

Neuropatická bolesť – nové trendy vo farmakoterapii

MUDr. Ľubomíra Nemčíková

Národný onkologický ústav, Bratislava

Neuropatická bolesť je zapríčinená poškodením alebo dysfunkciou centrálného a periférneho nervového systému. Predstavuje heterogénnu skupinu bolestivých stavov s rozdielnou etiológiou, lokalizáciou anatomickej lézie a patofyziologickými mechanizmami. Prevalencia sa udáva 2 – 3 %. Konvenčné delenie neuropatickej bolesti na centrálnu a periférnu je založené na lokalizácii iniciálnej lézie s podskupinami podľa etiológie. V súčasnosti rastie požiadavka na vypracovanie novej klasifikácie založenej na patofyziologických mechanizmoch, ktorá by napomáhala pri určovaní stratégie liečby. Diagnóza neuropatickej bolesti je založená hlavne na anamnestických údajoch a podrobnom fyzikálnom a neurologickom vyšetrení. Liečba zostáva i napriek významným pokrokom v poznaní patofyziologických mechanizmoch veľkým problémom.

Kľúčové slová: neuropatická bolesť, klasifikácia, patofyziologické mechanizmy, farmakoterapia.

Neuropathic pain – new trends of pharmacotherapy

Neuropathic pain is caused by damage or dysfunction of central and peripheral nervous system. It represents various pain conditions of different etiology, localization of anatomical lesion and patophysiological mechanisms. Prevalence is around 2 – 3 %. Conventional classification of neuropathic pain (NP) distinguishing central and peripheral pain is based on anatomical localisation of initiating lesion with an etiological sub-classification. But in this time the new classification based on pathophysiological mechanisms is needed to serve as target for medical pain management. The diagnosis of neuropathic pain is based primarily on the patient's history and detailed physical and neurological examination. The management of neuropathic pain remains difficult problem despite the great progress in the understanding of patophysiological mechanisms.

Key words: neuropathic pain, classification, patophysiological mechanisms, pharmacotherapy.

Paliat. med. liec. boles., 2011, 4(2): 46–50

Neuropatická (neurogénna) bolesť je definovaná ako bolesť, ktorá je zapríčinená primárnym poškodením alebo dysfunkciou periférneho alebo centrálného nervového systému (*International Association of the Study of Pain* – IASP). Uvedená definícia však nešpecifikuje bližšie pojem dysfunkcie a zdôrazňuje význam anatomickej lokalizácie lézie, ktorá však nie je rozhodujúca pre vznik neuropatickej bolesti (1).

Neuropatická bolesť postihuje 2 – 3 % bežnej populácie (2). Predpokladá sa však omnoho vyšší výskyt, keďže je často súčasťou mnohých závažných ochorení ako sú napr. nádory. Viac ako 40 % onkologických pacientov udávajúcich bolesť má neuropatický komponent bolesti, z toho asi 9 % má čistú neuropatickú bolesť. S novými agresívnymi režimami protinádorovej liečby stúpa incidencia a závažnosť neurotoxických prejavov, ktoré limitujú ďalšie podávanie liečby. V ich pokročilom štádiu môže byť neuropatická zložka prehliadnutá alebo prekrytá inými prejavmi ochorenia, prípadne iným typom bolesti.

Etiopatogenéza neuropatickej bolesti u pacientov s nádorovým ochorením je multifaktoriálna, okrem mechanických faktorov sa uplatňujú i ďalšie faktory ako sú zápalové, imunitné, infekč-

né, toxické a vaskulárne. Na vzniku neuropatickej nádorovej bolesti sa podieľa:

- priame poškodenie nervu tumorom (tlak, infiltrácia),
- nádorová liečba: neurotoxicita cytostatík, postradiačné zmeny, pooperačné (mastektómia, torakotómia, amputácia),
- abnormálna reakcia autoimunitného systému s rozvojom paraneoplastických syndrómov.

Klasifikácia neuropatickej bolesti

V súčasnosti chýba jednotný a všeobecne akceptovateľný systém klasifikácie neuropatickej bolesti. Súvisí to s komplexnosťou patofyziologických mechanizmov, multifaktoriálnou etiopatogenézou a značnou heterogenitou tejto chorobnej jednotky. V súčasnosti je stále používaná klasifikácia založená na anatomickej distribúcii a predpokladanej etiológii neuropatie. S rozširovaním poznatkov o neuropatickej bolesti však silnie požiadavka na vypracovanie novej klasifikácie, ktorá by zohľadňovala základné patofyziologické mechanizmy a napomáhala pri výbere vhodných terapeutických postupov.

Podľa miesta primárneho poškodenia sa neuropatická bolesť klasifikuje na periférnu

a centrálnu. V klinickej praxi sa často termínom neuropatická označuje bolesť pri postihnutí periférneho nervového systému, bolesti centrálného pôvodu sa označujú ako centrálné neurogénne.

Patofyziologické mechanizmy

Patofyziologické mechanizmy nie sú doteraz dostatočne objasnené. Predpokladá sa účasť viacerých mechanizmov na periférnej i centrálnej úrovni, spoločným menovateľom je neuronálna excitabilita.

Periférne mechanizmy

Z periférnych mechanizmov sa za významné považujú *periférna senzitivácia* a *abnormálna ektopická aktivita*. Významnú úlohu zohráva najmä zvýšená expresivita sodíkových kanálov v priebehu poškodených nervových vlákien, neurónov a v gangliách zadných rohov. Ich aktivácia vedie k zníženiu prahu pre generovanie akčného potenciálu a zvýšeniu citlivosti poškodených periférnych nervov na rôzne i podprahové nebolestivé podnety. Výsledkom je vznik spontánnej ektopickej aktivity v priebehu poškodeného nervu. Na udržiavaní bolestivých vnemov sa podieľajú i abnormálne spoje medzi

príslahlými, funkčne rozdielnymi axónmi (*efapsie*). Spojie medzi senzoričnými a sympatickými vláknami spolu so zvýšenými hladinami cirkulujúcich katecholamínov a adrenergických receptorov sa podieľajú na vzniku sympatikom udržovanej bolesti.

Centrálné mechanizmy

Poškodenie periférnych nervov môže viesť k funkčným a anatomickým zmenám i v centrálnom nervovom systéme (CNS), hlavne v oblasti zadných rohov miechy a talamu, ktoré vedú k rozvoju chronickej neuropatickej bolesti. Významnú úlohu tu zohráva plasticita CNS. Abnormálna nocicepčná aferentácia vyvoláva zvýšenú a prolongovanú excitabilitu neurónov v oblasti zadných rohov miechy (*centrálna senzitivizácia*). Na jej vzniku sa podieľajú NMDA receptory, ktorých aktivácia vedie k otváraní iónových kanálov. Nocicepčná aktivita je udržiavaná i v dôsledku zníženej aktivity descendných inhibičných systémov (3) a aktivácii gliálnych buniek, hlavne mikroglie, ktorá uvoľňuje pronociceptívne cytokíny a udržiava tak nociceptívnu transmisu (4).

Funkčné a morfológické zmeny v zadných rohoch miechy sa klinicky prejavujú zvýšenou, resp. abnormálnou citlivosťou v danej inervačnej oblasti (*hyperestézia*, *hyperpatia*, *allodýnia*), pretrvávajúcim bolesťou a rozšírením veľkosti perceptivej oblasti – sekundárna *hyperalgie*.

Klinický obraz

Klinický obraz pri neuropatickej bolesti je veľmi pestrý v závislosti od príčiny, lokalizácie lézie, pridružených ochorení a genetických faktorov. Typ a stupeň postihnutia sa v dôsledku dynamiky centrálnych mechanizmov môže meniť.

Bolestivý vnem je prejavom postihnutia tenkých vlákien A delta a C. Poškodenie tenkých vlákien je možné overiť vyšetrením termickej a algickej citlivosti (5). Bolesť môže byť trvalá alebo paroxysmálna, lokalizovaná alebo postihovať väčšie oblasti (*pančuchovitý* typ). Vzniká spontánne alebo ju možno vyvolať dotyk, prípadne iným spúšťacím mechanizmom, a to i z nebolestivých oblastí. Stimulom evokovaná bolesť je najčastejším príznakom lézie periférneho nervu, prejavuje sa *hyperestéziou* alebo *allodýniou* (6). Intenzita bolesti je často neúmerne rozsahu poškodenia, môže sa zvýrazniť v nočných hodinách.

Poruchy citlivosti môžu byť pozitívne alebo negatívne. Negatívne sú prejavom zníženej alebo chýbajúcej citlivosti na jednotlivé podnety

Tabuľka 1. Klasifikácia senzitivných porúch

Negatívne príznaky		Pozitívne príznaky	
hypestézia	znížená citlivosť v danej oblasti	dysestézie	abnormálne, nepríjemné až bolestivé pocity
anestézia	necitlivosť v inervačnej oblasti poškodeného nervu	parestézie	abnormálne senzitivné pocity rôzneho charakteru, nebolestivé
		hyperalgie	zvýšená citlivosť na bolestivý podnet
		hyperpatia	zvýšená odpoveď na bolestivý vnem
		allodýnia	bolestivé vnímanie nebolestivého podnetu
		sumácia	zvyšovanie intenzity bolesti po opakovaní podnetu
		„after sensation“	pretrvávajúca bolesť aj po skončení bolestivého podnetu

– *hypestézia* až *anestézia*. Medzi pozitívne patrí *hyperestézia*, *hyperalgie*, *hyperpatia*. Sú často spojené so senzoričnými fenoménmi ako sú *parestézie* a *dysestézie* (tabuľka 1). Rozsah bolesti i poruchy citlivosti môžu presahovať hranice inervačnej oblasti poškodeného nervu. Okrem bolesti a poruchy citlivosti sú prítomné motorické poruchy (*atrofia svalov*, *slabosť*) a autonómne (opuchy, trofické zmeny, poruchy prekrvenia, *hyper-* alebo *hypohydrosis* kože).

Vyšetrenie

Podrobná anamnéza, hlavne anamnéza bolesti, predstavuje základ pre stanovenie správnej diagnózy a určenie vhodného terapeutického postupu. Pre získanie čo najpodrobnejších informácií je vhodné použiť stupnice, resp. dotazníky určené pre neuropatickú bolesť (7).

Uvedené skríningové metódy umožňujú stanoviť pravdepodobnosť neuropatickej zložky bolesti, napomáhajú diferencovať neuropatickú bolesť od nocicepčnej. Intenzitu bolesti možno hodnotiť pomocou jednoduchých stupníc – numerickej alebo vizuálnej analógovej stupnice. Slúžia zároveň i na sledovanie účinnosti terapie.

Okrem základného vyšetrenia je potrebné neurologické vyšetrenie so zameraním na poruchy motoriky a jednotlivých typov citlivosti. Dôležité je porovnanie nálezov v postihnutej a zdravej oblasti. Hodnotia sa sprievodné príznaky, najmä autonómne poruchy, ale i mimika tváre, pohyby končatín a správanie pacienta pri aplikácii jednotlivých podnetov.

Laboratórne vyšetrenia môžu potvrdiť pracovnú diagnózu stanovenú na základe anamnestických údajov a vstupného vyšetrenia a potvrdiť, resp. odhaliť príčinu bolesti. Dôležitá je korelácia medzi klinickým nálezom a výsledkom pomocných vyšetrení. Platí to najmä pre starších a onkologických pacientov, kde je značná ko-

morbidita a predpoklad spoluúčasti viacerých faktorov.

Zobrazovacie techniky poskytujú informácie o patologických zmenách v oblasti kostných a mäkkých štruktúr (RTG, CT, NMR). EMG vyšetrenie pomáha určiť typ, závažnosť a rozsah funkčného postihnutia periférneho nervu, neobjektívuje však izolované postihnutie tenkých nemyelinizovaných vlákien A delta a C. Presnejšie údaje o postihnutí nocicepčných vlákien poskytuje mikroneurografia, ktorá je však časovo, finančne i odborne náročnejšia. Biopsia nervu je nepriekazná pre tenké vlákna, vhodnejšia je kožná biopsia, pri ktorej sa meria denzita intraepidermálnych nervových vlákien A delta a C. Diagnóza môže byť doplnená farmakologickými testami (blokáda nervu, tiopentalový test a pod.). Laserom evokované potenciály (LEPs) umožňujú selektívnu excitáciu voľných nervových zakončení C a A delta v povrchových vrstvách kože, prístrojom však disponuje len málo pracovísk v Európe.

Periférne neuropatické syndrómy

Vznikajú pri léziách periférneho nervového systému. Neuropatická bolesť môže mať akútny alebo chronický priebeh, môže pretrvávajúť i po vyliečení základného ochorenia. Vzniká hneď po poškodení nervu, keď je často kombinovaná so somatickou bolesťou, alebo s odstupom času. Prejavuje sa ako nepríjemná, páliava až elektrizujúca bolesť. Objavuje sa spontánne alebo po stimulácii pohybom, dotyk. Môže sa zvýrazniť po fyzickej námahe alebo psychickom strese. Je sprevádzaná senzitivnými a motorickými poruchami v inervačnej oblasti daného nervu.

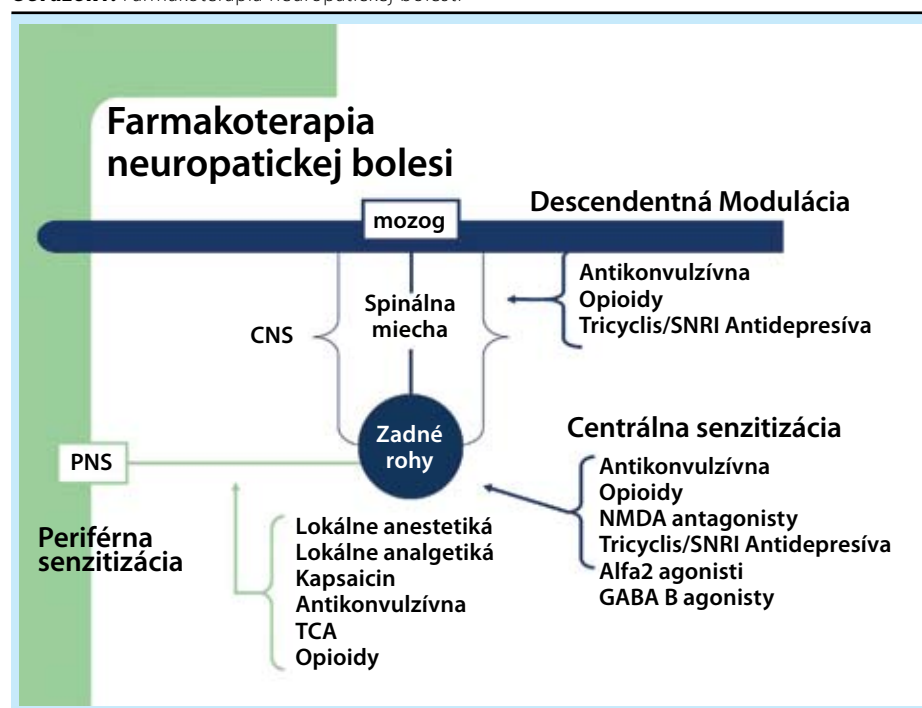
Symetrické polyneuropatie sú prejavom difúzneho postihnutia periférnych nervov. Sú charakteristické *parestéziami*, *dysestéziami* a bolesťou na horných a dolných končatinách s výraznejším postihnutím akrálne. Častá je nočná

Tabuľka 2. Stupne neuropatie a neuropatickej bolesti. Kritériá podľa NCICTAE (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events)

Vedľajšie prejavy	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4
Bolesť	Mierna, neinterferuje s funkciou	Stredne silná interferuje s funkciou, nie s DA	Silná bolesť, interferuje s DA	Nezniesiteľná, invalidizujúca
Neuropatia motorická	Asymptomatická Mierna slabosť pri vyšetrení	Symptomatická slabosť, interferuje s funkciou, nie s DA	Slabosť interferuje s DA	Život ohrozujúca (až paralýza)
Neuropatia senzitívna	Asymptomatická Strata reflexov, parestézie, neinterferuje s funkciou	Poruchy citlivosti, parestézie interferuje s funkciou, nie s DA	porucha citlivosti, interferuje s DA	Invalidizujúca (disabling)

DA: denné aktivity

Obrázok 1. Farmakoterapia neuropatickej bolesti



akcentácia. Prítomné sú atrofie svalov, poruchy citlivosti pančuchového typu so znížením, prípadne vymiznutím reflexov. Senzitívne i motorické zmeny sú bilaterálne, symetrické.

Pri **asymetrických neuropatiách** sú motorické i senzitívne poruchy v inervačnej oblasti poškodeného nervu. Náhla, krátkotrvajúca, intenzívna až elektrizujúca bolesť je základnou črtou neuralgií. Vzniká spontánne alebo provokáciou pohybom alebo dotykem spúšťacích bodov. Charakteristický je záchvatový charakter. V období medzi záchvatmi je pacient bez bolesti. Pri sekundárnej neuralgii sú prítomné poruchy citlivosti, bolesť pretrváva i medzi atakmi. V skupine pooperačných bolestí zaujímajú bolesti po amputácii končatiny osobitné postavenie. Na ich vzniku a udržiavaní sa podieľajú periférne i centrálné mechanizmy. Algický vzorec je často kombináciou dvoch typov bolesti – bolesti

v jazve a fantómovej bolesťou pociťovanou v oblasti amputovanej končatiny.

Sympatikové bolestivé stavy predstavujú z hľadiska etiológie veľmi heterogénnu skupinu s podobným klinickým obrazom. Charakteristický je nepomer medzi noxou a závažnosťou klinických príznakov – ich trvaním, intenzitou a rozsahom. Okrem motorických a senzitívnych porúch sú prítomné výrazné autonómne poruchy – edémy, poruchy prekrvenia a trofiky. V patogenéze sa významná úloha pripisovala dysfunkcii sympatikového nervového systému (8).

Najčastejšie bolestivé neuropatie v onkológii

U pacientov s nádorovým ochorením je najčastejším typom neuropatickej bolesti mononeuropatia, radikulopatia alebo plexopatia

zapríčinená priamou inváziou tumoru alebo liečbou (chirurgická, postradiačná) a polyneuropatia súvisiaca s neurotoxickým účinkom chemoterapie (9).

Postihnutie plexov (plexopatie)

Brachiálny a lumbosakrálny plexus môžu byť postihnuté priamym alebo metastatickým šírením tumoru alebo rádiáciou. Pri postradiačných plexopatiách dominujú motorické a senzitívne poruchy (parestézie, slabosť), ktoré sa objavujú s niekoľkomesačným až ročným odstupom od ukončenia rádioterapie. Bolesť sa objavuje neskôršie, v porovnaní s tumoróznou léziou plexov, je miernejšia, s pomalou progresiou. Incidencia sa zvyšuje s dávkou žiarenia, pri súčasnom podávaní chemoterapie sa môže objaviť i pri nižších dávkach. Častejšie býva postihnutý brachiálny plexus, prevažuje distálne postihnutie končatiny. Akútna postradiačná lézia plexov, hlavne brachiálneho, je vzácna. Najčastejšie ide o koincidenciu s ischemickou léziou (arteria subclavia). Na postradiačných léziách sa okrem priameho poškodenia nervov (demyelinizácia) a postradiačnej fibrózy podieľajú i zmeny v oblasti vasa nervorum. Pri tumoróznej lézii plexov dominuje rýchlo progredujúca bolesť, často páľivá, vystreľujúca (10). Môže byť prvým príznakom recidívy ochorenia. Pri šírení kranálne s postihnutím krčných spinálnych nervov alebo koreňov môže byť prítomný Hornerov syndróm.

Polyneuropatie

Postihnutie periférnych nervov je najčastejšie pri podávaní vinka-alkaloidov, platiny, ifosfamid, taxanov, suraminu, dolostatinu, talidomidu, bortemidu. Menej časté sú pri antimetabolitoch ako je 5-fluorouracil (11). Toxicita je viazaná na dávku. Riziko vzniku, resp. závažnosti zvyšujú niektoré ochorenia ako diabetes mellitus, cievne ochorenia, malnutricia, hypothyreóza, ďalej kombinácia cytostatík a súčasné podávanie iných, potencionalne neurotoxických liekov ako je napr. ciprofloxacín, gentamycín, fenytoín a statíny. Najčastejšie ide o distálny typ polyneuropatie zapríčinený blokádou axonálneho transportu. Pri cisplatine dochádza k senzorickej axonálnej degenerácii v oblasti ganglií zadných rohov (12). Toxicita súvisí pravdepodobne s ovplyvnením syntézy bielkovín a naviazaním cisplatiny na mikrotubuly. Novšia generácia taxánov – paklitaxel a docetaxel vyvolávajú zväčša len ľahkú senzorickejšiu polyneuropatiu. Podávanie vinka-alkaloidov vedie zväčša k reverzibilnej distálnej polyneuropatii, ktorá sa môže manifestovať výraznou slabosťou hlavne DK. Suramin a naptylurea zapríčiňujú distálnu axonálnu polyneu-

Tabuľka 3. Odporúčania IASP pre liečbu neuropatickej bolesti

I. línia	ligandy kalciových kanálov $\alpha 2\text{-}\delta$ (gabapentin, pregabalin) TCA: (amitriptylin, nortriptylin, desipramin) SNRI (duloxetin, venlafaxin) topický lidokain
II. línia	tramadol, SR formy silných opioidov (oxykodón, morfin, metadon) samotné alebo v kombinácii s liekmi I. línie
III. línia	karbamazepin, lamotrigín, oxkarbazepin, topiramát, kyselina valproová, bupropion, citalopram, mexiletin, NMDA antagonisty, topicky kapsaicín

ropatiu, popísané sú i demyelinizačné lézie so známami akútnej zápalovej demyelinizačnej neuropatie. Vzácné môže podávanie vysokých dávok arabinosidov zapríčiniť demyelinizačnú neuropatiu. Pri rozhodovaní o ďalšej liečbe treba určiť stupeň závažnosti, na čo slúžia rôzne stupnice (tabuľka 2).

Paraneoplastické neuropatie sa vyskytujú pri solídnych tumoroch i hematologických malignitách. 60 – 75 % pacientov s paraneoplastickými neuromuskulárnymi prejavmi má malobunkový karcinóm. Z ďalších malignít sú uvádzané karcinómy prsníka, prostaty, vaječníkov, thymómy, lymfómy. 10 – 15 % pacientov s polyneuropatiou má paraneoplastickú neuropatiu. Najčastejšie ide o senzorické alebo senzomotorické neuropatie. Čisté motorické neuropatie sú menej časté. Incidencia závisí od typu tumoru a metód detekcie, pri EMG vyšetrení má neuropatiu potvrdenú 30 – 40 %. Paraneoplastická neuropatia sa môže objaviť niekoľko mesiacov až rokov pred stanovením diagnózy karcinómu. Môže rýchlo progredovať kontinuálne alebo v relapsoch. Paraneoplastické neuropatie, ktoré vznikajú v priebehu ochorenia, majú ľahší priebeh.

Centrálna bolesť

Je definovaná ako bolesť zapríčinená poškodením alebo dysfunkciou centrálneho nervového systému. Predstavuje heterogénnu skupinu s rozdielnou etiopatogenezou, lokalizáciou lézií a klinickým obrazom. Klasifikácia centrálnej neuropatickej bolesti je založená na lokalizácii a príčine primárneho poškodenia. Vzniká zväčša po časovom odstupe od vzniku lézie. Distribúcia bolesti závisí od lokalizácie centrálnej lézie. Kvalita je menlivá, často páľavá, štipavá, pichavá ťahavá. Charakteristická je prítomnosť viacerých kvalít bolesti. Vzniká spontánne alebo po provokácii. Môžu sa objavovať svalové kŕče, ktoré akcentujú bolesť. Prítomné sú senzitivné, motorické abnormality a autonómne poruchy v danej oblasti.

Tabuľka 4. Lieky I. línie (adjuvanciá)

Liekové skupiny	Iniciálna dávka	Účinná dávka
Tricyklické antidepresíva		
amitriptylin	10 – 25 mg na noc	50 – 150 na noc
nortriptylin	10 – 25 mg na noc	50 – 150
SSNRI		
duloxetin	60 mg denne	60 mg
venlafaxin	50 – 75 mg	150 – 375 mg
Antikonvulzíva		
Gabapentin	100 – 300 mg	900 – 3 600 mg
Pregabalin	75 mg	300 – 600 mg
Karbamazepin	200 – 400 mg	600 – 1 600 mg
Topiramát	25 mg	100 – 200 mg
M. Guthrie-Lewis a spol., Formulary, 2005, Vol. 40		

Terapia

Neuropatická bolesť, hlavne centrálna, predstavuje značný terapeutický problém. Účinnosť liečby závisí od včasnej diagnostiky a začatia liečby, poznania patofyziologických mechanizmov podieľajúcich sa na vzniku a udržovaní bolesti, výberu vhodného prípravku a využitia i alternatívnych, nefarmakologických postupov.

Farmakoterapia

Nové poznatky o patofyziologických mechanizmoch bolesti ako i farmakológii mnohých liekov v posledných rokoch významne zmenili pohľad na liečbu neuropatickej bolesti. Od empirických postupov sa prechádza na postupy zohľadňujúce základné mechanizmy bolesti. Na základe vyhodnotenia systematických prehľadov literatúry, randomizovaných klinických štúdií vypracovala Medzinárodná asociácia pre štúdium bolesti (IASP) v r. 2007 odporúčania pre liečbu neuropatickej bolesti (13).

Primárnymi liekmi pre oba typy neuropatickej bolesti (lieky I. línie) sú adjuvanciá: najmä antidepresíva a antikonvulzíva. Mnohé z nich ovplyvňujú bolesť rôznymi mechanizmami na viacerých úrovniach. Analgetický efekt sa často dosiahne až kombináciou liekov s rozdielnymi mechanizmami účinku z tej istej (kombinácia antikonvulzív) alebo rozdielnej liekovej skupiny (antikonvulzíva, antidepresíva a pod.). Liečbu je potrebné začať včas jedným prípravkom v nižších dávkach a postupne titrovať podľa analgetického efektu a nežiaducich účinkov.

Antikonvulzíva sú liekmi prvej voľby hlavne pri lancinujúcich a paroxysmálnych bolestiach. Na modulácii bolesti sa podieľajú viaceré mechanizmy ako je ovplyvnenie excitačných a inhibičných systémov, ovplyvnenie spontánnej aktivity v periférnych nervoch a centrálnej senzitivizácie (14).

Karbamazepin bol prvým antikonvulzívom, ktorý bol v r. 1960 použitý v liečbe neuralgie trojklaného nervu. V posledných rokoch sa objavujú nové bezpečnejšie analgetiká s porovnateľnou analgetickou účinnosťou. Antikonvulzívm III. generácie gabapentin dobrou znášanlivosťou, nízkym výskytom nežiaducich účinkov a širokým rozpätím terapeutických dávok zmenil pozíciu karbamazepinu a v súčasnosti sa považuje za liek prvej voľby. Ide o cyklický analóg GABA, ktorého efekt však nie je viazaný na interakciu s GABA receptormi. Väzbou na alfa-2-delta podjednotku napäťových kalciových kanálov blokuje uvoľňovanie excitačných neurotransmiterov. Zmierňuje tým hyperalgiu a alodýniu. Iniciálna dávka je 300 mg na noc, titruje sa každých 3 – 7 dní o 300 mg do maximálnej dávky s 1 600 – 2 400/deň. Uvádzané sú i vyššie dávky – 3 600 mg. Pregabalin má podobný farmakologický profil ako gabapentin, blokuje alfa-2-delta podjednotku kalciových kanálov. Má však silnejšiu väzbu na kalciové kanály a lineárnu farmakokinetiku s menšími interindividuálnymi variáciami a možnosťou rýchlejšej titrácie dávky. Denné dávky sú v rozmedzí 300 – 600 mg podávaných v 12-hodinových intervaloch.

Antidepresíva

Indikáciou je hlavne stála neuropatická bolesť (polyneuropatie) a centrálna neurogénna bolesť. Analgetický účinok nie je závislý od antidepresívneho, dosahuje sa zväčša pri nižších dávkach. Za základný mechanizmus sa považuje spätné vychytávanie noradrenalinu a serotonínu – neurotransmiterov, ktoré sú mediátormi zostupných inhibičných dráh. Pôsobia pravdepodobne i cez blokádu napäťových sodíkových kanálov, alfa-adrenergných a NMDA receptov a modifikáciu endogénneho opioidného systému.

Najúčinnejšie sú *tricyklické antidepresíva* (TCA). Ich nevýhodou sú závažné nežiaduce účinky,

hlavne cholinergné, ako suchosť v ústach, somnolencia, poruchy pamäti, zmätenosť, obšipácia, retencia moču, ortostatická hypotenzia a arytmia. Amitriptylin patrí k liekom prvej voľby, vzhľadom na závažnejšie nežiaduce účinky hlavne u starších pacientov sú preferované sekundárne amíny (nortriptylin a desipramin) (15).

Duloxetin a venlafaxin sú nové inhibítory spätného vychytávania noradrenalinu a serotoninu (SNRI). Anticholinergný efekt je menej výrazný v porovnaní s TCA, z nežiaducich účinkov sú najčastejšie gastrointestinálne, nespavosť, agitovanosť, somnolencia. Duloxetin je jediným liekom z tejto skupiny určenej na ovplyvnenie neuropatickej bolesti, a to zatiaľ len pri diabetickej polyneuropatii. Metabolizuje sa cez cytochróm P-450 1A2 a 2D6, čo môže viesť k interakciám s inými liekmi (cimetidin, paroxetin, TCA, fenotiaziny a pod.)

Pri SSRI s priaznivejším profilom nežiaducich účinkov sa významnejší analgetický účinok nepotvrdil.

Analgetiká

Neopoidné analgetiká nezohrávajú v liečbe neuropatickej bolesti významnejšiu úlohu. Môžu sa uplatniť pri zápalovom procese. Protizápalový účinok sa uplatňuje pri vyšších dávkach ako analgetický, čím sa zvyšuje riziko vzniku závažných nežiaducich účinkov. Podávanie opioidov sa dlhé roky považovalo za kontroverzné. Štúdie realizované v posledných rokoch však potvrdili ich účinnosť aj pri neuropatickej bolesti. Približne u 30 % pacientov je efekt dostatočný, u 1/3 pacientov bol efekt čiastočný.

Analgetický efekt opioidov sa zväčša dosahuje pri vyšších dávkach, čím sa na druhej strane zvyšuje riziko vzniku závažných nežiaducich účinkov. Intratekálne podávanie vedie k výraznejšej, od dávky závislej inhibícii nocicepčnej odpovede v porovnaní so systémovým podávaním. Efekt bol preukázaný pri podávaní tramadolu, oxykodonu (16), buprenorfinu a fentanyl. Liečba sa odporúča až po zlyhaní iných farmakologických (lieky I. línie) i nefarmakologických postupov.

Lokálne anestetiká ovplyvňujú ekto- a neuropatickú aktivitu neurónov blokádou napäťových sodíkových kanálov. Intravenózne podávaný lidokain v dávke 1 – 5 mg/kg hmotnosti je účinný v potlačení spontánnej bolesti a mechanickej alodýnie pri periférnych léziách rôznej etiológie.

Kortikoidy sú účinné najmä pri kompresívnych syndrómoch. Možno ich podávať dlhodobjšie

v nižších dávkach. Krátkotrvajúce podávanie vyšších dávok je vhodné pri akútnej neuropatickej bolesti alebo bolesti spojenjej s edémom.

Blokátory NMDA receptorov znižujú hypersenzitivitu neurónov v oblasti zadných rohov miechy. V kombinácii s opioidmi pôsobia synergicky. Najpoužívanejším je ketamín, ktorý sa pri subanestetických dávkach nekompetitívne viaže na NMDA receptory. Efekt bol popísaný i pri dextromorfane a amantadine. Analgetický účinok klonidínu (**alfa-2 agonista**) je vyvolaný stimuláciou cholinergných neurónov v spinálnej mieche. Môže byť podávaný orálne, transdermálne a spinálne. Spinálne podávanie v kombinácii s opioidmi je vhodné hlavne u onkologických pacientov s neutišiteľnou neuropatickou bolesťou. Z nežiaducich účinkov je najčastejšia sedácia a hypotenzia. **Gaba-B agonista** baclofen patrí do skupiny myorelaxancií. Je vhodný najmä pri centrálnej bolesti spojenjej so spasticitou.

Lokálna liečba je indikovaná pri lokalizovanej neuropatickej bolesti, najčastejšie pri postherpetickej neuralgii, radikulopatiách a mononeuropatiách. V dôsledku minimálnej systémovej absorpcie sa významne redukuje nežiaduce účinky, čo je výhodné hlavne u starších pacientov. Výhodou je i komfortná aplikácia bez potreby titrácie. Možno ich aplikovať vo forme sprejov, masť a náplastí. Náplast **s vysokokoncentrovaným 8 % kapsaicínom** predstavuje nový cielenejší prístup v liečbe lokalizovanej neuropatickej bolesti. Liek sa uvoľňuje po jednorazovej lokálnej aplikácii na mieste bolesti, pôsobí cestou ovplyvnenia nociceptívnych receptorov TRPV-1. Zasahuje do kauzálnych štruktúr podieľajúcich sa na vzniku neuropatickej bolesti. Zatiaľ čo nízke koncentrácie kapsaicínu receptor dráždia a vyvolávajú silnú bolestivú reakciu, vysokokoncentrovaný kapsaicín spôsobí dočasnú **desenzitizáciu nociceptorov**, ktorá **pretrváva po dobu 12 – 16 týždňov**. Vzhľadom na to, že sa aplikačný systém prikladá na miesto bolesti len na 30 – 60 minút, sú sérové hladiny lieku minimálne. V porovnaní s perorálnymi liekmi prakticky **odpadajú riziká liekových interakcií**. Nežiaduce účinky sú minimalizované len na lokálnu reakciu v mieste aplikácie. 5 % lidokain je vhodný pri akútnej i refraktérnej neuropatickej bolesti, pri mechanickej alodýnii a paroxyzmálnej bolesti (17). Jeho výhodou je, že nevyvoláva iniciálnu bolesť.

Záver

Neuropatická bolesť i napriek významným pokrokom klinického výskumu zostáva stále

terapeutickým problémom. Jedným z dôvodov zlyhávania liečby je značná variabilita klinických stavov s rozdielnou etiopatogenézou a účasť viacerých mechanizmov, ktoré sa podieľajú na vzniku tohto typu bolesti. Parciálny efekt sa dosahuje približne len u 40 – 60 % pacientov. Ukázalo sa, že symptómy samotné nie sú dostatočne preukazné pre definovanie liečebnej stratégie. Liečba by mala okrem multifaktoriálneho charakteru neuropatickej bolesti zohľadňovať i základné mechanizmy.

Literatúra

1. Scadding JW. Neuropathic pain. ACNR 2003; 2(6): 8–14.
2. Gilron I, Watson PN, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. <http://www.cmaj.ca/cgi/content-nw/full/175/3/265>.
3. Chen Hsiu-pa a spol. Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. Mayo Clin Proc. 2004; 9: 1533–1545.
4. Gorman JD, Kam PA, Birby H, Diwan AD. When is spinal pain „neuropathic“?, Orthop Clin N Am 2004; 35: 73–84.
5. Opavský J. Neuropatické bolesti-patofyziologické mechanizmy a princípy terapie. Ambulantní terapie 2007; 5(2): 59–63.
6. Harden RN. Chronic neuropathic pain: mechanisms, diagnosis and treatment. The Neurologist 2005; 11: 111–122.
7. Cruccu G, Anand P, Attal N a spol. EFNS Guidelines on neuropathic pain assessment. Europ J Neu 2004; 11: 153–162.
8. Jakubíková H. Komplexný regionálny bolestivý syndróm. Paliatívna medicína a liečba bolesti. 2008; 1: 12–15.
9. Martin LA, Hagen NA. Neuropathic pain in cancer patients: Mechanisms, syndromes and clinical controversies. J Pain Symptom Manage 1997; 14: 99–117.
10. Krarup C, Crone C. Neurophysiological studies in malignant disease with particular reference to involvement of peripheral nerves. J Neurol 2002; 249: 651–661.
11. Paice JA. Mechanisms and management of neuropathic pain in cancer. J Supp Oncol 2003; 1: 107–120.
12. Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma. Clin J Oncol Nurs 2008; 12: 20–3 (Common Toxicity Criteria scale).
13. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain 2007; 132(3): 237–51.
14. Berde CHB. New and old anticonvulsants for management of pain. IASP Newsletter Jan/Febr. 1997.
15. Dworkin RH a spol. Advances in neuropathic pain. Arch neurol 2003; 60: 1524–1534.
16. Gallagher RM. Management of neuropathic pain, translating mechanistic advantage and evidence-based research into clinical practice. Clin J Pain 2006; 22: S1–8.
17. Hans G a spol. Lidocaine 5% patch for localized neuropathic pain: progress for the patient, a new approach for the physician, Clin Pharmacol 2010; 2: 65–70.

Článok je prevzatý z

Onkológia (Bratisl.) 2010; roč. 5(6): 333–337.

MUDr. Ľubomíra Nemčíková

Národný onkologický ústav
Klenova 1, 833 10 Bratislava
nemcikova@nou.sk