

Léky 1. linie

Amitriptylin jako nejčastěji užívaný zastupce tricyklických antidepresiv (TCA) patří mezi léky první volby. Moore (8) hodnotí amitriptylin jako účinný lék s minimálním rizikem u většiny pacientů. RR (Risk Ratio) je 1,5 a NNH (Number Needed to Harm), škodlivé účinky, pak 5,2. Závažné účinky podle těchto studií byly vzácné. Amitriptylin je antidepresivum užívané od roku 1950 pro depresivní stavy. Jako analgetikum pro bolestivé neuropatické stavy se však začal užívat mnohem později, ve výrazně nižších dávkách, od 25 mg do 150 mg. TCA, jejichž hlavním představitelem je amitriptylin, působí inhibicí zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu, antagonizuje receptor N-methyl-D-aspartátu a může blokovat natriové kanály. Snižuje expresi mRNA prozánětlivých cytokinů a snižuje zánětlivou reakci. Za nežádoucí účinky amitriptylinu je hlavně zodpovědný anticholinergní účinek. Projevuje se působením na CNS, kardiální činnost, zpomaluje motilitu střeva, působí nevolnost, mydriázu, suchá ústa, myoklonus, ospalost, sedaci. Velké opatrnosti je třeba u pacientů ve vyšším věku, zvláště s kardiálními komorbiditami. Sekundární aminy, jako např. nortriptylin, působí menší inhibicí reuptake serotoninu, zvyšují noradrenalin v dorzálních gangliích (3). Nortriptylin má menší sedativní účinky na rozdíl od terciálního aminu amitriptylinu, který je možné s výhodou užít i jako hypnotikum. Amitriptylin je dlouhodobě doporučován jako první volba pro všechny syndromy neuropatické bolesti. Užívá se večer pro jeho výrazně sedativní efekt, od dávky 25 mg nebo nižší, jen magistraliter (např. 12,5 mg i nižší), lze postupně titrovat do dávky bez vedlejších účinků a s lepším analgetickým efektem.

Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a adrenalinu SNRI

Tato skupina antidepresiv patří rovněž do první linie doporučovaných léků (3, 6). Venlafaxin a duloxetin jsou antidepresiva první volby, která mají kromě antidepresivního efektu i analgetický efekt u neuropatické bolesti. Duloxetin má kromě psychiatrické indikace, indikaci pro diabetickou polyneuropatii (5, 9). Venlafaxin je většinou lépe tolerován než duloxetin, který vyvolává výraznou ospalost. Je třeba ho titrovat od 30 mg a při dobré

toleranci zvýšit na 60 mg. Většina pacientů tuto dávku dobře toleruje. Při nedostatečném efektu je možné dávku zvýšit až na 120 mg. Pro sedativní efekt je vhodné dávkovat duloxetin večer. Venlafaxin je minimálně sedativní, proto se doporučuje ráno a případně v poledne. Antidepresiva SNRI jsou většinou lépe snášena než TCA.

Pregabalin, gabapentin

Antikonvulziva (antiepileptika) v 1. linii jsou nejvýznamnější skupinou pro léčbu neuropatické bolesti. Gabapentiny jsou odvozeny od kyseliny gama-aminomáselné. Jejich funkcí je modulace napěťově řízených kalciových kanálů v CNS vazbou na podjednotku $\alpha 2\delta$ těchto kanálů. Výsledkem je snížení vstupu kalcia do presynaptické části nervové buňky a tím k redukci uvolňování transmiterů noradrenalinu, glutamátu a substance P. Nevází se na GABA receptory. Působením na presynaptické NMDA receptory v hippokampu se snižuje excitabilita neuronů. Mechanismus pregabalinu není tak dobře znám jako gabapentinu, ale v principu je velmi podobný vazbou na kalciové kanály a snížení transmiterů, a tím tlumení excitability neuronů (9). Perorální dostupnost gabapentinu je 60%. Minimálně se váže na plazmatické bílkoviny. Účinnou dávkou je třeba nastavovat postupnou titrací do efektu, třikrát denně, jako prevence vedlejších účinků (somnolence, závratě, ataxie). Minimální účinná dávka se udává 900 mg/d. Maximální dávka je 3600 mg/d. Pregabalin má biologickou dostupnost až 90% a váže se na bílkoviny. I pregabalin je nutné titrovat, ale na rozdíl od gabapentinu ve dvou denních dávkách. Maximální doporučená dávka je 600 mg. Pregabalin má výraznější účinek na deprese a úzkosti než gabapentin. Významným nežádoucím účinkem je přibývání na váze a otoky dolních končetin. Dávky obou léků je třeba snížit u renální insuficience. V posledních několika letech se množí zprávy o nadužívání až závislosti na pregabalinu, proto je v některých zemích jeho předepisování omezeno, např. ve Francii (9).

Léky 2. linie

Jedná se o slabé (tramadol) a silné opioidy (morfin, oxykodon, fentanyl, buprenorfin, metadon) (6). V některých zemích, např. ve Francii,

jsou silné opioidy až ve třetí volbě (9). Mezi další léky vybraných syndromů neuropatické bolesti patří baklofen (neuralgie trigeminu), 8% kapsaicinová náplast (postherpetická neuralgie, polyneuropatie) (5, 6). Jejich zařazení do 2. nebo 3. linie se v různých zemích liší. Pro volbu je dominující intenzita bolesti.

Léky 3. linie

Jedná se o některá další antiepileptika: karbamazepin, fenytoin, lamotrigin, kyselina thioktová, inhibitory NMDA receptoru (dextrometorfan), a podle doporučení z roku 2012 kanabiny (11). V současnosti jsou kanabiny doporučované u neuropatické bolesti už ve druhé linii.

Nejčastější syndromy a jejich léčba

Bolestivá polyneuropatie (PNP), včetně diabetické, je onemocnění periferních nervů, axonopatie s primárním postižením distálních senzoryckých autonomních vláken. Také se označuje jako distální symetrická polyneuropatie. Kromě diabetické polyneuropatie (DPNP) je nutno jmenovat neuropatie způsobené chemoterapií onkologických pacientů, dále metabolické neuropatie, neuropatie alkoholiků, neuropatie při HIV. DPNP je častá komplikace diabetu druhého i prvního typu. Běžně se udává, že jí trpí jedna čtvrtina diabetiků. Klinický obraz je velmi typický, od malých příznaků, jako je porucha citlivosti plosek, brnění nebo mravenčení, změna senzitivity na chlad a teplo až po velmi nepříjemné a bolestivé projevy poškození struktury a funkce distálních senzoryckých a autonomních vláken. Rozsah postižení se udává jako ponožková nebo podkolenková lokalizace příznaků. K rozvoji a intenzitě příznaků přispívá nedostatečně kompenzovaný diabetes a další poruchy metabolismu. První volbou je gabapentin nebo pregabalin, TCA, SNRI antidepresiva duloxetin a venlafaxin (13). Vzhledem ke komorbiditám (zvl. kardiálním) diabetických pacientů nejsou v první volbě TCA pravidelně indikovány. Z dalších léků 1. linie je pro DPNP doporučen duloxetin. Je třeba ho titrovat od 30 mg. Maximální dávka je 120 mg. Ve většině případů je však 60 mg dostačující. Podle posledních francouzských doporučení je pregabalin indikován až ve druhé linii (9), hlavně