

Neuropatická komponenta bolestí zad

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.

Neurologická klinika LF MU a FN, Brno

Bolesti zad jsou snad nejčastější klinický syndrom vůbec – celoživotní prevalence je odhadována na > 70 % a asi 30 % populace trpí bolestmi aktuálně. Bolesti zad jsou pravděpodobně nejčastější klinický syndrom s neuropatickou bolestí. U asi 1/5 nemocných s bolestmi zad se na bolesti podílí neuropatická komponenta. Náklady na léčbu bolestí zad s neuropatickou komponentou jsou o 50 % vyšší než léčba průměrného pacienta s bolestí zad a o 70 % vyšší než léčba pacienta bez neuropatické komponenty. Patofyziologie bolestí zad je komplexní s podílem nociceptivní a neuropatické komponenty, což vedlo k označení smíšená bolest (mixed pain). Typickým představitelem neuropatické bolesti jsou chronické radikulární syndromy. Neuropatická komponenta je však přítomna i u pseudoradikulárních syndromů i čistě lokalizované bolesti. Praktická diagnostika neuropatické komponenty bolesti je založena na stejných nástrojích a kritériích jako neuropatická bolest jiné etiologie. Současné poznatky o optimální léčbě neuropatické komponenty bolestí zad nejsou dostatečné na to, aby umožnily formulovat jednoznačné doporučení. Vzhledem k časté koincidenci neuropatické a nociceptivní bolesti však nejlepší efekt má kombinovaná léčba zaměřená na obě komponenty.

Klíčová slova: neuropatická bolest, nociceptivní bolest, smíšená bolest, bolesti zad.

Neuropathic component of back pain

Back pain is probably the most prevalent clinical syndrome at all – lifetime prevalence is thought to be approximately > 70% and currently about 30% of the population have this condition. Presently, chronic lumbar radicular pain is the most common neuropathic pain syndrome at all. Neuropathic component is present in at least 1/5 patients suffering from back pain. The pathophysiology of back pain is complex. Nociceptive – and neuropathic pain-generating mechanisms are thought to be involved, which established the term mixed pain syndrome. Radicular syndromes serve as typical examples of neuropathic pain. Neuropathic component, however, is also present in pseudoradicular and local types of back pain. Practical diagnostics of neuropathic back pain is based on the same diagnostic tools and principles as diagnosis of neuropathic pain in general. Current knowledge on the optimum therapy of neuropathic back pain is not sufficient to formulate unequivocal recommendations. Combined therapy utilising drugs focused to both nociceptive and neuropathic pain represents probably the best choice with respect to presumed pathophysiology of back pain in most patients.

Key words: neuropathic pain, nociceptive pain, mixed pain, back pain.

Význam problematiky, epidemiologie

Bolesti zad jsou snad nejčastější klinický syndrom vůbec – celoživotní prevalence je odhadována na > 70 % a aktuálně trpí bolestí zad 30 % populace. Současně jsou bolesti zad pravděpodobně nejčastějším klinickým syndromem s neuropatickou bolestí (Berger et al., 2004). U asi 1/5 nemocných s bolestmi zad se na bolesti podílí neuropatická komponenta a může tak

postihovat až 6 % populace (Freynhagen et al., 2006a; Freynhagen et Baron, 2009; Schmidt et al., 2008; Wenig et al., 2009).

Chronické bolesti zad, kde je častá neuropatická komponenta, jsou spojeny s významnými komorbiditami (úzkost, deprese, poruchy spánku) a významně zhoršují kvalitu života. Diagnostika neuropatické komponenty bolestí zad je svízelná a je důvodem faktu, že je silně poddiagnostikována, což vede k suboptimální léčbě!

Náklady na léčbu bolestí zad s neuropatickou komponentou jsou o 50 % vyšší než léčba průměrného pacienta s bolestí zad a o 70 % vyšší než léčba pacienta bez neuropatické komponenty.

Patofyziologie neuropatické komponenty bolestí zad

Bolesti zad představují prototyp smíšené bolesti s podílem neuropatické a nociceptivní

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., jbednar@fnbrno.cz

Neurologická klinika LF MU a FN, Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Převzato z Neurol. praxi 2015; 16(5): 253–256

Článek přijat redakcí: 5. 5. 2015

Článek přijat k publikaci: 20. 5. 2015

Tab. 1. Diagnostická kritéria neuropatické bolesti (upraveno dle Treede et al., 2008)

- Charakter a distribuce bolesti odpovídající neuropatické bolesti*
- Přítomnost léze nebo nemoci postihující periferní nebo centrální somatosenzitivní systém a relevantní pro vznik neuropatické bolesti**
- Průkaz přítomnosti pozitivních a negativních senzitivních příznaků postihujících některou ze senzitivních modalit přenášených somatosenzitivním systémem a odpovídajících základnímu onemocnění či lézi***
- Průkaz etiologicky relevantní choroby nebo léze somatosenzitivního systému v distribuci odpovídající bolesti pomocí konfirmačních testů****

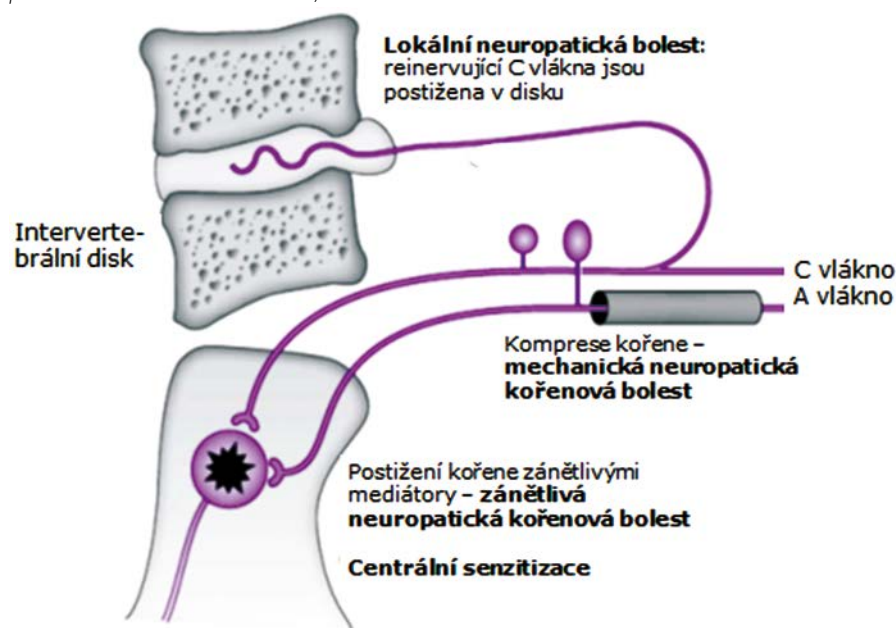
* odpovídá periferní inervaci nebo topografické reprezentaci části těla v CNS

** je známa asociace léze nebo choroby s výskytem bolesti včetně časové shody

*** pomocí klinického vyšetření, zejména senzitivity, včetně semikvantitativních bed-side testů

**** pomocí laboratorních konfirmačních testů

Obr. 1. Patofyziologické mechanismy neuropatické komponenty bolestí zad (upraveno dle Freynhagen et Baron, 2008); u diskopatie vedoucí ke kompresi kořene může být neuropatická bolest kromě přímé komprese (mechanická neuropatická kořenová bolest) způsobena postižením zánětlivými mediátory (zánětlivá neuropatická kořenová bolest), které vznikají následnými imunologickými pochody a bolest vzniká ektopickou aktivací nociceptivních vláken kořene komprimovaného i kořenů sousedních. Neuropatická bolest může vznikat také lézí nociceptivních C vláken reinnervujících degenerovaný disk. Na spinální úrovni pak dochází k centrální senzitivizaci, která vede k chronifikaci bolesti



komponenty („mixed pain“). Patofyziologie neuropatické bolesti je komplexní a na jejím vzniku se mohou podílet rozdílné mechanismy. Typickým představitelem vertebrogenní neuropatické bolesti jsou radikulární syndromy. Neuropatická bolest u komprese kořene může být způsobena mechanickou kompresí kořene nejčastěji výhřezem disku nebo osteofytem (mechanická neuropatická kořenová bolest), ale také efektem zánětlivých mediátorů (cytokinů a chemokinů), které se uvolňují z degenerovaného disku (zánětlivá neuropatická kořenová bolest – obrázek 1). Tyto zánětlivé mediátory mohou postihnout nejen komprimovaný, ale i sousední kořeny. Opakovaná mechanická a chemická iritace může vést k synergické produkci mediátorů zánětu (prostaglandinu E2), dochází k senzitivizaci na úrovni kořene a sekundárně senzitivních míšních neuronů, což vede k chronifikaci neuropatické bolesti.

Otázkou je, zda neuropatická komponenta je přítomna i u bolestí s atypickou iradiací (pseudoradikulární syndromy), případně s čistě lokalizovanou bolestí, což jsou dominující klinické typy bolestí zad. U pseudoradikulární bolesti či syndromu vzniká bolest primárně lézí jiných než nervových struktur, nejčastěji intervertebrálních kloubů, ale i dalších struktur, jako sakroiliakálního nebo kyčelního kloubu. Klinicky se pseudoradikulární bolest liší od radikulární bolesti chyběním iradiace do distální části dolní končetiny (pod koleno) a dalších známek léze kořene (parézy, hypo- či areflexie, senzitivní deficit, pozitivita napínacích manévrů). Existují však důkazy, že neuropatická komponenta je přítomna i u pseudoradikulárních či lokálních bolestí zad. Výsledky kvantitativního testování senzitivity svědčí pro fakt, že radikulární a pseudoradikulární syndromy představují spíše plynulé kontinuum

(Freynhagen et al., 2008). Jedním z možných mechanismů neuropatické bolesti u lokálních bolestí zad je léze nociceptivních nervových vláken typu C, která inervují degenerovaný meziobratlový disk (lokální neuropatická bolest).

Diagnostika neuropatické komponenty bolestí zad

Diagnostika je obtížná, protože neexistuje jednoznačný zlatý standard diagnostiky neuropatické bolesti. Vychází z definice neuropatické bolesti, podle které jde o bolest vzniklou jako přímý následek léze nebo onemocnění somatosenzitivního systému a je založena na diagnostických kritériích neuropatické bolesti (Treede et al., 2008) (tabulka 1).

Klinické vyšetření ověří charakter a distribuci bolesti a přítomnost relevantní léze nebo nemoci postihující somatosenzitivní systém. Na přítomnosti deskriptorů bolesti typických pro neuropatickou bolest jsou založeny screeningové dotazníkové testy, z nichž nejčastěji je používán DN4 (Bouhassira et al., 2005) a PainDETECT (Freynhagen et al., 2006b). Mezi typické deskriptory neuropatické bolesti patří bolest pálivá, charakteru pocitů chladu či elektrických výbojů. Kromě spontánní bolesti, která může být i paroxysmální, má neuropatická bolest typický charakter vyvolané bolesti typu alodynie či hyperalgie. Objektivní vyšetření senzitivity včetně semikvantitativních a kvantitativních bed-side a laboratorních testů senzitivity ověří přítomnost senzitivních symptomů. K laboratorním konfirmačním testům používaným u bolestí zad patří zobrazovací vyšetření (průkaz komprese kořene) a elektrofyziologické metody (elektromyografie, somatosenzitivní evokované potenciály). Výjimečně je možno použít invazivní metody včetně diagnostických blokády.

Attal et al. (2011) klasifikovali u 132 nemocných bolesti dolních zad („low back pain“ – LBP) do 4 skupin podle Quebec Task Force 1996:

- lokální bolesti v L oblasti
- iradiace do DKK proximálně
- iradiace do DKK distálně bez neurologických symptomů
- iradiace do DKK distálně se symptomy radikulopatie

DN4 prokázala neuropatickou bolest ve skupině 2, 3 a 4 v 15, 39 a 80%; rozdíl mezi radikulopatií (skupina 4) a ostatními skupinami byl významný ($p = 0,006$).

Freyenhagen et al. (Freyenhagen et al., 2006b) vyšetřili pomocí PainDETECT 8 000 pacientů s LBP a 37 % mělo převážně neuropatickou bolest. Tito nemocní skórovali větší intenzitu bolesti, měli častější a těžší komorbidit, horší kvalitu života a vyšší náklady na léčbu.

Smart et al. (Smart et al., 2011) na základě clusterové analýzy objektivních a subjektivních symptomů (38bodový „Clinical Criteria Checklist“) byli schopni diskriminovat nociceptivní, neuropatický a centrální typ LBP (založený na centrální senzitivizaci).

Pro neuropatickou bolest svědčila:

- dermatomální nebo neurální distribuce
- napínavé manévry
- anamnéza nervového postižení, nervové komprese či patologického procesu

Léčba neuropatické komponenty bolestí zad

Recentní evropské doporučení léčby neuropatické bolesti (Attal et al., 2010) se zabývá léčbou neuropatické komponenty bolestí zad jen okrajově, což odráží fakt, že jde o problematiku, která je středem pozornosti poměrně krátce a existuje zatím minimum relevantních studií. Uvádí, že u radikulopatie jsou pregabalin (úroveň A), tricyklická antidepresiva (TCA), opioidy a jejich kombinace (úroveň B) neúčinné či částečně účinné (kombinace TCA/opioidy byly efektivní v jedné studii). Český standard (Bednařík et al., 2012) tuto oblast specificky neřeší.

Morlion v přehledu z r. 2011 (Morlion, 2011) rovněž uvádí, že opioidy a TCA pravděpodobně ovlivňují neuropatickou komponentu bolestí zad, zatímco paracetamol, nesteroidní antiflogistika včetně COX2 inhibitorů ovlivňují nociceptivní komponentu bolesti. Pregabalin nebyl podle tehdejších informací efektivní v monoterapii, ale v kombinaci s COX2 inhibitory a opioidy.

Závěry týkající se efektu pregabalinu, který je jinak dominantním lékem v léčbě neuropatické bolesti, byly založeny na nejednoznačných výsledcích studie Barona et al. z r. 2010 (Baron et al., 2010) u chronické lumbosakrální radikulopatie, kde sice v jednoduché slepé fázi 58 % pacientů léčených pregabalinem mělo > 30 % redukci bolesti (n = 363), ale v dvojité zaslepené fázi se skupina s pregabalinem a placebem nelišila hlavním

cílovým parametrem, kterým byl čas do ztráty odpovědi na léčbu. Existují však jednotlivé, spíše observační studie, které prokazují efekt pregabalinu u neuropatické komponenty bolestí zad. V 6týdenní observační studii u 3 800 pacientů s neuropatickou komponentou bolestí zad léčených pregabalinem v dávce 150–600 mg denně došlo k poklesu intenzity bolesti o > 30 % u 84 % nemocných a k poklesu o > 50 % u 71 % a efekt byl srovnatelný se skupinou s bolestivou diabetickou neuropatií (Toelle et al., 2012). V další 12týdenní observační studii u 1 351 pacientů s chronickou C a LS radikulopatií (Saldaña et al., 2010) byl prokázán efekt monoterapie i přídatné léčby pregabalinem, které byly spojeny s výrazně větší redukcí bolesti než léčba bez pregabalinu ($p < 0,0001$).

Pergolizzi et al. v r. 2012 publikovali přehled studií efektu duloxetinu u bolestí zad s neuropatickou komponentou. Tento lék je registrován pro léčbu chronických bolestí zad v USA, avšak nikoli v Evropě. Identifikovali pět studií prokazujících efekt duloxetinu.

Zajímavou alternativou léčby neuropatické bolesti je tapentadol, což je současně agonista μ -opioidních receptorů, na které se váže s nižší afinitou než morfin, a zároveň inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu. Ve studii Steigerwalda et al. (Steigerwald et al., 2012) v podskupinách pacientů s chronickou LBP a painDETECT negativním (n = 49) a painDETECT nejasným/pozitivním skóre (n = 126) byla průměrná změna v intenzitě bolesti po 6 týdnech léčby oproti bazální hodnotě před léčbou významná: – 2,4 (2,18) a – 3,0 (2,07) (průměr (SD)); v obou případech $p < 0,0001$) a léčba byla dobře tolerována.

Přehledná práce z roku 2012 (Romano et al., 2012) identifikovala 6 studií hodnotících efekt kombinované léčby oproti monoterapii nebo placebo:

- kombinovaná léčba pregabalinem v kombinaci s celecoxibem nebo opioidy (buprenorfin) byla efektivnější oproti monoterapii
- kombinovaná léčba paracetamol + opioidy (oxykodon, tramadol) byla efektivnější než monoterapie nebo placebo

V současnosti lze doporučení stran farmakologické léčby neuropatické komponenty bolesti zad shrnout následovně:

- tramadol, tapentadol a silné opioidy působí současně na nociceptivní i neuropatickou komponentu bolesti zad
- existují důkazy o efektu pregabalinu, gabapentinu, duloxetinu a pravděpodobně i TCA v ovlivnění neuropatické komponenty bolesti zad
- u chronických bolestí zad s předpokládanou neuropatickou komponentou je vhodné kombinovat léky s efektem na nociceptivní i neuropatickou komponentu bolesti

Závěrem lze doplnit praktické doporučení, které však vychází pouze z klinické zkušenosti, patofyziologických poznatků a výsledků ojedinělých studií, které mají nižší úroveň průkaznosti. V podmínkách poskytování zdravotní péče v ČR navíc tato doporučení nebudou bohužel ani v souladu s platnými omezeními plátců zdravotní péče pro preskripci těchto léků. Lze doporučit preskripci léků ze skupiny modulátorů kalciových kanálů (gabapentin, pregabalin) a lze očekávat i stejný efekt i u duloxetinu, a to zejména u radikulární bolesti, pokud má subakutní až chronický průběh. Poněkud kontroverzní je použití v akutní fázi radikulopatie, avšak vzhledem ke zřejmému podílu mechanismů vzniku neuropatické bolesti již v časně fázi radikulárního syndromu lze doporučit léčbu atypickými analgetiky již po 1–2 týdnech přetrvávající bolesti jako adjuvantní léčbu ke stávající a nedostatečně efektivní léčbě nesteroidními antiflogistiky či opioidy. Dávkování by mělo být standardní, stejně jako pravidla pro snižování dávky, případně ukončení léčby (Bednařík et al., 2012).

V případě léčby lokálních bolestí zad a pseudoradikulárních syndromů lze léčbu atypickými analgetiky doporučit zejména v případě subakutního až chronického průběhu bolesti a pokud má bolest některé charakteristiky neuropatické bolesti (s výhodou lze použít k orientační diagnostice uvedené dotazníky DN4 či PainDETECT) a opět v kombinaci – v případě chronické léčby optimálně s mírnými opioidy (tramadolem). Lze předpokládat efekt pouze u limitované skupiny těchto nemocných, a proto je třeba efekt léčby po dosažení dostatečné dávky vyhodnotit a při chybění efektu léčbu ukončit.

LITERATURA

1. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–1123.
2. Attal N, Perrot S, Fermanian J, Bouhassira D. The neuropathic components of chronic low back pain: a prospective multicenter study using the DN4 questionnaire. *J Pain* 2011; 12: 1080–1087.
3. Baron R, Freynhagen R, Tölle TR, Cloutier C, Leon T, Murphy TK, Phillips K, A0081007 Investigators. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain* 2010; 150(3): 420–427.
4. Bednářik J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R, Lejčko J, Kozák J, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75(108): 93–101.
5. Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain* 2004; 5: 143–149.
6. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bru-xelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114: 29–36.
7. Freynhagen R, Baron R, Tölle T, Stemmler E, Gockel U, Stevens M, Maier C. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIL-PORT). *Curr Med Res Opin* 2006; 22(3): 529–537.
8. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1911–1920.
9. Freynhagen R, Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Current Pain & Headache Reports* 2009; 13: 185–190.
10. Freynhagen R, Rolke R, Baron R, Tölle TR, Rutjes AK, Schu S, Treede RD. Pseudoradicular and radicular low-back pain--a disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. *Pain* 2008; 135: 65–74.
11. Morlion B. Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(1): 11–33.
12. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Taylor R Jr, Rodriguez G, Nalamachu S, Langley P. A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Pain Pract* 2013; 13(3): 239–252.
13. Romanò CL, Romanò D, Lacerenza M. Antineuropathic and antinociceptive drugs combination in patients with chronic low back pain: a systematic review. *Pain Res Treat* 2012; 2012: 154781.
14. Saldaña MT, Navarro A, Pérez C, Masramón X, Rejas J. Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *heumatol Int* 2010; 30(8): 1005–1015.
15. Schmidt CO, Wenig CM, Schmidt U, Schmidt U, Gockel U, Freynhagen R, Tölle TR, Baron R, Kohlmann T. Modelling the prevalence and cost of back pain with neuropathic components in the general population. *Eur J Pain* 2009; 13(10): 1030–1035.
16. Smart KM, Blake C, Staines A, Doody C. The Discriminative validity of „nociceptive,” „peripheral neuropathic,” and „central sensitization” as mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain. *Clin J Pain* 2011; 27(8): 655–663.
17. Steigerwald I, Müller M, Davies A, Samper D, Sabatowski R, Baron R, Rozenberg S, Szczepanska-Szerej A, Gatti A, Kress HG. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an open-label, phase 3b study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(6): 911–936.
18. Toelle TR, Varvara R, Nimour M, Emir B, Brasser M. Pregabalin in Neuropathic Pain Related to DPN, Cancer and Back Pain: Analysis of a 6-Week Observational Study. *The Open Pain Journal* 2012; 5: 1–11.
19. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630–1635.
20. Wenig CM, Schmidt CO, Kohlmann T, Schweikert B. Costs of back pain in Germany. *Eur J Pain* 2008; 13: 280–286.