

Léčba periferní neuropatické bolesti

Jan Lejčko

ARK, Centrum léčby bolesti, Anesteziologicko-resuscitační klinika FN Plzeň

Neuropatická bolest (NPB) je prakticky vždy dlouhodobá a řadí se mezi obtížně ovlivnitelné formy chronické bolesti. Klinický obraz je velmi pestrý a individuálně specifický. Výběr antineuropatického agens s potenciálem ovlivnit patofyziologickou podstatu konkrétní NPB je krédem současné farmakoterapie. Pro většinu typů NPB jsou dnes nejvýhodnější první volbou gabapentinoidy. V poslední době se objevilo několik nových možností účinné lokální terapie periferní NPB. Tato léčebná varianta představuje zejména pro polymorbidní pacienty s rozsáhlou celkovou farmakoterapií optimální řešení.

Klíčová slova: neuropatická bolest, farmakoterapie, gabapentinoidy, lokální terapie.

Treatment of peripheral neuropathic pain

Neuropathic pain (NPB) is almost always long and difficult one among the modifiable forms of chronic pain. The clinical picture is very varied and individually specific. Moreover of the antineuropathic agents with the potential to affect the substance of the specific pathophysiology of acute abdomen is the credo of contemporary pharmacotherapy. For most types of ACC are now the first choice of most gabapentinoids. Recently, several new options appeared effective local treatment of peripheral NPB. This treatment option is especially for patients with extensive polymorbid pharmacotherapy, the overall optimal solution.

Key words: neuropathic pain, pharmacotherapy, gabapentinoids, local treatment.

Klin. farmakol. farm. 2011; 25(2): 85–86

Neuropatická bolest (NPB) vzniká jako následek léze nebo onemocnění postihujícího somatosenzorický systém (1). Nociceptivní bolest vznikající iritací nociceptorů je fyziologický proces, který má významnou signální roli – upozorňuje na poškození organismu. Je to mechanismus, který je účelný a v podstatě nezbytný pro přežití (platí pro akutní bolest; neplatí pro chronickou bolest). NPB je však výrazem poškození určité části samotného nervového systému, nemá signální funkci a postrádá biologickou účelnost. NPB bývá často nedostatečně diagnostikována a léčena. Navzdory rozsáhlému systematickému výzkumu se doposud nepodařilo velmi komplikované patofyziologické mechanismy NPB uspokojivě objasnit. Uplatňuje se ztráta inhibičních mechanismů, ektopická aktivita, periferní a centrální senzitivace. Etiologicky se na vzniku NPB může podílet trauma, ischemie, inflamace, neurotoxické a degenerativní faktory, metabolické vlivy, nutriční deficiencie a nádorové mechanismy. Podle lokalizace léze nervového systému se NPB dělí na centrální a periferní. V klinickém obraze NPB lze identifikovat fenomény pozitivní, negativní a autonomní dysfunkci. Mezi pozitivní fenomény patří bolest, dysestezie a parestezie. Bolest může být spontánní – stimulace není nutná (bolest bývá trvalá, popisovaná nejčastěji jako pálivá, palčivá) nebo intermitentní, paroxysmální (bolest bývá popisovaná jako vystřelující, lancinující, bodavá) nebo provokovatelná – stimulace je nutná (hyperestezie, hyperalgie, alodynies mechanická nebo termická). Negativní fenomény představuje senzorický deficit (termický,

taktilní a hluboké cití). Autonomní dysfunkce je spojena s vazomotorickými a sudomotorickými projevy. Nejčastější syndromy periferní NPB jsou: bolestivá forma diabetické polyneuropatie (BDP), postherpetická neuralgie (PHN), posttraumatické a pooperační neuropatie (např. mononeuropatie po operacích kýly, varixů, po torakotomii a postmastektomický syndrom), radikulopatie (failed back surgery syndrom, chronický lumboschialgický syndrom), HIV asociované neuropatie, neuralgie trigeminu a další neuralgie hlavových nervů, nádorová neuropatická bolest (plexopatie, polékové polyneuropatie), komplexní regionální bolestivý syndrom II typu (KRBS II – kauzalgie). Zvláštním syndromem s prvky neuropatické bolesti je i KRBS I (algodystrofie). Příklady centrální NPB jsou bolesti u neurologických onemocnění, jako je roztroušená skleróza, amyotrofická laterální skleróza, polyradikulitidy, postiktové neuropatické bolesti. Zvláštní postavení má pahýlová a fantómová bolest. Léčba periferní a centrální NPB je podobná. Tento text je zaměřen především na problematiku léčby periferní NPB.

Přístup k léčbě PNB musí být komplexní. Nelze opomenout terapii základního onemocnění a využití možností kauzálního řešení (např. chirurgická léčba kompresivní neuropatie). Důležité je i ovlivnění kvality spánku, anxiety, deprese a zapojení nefarmakologických postupů a rehabilitační léčby. Základem léčby periferní NPB je symptomatická farmakoterapie vycházející z EBM (evidence-based-medicine) (2). Za efektivní se považuje taková léčba, která vede ke sní-

žení intenzity bolesti alespoň o 30 % (3). Úlevu od bolesti přinášejí u NPB čtyři kategorie léčiv: antidepresiva (tricyklická antidepresiva – TCA a serotonin-noradrenalin reuptake inhibitory. SNRI), antikonvulziva, opioidy a topická agens. Podle posledních EFNS (European Federation of Neurological Societies) doporučení z r. 2009 se pro léčbu NPB (kromě neuralgie trigeminu a HIV asociované neuropatie) doporučuje:

První linie léčby (denní dávky)

1. TCA – amitriptylin, nortriptylin, imipramin, clomipramin, desipramin, 25–150 mg
2. Gabapentin 1 200–3 600 mg nebo pregabalin 150–600 mg
3. Lidokainová náplast – až 4 aplikační formy na 12 hod
4. SNRI – duloxetin 60–120 mg nebo venlafaxin 150–225 mg

Účinnost TCA byla prokázána hlavně u BDN a PHN, riziko výskytu nežádoucích účinků (NÚ) narůstá s dávkou a věkem – suchost v ústech, vertigo, sedace, obtíže, neostře vidění, palpitace, ortostatická hypotenze, retence moči. Výhodou TCA je jejich nízká cena. Z antikonvulziv jsou v první linii léčby NPB gabapentinoidy. Ve srovnání se staršími antiepileptiky mluví v jejich prospěch nízká toxicita a minimum lékových interakcí. Nejčastější NÚ jsou sedace, vertigo, periferní edémy, nárůst hmotnosti, bolesti hlavy a suchost v ústech. Jejich účinnost byla pro-
ověřena u BDN a PHN. Pregabalin má sice proti gabapentinu farmakokinetické výhody, ale dle metanalýz analgetická účinnost a tolerabilita

jsou obdobné. V klinických studiích byl také pozitivně hodnocen vliv gabapentinu a pregabalinu na spánek, kvalitu života a náladu. O tom, že první volbou u neuropatické bolesti by měl být gabapentin a až pak při jeho neúčinnosti pregabalin nerozhodují však medicínské argumenty, ale především náklady na léčbu. Lidokain v náplastové formě je pro nízký výskyt NÚ indikován specificky u PHN pro seniory s polymorbiditou a rozsáhlou farmakoterapií. Má velmi výhodný bezpečnostní profil, dobrou tolerabilitu, systémová resorbce je malá. Maximálně se aplikují 3 náplasti. Antidepresiva ze skupiny SNRI, duloxetin a venlafaxin jsou doporučována jako léky první volby u BDP. Nejčastější NÚ u duloxetinu jsou nauzea, sedace, suchost v ústech, obštipace, anorexie, průjem, zvýšené pocení, vertigo. Kontraindikován je při pokročilejší jaterní dysfunkci a hypertenzi. Venlafaxin může vést k poruchám GIT, hypertenzi a změnám EKG.

Druhá/třetí linie léčby

1. Opioidy – tramadol nebo silné opioidy (morfin, oxycodon, buprenorfin, metadon), dávky jsou individuální
2. Kapsaicinová náplast (8%) – maximálně se aplikují 4 náplasti
3. Kanabis (smoked cannabis, oromukózní sprej)

Pro silné opioidy platí druhá až třetí linie, především pro specifická rizika dlouhodobé opioidní léčby jako je rozvoj psychické a fyzické závislosti, endokrinní (hypogonadismus) a imunologické změny (deprese buněčné imunity po morfinu). Jejich analgetická účinnost u NPB je srovnatelná s TCA a gabapentinoidey. Zpravidla je však nutno použít vyšší dávky než u nociceptivní bolesti. Nejvíce studií bylo provedeno s oxycodonom. Nejčastější NÚ jsou obštipace, nauzea zvracení, vertigo. Mimo zácpy však většinou po několika dnech odeznívají. Na tramadol jsou citlivější senioři, mohou vznikat kognitivní poruchy, nevhodná je kombinace s SSRI (serotonergní syndrom). V léčbě HIV neuropatie, PHN a dalších neuropatií (pooperační a posttraumatická mononeuropatie) může být přínosný 8% kapsaicin v náplast. Kapsaicin je agonista TRPV1

receptoru (vaniloidní receptor) na zakončeních vláken C a Aδ. Po aplikaci (30 až 60 minut) dochází k desenzitizaci receptorového komplexu a k navození dlouhodobé analgezie, která může přetrvávat až 12 týdnů. Opakovaná aplikace je možná. NÚ jsou především lokální – svědění, otok, erytém. U některých forem NPB mohou být efektivní i kanabinoidy. „Smoked cannabis“ je účinný u HIV neuropatie (úroveň A), zkouší se oromukózní sprej s kombinací dvou hlavních kanabinoidů (tetrahydrokanabinol a kanabidiol), jehož účinnost se prokázala u bolesti při RS. Pro neuralgii trigeminu zůstává lékem první volby karbamazepin. Kombinovaná léčba je u NPB indikována v případech, kdy se neuspělo s monoterapií. Jako účinné se prokázaly kombinace gabapentin/opioid (oxycodon, morfin) nebo gabapentin/TCA. V současné době probíhají klinické zkoušky s botulotoxinem A u kterého se předpokládá na svalově relaxačním účinku nezávislý protizánětlivý efekt využitelný k léčbě lokalizované periferní NPB. Lék se aplikuje s.c. do oblasti NPB s výskytem mechanické alodynii. Aplikace botulotoxinu může u hypertoniků indikovat hypertenzní reakci.

NPB je prakticky vždy dlouhodobá a řadí se mezi obtížně ovlivnitelné formy chronické bolesti. Taková forma chronické bolesti se dnes považuje za samostatnou nozologickou jednotku, onemocnění „sui generis“. NPB podstatným způsobem ovlivňuje zdravotní stav, snižuje rozsah denních aktivit a celkovou kvalitu života. Klinický obraz NPB je nesmírně pestrý a liší se případ od případu. Ideální by pro léčbu konkrétní NPB byl výběr antineuropatického agens s mechanismem účinku, který má potenciál ovlivnit její patofyziologickou podstatou. Z klinického obrazu však nelze odvodit patofyziologický princip této bolesti. U jednoho pacienta se může vyskytovat v rámci základní neuropatické diagnózy (platí zejména pro BDP a PHN) několik typů NPB. V poslední době se objevilo několik nových možností topické léčby. Ukáže-li klinická zkušenost, že tato forma léčby je účinná, bylo by to pro řadu lokalizovaných NPB ideální řešení. Mnoho pacientů s NPB je totiž zatíženo systémovými efekty relativně málo účinného

určitého antineuropatického agens. Často to jsou polymorbidní pacienti s rozsáhlou interní farmakoterapií. Topická léčba tyto systémové účinky nemá. Nutno si uvědomit, že to, co vychází v klinických studiích nemusí zcela platit v klinické praxi. U chronické bolesti a zejména u jejího neuropatického typu platí, že terapie má často charakter postupu „pokus – omyl“. NPB se ve většině případů nedá vyléčit, dá se však léčit, farmakoterapie hraje klíčovou roli, mívá parciální efekt a musí být zpravidla trvalá. V podstatě platí, že současné farmakologické postupy zajistí přibližně 1/3 úlevu od bolesti u 1/3 nemocných s NPB. Při volbě antineuropatického agens mají doporučené postupy sice velmi cennou, ale často jen orientační hodnotu. Tyto směrnice nejsou myšleny tak, že je nutno vždy použít všechny deklarované varianty. Vždy se jedná o rozhodnutí lékaře založené na jeho profesní zkušenosti a intuici se zřetelem na individualizaci léčby. Pro vysloveně refrakterní formy NPB může v některých případech připadat v úvahu intervenční léčba s využitím některých radiofrekvenčních (pulzní radiofrekvence) a neuromodulačních technik (periferní a míšní stimulace, aplikace morfinu, klonidinu či zikonotidu intratekálně).

Literatura

1. Treede RD, Jensen TS, et al. Redefinition of neuropathic pain and a grading system for clinical use: consensus statement on clinical and research diagnostic criteria. *Neurology* 2008; 70: 1630–1635.
2. Attal N, Cruccu GR Baron, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. *Eur J Neurol* 2009 revision; 13: 1153–1169.
3. Farrar J, Young JP Jr, La Moreaux R, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of chronic changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94: 149–58.

MUDr. Jan Lejčko

ARK, Centrum léčby bolesti,
Anesteziologicko-resuscitační klinika FN Plzeň
E. Beneše 13, 301 00 Plzeň
lejcko@fnplzen.cz