

NÁDOROVÉ NEUROPATICKÉ BOLESTI A JEJICH LÉČENÍ

MUDr. Dana Vondráčková

Klinické centrum léčby bolesti a Centrum následné ošetrovatelské péče FN Na Bulovce
Výukové pracoviště paliativní medicíny a léčby bolesti IPVZ

Bolest je častou komplikací nádorového onemocnění. Její původ a klinické příznaky přesahují do mnoha odborností. Jejich léčení však většinou zůstává na bedrech onkologů, algeziologů a praktických lékařů. Tam však bývá nejednou problém v preskripci relativně drahých opioidů. Základem analgetického postupu je farmakoterapie podle žebříčku WHO (2, 8). Některé bolesti však mají svoje specifika. K těm patří neuropatické bolesti. Provází mnoho stavů způsobených nádorem, léčením i následky onemocnění a léčení. Pro léčení nádorové bolesti platí stejná pravidla jako pro nenádorové, ale diagnostika může být komplikovanější a léčení omezeno celkovým stavem pacienta. Kvalita života je určujícím momentem. K základním prostředkům patří antikonvulziva, antidepressiva a opioidy. Terapie je vždy pečlivě individualizovaná. Cílem je maximální úleva od bolesti při zachované kvalitě života, jakou dovoluje základní onemocnění.

Klíčová slova: neuropatická bolest, nádorové onemocnění, antikonvulziva, antidepressiva.

Neurol. pro praxi, 2007; 8(4): 236–238

Použité zkratky

CNS – centrální nervový systém
GABA – gama amino-máselná kyselina
KRBS – komplexní regionální bolestivý syndrom
NMDA – N-metyl D-aspartát
PET – pozitronová emisní tomografie
RTG – rentgen
TCA – tricyklická antidepressiva
WHO – Světová zdravotnická organizace

Úvod

Dělení nádorové bolesti je možné z několika úhlů. Z patofyziologického hlediska je bolest dělena na nocicepční, neuropatickou, smíšenou, a také psychogenní, ale ta poslední bývá u nádorových onemocnění vzácnější i když podíl psychiky nelze přehlížet. Neuropatická bolest u nádorových onemocnění je významným symptomem, ale bývá léčebným problémem. Správná diagnostika je důležitá pro volbu léčby. Ta musí být účinná a pokud možno provázená minimem nežádoucích účinků, aby její léčení nezhoršovalo kvalitu života (3).

Neuropatická bolest se může vyskytovat akutně nebo chronicky v průběhu nádorového onemocnění, ale i po jeho léčení nebo vyléčení, jako následek terapie (polyneuropatie, fantómová bolest) nebo v důsledku infekce – herpes zoster jako postherpetická neuralgie.

Klinické projevy

Klinické obrazy neuropatické bolesti jsou velmi pestré. Neexistují dva pacienti, kteří by měli stejné příznaky. I zde platí, že mysl je velmi pevně spojena s tělem a významně moduluje vnímání bolesti. Neuropatické bolesti mají charakter kontinuální nebo epizodický, s neuralgickými vystřelujícími záchvaty, křečemi, parastéziemi. Projevují se pálením, poruchou citlivosti ve smyslu hyper, hypo až alodynii a mohou být provázeny lokálními vegetativními příznaky, otokem, poruchami

prokrvení tak, jak se projevuje komplexní bolestivý regionální syndrom (KRBS) s neuropatickou složkou.

Hyperestézie je zvýšená citlivost na stimulaci, obvykle taktilní.

Hypestézie je snížená citlivost na stimulaci, obvykle taktilní.

Hyperalgezie je zvýšená odpověď na podnět, který bolest normálně vyvolává.

Hypoalgezie je snížená odpověď na podnět, který bolest normálně vyvolává.

Alodynie je bolestivé vnímání podnětu, který bolest normálně nevyvolává, např. lehký dotek, závan vzduchu.

Neuropatická bolest vzniká dysfunkcí nervového systému, příkladem jsou diabetická neuropatie, centrální bolestivé syndromy, trigeminální bolest, postherpetická neuralgie a dříve jmenovaný KRBS.

Příčiny a lokalizace

U nádorových bolestí vznikají neuropatické bolesti nejčastěji kompresí nebo infiltrací nervových struktur, poraněním CNS nebo periferních nervových struktur následkem chemoterapie, radioterapie, diagnostickými nebo chirurgickými zákroky. Sekundárně může být neuropatická bolest vyvolána infekcí, krvácením, zlomeninami (5).

Sekundární neuropatické bolesti vyvolané infekcí jsou postherpetické neuralgie, které se objevují u imunologicky kompromitovaných pacientů, jakými jsou onkologičtí pacienti. Nemocní jsou oslabeni jak nádorem samotným, tak chemo nebo radioterapií. Bolest je lokalizovaná v dermatomech, často postihuje oblast trigeminu, nejčastěji první větve při oftalmické formě herpes zoster.

Bolesti v oblasti kraniálních nervů mohou být způsobeny metastatickým poškozením baze lební, leptomeningeálními metastázami a nádory hlavy a krku.

Mononeuropatie vznikající v souvislosti s nádorovým onemocněním:

Neuralgie interkostálních nervů vznikají při metastatickém poškození žeber, nebo prorůstání nádoru do stěny hrudní.

Neuropatie ischiadického nervu vzniká při přímém poškození ischiadiku nebo u piriformního syndromu. Klinické vyšetření včetně palpce nervu a vyšetření stěny rekta a vaginy pomůže diagnostikovat syndrom a odlišit od jiných příčin.

Radikulopatie se projevuje bolestí v dermatomu zadních senzitivních kořenů míšních. Unilaterální je většinou v cervikální a lumbální oblasti a bilaterální v torakální. Nejčastější příčinou jsou epidurálně se šířící nádorové hmoty nebo leptomeningeální metastázy.

Bolest se zhoršuje kašlem, kýcháním, vleže i ve vzpřímené poloze. Progrese onemocnění může vést k útlaku míchy, proto je třeba urgentně diagnostikovat stav. RTG ukáže pokročilejší změny. Destrukce více než 50% obratlového těla nebo eroze pediklu jsou prognosticky nepříznivé znaky. Diagnosticky průkaznější je NMR, která ukáže i méně pokročilé stavy. PET prokáže i další invaze nádoru, scintigrafie je přínosná pro zjištění dalších skeletálních poškození bez klinických projevů. Včasná diagnostika nádorového poškození páteře může zabránit transverzální lézi míšní.

Cervikální plexopatie: nádor infiltruje cervikální plexus většinou u primárního poškození hlavy nebo krku nebo sekundárně při metastatickém poškození uzlin. Klinický obraz je pestrý podle lokalizace poškození nervové struktury. Bolest může být v oblasti preaurikulární, postaurikulární, na přední straně krku, může být spojena s Hornerovým syndromem, hemidiafragmatickou paralysou.

Brachiální plexopatie nejčastěji provází nádory prsu, lymfomy nebo vzniká při přímé infiltraci plicního nádoru. Brachiální plexopatie může být také důsledkem radioterapie. Až v 85 % je plexopatie provázena bolestí a často také neurologickým deficitem.

Lumbosakrální plexopatie vzniká často při přímé infiltraci kolorektálním karcinomem, sarkomem, nebo

karcinomem čípku. Metastázy nádoru prsu nebo plic mohou infiltrovat tyto oblasti. Bolest bývá prvním symptomem a může být provázena autonomní dysfunkcí.

Paraneoplastická periferní neuropatie. Senzorická neuropatie bývá typicky spojená s malobuněčným nádorem plic. Většinou jsou postiženy dolní končetiny.

Bolest způsobená léčením nádoru

Pooperační neuropatie se vyskytuje po mastektomii, krční diskektomii nebo torakotomii. Patří sem také fantomová bolest po amputacích končetin, prsu, rekta nebo močového měchýře.

Ozařováním indukovaná bolest se projeví plexopatií, nebo jinou neuropatií. Bolest může vzniknout i při radioterapii indukované myelopatii.

Chemoterapie může indukovat neuropatickou bolest, která se projevuje dysestezií rukou nebo nohou (rukavička, punčocha). Původcem je nejčastěji cisplatina, paclitaxel, vincristin, zřídka cytarabin.

Terapie

Neuropatické bolesti vyžadují už od počátku jinou strategii než nociceptivní bolesti. Léčení začíná většinou antikonvulzivou a slabé nebo silné opioidy doplňují léčbu. Užívají se antikonvulziva a antidepresiva, která působí na několika receptorových systémech. Blokuji napětově řízené sodíkové kanály a blokuji kalciové kanály a působí na dalších místech nervového systému. Ovlivňují noradrenalinové a serotoninové receptory (7).

Z antikonvulziv se užívá **karbamazepin**, strukturovou podobný TCA. Ovlivňuje natriové kanály a blokuje kalciové kanály. Je lékem první volby pro některé neuropatické bolesti (neuralgie trigeminu NNT ≤ 2).

Valproát působí přes natriové kanály a zvyšuje koncentraci GABA. Je vhodný zvláště pro bolesti hlavy.

Gabapentin blokuje napětově řízené kalciové kanály. **Pregabalin** moduluje kalciové kanály. Oba velmi dobře léčí polyneuropatie, byly původně indikovány pro postherpetickou neuropatii a diabetickou polyneuropatii. Dnes je jim dáována přednost před ostatními antikonvulzivy pro dobrý efekt a málo nežádoucích účinků. Vzácněji se pro nádorové neuropatie užívají **lamotrigin**, který blokuje natriové i kalciové kanály a zvyšuje GABA a **topiramát**, který působí na několika místech přenosu vzruchu, avšak jeho účinnost v léčbě neuropatické bolesti musí být ještě dále zkoumána. Působí významně sedativně (7). Oblíbený je benzodiazepin **klonazepam**, ale jeho efekt je diskutabilní, má stejně jako ostatní benzodiazepiny nespecifický inhibiční vliv na přenos vzruchu.

Z antidepresiv se doporučují **tricyklická antidepresiva** (TCA) (3), zvláště **amitriptylin** a **imipramin**. Blokuji natriové kanály a pravděpodobně i antagonistují účinek na NMDA receptorech, uvolňují noradrenalin a serotonin a tím zvyšují aktivitu descendní inhibiční dráhy. Dobrý efekt u neuropatické bolesti mohou mít

lokální anestetika: lidokain (6) nebo mesokain v dávce 2–5 mg/kg v infuzi trvající 20–30 minut. Mexiletin (4) v dávce 150–600 mg/den rozdělená do několika dávek může mít dobrý efekt u neuropatické bolesti refrakterní na dosavadní léčbu. Je možné ho kombinovat s antikonvulzivem i TCA. Pozor na hypotenzi a bradykardii.

Bezpečnou léčbu lze dosáhnout pomalým titrováním dávky jak antikonvulziv, tak TCA. První dávka se podává večer. Při užívání výše jmenovaných léků v léčbě neuropatické bolesti se mohou vyvinout i závažnější nežádoucí účinky.

Karbamazepin a valproát mohou vyvolat kromě agranulocytózy a aplastické anémie, také jaterní poruchy. Na tyto nežádoucí účinky mohou být citliví zejména pacienti s nádorovým onemocněním v kombinaci s onkologickou léčbou.

Nejčastějším nežádoucím účinkem TCA je anticholinergní efekt. Suchá ústa, zácpa, sinusová tachykardie a močová retence.

SSRI mají minimální analgetický efekt. Pro pacienty se zhoubným onemocněním však mají význam svým antidepresivním působením s minimálními nežádoucími účinky. Antidepresiva IV. generace, inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu i serotoninu mají větší analgetickou účinnost než samotné SSRI. Jejich dobrý antidepresivní (venlafaxin) efekt a u mirtazapinu (**v malé dávce 15–30 mg**) hypnotický efekt se dobře uplatní u onkologických pacientů s bolestí. Antikonvulziva, ač jsou základem léčení neuropatické bolesti, většinou nejsou užívána jako monoterapie. Nejčastější kombinací je antikonvulzivum, antidepresivum a opioid. Výběr léku z jednotlivých skupin se řídí stavem pacienta, typem **bolesti a snášenlivostí** podaných léků. Tady více než kde jinde musí být léčba „ušitá“ na míru každému pacientovi.

Silné opioidy byly dlouho inzerované jako neúčinné u neuropatické bolesti. V mnoha studiích bylo prokázáno, že jsou účinné, někdy je však třeba užít vyšší dávku. Jejich použití je stejné jako u nociceptivní bolesti podle WHO žebříčku, krok III. (8).

Na neuropatické bolesti působí nejlépe **oxykodon** a **buprenorfin** nebo **morfin**. Karbamazepin může snižovat účinnost fentanylu, protože oba léky jsou metabolizovány stejnou cestou v játrech.

Kombinace antidepresiv s opioidy nebo antikonvulziv nepůsobí větší obtíže, jen se může zvyšovat sedativní efekt. Léky se sedativním efektem, antikonvulziva (karbamazepin, valproát) a některá antidepresiva (mirtazapin, sertralin, TCA) začínáme malou večerní dávkou, kterou postupně zvyšujeme a přidáváme dávku denní do dosažení žádaného efektu. Účinné dávkování je někdy limitováno nežádoucími účinky. Pokud příznaky neustoupí ani po adjuvantní terapii, je třeba změnit léky.

Opioidy je nutné také titrovat od nižší dávky k vyšší, ale **v závislosti na délce působení** je možno postupovat relativně rychle nebo titrovat rychle působícími opioidy,

potom je však výběr zúžen na morfin (p. o. nebo s. c. pro titraci). **Vhodnou dávku zvoleného opioidu** je třeba přepočítat podle tabulky ekvipotentních dávek. Dávka zvoleného opioidu se snižuje o 1/5 a **dotitruje se zvoleným opioidem**. K dlouhodobě působícím opioidům (12, 24, 72 hodin) je třeba vždy přidat krátce působící opioid (nejlépe opět morfin) k tlumení tzv. průlomové bolesti.

Kromě analgetik, antikonvulziv a antidepresiv je nezbytné užívat adjuvantia pro léčení jak bolestí, tak **nežádoucích účinků z podávané analgetické a onkologické terapie**. K takovým adjuvantciím řadíme **kortikosteroidy**, které podporují tlumení bolestí a některé jiné příznaky spojené s nádorovým bujením. **Antiedémový efekt** se uplatní např. u bolestí hlavy, nitrolební hypertenze nebo u míšních kompresí. Samostatná farmakoterapie nemusí být dostatečně účinná a pak je vhodné využít invazivní postupy (1, 8). V první řadě to jsou regionální blokady, spinální blokady, dále chirurgické postupy. Zejména u neuropatických bolestí z kostních metastáz páteře může včasný stabilizační zákrok zmírnit bolest a zabránit nebo oddálit rozvoj plegických poruch.

Závěr

Neuropatické bolesti u pacientů s maligním onemocněním jsou závažným problémem. Léčení těchto bolestí je obtížnější a může vyvolat více nežádoucích účinků. U neuropatické bolesti jsou koanalgetika, adjuvantní terapie první volbou i když většinou v kombinaci se silnými opioidy, případně antidepresivy. Správná diagnostika a uvážení volba analgetické terapie vede nejen k úlevě od bolesti, ale také zlepšuje kvalitu života pacientů s nádorovým onemocněním v každém stadiu nemoci.

MUDr. Dana Vondráčková

Klinické centrum léčby bolesti a Centrum následné ošetrovatelské péče FN Na Bulovce
Výukové pracoviště paliativní medicíny a léčby bolesti IPVZ
Budínova 2, 180 81 Praha 8
e-mail: dana.vondrackova@fnb.cz

Literatura

- Hassenbusch SJ, Portenoy RK, Cousins M, Buchser E et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2003: An update management of pain by intraspinal drug delivery 2004; J Pain Symptom Manage 27 (6) 540–563.
- Meuser T, Pietruck C, Radbruch L et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. Pain 2001; 93 (3): 247–257.
- Sláma O, Vondráčková D, Vorlíček J, Urgošik D. Symptomatická léčba nádorové bolesti, in Rokyta R, Kršík M, Kozák J, Bolest; Tisig Praha 2006: 378–382.
- Sloan P, Basta M, Storey P, von Gunten Ch. Mexiletine as an adjuvant analgesic for the management of neuropathic cancer pain; Anesth Analg 1999; 89: 760–761.
- Stute P, Soukup J, Menzel M et al. Analysis and treatment of different types of neuropathic cancer pain; J Pain Symptom Manage; 2003; 26 (6): 1123–1131.
- Thomas J, Kronenberg R, Cox MC et al. Intravenous lidocaine relieves severe pain: result of inpatient hospice chart review; J Pain Symptom Manage 2004; 7 (5): 660–667.
- Votava M, Doležal T, Kozák J, Vondráčková D. Adjuvantní léčba v terapii bolesti, in Rokyta R, Kršík M, Kozák J, Bolest; Tisig Praha 2006: 147–156.
- WHO Technicals Report Series, No.804, 2nd edition, WHO, 1996.