

# Léčba neuropatické bolesti se zaměřením na opioidy

Marek Hakl, Olga Haklová

Oddělení léčby bolesti FN Brno

Neuropatická bolest patří mezi obtížně léčitelné bolestivé stavy. Její výskyt se v populaci s prodlužujícím se věkem zvyšuje. Mezi základní léky při léčbě této bolesti patří antikonvulziva a antidepresiva. V případě, že nedochází k adekvátní úlevě od bolesti, postupujeme k lékům druhé volby, které jsou tvořeny především opioidy. Mezi nimi jsou některé, které mají k neuropatické bolesti vyšší afinitu. Především se jedná o oxycodon a tapentadol, některé práce uvádějí i buprenorfin. Terapii začínáme vždy nejnižšími dávkami, které titrujeme až do dávky účinné. V současné době však hovoříme i o stropovém klinickém efektu opioidů, který je dán ekvivalencí 160 mg morfinu denně. Tato dávka by neměla být překračována.

**Klíčová slova:** neuropatická bolest, opioidy, kapsaicin, lidokain.

## Treatment of neuropathic pain with a focus on opioids

Neuropathic pain is among difficult-to-treat pain conditions. Its occurrence in the population increases with increasing age. Anticonvulsants and antidepressants are the fundamental drugs in treating this pain. In case there is no adequate relief of pain, second-choice drugs are the next option, including, in particular, opioids, with some of them having a higher affinity to neuropathic pain. They particularly include oxycodone and tapentadol, with some papers also reporting buprenorphine. Treatment is always initiated with the lowest doses that are titrated to an effective dose. Currently, however, the ceiling effect of opioids is being applied that is equianalgesically equivalent to 160 mg of morphine daily. This dose should not be exceeded.

**Key words:** neuropathic pain, opioids, capsaicin, lidocaine.

Neuropatická bolest vzniká poškozením nebo onemocněním somatosenzorického systému. Podle lokalizace poškození dělíme neuropatickou bolest na centrální, vznikající poškozením centrálního nervového systému, a periferní, vznikající v důsledku periferní nervové léze.

Incidence neuropatické bolesti se u evropské populace udává asi 7–8%, s věkem riziko vzniku neuropatické bolesti exponenciálně narůstá (1).

Léčba neuropatické bolesti před nástupem tzv. „gabapentinoidů“ byla svízelná. Doporučovaná TCA (tricyklická antidepresiva – amitriptylin, klomipramin, imipramin, nortriptylin) byla díky jejich anticholinergnímu efektu (sucho v ústech, srdeční arytmie) zatížena výraznými nežádoucími účinky. Limitující byl i výskyt ospalosti, vertiga a kvalitativních poruch vědomí.

Obdobné nežádoucí účinky můžeme pozorovat i u carbamazepinu, druhého léku používajícího se v léčbě neuropatické bolesti. Malé farmakoterapeutické možnosti ovlivnění neuropatické bolesti vedly k zoufalým pokusům v oblasti ireverzibilních invazivních (lýzy periferních nervů, ganglií, rhizotomie...). Výsledný efekt byl však velmi nejistý a často horší než před prováděnou blokádou. Proto se v současnosti od obdobných zákroků ustoupilo. V případě invazivních zákroků současný technologický rozvoj umožňuje použití reverzibilních léčebných metod, u kterých se v případě jejich selhání lze vrátit k původnímu předzákrokovému stavu. K posunu v oblasti léčby neuropatické bolesti došlo s objevem gabapentinu a pregabalínu, dvou účinných antikonvulziv. Možnosti farma-

koterapeutického ovlivnění dále rozšířily nově přichodící antidepresiva IV. generace (mirtazapin, venlafaxin, duloxetin). Na podkladě nových účinných látek vydala EFNS (Evropská federace neurologických společností) v roce 2006 metodické pokyny, které v roce 2009 inovovala (2, 3). V roce 2012 poté pracovní skupiny pod vedením profesora Bednaříka vydala Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti (4). Tyto doporučené postupy léčby neuropatické bolesti jsou dostupné na webových stránkách České neurologické společnosti ČLS JEP [www.czech-neuro.cz](http://www.czech-neuro.cz). V doporučených postupech jsou léky řazeny podle předpokládaného přínosu a rizik na léky 1., 2. a 3. volby.

Obecně lze říci, že lékem první volby v léčbě neuropatické bolesti postihující periferní nebo

centrální nervstvo jsou moderní antikonvulziva a antidepresiva, pouze v léčbě neuralgie nervus trigeminus se mezi léky první volby dostal, resp., spíše zůstal karbamazepin. Léky druhé a třetí volby tvoří opioidy, topická léčiva, lamotrigin a baclofen.

## Opioidy

Tak jako u léčby nociceptivní bolesti tvrdíme, že neexistuje opioid první volby, v případě léčby neuropatické bolesti toto zcela neplatí. Vyšší afinita k neuropatické bolesti byla prokázána u oxycodonu, tapentadolu a některé studie i u buprenorphinu.

## Oxycodon

Oxycodon je silný opioid určený pro léčbu silné chronické, v některých případech i akutní bolesti. Za jeho analgetickou účinnost u neuropatické bolesti pravděpodobně odpovídá jeho agonistické působení na  $\mu$  a  $\kappa$  receptorech. Bohužel velmi dobrý analgetický účinek je často doprovázen zácpou. Ekvianalgeticky je oxycodon 2x silnější než morfin. Tuto nežádoucí vlastnost se podařilo odstranit v kombinovaném preparátu oxycodon–naloxon v poměru 2:1. Opioidy indukovaná zácpa je způsobena vazbou opioidu na opioidní receptory ve střevní stěně. Naloxon při perorálním užívání, jako opioidní antagonist, má schopnost tuto vazbu na úrovni gastrointestinálního traktu (GIT) rušit, zároveň však podléhá z 98–99% efektu prvního průchodu (first pass effect), tedy podléhá jaternímu metabolismu a do systémového řečiště se jej dostává nevýznamné množství (1–2%). Tato dávka není schopna ovlivnit vazbu opioidu na opioidní receptory v centrálním nervovém systému a tím zrušit žádaný analgetický efekt. Lék je dostupný v dávkách 10/5, 20/10 a 40/20 mg, interval podávání je 1 tableta po 12 hodinách.

## Tapentadol

Od srpna 2012 je k dispozici nová účinná látka tapentadol s duálním mechanismem účin-

ku (MOR-NRI). Tapentadol se jednak váže na  $\mu$  opioidní receptor, zároveň však i ovlivňuje vychytávání noradrenalinu v centrálním nervovém systému. Pravděpodobně tento princip účinku odpovídá za velmi dobrý efekt jak u nociceptivní, tak u neuropatické bolesti.

Mezi výhody tapentadolu patří vedle analgetického dobrého efektu u neuropatické bolesti i příznivý profil snášenlivosti. Tapentadol není proléčivo a není tedy v účinku odkázán na další metabolickou aktivitu organismu, nemá aktivní metabolity, má nízkou vazbu na plazmatické bílkoviny a jeho metabolismus není vázán na jaterní cytochromatický systém.

Nejnižší dostupná dávka tapentadolu je 50 mg, další dávky jsou 100, 150, 200 a 250 mg v retardovaných tabletách s 12hodinovým účinkem. Tato retardovaná forma tapentadolu byla nedávno doplněna o tablety s rychlým nástupem efektu v dávkách 50 a 75 mg, výhledově se snad počítá i se 100 mg gramáží.

## Náplast 8% capsaicinu

Capsaicin byl identifikován jako hlavní pálivá složka paprik již v polovině 19. století a ve 20. století pak byla zjištěna jeho chemická struktura (8-methyl-N-vanilyl-6-noneamid). Mechanismus účinku přípravku obsahujícího 8% capsaicin je v dlouhodobém reverzibilním znecitlivění nociceptorů exprimujících vanilloidní receptor TRPV1 v epidermis a reverzibilním snížení hustoty nervových vláken v epidermis. Tento účinek vede k úlevě od bolesti do dvou dnů až několika málo týdnů. Kromě postherpetické neuralgie je lék indikován u veškeré periferní neuropatické bolesti s výjimkou diabetické polyneuropatie. Analgetický efekt po jednorázové 60minutové aplikaci přetrvává 3–6 měsíců. Účinnost léku Qutenza u neuropatické bolesti byla prokázána v řadě studií (5) včetně HIV indukované polyneuropatie.

Náplast 8% capsaicinu je určena k lokální léčbě. Po edukaci pacienta je aplikována přímo na bolestivou oblast. Vlastní aplikaci provádí

zaškolený personál, je nutné použít nitrilové ochranné rukavice (jsou součástí balení), protože standardní latexové nemusí poskytnout dostatečnou ochranu před capsaicinem. Náplast lze aplikovat téměř po celém těle, zvýšené opatrnosti je třeba dbát v oblastech blízko sliznic a na hlavě. V průběhu 60minutové aplikace může pacient pociťovat různě intenzivní bolest, v některých případech v mírné intenzitě přetrvávající i dva dny. Analgetický efekt se nejčastěji dostavuje do dvou týdnů, ojediněle až do 12 týdnů. Výrobce udává délku analgetického efektu 3–6 měsíců, při opakovaných aplikacích dochází k postupnému prodlužování délky účinku (5).

## 5% lidokainová náplast

5% lidokainová náplast je měkká hydrogelová náplast o rozměrech 10×15 cm určená k léčbě bolesti při postherpetické neuralgii. Dle SPC je lidokainová náplast určena pouze k léčbě postherpetické neuralgie. Lidokainová náplast se aplikuje na 12 hodin na bolestivé místo, po dalších 12 hodinách se náplast odlepuje. Dle SPC lze aplikovat maximálně 3 náplasti zároveň, zdravotní pojišťovny však v současné době hradí aplikaci pouze 1 náplasti denně. Balení v České republice obsahuje 20 kusů náplastí. Nežádoucí účinky se vzhledem k topické aplikační formě téměř nevyskytují.

Vzhledem k velmi dobré snášenlivosti, široké kompatibilitě s ostatními léky a dobrému analgetickému účinku je 5% lidokainová náplast velmi dobrou volbou v léčbě postherpetické neuralgie. V současné době je stavěn jako lék první až druhé volby.

## Závěr

Přestože pozice antikonvulziv a antidepresiv jako léků první volby v léčbě neuropatické bolesti je nezpochybnitelná, velmi často nezbyvá jiná možnost, než se obrátit na analgetika druhé a třetí volby. V těchto případech s výhodou využijeme silné analgetické potence silných opioidů.

## LITERATURA

1. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laureat B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136: 380–387.
2. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansen P, Jensen T, Numikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. *European Jour-*

- nal of Neurology

- 2009; 8: 1010–1018.
3. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153–1169. (class I SR).

4. Bedaník J, Amber Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R, Lejčko J, Kozák J, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický

- standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol* 2012; 75/108(1): 93–101.

5. Backonja M, Wallace M, Blonsky R, Cutler B, Malan P, Rauck R, Tobías J. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1106–1112.