

Léčba neuropatické bolesti

MUDr. Marek Hakl, Ph.D.

Oddělení léčby bolesti FN Brno

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, kapsaicin, doporučené postupy.

Treatment of neuropathic pain

Neuropathic pain is one of the most difficult-to-treat pain conditions. Numerous common analgesics are not effective in treating it. Drugs from the groups of anticonvulsants, antidepressants, opioids with an increased affinity to neuropathic pain, and, recently, new topical dosage forms have been at the forefront of treatment. The occurrence of neuropathic pain increases exponentially with patient age; at the same time, however, tolerance of patients to antineuropathic treatment decreases. A major benefit in treating neuropathic pain has been the development of uniform EFNS guidelines based on which national guidelines are subsequently developed. The most common forms of neuropathic pain include polyneuropathy, trigeminal neuralgia, postherpetic neuralgia or central neurogenic pain.

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

Podle vzniku rozlišujeme bolest stimulovanou a bolest spontánní. Mezi stimulované bolesti patří alodynii (bolest vyvolaná podnětem, který ji za normálních okolností nevyvolává) a hyperalgezie (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 nemocné-

ho kombinují. Spontánní bolest zjistíme anamnesticky, kdežto vyvolanou bolest ozřejmí 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 (Bouhasoira et al., 2008).

Přestože se v posledních letech objevila řada poznatků z této oblasti, přesná patofyzi-

logie vzniku neuropatické bolesti není známa. Důležitým faktorem je neuronální hyperexcitabilita primárně periferních nervových struktur, která může následnou senzitivizaci 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 je často velmi obtížná, terapeutická odpověď na jednotlivé léky je nepředvídatelná a velmi individuální. Tato nejednotnost vedla ke vzniku různých metodických pokynů, často se od sebe výrazně lišících. K určitému sjednocení došlo v roce 2006, kdy Evropská federace neurologických společností



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Marek Hakl, Ph.D., marek.hakl@volny.cz

Oddělení léčby bolesti FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 BRNO

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(2): 113–116

Článek přijat redakcí: 12. 1. 2016

Článek přijat k publikaci: 7. 3. 2016

Tab. 1. Základní projevy polyneuropatií

1. iritační senzitivní projevy	různé parestezie a dysestezie, počínaje mravenčením přes pálení a brnění až po různé intenzivní bolesti
2. zánikové senzitivní příznaky	hypestezie až anestezie
3. iritační motorické příznaky	stažení svalů až bolestivé křeče zvláště s maximem na dolních končetinách
4. zánikové motorické příznaky	snížení až vymizení napínavých manévrů (šlachookosticové reflexy), maxima na akrálních oblastech dolních končetin, chabé parézy distálních svalů dolních končetin

(EFNS) vydala první metodické pokyny, které byly v roce 2009 aktualizovány (Attal et al., 2009). Doporučené postupy EFNS přináší velmi přehledný souhrn účinnosti jednotlivých léků vycházející z výsledků EBM (medicíny založené na důkazech). České 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.

Léčba silné neuropatické bolesti by měla být především komplexní, vedle účinné farmakoterapie by měla zahrnovat i fyzikální terapii, psychoterapii či vhodné invazivní léčebné přístupy. Tito pacienti jsou většinou odesíláni na specializované ambulance bolesti.

Postherpetická neuralgie (PHN)

PHN vzniká po infekčním onemocnění virem herpes zosteru, postihuje především starší a imunokompromitovanou populaci.

Mezi léky první linie řadí metodické pokyny gabapentin, pregabalin, TCA (tricyklická antidepresiva – amitriptylin, klomipramin, imipramin, nortriptylin) a lidokainové náplasti, k lékům druhé volby patří koncentrovaný kapsaicin a opioidy.

Antikonvulziva

Nejčastěji používaným lékem této skupiny je gabapentin. Pro dosažení jeho maximálního analgetického efektu je doporučováno dosažení úvodní dávky 1 800–2 400 mg denně, teprve při dostatečném analgetickém efektu je možno tuto dávku snížit na „udržovacích“ 900 mg denně. Dalším oblíbeným antikonvulzivem je pregabalin s účinnou dávkou 300–600 mg denně podávaných ve dvou denních dávkách. Skupina TCA se v současné době používá v klinické praxi již minimálně pro vysoký výskyt nežádoucích účinků. Z lokálních léčebných agens je doporučován jako lék 1. volby 5% lidokain v náplasti. Výhodou lidokainových náplastí je především velmi dobrá tolerovatelnost pacientem. Velmi

zajímavou léčbou se zdá být i koncentrovaný 8% kapsaicin, ten je v současné době řazen mezi léky 2. volby. Mechanismus účinku tohoto náplastového přípravku 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. 8% kapsaicin je kromě postherpetické neuralgie indikován u veškeré periferní neuropatické bolesti s výjimkou diabetické polyneuropatie. Analgetický efekt po jednorázové 60minutové aplikaci přetrvává 3–6 měsíců.

Mezi systémově podávané léky 2.a 3. volby patří slabé opioidy zastoupené především tramadolem a silné opioidy. Z nich neúčinnější v léčbě neuropatické bolesti se jeví oxycodon, tapentadol, případně buprenorphin. Oxycodon lze s výhodou používat v kombinovaném léku oxycodon/naloxon s výrazně nižším výskytem nežádoucích účinků ze strany gastro-intestinálního traktu. Farmakologicky opioidní medikace nemá stropový efekt, v klinické praxi se však obvykle držíme maximální denní dávky odpovídající 160 mg morfinu.

Periferní polyneuropatie

Většina chorob postihujících periferní nervový systém může způsobovat bolestivou periferní neuropatii. Polyneuropatie různých etiologií mají některé společné základní projevy.

Diabetické neuropatie

Jednoznačně nejčastější příčinou polyneuropatií je diabetes mellitus. Bolestivá forma periferní polyneuropatie postihuje asi 11–20% všech diabetiků. Riziko jejího vzniku výrazně stoupá s věkem pacientů. Diabetické neuropatie tvoří různorodou skupinu poruch, které mohou být jak symetrické, tak i fokální. Postižení začíná v akrálních oblastech dlouhých nervů, proto pacient nejdříve pociťuje výpadky citlivosti v prstech na nohou. Postižení se postupně šíří kranialním směrem, bolest dostává „ponožkovitou“ nebo

výše „podkolenkovitou“ až „punčochovitou“ lokalizaci. Při neurologickém vyšetření nacházíme poruchy citlivosti pro teplo a bolest a poruchu vibračního citlivosti. Základním léčebným opatřením v případě diabetické neuropatie je kompenzace diabetu. Ostatní léčba se od terapie u jiných příčin neuropatií neliší.

Alkoholová neuropatie

Alkoholová neuropatie postihuje přibližně 10% alkoholiků. Společně s cukrovkou se jedná o dvě nejčastější příčiny vzniku neuropatií. Prvním symptomem je parestezie, která postupem času přechází v ostrou, palčivou bolest lokalizovanou do dolních končetin. Jen výjimečně bývají postiženy končetiny horní. V prvních stadiích převažuje postižení nemylinizovaných nervových vláken projevující se poruchou tepelného citlivosti. Postižení silných senzorických vláken je v počátečních stadiích ojedinělé.

Základním terapeutickým krokem je abstinence od alkoholu a dodržování dietních opatření.

HIV způsobená neuropatie

Infekce HIV velmi často způsobuje různé formy neuropatie, její incidence u HIV pozitivních pacientů dosahuje 28%. Postižení obvykle začíná na dolních končetinách v oblasti plosek nohou. Vzhledem k imunosupresi pacientů je polyneuropatie často doprovázena infekcí herpes zoster. Cytomegalová infekce může způsobit velmi bolestivou lumbosakrální polyradikulopatii vedoucí až k paraplegii.

Léčba

Polyneuropatie mají bez rozdílu vyvolávající příčiny (diabetické, HIV, toxické a jiné) obdobný klinický obraz i reakci na léčbu. Základní léčebné opatření (tam, kde je to možné) spočívá v odstranění vyvolávající příčiny nebo minimalizace jejího vlivu. V oblasti farmakoterapie používáme především antidepresiva a antikonvulziva.

Léky 1. volby

Antidepresiva

Mezi antidepresiva první volby používané v léčbě neuropatické bolesti jsou TCA (amitriptylin, nortriptylin, imipramin, klokipramin) a moderní antidepresiva ze skupiny SNRI. Venlafaxin prokázal ve třech studiích u pacientů s bolestivou neuropatií dostatečný účinek, i když o něco nižší

než imipramin. Z nežádoucích účinků se objevily především gastrointestinální obtíže, vysoký krevní tlak a změny na EKG. Efektivita duloxetinu byla srovnatelná s gabapentinem a pregabalinem. Tyto léky byly původně vyvinuty jako antikonvulziva, účinkují na principu modulace kalciových kanálů. Analgetický efekt SSRI antidepressiv prokázán nebyl.

Antikonvulziva

Efekt pregabalinu v léčbě polyneuropatie potvrdilo několik studií, některé s negativním výsledkem pro dávku 150 mg/denně, avšak s velmi dobrým efektem pro dávku 300–600 mg/denně. Další studie prokázaly stejný analgetický efekt gabapentinu a nortriptylinu (původně vyvinut jako antidepressivum). Nežádoucí účinky byly ojedinělé. Výsledky studií pro carbamazepin byly nejednotné, velké randomizované studie však efekt u polyneuropatie neprokázaly.

Léky 2. a 3. volby

Opioidy

Prokázaný analgetický efekt mají oxykodon, tramadol, buprenorfin a zejména na trhu nově dostupný tapentadol. Z nežádoucích účinků byly zaznamenány především nauzea a obstrukce, které se v případě použití tapentadolu nebo kombinovaného preparátu oxykodon/naloxon vyskytují minimálně. Dobrý analgetický účinek tapentadolu v léčbě neuropatické bolesti pravděpodobně souvisí s jeho duálním principem účinku, kdy se chová jako μ opioidní agomista a zároveň ovlivňuje zpětné vychytávání noradrenalinu v CNS.

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. 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 Journal of Neurology* 2009; 8: 1010–1018.
3. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS Task Force. EFNS guidelines on

Antikonvulziva

Při selhání nebo nemožnosti použití antikonvulziv první volby lze použít carbamazepin nebo fenytoin.

K dalším lékům patří antagonisty NMDA receptorů (dextrometorpan, ketamin) a kyselina thioktová (Attal et al., 2009; Attal et al., 2006; Bednařík et al., 2012; Scadding et al., 2006; Kadiroglu et al., 2008).

Neuralgie trojklaného nervu

Neuralgie nervus trigeminus je charakterizována krátkými jednostrannými atakami ostré palčivé bolesti typu elektrického výboje. Rozlišujeme dva základní typy – trigeminální neuralgie (dříve primární či esenciální) a bolestivá trigeminální neuropatie (dříve sekundární).

Mezi léky první volby patří carbamazepin a oxcarbamazepin. Užití carbamazepinu je limitováno častým výskytem nežádoucích účinků (závratě, ospalost, rozostřené vidění) a farmakologickými lékovými interakcemi. Proto při nasazování tohoto léku je nutná postupná titrace dávky. U pacientů netolerujících tuto léčbu je jako lék druhé volby doporučován lamotrigin a baclofen, případně zvážení chirurgické intervence. V některých případech se setkáváme s dobrým efektem slabých nebo silných opioidů, především tramadolu, oxycodonu, buprenorfinu (Attal et al., 2006). Velmi dobrý analgetický efekt má i tapentadol, který je v současné době dostupný jak v retardované formě, tak i ve formě s rychlým nástupem účinku.

- pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neuro* 2006; 13: 1153–1169 (class I SR).
4. Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R, Lejško 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. Scadding JW, Koltzenburg M. Painful peripheral neuropathies. In: McMahon, Koltzenburg M: Wall and Melzack's Textbook of Pain. Elsevier, London 2006.
 6. Kadiroglu AK, Sit O, Kayabasi H, Tuzcu AK, Tasdemir N,

Centrální neuropatická bolest

Mezi nejčastější příčiny centrální neuropatické bolesti patří cévní mozkové příhody, skleróza multiplex a traumatické poškození míchy. Centrální neuropatická bolest je lokalizovaná v neuroanatomicky definované oblasti s částečným nebo kompletním senzitivním deficitem, často jsou přítomny projevy hypersenzitivity.

K lékům 1. volby jsou dle doporučení EFNS řazeny pregabalin, gabapentin a amitriptylin. Účinné jsou zejména vysoké dávky amitriptylinu (až 150 mg/denně), bohužel jeho užívání je omezeno vysokým výskytem nežádoucích účinků (ospalost, závratě, sucho v ústech), proto jej řada lékařů jako lék první volby nepoužívá.

V případě nedostatečného efektu jsou indikovány léky 2. volby.

K nim se řadí slabý opioid tramadol a silné opioidy s přednostní afinitou k neuropatické bolesti (Attal et al., 2006).

V případě neúspěchu výše uvedených léků lze vyzkoušet léky 3. volby. Mezi ně patří lamotrigin a kanabinoidy.

Závěr

Léčba neuropatické bolesti má vlastní specifika. V našich ordinacích se však díky stárnutí populace budeme s tímto typem bolesti setkávat stále častěji. Při léčbě neuropatické bolesti hraje velmi výraznou roli doba od prvního výskytu bolesti do zahájení terapie. Šance na ovlivnění letitých bolestí je minimální.

- Yilmaz ME. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008; 22: 241–245.
7. Wiffen P, McQuay H, Edwards J, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20: CD005452 (class I SR).
 8. Katz J, Finnerup B, Dworkin RH. Clinical outcome in neuropathic pain: relationship to study characteristics. *Neurology* 2008; 28: 263–272 (class 1 SR).