

# Neuropatická bolesť

**MUDr. Rudolf Černý, CSc.**

Neurologická klinika dospelých 2. LF UK a FN Motol, Praha

Text podáva prehľad súčasných názorů na patofyziológiu neuropatickej bolesti a mechanizmy periférnej i centrálnej senzitivácie. Nasledujú základy diagnostiky a klinického vyšetrenia pacientů s neuropatickou bolesťou, zvlášť vyšetrenia a interpretácie poruch čítia. Hlavný dôraz je kladen na praktické algoritmy farmakologickej liečby u najčastejších nozologických jednotiek spojených so syndromom neuropatickej bolesti. Doporučenia pre liečbu sú založená na súčasných štandardoch Českej neurologickej spoločnosti a Európskej federácie neurologickej spoločnosti. Liečba je obvykle kombinovaná, založená na aplikácii adjuvantných analgetík zo skupiny antikonvulzív či antidepresív a analgetík s podpornou liečbou fyzikálnou, event. psychoterapiou.

**Kľúčová slova:** neuropatická bolesť, neurologické vyšetrenie, poruchy čítia, elektromyografie, farmakologická liečba, antidepresíva, antikonvulzíva, analgetika, opioidy.

## Neuropathic pain

The paper provides an overview of current opinions on the pathophysiology of neuropathic pain and the mechanisms of peripheral and central sensitization. Also included are the fundamentals of diagnosis and clinical examination of patients with neuropathic pain, particularly the examination for and interpretation of sensation disorders. Major emphasis is placed on practical algorithms of pharmacological therapy in the most common nosological entities associated with the neuropathic pain syndrome. Treatment guidelines are based on the current standards of the Czech Neurological Society and the European Federation of Neurological Societies. Treatment is usually combined, based on the administration of adjuvant analgesics from the group of anticonvulsants or antidepressants and analgesics with supportive physical therapy and/or psychotherapy.

**Key words:** neuropathic pain, neurological examination, sensation disorders, electromyography, pharmacological therapy, antidepressants, anticonvulsants, analgesics, opioids.

## Definícia neuropatickej bolesti (NB)

Mezinárodná organizácia pro studium bolesti (IASP) definovala neuropatickou bolesť (NB) v roku 1994 ako bolesť spôsobenou poškodením alebo dysfunkciou nervového systému. Táto defi-

nícia je veľmi obecná, pre klinickú prax málo prínosná a pri jej striktnom uplatnení umožňuje zařazenie stavů, jejichž souvislost s neuropatickou bolesťou je sporná – např. fibromyalgické syndromy (Merskey a Bogduk, 1994).

Proto byla nahrazena novou definicí, která obsahuje dvě důležité změny – NB vzniká při onemocnění somatosenzorické části nervového systému a zavádí diagnostické kategorie jistá, pravděpodobná a možná NB. V současné době musíme při diagnóze NB prokázat onemocnění nervového systému postihující struktury somatosenzorického systému (Treede et al., 2008).

## Slovníček hlavních pojmů

(Opavský, 1998)

- **Neuropatie** – je porušená funkce nebo patologická změna nervu. Rozlišujeme mononeuropatie (poškození periferního nervu např. kompresí), mnohočetná mononeuropatie (mononeuropathia multiplex; sukcesivní poškození více jednotlivých periferních nervů) a systémové difúzní polyneuropatie.
- **Alodynie** – bolestivý vjem vznikající nebolestivým podnětem (např. lehký dotyk popálené kůže).
- **Kauzalgie** – bolest palčivého charakteru provázená trofickými změnami, následek poranění periferního nervu.
- **Hyperalgezie** – zvýšené vnímání bolestivého podnětu (pokles prahu bolesti).
- **Hypoalgezie** – snížená odpověď na bolestivý podnět (zvýšení prahu bolesti).
- **Hyperestezie** – precitlivělost; abnormálně zvýšená citlivost na senzorní podněty
- **Hypestezie** – zvýšení prahu vnímání podnětu (taktilního, bolestivého, vibračního...).
- **Dysestezie** – nepříjemné až bolestivé vjemy provázející jinak nebolestivé podněty.
- **Hyperpatie** – kombinace hypestezie s hyperalgezií, tedy pokles citlivosti a současně pokles prahu bolesti (extrémním příkladem

je anestesia dolorosa – spontánní bolest v kožním okrsku jinak zcela necitlivém).

- **Parestezie** – abnormální vnímání vjem nebolestivého charakteru vzniklé spontánně či stimulací (typicky pocity brnění, mravenčení apod.).
- **Neuralgie** – ostrá, šlehavá bolest v inervační oblasti nervu.

## Etiologie neuropatické bolesti

Příčin neuropatické bolesti je mnoho. Zahrnují metabolická (diabetes mellitus) či infekční onemocnění, mechanické poškození, onemocnění centrálního nervového systému, autoimunitní a zánětlivá onemocnění (vaskulitidy, polyneuropatie u gamapatií, syndrom Guillainův-Barrého aj.), toxické poškození (alkohol, cytostatika, organofosfáty aj.), dlouhodobou kompresi nervových struktur. V řadě případů se příčinu nepodaří určit – idiopatická neuropatie, zejména v případě poškození tenkých vláken – burning feet syndrom.

## Patofyziologie neuropatické bolesti

Patofyziologie NB je dlouhodobě studovaným problémem, vznik NB představuje komplexní proces, který se rozvíjí na všech etážích nervového systému. Je studována v experimentálních modelech i klinicky. Většina našich znalostí je založena na studiu změn vláken periferních nervů, buněk dorzálního ganglia a zadního míšního rohu v modelech založených na kompresi periferního nervu nebo modelech chemického poškození tkání. Podstatně menší jsou znalosti o významu centrálních struktur (talamus, kortex) pro vznik NB. V současné době je proto perspektivním směrem výzkumu funkční MRI v modelech NB. Další recentně studovanou oblastí je molekulární genetika NB. Dobrá znalost

molekulárných i neurofyziologických mechanizmov NB je samozrejme zásadný pro rozvoj terapeutických možností, ktoré jsou stále nedostatečné. Pries etiologickou pestrosť onemocnenia, ktorá spôsobujú neuropatickou bolesť, jsou základné patofyziologické mechanizmy jejého rozvoje spoločné.

Základným princípem pri vzniku NB je proces *senzitivizácie* na periférnej i centrálnej úrovni. V dôsledku senzitivizácie dochádza k celkovej hyperexcitabilite nociceptívneho systému s poklesom prahu bolesti (hyperalgezie) a bolestivým vnímaním jinak nebolestivých podnetů (alodynii). Senzitivizácia je komplexný proces, na ktorom se podílí řada molekulárných i neurofyziologických mechanizmov v celém rozsahu nervové osy od periférneho nociceptoru až do kortikálnej úrovne. Výsledkom týchto procesů je zvýšená aktivita neuronů spinotalamickej dráhy a pokles aktivity descendentních, bolest modulujících drah z periakveduktální retikulární formace mozgového kmene. Dosud jen nedokonale známe faktory, které postižené jedince predisponují k rozvoji senzitivizácie.

Poškodení periférneho nervu je provázeno funkčnými a biochemickými zmenami v mieste poranenia, i ve vyšších etážach. Dochádza k náboru „mlčících nociceptorů“, ke zmene jejich fenotypu, k up-regulaci (např. NMDA receptory pro glutamát), i down-regulaci (např. opioidní receptory) receptorových systémů. V dôsledku týchto zmien jsou nervová vlákna více dráždivá, hovoríme o neuronální hyperexcitabilite.

**Periférní senzitivizácia** vzniká jako důsledek místního poškodení tkáně, které vede k nadměrnému uvolňování zánětlivých působků ( $H^+$ , histamin, leukotrieny, cytokiny, serotonin, prostaglandiny, bradykinin, neuropeptidy,  $K^+$ , nervový růstový faktor NGF, puriny atd.), jež navzájem potencují své účinky

a dochází tak k významnému poklesu prahu bolesti (analogický účinek mají i termické či mechanické stimuly) – primární hyperalgezie. Vede i ke vzniku ektopických impulzů v primárních aferentních nociceptivních vláknech. Poškozením axonu vznikají tzv. efastické kontakty, na kterých vzruch přeskakuje přímým kontaktem na sousední vlákna. Zejména regenerující výběžky axonů s nestabilní membránou se tak stávají zdrojem spontánní ektopické aktivity (významnou roli zde hraje zvýšená koncentrace natriových kanálů, ke které dochází v procesu regenerace nervového vlákna).

**Centrální senzitivizácia** je charakterizovaná zmenami na úrovni centrálného nervového systému. Zpočátku podprahové akční potenciály přicházející z periferie do míchy se sčítají (sumují) a vedou k uvolňování excitačních aminokyselin (tj. glutamátu a aspartátu) a neuropeptidů (zejm. substance P a neurokininu A) společně s nižší aktivitou inhibičních neurotransmiterů (zejm. GABA) s výsledným navozením dlouhotrvající depolarizace v oblasti dorzálních rohů míšních (původně nebolestivé podněty se mění na bolestivé). Významnou roli hraje i oxid dusnatý, respektive aktivita NO syntázy, která působí jako významný modulátor při přenosu akčního potenciálu. Toto zesílení nociceptivní aference v CNS vede k fenoménu označovanému jako rozhořívání, neboli „wind-up“ – při opakování stejného podnetu se odpověď zesiluje, vznikne hyperalgezie nebo alodynii. V dorzálních rozích míšních dochází k novotvoření zakončení vláken  $A\beta$  (sproutingu). Nově tvořené synapse  $A\beta$  vláken přerůstají z původních zakončení v lamínách III a IV i do laminy II. Funkčním důsledkem této remodelace zapojení zadního rohu je to, že mechanický podnět je vnímán jako bolestivý (jeden z mechanizmů alodynii). Zvýšená aktivita neuronů

nocicepčného systému je doložena na úrovni dorzálného ganglia, zadných rohů míšních i spinotalamické dráhy. Obdobné procesy se předpokládají i na úrovni ventrolaterálního talamu a kortikálních oblastí tzv. „pain matrix“ – parieto-inzulární kortex, přední cingulum, orbitofrontální kortex a další. Zvýšenou aktivitu těchto oblastí můžeme v případech NB zaznamenat např. metodami funkční magnetické rezonance.

## Epidemiologie neuropatické bolesti

Neuropatická bolest je syndromem, který provází široké spektrum zcela různých onemocnění. Vzhledem k tomu je pochopitelně obtížné určit jasnou prevalenci či incidenci, podobně jako je tomu u etiologicky dobře definovaných onemocnění (např. diabetes, hypertenze). Jedná se tedy o odhady získané několika málo populačními studii i rozбором kazuistických sérií. Dle těchto údajů činí incidence NB v obecné populaci 1 případ/100 obyvatel za 1 kalendářní rok, přičemž vyšší výskyt je pozorován ve vyšších věkových kategoriích (Bouhassira et al., 2008; Hall et al., 2006). Nejčastějším onemocněním provázeným neuropatickou bolestí je diabetická neuropatie, dále traumata periferních nervů, některé infekce (herpetické, borelióza, HIV). Neuropatická bolest se ale podílí na bolestivé symptomatice např. u vertebrogenních onemocnění (diskogenní komprese spinálního nervu), které se tak řadí k častým příčinám NB nebo bolesti smíšeného typu.

## Vyšetření a diagnostika neuropatické bolesti (Černý a Opavský, 2006)

Správně vedená diagnostika chronických bolestivých stavů musí rozpoznat relativní význam

hlavních patogenetických složek bolesti – nocicepční, neuropatické a psychosociální. K tomu slouží anamnéza a klinické vyšetření. Pomocná vyšetření jsou pak obvykle určující pro diferenciální diagnózu a určení vlastní etiologie onemocnění.

Anamnesticky vždy zjišťujeme charakteristické rysy, které umožňují klasifikaci bolestivých stavů. Jde o popis charakteru bolesti (tupé, ostré, bodavé, palčivé, pulzující, svíravé...), lokalizaci a iriaci bolesti, časový průběh bolesti (trvalá, záchvatovitá), dále intenzitu bolesti (např. na numerické škále od 0 do 10) a přítomnost event. provokačních faktorů.

Fyzikální vyšetření zahrnuje především status localis (poruchy trofiky, změny barvy, známky záňetu, patologické změny kloubní) a neurologické vyšetření. Neurologické vyšetření je zaměřeno na detekci poruch motoriky a zejména cití. Jeho smyslem je topické zařazení chorobného procesu (periferní nerv, plexus, míšní kořen, mícha, CNS), posouzení funkčního handicapu a odhad stupně poškození.

K vyloučení nocicepční patogenetické složky jsou nutná další odborná vyšetření podle charakteru a lokalizace bolesti – ortopedické, gynekologické, stomatologické, ORL a další. Posouzení závažnosti psychosociální komponenty na genezi bolesti vyžaduje obvykle vyšetření psychologické a psychiatrické.

U každého pacienta s podezřením na neuropatickou bolest bychom měli provést alespoň orientační neurologické vyšetření, které má v algeziologické praxi screeningový charakter, musí být tedy dostatečně citlivé, ale časově nenáročné. Popis neurologického vyšetření přesahuje rozsah této stati, základní i podrobné schéma je dostupné v mnoha zdrojích českého písemnictví

včetne internetových zdrojů (např. Atlas neurologických syndromů, UK v Praze, 2. LF).

Nejdůležitější součástí neurologického vyšetření je vyšetření cití. Dostatečné vyšetření je možné provést i s použitím nejjednodušších pomůček – vatové štětičky, špejle nebo párátka. Tepelné cití vyšetřujeme chladným kovovým předmětem (stačí i kovový konec graduované ladičky). Semikvantitativní vyšetření cití umožňuje dnes již běžně dostupný 10 g monofilament podle Semmes-Weinsteina, odpružená jehla se stálým tlakem 40 g a graduovaná ladička 128 Hz.

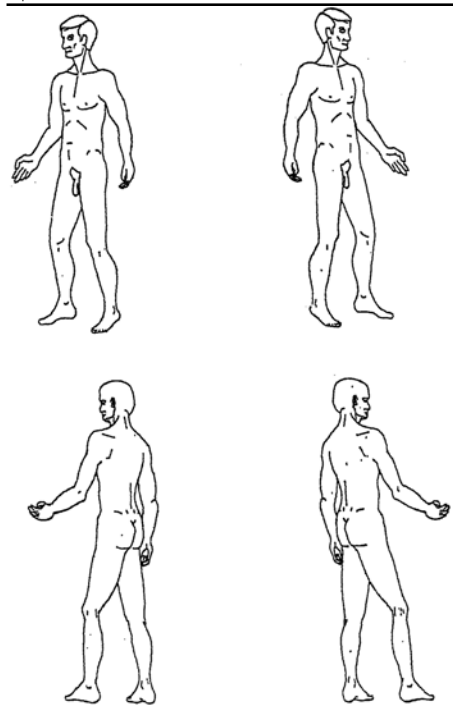
Při vyšetření cití musíme posuzovat následující aspekty:

- modalitu – rozlišujeme cití taktilní, bolestivé, tepelné, vibrační, diskriminace dvou bodů, psaní cifer (dermolexie), porušené vnímání současně aplikovaných podnětů (extinkce)
- typ poruchy – globální nebo disociovaná porucha cití (izolované postižení jedné modalit např. termoalgická hypestezie u syringomyelie, vibrační hypestezie při postižení zadních provazců míšních)
- distribuce poruchy cití – periferní nerv, polyneuropatie, plexus, kořen míšní, míšní segment, míšní provazec, subkortikální, kortikální léze

Vyšetření cití vyžaduje dostatečnou spolupráci pacienta, dostatek času, vyšetřujeme v klidném prostředí při pokojové teplotě. Zjištěné abnormality nejlépe zakreslujeme do tělesného schématu nebo zapisujeme (obrázek 1).

Dotekové cití vyšetřujeme vatovým smotkem a srovnáváme vjem na korespondujících místech těla. Zaznamenáváme anestezii, hypestezii, hyperestezii, dysestezii (nepříjemně vní-

**Obrázek 1.** Schéma užívané pro zachycení oblastí s poruchou cití



maný taktilní vjem) a alodynii, která je považována za příznak centrální senzitivace. Podle distribuce poruchy určujeme postiženou etáž NS – obrázek 1, senzitivní mapa.

Dvoubodová diskriminace je závislá na vyšetřované lokalitě a snižuje se též s věkem. Na bérkách je nejmenší rozlišitelná vzdálenost kolem 4 cm, na prstech ruky méně než 1 cm, nejnižší citlivost je na zádech. Vibrační cití vyšetřujeme kalibrovanou ladičku, kterou přikládáme na vnitřní kotník a dolní třetinu tibie. Zaznamenáme hodnotu překryvu relativní škály ladičky (od 0 do 8), při které vjem vibrace vymizí. Normální hodnota je asi 4/8 do 6 let, nad 60 let věku pak

5/8. Bolestivé čítí vyšetřujeme ostrým predmětem (párátko) ve stejněm rozsahu jako taktilního čítí. Doplněkem vyšetřeni bolestivé percepce je vyšetřeni tepelněho čítí.

Při postižení somatosenzorického kortexu a parietálních oblastí vyšetřujeme stereognózi i dermolexi (grafestezi). Stereognózi vyšetřujeme rozpoznáváním predmětů hmatem – kancelářská sponka, klíč, hodinky – levou a pravou rukou zvlášť. Dermolexie – pacient odečítá číslice 0–9 o velikosti asi 5 cm, které kreslíme na kůži tupým predmětem.

Kvantitativní vyšetřeni čítí (QST – Quantitative Sensory Testing) je laboratorním vyšetřením, při kterěm aplikujeme podněty definované intenzity, což umožňuje určení prahu čítí (taktilního, termického, bolestivěho). Jde o časově náročné vyšetřeni dostupné jen ve specializovaných centrech.

Součástí klinického vyšetřeni je i hodnocení intenzity bolesti pomocí vizuální analogové (VAS). Pokud má bolest několik odlišných kvalit (paroxyzmální šlehavá a trvalá tupá), pak zaznameneáme intenzitu obou složek. Součástí dokumentace je kresba bolesti a poruch čítí do tělesného schématu.

Bylo vyvinuto několik škál, které mají odlišit neuropatickou a nocicepční bolest a vyjádřit stupeň postižení. Jejich senzitivita i specifita se pohybuje od 80 do 90%. Hlavní součástí je dotazník pro pacienta a v některých systémech i jednoduché vyšetřeni čítí. K nejznámějším patří dotazník painDETECT, který je jako jediný k dispozici v české verzi a je rozsáhle validizován (Freyhagen et al., 2006).

K dispozici není žádné laboratorní vyšetřeni, které by potvrzovalo diagnózu NB. Největší význam má stále EMG vyšetřeni, které však nepodá

žádné informace o funkci vláken nocicepčního systému. Je proto nutné vědět, že negativní výsledek EMG nevyklučuje selektivní postižení tenkých vláken zodpovědných za bolestivou aferenci.

Ke specializovaným vyšetřením patří kožní biopsie, která představuje minimálně invazivní zákrok umožňující kvantitativní zhodnocení denzity intradermálních nemyelinizovaných zakončení, které koreluje s celkovým úbytkem tenkých vláken v postiženěm nervu.

Slibné se jeví použití funkční magnetické rezonance (fMRI), neboť u pacientů s NB byla touto metodou prokázána hypoaktivita kontralaterálního talamu, která se upravila při dostatečné analgetické terapii. fMRI by se tedy mohla uplatnit jako objektivní diagnostická metoda pro NB, navíc umožňující hodnocení efektu terapie (Pyeron et al., 2004).

### Algoritmus vyšetřeni nemocného s NB

- anamnesticky nebo dotazníkovým systémem zhodnotíme charakter, jednotlivé komponenty NB a jejich intenzitu např. pomocí VAS
- distribuci bolesti dokumentujeme nákresem
- vyšetřeme čítí
  - dotek, bolestivé čítí, vibrační a chladové čítí
  - zakreslení distribuce poruchy čítí do schématu
  - pátráme po hyperalgezi, alodynii, časové sumaci, centrálních příznacích
- orientační neurologické vyšetřeni (neuropatie, centrální známky)
- při podezření na NB indikujeme neurologické a EMG vyšetřeni

- laboratorní, zobrazovací a ďalší etiologicky zaměřená vyšetření

### Diferenciální diagnostika

Prvním krokem diferenciální diagnostiky je zjištění, zda je přítomné poškození periferního nebo centrálního nervového systému.

Periferní neuropatie dělíme z praktického hlediska na symetrické (svědčí pro možnost

systémového onemocnění, např. metabolické poruchy) a asymetrické (svědčí pro fokální, např. kompresivní typ neuropatie). Přehled diferenciálně diagnostických možností periferních neuropatií je uveden v tabulce 1.

Centrální neuropatická bolest provází postižení spinotalamické dráhy nebo somatosenzorického systému obecně na všech úrovních. Nejčastější je při postižení míchy a talamu (tabulka 2).

**Tabulka 1.** Diferenciální diagnóza bolestivých periferních neuropatií

Symetrické neuropatie
Metabolicky podmíněné: diabetes mellitus, hypovitaminóza B <sub>1</sub> a nedostatek niacinu
Toxické: alkoholická neuropatie, isoniazid, cytostatika, těžké kovy (olovo, rtuť, thalium, arzen)
Autoimunní: demyelinizační polyradikuloneuritidy (Guillain Barré, CIDP), paraneoplastické
Hereditární: hereditární senzorická neuropatie, Fabryho nemoc
Infekční: lymeská borelióza, HIV neuropatie
Asymetrické neuropatie
Kraniální neuropatie: diabetická paréza n. oculomotorius, esenciální neuralgie trigeminu, neuralgie n. glossofaryngeus
Kompresivní neuropatie: syndrom karpálního tunelu, meralgia parestetica, radikulární komprese
Diabetické mononeuropatie: akutní torakoabdominální neuropatie, diabetická amyotrofie
Angiopatické neuropatie: mononeuritis multiplex
Traumatické neuropatie: neuromy, pooperační
Plexopatie: pouřazové, nádorové komprese, poradiační, neuralgická amyotrofie (idiopatická brachiální neuritida)

**Tabulka 2.** Diferenciální diagnóza centrální neuropatické bolesti

Vaskulární poškození (hemoragie, ischemie) spinotalamické dráhy, talamu, nebo talamokortikálních spojů
Míšní trauma a jeho následky
Syringomyelie
Zánětlivá onemocnění: myelitida, roztroušená skleróza
Metabolické myelopatie: hypovitaminóza B <sub>12</sub> , diabetes mellitus
Míšní nádory, arterio-venózní malformace
Neurodegenerativní onemocnění: Parkinsonova nemoc

## Praktické pokyny k farmakoterapii běžných příčin neuropatické bolesti

Základem léčby je správná etiologická diagnostika a na ní založená léčba základního onemocnění. Léčba NB je léčbou symptomatickou, která se bez ohledu na etiologii řídí podobnými principy.

Vzhledem k variabilitě příznaků a časté komorbiditě jde ale o léčbu velmi individuální, která musí respektovat hlavní příznaky, doprovodná onemocnění i osobní preference, psychologické a sociální faktory pro každého pacienta unikátní. Jde o léčbu chronickou, u které je obtížné docílit dobrou compliance, proto klade velké nároky na trpělivost pacienta i lékaře. Strategii vedení dlouhodobé léčby vytváříme spolu s pacientem, který se má stát aktivním účastníkem na tvorbě léčebného plánu. Plán musí být v prvé řadě realistický. Úplné odstranění neuropatické bolesti je nereálné a pacient to musí vědět. Stanovujeme si reálné cíle – redukce intenzity bolesti minimálně o 30%, odstranění nejvíce obtěžujících komponenty (např. ostré šlehavé bolesti) a domlouváme se na systému kontroly efektivity léčby a sledování nežádoucích účinků. Vedeme deník bolesti (VAS v průběhu dne, vazba na zátěž a provokující faktory), sledujeme množství použitých analgetik. Důležité je zaměřit se i na nebolestivé příznaky NB (deprese a poruchy spánku).

V léčbě NB využíváme kombinace léčiv z různých skupin. Účinek analgetik, zejména NSAID, je obvykle nedostatečný. Přestože účinnost opioidních analgetik ve farmakoterapii neuropatické bolesti byla doložena řadou studií, je třeba vyšších dávek a jejich použití v chronické léčbě nenádorové bolesti je zatíženo řadou komplikací včetně závislosti. Z těchto důvodů při léčbě neuropatické bolesti vždy používáme tzv. adjuvanční analgetika

ze skupiny antikonvulziv, antidepresiv, případně centrální myorelaxancia, lokální anestetika a další.

Využíváme i fyzikální a rehabilitační léčbu a psychoterapii. V indikovaných případech indikujeme invazivní postupy, které již patří do kompetence specialisty algeziologa.

Symptomatickou farmakoterapii zahajujeme dle zásady „start low, go slow“, dávky zvyšujeme do dosažení efektu nebo vzniku nežádoucích účinků. Efekt léčby je možné hodnotit nejdříve po několika týdnech. Kombinace léků obvykle zahrnuje základní analgetikum (dlouhodobě účinný opioid) s antikonvuzivem a/nebo s antidepresivem. Při malé účinnosti zvyšujeme dávky jednotlivých složek postupně, při vzniku nežádoucích účinků zaměňujeme za preparát 2. volby ze stejné lékové skupiny. Je však chybou kombinovat více preparátů stejné skupiny podávaných v nedostatečné dávce, často po krátkou dobu s rychlou záměnou, když se efekt zdánlivě nedostavuje.

Současná doporučení pro léčbu neuropatické bolesti jsou dostupná v materiálech České neurologické společnosti, České společnosti pro studium a léčbu bolesti, ze zahraničních pramenů odkazujeme na doporučení Evropské federace neurologických společností a Mezinárodní společnosti pro studium a léčbu bolesti (Attal et al., 2006; Ambler, Bednařík a Keller, 2002). Přehled doporučených postupů je uveden v tabulce 3.

## Léčebná doporučení pro symptomatickou léčbu neuropatické bolesti

### Diabetická neuropatie

Při podezření na neuropatii indikujeme neurologické a elektrofyziologické vyšetře-



**Tabulka 3.** Doporučená farmakoterapie neuropatickej bolesti (upraveno podle doporučení EFNS a České neurologické společnosti (Attal et al., 2006; Ambler, Bednařík, Keller, 2002))

Bolestivý syndrom	Léky 1. volby	Léky 2. volby	Efekt doložen v kontrolovaných studiích (RCT, level A)
Bolestivé polyneuropatie	TCA, gabapentin, pregabalin	SNRI, opioidy, tramadol	TCA, gabapentin, pregabalin, tramadol, opioidy, SNRI
Postherpetická neuralgie	gabapentin, pregabalin, TCA	opioidy, valproát, lokálně kapsaicin	gabapentin, opioidy, pregabalin, TCA
Primární neuralgie trigeminu	karbamazepin, oxkarbazepin	baklofen, lamotrigin,	karbamazepin
Centrální neuropatická bolest	TCA, gabapentin, pregabalin	lamotrigin, opioidy	level B: gabapentin, pregabalin, amitriptylin, lamotrigin, opioidy
TCA – tricyklická antidepresiva, SNRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu			

ní. Základem léčby je kompenzace diabetu (HBA1c < 5,0%), u diabetiků I. typu je neuropatie indikací k zavedení intenzifikované inzulinoterapie, kterou zvažujeme ve spolupráci s diabetologem i v případech diabetiků II. typu.

Lékem 1. volby u bolestivé formy diabetické neuropatie je gabapentin v dávce 900 až 1 800 mg/den (výjimečně až 3 600 mg/den). Jeho účinnost byla ověřena v řadě velkých randomizovaných studií. NNT se pohybuje kolem 3,9. Hlavním nežádoucím účinkem je útlum, sedativní efekt, někdy gastrointestinální potíže a periferní otoky. Podobnou účinnost má i pregabalin, který podáváme v dávkách 150 až 300 mg/den (výjimečně 600 mg/den). V ČR je preskripce obou preparátů vyhrazena pro neurologii, pregabalin je možné předepsat až po prokázání neúčinnosti nebo intolerance gabapentinu, přestože je již považován za lék první volby. Další možnostmi jsou tricyklická antidepresiva a duloxetin. Amitriptylin začínáme podávat na noc v dávce 12,5 až 25 mg, podle tolerance a efektu postupně zvyšujeme do dávky 50–75 mg/den. Přes velmi dobrou účinnost (NNT kolem 3) a příznivý vliv

na spánek, je podávání amitriptylinu zatíženo řadou závažných nežádoucích účinků a interakcí. Časté jsou zejména anticholinergní efekty (xerostomie, poruchy akomodace a mikce), pro které je kontraindikován u hypertrofie prostaty a glaukomu. Zvláště závažné jsou kardiotoxické a arytmogenní účinky (prodloužení QT intervalu). Pokud je dominantním problémem denní útlum a nadměrná únavnost, lze pro budivý efekt použít např. nortriptylin nebo desipramin.

Moderním antidepresivem ze skupiny SNRI s ověřeným účinkem u bolestivé diabetické polyneuropatie je duloxetin. Podáváme jej v dávce 30 mg ráno, po dvou týdnech zvyšujeme na 60 mg/den. K nežádoucím účinkům patří xerostomie, nauzea, obstipace a ztráta na váze. Je nutné sledovat jaterní enzymy, terapii ukončujeme při jejich elevaci. Venlafaxin v retardované formě dáváme 2 × 75 mg za den. Hlavním nežádoucím účinkem je nauzea, útlum a dekompenzace hypertenze. Podpůrný účinek má kyselina tioktová v dávce 600 mg denně, prvé týdny je možné podávat až 3× denně nebo ve formě i. v. infuzí. Snižuje aktivitu volných kysl-

kových radikálů a zlepšuje metabolickou bilanciu axonů periferního nervu.

### Alkoholická neuropatie

Periferní neuropatie patří mezi závažné orgánové komplikace chronického alkoholizmu, u kterých je již prakticky vždy přítomna metabolická porucha, malnutrice, proteinová karence a hypovitaminóza B1. Obvyklá je v této fázi též makrocytární anémie a hepatopatie. Symptomaticky využíváme gabapentin, který neovlivňuje jaterní funkce, takže jeho dávky není nutné redukovat, stejně jako u pregabalínu. Podstatná je nutriční podpora, zejména podávání tiaminu v dávce 100 mg denně a aplikace hepatoprotektiv. Prvním předpokladem dlouhodobě úspěšné léčby je ovšem absolutní abstinence, které však docílíme jen u menšiny pacientů.

### Neuralgie trigeminu

První volbou u esenciální neuralgie trigeminu je karbamazepin, který se osvědčuje při potlačení ostrých, šlehavých bolestí vůbec. Nejvýhodnější je aplikace depotních preparátů, zahajujeme pomalu, 200 mg na noc, zvyšujeme o 200 mg v týdenních intervalech. Cílová dávka je 600 mg denně. Je třeba počítat s lékovými interakcemi, jedná se o silného induktora jaterních enzymů. Nejčastější nežádoucí účinky jsou neurotoxické – sedace, závratě, nystagmus a mozečková ataxie. Při rychlém zvyšování dávek hrozí riziko toxoalergického exantému. Karbamazepin dále způsobuje hyponatremii, hepatotoxicitu a útlum krvetvorby. Lze je kombinovat s analgetiky včetně opioidů. Hlavní interakce zahrnují ostatní antiepileptika a warfarin. Lékem 2. volby je především

centrální myorelaxans baklofen, který kombinujeme s karbamazepinem, dávku zvyšujeme pomalu do obvyklé dávky 30–50 mg, maximálně 80–100 mg denně. Hlavním nežádoucím účinkem je útlum a hypotenze. Kontraindikován je u myastenia gravis.

Vzhledem k intenzitě bolestí se obvykle nevyhneme nasazení opioidů, začínáme tramadolem nebo dihydrokodeinem v obvyklých dávkách. Pro potlačení záchvatů průlomové bolesti je možné použít krátce účinné opioidy. Při neúspěchu konzervativní terapie je indikován stereotaktický zákrok na Gasserském gangliu.

### Postherpetické neuralgie

Incidence výsevu herpes zoster je asi 125/100 000 ročně, nejčastěji jsou postiženy hrudní dermatomy (50%) a trojklaný nerv (15%). Obávanou komplikací je herpes oticus s postižením n. statoacusticus a zoster ophthalmicus, který může vést ke keratitidě. V akutní fázi jsou neuralgické bolesti pravidlem, mohou i předcházet kožní projevy. Jako postherpetickou neuralgii označujeme přetrvávání bolesti 3 měsíce po zhojení akutní fáze onemocnění. Měsíc po zhojení eflorescencí trpí bolestmi 9–15% pacientů, 2–5% po jednom roce. Věk je hlavním rizikovým faktorem rozvoje neuralgie – nad 70 let věku postihuje postherpetická neuralgie 50–75% nemocných.

Jde o onemocnění s tendencí k relapsům a rezistencí na léčbu. Dle možností, komorbiditě a věku zahajujeme léčbu antidepresivy, nebo gabapentinem, který titrujeme v týdenních intervalech do celkové dávky minimálně 1 800 mg nebo dosažení efektu. Výhodné je brzké nasazení kombinace antidepresiva

a moderných antikonvulziv. Celkovou liečbu vždy dopĺňujeme liečbou lokálnu – mezokain, event. kapsaicin s dostatečnou analgeziou pri prvej aplikácii (silné pálenie). Popisovaná je rada receptúr kombinujúcich lokálnu aplikáciu anestetik, kapsaicin, antirevmatik a napr. i éteru. Tieto prostriedky ale podáva špecialista na ambulanci bolesti.

### Centrálnu neurogennú (talamickú) bolesť

Centrálnu NB patrí k terapeuticky ťažko ovlivnitelným stavom. Celková prognóza závisí na vyvolávajúcom ochorení a reakcia na farmakoterapiu je pochopiteľne omezená u štrukturálnych lézií nervového systému (syringomyelia, cievna mozgová príhoda). Možnosti symptomatickej farmakoterapie sa podstatne nelíšia od postupov u periférnej neuropatickej bolesti. Je však nutné počítať s menšou terapeutickou odezvou. Často je veľmi podstatná afektívna komponenta bolesti, preto sú tricyklické antidepresíva obvykle prvým liekom voľby. Nevyhneme sa kombinovanej liečbe, jejím základom sú opioídy a antidepresíva. Pri nedostatočnom efekte je nutná rotácia a zmena preparátov v rámci tej istej skupiny (pregabalin za gabapentín, venlafaxín za amitriptylín), v ďalšej fáze zkusíme efekt menej užívaných preparátov (bupropión, lamotrigín, valproát, topiramát). Vzhľadom na komplikovanosť týchto prípadov by ich liečba mala byť vždy vedena algeziológom a neuroológom.

### Literatúra

1. Ambler Z, Bednařík J, Keller O. Doporučený postup pro léčbu neuropatické bolesti. Čes. a slov. Neurol. Neurochir., 2002; 65/98(3): 135–138.
2. Attal N, Grucco G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmiikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol. 2006; 13(11): 1153–1169.
3. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Toulboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain, 2008; 136(3): 380–387.
4. Černý R, Opavský J. Neurologické aspekty bolesti, in Bolest, Rokyta R, Editor. Tigris: Praha 2006: 252–266.
5. Freynhagen R, Baron R, Gockel 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(10): 1911–1920.
6. Hall GC, et al. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: The UK primary care perspective. Pain, 2006; 122(1–2): 156–162.
7. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. 2<sup>nd</sup> Ed. 2<sup>nd</sup> ed. IASP Press, ed. T.F.o. Taxonomy. 1994, Seattle.
8. Opavský J. Terminologie bolesti. Bolest, 1998; 1: 4–7.
9. Peyron R, Schneider F, Faillenot I, Convers P, Barral FG, Garcia-Larrea L, Laurent B. An fMRI study of cortical representation of mechanical allodynia in patients with neuropathic pain. Neurology 2004; 63(10): 1838–1846.
10. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmiikko T, Serra J. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008; 70(18): 1630–1635.

#### MUDr. Rudolf Černý, CSc.

Neurologická klinika dospelých  
2. LF UK a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 06 Praha  
rudolf.cerny@lfmotol.cuni.cz

