

Léčba neuropatické bolesti

MUDr. Marek Hakl, Ph.D.

Klinika algeziologie a preventivní péče, Medicinicare, s.r.o., Brno
Chirurgická klinika FN Brno a LF MU

Neuropatická bolest patří mezi jedny z nejhůře léčitelných bolestivých stavů. Řada běžných analgetik je v její léčbě neúčinná. V terapii do popředí vstupují především léky ze skupin antikonvulziv, antidepresiv, opioidů se zvýšenou afinitou k neuropatické bolesti a poslední dobou i nové topické formy léčiv. Výskyt neuropatické bolesti se exponenciálně zvyšuje s věkem pacientů, zároveň se však i snižuje tolerance pacientů k antineuropatické léčbě. Velkým přínosem v léčbě neuropatické bolesti bylo vytvoření jednotných doporučených postupů EFNS, ze kterých následně vychází doporučení národní. Mezi nejčastější formy neuropatické bolesti patří polyneuropatie, neuralgie trojklaného nervu, postherpetické neuralgie, případně centrální neurogenní bolesti.

Klíčová slova: neuropatická bolest, antikonvulziva, opioidy, doporučené postupy.

Neuropathic pain treatment

Neuropathic pain is one of the most difficult pain condition to treat. Many common analgesics are ineffective in treating it. In therapy to the forefront are coming above all mainly a group of drugs from anticonvulsants, anti depressives, opioids with increased affinity to neuropathic pain and lately new topical form of medicaments. Occurrence of the neuropathic pain is increasing exponentially with the age of the patients, and at the same time the tolerance of the patients to anti neuropathic treatment is decreasing. Major benefit to treatment of the neuropathic pain was formation of unified EFNS guidelines on which the national guidelines are based. The most common form of the neuropathic pain are polyneuropathy, trigeminal neuralgia, postherpetic neuralgia or central neurogenic pain.

Key words: neuropathic pain, anticonvulsants, opioids, guidelines.

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. Periferní neuropatickou bolest dělíme na neuralgie a fokální neuropatie a na systémové polyneuropatie. Mezi neuralgie a fokální neuropatie patří: neuralgie trigeminu, pooperační neuralgie, diabetická thorakoabdominální neuropatie, proxymální amyotrofie, oftalmoplegie, poškození brachiálního plexu, kompresivní syndromy periferních nervů, traumatické léze, metatarsalgie (Mortonova neuralgie) nebo meralgia paresthetica. Závažná je postherpetická neuralgie. Mezi systémové polyneuropatie patří

především poškození tenkých myelinizovaných a nemyelinizovaných vláken. Nejčastější příčinou je diabetická polyneuropatie, mezi další patří toxická polyneuropatie (alkohol, cytostatika) nebo zánětlivé poškození nervového systému. Centrální neuropatickou bolest vidíme u míšních lézí, roztroušené sklerózy a stavech po iktu.

Podle vzniku rozlišujeme bolest stimulovanou a bolest spontánní. Mezi stimulované bolesti patří alodynie (bolest vyvolaná podnětem, který ji za normálních okolností nevyvolává) a hyperalgie (snížení prahu pro bolest v postižené oblasti). Stimulus může být mechanický, termický nebo chemický. Spontánní bolest může být buď trvalá (většinou pálivá) nebo paroxysmální (většinou bodavá, vystřelující). Parestezie a dysestezie mohou být spontánní či vyvolané

stimulem. Spontánní a vyvolaná bolest se často u nemocného kombinují. Spontánní bolest zjistíme anamnesticky, kdežto vyvolanou bolest ozejmí senzitivní stimulace během objektivního vyšetření citlivosti. Neuropatická bolest je vždy ohraničena příslušnou inervační oblastí a bývá spojena se senzitivním deficitem, hyperpatii a alodynii. Neuropatická bolest může časově navazovat na neurogenní lézi, stejně tak se však může objevit s časovou prodlevou. Pacienti nejčastěji charakterizují bolest jako: ostrou, palčivou, vystřelující nebo bodavou. Velmi často je udáváno noční zhoršení bolesti.

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

Přestože se v posledních letech objevila řada poznatků z této oblasti, přesná patofyziologie vzniku neuropatické bolesti není známa. Důležitým faktorem je neuronální hyperexcitabilita primárně periferních nervových struktur, která může následnou senzitivaci ovlivňovat i struktury centrální. Na molekulární úrovni dochází ke změnám v uvolňování různých chemických substancí, indukci nových genů, upregulaci iontových kanálů na receptorech a následné ovlivnění receptorové aktivity, aktivace mlčících receptorů apod.

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 karbamazepinu, druhého léku používaného v léčbě neuropatické bolesti. Malé farmakoterapeutické možnosti ovlivnění neuropatické bolesti vedly k zoufalým pokusům v oblasti ireverzibilních invazivních zákroků (lýzy periferních nervů, ganglií, rhizotomie...). Výsledný efekt byl však velmi nejistý a často horší než před prováděnou bloádou. 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 dochází s objevem gabapentinu a pregabalínu, dvou účinných antikonvulziv. Možnosti farmakoterapeutického ovlivnění dále rozšířila nově přichodící antidepresiva IV. generace (venlafaxin, duloxetin). Na podkladě nových účinných látek vydává EFNS (Evropská federace neurologických společností) v roce 2006 metodické pokyny, které v roce 2009 inovuje (2, 3). V roce 2012 poté pracovní skupina pod vedením profesora Bednaříka vydává 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. 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.

Léky používané v léčbě neuropatické bolesti

Tricyklická antidepresiva

Jedná se o antidepresiva první generace (tricyklická, TCA a tetracyklická antidepresiva, TeCA).

Blokují zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Kromě toho však ovlivňují i muskarinové receptory, antihistaminové H1 nervové zakončení a α_1 -adrenoreceptory.

K nežádoucím účinkům této generace antidepresiv patří: sucho v ústech, únavnost a ospalost, ortostatická hypotenze a ve vyšších dávkách možnost ovlivnění srdečního převodního systému s rizikem arytmii, atrioventrikulární bloády, fibrilace síní apod. Tato antidepresiva jsou proto kontraindikována u většiny pacientů po infarktu myokardu, u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, a zejména u pacientů s převodní srdeční poruchou. U starších pacientů je třeba zvýšené opatrnosti s ohledem na riziko výskytu ortostatické hypotenze, která není, na rozdíl od ovlivnění převodního systému, závislá na dávce antidepresiva. Nežádoucí účinky těchto antidepresiv vysvětlujeme anticholinergním a antihistaminovým působením a bloádou α_1 -adrenergních receptorů.

TCA klinicky vykazují velmi dobrý analgetický efekt, limitací jsou však jejich četné nežádoucí účinky. K nejčastěji používaným TCA patří amitriptylin v dávce 25–75 mg večer, dávky se zvyšují každých 3–7 dnů o 25 mg až po dosažení analgetického efektu, který nastupuje po 1–2 týdnech. Dávky nad 100 mg musí být podávány s maximální opatrností. Clomipramin se používá v dávce 25–150 mg večer. S výhodou lze použít formy s řízeným uvolněním.

Antikonvulziva

Mezi další léky pro léčbu neuropatické bolesti, které mohou předepisovat i praktičtí lékaři, patří antikonvulziva. Ke starším patří karbamazepin, který v současnosti patří mezi léky

první volby v léčbě neuralgie nervus trigeminus, v ostatních diagnózách patří mezi léky až druhé volby, dále clonazepam a kyselina valproová.

U karbamazepinu začínáme vždy malými dávkami 2x 100 mg a postupně stoupáme podle tolerance a léčebného efektu. Maximální dávka je 1 200 mg denně, větší dávku dáváme na noc. Mezi hlavní nežádoucí účinky karbamazepinu patří závratě, ospalost, únava, neklid, ataxie, nespavost, rozmazané vidění a kardiální poruchy. Karbamazepin je kontraindikován u pacientů s atrioventrikulární bloádou. Karbamazepin antagonizuje účinek dikumarolových antikoagulantů.

Ze skupiny antiepileptik lze použít lamotrigin a topiramat. Lamotrigin se používá v dávkách 50–400 mg denně. Z nežádoucích účinků se objevuje především ataxie, porucha koordinace pohybů, rozmazané vidění a diplopie (5). Lamotrigin a topiramat patří mezi analgetika třetí volby.

Nově mohou praktičtí lékaři předepisovat i gabapentin a pregabalín.

Gabapentin (GBP-1-(aminometyl)cyclohexanoctová kyselina) je strukturálně podobný neurotransmiteru – kyselině γ -aminomáselné. Přesný mechanismus účinku gabapentinu u neuropatické bolesti není znám. Chybí důkaz o jeho vazbě na GABA receptory i o vlivu na přeměnu GABA. Za rozhodující se považuje jeho vazba na $\alpha_2\delta$ podjednotku napětově závislých kalciových kanálů (6, 7). Z dalších účinků gabapentinu se nejčastěji zmiňuje inhibice syntézy glutamátu, inhibice uvolnění excitačních neurotransmiterů (noradrenalin a dopamin), zvýšení koncentrace a syntéza GABA, zvýšení hladiny serotoninu a kompetice s membránovým přenosem L-aminokyseliny.

Velmi výhodný je bezpečnostní profil gabapentinu, dobrá biologická dostupnost – rychle se vstřebává z gastrointestinálního traktu, jen minimálně se váže na plazmatické proteiny, neovlivňuje transaminázy v játrech a vylučuje se výhradně ledvinami.

Terapii gabapentinem zahajujeme nízkou iniciační dávkou 3x 100 mg, případně 300 mg 1x denně, dávku následně zvyšujeme, ne dříve jak 1x za 3 dny. Minimální účinná dávka je 900 mg denně, maximální denní dávka je 3 600 mg. Dosažení účinné dávky je však často limitováno výskytem nežádoucích účinků, nejčastěji somnolence, vertigo, zmatenost.

Pregabalin je chemický analog neurotransmiteru kyseliny gama-amino-maselné. Má velkou afinitu k podjednotce $\alpha 2\text{-}\delta$ napěťově řízeného kalciového kanálu v parenchymu centrálního nervového systému a moduluje influx kalcia v terminálním neuronu. Jedná se o P/Q typ kalciových kanálů. Silná vazba v tomto místě vede k antikonvulznímu, anxiolytickému a analgetickému efektu, a to na podkladě sníženého uvolňování několika neurotransmiterů – včetně glutamátu, noradrenalinu a substance P. Při srovnání pregabalínu s gabapentinem – starším modulatorem napěťově řízeného kalciového kanálu s působením na stejnou podjednotku $\alpha 2\text{-}\delta$ – se účinek pregabalínu lineárně zvyšuje s dávkou léku a neváže se na plazmatické bílkoviny. Proto má i příznivější profil nežádoucích účinků i riziko interakcí (8). Iničiální dávka pregabalínu je 2x 75 mg, která se navyšuje do účinné dávky 300–600 mg denně podávaných ve dvou denních dávkách. V dávkách 150–600 mg/den se vyskytují nejčastěji tyto nežádoucí vedlejší účinky: závratě, somnolence, periferní edémy, astenie, suchost sliznice úst, přírůstek hmotnosti a infekce (9).

Pro léčbu neuropatické bolesti lze použít i kortikoidy, nejčastěji dexametazon v průměrných denních dávkách 10 mg nebo prednizon v denní dávce 60–100 mg.

Další možností je použití antiarytmika mexiletinu v iničiální dávce 150 mg denně a maximální denní dávce 1 200 mg denně. Velmi časté jsou však nežádoucí účinky: průjemy, nauzea, zvracení, závratě a poruchy koordinace. Mexiletin je kontraindikován u pacientů s poruchami srdečního rytmu a atrioventrikulárními blokádami.

U diabetické polyneuropatie je doporučováno podání kyseliny thioktové. Terapii se doporučuje zahájit infuzní terapií následovanou tabletovou formou (5).

Topická léčba neuropatické bolesti

K topické léčbě neuropatické bolesti patří 8% kapsaicin a 5% lidokain.

Kapsaicin 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 kapsaicinové náplasti je v dlouhodobém reverzibilním znecitlivění nociceptorů exprimujících vaniloidní receptor TRPV1 v epidermis

a reverzibilním snížení hustoty nervových vláken v epidermis. Tento účinek vede k úlevě od bolesti do dvou dnů a přetrvává řadu týdnů až měsíců. Kapsaicinová náplast je kromě posttherpetické neuralgie indikována u veškeré periferní neuropatické bolesti s výjimkou diabetické polyneuropatie. Analgetický efekt po jednorázové 60minutové aplikaci přetrvává 3–6 měsíců.

Náplast je pacientovi aplikována v průběhu 3–4hodinového pobytu ve zdravotnickém zařízení. Po edukaci pacienta a pečlivém zakreslení je na postižené místo aplikováno topické lokální anestetikum, v ČR je k tomuto účelu nejčastěji používán magistra liter připravený 4% lidokain. Po 60 minutách jeho působení je setřeno a na postižené místo je aplikována kapsaicinová náplast. Kapsaicinová náplast patří mezi léky druhé volby.

5% lidokain je také dostupný v náplastové formě a je indikován k léčbě posttherpetické neuropatie. Náplast se aplikuje vždy na 12 hodin, dalších 12 hodin je pacient bez náplasti. Náplast má velice příjemnou chladivou gelovou formu. V léčbě posttherpetické neuropatie patří mezi léky první volby.

Antidepresiva SNRI

Pozitivní efekt u bolestivé diabetické polyneuropatie byl pozorován u duloxetinu. Duloxetin se používá v dávkách 60 mg 1x denně, při nedostatečném efektu případně 120 mg denně.

Nejčastější nežádoucí účinky jsou nauzea, spavost, závratě, zácpa a únava. Mezi antidepresiva typu SNRI patří také venlafaxin. Selektivně blokuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu, aniž by ovlivňoval cholinergní systém. Má aktivizační účinky. Jak účinek, tak i výskyt nežádoucích účinků je závislý na podané dávce, začíná se proto malou dávkou, která se postupně zvyšuje, maximálně na 150 mg.

Myorelaxancia

Někdy má příznivý efekt na senzitivní příznaky také myorelaxans baclofen. Efekt bývá hlavně tam, kde se na bolesti účastní i muskuloskeletální komponenty (svalové spazmy). Dávky se používají až do maxima 80–100 mg/denně.

Antagonisté NMDA receptorů

NMDA (ketamin, dextromethorphan) jsou v injekční formě. Ukazují se jako velmi účinné léky pro potlačení neuropatických bolestí, jsou

však zatíženy mnohými nežádoucími účinky (hypertenze, halucinace, kognitivní změny aj.).

Opioidy

Mezi léky druhé volby, které mohou předepisovat i praktičtí lékaři, patří slabé a silné opioidy.

Zde je třeba vybrat opioid s dobrou afinitou k neuropatické bolesti. Mezi ně patří tramadol, oxycodon a tapentadol.

Tramadol působí jako slabý m-agonista, zároveň působí inhibičně na absorpci aminů, a tím na aktivaci monoaminergních spinálních mechanismů tlumení bolesti. Obvyklá perorální dávka je 50–100 mg po 4–6 hodinách, případně retardovaná forma po 8–12 hodinách. Maximální denní dávka je 400–600 mg. Tramadol by se neměl kombinovat s SSRI a duálními (NSRI) antidepresivy (riziko vzniku serotoninergního syndromu).

Kombinace slabých opioidů s neopioidními analgetiky zvyšuje celkový analgetický efekt s následnou možností snížení dávky a omezení výskytu nežádoucích účinků této terapie.

Od roku 2012 je k dispozici účinná látka tapentadol s duálním mechanismem účinku (MOR-NRI). Vedle vazby na μ -opioidní receptor ovlivňuje i zpětné 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 dobrého efektu u neuropatické bolesti i příznivý profil snášenlivosti. Tapentadol není proléčivo a není tedy v účinku odkázan 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 postupně se uvolňujících tabletách s 12hodinovým účinkem. Tato retardovaná forma tapentadolu byla nedávno doplněna o tablety s rychlým nástupem efektu v dávkách 50, 75 a 100 mg.

Oxycodon je v současné době dostupný jak v tabletách s postupným, tak i rychlým uvolňováním. K dispozici je jak v monokomponentních tabletách, tak v kombinaci s naloxonem. Tento kombinovaný preparát při

Tab. 1. Léky 1., 2. a 3. volby (4)

	Léky 1. volby	Léky 2. volby	Léky 3. volby
Bolestivá polyneuropatie	Pregabalin, gabapentin, amitriptylin, duloxetin, venlafaxin	Tramadol, opioidy	Karbamazepin, fenytoin, NMDA, kyselina thioktová
Postherpetická neuralgie	Pregabalin, gabapentin, amitriptylin, lokální lidokain	8% kapsaicin, opioidy	
Neuralgie trigeminu	Karbamazepin, oxkarbamazepin	Baclofen, lamotrigin, chirurgická léčba	
Centrální neuropatická bolest	Pregabalin, gabapentin, amitriptylin	Opioidy	Lamotrigin, kannabinoidy
Nádorová neuropatická bolest	Gabapentin, TCA, opioidy		
Fantomová bolest	Morfin, tramadol		

stejných analgetických účincích nezpůsobuje opioidy indukovanou střevní dysfunkci. U jedinců s deficitním metabolismem CYP2D6 (10–12 % euroasijské populace) může mít snížený analgetický účinek. Oxycodon je využitelný u pacientů s renální insuficiencí. Klinické studie prokázaly analgetický účinek

oxycodonu i u neuropatické bolesti srovnatelný s gabapentinoidey a amitriptylinem. Terapii oxycodonom zahajujeme vždy nejnižší dávkou, kterou postupně dle efektu a výskytu nežádoucích účinků navyšujeme (10, 11).

Poslední novinkou v oblasti léčby neuropatické bolesti je léčebné konopí, které je však

k dispozici pouze registrovaným lékařům vybraných specializací. Nyní jsou v lékárnách dostupné 4 druhy konopí s různým obsahem THC a CBD. Startovací dávka je 0,0625 g užívaných večer ve formě kapsle nebo inhalaci vaporizérem. Dávka se titruje podle efektu a výskytu nežádoucích účinků.

Závěr

S neuropatickou bolestí se v důsledku stárnutí populace budeme v našich ambulancích setkávat stále častěji. Praktičtí lékaři mají stále bohužel omezenou možnost nastavení účinné terapie v důsledku preskripčních omezení moderních léků. Krokem správným směrem se jeví alespoň uvolnění preskripčního omezení gabapentinu, který patří mezi léky první volby.

LITERATURA

1. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laureat B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristic in the general population. *Pain* 2008; 136: 380–387.
2. Atta N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hanson P, Jensen T, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. *European Journal of Neurology* 2009; 8: 1010–1018.
3. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153–1169.
4. Bednařík J, Amber Z, Opavský J, et al. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol* 2012; 75/108(1): 93–101.
5. Ambler Z. Neuropatická bolest. In: Bolest. Rokyta R. Bolest. Praha: Tigris 2006: 227–244.
6. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin Dosing for Neuropathic Pain: Evidence from Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials. *Clinical Therapeutics*, 2003; 25(1): 81–104.
7. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 359–371.
8. Ambler Z. Pregabalin v léčbě neuropatické bolesti. *Farmakoterapie* 2011; 7(Suppl.1): 49–52.
9. Semel D, Murphy TK, Zlateva G, Cheung R, Emir B. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC Family Practice* 2010; 11: 85–97.
10. Lejčko J, Kozák J. Metodické pokyny pro léčbu chronické nenádorové bolesti. *Bolest* 2016; suppl 1: 19–21.
11. Hakl M. Léčba neuropatické bolesti. *Neurologie pro praxi* 2016; 17(2): 113–116.