

Novinky v léčbě neuropatické bolesti

MUDr. Rudolf Černý, CSc.

Neurologická klinika UK v Praze, 2. lékařská fakulta a FN Motol

Práce předkládá novou klasifikaci a diagnostický postup neuropatické bolesti a přehled současně platných doporučení pro farmakoterapii neuropatické bolesti. Dále jsou uvedeny v současnosti zaváděné preparáty a metody lokální léčby. V závěru jsou uvedeny možné směry dalšího rozvoje farmakoterapie neuropatické bolesti.

Klíčová slova: neuropatická bolest, klasifikace, antidepressiva, antikonvulziva, opioidy, tapentadol, farmakologická léčba, lokální léčba.

New trends in diagnostics and treatment of neuropathic pain

Author presents new classification and diagnostic algorithm for neuropathic pain. Next section gives overview of recent therapeutic guidelines – EFNS and IASP. Newly introduced drugs and local therapeutics are presented, along with the perspectives of future evolution of pharmacotherapy of the neuropathic pain.

Key words: neuropathic pain, classification, antidepressants, antiepileptics, opioids, tapentadole, pharmacological treatment, local treatment.

Interní Med. 2012; 14(1): 30–32

Úvod

Neuropatická bolest představuje heterogenní syndrom provázející onemocnění nejrozličnější etiologie. Vždy představuje závažnou komplikaci, která často souvisí s progresí základního onemocnění a zvyšuje celkovou morbiditu pacienta. Vede k výraznému zhoršení kvality života a je častou příčinou dalších nepříznivých příznaků – nejčastěji jde o zhoršení kvality spánku a vznik nebo zhoršení depresí a úzkostných stavů.

Jde o chronický stav, který vyžaduje dlouhodobou farmakologickou léčbu s potenciálními nežádoucími účinky. Přes všechny současné pokroky není léčba uspokojivá – eliminace bolesti se daří jen u části pacientů, klinicky významné zlepšení lze očekávat asi u poloviny postižených (1).

Přesto jsme v posledním desetiletí svědky významného zlepšení léčby neuropatické bolesti a na obzoru jsou preparáty s novými mechanismy účinku, které mohou farmakoterapii neuropatické bolesti posunout na novou úroveň. Rychlý vývoj poslední doby odráží např. doporučení Evropské federace neurologických společností, které bylo vydáno poprvé v roce 2006 a bylo revidováno již v roce 2009 (2).

Epidemiologie

Neuropatická bolest patří mezi časté stavy, její celková prevalence se odhaduje na 1–2% obyvatelstva a výrazně narůstá s věkem. Postihuje především pacienty s diabetem, komplikacemi herpes zoster a s vertebrogenním onemocněním. Může se ale vyskytnout u širokého spektra chorob od traumat nervového systému přes metabolická až po infekční a cévní onemocnění postihující nervový systém.

Holandská populační studie prokázala roční incidenci 8,2/1 000 obyvatel, nejčastější příčinou byly mononeuropatie, zejména syndrom karpálního tunelu (4,3/1 000), dále diabetická polyneuropatie (0,72/1 000) a postherpetická neuralgie (0,42/1 000). Neuropatická bolest byla častější u žen a ve věkovém rozmezí od 70 do 79 let (3).

Nová definice neuropatické bolesti

Mezinárodní organizace pro studium bolesti (IASP) definovala neuropatickou bolest (NB) v roce 1994 jako bolest způsobenou poškozením nebo dysfunkcí nervového systému (4). Tato definice se ukázala ale jako příliš obecná, pro klinickou praxi málo přínosná, a proto byla v roce 2008 nahrazena novou definicí, která obsahuje dvě důležité změny – NB vzniká při onemocnění somatosenzitivní části nervového systému a zavádí diagnostické kategorie jistá, pravděpodobná a možná NB. Při diagnóze NB podle tohoto schématu hodnotíme 4 parametry. Dva jsou anamnestické – porucha citlivosti v anatomicky relevantní distribuci (polyneuropatický typ poruchy citlivosti) a známá diagnóza základního onemocnění vysvětlujícího poškození nervového systému (diabetes mellitus). Třetím parametrem je vyšetření citlivosti, které má prokázat poruchu somatosenzorického systému klinicky. Poškození dále potvrzujeme objektivní metodou, např. EMG prokazující polyneuropatii, nebo MRI vyšetření prokazující míšní syringomyelii. Pacient splňující všechna kritéria je zařazen do kategorie jistá NB, pokud jsou pozitivní anamnestické údaje, ale jen jeden z objektivních testů (porucha citlivosti při normálním EMG nálezu), jde o kategorii pravděpodobná NB.

Pozitivní anamnestické údaje bez přítomnosti konfirmačních testů nutí ke klasifikaci možná NB. Klasifikace je výsledkem práce zájmové skupiny pro neuropatickou bolest při IASP, která též vydává doporučení k léčbě NB (5).

Zvýšit jistotu při diagnóze NB nebo neuropatické komponenty u smíšených typů bolesti se rovněž snaží různé dotazníky a škály neuropatické bolesti, vyvíjené v poslední době.

Jejich senzitivita i specifita je poměrně vysoká (od 80–90%). Základem je dotazník subjektivních příznaků vyplňovaný pacientem, v některých systémech je zahrnuto i jednoduché vyšetření citlivosti. K nejznámějším patří dotazník painDETECT, který je jako jediný k dispozici v české verzi a je rozsáhle validizován (6). K dalším validizovaným škálám patří např. ID pain, francouzský dotazník DN4 a Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (7).

Léčba neuropatické bolesti

Přestože současná strategie léčby NB vychází, především u nových generací preparátů, z kvalitních klinických studií na velkém množství pacientů, stále zůstává řada nezodpovězených otázek. Je třeba si uvědomit, že již v preklinické fázi je nejobvyklejším animálním modelem NB traumatické poškození periferního nervu, což neodpovídá nejčastější klinické problematice. Klinické studie (jako model NB) využívají nejčastěji bolestivou diabetickou neuropatii a postherpetickou neuralgii. Není ale jisté, zda je možné získané výsledky jednoduše extrapolovat i na jiné typy neuropatických bolestí. Přestože je dobrý důvod očekávat efekt studovaného preparátu i v jiných případech s NB, jistě tomu tak není vždy. Extrémním

příkladem tohoto jevu je prokázaná neúčinnost tricyklických antidepresiv i lamotriginu u HIV neuropatie a neuropatie při chemoterapii, které patří k nejhůře léčebně ovlivnitelným NB vůbec. Při aplikaci literárních údajů a doporučení v klinické praxi je tedy vždy nutná opatrnost.

Nejvýznamnější v současnosti platná doporučení pro léčbu NB publikovala Evropská federace neurologických společností (EFNS), zájmová skupina neuropatické bolesti při IASP, Kanadská asociace pro léčbu bolesti a v České republice Neurologická společnost a Společnost pro studium a léčbu bolesti. Mezi těmito materiály panuje značná shoda, česká doporučení vycházejí ze zahraničních materiálů a jsou upravena o regulační opatření především ze strany VZP (2, 8, 9, 10).

Základem všech doporučení je hodnocení kvality hodnocených studií. EFNS používá vlastní systém pro tvorbu standardů (11), IASP využívá systém hodnocení Oxfordského centra pro medicínu založenou na důkazech (12).

Doporučení EFNS uvádí odděleně čtyři nejčastější klinické syndromy neuropatické bolesti: bolestivé neuropatie, postherpetickou neuralgii, neuralgii trigeminu a centrální neuropatickou bolest. U bolestivých neuropatií jsou lékem 1. volby tricyklická antidepresiva a modulatory vápníkových kanálů gabapentin a pregabalin. Do 2. volby patří inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu duloxetin a venlafaxin. I přes prokázanou účinnost patří opioidy k lékům 2. a 3. volby vzhledem k bezpečnostním rizikům při dlouhodobé léčbě u bolesti nenádorové povahy. U postherpetické neuralgie jsou lékem první volby tricyklická antidepresiva, dále gabapentin a pregabalin. Při menším rozsahu bolestivého okruhu je metodou první volby lidocainová náplast. Rovněž v této indikaci jsou účinné opioidy, které jsou ale řazeny k lékům 2. až 3. volby. Pro neuralgii trigeminu stále zůstává lékem 1. volby karbamazepin. Postupem 2. volby je chirurgická nebo stereotaktická léčba. Při kontraindikaci chirurgického řešení je lékem 2. volby baklofen nebo lamotrigin. U centrální neuropatické bolesti je jako první volba doporučován amitriptylin a gabapentin nebo pregabalin, pro 2. až 3. volbu je uváděn lamotrigin, opioidy a kanabinoidy (2).

Poněkud jiná je struktura doporučení skupiny neuropatické bolesti IASP, která nevychází z etiologie NB. Léčba je organizována ve třech stupních, fázích. V první je ověřena diagnóza NB dle výše uvedeného schématu, je zjišťována přítomnost komorbidit (zejména poruchy spánku, depresivní symptomatika, systémová onemocnění riziková vzhledem k možnosti interakcí a ne-

žádoucích účinků). Pacient je podrobně informován o léčebných možnostech, jsou mu stanoveny realistické cíle a plán vedení léčby. Ve druhé fázi je zahájena léčba buď jedním lékem, nebo kombinací ze skupiny: tricyklickým antidepresivem typu sekundárního aminu (nortriptylin, desipramin) nebo SNRI nebo gabapentinem/pregabalinem. V případě lokální neuropatické bolesti je lékem první volby lidocainová náplast. V případě akutních bolestí, nutnosti rychlého efektu při silné intenzitě bolestí nebo výskytu paroxysmálních bolestí je vhodné již v iniciální kombinaci použít opioidy (tramadol nebo silné opiáty). Současně je zahajována nefarmakologická léčba rehabilitační, invazivní, psychoterapie. Třetí fázi léčby představuje monitorace efektivity a úpravy farmakoterapie podle efektu, tolerance a nežádoucích účinků. Při nedostatečné odezvě zvyšujeme dávky, zaměňujeme za jiný preparát stejné skupiny, posilujeme kombinační léčbu. V této situaci je povoleno použít záložní preparáty 4. volby, především starší typy antikonvulziv, bupropion, agonisty NMDA receptorů (ketamin, dextrometorfan) a zvažujeme náročnější metody neuromodulační a neurochirurgické. Postup v této – čtvrté – fázi musí již vést specialista z centra pro léčbu bolesti nejvyšší úrovně. Zajímavé je, že IASP kromě uznávaných standardů kvality doporučení přidává i formulaci – léčba, se kterou má klinik pozitivní zkušenosti (12).

Přehled jednotlivých preparátů a jejich skupin užívaných v léčbě NB přesahuje rozsah tohoto sdělení a čtenář tyto údaje snadno nalezne v řadě publikací a sdělení (13–16).

Nové preparáty v léčbě NB

Je potěšitelnou skutečností, že léčebné možnosti neuropatické bolesti se stále rozrůstají. Tento fakt je velmi žádoucí, neboť přes všechn pozitívni vývoj posledních let zůstává NB stále velmi problematicky léčitelným onemocněním. I při použití moderní léčby je reálné docílit poklesu intenzity bolesti o 50% maximálně u poloviny léčených pacientů a k úplnému odstranění bolesti dochází nanejvýš u 10% pacientů. Efektivita léčiv nové generace vyjádřená hodnotou NNT se podstatně neliší od starších preparátů (např. TCA, karbamazepin). Jejich hlavní konkurenční výhodou je tedy podstatně menší výskyt nežádoucích účinků, zejména těch závažných, malé riziko lékových interakcí a příznivější farmakokinetika s rychlou titrací do účinné dávky. Druhou stranou mince je ovšem podstatně vyšší cena nových preparátů. Z uvedeného je zřejmé, že potřeba pro zavedení nových, účinnějších a lépe snášených léčebných prostředků stále trvá.

Novinkou v léčbě NB je blokátor vápníkových kanálů N typu **ziconotid** – toxin izolovaný z mořského plže homolice. Způsobuje presynaptickou inhibici uvolňování excitacních aminokyselin. Tím blokuje přenos bolestivých signálů v zadním míšním rohu. Je určen pouze k intratekální aplikaci v dávkách od 2,4 do 26 µg při postupné titraci. Jeho užití je možné jen ve specializovaných centrech, zejména pro riziko závažných nežádoucích účinků, technicky komplikovaný způsob podávání i vysokou cenu. Proto je vyhrazen pro bolesti nezládnutelné jinými prostředky.

Tapentadol je v současné době zaváděný opioid s duálním účinkem. Jde o µ-agonistu a současně blokátor zpětného vstřebávání noradrenalinu. Mechanismem účinku se tedy poněkud podobá tramadolu, účinnost je ale několikanásobně vyšší (17). Je indikován u bolestí střední a silné intenzity a proběhly i studie s bolestivou diabetickou neuropatií a lumbágem. Depotní forma se dává 100 až 250 mg denně po 12 hodinách. Zajímavé je zjištění o synergickém působení při kombinaci s pregabalinem. V ČR není dosud k dispozici.

Důležité rozšíření možností léčby NB představují **preparáty určené k lokální léčbě**, v letošním roce schválené k použití i v ČR. Náplast obsahující 5% koncentraci lidocainu v hydrogelovém základu se aplikuje na 12 hodin, analgetický efekt má přetrvávat dalších 12 hodin ze vstřebaného podkožního depa. Intermitentní aplikace zlepšuje kožní toleranci. Systémová resorpce je minimální. Výhodné je použití u lokalizovaných NB, zvláště provázených alodynii. Kromě postherpetické neuralgie a diabetické neuropatie se osvědčil např. i u jinak rezistentních bolestí při HIV neuropatii (18). Jde o postup, se kterým jsou již celosvětově bohaté zkušenosti.

Další metodou lokální léčby, uvedenou letos v naší republice do praxe, je náplast obsahující jako účinnou látku **kapsaicin** ve vysoké 8% koncentraci. Kapsaicin vede ke stimulaci a posléze destrukci epidermálních nociceptních receptorů. Po počáteční fázi intenzivní bolesti vede k analgezi, která trvá do regenerace nervových zakončení až 12 týdnů. Aplikace je mimořádně bolestivá, je možná jen vyškoleným pracovníkem s použitím bariérových pomůcek po předchozí lokální anestezii ošetřovaného místa. Náplast se ponechává hodinu, dle potřeby se ošetření opakuje. Hlavní oblastí použití je postherpetická neuralgie, ale i jiné formy bolestivých neuropatií (19). Krémy a masti s nízkou koncentrací kapsaicinu (0,05%) jsou na trhu hojné, ale nemají analgetický, jen derivační efekt.

Kontroverzní a často diskutovanou otázkou je použití **kanabinoidů** v léčbě NB. Jejich efekt spočívá ve stimulaci ventromediální části prodloužené míchy, centra bolest modulujících sestupných drah. Mechanismus působení je odlišný od efektu morfinu. V klinických studiích byl analgetický efekt průkazný, ale jeho intenzita nebyla příliš vysoká. Efekt je možno čekat u pacientů s centrálním typem bolesti, zejména spojených se spasticitou – míšní léze a roztroušená skleróza (20).

Lakosamid patří k antikonvulzivům nové generace, patří mezi selektivní blokátory napětově řízených sodíkových kanálů. Je schválen k přidatné terapii parciálních epileptických záchvatů, ne v indikaci léčby NB. Studie u diabetické neuropatie prokázala nepochybný, ale spíše slabý efekt (21). Lze o něm tedy uvažovat jako o záložním preparátu v off-label režimu.

Závěry

Léčba NB je v současné době rychle se vyvíjející disciplinou. Přes obecně stále nedostatečnou účinnost se do praxe dostala řada nových účinných preparátů. Tapentadol představuje novou lékovou skupinu sdružující analgetické a antinociceptivní vlastnosti. Významně se rozšířila paleta účinných postupů pro lokální použití, které nemají systémové nežádoucí účinky.

V blízké budoucnosti je očekáváno zejména zavedení nových antagonistů NMDA receptorů (perzinfotel, traxoprodil), účinnějších opioidů a analgetik s duálním typem účinku, v testování jsou i deriváty tetrodoxinu (ralfinamid), ale i nové formy známých léčiv – např. lokální aplikace ketaminu v kombinaci s amitriptylinem.

Léčba NB vyžaduje obvykle kombinaci několika farmak a přístupů, řídíme se zásadou „start low, go slow“. Při neúspěchu léků první volby musíme přecházíme na léky 2. a další volby.

K indikaci invazivních a neurostimulačních metod a postupů je již nezbytná spolupráce s ambulancí nebo centrem léčby bolesti. Vodítkem jsou platná doporučení, zejména podrobně jsou vypracována guidelines EFNS a IASP – zájmová skupina neuropatické bolesti.

Literatura

1. O' Connor AB. Neuropathic pain: a review of the quality of life impact, costs, and cost-effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009; 27(2): 95–112.
2. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 1010–1018.
3. Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJPM, et al. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain* 2008; 137(3): 681–688.
4. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
5. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70(18): 1630–1635.
6. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(10): 1911–1920.
7. Hallström H, Norrbrink C. Screening tools for neuropathic pain: can they be of use in individuals with spinal cord injury? *Pain* 2011; 152(4): 772–779.
8. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573–581.
9. Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011; 152(1): 14–27.
10. Bednařík J, Ambler Z, Keller O, Opavský J. KKNEU0029 – Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. Národní sada klinických standardů. 2011; 1–73, <http://www.czech-neuro.cz/att/s/o/9/phpso9CRP.pdf>.

11. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *Eur J Neurol*. 2004; 11(9): 577–581.

12. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132 (3): 237–251.

13. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85(Suppl 3): S3–14.

14. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am. J. Med.* 2009; 122(Suppl 10): S22–32.

15. Slíva J, Černý R, Kozák J. Farmakoterapie neuropatické bolesti. Praha: Maxdorf Jessenius; 2011.

16. Černý R, Kozák J, Bojar M. Neuropatická bolest – přehled současných diagnostických možností a farmakoterapie. *Re-media* 2002; 12(6): 397–408.

17. Vadivelu N, Timchenko A, Huang Y, Sinatra R. Tapentadol extended-release for treatment of chronic pain: a review. *J Pain Res.* 2011; 4: 211–218.

18. Argoff CE, Galer BS, Jensen MP, et al. Effectiveness of the lidocaine patch 5% on pain qualities in three chronic pain states: assessment with the Neuropathic Pain Scale. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20(Suppl 2): S21–28.

19. Irving GA, Backonja MM, Duntzman E, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Med.* 2011; 12(1): 99–109.

20. Rahn EJ, Hohmann AG. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics.* 2009; 6(4): 713–737.

21. Shaibani A, Fares S, Selam JL, et al. Lacosamide in painful diabetic neuropathy: an 18-week double-blind placebo-controlled trial. *J Pain* 2009; 10(8): 818–828.

Článek přijat redakcí: 22. 9. 2011

Článek přijat k publikaci: 8. 11. 2011

MUDr. Rudolf Černý, CSc.

Neurologická klinika UK,
2. lékařská fakulta a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
rudolf.cerny@lfmotol.cuni.cz

