

Patofyziologie, rozdělení, klinický obraz, diagnostika

Rozdělení neuropatické bolesti na centrální a periferní je důležité z diagnostického i terapeutického pohledu. Neuropatická bolest může být spojena s jinými typy chronické bolesti. Poškození periferní nervové tkáně vede k nespecifickým zánětlivým změnám uvolňováním zánětlivých neurotransmiterů a následně periferní senzitivizaci. Excitabilita primárních aferentních nociceptorů zvyšuje centrální excitabilitu a způsobí centrální senzitivizaci, která se projevuje změnami v klinickém obraze. Postižení nervové tkáně vyvolává v místě postižení zánětlivé změny. První reakcí je degradace myelinové pochvy aktivované Schwannovými buňkami. Nejvíce jsou postižena vlákna A δ a C. Dochází k aktivaci napěťových sodíkových kanálů, které šíří akční potenciály. Další receptory, které se podílejí na vzniku NB jsou např. TRPV (transientní receptorový potenciálový kationtový kanál typu V, označován jako kapsaicinový), přítomné v nervových buňkách. Ovlivňují vnímání tepla nebo chladu a jsou citlivé na mechanické a chemické podněty. Řetězovou reakcí se aktivují prozánětlivé i protizánětlivé mediátory, které se váží na nociceptory. Centrální zánětlivá reakce je hlavně buněčnou zánětlivou reakcí mikroglie a astrocytů (3). I tento velmi zkrácený popis patofyziologie postižení nervové tkáně ukazuje složitost reakce a zapojení receptorů a mediátorů na různých úrovních senzomotorického nervového systému. Některé reakce naznačují možnosti vývoje nových léků, zaměřených například na napěťové kanály, které hrají klíčovou roli. Příkladem je účinek kapsaicinu na TRPV1 (4). Kapsaicin v náplasti v 8% koncentraci je užíván pro neuropatickou bolest s výraznou změnou citlivosti, jakou je hyperestezie až alodynies, typicky u postherpetické neuralgie.

Příznaky jsou diagnosticky důležitým projevem NB. Neuropatická bolest může být kontinuální nebo záchvatovitá. Nezřídka se objevují oba typy zároveň. Bolest se projevuje pálením, řezáním, svěděním, brněním, mravenčením, křečemi. Rozlišujeme příznaky pozitivní a negativní. K pozitivním patří zvýšená citlivost (hyperestezie, alodynies), nebo zvýšené vnímání bolesti (hyperalgezie). Alodynies je bolest vyvolaná nebolestivým podnětem

(lehký dotek, i oblečení, závan větru). Je typickým příznakem u postherpetické neuralgie. Mírnějším projevem je hyperestezie. Dalším pozitivním příznakem je hyperalgezie, tj. zvýšená bolestivost v postižené oblasti. Jiným typickým příznakem změněné citlivosti je dysestezie, kdy dotyk je pociťován jako mravenčení, brnění, nebo nepříjemný, špatně popsateľný pocit. Příznaky neuropatické bolesti jsou buď spontánní, bez vyvolávajícího činitele, nebo vyvolané nějakým podnětem, např. dotekem. Záchvatovitá bolest má šlehavý, vystřelující charakter, jako elektrický výboj. Záchvat může trvat minuty až hodiny. Kontinuální bolest má charakter pálení, brnění, svědění, může být tupá, hluboká. Lokalizace bolesti je ohraničená na inervační oblast postiženého nervu (neuralgie trigeminu, postherpetická neuralgie, útlak kořene), nebo neohraničená, u bolesti centrálního původu, nebo z důvodu centrální senzitivizace periferní bolesti a následného rozšíření bolestivé oblasti. Neuropatická bolest ruší spánek, zhoršuje psychický stav. Deprese i úzkost doplňují další faktory zhoršující kvalitu života pacienta s neuropatickou bolestí. Psychický stav je důležitým ukazatelem závažnosti onemocnění.

Klinické vyšetření a doplňující vyšetření (neurologické, elektrofyziologické, magnetická rezonance, QST-quantitativní senzoricke testování, nebo kožní biopsie k potvrzení postižení tenkých vláken) (3), zvyšují jistotu diagnózy neuropatické bolesti. Pro určení diagnózy a volbu bezpečné a uspokojivé terapie je nezbytná podrobná anamnéza, přehled doprovodných chorob a užívaných léků. Přístup musí být komplexní, často multidisciplinární, a individualizovaný pro každého pacienta. K léčení se využívají farmakologické i nefarmakologické postupy (rehabilitace, psychoterapie) a také intervenční metody (obstřiky, radiofrekvenční techniky, neuromodulační periferní i centrální metody).

Doporučené postupy farmakoterapie

Základy doporučených postupů jsou metodické pokyny vydané mezinárodními asociacemi **NeuPSIG**, Neuropathic Pain Special Interest Group of the IASP, a **EFNS**, European Federation of Neurological Society, poprvé vydané v roce 2007, potom opakovaně upra-

vované, naposledy 2015. Český klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti byl vytvořen a vydán v roce 2012 (6) pracovní skupinou České neurologické společnosti ČNS a Společnosti pro studium a léčbu bolesti SSLB. Upravený vyšel v roce 2019 (5, 6). Vychází z doporučení NEUPSIG a EFNS. Standard je uspořádán hierarchicky pro jednotlivé nozologické jednotky. Léky jsou rozdělené do 3 linií. V první linii jsou antidepresiva TCA, SNRI a ligandy $\alpha 2\delta$ podjednotky kalciových kanálů (pregabalin, gabapentin). Ve druhé linii, pokud přetrvává bolest, jsou indikovány slabé opioidy (tramadol, tramadol/paracetamol), lidokain nebo 8% kapsaicinová náplast. Silné opioidy jsou ve většině doporučení Evropských zemí, zejména pak v Americe, řazeny do 3. linie pro riziko abúzu a závislosti. Různé země si podle mezinárodních doporučení přizpůsobují metodické postupy léčby neuropatické bolesti, lišící se v jednotlivostech současnými trendy. Doporučené postupy jsou modifikovány pro jednotlivé nozologické jednotky.

1. volba:

- Antidepresiva: TCA (amitriptylin, nortriptylin, imipramin), NSRI (venlafaxin, duloxetin)
- $\alpha 2\delta$ modulátory kalciových kanálů (gabapentin, pregabalin)
- Karbamazepin výhradně pro neuralgii trigeminu, jinak jako třetí volba

2. volba:

- Slabé opioidy (tramadol/paracetamol, tramadol)
- Silné opioidy (morfin, oxykodon, metadon, *buprenorfin – většinou není uváděn, přestože klinické zkušenosti ukazují jeho účinnost i u NB*)
- Kapsaicin 8%, lidokain 5%

3. volba:

- Další antikonvulziva: lamotrigin, depakin, antagonisté NMDA receptorů (ketamin), baklofen, kanabinoidy, botox

Farmakoterapie

„Evidence-based“ literatura ukazuje, že kombinovaná farmakoterapie středně silné a silné neuropatické bolesti je účinnější než monoterapie (7). Většina autorů doporučuje kombinaci dvou farmak z různých skupin. Obvykle je doporučena kombinace antidepresiva a antikonvulziva, při nedostatečném efektu ještě s opioidy (10).