

ZO ZAHRANIČNEJ TLAČE

Paliat. med. liec. boles., 2008, roč. 1 (1): 48–50

Injekčná aplikácia botulotoxínu A do myofasciálnych triggerových bodov: kvalitatívny systematický prehľad

Zdroj: Kok-Yuen H., Kian-Hian T. Botulinum toxin A for myofascial trigger point injection: A qualitative systematic review. *European Journal of Pain* 11, 2007, 519–527.

Botulotoxín je účinný neurotoxín produkovaný baktériou *Clostridium botulinum*. Blokádu uvoľňovania acetylcholínu v nervovo-svalovom spojení spôsobuje svalovú paralýzu. Využíva sa pri viacerých bolestivých stavoch vrátane fokálnej dystónie, spasticity, myofasciálnych bolestivých syndrómov a bolesti hlavy.

Autori uvádzajú systematický prehľad vyhodnocujúci účinnosť botulotoxínu A aplikovaného injekčne do myofasciálnych triggerových bodov v porovnaní s placebom. Využili k tomu údaje z elektronickej databázy Medline, Cochrane Library, Scopus a CINAHL. Ich prieskum nepotvrdil účinnosť injekčnej aplikácie botulotoxínu A do triggerových bodov na redukcii bolesti. Existuje na to viacero vysvetlení.

Po prvé účinná chemodenervácia po podaní botulotoxínu A závisí od zabezpečenia dostatočného množstva botulotoxínu A v oblasti motorického zakončenia. Optimálne množstvo nie je determinované

a je pravdepodobné, že väčšie svaly vyžadujú vyššiu dávku botulotoxínu.

Po druhé je dôležitý objem injekčne podaného preparátu. Botulotoxín ľahko difunduje z miesta aplikácie cez svaly a fascie do okolitých svalov. Injekčné podanie väčšieho objemu botulotoxínu A znamená lepší účinok. Nepotvrdila to však štúdia Wheelera a kol., 2001, kde boli použité dávky botulotoxínu A väčšie ako 200 jednotiek.

Po tretie zaujímavá je vzdialenosť medzi miestom aplikácie botulotoxínu A a motorickým zakončením nervu. Klinická lokalizácia triggerových bodov je dosť nepresná, pri umiestnení ihly čo najbližšie k motorickému zakončeniu nervu môže pomôcť elektromyografia.

Nakoniec flexory a extenzory axiálnych svalov majú antagonistickú funkciu a zabezpečujú postúru. U pacientov s posturálnou abnormalitou môže oslabenie jednej skupiny svalov bez zohľadnenia antagonistov potenciálne zhoršiť poruchu a zvýrazniť bolesť.

Patofyziológia bolesti triggerových bodov nie je celkom objasnená. Ak je excesívne uvoľňovanie acetylcholínu s následnými svalovými zmenami jedinou etiológiou, mala by aplikácia botulotoxínu viesť k úprave symptómov. Iný možný mechanizmus bolesti v triggerových bodoch sa vysvetľuje hyperaktivitou svalového vretienka, hyperaktivitou nervového zakončenia, fokálnou dystóniou alebo psychosomatickým pôvodom.

Súčasný poznatky nepodporujú injekčné podanie botulotoxínu A do triggerových bodov pri myofasciálnych bolestivých syndrómoch. Údaje sú limitované a klinicky heterogénne. Botulotoxín A nemá vyššiu účinnosť ako napr. injekčné aplikácie fyziologického roztoku, lokálneho anestetika alebo dokonca aplikácia suchej ihly do povrchových triggerových bodov, ktoré sa zvyčajne nachádzajú v krčnej, hrudnej a dolnej driekovej oblasti. Cena botulotoxínu je vysoká a je potrebné ďalej sa zamerať na vyhodnocovanie pomeru náklady/účinnosť.

Nesteroidové antiflogistiká môžu chrániť pred Parkinsonovou chorobou

Zdroj: Wahner A.D., Bronstein J.M., Bordelon Y.M., Ritz B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may protect against Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 1836–1842.

Postmortálne štúdie na ľuďoch a na zvieratách poukazujú na aktívnu úlohu procesov neuroinflammácie v patogenéze Parkinsonovej choroby. Po primárnom inzulte environmentálneho alebo genetického pôvodu vedie neuroinflammácia k degenerácii dopaminergných neurónov, čo prispieva k rozvoju neurodegeneratívneho ochorenia – Parkinsonovej choroby (PCh). Epidemiologické údaje tiež podporujú spojitosť medzi neuroinflammáciou a PCh, viaceré štúdie poukazovali na to, že polymorfizmus cytokínov TNF alfa a IL1- beta zvyšuje riziko PCh.

Nesteroidové antiflogistiká (NSA) sú typom imunomodulačnej a protizápalovej látky, ktorá potenciálne chráni pred neurodegeneráciou. Protektívna úloha je biologicky plauzibilná, hoci pochopenie exaktného mechanizmu potenciálne protektívneho efektu NSA ostáva nejasné. NSA môžu účinkovať protizápalovo inhibíciou proinflatórnej cyklooxy-

genázy-enzýmu, ktorý je asociovaný s patogenézou PCh. COX-2 sa vo zvýšenej miere vyskytuje v dopaminergných neurónoch pacientov s PCh aj myších modeloch PCh. NSA môžu tiež chrániť pred reaktívnymi oxidatívnymi časticami, alebo chrániť neuróny pred glutamátom indukovanou toxicitou inhibíciou aktivácie nukleárneho faktoru.

Autori spracovali údaje o 293 pacientoch s idiopatickou PCh a 286 kontrolných subjektoch z Kalifornie. Dotazníky obsahovali otázky o užívaní NSA, rozlišovalo sa užívanie aspirínu a neaspirínových NSA. Ako pravidelní užívatelia boli označení účastníci, ktorí užívali NSA minimálne 1 x týždenne 2 tbl. počas obdobia 1 mesiaca a dlhšie.

Výsledky štúdie ukázali, že NSA pôsobia protektívne voči PCh, so silnejším ochranným účinkom u pravidelných užívateľov neaspirínových NSA. Protektívny efekt bol všeobecne výraznejší u žien,

aspirínové NSA u mužov nevykazovali ochranný vplyv. Presnú kvantifikáciu a individuálne dávky užívaných NSA bude ešte potrebné vyhodnotiť neskôr.

Zistilo sa až o 50 – 60 % nižšie riziko PCh medzi pravidelnými užívateľmi neaspirínových NSA a asi 20 % redukcia PCh u užívateľov aspirínu.

V literatúre sa množia informácie o protektívnej úlohe neaspirínových NSA a možno aj aspirínu v protizápalových dávkach na PCh. Sú potrebné ešte ďalšie štúdie, ktoré budú dizajnované tak, aby bolo možné lepšie pochopiť potencionálny protektívny mechanizmus. Je pravdepodobné, že najúčinnnejšie je užívanie NSA počas určitej životnej epochy alebo v čase pôsobenia poškodzujúceho neurotoxického inzultu. Preto identifikácia najvhodnejšieho časového obdobia na užívanie NSA predstavuje zaujímavý námet do budúcnosti.

Titraciá opioidov pri nádorovej bolesti

Zdroj: Mercadante S. Opioid titration in cancer pain: A critical review. *European Journal of Pain*, Vol. 1, N. 8, Nov. 2007: 823–830.

Nádorové bolesti sa vo väčšine prípadov liečia podľa WHO analgetického rebríčka. Silné opioidy používame vtedy, keď bolesť nereaguje na slabé opioidy alebo je veľmi silná od začiatku. Iniciácia liečby opioidmi je dôležitá a náročná fáza, pri ktorej chceme dosiahnuť starostlivú rovnováhu medzi čo najrýchlejšou kontrolou bolesti a možným rozvojom nežiaducich účinkov. Existujú rôzne situácie, ktoré vyžadujú odlišný prístup. Môže ísť o pacientov, ktorí ešte opioidy neužívali, o pacientov, ktorí nereagujú na slabé opioidy a vyžadujú silné opioidy, alebo pacientov užívajúcich silné opioidy, ktorí s progresiou ochorenia vyžadujú zvyšovanie dávky.

Cieľom článku je kritický pohľad na zásady titracie a skúsenosti s užívaním odlišných opioidov v rôznych aplikačných formách a pri odlišných klinických stavoch.

Titraciá u pacienta neužívajúceho opioidy

Porovnávaná bola stupňovitá liečba podľa odporúčania WHO s liečbou opioidmi ako prvou voľbou. Liečba u oboch skupín bola porovnateľne účinná, hoci skupina liečená opioidmi mala skôr úľavu bolesti, pacienti boli spokojnejší a vyžadovali menej terapeutických zásahov. Avšak častejšie udávali nauzeu. Len 50 % pacientov v kontrolnej skupine potrebovalo silné opioidy v dávkach rovnakých ako pacienti, ktorí užívali opioidy ako liek prvej voľby.

Morfín vo veľmi nízkych dávkach poskytuje u pacientov, ktorí predtým neužívali opioidy viacero výhod vrátane väčšej tolerability počas titracie dávky do dosiahnutia efektívnej analgézie. Praktické je nahraďiť slabé opioidy často užívané na stredne silnú bolesť morfiénom v dávkach ekvivalentných účinku liekov z druhého stupňa rebríčka.

Podľa týchto údajov majú slabé opioidy pri stredne silnej bolesti stále svoju úlohu na druhom stupni analgetického rebríčka. Dávka 60 mg p.o. morfiínu alebo jeho ekvivalentov u pacienta neužívajúceho opioidy môže zabezpečiť silnú analgéziu, ale pravdepodobne indukuje aj trvalejšie nežiaduce účinky. Takéto dávky sú určené pre pacientov, ktorí už užívali opioidy na stredne silnú bolesť, ale nemali dostatočný efekt. Ak chceme preskočiť druhý stupeň WHO rebríčka, titraciu morfiínu a oxykodonu začíname čo najnižšími dávkami. Dávky transdermálneho fentanyl 25 ug/hod. (0,6 mg/deň), korešpondujú s vyšším rozpätím orálneho morfiínu (okolo 60 mg/deň) a neodporúčajú sa podávať pacientom, ktorí ešte opioidy neužívali. V niektorých krajinách sú dostupné náplasti transdermálneho fentanyl 12 ug/

hod., ale chýbajú vedecké údaje o použití tejto dávky. Úvodná dávka transdermálneho fentanyl 0,6 mg/deň bola lepšie tolerovaná u pacientov užívajúcich kodeín, ako u pacientov neužívajúcich opioidy, ktorí museli ukončiť liečbu predčasne v 21 % prípadov.

Titraciá opioidov u pacientov liečených neúspešne slabými opioidmi

Perorálne opioidy

Užívanie morfiínu u pacientov, ktorí predtým užívali slabé opioidy sa riadi nasledujúcim postupom. Preferujeme rýchlo účinkujúci morfín, ktorý má rýchly nástup účinku a predvídateľný efekt. Dávka rýchlo účinkujúceho morfiínu sa podáva každé 4 hodiny a rovnaká dávka sa použije na prelomovú bolesť podľa potreby. Pacienti prechádzajúci zo slabého opioidu zvyčajne začínajú dávkou 10 mg každé 4 hodiny. Odporúča sa záchranná dávka asi 16 % z celkovej dávky užívaného opioidu. Denná dávka morfiínu sa prehodnocuje až do dosiahnutia adekvátnej úľavy. Vrchol plazmatickej koncentrácie sa u rýchlo účinkujúceho morfiínu dosiahne do 1 hodiny po podaní, u morfiínu s riadeným uvoľňovaním je vrchol plazmatickej koncentrácie po 2 – 4 hodinách. Dôležité je zabezpečiť pacientovi adekvátnou dávkou dostatočnú úľavu.

Transdermálne opioidy

Iniciálna dávka transdermálneho fentanyl môže byť u pacientov s nestabilnou bolesťou nedostatočná a tak mnohí pacienti vyžadujú na dosiahnutie kontroly bolesti skoré a časté zvyšovanie dávky. Stabilná plazmatická koncentrácia sa dosahuje neskôr než pri perorálne podávaných opioidoch. Transdermálny fentanyl preto nie je indikovaný na titraciu opioidov a odporúča sa nasadiť vtedy, keď je bolesť kontrolovaná iným opioidom. Jednoduchým riešením môže byť aj zabezpečenie záchrannej medikácie a možnosť jej použitia počas prvých 48 – 72 hodín po aplikácii náplasti. U ambulantných pacientov zvyčajne začíname liečbu fentanylom v dávke 0,6 mg/deň. Ako záchrannú medikáciu používame rýchlo účinkujúci morfín.

Parenterálne opioidy

Opioidy podané parenterálne zabezpečujú v porovnaní s orálnymi a transdermálnymi opioidmi rýchlu a efektívnu plazmatickú koncentráciu. Stabilná dávka býva dosiahnutá za kratší čas. Časový priebeh odzrkadľuje aplikačnú cestu. Po intravenóznom

podaní lieku sa iniciálny efekt dosiahne za 3 minúty a maximum účinku za 30 minút v porovnaní s perorálnym podaním, keď sa iniciálny efekt objaví za 15 – 30 minút a maximum účinku za 45 – 60 minút. Parenterálne opioidy skracujú časový interval potrebný na dosiahnutie adekvátnej úľavy bolesti. Dennú dávku možno ľahko konvertovať na orálnu dávku.

Pacienti užívajúci silné opioidy a vyžadujúci zvýšenie dávky

Orálne a transdermálne opioidy

Pri nedostatočnej úľave bolesti treba zvýšiť dávku stupňovite, čo je o 33 – 50 % každých 24 hodín. Dosiahnutie adekvátnej kontroly bolesti trvá niekoľko dní alebo týždňov.

Urgentná liečba u pacientov so silnou bolesťou

Na rozdiel od väčšiny pacientov s nádorovým ochorením, ktorí majú strednú silu bolesti a vyžadujú jednoduchú a pomalú titraciu, môže sa nádorová bolesť manifestovať ako urgentný stav. Urgentnosť je najčastejšie definovaná na základe intenzity (intenzita 8/10), trvania a progresie v čase. Akútna intenzívna bolesť vyžaduje rýchle podanie silných analgetík a agresívnu liečbu, ktorá sa odlišuje od postupu pri chronickej liečbe. V týchto prípadoch je vhodné využiť na titraciu opioidov čo najrýchlejšiu metódu, a to intravenózne podanie. Titraciá intravenózne podaným morfiénom zabezpečí rýchlu a dostatočnú úľavu bolesti a tiež informáciu o potrebnom množstve opioidu na ďalšiu liečbu.

Použitie lipofilného lieku, akým je fentanyl, dovoľuje rýchlejšiu titraciu, keďže vrcholové plazmatické hladiny a prechod cez hematoencefalickú bariéru sa uskutoční skôr. Intravenózne fentanyl sa podával pri urgentných situáciách ako bolus asi počas 10 sekúnd, podľa 4-stupňového protokolu, začína sa 10 % ekvivalentnej dávky intravenózneho morfiínu (použitím pomeru 1:100). Všetci pacienti reagovali dobre v intervale do 11 minút s priemernou dávkou intravenózneho fentanyl 2,14 mg.

Akútna nádorová bolesť bola liečená aj fentanylom podávaným kontinuálnou intravenóznou infúziou, potom bola liečba zmenená na transdermálny fentanyl v dávkach ekvivalentných dávkam pri kontinuálnej intravenózne infúzii, až kým sa dosiahla stabilná úľava bolesti. Infúzna rýchlosť sa znižovala o 50 % nasledujúcich 6 hodín po aplikácii fentanylovej náplaste a ukončila sa po ďalších 6 hodinách. Na

požiadanie bola možnosť podať bolusy intravenózneho fentanylu počas prvých 24 hodín po aplikácii náplasti. Táto štúdia poukázala na možnú konverziu z intravenózneho na transdermálny fentanyl použitím pomeru 1:1 a dvojstupňovým vysadzovaním intravenózneho infúzie počas 12 hodín.

Záver

Využívanie trojstupňového rebríčka pri užívaní analgetík je súborom princípov, ale nie rigidným protokolom. Umožňuje flexibilne zvoliť liek aj aplikačnú formu. Bezpečnou a efektívnou metódou na zistenie

potrebnej dávky je titrácia morfinu. U pacientov, ktorí užívali opioidy na stredne silnú bolesť, môže úvodná dávka 60 mg perorálneho morfinu a jeho ekvivalentov zabezpečiť efektívnu kontrolu bolesti do 24 – 48 hodín. Odporúča sa striktné sledovanie pacienta a časté prehodnocovanie dávky. Takéto iniciálne dávky morfinu alebo ekvivalentných opioidov ako je transdermálny fentanyl, nie sú vhodné pre pacientov, ktorí neužívali opioidy. Titráciu u nich začíname nižšími dávkami morfinu.

Pri zvýraznení bolesti v priebehu ochorenia sa odporúča zvyšovanie dávky opioidov o 30 – 50 %, s prihliadnutím na výskyt vedľajších účinkov.

Nepriaznivý pomer analgézie a nežiaducich účinkov vyžaduje starostlivé prehodnotenie liečby a bolestivého stavu.

U pacientov so silnou urgentnou bolesťou je vhodné podanie intravenózneho morfinu titrovaného do dosiahnutia účinku.

MUDr. Hedviga Jakubíková

Neurologická klinika FNsP J. A. Reimana
Hollého 14, 080 01 Prešov
e-mail: hjakub@gmail.com

SOLEN

MEDICAL EDUCATION

VÁŠ PARTNER V MEDICÍNSKOM VZDELÁVANÍ

KONGRESY A SEMINÁRE 2008

PEDIATRIA PRE PRAX – 48. PEDIATRICKÉ DNI

Bratislava, City Hotel Bratislava

24. – 25. apríl 2008

MEDICÍNA PRE PRAX

– KONGRES LEKÁROV PRVÉHO KONTAKTU

Bratislava, City Hotel Bratislava

5. – 6. september 2008

BRATISLAVSKÉ ONKOLOGICKÉ DNI

Bratislava, Holiday Inn

1. – 3. október 2008

PSYCHIATRIA PRE PRAX – SYMPÓZIUM PSYCHIATROV

Senec, Hotel Senec

17. – 18. október 2008

SYMPÓZIUM PRAKTICKEJ NEUROLÓGIE

– NEUROLÓGIA PRE PRAX

Vyhne, Hotel Sitno

23. – 25. október 2008

www.solen.sk