

Bolest u roztroušené sklerózy

MUDr. Marta Vachová

Neurologické oddělení s RS centrem, Nemocnice Teplice, o. z. – Krajská zdravotní, a. s., Teplice
Neurologická klinika VFN, Praha

Bolest patří k nejvíce obtěžujícím symptomům nemocných s RS, nejčastěji jde o chronickou centrální neuropatickou bolest. Jako taková nejlépe reaguje na léčbu antikonvulzivními gabanoidy, tricyklickými antidepresivy. Často je však torpidní a je nutné použít léčiva druhé či třetí linie. Do této kategorie patří i nyní populární kanabinoidy. V managementu léčby bolesti je nutný komplexní přístup, včetně fyziologie a psychoterapie. Další příčinou je neuromuskulární etiologie bolesti při změněných pohybových stereotypch. Vyskytují se i časté bolesti hlavy primárního typu, migrény a tenzní cefalea.

Klíčová slova: neuropatická bolest, roztroušená skleróza, antikonvulziva, tricyklická antidepresiva, kanabinoidy, multidisciplinární péče, neuromuskulární bolest

Pain in multiple sclerosis patients

Pain belongs among the most disabling clinical symptoms of multiple sclerosis. Most frequent is chronic central neuropathic type of that. The best treatment option is anticonvulsants therapy by gabanoids or tricyclic antidepressants, but often the second or third line therapy have to be used. One of these next line therapies are the cannabinoids now. Managing of pain treatment needs the multidisciplinary team, including physio and psychotherapeutics. Other type of pain is neuromuscular due to changed movement stereotypes. The primary headaches, like migraine or tension type, occurred frequently.

Key words: neuropathic pain, multiple sclerosis, anticonvulsants, tricyclic antidepressants, cannabinoids, multidisciplinary team, neuromuscular pain

Bolest je uváděna jako jeden z typických symptomů roztroušené sklerózy (RS). Výskyt je reportován v různých studiích s velmi širokým rozpětím od 29 do 92 % nemocných s RS. V průměru je postiženo bolestí 61 % nemocných, což odpovídá i našim zkušenostem v běžné klinické praxi. Je spojována s vyšším stupněm postižení hodnoceném metodou EDSS (Expanded Disability Status Scale), zejména s vyšším stupněm postižení v senzitivním funkčním systému. Poslední práce nepotvrzují dříve předpokládanou korelaci s délkou trvání nemoci, věkem a ženským pohlavím (Ferraro et al., 2018).

Etiologie je poměrně široká a její přesné rozklíčování je zásadní pro nastavení terapie a management celkového stavu nemocného. Nejčastěji jde o centrální neuropatickou bolest, jejíž přítomnost odpovídá základnímu patogenetickému mechanismu RS, tedy poškození centrálních drah. Tento typ bývá popisován u 23,7 % případů (Ferraro et al., 2018). Nemocní s RS tvoří 28 % všech nemocných trpících centrální neuropatickou bolestí. Velmi často je oboustranná a více postihuje dolní končetiny (87%). Většinou má perzistující charakter, méně obvyklý je intermitentní či paroxysmální průběh (Hakl et al., 2019).

Druhým nejčastějším typem je nociceptivní bolest. Zde dominuje muskuloskeletální původ, který pramení ze změněných pohybových stereotypů při motorické dysfunkci, až 16 %. Další možností je postižení nervových struktur, například bolest při optické neuritidě (8 %). Postižení kortikospinální dráhy může vést k bolestivým spasmům. V literatuře je popisováno tzv. „RS objetí“, neboli příznak anakondy. Což je dysestézie s pocitem sevření hrudníku a břicha, omezující nemocného v nádechu a způsobující bolest při dýchání. Jde o kombinaci neuropatické bolesti míšního původu spolu se spasticitou. Samostatnou jednotkou je neuralgie trigeminu, jejíž výskyt u RS souvisí s demyelinizací v oblasti odstupů nervu z mozkového kmene. Specifický přístup vyžaduje i postherpetická neuralgie. Nelze opomenout ani koincidence RS s jinými nemocemi – nejčastěji bolesti hlavy, migrény (34 %) a tenzní cefalea (21 %). U migrén je ale zvažována i souvislost s postižením kmene při RS. Léčíme je dle doporučení pro tyto choroby (Havrdová et al., 2013).

Intenzitu hodnotíme nejčastěji vizuální analogovou škálou (VAS 0–10, event. 100). Dle tohoto pak diskutujeme s nemocným zahájení terapie. Nemocný

často nepreferuje řešení mírnějších potíží z obavy z nadměrného užívání medikace, často požaduje jen sdílení problému. Proto je důležitá i přítomnost psychoterapeuta v týmu pracovníků RS centra, který má nezastupitelnou roli ve zvládnutí těchto potíží. Pokud je intenzita bolesti vyšší, je cílem terapie snížit ji minimálně o 1/3. Léčbu cíleně volíme dle standardních doporučení pro jednotlivé etiologie. U akutně vzniklé bolesti je třeba také zvážit možnost ataky, kterou je nutné zaléčit standardní dávkou kortikosteroidu 3–5 gramů metylprednisolonu i. v., rozdělených do několika následujících dnů s maximální dávkou 1g na den, dle celkové tíže této ataky.

Neuropatická bolest

Vyskytují se všechny typy centrální bolesti, spontánní, ale i provokovaná, alodynies a hyperalgezie. V léčbě se řídíme doporučením pro zvládnutí neuropatické bolesti dle klinického standardu (Bednařík et al., 2012). Dobře reaguje na **antiepileptika**. Vzhledem k minimu nežádoucích účinků i interakcí začínáme modulatory kalciových kanálů – gabapentiny, primárně gabapentinem, při netoleranci pregabalinem. Přestože efektivita i výskyt nežádoucích reakcí

je u obou srovnatelný, z ekonomických důvodů je tato posloupnost zachovávána. Vždy začínáme malou dávkou na noc a postupně navyšujeme dle tolerance a efektu léku. **Gabapentin** titrujeme od 300 mg na noc do běžných dávek 900–1200 mg/den, rozdělených do tří dávek přes den. **Pregabalin** má lepší farmakokinetiku, standardní dávka je 150–600 mg/d (Štětkařová et al., 2017). Z nežádoucích účinků je nejčastěji uváděna únava a ospalost, změněná chuť k jídlu v obou směrech s následnými změnami hmotnosti, vyskytují se i otoky obličejů a končetin. Vše po vysazení mizí. Vzácnou komplikací je pankreatitida. Opatrnosti je třeba u nemocných s renální insuficiencí. Někdy se pro horší toleranci nepodaří dosáhnout dostatečných hladin, ale oproti ostatním preparátům jde spíše o mimořádné případy. Z ostatních antiepileptik je v úvaze **carbamazepin** (CBZ), který má ale větší množství nežádoucích účinků a potenciálních interakcí s některými léčivými modifikujícími průběh nemoci (DMD). Jde zejména o riziko atrioventrikulárního bloku, který může být i komplikací léčby fingolimodem, stejně tak může carbamazepin způsobit změny v krevním obraze, jaterních či renálních funkcí. Tyto problémy mohou provázet i léčbu DMD. V počátcích této léčby tedy není vhodná kombinace s CBZ vzhledem k nemožnosti rozlišení, který z léků problém způsobil. Používáme dávky od 200 do 1200 mg/d. Ve výjimečných případech je možné použít i off label **lamotrigin** v dávce 200–400 mg/d (Hakl et al., 2019).

Do první linie léčby naopak patří **tricyklická antidepresiva**. U nás je v této indikaci nejužívanější **amitriptylin**. Začínáme opět malou dávkou 25 mg na noc. Vzhledem k velmi častým nežádoucím reakcím – ospalost, suchost v ústech a závratě, se málokdy podaří vystoupat do vyšších dávek, kdy je možné užít až 75 mg/d.

Z antidepresiv jsou léky volby **inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu** (SNRI), **venlafaxin** (150–225 mg/d) a **duloxetin** (60–120 mg/d). Zde musíme počítat s možností gastrointestinálních nežádoucích účinků. Jinak je ale jejich užití vhodné i z důvodu pokrytí často přítomné deprese.

Klasická analgetika a antiflogistika nebývají příliš efektivní. **Opioidy** jsou léčiva druhé linie. Nejčastěji z nich je předepisován **tramadol** v různých lékových formách (max 400 mg/d), jehož problémem je častý vznik závislosti, poruchy kognice při nadužívání. Není vhodné jej kombinovat se SSRI. Další možností je **dihydrokodein** v tabletách s řízeným uvolňováním 60–120 mg 2× denně s 12hodinovým intervalem. Ze silných opioidů pak preskribujeme **oxycodon** 10–40 mg 2× denně výjimečně vyšší dávky, s postupnou titrací. K potlačení periferních nežádoucích účinků, tedy obstipace, se osvědčila fixní kombinace s naloxonem. V náplastové formě využíváme transdermální aplikaci fentanylu 12–100 mcg/hod., které měníme každých 72 hodin (Štětkařová et al., 2017).

V některých specifických případech se od tohoto základního postupu odchyľujeme.

Neuralgie trigeminu

Je způsobena strukturální změnou myelinu v odstupu nervu z mozkového kmene. V první řadě při jejím novém vzniku léčíme kortikosteroidy, pro možnost tohoto projevu v rámci ataky RS. Klasický neurovaskulární konflikt je výjimkou. Na rozdíl od typické neuropatické bolesti se zde doporučuje zahájit léčbu carbamazepinem. Tato látka je efektivnější na lancinující bolest, kterou zde často registrujeme. Kromě dalších antiepileptik, lamotrigine či phenytoin, gabapentinoidey, se v doporučeních objevují i spasmolytika, baclofen či tizanidin, nicméně evidence efektu těchto je minimální (UpToDate). Pro řešení akutních situací, zejména denní hygieny, je vhodné lokální znecitlivění **lidokainem**. Přes kombinace různých typů léčby první i druhé linie jsme zde často neúspěšní. Jednou z variant řešení torpidní neuralgie je ozáření gama nožem (Mathieu et al., 2012). Nicméně ani touto metodou nedosáhneme vždy zcela uspokojivého efektu. Situaci mohou řešit kanabinoidey, ale ani toto není vždy trvalé řešení.

Postherpetická neuralgie

Vzhledem k efektu některých léčiv typu DMD jsou infekce herpes zoster relativně častou komplikací péče

o nemocné s RS. Před nasazením fingolimodu a cladribinu je dokonce nutné ověřit dostatečnou obranyschopnost proti viru VZV-HZV přítomností IgG protilátek. V případě jejich nedostatečné hladiny je před zahájením této léčby doporučováno očkování. Tato infekční komplikace se ale může objevit i u nemocných léčených jinými preparáty. Primární je dostatečně rychlé nasazení léčby antivirotikem při vzniku této infekce, ideálně před vytvořením krust. Aciklovir v dávce 800 mg 5× denně po 4 hodinách per orálně s noční pauzou, v případě torpidnějších projevů nitrožilně podáváme 5–10 mg/kg à 8 hodin, 5 dnů (SPC acikloviru). Bohužel i přes tyto kroky, které jsou zároveň profylaxí postherpetické neuralgie, k jejímu vzniku často dochází (6–10% léčených). Jde o stálou hlubokou a tupou bolest s častou alodynii. Lékem volby je amitriptylin, antiepileptika, z antidepresiv je zmiňován i efekt fluoxetinu v dávce 20 mg/d. Lokálně je možné užít **lidocain náplast**, v ČR na trhu 700 mg, která se aplikuje 1× denně až 12 hodin, s následnou pauzou, maximálně tři náplasti najednou (Hakl et al., 2019). Vzhledem k torpiditě bolesti i zde často přikročíme k užití léků druhé až třetí linie. Z nich je nyní nejpopulárnější užití kanabinoidů.

Kanabinoidey

Od 1. 1. 2020 je léčba přírodními kanabinoidey částečně hrazena ze zdravotního pojištění. Nemocný si hraří jen 10% částky z celkové dávky do 30g měsíčně. Vyšší dávky jsou nutné vzácně a v těchto mimořádných případech je možné požádat revizního lékaře o úhradu i nad tuto hranici. Zákonem je povolena preskripce maximálně 180g/měsíc. Přestože manipulaci s ním řeší legislativa o omamných látkách, vystavujeme běžný elektronický recept. Efekt kanabinoidů je zprostředkován endokanabinoidními receptory. CB1 receptory se mimo jiné vyskytují v nervových zakončeních, kde inhibují přenos transmiterů. CB2 receptory jsou bohatě zastoupeny na buňkách imunitního systému, kde ovlivňují uvolňování cytokinů a buněčnou migraci. Uvažovalo se i o možnosti ovlivnit touto cestou průběh RS. Studie zaměřené tímto směrem však neprokázaly účinnost.

V první řadě je tedy nutné nemocného upozornit, že se jedná o symptomatickou léčbu.

Naopak efekt kanabinoidů na ovlivnění spasticity a bolesti u RS je podporován výsledky klinických studií s *nabiximolem* (Sativex®) (Langford et al., 2013). Jde o hustý extrakt z konopného listu s květem, užívá se jako orální spray, má vyrovnaný poměr THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) a CBD (cannabidiol), tedy dvou základních funkčních složek konopí. THC má psychoaktivní (euforie a dobrý pocit) a sedativní účinky, vede k myorelaxaci, analgezii, funguje i jako antiemetikum. CBD má protizánětlivý a antiepileptický účinek, uvažuje se i neuroprotektivní vliv. V jedné dávce je 2,7 mg THC a 2,5 mg CBD. Od tohoto se odvíjí i idea využít v klinické praxi léčebné konopí se stejně vyváženým poměrem. Bohužel ukazuje se, že nejde pouze o tyto dvě základní složky, konopí obsahuje více než 300 různých látek (kromě kanabinoidů, terpeny, terpenoidy, flavonoidy, silice či polyfenoly). Všechny tyto složky jsou v různých odrůdách různě zastoupeny. Jejich zdánlivě bezvýznamné změny mohou zcela změnit efekt, pokud tedy máme k dispozici konopí, které pacientovi pomáhá redukovat bolest v uspokojivé míře, není vhodné toto zaměňovat.

Kromě již zmíněného nabiximolu se klinicky testují i jiné, farmaceuticky vyráběné látky na bázi kanabinoidů. Jde o *nabilone* (syntetický kanabinoid podobný THC), *dronabilon* (syntetické THC). Žádný z nich zatím není dostupný v běžné klinické praxi. Nabiximol není hrazen ze zdravotního pojištění a jeho cena vylučuje širší užití. Právě proto se mezi nemocnými s neuropatickou bolestí u RS začalo užívat přírodní konopí pro léčebné účely (Torres-Moreno et al., 2018).

V tuto chvíli je na českém trhu několik společností toto nabízejících, jde o různé druhy s různým poměrem THC a CBD. Nejčastěji předepisujeme rostliny s poměrem 6,5% THC a 7% CBD. Některé firmy využívají barevnou škálu k vyjádření poměru THC/CBD. Červeně označené odrůdy mají vysoké zastoupení THC a minimální CBD, zelené většinou

vyrovnaný poměr a žluté naopak vysoké zastoupení CBD s minimální přítomností THC. Byliny s vysokým zastoupením THC, 19% a více, se u nemocných s RS neosvědčily, vzhledem k výrazným nežádoucím účinkům. K nim patří vertigo, nevolnost, bolesti hlavy, ale mohou se objevit i poruchy srdečního rytmu. Pokud se najde optimální rostlina pro daného nemocného, není vhodné ji dále měnit. Protože jsou kanabinoidy v rostlinách ve formě neaktivních kyselin, je nutné je převést na aktivní látky pomocí dekarboxylace teplem.

U většiny pacientů (90%) předepisujeme kapsle, které zaručují přesné dávkování dle tolerance a efektu. V tomto směru je nutná spolupráce s lékárnou, která má zkušenost s přípravou této látky. Efekt nastupuje do 90 minut, maximální je pak za 2–4 hodiny a přetrvává až 8 hodin. Druhou alternativou je inhalace pomocí vaporizéru. Ve vaporizéru je vzduch zahříván na teplotu 170–200 °C, proudí kolem nadrcené rostliny a účinné látky se do něj uvolňují. Účinek je již za 1–2 minuty a přetrvává 1,5 až 4 hodiny. Zde je vhodné vyzkoušet dávku od co nejnižších možných, titrace je složitější a vyžaduje postupné získávání zkušeností. Biologická dostupnost je tedy při této cestě podání výrazně vyšší a nástup úlevy rychlejší. Tato léčba musí být odborně vedena, závislost hrozí u 9% případů. Není vhodná pro mladší nemocné pro riziko rozvoje kognitivního deficitu. Většinou vystačíme s dávkami do 10 g měsíčně.

Jiné typy bolesti

Nociceptivní bolest, která je nejčastěji muskuloskeletálního původu, je primárně řešitelná ve spolupráci s fyzioterapeutem. Včasná fyzioterapie minimalizuje rozvoj těchto potíží. Reedukace pohybových stereotypů, odstranění špatných kompenzačních mechanismů při parézách, správná volba a nastavení kompenzačních pomůcek to vše vyžaduje schopného odborníka, fyzioterapeuta. Výhodou je, pokud má tento pracovník v péči více nemocných s RS. Farmakologicky zasahujeme nesteroidními antiflogistiky, v akutním stadiu myorelaxancií.

Závěr

Léčba bolesti u různých nemocí vyžaduje specifické přístupy. Zkušenosti nelze automaticky převádět z jednoho případu na druhý. V úvahu musíme vždy vzít i základní léčbu samotné RS a její možné interakce či nežádoucí účinky. Žádná z metod není univerzální a často musíme sáhnout k jejich kombinaci. V současné době nově užíváme kanabinoidy, se kterými se v léčbě teprve učíme pracovat. Neměli bychom je však opomíjet, protože poskytují další prostor ke zvládnutí dříve obtížně řešitelných stavů. Vzhledem k absenci dat z klinických studií je zatím v tomto směru mnoho neznámého.

Literatura

1. Bednařík 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. *Česk Slov Neurol N* 2012; 75/108(1): 93–101.
2. Ferraro D, Plantone D, Morselli F, Dallari G, Simone AM, Vitetta F, Sola P, Primiano G, Nociti V, Pardini M, Mirabella M, Vollono C. Systematic assessment and characterization of chronic pain in multiple sclerosis patients. *Neurological Sciences* 2018; 39: 445–453.
3. Hakl M (ed.). Léčba bolesti. Současné přístupy k léčbě bolesti a bolestivých syndromů. 3. přepracované a doplněné vydání. Mladá fronta 2019. ISBN 978–80–204–5272–6.
4. Havrdová E, a kol. Roztroušená skleróza. Mladá fronta 2013. ISBN 978–80–204–3154–7.
5. Langford RM, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W, Ratcliffe S. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; 260: 984–997. doi 10.1007/s00415-012-6739-4.
6. Mathieu D, Effendi K, Blanchard J, Séguin M. Comparative study of Gamma Knife surgery and percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *J Neurosurg* 2012; 117(suppl): 175–180.
7. Štětkařová (ed.). Moderní farmakoterapie v neurologii. 2. rozšířené vydání. Maxdorf 2017. ISBN 978–80–7345–529–3.
8. Torres-Moreno MC, Papaseit E, Torrens M, Farré M. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2018; 1(6): e183485.
9. <https://uptodate.com/contents/trigeminal-neuralgia>.

Článek je převzatý z:
Neurol. praxi 2020; 21(5): 369–371

MUDr. Marta Vachová

Neurologické oddělení s RS centrem, Nemocnice Teplice, o. z. – Krajská zdravotní, a. s.
Duchcovská 53, 415 01 Teplice
marta.vachova@kzcr.eu