinom su hipoglikemija i porast tjelesne težine, a učestalost hipoglikemija povećava se intenziviranjem inzulinske terapije, dodatnom upotrebom derivata sulfonilureje, smanjenim energetske unosom, neredovitim obrocima, fizičkom aktivnošću, konzumiranjem alkohola, slabljenjem bubrežne funkcije, trajanjem šećerne bolesti te kognitivnim oštećenjima. (5)

## 1.5. Pristup liječenju šećerne bolesti tipa 2

Cilj liječenja šećerne bolesti je smanjenje i uklanjanje simptoma vezanih uz hiperglikemiju, smanjenje razvoja kroničnih makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija te omogućavanje što normalnijeg i kvalitetnijeg načina života. Za odgovarajuću skrb oboljelih od šećerne bolesti potreban je multidisciplinarni timski rad u kojem je najvažnije aktivno uključivanje bolesnika u liječenje i samokontrolu glikemije uz tim stručnjaka koji mora uključivati internista endokrinologa (dijabetologa) i nutricionista. (2) Cilj je postizanje glukoze u plazmi natašte  $< 6,6$  mmol/l, glukoze u plazmi postprandijalno  $< 7,8$  mmol/l i HbA1c  $< 6,5\%$ . (13)

Izuzetno je važna edukacija bolesnika, koji mora biti informiran o bolesti, usvojiti pravilan stav prema bolesti, naučiti različite vještine i preuzeti brigu o vlastitom zdravlju. (13, 22)

U prehranbenom planu bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 potrebno je voditi računa o energetske unosu, broju obroka, sastavu nutrijenata, unosu vlakana i dodacima prehrani. Ukupni dnevni energetske unos određuje se prema stupnju uhranjenosti i tjelesnoj aktivnosti, a po makronutrijentskom sastavu, dijeta za šećernu bolest trebala bi imati visok udio (45-60% energetske unosa) složenih ugljikohidrata niskog glikemijskog indeksa (iz voća, povrća, integralnih žitarica, leguminoza i niskomasnog mlijeka), masti 35% (posebno jednostruko nezasićenih) i proteina 12-20%. Preporučljivo je u prehranu uvesti dvije ili više porcija ribe na tjedan čime se osigurava dovoljan unos omega-3 masnih kiselina. (13, 23)

Enteralni pripravci za primjenu u šećernoj bolesti su niskokalorični, sadrže sporo otpuštajuće ugljikohidrate niskog glikemijskog indeksa, jednostruko nezasićene masne kiseline i dijetna vlakna te doprinose redukciji tjelesne mase, smanjuju postprandijalnu glikemiju, varijabilnost glukoze i HbA1c. (13)

Umjerena aerobna tjelovježba u trajanju od 30 minuta dnevno ili 90 minuta tri puta tjedno, blagotvorno djeluje na poboljšanje inzulinske osjetljivosti i sniženje glikemije, jer dovodi do porasta mišićne mase, smanjenja masnog tkiva i porasta sinteze glukoznog transportera GLUT-4 koji unosi glukozu u stanicu bez posredovanja inzulina, reduciranja potrebe za lijekovima, umjerenog gubitka tjelesne mase i smanjenja rizika za razvoj mikrovaskularnih komplikacija. (2, 24)

Liječenje šećerne bolesti tipa 2 treba započeti promjenom životnih navika, dijabetičkom prehranom i tjelovježbom, uz redukciju tjelesne mase kod pretilih, nakon čega se provodi ponovna procjena glukoregulacije. Ako se na taj način ne postigne ciljna razina glikemije, uvodi se farmakoterapija. (2)

Prilikom odabira lijekova, prvi izbor je metformin. Nužno ga je primijeniti u najranijim fazama liječenja ako ne postoje kontraindikacije. Ako se monoterapijom ne postigne zadovoljavajuća regulacija glikemije, dodaje se još jedan hipoglikemik (oralni ili supkutani) s komplementarnim mehanizmom djelovanja, prilagođen individualnim potrebama i sklonostima bolesnika. Ako primjenom dvojne terapije nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije, treba razmotriti suradljivost bolesnika i pravilnu primjenu lijekova, a tek onda zamijeniti neki od lijekova u terapijskoj shemi lijekom drugog mehanizma djelovanja, odnosno dodati treći hipoglikemik ili inzulin. (5)

Kod pretilih bolesnika poželjno je već na početku liječenja kombinirati lijekove s učinkom na smanjenje tjelesne mase, gdje najpovoljniji učinak imaju metformin, agonisti GLP-1 receptora i SGLT-2 inhibitori. (5)

U osoba kojima je prilikom postavljanja dijagnoze šećerne bolesti utvrđena visoka vrijednost glikiranog hemoglobina ( $HbA1c \geq 9\%$ ) opravdano je razmotriti uvođenje dvojne terapije oralnim i ostalim neinzulinskim hipoglikemicima. Također, u osoba koje imaju izrazito visoke

koncentracije glukoze u plazmi (npr.  $\geq 16$  mmol/L) ili HbA1c  $\geq 10\%$  uz izražene simptome hiperglikemije, opravdano je započeti liječenje inzulinom. (5)

Liječenje inzulinom obično se započinje niskim dozama. Najpogodnije za bolesnika je uvođenje terapijske sheme s jednom injekcijom bazalnog inzulina na dan, uz zadržavanje metformina i/ili drugog hipoglikemika koji je prethodno bio uključen u liječenje (bazal-oral shema). Ako bazalnim inzulinom nije postignuta dobra regulacija glikemije, potrebno je intenzivirati terapiju, sukladno individualnim potrebama i mogućnostima pacijenta. Jedna od mogućnosti intenziviranja terapije je dodavanje brzodjelujućeg inzulina uz najveći obrok kako bi se nadoknadila potreba za inzulinom i time korigirala postprandijalna hiperglikemija i posljedična loša regulacija glikemije tijekom cijelog dana (bazal-plus shema). (5)

Druga mogućnost intenziviranja terapije jest primjena predmiješanih inzulina koji se primjenjuju dva puta na dan u dozi prema potrebama osobe sa šećernom bolesti. U bolesnika kod kojih nije postignuta dobra regulacija glikemije provođenjem tzv. bazal-oral sheme, opravdano je intenzivirati terapiju dodavanjem agonista GLP-1-receptora ili brzodjelujućeg inzulina. Uvođenje agonista GLP-1-receptora posebno je vrijedna opcija u pretilih osoba ili onih koje iz određenog razloga ne mogu provoditi složenu shemu primjene više injekcija inzulina tijekom dana. (5)

Ako se ni dodavanjem agonista GLP-1-receptora ili jedne doze brzodjelujućeg inzulina uz bazalni inzulin ne postiže dobra regulacija glikemije, sljedeći je korak intenziviranje terapije primjenom tzv. bazal-bolus sheme. Bazalni inzulin titrira se prema glikemiji natašte, a bolusi brzodjelujućeg inzulina uvode se prije obroka, s time da se doze titriraju prema vrijednostima glikemije prije sljedećeg obroka ili večernja doza prije spavanja. Iako ova terapijska shema omogućava najprecizniju i fleksibilnu nadoknadu potreba za inzulinom, složena je i teško se savladava posebice kad se radi o starijim osobama sa šećernom bolesti tipa 2. (5)

U ovom stadiju bolesti većina bolesnika ima znatnu inzulinsku rezistenciju te su potrebne više doze inzulina, pogotovo kod pretilih. Kako bi se smanjile doze inzulina, u ovakvu terapijsku shemu može se uvesti pioglitazon ili SGLT-2 inhibitor, a jedno od rješenja može biti i uvođenje koncentriranih pripravaka inzulina. (5)

Usprkos svemu navedenom, zlatni standard u liječenju bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 je individualni pristup koji ciljeve liječenja i farmakološku terapiju prilagođava pojedincu, uzimajući u obzir životnu dob, trajanje bolesti, očekivano trajanje života, socioekonomski status, rizik od hipoglikemije, komorbiditete, razvijene vaskularne komplikacije i cijenu lijekova. (5)

## **1.6. Neuropatska bol**

Iskustvo boli nastaje u mozgu kao krajnji rezultat složenog sustava obrade informacija s periferije organizma. U tom procesu brojni čimbenici poput prethodnog iskustva, straha, iščekivanja, tjeskobe i sl. uzrokuju različitu reakciju na isti bolni podražaj kod različitih ljudi. Zbog toga je bol prema Međunarodnom udruženju za istraživanje boli (eng. *International Association for the study of pain*, IASP) definirana kao neugodno osjetno i emocionalno iskustvo povezano s trenutačnom ili prijetećom ozljedom tkiva ili iskustvo opisano u kontekstu takve ozljede. (25)

Bol se može klasificirati na razne načine, a jedan od oblika je neuropatska bol.

Neuropatska bol se definira kao neugodan osjetni i emocionalni doživljaj uzrokovan oštećenjem ili bolešću somatosenzornog dijela živčanog sustava. Procjenjuje se da 7 – 8% stanovnika Europe ima neuropatsku bol. Ona se klasificira kao središnja ili periferna prema lokalizaciji oštećenja ili bolesti. Klasični primjeri neuropatske boli jesu bolna dijabetička

polineuropatija, postherpetička neuralgija, trigeminalna neuralgija, radikularna bol, bol nakon moždanog udara, bol zbog ozljede leđne moždine te postoperativna bol. Prema trajanju, neuropatska je bol akutna (do mjesec dana), subakutna (do 3 mjeseca) i kronična (duža od 3 mjeseca). Procjenjuje se da oko 35% bolesnika s kroničnim bolnim sindromima pati od neuropatske boli. (26)

U neuropatskoj boli javlja se mnogo senzornih simptoma. Oni mogu biti spontani (neizazvani vanjskim podražajima), poput osjećaja žarenja, sijevajuće boli, udara struje, uboda igle, mravinjanja; ili evocirani, izazvani podražajem ili senzornom preosjetljivošću. Gotovo uvijek postoji područje abnormalnog osjeta, a bolesnik osjeća najjaču bol u području senzornog deficita. U tom pogledu važni klinički znakovi jesu alodinija (bolna reakcija na nenociceptivni, neškodljivi podražaj, kod koje čak i nježno doticanje kože može uzrokovati snažnu bol) i hiperalgezija (povećana bolna osjetljivost na nociceptivni podražaj). Još jedno važno evocirano svojstvo neuropatske boli je sumacija, a označava postupno pogoršavanje boli izazvano polaganom ponavljanom stimulacijom uz lagano škodljivi podražaj, primjerice bockanje. Neuropatska je bol izrazitija u mirovanju, intenzitetom i učestalošću remeti spavanje, umanjuje radnu energiju, narušava cjelokupnu kvalitetu života. Zbog patnje bolesnika javljaju se reaktivna tjeskoba i depresija, svojstvene kroničnoj neuropatskoj boli (neuropatska bol koja traje duže od 3 mjeseca). Time se zatvara krug kronične neuropatske boli, poremećaja spavanja, tjeskobe i depresije u kojem jedno potencira drugo, a pati i bolesnik i obitelj. (26)

Liječenje kronične neuropatske boli zahtijeva interdisciplinarni i multimodalni pristup. Zlatni standard u liječenju je farmakoterapija, gdje se kao prvi izbor najčešće koriste antiepileptici, triciklički antidepressivi, inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i serotonina, zatim opioidi, transkutana električna živčana stimulacija (TENS), kinezioterapija te psihoterapija. (26)

## 1.7. Dijabetička neuropatija

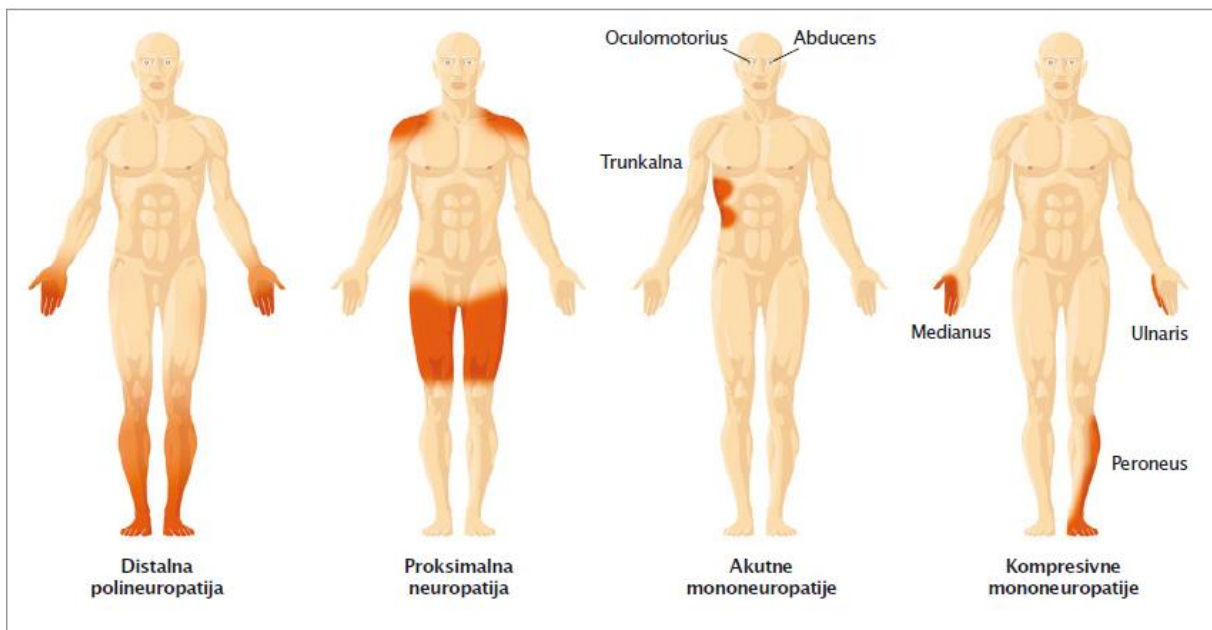
Dijabetička neuropatija podrazumijeva oštećenje perifernog živčanog sustava kao posljedice šećerne bolesti, bez drugih uzroka periferne neuropatije. Predstavlja subkliničko ili klinički evidentno oštećenje somatskog i/ili autonomnog dijela perifernog živčanog sustava. Obuhvaća niz različitih, jasno definiranih oštećenja živčanog sustava, čija heterogenost ukazuje na više mogućih patofizioloških mehanizama. (27)

Regulacija šećerne bolesti često nije dostatna za ublažavanje simptoma te je u slučaju bolne dijabetičke polineuropatije potrebno multimodalno liječenje, a kod subakutne proksimalne neuropatije i primjena imunoterapije. (27) Nedavne studije su pokazale da rigorozna regulacija glikemije može smanjiti incidenciju dijabetičke neuropatije u bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti, dok kod bolesnika s tipom 2 bolesti, čak i dugotrajana dobra kontrola glikemije nema značajnog učinka na smanjenje incidencije iste, odnosno smanjuje rizik od razvoja dijabetičke neuropatije samo za 5-9%. Uzrok tome može biti prisustvo drugih komorbiditeta, polifarmacija, povećana tjelesna težina, lijekovi korišteni u terapiji hiperglikemije te činjenica da su mnogi bolesnici godinama prije postavljanja dijagnoze šećerne bolesti imali povišenu razinu glukoze u krvi koja nije bila liječena. (28, 29)

U kliničkoj slici najčešće se javljaju simptomi simetrične distalne motorne i senzorne neuropatije uz postupno ascendentno širenje, koji se mogu opisivati kao “pozitivni” (trnjenje, pečenje, mravinjanje, žarenje, bockanje, probadajuća, paleća ili sijevasuća bol te bolni grčevi) ili “negativni” (gubitak osjeta, utrnucé, hladnoća), što može povećati rizik od dijabetičkih ulkusa stopala i amputacije. Intenzitet smetnji najveći je u mirovanju, poglavito noću. Za ovaj je tip boli često karakteristična i alodinija, odnosno osjetljivost na podražaje koji inače nisu bolni te hiperalgezija, odnosno pojačan osjet boli na bolne podražaje. Duljim trajanjem neuropatije, refleksi u udovima postupno slabe dok konačno ne iščeznu, a postupno se razvija



i hipotrofija s posljedičnom slabošću malih mišića stopala, potkoljenica i šaka. Simptomi svojim intenzitetom i učestalošću remete san, smanjuju radnu energiju i narušavaju cjelokupnu kvalitetu života. Zbog patnje bolesnika javlja se reaktivna tjeskoba i depresija, a s obzirom na različite kliničke fenotipove, terapiju dijabetičke neuropatije potrebno je prilagoditi svakom bolesniku. (26, 27, 28, 30) Na slici 2. su prikazani najčešći oblici dijabetičke neuropatije. (27)



Slika 2. Najčešći oblici dijabetičke neuropatije (27)

Od svih oblika dijabetičke neuropatije, najčešća je distalna simetrična polineuropatija koja pogađa 75% oboljelih. (29)

Proksimalna dijabetička neuropatija javlja se u osoba oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti, poglavito u dobi iznad 50 godina. To je rijetka komplikacija šećerne bolesti, najčešće dramatične kliničke slike s naglom progresijom neurološkog deficita. U pozadini oboljenja stoji upalni (imuni) vaskulitis koji ishemijom inducira degeneraciju živca (demijelinizaciju i

aksonalnu atrofiju). Karakterističnu kliničku sliku ove vrste neuropatije čine motorni deficit nogu, intenzivna neuropatska bol natkoljenica te gubitak tjelesne težine. Motorni deficit je posljedica oštećenja aksona i mijelinskih ovojnica motornih neurona lumbosakralnog segmenta s posljedičnom hipotrofijom i slabošću pelvifemoralne muskulature. Bolesnici se otežano kreću, osobito uz stepenice, otežano ustaju iz sjedećeg položaja, a u teškim oblicima bolesti nisu u mogućnosti stajati na nogama. Zbog oštećenja senzornih neurona naglašena je neuropatska bolnost. Bol je spontana ili provocirana i najmanjim dodirima, a najizrazitija je natkoljenično. Gubitak tjelesne težine (nerijetko 10 kg i više u prvim mjesecima nakon nastupa bolesti) posljedica je mišićne atrofije te patnje zbog bolova, zbog kojih bolesnici spavaju tek nekoliko sati noću. (27)

Periferni živci u bolesnika sa šećernom bolešću posebno su osjetljivi na pritisak, istezanje ili ponavljaju mehaničku traumu. Kronična kompresivna lezija nervus medianusa u zapešću najčešća je fokalna neuropatija. Kod osoba oboljelih od šećerne bolesti prevalencija karpalnog sindroma je 16%. Karakterističnu kliničku sliku čine trnci i bolnost u šaci (prva 3 prsta) sa širenjem uz podlakticu. Smetnje su izrazitije noću, a zbog postupne hipotrofije mišića tenara javlja se mišićna slabost šake. (27)

Neuropatija peronealnog živca najčešća je fokalna kompresivna neuropatija u nogama. Nastaje naglo zbog vanjske kompresije živca (prekriženim nogama) na glavicu lisne kosti. Klinički se očituje visećim stopalom (oslabljena dorzalna fleksija stopala). (27)

Neuropatske promjene živaca u području glave i vrata zahvaćaju n. oculomotorius, n. abducens, n. trochlearis i n. facialis, a klinička slika nastaje naglo. (27)

Trunkalna radikulopatija je karakterizirana intenzivnom bolnosti tipa žarenja, stezanja ili sijevanja, naglog početka, najizrazitija u području prsišta i trbušne stijenke, nepravilnog oblika zahvaćenog areala. Učestalija je kod bolesnika starije dobi. Dominantan je ispad osjeta

(hiperestezija, alodinija, dizestezijska), dok je fokalna motorna slabost (npr. slabosti trbušne muskulature) rjeđe pridružena. Bol je izrazitija noću, a s obzirom na alodiniju, dodir posteljine i odjeće potencira bolnost. (27)

Autonomna dijabetička neuropatija česta je komplikacija šećerne bolesti. Više od 50% bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti nakon 10 godina bolesti razvije autonomnu neuropatiju. Simptomatska autonomna neuropatija varira u simptomima i znakovima i ovisi o zahvaćenom organu. Zbog vrlo sporog nastanka i istovremenog zahvaćanja više organa često ostaje neprepoznata, kako od bolesnika tako i od liječnika. Simptomi autonomne neuropatije javljaju se dosta kasno, tj. kada se već radi o značajnom oštećenju autonomnog živčanog sustava. Najčešći simptomi su: intolerancija napora, „nijemi“ infarkti miokarda, aritmije, ortostatska hipotenzija, poremećaji probave, smetnje mokrenja i seksualnih funkcija, poremećaj znojenja (hiperhidroza ili anhidroza) i smanjenje ili gubitak prvih znakova hipoglikemije. (27)

### **1.7.1. Dijagnostika dijabetičke neuropatije**

Dijagnostički je izazov identificirati ključne komponente bolnog sindroma, patofiziološke mehanizme u pozadini i procijeniti njihov utjecaj. (26) Ne postoji zlatni standard za pristup bolesniku i otkrivanje neuropatske boli. (31) Uz detaljnu povijest bolesti i neurostatus (osjet, mišićno-tetivni refleks, gruba mišićna snaga) preporučuje se uporaba upitnika o boli i ciljane neurofiziološka obrada. (26) Upitnici o boli poput painDETECT, LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), DN4 (Douleur Neuropathique 4 Questions), StEP (Standardized Evaluation of Pain) vrlo su korisni u probiru neuropatske komponente boli i prevedeni su na brojne jezike. (31, 32, 33, 34)

PainDETECT upitnik razvijen je kao pouzdan i visoko osjetljiv alat za probir bolesnika s neuropatskom boli, kako bi se u praksi olakšalo pravovremeno prepoznavanje simptoma dijabetičke neuropatije, te dodatno opisale njezine kliničke karakteristike. Uloga ovakvog alata je prepoznati rizične skupine bolesnika, kao i one s već razvijenim simptomima neuropatije, te ukazati na potrebu za dodatnim dijagnostičkim testovima i pretragama. Pomoću ovog upitnika dodatno se može pratiti učinkovitost i podnošljivost propisane terapije. (35)

Ciljana neurofiziološka obrada neuropatske boli u svakodnevnoj kliničkoj praksi obuhvaća elektroneurografiju i kvantitativno senzorno testiranje. Elektroneurografija je temeljna pretraga kojom se analizira funkcija debelih mijeliniziranih neurona (senzornih i motornih), koji čine tek 25% živčanih vlakana perifernih živaca. Pri elektroneurografiji se električno podražuje periferni živac, što izaziva akcijski potencijal. Usporenja brzina provodljivosti upućuju na distribuciju i stupanj demijelinizacije, a snižene visine amplituda evociranih neuralnih odgovora na aksonalnu leziju. Kvantitativno senzorno testiranje (QST) temelji se na analizi ispitanikova subjektivnog doživljaja standardiziranih i kvantificiranih podražaja različitih vrsta osjeta (vibracije, topline, hladnoće, boli prouzročene vrućinom). To je neinvazivna, standardizirana, osjetljiva i specifična metoda određivanja funkcije debelih mijeliniziranih i tankih nemijeliniziranih živčanih vlakana te daje uvid u funkcionalni status istih. (26, 27)

### **1.7.2. Epidemiologija dijabetičke neuropatije**

Dijabetička neuropatija je najčešća komplikacija šećerne bolesti. U vrijeme postavljanja dijagnoze šećerne bolesti 1,4% - 11,6% bolesnika već ima dijabetičku neuropatiju, dok nakon 25 godina trajanja šećerne bolesti, oko 50% bolesnika ima neki oblik dijabetičke neuropatije.

Učestalost se povećava s dobi bolesnika, trajanjem šećerne bolesti i lošijom regulacijom glikemije. (27)

Više od 8% opće populacije ima neki oblik periferne neuropatije, a učestalost se povećava do 15% kod osoba starijih od 40 godina. Pokazalo se da je u Sjedinjenim Američkim Državama i Europi najčešći uzrok perifernoj neuropatiji šećerna bolest tipa 2. Minimalno polovica oboljelih tijekom života razvije neki oblik neuropatije, a s obzirom na očekivani porast broja osoba oboljelih od šećerne bolesti, očekuje se i porast broja osoba s neuropatijama. Prekliničko stanje i sama šećerna bolest tipa 2 pogađaju oko 400 milijuna ljudi širom svijeta, a pretpostavlja se da najmanje oko 200 milijuna oboljelih pati od pridružene neuropatije. (28)

### **1.7.3. Patofiziologija dijabetičke neuropatije**

Patofiziologija dijabetičke neuropatije, kao jedne od mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti, i biokemijski putovi uključeni u njen nastanak i razvoj, predmet su intenzivnih istraživanja u posljednjih dvadesetak godina. Patofiziološka podloga je vrlo kompleksna i uključuje brojne abnormalnosti u funkciji somatosenzornog sustava, a točan mehanizam je još uvijek nejasan. Smatra se da uslijed nekontrolirane hiperglikemije, posljedične metaboličke abnormalnosti oštećuju periferna živčana vlakna, utječu na ekspresiju i funkciju različitih proteina uključenih u nastanak i provođenje osjetnih podražaja (poput natrijevih i kalcijevih ionskih kanala, receptora za neurotransmitore), kao i na funkciju endogenih analgetskih putova preko serotonina i noradrenalina. (28, 36) Temeljem takvih patofizioloških mehanizama, u terapiji dijabetičke neuropatije koriste se lijekovi koji po svom mehanizmu djelovanja stabiliziraju membrane neurona ili pojačavaju funkciju serotoninско/noradrenalinskog puta u kontroli nocicepcije. (28, 36, 37)

Periferni živčani sustav sastoji se od živčanih stanica (neurona) i potpornih glija stanica (tu su najvažnije Schwannove stanice koje sudjeluju u mijelinizaciji živčanih vlakana), a njihova struktura, lokacija i interakcija ima važnu ulogu u funkciji ovog sustava. Eferentni aksoni motornih neurona, čija su tijela smještena u ventralnom rogu kralježnične moždine, provode signale iz središnjeg živčanog sustava prema mišićima i žlijezdama; a aferentni aksoni osjetnih neurona, čija su tijela smještena u dorzalnom rogu kralježnične moždine, provode signale s periferije prema središnjem živčanom sustavu. Veliku grupu neurona perifernog živčanog sustava čine tanki, nemijelinizirani aksoni osjetnih neurona (C-vlakna), dok su mijelinizirani aksoni osjetnih neurona okruženi mijelinskom ovojnicom i Schwannovim stanicama koje im osiguravaju dotok nutrijenata i zaštitu od oksidativnog stresa. (28)

Uočeno je da razvojem šećerne bolesti dolazi do disbalansa u brojnim metaboličkim putovima što utječe i na glija stanice koje postupno gube svoju protektivnu i metaboličku ulogu važnu za normalno funkcioniranje navedenih neurona. (28)

Jedan od temeljnih metaboličkih putova uključenih u razvoj dijabetičke neuropatije je put poliola. On se najčešće aktivira u šećernoj bolesti. Tada se višak glukoze pomoću enzima aldoza-reduktaze pretvara u sorbitol, koji ne može proći staničnu membranu te uzrokuje osmotski stres prilikom čega dolazi do izbacivanja mioinozitola i taurina iz stanica. S obzirom da je mioinozitol ključna komponenta natrij-kalij-ATP-aze ( $\text{Na}^+$ -  $\text{K}^+$  pumpa), koja ima glavnu ulogu u stvaranju membranskog potencijala stanica, narušava se normalna fiziologija živaca. Također, aldoza-reduktaza prilikom pretvorbe glukoze u sorbitol kao kofaktor koristi NADPH (nikotinamid adenin dinukleotid fosfat) koji je nužan za regeneraciju glutaciona, esencijalnog staničnog antioksidansa. Nedostatkom NADPH za obnovu glutaciona, dolazi do porasta količine reaktivnih kisikovih spojeva u stanicama, aktivacije brojnih kinaza koje igraju važnu ulogu u sintezi proupalnih kemokina i citokina te u konačnici do oštećenja i disfunkcije neurona. (28)

Glavni metabolički put uključen u razgradnju glukoze je glikoliza. Uslijed povećane koncentracije glukoze u krvi kod šećerne bolesti, dolazi i do povećanja glikolize i povećanog nakupljanja njenih međuprodukata, čime se narušava više različitih metaboličkih puteva što u konačnici može dovesti do oštećenja neurona. Jedan od međuprodukata glikolize, fruktoza-6-fosfat, ulazi u put biosinteze heksozamina i prolazi kroz niz reakcija da bi nastao GlcNac (uridin 5-difosfat-N-acetilglukozamin) koji se veže za serin/treonin krajeve transkripcijskih faktora uključenih u upalu i homeostazu lipida. Drugi međuprodukt glikolize, dihidroksi-aceton fosfat prevodi se u diacilglicerol koji aktivira neuronalnu protein kinazu C, enzim koji kontrolira funkciju proteina fosforilacijom hidroksilnih skupina serina i treonina na njihovim krajevima, a uključen je u brojne patofiziološke procese, uključujući inzulinsku rezistenciju, narušavanje funkcije  $\text{Na}^+$ -  $\text{K}^+$  ATP-aze, povećanje ekspresije gena za faktor rasta vaskularnog endotela (VEGF), itd., što u konačnici vodi do vazokonstrikcije, hipoksije i oštećenja neurona.

Uočeno je da osjetni i motorni neuroni imaju velik broj inzulinskih receptora te da aktivacija tih receptora vezanjem inzulina omogućuje normalno funkcioniranje živčanih stanica. Kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti koji imaju i metabolički sindrom (hipertenziju, hiperlipidemiju, visceralnu pretilost) povećana je predispozicija za razvoj dijabetičke neuropatije, a smatra se da je uzrok tome inzulinska rezistencija, ne samo mišićnog i masnog tkiva, već i živčanih stanica. Istraživanja na štakorima s tipom 1 šećerne bolesti pokazala su da suplementacija inzulina dovodi do normoglikemije, aktivacije inzulinskih receptora na živčanim stanicama i vraćanja normalne funkcije neurona. Za potvrdu ove hipoteze potrebno je napraviti još brojna istraživanja na ljudima. (28)

Do sada je još nerazjašnjeno zašto neki bolesnici razviju neuropatiju, a neki ne, te se smatra da je uzrok tome složena povezanost genotipa i okolišnih faktora. Mnoge studije proučavaju utjecaj specifičnih gena na oštećenje neurona u bolesnika sa šećernom bolesti. Dostupni podaci ukazuju na povezanost pojavnosti određenih tipova ionskih kanala s povećanom

predispozicijom za razvoj bolne dijabetičke neuropatije, jer disfunkcija i različita ekspresija ionskih kanala ovisnih o naponu i ionskih kanala ovisnih o ligandima na površini aksona osjetnih neurona igra važnu ulogu u patofiziologiji dijabetičke neuropatije. (28) Pojačana ekspresija ionskih kanala dovodi do povećane sinaptičke aktivnosti i pojave periferne i središnje senzitivacije. (26)

Periferna senzitivacija označava sniženje praga podražljivosti perifernih nociceptora koji postaju osjetljivi na podražaje nižeg intenziteta zbog velike količine medijatora u okolini. Periferna senzitivacija nociceptora doprinosi nastanku hiperalgezije, mehaničke alodinije ili termalne alodinije. U oštećenim tankim nemijeliniziranim C-vlaknima dolazi do promjena koje se reflektiraju pojavom većeg broja natrijskih ionskih kanala na membrani živčanih stanica. Ti su novonastali kanali prepodražljivi, što dovodi do toga da se akcijski potencijal može stvoriti i spontano, bez odgovarajućega fiziološkog podražaja ili kao rezultat podražaja koji u normalnim okolnostima ne bi doveo do znatne promjene potencijala stanične membrane. Smatra se da su takva ektopična neuronska izbivanja dominantan patofiziološki mehanizam simptoma neuropatske boli koja se doživljava kao paroksizmalna, a opisuje kao bol „poput električnog udara“ i sličnim terminima. Može se reći da su ektopična izbivanja sigurno dokazana kod oštećenja perifernih živaca, no misli se da je to važan mehanizam nastanka boli i kod patoloških promjena u središnjem živčanom sustavu. (26)

Središnja senzitivacija označava, između ostalog, povećanu podražljivost neurona širokog dinamičkog raspona u stražnjim (dorzalnim) rogovima kralježnične moždine i na višim razinama središnjeg živčanog sustava. Mehanizmi nastanka su kompleksni i još uvijek nedovoljno poznati. Dugotrajni bolni podražaji koji dolaze s periferije, dovode do fizioloških, ali i strukturnih promjena (reorganizacije vlakana unutar i između određenih lamina dorzalnog



roga), pojačane ekspresije gena koji dovode do promjena u količini različitih medijatora i njihovih receptora na membranama postsinaptičkih stanica; dolazi do aktivacije neuropalnog odgovora u kojem sudjeluju glija stanice te se podupire patološko širenje impulsa. U novijim studijama naglasak se često stavlja na ulogu N-metil-D-aspartat receptora (NMDA, specifičan tip ionotropnog glutamatnog receptora) i patološku reorganizaciju u području dorzalnih rogova leđne moždine. U silaznom sustavu za kontrolu boli koji djeluje na razini dorzalnih rogova leđne moždine putem serotoninergičkog i noradrenergičkog prijenosa te interakcijom s GABA-ergičnim i opioidnim interneuronima, dolazi do nedostatne endogene inhibicije prijenosa bolnih akcijskih potencijala ili njihovog patološkog pojačanja. Budući da se na svaki od neurotransmitora koji sudjeluje u ovom procesu može farmakološki utjecati, to čini teorijsku osnovu za terapiju neuropatske boli. (26)

## **1.8. Lijekovi za liječenje dijabetičke neuropatije**

Neuropatska bol je vrsta boli koju je najteže liječiti. Pacijenti sa sličnim stanjem i simptomima bolesti često različito reagiraju na isti tip liječenja, a učestala prisutnost anksioznosti, depresije i lošeg sna u bolesnika s kroničnom neuropatskom boli dodatno otežava pronalazak odgovarajućeg liječenja i negativno utječe na kvalitetu života. (38)

U liječenju dijabetičke neuropatije, uz blage i srednje jake opioidne analgetike, koriste se antidepresivi, antiepileptici, opioidi te topikalni pripravci s različitim mehanizmima djelovanja, odnosno pomoćni ili adjuvantni analgetici (Tablica 1). (39)

Tablica 1. Prevladavajući mehanizam djelovanja glavnih lijekova za liječenje dijabetičke neuropatije

| <b>LIJEK</b>            | <b>PREVLADAVAJUĆI MEHANIZAM DJELOVANJA</b>   |
|-------------------------|--|
| Amitriptilin            | TCA (triciklički antidepresiv), uravnotežuje inhibiciju ponovnog unosa monoamina serotonina i noradrenalina  |
| Klomipramin             | TCA, uravnotežuje inhibiciju ponovnog unosa monoamina  |
| Imipramin               | TCA, uravnotežuje inhibiciju ponovnog unosa monoamina  |
| Duloksetin              | SNRI (selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina i serotonina)   |
| Venlafaksin             | SNRI (selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina i serotonina)   |
| Karbamazepin            | Blokira natrijeve ionske kanale  |
| Okskarbazepin           | Blokira natrijeve i kalcijeve ionske kanale  |
| Lamotrigin              | Inhibira natrijeve ionske kanale i tako smanjuje oslobađanje presinaptičkih neurotransmitora   |
| Valproat                | Povećava razinu GABA-e u mozgu i pojačava odgovor posredovan GABA-om   |
| Topiramet               | Blokira natrijeve ionske kanale i inhibira otpuštanje glutamata djelovanjem na aktivnost AMPA receptora  |
| Gabapentin i pregabalin | Vežu se na $\alpha_2\delta$ podjedinicu presinaptičkih, na električni napon osjetljivih, kalcijevih ionskih kanala i posljedično inhibiraju otpuštanje presinaptičkih neurotransmitora |
| Tramadol                | Agonist $\mu$ -opioidnih receptora i inhibitor ponovnog unosa monoamina  |
| Oksikodon               | Agonist $\mu$ -opioidnih receptora   |
| Tapentadol              | Agonist $\mu$ -opioidnih receptora i inhibitor ponovne pohrane noradrenalina   |
| Memantin                | Antagonist NMDA receptora  |
| Kapsaicin (topikalni)   | Depolarizira membrane neurona putem vaniloidnih receptora tipa 1, početno stimulira, a zatim blokira živčana vlakna  |
| Lidokain (topikalni)    | Blokira periferne natrijeve ionske kanale, a time i ektopično izbijanje  |

### 1.8.1. Triciklički antidepresivi

Triciklički antidepresivi su neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina (serotonina i noradrenalina), čime povećavaju njihovu koncentraciju u sinapsama, a učinak postižu

kompetitivnim vezanjem za transportne proteine na živčanim završetcima. U ovu se skupinu ubrajaju amitriptilin, klomipramin i imipramin. (3)

**Amitriptilin** je snažan inhibitor ponovne pohrane noradrenalina i serotonina u presinaptičke živčane okončine, antagonist  $\alpha$ 1-adrenergičkih receptora, muskarinskih i histaminskih H1-receptora, zbog čega uzrokuje antikolinergičke učinke i sedaciju. (40)

Indiciran je za liječenje depresije, depresije s tjeskobom i noćnog mokrenja kod djece, a liječenje treba započeti niskom dozom te je postupno povećavati do maksimalno 150 mg dnevno, a nakon postignutog terapijskog učinka, postepeno je smanjivati do najniže djelotvorne doze koja obično iznosi 50-100 mg dnevno. Metabolizira se preko enzima CYP2C19 i CYP2D6 i slab je inhibitor enzima CYP2C19, stoga su moguće interakcije kod istovremene primjene amitriptilina i lijekova koji se metaboliziraju putem tog enzimskog sustava. Eliminira se prvenstveno mokraćom i u manjoj mjeri fecesom. Od nuspojava najčešće uzrokuje suha usta, pospanost, glavobolje, zamagljen vid, tahikardiju, opstipaciju, urinarnu retenciju, konvulzije. Kontraindiciran je kod pacijenata koji uzimaju lijekove iz skupine inhibitora monoaminoksidaze (MAO inhibitori), ako se oporavljaju od infarkta miokarda ili prije operativnog zahvata. (3, 41)

**Klomipramin** je snažni inhibitor ponovne pohrane serotonina, slabijeg djelovanja na pohranu noradrenalina, antagonist je  $\alpha$ 1-adrenergičkih receptora, muskarinskih, dopaminskih i histaminskih H1-receptora. Za razliku od amitriptilina, u popisu indikacija ima navedena kronična bolna stanja. Sličnih je farmakodinamičkih i farmakokinetičkih svojstava kao i amitriptilin, a na Listi lijekova HZZO-a nalazi se samo pod generičkim nazivom. (3)

### **1.8.2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)**

U ovu skupinu lijekova ubrajaju se duloksetin i venlafaksin.

**Duloksetin** je kombinirani inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, slabi inhibitor ponovne pohrane dopamina, a ne pokazuje značajan afinitet za histaminske, dopaminske, kolinergičke ni adrenergičke receptore. Normalizirao je prag boli u nekoliko pretkliničkih modela neuropatske i upalne boli te je umanjio bolno ponašanje u modelu dugotrajne boli. Smatra se da je inhibitorno djelovanje duloksetina na bol rezultat potenciranja descendntnih putova koji inhibiraju bol u središnjem živčanom sustavu. (42)

Djelotvornost duloksetina u liječenju boli kod dijabetičke neuropatije utvrđena je u dva randomizirana, 12-tjedna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja fiksnih doza u odraslih (u dobi od 22 do 88 godina) koji su imali bolnu dijabetičku neuropatiju najmanje 6 mjeseci. U oba je ispitivanja duloksetin u dozi od 60 mg jednom dnevno i 60 mg dva puta dnevno značajno umanjio bol u usporedbi s placebo. U nekih je bolesnika učinak bio vidljiv u prvom tjednu liječenja, a razlika u srednjoj vrijednosti poboljšanja između dva aktivna načina liječenja nije bila značajna. Smanjenje prijavljene boli za najmanje 30% zabilježeno je u približno 65% bolesnika liječenih duloksetinom, naspram 40% bolesnika koji su uzimali placebo. Smanjenje boli od najmanje 50% zabilježeno je u 50% bolesnika liječenih duloksetinom i 26% bolesnika koji su primali placebo. U bolesnika u kojih se bol nije smanjila za 30% unutar 60 dana liječenja, nije bilo vjerojatno da će se to ostvariti daljnjim liječenjem. (42)

Zbog svega navedenog, duloksetin je indiciran za liječenje velikog depresivnog poremećaja, bolne dijabetičke periferne neuropatije i generaliziranog anksioznog poremećaja. (3, 42)

Početna doza i preporučena dnevna doza održavanja prilikom liječenja bolne periferne dijabetičke neuropatije je 60 mg jednom dnevno. U kliničkim je ispitivanjima ocijenjena sigurnost primjene doza većih od 60 mg jednom dnevno, do najviše 120 mg na dan primijenjenih u ravnomjerno podijeljenim dozama. Koncentracija duloksetina u plazmi pokazuje veliku interindividualnu varijabilnost, stoga bi neki bolesnici s nedovoljnim odgovorom na dozu od 60 mg mogli imati koristi od povećanja doze. Korist liječenja se mora redovito ponovno ocjenjivati, najmanje svaka tri mjeseca. (42)

Duloksetin se metabolizira u jetri putem CYP2D6 i CYP1A2 enzima, a izlučuje prvenstveno putem bubrega. Od nuspojava najčešće uzrokuje probavne smetnje poput smanjenog apetita i hiperglikemije (posebno kod osoba sa šećernom bolesti), nesanicu, agitaciju, smanjen libido, omaglicu, letargiju, zamućen vid, tinitus, palpitacije, tahikardiju, povišen krvni tlak, crvenilo uz osjećaj vrućine, perifernu hladnoću, ortostatsku hipotenziju, zijevanje, bol u trbuhu, proljev ili konstipaciju, suha usta, pojačano znojenje, osip, itd. (3, 42)

Ne preporuča se istodobna primjena s MAO inhibitorima, kod osoba koje imaju oštećenu funkciju jetre ili bubrega te kod osoba na antikoagulantnoj terapiji zbog povećanog rizika od krvarenja. (3, 42)

**Venlafaksin** je potentni inhibitor ponovne pohrane serotonina, u srednjim i visokim dozama inhibira i ponovnu pohranu noradrenalina te je slabo potentan inhibitor ponovne pohrane dopamina. (3, 43)

Zajedno sa svojim aktivnim metabolitom smanjuje  $\beta$ -adrenergičku reaktivnost nakon akutne (pojedinačne doze) i dugotrajne primjene te ne pokazuje afinitet za  $\alpha$ 1-adrenergičke receptore, muskarinske receptore ili H1-histaminske receptore, uz što se obično vežu karakteristične nuspojave drugih antidepresiva. Indiciran je za liječenje depresije, generaliziranog anksioznog poremećaja te paničnih poremećaja s agorafobijom. Ne preporuča se primjena u pedijatrijskoj

populaciji, u osoba s hiperkolestrolemijom, glaukomom uskog kuta (zbog pojave midrijaze) te kod osoba koje koriste diuretike ili MAO inhibitore. Uobičajena doza je 75 mg dnevno, podijeljena u 2-3 doze, a maksimalna dnevna doza je 375 mg. Od nuspojava najčešće uzrokuje mučninu, glavobolju, insomniju ili sedaciju, seksualnu disfunkciju, konstipaciju, povišenje serumskog kolesterola, povišenje krvnog tlaka i srčanog ritma, glaukom, midrijazu, palpitacije, povećanje tjelesne mase, suha usta, tremor, konvulzije, itd. Metabolizira se putem CYP2D6 i CYP3A4 enzima u jetri te je slabi inhibitor CYP2D6 enzima zbog čega su moguće interakcije s tricikličkim antidepresivima, klaritromicinom, eritromicinom, a uz nesteroidne antireumatske lijekove (NSAR), acetilsalicilnu kiselinu ili selektivne COX -2 inhibitore dovodi do povećanog rizika krvarenja. Eliminira se prvenstveno putem bubrega. (43)

Liječenje venlafaksinom u bolesnika sa šećernom bolesti može promijeniti kontrolu glikemije, koju onda treba pažljivo nadzirati, a možda će biti potrebno prilagođavanje doze inzulina i/ili oralnih antidijabetika. (3, 43)

### **1.8.3. Antiepileptici**

Iz ove skupine lijekova za liječenje dijabetičke neuropatije mogu se koristiti: karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin, valproat, topiramat, gabapentin i pregabalin. Antiepileptici s najbolje dokumentiranim dokazom učinkovitosti su gabapentin i pregabalin, jer su kliničke studije pokazale dosljedne rezultate koji govore u prilog njihovoj učinkovitosti. (39)

**Karbamazepin** stabilizira hiperekscitirane živčane membrane, inhibira ponavljana izbijanja neurona i smanjuje sinaptičko širenje ekscitacijskih impulsa. Smatra se da je njegov glavni mehanizam djelovanja sprječavanje ponavljano izbijanja akcijskih potencijala koji ovise o natrijevim ionima u depolariziranim neuronima, preko blokade natrijevih ionskih kanala. (44)

Osim za liječenje epilepsije, indiciran je i za liječenje bolne dijabetičke neuropatije, neuralgije trigeminusa i idiopatske neuralgije glosofaringeusa. U bolesnika s bolnom dijabetičkom neuropatijom prosječna doza karbamazepina iznosi 200 mg 2-4 puta na dan te se terapija ne smije primjenjivati u trajanju dužem od 4 tjedna. (44)

Metabolizira se putem CYP3A4 enzima u jetri, a izlučuje putem bubrega. Istovremeno uzimanje inhibitora CYP3A4 može povećati plazmatsku koncentraciju karbamazepina i vjerojatnost nastanka nuspojava, dok istovremeno uzimanje induktora CYP3A4 može povećati metabolizam karbamazepina, smanjiti njegovu koncentraciju u serumu i terapijski učinak. Karbamazepin je snažni induktor CYP3A4 i drugih enzimskih sustava u jetri faze I i faze II te može smanjiti plazmatske koncentracije istovremeno primijenjenih lijekova koji se uglavnom metaboliziraju istim sustavom enzima, zbog čega je potreban oprez prilikom primjene više lijekova. (3, 44)

Uzrokuje brojne nuspojave, a među češćima se ističu: omaglica, ataksija, somnolencija, glavobolja, dvoslike, zamagljen vid, edemi, retencija tekućine, povećanje tjelesne mase, hiponatrijemija i smanjena osmolarnost plazme zbog sindroma neprimjerene sekrecije antidiuretskog hormona, leukopenija, trombocitopenija, eozinofilija, mučnina, povraćanje, suha usta, proljev, zatvor, alergijske kožne reakcije, urtikarija, umor, itd. (44)

Kontraindiciran je kod osoba s AV blokom, anamnezom depresije koštane srži ili hepatičke porfirije te kod osoba koje su na terapiji MAO inhibitorima; strogo je zabranjena istovremena primjena alkohola, a potreban je poseban oprez kod bolesnika koje koriste oralne hormonske kontraceptive, jer zbog indukcije jetrenih enzima može doći do izostanka njihovog terapijskog učinka. (3, 44)

**Okskarbazepin** je vrlo sličan karbamazepinu, ali ima povoljniji sigurnosni profil. (40)

Blokira voltažne natrijeve ionske kanale, čime se stabiliziraju hiperekscitirane membrane

neurona, inhibira opetovano „okidanje“ neurona i smanjuje širenje sinaptičkih impulsa. Uz to, dovodi do povećane protočnosti kalijevih iona i modulacije visokim naponom aktiviranih kalcijevih ionskih kanala. Nisu uočene značajnije interakcije s neurotransmiterima u mozgu i modulatorima receptorskih mjesta. Indiciran je prvenstveno za profilaksu i liječenje epilepsije, a preporučena dnevna doza je 600 mg podijeljena u dvije dnevne doze. Metabolizira se u jetri, a izlučuje putem bubrega. Učinak prvenstveno ostvaruje putem svojih metabolita (10-monohidroksi derivata). Slab je induktor CYP3A4 i CYP3A5 enzima pa ulazi u interakcije s hormonskim kontraceptivima, imunosupresivima i brojnim drugim lijekovima. Najčešće prijavljivane nuspojave su pospanost, glavobolja, omaglica, diplopija, mučnina, povraćanje i umor, koje su se javile u više od 10 % bolesnika. Može uzrokovati i povećanje tjelesne mase, hiponatrijemiju, osip, alopeciju, akne, itd. (3, 45)

**Lamotrigin** je o primjeni i naponu ovisan blokator natrijevih ionskih kanala reguliranih naponom (produžuje trajanje inaktivnog stanja kanala) te na taj način smanjuje otpuštanje presinaptičkih neurotransmitora. Inhibira kontinuirano ponavljano „okidanje“ neurona, te inhibira oslobađanje glutamata. Indiciran je za liječenje epilepsije i bipolarnog poremećaja kod osoba starijih od 18 godina. U terapiju se uvodi postupnim povećanjem doze, a doziranje je individualno prema odgovoru pacijenta na lijek. Uobičajena doza održavanja je 2-10 mg/kg/dan uzeta odjednom ili podijeljena u dvije dnevne doze. Metabolizira se uglavnom putem UDP-glukuronil transferaze u jetri te ne ulazi u interakcije s lijekovima koji su supstrati sustava citokroma P450, a metaboliti se prvenstveno izlučuju putem urina. Od nuspojava često uzrokuje osip, groznicu, simptome slične gripi, pospanost, razdražljivost, mučninu, povraćanje, proljev, suha usta, artralgijske, umor, bol u leđima, itd. Ulazi u interakcije s drugim antiepilepticima te je sukladno tome potrebno prilagoditi dozu, a značajne su interakcije i s hormonskim kontraceptivima koji sadrže etinilestradiol i levonorgestrel, jer oni povećavaju klirens lamotrigina. (3, 46)



**Valproat** svoj učinak temelji na povećavanju razine GABA-e u mozgu, čime se povećava odgovor posredovan GABA-om, inhibira GAT-1 transporter (GABA transporter 1), a pri većim koncentracijama i GABA-transaminazu, čime dodatno smanjuje razgradnju GABA-e; inhibira produljena ponavljana visokofrekventna izbijanja iz neurona, blokira o naponu ovisne natrijeve ionske kanale, antagonist je NMDA receptora te potentno inhibira deacetilazu histona čime se mijenja transkripcija mnogih gena. (40)

Indiciran je za liječenje svih oblika epilepsije, maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju te za profilaksu migrene. (40)

Uobičajena doza održavanja je 20-30 mg/kg/dan. Osnovni put biotransformacije mu je glukuronidacija zbog čega drastično smanjuje klirens lamotrigina. Od nuspojava uzrokuje mučninu, povraćanje, abdominalnu bol, povećanje tjelesne mase, porast teka, gubitak kose, tremor, poremećaje pažnje, oštećenje jetre, inkontinenciju, gluhoću, trombocitopeniju, itd. Zbog visokog teratogenog potencijala, valproat je kontraindiciran za liječenje žena reproduktivne dobi, osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće. Također, kontraindiciran je kod osoba s bolestima jetre ili oštećenom funkcijom jetre. Ulazi u brojne interakcije s drugim lijekovima, posebice antiepilepticima, benzodiazepinima, varfarinom, acetilsalicilnom kiselinom, cimetidinom, eritromicinom, antipsihoticima, rifampicinom, kolestiraminom, kontraceptivima koji sadrže estrogen te alkoholom. Nalazi se pod dodatnim praćenjem zbog čega je potreban poseban oprez prilikom primjene te je obvezna prijava svake sumnje na nuspojavu kako bi se brzo otkrile nove sigurnosne informacije. (3, 47)

**Topiramat** u ovisnosti o vremenu blokira akcijske potencijale koje učestalo izaziva produžena depolarizacija neurona, što upućuje na blokadu natrijevih ionskih kanala ovisno o stanju u kojem se oni nalaze. Povećava frekvenciju kod koje GABA aktivira GABA<sub>A</sub> receptore i povećava sposobnost GABA-e da potakne utjecanje kloridnih iona u neurone,

odnosno potencira aktivnost ovog inhibitornog neurotransmitora. Ovisno o koncentraciji, antagonizira sposobnost kainata da aktivira kainat/AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionska kiselina) podvrstu ekscitatornih glutamatnih receptora, ali nema vidljiv učinak na aktivnost NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora. (48) Vezno mjesto na GABA<sub>A</sub> receptoru mu je različito od onog benzodiazepina i barbiturata. (40)

Indiciran je za liječenje tonično-kloničnih epileptičnih napadaja te u određenim slučajevima za profilaksu migrenskih glavobolja. Preporučuje se liječenje započeti niskim dozama, nakon čega slijedi titracija do postizanja učinkovite doze. Doza i titracija moraju se temeljiti na kliničkom odgovoru. Slabo se metabolizira, a izlučuje se putem bubrega. Od nuspojava najčešće uzrokuje anoreksiju, smanjen apetit, bradifreniju (opća usporenost psihičkih funkcija, osobito misaonih i emocionalnih), depresiju, ekspresivni poremećaj jezika, nesanicu, poremećaj koordinacije, poremećaj pažnje, omaglicu, disartriju (poremećaj artikulacije govora uzrokovan neurološkim oštećenjem živaca koji inerviraju dijelove tijela, tj. mišiće grkljana, ždrijela, lica, jezika, nepca, koji sudjeluju u oblikovanju glasa), disgeuziju (poremećaj okusa u ustima), hipoesteziju (smanjenje osjeta), letargiju, poremećaj memorije, nistagmus (titranje očiju), parestezije (poremećeni osjet, tj. spontani osjet bez vanjskih ili unutarnjih podražaja), somnolenciju (pospanost, nezainteresiranost za događaje u okolini), tremor, dvoslike, zamućen vid, dijareju, mučninu, umor, razdražljivost, smanjenje tjelesne težine, nazofaringitis, anemiju, vertigo, tinitus, alopeciju, svrbež kože i osipe. (48)

Topiramatom je teratogen te je prije započinjanja liječenja topiramatom u žena s reproduktivnim potencijalom, potrebno napraviti test na trudnoću te preporučiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije. Također, povećava rizik stvaranja bubrežnih kamenaca, ulazi u interakcije s drugim antiepilepticima, može smanjiti djelotvornost oralnih kontraceptiva, a potreban je oprez i prilikom istodobne primjene s metforminom, pioglitazonom ili glibenklamidom, jer može doći do promjene koncentracije topiramata i poremećene regulacije glikemije. (48)

**Gabapentin** je aminokiselina, strukturni analog GABA-e, ali ne djeluje izravno na GABA receptore. Modulira sinaptičko i izvansinaptičko otpuštanje GABA-e, a glavni mehanizam djelovanja ostvaruje vezanjem za  $\alpha 2\delta$  podjedinicu presinaptičkih, o naponu ovisnih, kalcijevih ionskih kanala N- i P/Q-tipa čime se smanjuje utok kalcija i inhibira otpuštanje glutamata. (40)

Indiciran je za liječenje epilepsije i periferne neuropatske boli, poput dijabetičke neuropatije i postherpetične neuralgije u odraslih. Postepeno se uvodi u terapiju, a kod liječenja neuropatske boli, maksimalna dnevna doza je 1,8 g/dan podijeljena u tri dnevne doze. (3)

Ne metabolizira se i ne inducira enzime u jetri odgovorne za metabolizam lijekova te se u potpunosti nepromijenjen izlučuje putem bubrega. (49)

Od nuspojava najčešće uzrokuje: povećanu incidenciju virusnih infekcija, leukopeniju, anoreksiju, povećan apetit, poremećaje glikemije (kod osoba s dijabetesom), depresiju, anksioznost, somnolenciju, omaglicu, tremor, nesanicu, glavobolju, nistagmus, smetnje koordinacije, poremećaje refleksa, diplopiju, vrtoglavicu, palpitacije, hipertenziju, vazodilataciju, edeme, dispneju, kašalj, dispepsiju, suha usta, opstipaciju, povećanje tjelesne mase, mialgiju, impotenciju, umor. Potreban je oprez prilikom primjene u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i šećernom bolesti te kod trudnica i dojilja. (3, 49)

**Pregabalin** je poput gabapentina analog GABA-e, veže se na pomoćnu  $\alpha 2\delta$  podjedinicu, o naponu osjetljivih kalcijevih ionskih kanala u središnjem živčanom sustavu. Indiciran je za liječenje neuropatske boli, epilepsije i generaliziranog anksioznog poremećaja. Dokazana mu je djelotvornost u ispitivanjima bolesnika s dijabetičkom neuropatijom, postherpetičkom neuralgijom i ozljedama leđne moždine. Pregabalin je ispitan u 10 kontroliranih kliničkih ispitivanja u trajanju do 13 tjedana s režimom doziranja dva puta na dan, odnosno do 8

tjedana s režimom doziranja tri puta na dan, a profili sigurnosti i djelotvornosti za oba tipa doziranja bili su općenito podjednaki. (50)

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 tjedana i kod periferne i kod središnje neuropatske boli, smanjenje boli opaženo je u prvom tjednu liječenja i održalo se tijekom cijelog trajanja liječenja. U kontroliranim je kliničkim ispitivanjima u perifernoj neuropatskoj boli, u 35% bolesnika liječenih pregabalinom i 18% bolesnika koji su primali placebo, zabilježeno 50%-tno poboljšanje rezultata procjene boli. U kontroliranom je kliničkom ispitivanju u središnjoj neuropatskoj boli u 22% bolesnika liječenih pregabalinom i 7% bolesnika koji su primali placebo, zabilježeno 50%-tno poboljšanje rezultata procjene boli. (50)

Kod osoba koje pate od neuropatske boli, liječenje pregabalinom može se započeti dozom od 150 mg na dan, podijeljenom u dvije ili tri doze. Ovisno o odgovoru i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, doza se nakon razdoblja od 3 do 7 dana može povećati na 300 mg na dan te, po potrebi, nakon dodatnih 7 dana na maksimalnu dozu od 600 mg dnevno. (50)

Slabo se metabolizira, slabo ulazi u interakcije s drugim lijekovima te se nepromijenjen izlučuje putem bubrega. Najčešće prijavljene nuspojave su bile omaglica i somnolencija, a obično su bile blagog do umjerenog intenziteta. Osim toga, može uzrokovati: nazofaringitis, pojačan tek, dezorijentaciju, smanjen libido, razdražljivost, glavobolju, tremor, poremećaje ravnoteže, parestezije, zamagljen vid, diplopiju, vrtoglavicu, tahikardiju, suha usta, mučninu, proljev ili konstipaciju, artralgijske bol u udovima i/ili leđima, erektilnu disfunkciju, periferne edeme, povećanje tjelesne mase, itd. (50)

U skladu s postojećom kliničkom praksom, nekim bolesnicima sa šećernom bolesti koji dobivaju na težini tijekom liječenja pregabalinom, može biti potrebno prilagoditi terapiju antidijabeticima. (50)

#### 1.8.4. Agonisti opioidnih receptora

Iz ove skupine lijekova za liječenje neuropatske boli mogu se koristiti tramadol, oksikodon i tapentadol.

**Tramadol** je opioidni analgetik sa središnjim djelovanjem na bol. Mehanizam djelovanja se u prvom redu temelji na inhibiciji ponovne pohrane serotonina, a inhibira i funkciju transportera za noradrenalin te tako i njegovu ponovnu pohranu iz silaznih neurona u dorzalnog rogu kralježnične moždine. Slab je neselektivni čisti agonist  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  opioidnih receptora s većim afinitetom prema  $\mu$  receptorima, antagonist je NMDA receptora te agonist TRPV1 receptora (kapsaicinski receptor ili vaniloidni receptor tipa 1). (40, 51)

Indiciran je za liječenje srednje jake do jake boli. Doziranje treba prilagoditi intenzitetu bolova i individualnoj osjetljivosti bolesnika. Općenito, potrebno je odabrati najnižu djelotvornu dozu. Dnevna doza od 400 mg tramadola se ne smije prekoračiti, osim u posebnim kliničkim okolnostima (bolovi kod tumora i jaki postoperativni bolovi). (51)

Uglavnom se metabolizira putem N- i O-demetilacije te konjugacijom O-demetiliranih derivata s glukuronskom kiselinom. O-demetilirani derivat tramadola je jači agonist opioidnih receptora, a tramadol i njegovi metaboliti se skoro u potpunosti izlučuju putem bubrega. Najčešće prijavljene nuspojave su mučnina i omaglica, a javljaju se u više od 10% bolesnika. Osim toga, može uzrokovati: glavobolju, somnolenciju, povraćanje, konstipaciju, suha usta, hiperhidrozu, iscrpljenost, itd. Ne smije se primjenjivati istodobno s MAO-inhibitorima, alkoholom i drugim lijekovima koji djeluju depresorno na središnji živčani sustav. Može inducirati konvulzije i povećati potencijal izazivanja konvulzija selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i drugih lijekova koji snižavaju prag za izazivanje konvulzija (npr. bupropion, mirtazapin i tetrahidrokanabinol). Istodobna

primjena tramadola i serotoninergičkih lijekova može rezultirati pojavom serotoninskog sindroma, koji je po život opasno stanje. Potreban je oprez u slučaju istodobne primjene tramadola i varfarina, obzirom da su prijavljeni slučajevi povećanog INR (eng. *International Normalised Ratio*) s obilnim krvarenjima u nekih bolesnika koji su uzimali takvu kombinaciju. (51)

Drugi lijekovi, za koje se zna da inhibiraju enzime CYP3A4 (npr. ketokonazol, eritromicin) i CYP2D6, mogu inhibirati metabolizam tramadola, a vjerojatno i metabolizam aktivnog O-demetiliranog metabolita. Ne postoji dovoljno dokaza o neškodljivosti primjene tramadola tijekom trudnoće u ljudi pa se zbog toga tramadol ne smije primjenjivati u trudnica. (51)

**Oksikodon** je agonist  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  opioidnih receptora u mozgu, leđnoj moždini i perifernim organima, bez antagonističkog učinka. Indiciran je za liječenje teške boli koja se može odgovarajuće liječiti samo opioidnim analgeticima, najčešće u palijativnoj skrbi. Doziranje se mora prilagoditi intenzitetu boli i osjetljivosti pojedinog bolesnika. Uobičajena početna doza za bolesnika koji do sada nije uzimao opioide je 10 mg oksikodona po dozi, u intervalima od 12 sati. Mora se izabrati najniža analgetska učinkovita doza, a kod nemaligne boli, obično je dostatna dnevna doza od 40 mg. (52)

Oksikodon se metabolizira u probavnom sustavu i jetri u noroksikodon i oksimorfon te u različite konjugate glukuronida. Primarno se metabolizira putem CYP3A4, a djelomično i putem CYP2D6 enzima u jetri. Aktivnosti tih metaboličkih putova mogu inhibirati ili inducirati različiti istodobno primijenjeni lijekovi ili dodaci prehrani pa je potreban oprez prilikom istodobne primjene s lijekovima koji su supstrati, odnosno induktori ili inhibitori navedenih enzima. Izlučuje se i putem urina i putem fecesa, prolazi placentu i može se naći u majčinom mlijeku. (52)

Zbog svojih farmakoloških svojstava može uzrokovati respiratornu depresiju, miozu, bronhalni spazam i spazam glatke muskulature te može suprimirati refleks kašlja. Najčešće zabilježene nuspojave su mučnina (posebice na početku liječenja) i konstipacija. Osim toga, može uzrokovati: preosjetljivost, smanjenje ili gubitak apetita, anksioznost, depresiju, nesanicu, razdražljivost, somnolenciju, sedaciju, omaglicu, glavobolju, tremor, letargiju, vrtoglavicu, miozu, tahikardiju, palpitacije, dispneju, abdominalnu bol, suha usta, pruritus, osip, hiperhidrozu, dizuriju, hitnu potrebu za mokrenjem, erektilnu disfunkciju, asteniju, umor, žeđ, itd. Potreban je izuzetan oprez prilikom istodobne primjene opioida i lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav, jer se tako povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. (52)

**Tapentadol** je jaki analgetik sa skromnim afinitetom za  $\mu$ -opioidne receptore i značajnim inhibicijskim učinkom na ponovnu pohranu noradrenalina. U odnosu na tramadol, ima veći afinitet za noradrenalinški receptor, a manji za serotoninški transporter. (40) Tapentadol svoje analgetičke učinke postiže izravno, bez farmakološki djelatnog metabolita, a pokazao je djelotvornost u nekliničkim modelima nociceptivne, neuropatske, visceralne i upalne boli. (53) Američka agencija za hranu i lijekove - FDA (eng. *Food and Drug Administration*) odobrila je primjenu tapentadola produženog oslobađanja za liječenje dijabetičke neuropatske boli, ali zbog rizika navikavanja i umjerenog smanjenja boli, nije lijek prvog izbora u terapiji. (29)

Režim doziranja treba individualno prilagoditi prema intenzitetu boli koja se liječi, prethodnom iskustvu s liječenjem te prema mogućnosti praćenja bolesnika. Ukupne dnevne doze veće od 700 mg tapentadola prvoga dana liječenja, te dnevne doze održavanja veće od 600 mg tapentadola nisu ispitane pa se zbog toga ne preporučuju. (53)

Glavni put metabolizma tapentadola je konjugacija s glukuronskom kiselinom posredstvom uridindifosfat-transferaze (UGT), uglavnom preko izoformi UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7 da bi se stvorili glukuronidi; dodatno se metabolizira pomoću CYP2C9 i CYP2C19 i CYP2D6, a izlučuje se isključivo putem bubrega. Najčešće nuspojave su u probavnom i središnjem živčanom sustavu (mučnina, povraćanje, somnolencija, omaglica i glavobolja), a može uzrokovati i smanjen apetit, anksioznost, poremećaje spavanja, tremor, nalete crvenila, suha usta, osip, pruritus, grčeve u mišićima, umor, itd. (53)

Ima potencijal za zlouporabu i razvoj ovisnosti, a istodobna primjena sa sedativnim lijekovima poput benzodiazepina ili srodnih lijekova, može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Može izazvati konvulzije, a postoje prijave serotoninskog sindroma u vremenskoj povezanosti s terapijskom primjenom tapentadola u kombinaciji sa serotoninergičkim lijekovima kao što su SSRI, SNRI i triciklički antidepresivi. Istovremena primjena s jakim inhibitorima UGT izoenzima (npr. ketokonazol, flukonazol) može dovesti do povećane sistemske izloženosti tapentadolu. (53)

### **1.8.5. Antagonisti NMDA receptora**

Iz ove skupine lijekova u liječenju neuropatske boli može pomoći memantin.

**Memantin** je o naponu ovisan, nekompetitivni antagonist NMDA receptora umjerenog afiniteta. (40) Na taj način blokira učinak patološki povišenih razina glutamata koje mogu dovesti do neuronske disfunkcije. Indiciran je samo za liječenje bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolesti. Slabo se metabolizira i izlučuje se putem bubrega. Od nuspojava može uzrokovati: omaglicu, poremećaj ravnoteže, konstipaciju, preosjetljivost, hipertenziju, dispneju, glavobolju, somnolenciju, itd. Preporučuje se oprez u bolesnika s



epilepsijom, ranijim konvulzijama u anamnezi te u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za epilepsiju. Zbog svog mehanizma djelovanja može ulaziti u interakcije s dopaminergičnim antagonistima i antikolinergicima, barbituratima, neurolepticima, amantadinom, zatim cimetidinom, ranitidinom, prokainamidom, kinidinom, kininom i nikotinom, koji se prenose istim bubrežnim sustavom prijenosa kationa kao i amantadin te hidroklorotiazidom, a potreban je oprez i kod osoba na terapiji varfarinom. (54)

Prema mehanizmu djelovanja, memantin ima najsigurniji profil od svih NMDA antagonista te se može koristiti kao alternativno rješenje u profilaksi i terapiji neuropatske boli. Studije su pokazale da memantin ima profilaktični učinak protiv postoperativne neuralgije te da ima pozitivne učinke na bol i kognitivne funkcije u bolesnika s fibromialgijom. (55)

### **1.8.6. Lijekovi za topikalnu primjenu**

U ovu skupinu lijekova ubrajamo kapsaicin i lidokain.

**Kapsaicin** depolarizira membrane neurona putem stimulacije vaniloidnih receptora za kapsaicin tipa 1 (TRPV1) te blokira nociceptore u koži. Indiciran je za liječenje periferne neuropatske boli, reumatoidnog artritisa i osteoartritisa, u obliku flastera. U jednoj od studija na bolesnicima s bolnom perifernom dijabetičkom neuropatijom jedna 30-minutna aplikacija flastera s 8% kapsaicina značajno je smanjila bol i povećala kvalitetu sna bolesnika bez neželjenih učinaka u odnosu na standardnu terapiju neuropatske boli. Kod pacijenata s nedijabetičkom perifernom neuropatijom, flaster s 8% kapsaicina nije bio inferioran u odnosu na pregabalin. (56)

Pokazalo se da veće doze kapsaicina, unatoč pojave neugodnog osjećaja pečenja nakon nanošenja, imaju bolji utjecaj na smanjenje boli te doprinose poboljšanju sna, smanjuju depresiju i povećavaju kvalitetu života bolesnika koji pate od neuropatske boli. (57)

**Lidokain** se u liječenju neuropatske boli koristi u obliku flastera. Djelovanje ostvaruje blokadom perifernih natrijevih ionskih kanala čime se smanjuje ektopično izbijanje i stabilizira membrana neurona. (39)

Indiciran je za simptomatsko uklanjanje neuropatske boli povezane s prethodnom herpes zoster infekcijom (postherpetična neuralgija) u odraslih. Unutar razdoblja od 24 sata na bolno se mjesto jednom dnevno aplicira flaster koji sadrži 5% lidokaina i ostavi na koži do 12 sati. Metabolizira se u jetri i izlučuje putem bubrega, a s obzirom na lokalno djelovanje, nisu zapažene nikakve klinički značajne interakcije. (58)

## **1.9. Pristup liječenju dijabetičke neuropatije**

Postoje brojne smjernice za liječenje dijabetičke neuropatije i neuropatske boli općenito, odobrene od različitih međunarodnih i nacionalnih udruženja, uključujući *International Association for the Study of Pain (IASP)*, *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* i *Canadian Pain Society (CPS)*. (36)

Prvi korak je prevencija razvoja dijabetičke neuropatije, koja uključuje kontrolu glikemije i promjenu životnih navika (prehrambene navike i fizička aktivnost – aerobni trening). (29)

Lijekovi koji imaju potvrđenu učinkovitost u terapiji bolne dijabetičke polineuropatije su: triciklički antidepresivi, duloksetin, venlafaksin, gabapentin, pregabalin, opiodi i tramadol. (39)

U prvoj liniji liječenja preporučaju se triciklički antidepresivi (amitriptilin), SNRI (duloksetin, venlafaksin) te antiepileptici (pregabalin i gabapentin). (29, 36, 39) Među njima prednost ima pregabalin, zbog provedenih brojnih kliničkih istraživanja i pozitivnih rezultata te zbog prihvatljivije farmakokinetike u odnosu na gabapentin. (29) Prema učinkovitosti prvi izbor mogu biti i triciklički antidepresivi (amitriptilin, klomipramin), no oni imaju brojne kontraindikacije (glaukom, hipertrofija prostate, kardiovaskularne bolesti), a pogotovo kod starijih pacijenata mogu uzrokovati brojne nuspojave. (36) Zbog svoje umjerene učinkovitosti, SNRI se smatraju drugim izborom, ali imaju prednost pred tricikličkim antidepresivima zbog manje kontraindikacija i sigurnije primjene, osobito kod bolesnika s čimbenicima kardiovaskularnog rizika te kod osoba starije životne dobi. (39)

U drugoj liniji liječenja preporuča se tramadol, a u trećoj liniji liječenja jaki opioidi, antiepileptici (karbamazepin, lamotrigin), kanabinoidi i botulin toksin A. (29, 36, 39, 59) Navedeni lijekovi nisu prvi izbor zbog rizika razvoja ovisnosti, sedacije i zloupotrebe te se mogu uvesti u terapiju tek kad prva linija lijekova nije dostatna za ublažavanje boli. (29)

Liječenje slabijim, manje učinkovitim lijekovima uključuje kapsaicin, memantin, okskarbazepin, SSRI, topiramet i valproat. (39)

Za lokaliziranu dijabetičku neuropatiju preporučaju se kapsaicinski ili lidokainski flasteri i kreme. (36)

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Pacijenti sa šećernom bolesti tipa 2 često osjećaju različite somatosenzorne simptome (pojačana ili smanjena osjetljivost na različite podražaje, trnjenje, pečenje, mravinjanje, žarenje, bockanje, probadajuća, paleća ili sjevajuća bol, bolni grčevi, utruće, hladnoća) koji često nisu prepoznati kao karakteristični za neuropatiju niti odgovarajuće liječeni od strane liječnika. Pravovremeno prepoznavanje neuropatske boli te liječenje prilagođeno stanju, komorbiditetima i ostaloj terapiji bolesnika, temelj je uspješnog liječenja i pozitivno utječe na kvalitetu života oboljelih. Praćenje bolesnika i savjetovanje o terapiji uloga je ljekarnika koji može doprinijeti uspješnijem postizanju željenih terapijskih ishoda, kako osnovne bolesti, tako i njenih posljedica poput dijabetičke neuropatije.

Cilj ovog istraživanja je utvrditi učestalost neuropatske boli u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, koji imaju dijagnozu najmanje 5 godina, na uzorku bolesnika koji podižu svoju terapiju u Ljekarnama Koprivnica. Pod pretpostavkom da dio oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 ima neprepoznatu neuropatsku bol, za ostvarenje ciljeva korišten je standardizirani painDETECT upitnik, kojim se ispitalo moguće prisustvo simptoma koji ukazuju na postojanje neuropatske boli te su od ispitanika dodatno prikupljeni podaci o medicinskoj i terapijskoj anamnezi, zadovoljstvo djelovanjem propisane terapije za bol i podaci o nuspojavama.

Na osnovu dobivenih podataka procijenit će se učestalost dijabetičke neuropatije u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, usklađenost propisane terapije za bol s aktualnim smjernicama, te procijeniti odgovor, uspješnost, sigurnost i zadovoljstvo pacijenata propisanom terapijom za liječenje boli.

Takvo istraživanje i analiza potencijalnih rizika, nuspojava i interakcija lijekova u funkciji je povećanja sigurnosti pacijenata i uspješnosti terapije, kao i podizanja svijesti o boljoj kontroli propisivanja analgetika dijabetičarima. Pri tome je uloga ljekarnika kao zdravstvenih

djelatnika koji izdaju lijekove, savjetuju pacijente i prate terapiju od iznimne važnosti. Premda se radi o malom uzorku, slična istraživanja na velikom broju ispitanika potrebno je napraviti na nacionalnoj razini kako bi se dobili relevantni podaci o učestalosti dijabetičke neuropatije i primjeni adekvatne terapije za bol u tih pacijenata.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Opservacijsko istraživanje u ovom radu provedeno je na 51 pacijentu/pacijentici Ljekarni Koprivnica, koji su u razdoblju u kojem se istraživanje provodilo (prosinac 2018. – svibanj 2019.) podizali svoju terapiju za liječenje šećerne bolesti tipa 2, od koje boluju minimalno 5 godina te su sposobni samostalno odlučivati i odgovarati na pitanja. U istraživanju je korišten standardizirani painDETECT upitnik i za potrebe rada kreiran upitnik kojim su se bilježili i ispitivali: medicinska anamneza, propisani lijekovi na recept, bezreceptni pripravci koje pacijent koristi, primijećene nuspojave i zadovoljstvo pacijenata propisanom terapijom za liječenje boli. Od pacijenata je zatražen informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Istraživanje je odobreno od Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Podaci su obrađeni koristeći metode deskriptivne statistike. Analizirani podaci su uspoređeni s preporučenim smjernicama za liječenje dijabetičke neuropatije te s dostupnim podacima iz dosadašnjih sličnih istraživanja.

#### **4. REZULTATI I RASPRAVA**

Dijabetička neuropatija je najčešća komplikacija šećerne bolesti, a učestalost joj se povećava s dobi bolesnika, trajanjem šećerne bolesti i lošijom regulacijom glikemije. (27)

Čak do 50% perifernih dijabetičkih neuropatija je bez izraženih simptoma i ako se ne prepoznaju na vrijeme, povećan je rizik razvoja dijabetičkog stopala i ulceracija. (29)

Distalna simetrična polineuropatija prisutna je u 10-15% novodijagnosticiranih pacijenata s tipom 2 šećerne bolesti, s tendencijom povećanja učestalosti kod 50% oboljelih nakon 10 godina trajanja bolesti. (29)

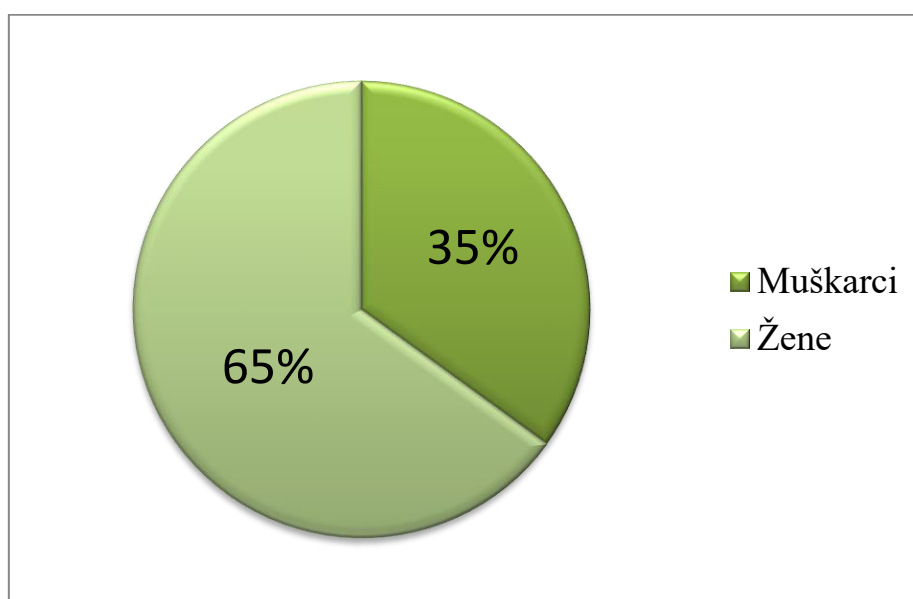
Opservacijska studija na velikom broju oboljelih od šećerne bolesti u sjeverozapadnoj Engleskoj istraživala je prevalenciju i karakteristike dijabetičke neuropatije, vezu između simptoma i kliničke slike neuropatije te utjecaj tipa šećerne bolesti, spola i rase na učestalost i karakteristike dijabetičke neuropatije. Zaključeno je da trećina ispitivanih pacijenata ima bolnu dijabetičku neuropatiju te da je ona češća u bolesnika s tipom 2 bolesti, u žena i pacijenata južnoazijskog podrijetla. (60)

Velik broj opservacijskih studija u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 pokazao je sličnu prevalenciju dijabetičke neuropatije. Pronađena je i značajna korelacija periferne dijabetičke neuropatije s dobi bolesnika, trajanjem bolesti, kontrolom glikemije, visinom, pušenjem, prisutnom kardiovaskularnom bolesti te razinom HDL kolesterola. (37, 61, 62)

#### 4.1. Rezultati istraživanja – terapija šećerne bolesti tipa 2

U nastavku su prikazani rezultati istraživanja provedenog na uzorku od 51 ispitanika s tipom 2 šećerne bolesti koji su svoju terapiju podizali u Ljekarnama Koprivnica, u razdoblju od prosinca 2018. do svibnja 2019. godine.

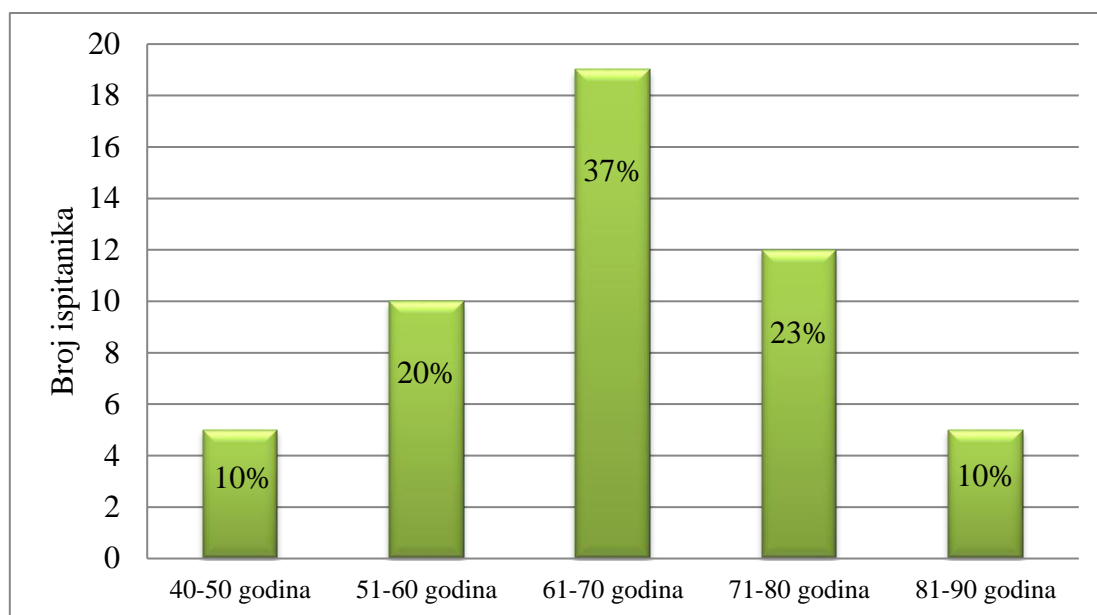
Od ukupno 51 ispitanika, 33 (65%) su bile žene, a 18 ispitanika (35%) muškarci (Slika 3).



Slika 3. Udio ispitanika prema spolu

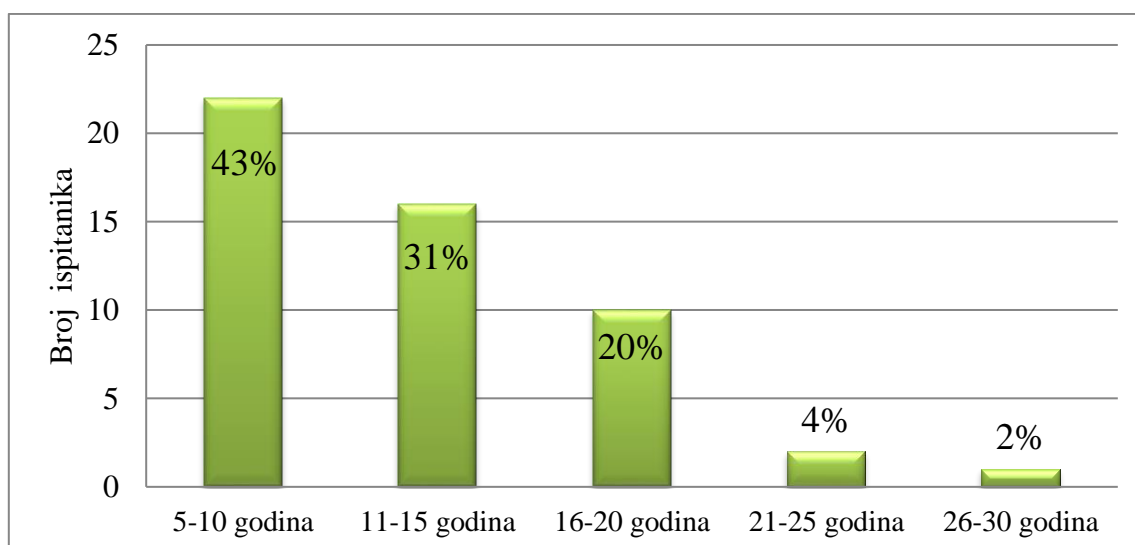
Najviše ispitanika bilo je iz dobne skupine od 61-70 godina, njih 19 (37%), zatim 12 iz dobne skupine od 71 – 80 godina (23%), 10 iz dobne skupine od 51 – 60 godina (20%), 5 iz dobne skupine od 81 – 90 godina (10%) i 5 iz dobne skupine od 40 – 50 godina (10%) (Slika 4).





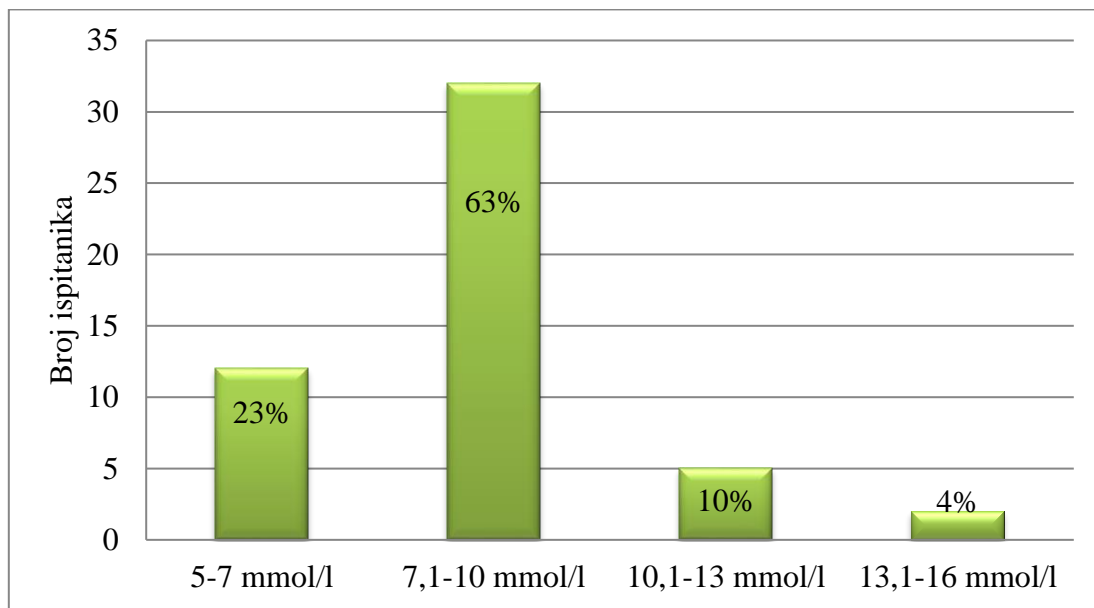
Slika 4. Dobna struktura ispitanika

Najviše ispitanika ima dijagnosticiranu šećernu bolest tipa 2 unutar 5-10 godina (43%), zatim 11-15 godina (31%), a čak troje ispitanika ima dijagnozu šećerne bolesti tipa 2 više od 21 godinu (Slika 5.).



Slika 5. Udio ispitanika prema godinama bolovanja od šećerne bolesti tipa 2

Većina ispitanika nema dobro reguliranu glikemiju, što pogoduje razvoju komplikacija bolesti, uključujući i dijabetičku neuropatiju. Njih 12 (23%) ima prosječnu vrijednost glukoze u krvi između 5 i 7 mmol/l, dok 32 ispitanika (63%) imaju prosječnu vrijednost glikemije između 7,1 i 10 mmol/l, 5 ispitanika (10%) ima prosječnu vrijednost glikemije između 10,1 i 13mmol/l, a 2 ispitanika (4%) imaju prosječnu vrijednost glikemije između 13,1 i 16 mmol/l (Slika 6).

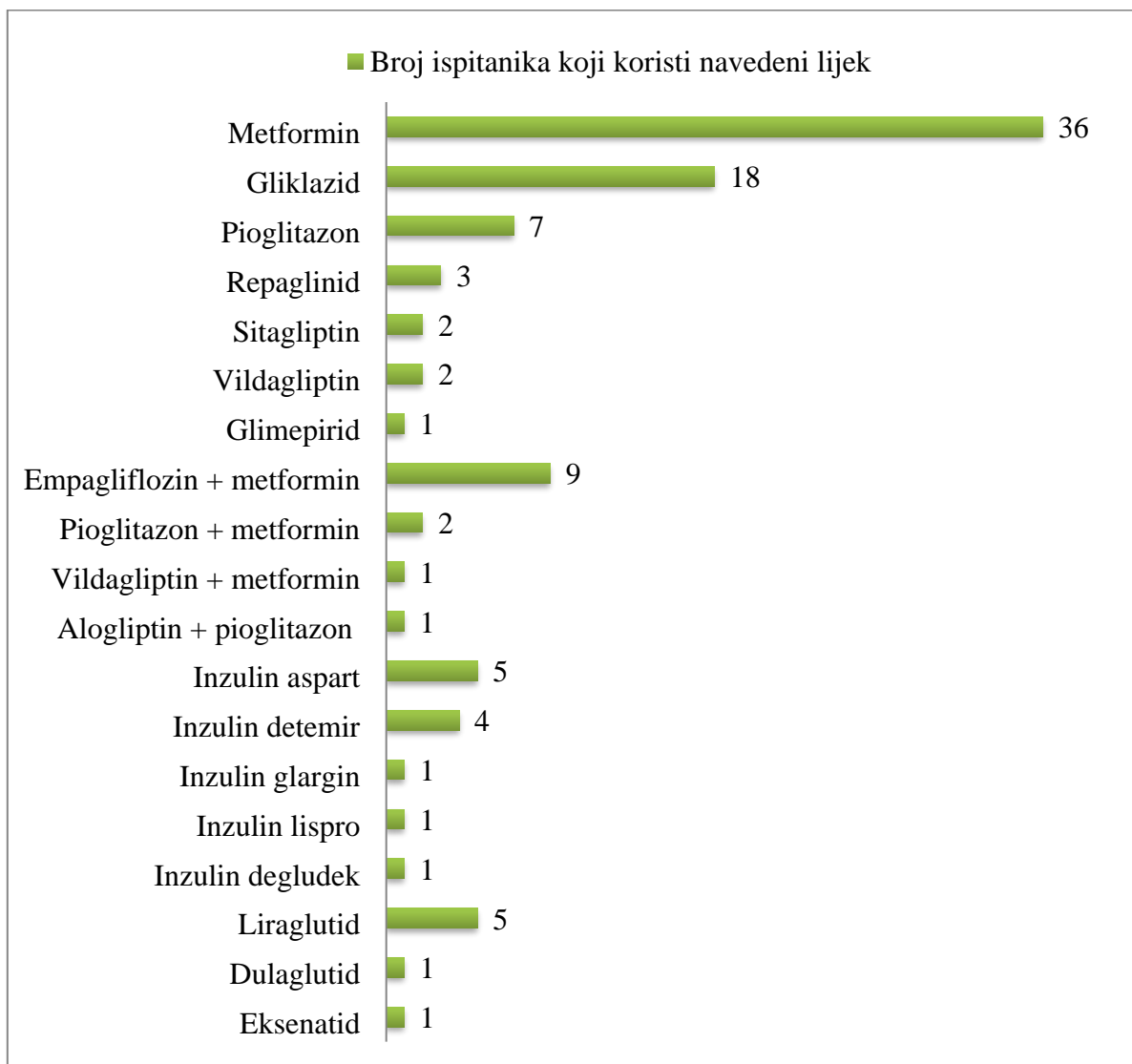


Slika 6. Udio ispitanika prema prosječnim vrijednostima glikemije

Od 51 ispitanika, samo su 4 znala navesti posljednju određenu vrijednost glikiranog hemoglobina (HbA1c) koji korelira s dugotrajnom kontrolom glikemije, a vrijednosti su iznosile 6,4%, 7,1%, 9,0% i 9,5%. Iz toga je vidljivo da dva ispitanika imaju prihvatljive vrijednosti HbA1c, dok druga 2 imaju vrijednost HbA1c iznad 7%, što ukazuje na loše reguliranu glikemiju.

Anektnim upitnikom kreiranim za potrebe ovog istraživanja bilježila se cjelokupna terapija koju ispitanici podižu na liječničke recepte. Utvrđeno je da su iz skupine oralnih

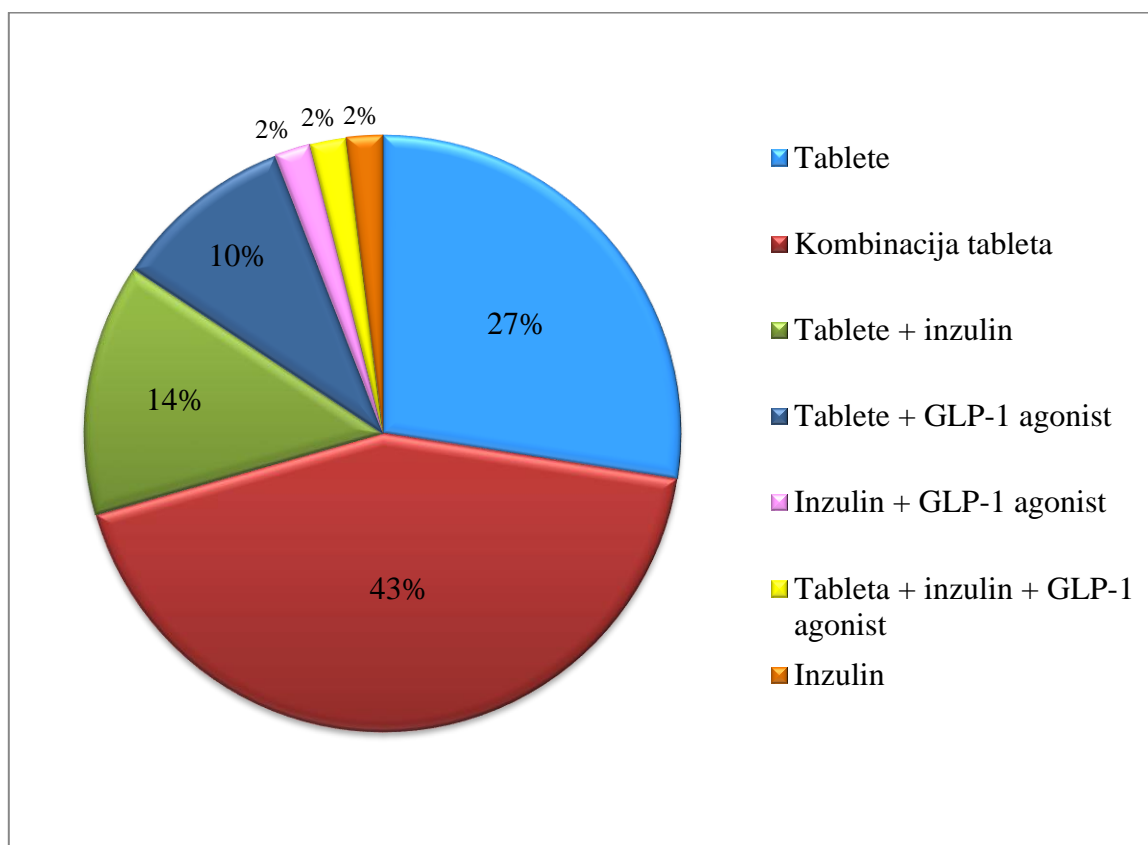
antidijabetika najčešće propisivani metformin (u terapiji kod 36 ispitanika) i gliklazid (u terapiji kod 18 ispitanika). Od 51 ispitanika njih 10, odnosno 20%, u terapiji ima inzulin, a 7 (14%) koristi neki drugi oblik supkutane terapije (dulaglutid, liraglutid, eksenatid) (Slika 7).



Slika 7. Udio ispitanika koji koristi pojedini lijek za liječenje šećerne bolesti

Jednim oralnim antidijabetikom liječeno je 14 ispitanika (27%), kombinacijom oralnih antidijabetika 22 ispitanika (43%), kombinacijom oralnih antidijabetika i inzulina 7 ispitanika (14%), kombinacijom oralnih antidijabetika i agonista GLP-1 receptora 5 ispitanika (10%),

kombinacijom inzulina i agonista GLP-1 receptora 1 ispitanik (2%), kombinacijom oralnih antidijabetika, inzulina i agonista GLP-1 receptora 1 ispitanik (2%), a samo inzulinom 1 ispitanik (2%) (Slika 8).

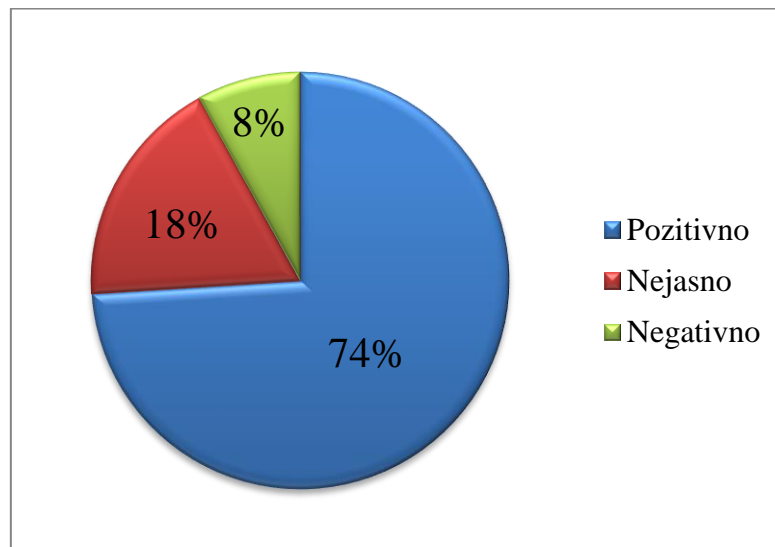


Slika 8. Udio ispitanika liječen određenom terapijskom shemom za liječenje tipa 2 dijabetesa

## 4.2. Rezultati istraživanja – terapija neuropatske boli

Prema podacima dobivenim ispunjavanjem painDETECT upitnika, većina ispitanika imala je simptome karakteristične za neuropatsku bol. Rezultat probira na prisutnost komponente neuropatske boli standardizirani painDETECT upitnik klasificira u 3 skupine: negativno, nejasno i pozitivno. (35) Od 51 ispitanika, njih 38, odnosno 74%, imalo je pozitivan rezultat probira, što znači da prisutni simptomi ukazuju na postojanje neuropatske boli, odnosno da je komponenta neuropatske boli vjerojatna (>90%). 9 ispitanika (18%) imalo je nejasan rezultat

probira, što znači da procjena boli nije jasna, ali da komponenta neuropatske boli ipak može biti prisutna; dok su 4 ispitanika (8%) imala negativan rezultat probira, što pokazuje da komponenta neuropatske boli vjerojatno nije prisutna (<15%) (Slika 9).



Slika 9. Udio ispitanika s karakteristikama neuropatske boli

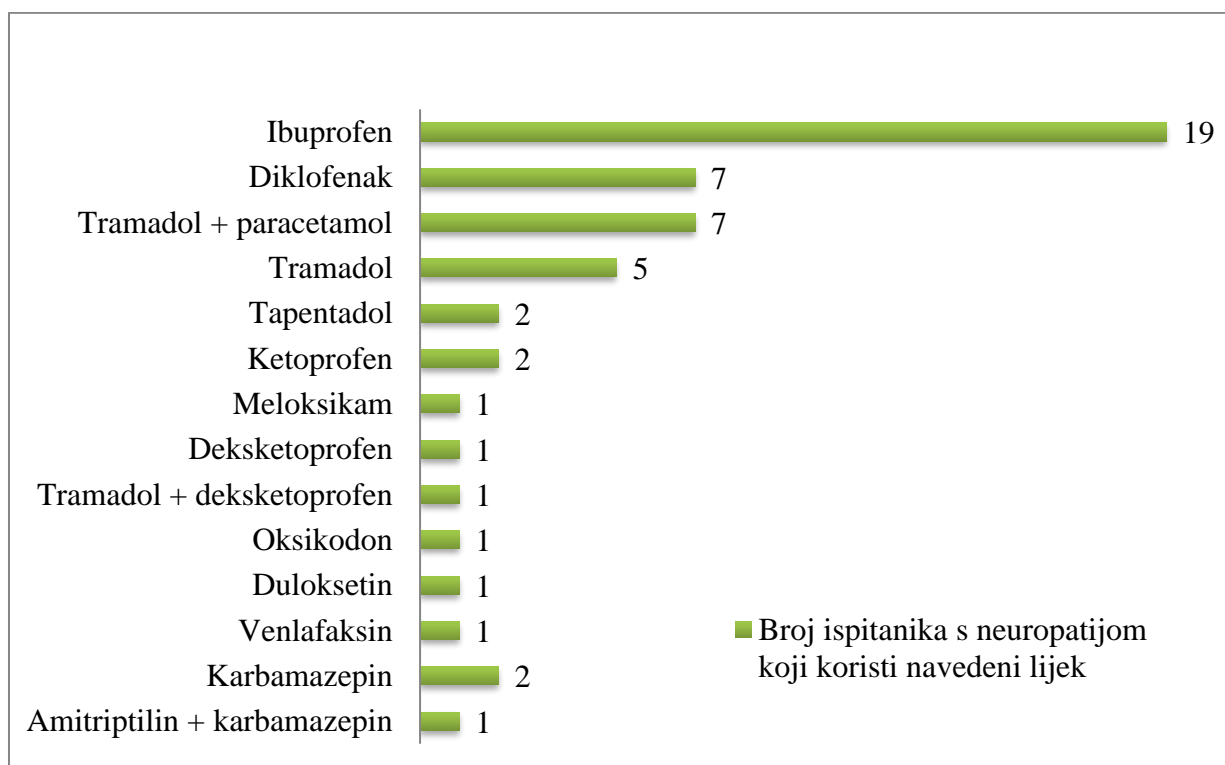
Od 38 ispitanika kod kojih je pronađen pozitivan rezultat probira na neuropatsku bol, samo su 2 pacijenta od strane liječnika imala potvrđenu dijagnozu dijabetičke neuropatije.

Prema dosad provedenim istraživanjima utvrđena je korelacija između pojave dijabetičke neuropatije i prisutnih komorbiditeta poput hipertenzije i hiperlipidemije (hiperkolesterolemije), stoga su pomoću anketnog upitnika dizajniranog za potrebe ovog istraživanja, bilježeni i anamnestički podaci ispitanika. (28, 37, 61, 62) Utvrđeno je da od 51 ispitanika, njih 44 (86%) boluje od hipertenzije, a 32 (63%) imaju prisutan neki oblik hiperlipidemije, što predstavlja dodatan rizik za razvoj komplikacija šećerne bolesti, uključujući i neuropatije.

S obzirom da je u navedenom uzorku ispitanika čak 74% pacijenata imalo neki oblik neuropatije, anketnim se upitnikom bilježila i propisana terapija za liječenje boli. Utvrđeno je

da je kod najvećeg broja ispitanika koji su imali pozitivan rezultat probira na komponentu neuropatske boli (ukupno 38 ispitanika), bol liječena lijekovima iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova, i to najviše ibuprofenom (19 pacijenata) te diklofenakom (7 pacijenata). Od opioidnih analgetika, 5 ispitanika je liječeno tramadolom, a 7 fiksnom kombinacijom tramadola i paracetamola, dok su tapentadol i oksikodon prisutni u terapiji kod 2, odnosno 1 ispitanika s dijabetičkom neuropatijom. Od ostalih lijekova, zabilježeni su: ketoprofen, meloksikam, deksketoprofen i fiksna kombinacija tramadola i deksketoprofena. (Slika 10)

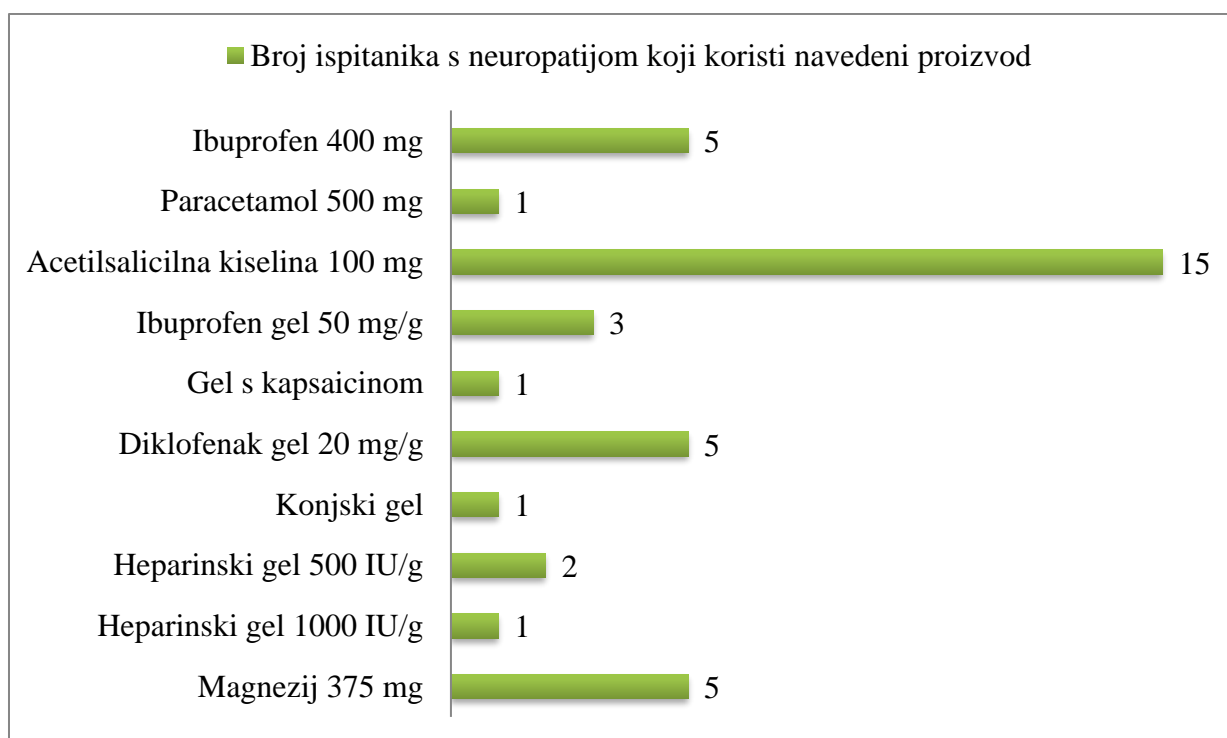
Od navedenih ispitanika 1 je bolesnik u terapiji imao duloksetin, 1 venlafaksin, 2 karbamazepin i 1 kombinaciju amitriptilina i karbamazepina, ali ni kod jednog ispitanika propisivanje ovih lijekova nije bilo pod dijagnozom dijabetičke neuropatije, stoga je upitno ispravno doziranje i stvarna uloga u liječenju prisutne, ali neprepoznate neuropatske boli.



Slika 10. Udio ispitanika s neuropatijom koji koriste pojedini lijek za liječenje boli

Iz priloženih podataka vidi se da je dijabetička neuropatija kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti uvelike neprepoznata od strane liječnika. Zbog toga se za liječenje simptoma boli koje pacijenti osjećaju, propisuju lijekovi namijenjeni liječenju nociceptivne i upalne boli, a rezultati primjene takve terapije nisu zadovoljavajući. Iz tog razloga velik broj bolesnika poseže za bezreceptnim lijekovima za oralnu ili topikalnu primjenu kojima nastoje ublažiti simptome koji ih ograničavaju u svakodnevnim aktivnostima.

Uz lijekove za liječenje boli koje pacijenti podižu na liječnički recept, anketnim se upitnikom bilježilo i koje lijekove/pripravke ispitanici nabavljaju bez recepta, što je prikazano na Slici 11.

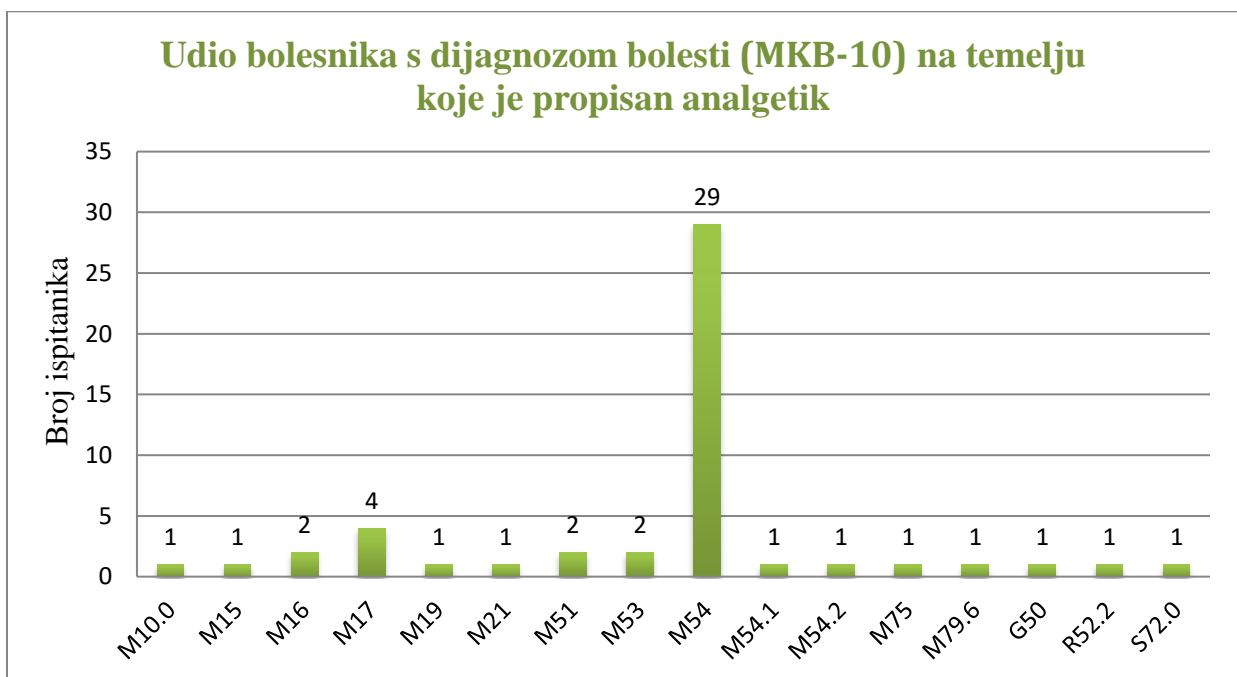


Slika 11. Udio ispitanika s neuropatijom koji koriste pojedini bezreceptni pripravak (lijek/dodatak prehrani)

Među najčešće traženim bezreceptnim lijekovima je acetilsalicilna kiselina u dozi od 100 mg koju ispitanici uzimaju zbog njenog kardioprotektivnog učinka, ali i nastojanja da ublaže trnce

i mravinjanje u ekstremitetima. Zbog istog razloga traženi su i gelovi na bazi heparina te pripravci s magnezijem, koji se intenzivno promoviraju u medijima kao idealno rješenje protiv grčeva u mišićima. Tražene su i tablete ibuprofena, paracetamola te gelovi na bazi ibuprofena, diklofenaka, kapsaicina i biljni balzami kojima se lokalno nastoje ublažiti simptomi neuropatske boli.

Zbog činjenice da je od 51 ispitanika samo dvoje imalo dijagnozu G63.2 (dijabetička polineuropatija), a njih 48 (94%) imalo je na recept propisan neki analgetik, na Slici 12 je prikazan popis dijagnoza prema MKB-10 (10. revizija medicinske klasifikacije bolesti) na osnovu kojih su ispitanici u ljekarni podizali lijekove za liječenje boli koju osjećaju.



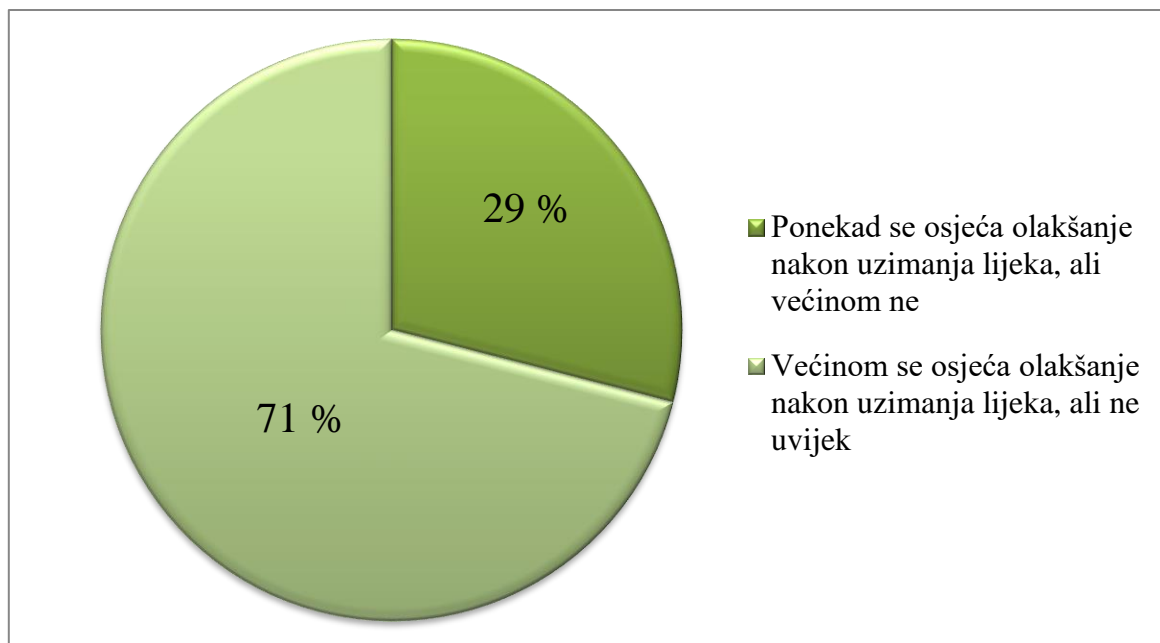
Slika 12. Udio bolesnika s dijagnozom bolesti (MKB-10) na temelju koje je propisan analgetik, gdje je: M10.0 = Idiopatski giht; M15 = Poliartroza; M16 = Koksartroza; M17 = Gonartroza; M19 = Ostale artroze; M21 = Ostale stečene deformacije udova; M51 = Druge bolesti intervertebralnog diska; M53 = Ostale dorzopatije, nesvrstane drugamo; M54 = Dorzalgija; M54.1 = Radikulopatija; M54.2 = Cervikalgija; M75 = Oštećenja ramena; M79.6 = Bol u ekstremitetu; G50 = Poremećaji trigeminalnog živca; R52.2 = Druga kronična bol; S72.0 = Prijelom vrata bedrene kosti.



Iz Slike 12 vidljivo je da je najčešća dijagnoza na temelju koje su pacijentima propisivani analgetici bila M54 (bol u leđima) i to u čak 60% ispitanika, zatim M17 (artroza koljena) u 8% ispitanika, a tek je kod 1 ispitanika uočena dijagnoza R52.2 (druga kronična bol). Dakle, bolovi i somatosenzorni simptomi koje ispitanici osjećaju najčešće su pripisani bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva. To ne mora nužno značiti da ispitanici nemaju i simptome povezane s postavljenom dijagnozom, ali uslijed prisutnih bolova, komponenta neuropatske boli i simptomi povezani s njom, a koji su uočeni u 74% ispitanika, ostaje neotkrivena, zanemarena i neodgovarajuće liječena.

Od dvojice ispitanika kod kojih je uočena dijagnoza G63.2 (dijabetička polineuropatija), jedan je za liječenje boli imao propisan diklofenak, a drugi, osim inzulina za regulaciju glikemije, nije imao nikakav lijek za neuropatiju, već je bez recepta redovito nabavljao tablete koje sadrže 400 mg ibuprofena, iako njihov učinak u suzbijanju simptoma nije bio značajan.

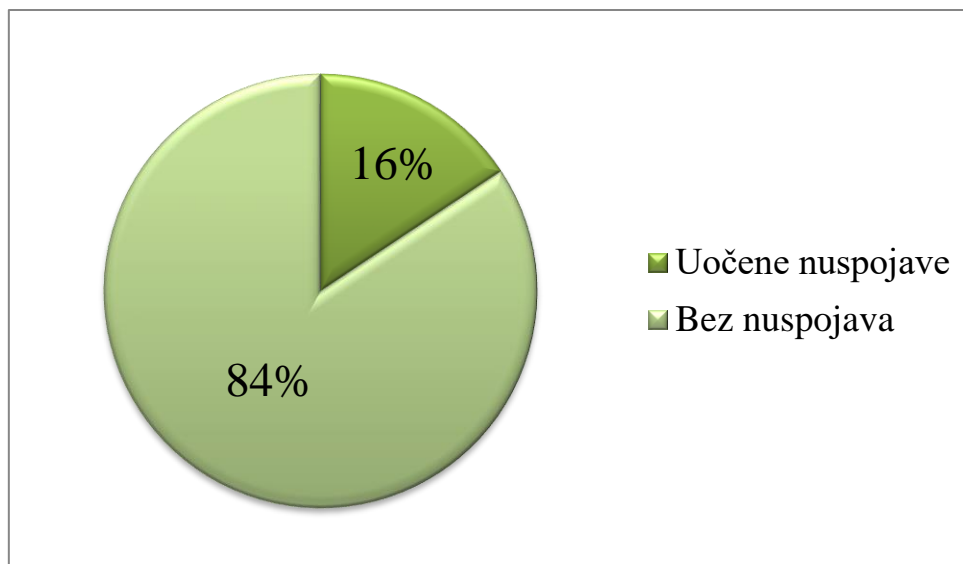
Kako bi se utvrdilo zadovoljstvo ispitanika propisanom terapijom za liječenje boli, u anketnom je upitniku kreirana skala brojeva od 1-4, gdje broj 1 označava da pacijent nimalo nije zadovoljan lijekom (lijek nije učinkovit), broj 2 označava da je ispitanik djelomično zadovoljan lijekom (ponekad se osjeća olakšanje nakon uzimanja lijeka, ali većinom ne), broj 3 označava da je pacijent zadovoljan lijekom (većinom se osjeća olakšanje nakon uzimanja lijeka, ali ne uvijek), a broj 4 označava da je ispitanik u potpunosti zadovoljan lijekom (lijek uvijek pomogne). Od 38 ispitanika koji su imali pozitivan probir na komponentu neuropatske boli, njih 11 (29%) se izjasnilo za ocjenu 2 na navedenoj skali, što znači da su djelomično zadovoljni lijekom, a njih 27 (71%) je zadovoljno propisanim lijekom, iako on ne pomogne uvijek ublažiti simptome (Slika 13). Nitko od navedenih ispitanika nije označio brojeve 1 i 4.



Slika 13. Zadovoljstvo propisanom terapijom za liječenje simptoma boli u ispitanika s dijabetičkom neuropatijom

Uočeno relativno zadovoljstvo ispitanika propisanom analgetskom terapijom može se protumačiti činjenicom da pacijenti uz prisutnu komponentu neuropatske boli vjerojatno osjećaju i bol povezanu s ozljedama mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva koja se uspješno ublažava analgeticima propisanim na liječnički recept u skladu s postavljenom dijagnozom, ali zadovoljstvo lijekom nije potpuno, jer simptomi neuropatske boli i dalje ostaju prisutni, neprepoznati i neodgovarajuće liječeni.

Anketnim upitnikom kreiranim za potrebe ovog ispitivanja bilježena je i učestalost nuspojava. Od 51 ispitanika, njih 8 (16%) imalo je nuspojavu na određeni lijek, dok ostalih 43 ispitanika (84%) nije primijetilo nikakve nuspojave na primjenjenu terapiju (Slika 14).



Slika 14. Udio ispitanika koji je iskusio određenu nuspojavu

Zabilježene nuspojave odnosile su se na metformin (proljevaste stolice kroz prva 2-3 mjeseca terapije), tramadol (opstipacija i bolna defekacija), fiksnu kombinaciju tramadola i paracetamola (opstipacija), ibuprofen i ketoprofen (težina, žarenje i bol u želucu nakon primjene; lakše se podnose uz hranu), amlodipin (suha usta i otežano gutanje) i kvetiapin (vrtoglavica, omaglica, neobični snovi i dvoslike; lijek je izbačen iz terapije).

Na temelju svih iznesenih rezultata, vidljivo je da je dijabetička neuropatija česta pojava u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, ali nedovoljno prepoznata od strane zdravstvenih djelatnika. Dobiveni rezultati koreliraju s epidemiološkim podacima o pojavi dijabetičke neuropatije navedenim u poglavlju 1.7.2. ovog rada.

Prema podacima Međunarodne dijabetičke federacije (*International Diabetes Federation*) čak 13% oboljelih od šećerne bolesti ne spomene prisutne simptome dijabetičke neuropatije svojim liječnicima, a 39% bolesnika s bolnom dijabetičkom neuropatijom ne prima terapiju za prisutnu bol. (63, 64) Najnovija istraživanja bolne dijabetičke neuropatije pokazuju da je 47% bolesnika koji su primali duloksetin ili pregabalin postiglo smanjenje boli za 50%. (64)

Šestomjesečno, prospektivno, multicentrično, opservacijsko istraživanje na 2575 pacijenata s bolnom dijabetičkom neuropatijom pokazalo je da 89,5% ispitanika ima neki komorbiditet, od toga 70% ispitanika ima prisutnu hipertenziju, 39% hiperlipidemiju, 37% makrovaskularne komplikacije, 42% neki oblik kronične boli (uključujući bol u zglobovima i leđima), a 25% ispitanika ima depresiju. (65)

Godine 2005. provedeno je istraživanje na 140 pacijenata s dijabetičkom neuropatijom u 6 europskih zemalja. Prosječna dob ispitanika bila je 65 godina, a 74% bolesnika imalo je simptome dijabetičke neuropatije više od 1 godine. 56% bolesnika iz ove studije za liječenje neuropatske boli primalo je neki antiepileptik, 63% standardni analgetik, a 26% amitriptilin, dok je 43% ispitanika izjavilo da koristi i propisane lijekove za liječenje prisutne anksioznosti, depresije ili nesanicice. (66)

Istraživanje provedeno u Francuskoj 2013. godine, na 766 bolesnika sa šećernom bolesti pokazalo je da 20,3% ispitanika ima kroničnu bol s neuropatskim karakteristikama. Zbog toga im je smanjena kvaliteta života, imaju probleme sa spavanjem te anksioznost ili depresiju, a samo 38,6% ih prima odgovarajuću terapiju za liječenje neuropatske boli usklađenu s aktualnim smjericama. (67)

S obzirom da se bolna dijabetička neuropatija često javlja zajedno s drugim komorbiditetima, preporuča se uvođenje lijeka za liječenje dijabetičke neuropatije u skladu s aktualnim smjericama, ali i prisutnim komorbiditetima. Primjerice, ako osoba boluje i od anksioznosti ili depresije, za liječenje dijabetičke neuropatije preporuča se primjena antidepresiva koji pomaže u smanjenju simptoma oba prisutna stanja. To ukazuje na nužnost individualizirane terapije za svakog pojedinog bolesnika kako bi se postigli zadovoljavajući terapijski učinci s manjim brojem lijekova u terapiji. (64)

Iz svega navedenog vidi se da nema mnogo istraživanja s ciljem evaluacije terapije neuropatske boli u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti. Premda se ovo istraživanje temelji na malom uzorku pacijenata, dobiveni poražavajući rezultati, koji koreliraju s rezultatima dostupnih sličnih istraživanja, ukazuju da bi istraživanja nalik ovome trebalo provesti na većem broju ispitanika, na nacionalnoj razini, kako bi se dobili relevantni podaci o učestalosti dijabetičke neuropatije i primjeni racionalne terapije za bol u tih pacijenata. Pravovremeno uočavanje komplikacija i simptoma neuropatske boli kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti ključno je za njihovo savjetovanje i daljnju obradu kako bi se na vrijeme uvela terapija usklađena s aktualnim smjernicama za liječenje dijabetičke neuropatije i spriječile daljnje komplikacije i napredovanje bolesti.

Ljekarnik, kao nezaobilazni član zdravstvenog tima i najdostupniji zdravstveni stručnjak, preuzima dio odgovornosti za uočavanje zdravstvenih tegoba pacijenata, pravilno savjetovanje, ishod farmakoterapije i kvalitetu života pacijenata. Kako bi se nosili sa svim izazovima u skrbi o pacijentima, nužna je kontinuirana edukacija i dobra komunikacija s ostalim zdravstvenim stručnjacima. Vrlo je važno poznavati karakteristike bolesti, farmakološke razlike među lijekovima, biti svjestan pozitivnih i negativnih učinaka te rizika primjene lijekova, prepoznati interakcije, medikacijske pogreške, te poduzeti dodatne mjere i ispravno savjetovati pacijenta.

Ljekanici bi trebali u suradnji s liječnikom, kao i samim pacijentima, sudjelovati u odabiru najbolje kombinacije i režima primjene antidijabetika i analgetika, upozoravati na opasnosti od nuspojava i interakcija s drugim lijekovima te savjetovati o pravilnom načinu primjene i trajanju terapije kako bi se za svakog pacijenta osigurao povoljan odnos koristi i rizika primijenjene terapije.

## 5. ZAKLJUČCI

Šećerna bolest predstavlja globalnu epidemiju, a dijabetička neuropatija njena je najčešća komplikacija. Učestalost neuropatije se povećava s dobi bolesnika, trajanjem šećerne bolesti, lošijom regulacijom glikemije te prisutnim komorbiditetima poput hipertenzije i hiperlipidemije.

Zbog svoje specifične patofiziologije, dijabetička se neuropatija prema aktualnim smjernicama u prvoj liniji liječi tricikličkim antidepressivima, selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina ili antiepilepticima.

S obzirom da ne postoje opsežna istraživanja o učestalosti i terapiji dijabetičke neuropatije u Republici Hrvatskoj, cilj ovog rada bio je ispitati učestalost neuropatije u uzorku pacijenata s tipom 2 šećerne bolesti koji barem 5 godina boluju od iste i koji su svoju terapiju podizali u Ljekarnama Koprivnica u periodu od prosinca 2018. godine do svibnja 2019. godine. U istraživanju je sudjelovao 51 ispitanik.

Rezultati provedenog istraživanja pokazali su da više od 77% ispitanika nema dobro reguliranu glikemiju. U terapiji šećerne bolesti od oralnih antidijabetika najčešće su propisivani metformin i gliklazid, od inzulina inzulin aspart, a od agonista GLP-1 receptora liraglutid.

Standardiziranim painDETECT upitnikom utvrđeno je da 74% ispitanika ima prisutne komponente neuropatske boli, kod 18% bolesnika rezultat je bio nejasan (komponenta boli može biti prisutna), a 8% ispitanika nije imalo utvrđenu komponentu neuropatske boli. Od 51 ispitanika 86% ih boluje od hipertenzije, a 63% od hiperlipidemije.

Najčešće propisivan lijek za liječenje boli u skupini bolesnika kojima je utvrđeno postojanje komponente neuropatske boli, bio je ibuprofen, zatim diklofenak i tramadol te njihove

kombinacije, što nije u skladu s postojećim smjernicama za liječenje dijabetičke polineuropatije. Navedeni su lijekovi najčešće propisivani pod dijagnozom dorzopatije i gonartroze, a ispitanici većinom osjećaju kratkotrajno olakšanje nakon uzimanja propisanog lijeka, ali ne uvijek. Od bezreceptnih lijekova najčešće je korištena acetilsalicilna kiselina u dozi od 100 mg, oralni oblici ibuprofena i paracetamola, gelovi za topikalnu primjenu na bazi ibuprofena, diklofenaka, heparina ili kapsaicina te dodaci prehrani s magnezijem.

Rezultati istraživanja provedenog u okviru ovog rada ukazuju na to da je dijabetička neuropatija kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti u velikoj mjeri neprepoznata i neodgovarajuće liječena, čime raste rizik od drugih komplikacija šećerne bolesti.

Pravovremeno uočavanje komplikacija i simptoma neuropatske boli kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti ključno je za savjetovanje i daljnju obradu ovih pacijenata kako bi se na vrijeme uvela terapija usklađena s aktualnim smjernicama za liječenje dijabetičke neuropatije i spriječile daljnje komplikacije i napredovanje bolesti. Bez obzira na terapijski izbor, racionalno liječenje neuropatske boli zahtijeva pažljivo titriranje doze odabranog lijeka, praćenje uspješnosti, ali i sigurnosti liječenja, kao i adherencije prema terapiji te tako osigurava povoljan omjer koristi i rizika za svakog pacijenta.

Pri tome je uloga ljekarnika kao zdravstvenih djelatnika koji izdaju lijekove, savjetuju pacijente i prate terapiju, od iznimne važnosti, a preduvjet za kvalitetnu skrb o pacijentima je stalna edukacija i osobni razvoj.

## 6. LITERATURA

1. World Health Organisation (WHO): Diabetes, key facts 2018. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Pristupljeno: 01. rujna 2019.
2. Kokić S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix* 2009;80/81:90-98.
3. Francetić I. i sur. Farmakoterapijski priručnik 7. izdanje. Medicinska naklada; 2015.
4. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Fiasp 100 jedinica/ml otopina za injekciju u bočici 2017. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fiasp-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fiasp-epar-product-information_hr.pdf). Pristupljeno: 01. rujna 2019.
5. Rahelić D, Altabas V, Bakula M i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječ Vjesn* 2016;138:1-15.
6. Shariq IS, Haseeb AK, Aishah E, Afshan M, Meena KS. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. 2016;11:95-104.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ): Epidemiološki podaci o šećernoj bolesti 2017. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/epidemioloski-podaci-o-secernoj-bolesti/>. Pristupljeno: 01. rujna 2019.
8. International Diabetes Federation (IDF): Diabetes facts and figures 2017. Dostupno na: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>. Pristupljeno: 01. rujna 2019.
9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ): Dijabetes 2019. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za->



koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/. Pristupljeno: 02. listopada 2019.

10. World Health Organisation (WHO): The top 10 causes of death 2018. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Pristupljeno: 02. rujna 2019.

11. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ): Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab 2018. Izvješće za 2018. godinu. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/05/izvjesce-za-2018.-godinu.pdf>. Pristupljeno 01. rujna 2019.

12. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Belformin 500 mg filmom obložene tablete 2016. Dostupno na: <http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Belformin-500-mg-filmom-oblozene-tablete/12844/>. Pristupljeno: 04. rujna 2019.

13. Kokić S, Prašek M, Pavlišć RI, i sur. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. Medix 2011;17:8-34.

14. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Pioglitazon Pliva 30 mg tablete 2014. Dostupno na: <http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Pioglitazon-Pliva-30-mg-tablete/10482/>. Pristupljeno: 04. rujna 2019.

15. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Glucobay 100 mg tablete 2015. Dostupno na: <http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Glucobay-100-mg-tablete/11857/>. Pristupljeno: 09. rujna 2019.

16. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Glibenclamid Genericon 3,5 mg tablete 2017. Dostupno na: <http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Glibenclamid-Genericon-35-mg-tablete/13850/>. Pristupljeno: 09. rujna 2019.

17. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Diapirid 3mg tablete 2016. Dostupno na: <http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Diapirid-3-mg-tablete/13021/>. Pristupljeno: 09. rujna 2019.
18. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Glurenorm 30 mg tablete 2017. Dostupno na: <http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Glurenorm-30-mg-tablete/13413/>. Pristupljeno: 09. rujna 2019.
19. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Gliclada 60 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem 2018. Dostupno na: <http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Gliclada-60-mg-tablete-s-prilagodanim-oslobađanjem/8909/>. Pristupljeno: 09. rujna 2019.
20. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Reodon 2 mg tablete 2019. Dostupno na: <http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Reodon-2-mg-tablete/10199/>. Pristupljeno: 09. rujna 2019.
21. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Agnis 50 mg tablete 2017. Dostupno na: <http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Agnis-50-mg-tablete/13851/>. Pristupljeno: 10. rujna 2019.
22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-S61.
23. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S61-78.
24. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2006;20(4):216-23.

25. Puljak L, Sapunar D. Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli. *Medicus* 2014;23(1):7-13.
26. Barada A. Neuropatska bol. *Medicus* 2014;23(2):139-143.
27. Barada A, Vučković R.S. Neurološke komplikacije u šećernoj bolesti. *Medix* 2009;80/81:158-163.
28. Feldman EL, Nave KA, Jensen ST, Bennett DLH. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron* 2017;93:1296-1313.
29. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL i sur. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:136-154.
30. Vinik AI. Diabetic Sensory and Motor Neuropathy. *N Engl J Med* 2016;374:1455-1464.
31. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Diagnostic Methods for Neuropathic Pain: A Review of Diagnostic Accuracy 2015. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304863/>. Pristupljeno: 15. rujna 2019.
32. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001;92:147–57.
33. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H i sur. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29–36.
34. Bennett MI, Attal N, Backonja MM i sur. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127:199–203.

35. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22(10):1911-1920.
36. Cruccu G, Truini A. A review of neuropathic pain: From guidelines to clinical practice. *Pain Ther* 2017;6:35-42
37. Iyer S, Tanenberg RJ. Pharmacologic management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1765-1775.
38. Failde I, Dueñas M, Ribera MV i sur. Prevalence of central and peripheral neuropathic pain in patients attending pain clinics in Spain: factors related to intensity of pain and quality of life. *Pain Res* 2018;11:1835-1847.
39. Attala N, Cruccu G, Baron R i sur. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology* 2010;17:1113–1123.
40. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija* 11. izdanje. Medicinska naklada; 2011.
41. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Amyzol 25 mg filmom obložene tablete 2016. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Amyzol-25-mg-filmom-oblozene-tablete/12999/>. Pristupljeno 16. rujna 2019.
42. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Dulsevia 30 mg želučanootporna kapsula 2019. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Dulsevia-30-mg-tvrde-zelucanootporne-kapsule/11396/>. Pristupljeno: 18. rujna 2019.

43. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Velafax 37,5 mg tablete 2015. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Velafax-375-mg-tablete/11255/>. Pristupljeno: 18. rujna 2019.
44. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Tegretol 200 mg tablete 2018. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Tegretol-200-mg-tablete/13760/>. Pristupljeno: 18. rujna 2019.
45. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Oxalept 300 mg filmom obložene tablete 2017. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Oxalept-300-mg-filmom-oblozene-tablete/14147/>. Pristupljeno: 21. rujna 2019.
46. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Lamal 50 mg tablete 2017. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lamal-50-mg-tablete/14135/>. Pristupljeno: 21. rujna 2019.
47. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Depakine Chrono 300 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem 2017. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Depakine-Chrono-300-mg-tablete-s-prilagodenim-oslobadanjem/13782/>. Pristupljeno: 21. rujna 2019.
48. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Topamax 50 mg filmom obložene tablete 2015. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Topamax-50-mg-filmom-oblozene-tablete/12140/>. Pristupljeno: 22. rujna 2019.

49. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Katena 100 mg kapsule 2014. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Katena-100-mg-kapsule/11073/>. Pristupljeno: 22. rujna 2019.
50. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Pregabalin Pliva 75 mg tvrde kapsule 2019. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Pregabalin-Pliva-75-mg-tvrde-kapsule/11582/>. Pristupljeno: 22. rujna 2019.
51. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Lumidol 50 mg tvrde kapsule 2018. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lumidol-50-mg-tvrde-kapsule/14449/>. Pristupljeno: 22. rujna 2019.
52. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka OxyContin 20 mg tablete s produljenim oslobađanjem 2016. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/OxyContin-20-mg-tablete-s-produljenim-oslobađanjem/13044/>. Pristupljeno: 22. rujna 2019.
53. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Palexia 50 mg filmom obložene tablete 2015. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Palexia-50-mg-filmom-obložene-tablete/11726/>. Pristupljeno: 24. rujna 2019.
54. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Memantin Pliva 10 mg filmom obložene tablete 2014. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Memantin-Pliva-10-mg-filmom-obložene-tablete/10815/>. Pristupljeno: 23. rujna 2019.

55. Pickering G, Morel V. Memantine for the treatment of general neuropathic pain: a narrative review. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018;32(1):4-13.
56. Burness CB, McCormack PL. Capsaicin 8 % patch: A review in peripheral neuropathic pain. *Drugs.* 2016;76(1):123-34.
57. Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;13:1.
58. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Sažetak opisa svojstava lijeka Versatis 5% medicinski flaster 2013. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Versatis-5-medicinski-flaster/10220/>. Pristupljeno: 23. rujna 2019.
59. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain in adults : pharmacological management in non-specialist settings. Clinical guideline 2013. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/resources/neuropathic-pain-in-adults-pharmacological-management-in-nonspecialist-settings-pdf-35109750554053>. Pristupljeno: 21. listopada 2018.
60. Abbott CA, Rayaz AM, R.E.van Ross E, Kulkarni J, Boulton AJM. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diab Care* 2011;34:2220–2224.
61. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diab Care* 2006;29:1518–1522.
62. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, i sur. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996;39:1377–1384.

63. Hebert HL, Veluchamy A, Torrance N, Smith BH. Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus. *Pain* 2017;158:560-568.
64. Rolim LC, Koga da Silva EM, De Sa JR, Dib SA. A systematic review of treatment of painful diabetic neuropathy by pain phenotype versus treatment based on medical comorbidities. *Frontiers in Neurology* 2017;8(285):1-6.
65. Ziegler D, Schneider E, Boess FG, Berggren L, Birklein F. Impact of comorbidities on pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy in clinical practice. *J Diabetes Complications* 2014;28(5):698–704.
66. Tölle T, Xu X, Sadosky AB. Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diabetes Complications* 2006;20:26–33.
67. Bouhassira D, Letanoux M, Hartemann A. Chronic pain with neuropathic characteristics in diabetic patients: a French cross-sectional study. *PLoS One* 2013;8(9):e74195.



## 7. POPIS SLIKA I TABLICA

|  |    |
|--|----|
| Slika 1. Prevalencija šećerne bolesti (DM), izražena u postocima, u bolesnika u dobi od 20 do 79 godina, po županijama u Republici Hrvatskoj 2018. godine. (9) ..... | 8  |
| Slika 2. Najčešći oblici dijabetičke neuropatije (27) .....  | 28 |
| Slika 3. Udio ispitanika prema spolu .....   | 59 |
| Slika 4. Dobna struktura ispitanika .....  | 60 |
| Slika 5. Udio ispitanika prema godinama bolovanja od tipa 2 dijabetesa .....   | 60 |
| Slika 6. Udio ispitanika prema prosječnim vrijednostima glikemije .....  | 61 |
| Slika 7. Udio ispitanika koji koristi pojedini lijek za liječenje šećerne bolesti .....  | 62 |
| Slika 8. Udio ispitanika liječen određenom terapijskom shemom za liječenje tipa 2 dijabetesa .....   | 63 |
| Slika 9. Udio ispitanika s karakteristikama neuropatske boli .....   | 64 |
| Slika 10. Udio ispitanika s neuropatijom koji koriste pojedini lijek za liječenje boli .....   | 65 |
| Slika 11. Udio ispitanika s neuropatijom koji koriste pojedini bezreceptni proizvod .....  | 66 |
| Slika 12. Udio bolesnika s dijagnozom bolesti (MKB-10) na temelju koje je propisan analgetik .....   | 67 |
| Slika 13. Zadovoljstvo propisanom terapijom za liječenje simptoma boli u ispitanika s dijabetičkom neuropatijom .....  | 69 |
| Slika 14. Udio ispitanika koji je iskusio određenu nuspojavu .....   | 70 |

|  |    |
|--|----|
| Tablica 1. Prevladavajući mehanizam djelovanja glavnih lijekova za liječenje dijabetičke neuropatije ..... | 37 |
|--|----|

## 8. DODATAK

painDETECT®
UPITNIK O BOLI

---

Datum: 
Bolesnik: 
Prezime: 
Ime:

Kako biste ocijenili Vašu bol **sada**, u ovom trenutku?

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |

bez boli najjača bol

Koliko jaka je bila **najjača** bol u zadnja 4 tjedna?

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |


bez boli najjača bol

Koliko je **prosječno** bila jaka bol u zadnja 4 tjedna?


|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |

bez boli najjača bol


**Označite sliku koja najbolje opisuje prirodu Vaše boli:**



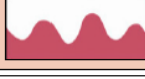
Trajna bol s blagim oscilacijama (izmjenična razdoblja lagano pojačane odnosno lagano oslabljene boli)



Trajna bol s bolnim napadajima




Bolni napadaji bez prisutne boli između napadaja



Učestali bolni napadaji uz prisutnu bol između napadaja

Molimo označite glavno područje boli



Širi li se Vaša bol u druga područja tijela?  
 da  ne

Ukoliko da, molimo označite strelicom smjer kuda se bol širi.

**Patite li u označenim područjima od osjećaja pečenja (žarenja)?**

nikad  jedva primjetno  umjereno  srednje  jako  vrlo jako

**Imate li u području boli osjećaj trnaca ili bockanja (poput mravinjanja, peckanja struje)?**

nikad  jedva primjetno  umjereno  srednje  jako  vrlo jako

**Je li laki dodir ovog područja (npr. odjećom, pokrivačem) bolan?**

nikad  jedva primjetno  umjereno  srednje  jako  vrlo jako

**Imate li u području boli iznenadne bolne napadaje nalik udaru struje ili sijevanju?**

nikad  jedva primjetno  umjereno  srednje  jako  vrlo jako

**Je li primjena topline ili hladnoće (npr. vodom za kupanje) u ovom području ponekad bolna?**

nikad  jedva primjetno  umjereno  srednje  jako  vrlo jako

**Patite li od osjećaja umrtvljenosti u područjima koja ste označili?**

nikad  jedva primjetno  umjereno  srednje  jako  vrlo jako

**Izaziva li lagani pritisak ovog područja, npr. prstom, bol?**

nikad  jedva primjetno  umjereno  srednje  jako  vrlo jako

(ispunjava liječnik)

|                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| nikad                    | jedva primjetno          | umjereno                 | srednje                  | jako                     | vrlo jako                |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| x 0 =                    | 0                        | x 1 =                    | <input type="text"/>     | x 2 =                    | <input type="text"/>     |
|                          |                          | x 3 =                    | <input type="text"/>     | x 4 =                    | <input type="text"/>     |
|                          |                          | x 5 =                    | <input type="text"/>     |                          |                          |

Ukupan zbroj bodova  od 35

Datum: \_\_\_\_\_ Bolesnik: Prezime: \_\_\_\_\_ Ime: \_\_\_\_\_

Molimo prenesite ukupni zbroj bodova iz upitnika o boli:

Ukupan zbroj

Molimo zbrojite sljedeće brojeve, već prema označenom obrascu prirode i širenja boli. Izračunajte konačni zbroj:



Trajna bol s blagim oscilacijama



Trajna bol s bolnim napadajima

ukoliko je označeno, ili



Bolni napadaji bez prisutne boli između napadaja

ukoliko je označeno, ili



Učestali bolni napadaji uz prisutnu bol između napadaja

ukoliko je označeno



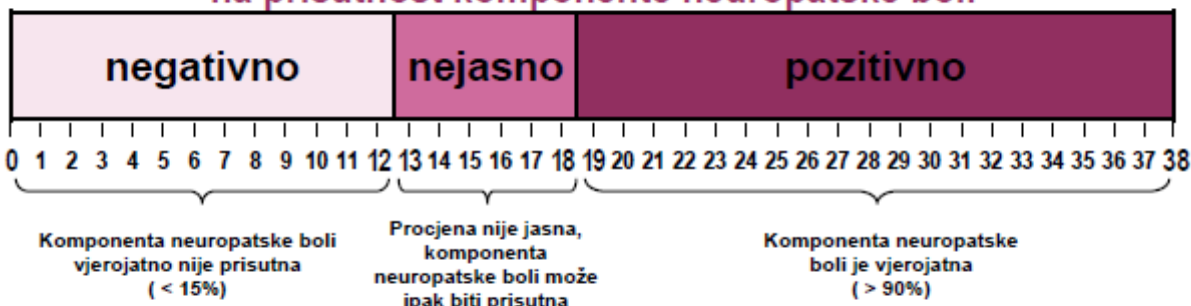
Bol koja se širi?

ukoliko je prisutna

Konačni zbroj bodova

## Rezultat probira

na prisutnost komponente neuropatske boli



Ovaj upitnik nije zamjena za liječnički pregled!  
On služi samo kao probir na prisutnost komponente neuropatske boli.



**Anketni upitnik za potrebe specijalističkog rada „Istraživanje i evaluacija terapije neuropatske boli u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 u javnoj ljekarni“**

---

*Ovo istraživanje provodi se za potrebe izrade specijalističkog rada **Maje Fajfarić, mag. pharm.**, u okviru specijalističkog studija Klinička farmacija na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.*

1) Inicijali : \_\_\_\_\_

2) Dob (godina rođenja) : \_\_\_\_\_

3) Spol (zaokružite odgovor) :        M            Ž

4) Koliko dugo bolujete od šećerne bolesti tipa 2 (godine) : \_\_\_\_\_

5) Kolika Vam je prosječna vrijednost glukoze u krvi i posljednja vrijednost glikiranog hemoglobina (podaci iz nalaza bolesnika-ispitanika; posljednji nalazi) : \_\_\_\_\_

5) Trenutne bolesti/stanja od kojih bolujete:

| MKB šifra bolesti | Dijagnoza i trenutno stanje bolesti | Trajanje (mjeseci) |
|-------------------|-------------------------------------|--------------------|
|                   |                                     |                    |
|                   |                                     |                    |
|                   |                                     |                    |
|                   |                                     |                    |
|                   |                                     |                    |
|                   |                                     |                    |
|                   |                                     |                    |
|                   |                                     |                    |
|                   |                                     |                    |

Anketni upitnik za potrebe specijalističkog rada „Istraživanje i evaluacija terapije neuropatske boli u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 u javnoj ljekarni“

---

6) Lijekovi propisani na recept koje trenutno koristite :

| LIJEK (zaštićeni naziv) | Djelatna tvar<br>(internacionalni<br>nezaštićeni naziv) | OBLIK LIJEKA | DOZA (dnevna<br>doza) | SHEMA<br>DOZIRANJA<br>(sati) |
|-------------------------|---|--------------|-----------------------|------------------------------|
|                         |   |              |                       |                              |
|                         |   |              |                       |                              |
|                         |   |              |                       |                              |
|                         |   |              |                       |                              |
|                         |   |              |                       |                              |
|                         |   |              |                       |                              |
|                         |   |              |                       |                              |

7) Lijekovi bez recepta i drugi pripravci koje trenutno koristite:

| NAZIV PRIPRAVKA | SASTAV<br>PRIPRAVKA | OBLIK PRIPRAVKA | DOZA (dnevna<br>doza) | SHEMA<br>DOZIRANJA<br>(sati) |
|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------------|------------------------------|
|                 |                     |                 |                       |                              |
|                 |                     |                 |                       |                              |
|                 |                     |                 |                       |                              |
|                 |                     |                 |                       |                              |
|                 |                     |                 |                       |                              |

8) Jeste li primijetili da Vam neki od lijekova izaziva nuspojavu:

DA NE

9) Ako je odgovor na prethodno pitanje „DA“, navedite lijek i nuspojavu koju ste primijetili :

**Anketni upitnik za potrebe specijalističkog rada „Istraživanje i evaluacija terapije neuropatske boli u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 u javnoj ljekarni“**

---

| ZAŠTIĆENI NAZIV LIJEKA | NUSPOJAVE |
|------------------------|-----------|
|                        |           |
|                        |           |
|                        |           |

**10) Na skali od 1-4 zaokružite koliko ste zadovoljni propisanom terapijom za liječenje boli, gdje brojevi označavaju sljedeće :**

- 1 - nimalo zadovoljan/zadovoljna, lijek nije učinkovit
- 2 – djelomično zadovoljan/zadovoljna – ponekad se osjeća olakšanje nakon uzimanja lijeka, ali većinom ne
- 3 – zadovoljan/zadovoljna – većinom se osjeća olakšanje nakon uzimanja lijeka, ali ne uvijek
- 4 – u potpunosti zadovoljan/zadovoljna – lijek uvijek pomogne

|          |          |          |          |
|----------|----------|----------|----------|
| <b>1</b> | <b>2</b> | <b>3</b> | <b>4</b> |
|----------|----------|----------|----------|

**Datum ispunjavanja upitnika :** \_\_\_\_\_

**Ime i prezime ljekarnika (ispitivač) :** \_\_\_\_\_

**Potpis ljekarnika (ispitivača) :** \_\_\_\_\_

## 9. ŽIVOTOPIS

Maja Fajfarić, mag. pharm.

### DATUM I MJESTO ROĐENJA

17. prosinca 1989., Koprivnica, Republika Hrvatska

### ADRESA

Baruna Inkeya 36, 48312 Rasinja

### KONTAKT

E-mail: maja.fajfaric@gmail.com

Broj mobilnog telefona: 098 979 2263

### OBRAZOVANJE

veljača 2017. - danas - Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko–biokemijski fakultet, Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

rujan 2008. - lipanj 2013. - Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko–biokemijski fakultet, smjer farmacija

rujan 2004. - svibanj 2008. - Gimnazija „Fran Galović“, Koprivnica

### RADNO ISKUSTVO

prosinac 2014. – danas - Ljekarne Koprivnica, Florijanski trg 4, 48000 Koprivnica

16.09.2013. – 15.09.2014. - Pripravnički staž u Ljekarnama Koprivnica, Florijanski trg 4, 48000 Koprivnica

### DODATNE INFORMACIJE

03.11.2013. – 06.11.2013. - Poster prezentiran na International conference on natural products utilization: From plants to pharmacy shelf, Bansko, Bugarska;

Fajfarić M, Fumić B, Kremer D, Inić S, Jablan J, Zovko Končić M. Phenolic content and antioxidant activity of *Teucrium botrys*. Croatian scientific bibliography. 2013 Dostupno na : <http://bib.irb.hr/prikazirad?&lang=en&rad=654839>