

Centrální poiktová bolest

prof. MUDr. Ivana Štětkářová, CSc., MHA, FEAN

Neurologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FNKV, Praha

U nemocných po cévní mozkové příhodě může vzniknout bolestivý syndrom, tzv. post-stroke pain. U značného procenta osob se časné po iktu objeví bolest hlavy, většinou tenzního typu s přechodem do chronicity. Centrální poiktová bolest (Central Post-Stroke Pain, CPSP) se vyskytuje u 7–10 % nemocných po CMP. Objevuje se za 1–3 měsíce po prodělaném iktu, u většiny osob se objeví po 6 měsících. V patofyziologii CPSP hraje roli nadměrná aktivita sympatického nervového systému, senzitivace dráhy bolesti, zvýšená zánětlivá odpověď a lokální hypoxie nervové tkáně. Léze se týká dráhy bolesti zejména v talamu, kdy malý podnět na periferních receptorech bolesti vyvolá výrazný bolestivý vjem. Zodpovědné jsou i další struktury centrálního nervového systému (poškození spinothalamické dráhy v jejím centrálním průběhu, trigeminotalamické dráhy nebo lemniscus medialis). Účinným lékem na centrální poiktovou bolest je amitriptylin, karbamazepin, gabapentin, pregabalin, lamotrigin, levetiracetam nebo duloxetin. V akutní fázi po CMP je důležité zahájit rehabilitaci s časnou mobilizací a aerobním cvičením, což vede k významnému snížení bolesti.

Klíčová slova: bolest, cévní mozková příhoda, centrální poiktová bolest, léčba bolesti

Central post-stroke pain

Post-stroke pain may occur in post-stroke patients. A significant percentage of people develop headaches early after stroke, mostly of the tension type with tendency to chronicity. Central post-stroke pain (CPSP) occurs in 7-10% of patients after stroke. CPSP usually appears in 1-3 months after stroke; in most people 6 months later. The most important role in pathophysiology of CPSP play overactivity of the sympathetic nervous system, sensitization of the pain pathway, increased inflammatory response and local nerve tissue hypoxia, respectively. The lesion relates to the pain pathway, particularly in the thalamus, where a slight stimulus of the peripheral pain receptors produces a pronounced painful sensation. Other structures of the central nervous system (involvement of the spinothalamic pathway in its central part, trigeminotalamic pathway or lemniscus medialis) are also responsible for CPSPs. Amitriptyline (75 mg daily), carbamazepine (800 mg daily), gabapentin, pregabalin, lamotrigine, levetiracetam or duloxetine are effective oral pharmacotherapy for CPSPs. In the acute phase after stroke, it is important to start rehabilitation with early mobilization and aerobic exercise, leading to a significant reduction in pain. The most frequent interventions are: epidural administration of steroids, intradiscal intervention, radiofrequency procedures.

Key words: pain, post-stroke pain, central poststroke pain, CPSPs, treatment

Úvod

U nemocných po cévní mozkové příhodě se může objevit bolestivý syndrom, tzv. „post-stroke pain“ (poiktová bolest). Výskyt je pravděpodobně vyšší a uvádí se v širokém rozmezí 8–55 % (Singer et al., 2017). Rozlišuje se bolest v důsledku poškození periferních mechanismů bolesti (Post-Stroke Pain, PSP) nebo v rámci primárního poškození centrálního nervového systému (Central Post-Stroke Pain, CPSP, centrální poiktová bolest).

Bolest po iktu se také často vyskytuje v rámci komplexního regionálního bolestivého syndromu (KRBS), myoskeletálních bolestí při syndromu zmrzlého ramene nebo jeho subluxaci nebo jako součást spastického syndromu po CMP (Treister et al., 2017).

V rozsáhlé meta-analýze byl také sledován výskyt bolestí hlavy po CMP (Harriott et al., 2019). Z této studie vyplývá, že se u značného procenta osob (6–44 %) poměrně časně po CMP projeví

bolest hlavy v souvislosti s prodělanou CMP. Většinou jde o tenzní typ bolesti hlavy, střední až závažné intenzity, s přechodem do chronicity. Chronická bolest hlavy se může také podílet na zvýšené morbiditě po CMP.

Patofyziologické mechanismy vzniku neuropatické bolesti

Jsou velmi složité a zatím nejsou přesně známy. Podílí se poškození tenkých aferentních vláken bolesti na periférii i porucha centrálních mechanismů zejména spinothalamokortikální dráhy (Colloca et al., 2017). Mezi nejdůležitější patologické mechanismy neuropatické bolesti patří periferní a centrální senzitivace.

V periferních nervech dochází k abnormální tvorbě ektopických impulzů, zvyšuje se citlivost nervových struktur k různým stimulům a vytvářejí se efaptická spojení. Důležitou roli hrají iontové kanály (Na^+ , Ca^{2+} , K^+) a α -adrenergní receptory. Dochází k hyperexcitabilitě neuronů a ke

snížení prahu jejich dráždivosti. V zadních míšních rožích se zvyšuje vnímavost vůči nociceptivním stimulům, rozšiřuje se neuronální recepční pole. Tento proces se nazývá **periferní senzitivace**.

Aferentní podněty jsou dále vedeny spinálně a supraspinálně do talamu a mozkové kůry (Garcia-Larrea et al., 2018). Důležitou roli při těchto pochodech hrají **neurotransmitery** (glutamat, substance P, calcium-gene-related peptid – CGRP, GABA a neurokinin A), které aktivují AMPA a NMDA receptory. Aktivace těchto složek spouští kaskádu dějů s klíčovou rolí $\alpha_2\delta$ podjednotek vápníkových kanálů Ca^{2+} , které vedou k hyperexcitabilitě nociceptivního systému na bolestivé i nebolestivé podněty. Tento proces se nazývá **centrální senzitivace**.

Centrální poiktová bolest

Vyskytuje u 7–10 % nemocných po cévní mozkové příhodě (O'Donnell et al., 2013). Objevuje se za 1–3 měsíce

po prodělaném iktu, ale u většiny osob se objeví až po 6 měsících (Singer et al., 2017). Přesné patofyziologické mechanismy vzniku této bolesti nejsou zatím známy. Významnou roli hraje nadměrná aktivita sympatického nervového systému, senzitivace dráhy bolesti, zvýšená zánětlivá odpověď a lokální hypoxie nervové tkáně.

Příčiny vzniku centrální poiktové bolesti

Léze se týká dráhy bolesti v centrálním nervovém systému (zejména v talamu), kdy i velmi malý podnět na periferních receptorech bolesti vyvolá výrazný bolestivý vjem. Toto postižení již bylo popsáno Dejerinem a Roussym v roce 1906, kteří určili, že hlavní příčinou je léze v talamu (tzv. talamický syndrom). V současné době víme, že za tento typ bolesti jsou zodpovědné i další struktury CNS, například postižení spinotalamické dráhy v jejím centrálním průběhu či léze trigeminotalamické dráhy nebo lemniscus medialis. Postižení talamu je ale nejzávažnější; nejčastěji jde o lézi v oblasti ventroposterolaterálního jádra (VPL), méně často ventroposteromediálního jádra (VPM) (Browsher et al., 1998).

U 25–44 % nemocných s Wallenbergovým syndromem (příčinou bývá akutní ischemie v povodí a. cerebelli posterior inferior v rámci proximálního uzávěru a. vertebralis) se vyskytovaly bolesti na homolaterální straně obličeje, ale i bolesti kontralaterálně na končetinách (Mac Gowan et al., 1997). Je to zřejmě dáno těsnou blízkostí trigeminálního jádra a vláken spinotalamického traktu v mozkovém kmeni. Zadní část inzuly a mediální operkulum jsou další centrální struktury, důležité pro vnímání bolesti v mozkové kůře, které se rovněž uplatňují při vzniku centrální poiktové bolesti (Garcia-Larrea, 2012).

Pomocí řady neurofyziologických testů byly zkoumány změny excitability motorického kortexu v korelaci s klinickými projevy a stavem somatosenzorického systému u pacientů s centrální poiktovou bolestí (Tang et al., 2019). Ukazuje se, že pacienti s centrální poiktovou bolestí mají sníženou intrakortikální inhibici v motorickém kortexu

postižené hemisféry, kde proběhla cévní mozková příhoda. To jednoznačně ukazuje důležitou roli GABA systému při jejím rozvoji, tj. na porušenou GABAergní inhibici, která se podílí na genezi centrální poiktové bolesti.

Klinické příznaky centrální poiktové bolesti

Klinicky je centrální poiktová bolest charakterizována extrémně zvýšenou citlivostí na bolest a teplo, kterou pacienti popisují jako bodavou, páliovou, mrazivou, ostrou i pulzující bolest. Centrální poiktová bolest bývá spontánní i vyvolaná. Hlavními příznaky jsou parestezie, hyperestezie, hyperalgezie (zvýšená citlivost, kdy bolestivý stimulus vyvolá bolest vyšší intenzity, než je obvyklé) či alodynies (bolest vyvolá i podnět, který za normálních okolností bolest nepůsobí, např. lehký dotyk). Spontánní bolest nezávisí na daných podnětech a bývá kontinuální nebo záchvatovitá. Menší citlivost na bolest (hypoalgezie) bývá přítomna u 40 % nemocných. Většina pacientů má sníženou percepci pro vibrace, dotyk, propiocepci a dvoubodovou diskriminaci cití. V diagnostice centrální poiktové bolesti jsme často odkázáni na vlastní obtíže nemocného, neboť objektivní vyšetření bolestivých vjemů bývá v řadě případů obtížné.

Léčba centrální poiktové bolesti

Základem léčby centrální poiktové bolesti je vhodně zvolená farmakoterapie, která závisí na intenzitě a typu bolesti. Obecně se používá třístupňový analgetický žebříček Světové zdravotnické organizace (WHO), kdy se podávají dvě základní skupiny analgetik – neopioidní analgetika (1. stupeň) a opioidní analgetika (2. a 3. stupeň). U mírné bolesti (VAS 0–3) se začíná analgetiky 1. stupně. Pokud se nedostaví kladný účinek a bolest je středně silná (VAS 4–6), přidají se slabá opioidní analgetika. V případě silné bolesti (VAS 7–10) jsou indikovány silné opioidy. U všech tří stupňů se mohou přidávat adjuvantní analgetika (ko-analgetika).

Singer et al. (2012) analyzovali v rozsáhlé meta-analytické studii 23 vybraných článků (z celkového počtu 10 144) v období let 1989–2013 s tématem

centrální poiktové bolesti, ve kterých se autoři zabývali farmakologickou léčbou (tricyklická antidepresiva, opioidy, antikonvulziva) i nefarmakologickou léčbou, například stimulací míchy nebo motorické kůry. Zjistili, že velmi účinným lékem na centrální poiktovou bolest je **amitriptylin** (75 mg denně) či karbamazepin (800 mg denně). Oba léky však mají svá omezení. Při dlouhodobé léčbě mohou vyvolat řadu nežádoucích účinků (kardiotoxicita amitriptylinu, interakce karbamazepinu s warfarinem, kdy při léčbě karbamazepinem dochází k indukci cytochromu P450, což má za následek snížení účinné hladiny warfarinu). V léčbě centrální poiktové bolesti se často využívají i jiná antikonvulziva, např. gabapentin či pregabalin, lamotrigin, levetiracetam. Zatím však nebyl dokumentován jejich jednoznačný pozitivní účinek.

Výhodné je použití antidepresiv, například perorální užívání 30 mg **duloxetinu** denně (Kim et al., 2019). Duloxetin patří mezi selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), kam řadíme také venlafaxin a milnacipran. Tyto léky působí velmi dobře na depresi a účinkují i na chronickou bolest. Mají malé nežádoucí účinky, i když se může vyskytnout nevolnost, ospalost nebo závrať. Duloxetin je v České republice hrazen k léčbě bolestivé diabetické neuropatie.

V léčbě centrální poiktové bolesti je důležité v akutní fázi po CMP zahájit rehabilitaci s časnou mobilizací a aerobním cvičením, což vede k významnému snížení bolesti (Topcuoglu et al., 2015).

Práce byla podpořena
výzkumným projektem
UK Progres Q35, UNCE/MED/002.

Literatura

1. Bowsher D, Leijon G, Thuomas KA. Central poststroke pain: correlation of MRI with clinical pain characteristics and sensory abnormalities. *Neurology* 1998; 51(5): 1352–1358.
2. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17002.
3. Garcia-Larrea L. The posterior insular-opercular region and the search of a primary cortex for pain. *Clinical neurophysiology* 2012; 42(5): 299–313.
4. Garcia-Larrea L, Mauguière F. Pain syndromes and the parietal lobe. *Handb Clin Neurol* 2018; 151: 207–223.
5. Harriott AM, Karakaya F, Ayata C. Headache after ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2019. pii: 10.1212/WNL.0000000000008591.

6. Kim NY, Lee SC, Kim YW. Effect of Duloxetine for the Treatment of Chronic Central Poststroke Pain. *Clin Neuropharmacol* 2019; 42(3): 73–76.
7. MacGowan DJ, Janal MN, Clark WC, Wharton RN, Lazar RM, Sacco RL, Mohr JP. Central poststroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: frequency, character, and determinants in 63 patients. *Neurology* 1997; 49(1): 120–125.
8. O'Donnell MJ, Diener HC, Sacco RL, Panju AA, Vinisko R, Yusuf S; PROFESS Investigators. Chronic pain syndromes after ischemic stroke: PROFESS trial. *Stroke* 2013; 44(5): 1238–1243.
9. Singer J, Conigliaro A, Spina E, Law SW, Levine SR. Central poststroke pain: a systematic review. *Int J Stroke* 2017; 12(4): 343–355.
10. Tang SC, Lee LJ, Jeng JS, Hsieh ST, Chiang MC, Yeh SJ, Hsueh HW, Chao CC. Pathophysiology of Central Poststroke Pain: Motor Cortex Disinhibition and Its Clinical and Sensory Correlates. *Stroke* 2019; 50(10): 2851–2857.
11. Topcuoglu A, Gokkaya NK, Ucan H, Karakuş D. The effect of upper-extremity aerobic exercise on complex regional pain syndrome type I: a randomized controlled study on subacute stroke. *Top Stroke Rehabil* 2015; 22(4): 253–261.
12. Treister AK, Hatch MN, Cramer SC, Chang EY. Demystifying Poststroke Pain: From Etiology to Treatment *PM R* 2017; 9(1): 63–75.

Článek je převzatý z:
Neurol. praxi 2020; 21(5): 364–366

**prof. MUDr. Ivana Štětkařová,
CSc., MHA, FEAN**

Neurologická klinika
3. LF UK a FNKV
Ruská 87, 100 00 Praha 10
ivana.stetkarova@fnkv.cz

