

ANTIKONVULZIVA V TERAPII BOLESTI – MECHANIZMY ÚČINKU

MUDr. Jiří Mastík

Neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Některá antikonvulziva (antiepileptika) mají vedle své hlavní indikace dobrý efekt v léčbě chronické neuropatické bolesti a v léčbě bolesti hlavy. V léčbě neuropatické bolesti řadíme antikonvulziva mezi adjuvantní analgetika (koanalgetika). K neúčinnějším z nich patří v léčbě bolestivé diabetické polyneuropatie, polyneuropatie jiné etiologie a postherpetické neuralgie gabapentin a pregabalin. Karbamazepin je dosud lékem 1. volby v léčbě neuralgie trojklaného nervu. Valproáty a topiramát se používají v profylaktické léčbě migrény. Mechanismus účinku jednotlivých antikonvulziv je značně komplexní a většinou není dosud detailně objasněn.

Klíčová slova: antikonvulziva, adjuvantní analgetika, neuropatická bolest, neuralgie, migréna.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(1): 37–41

Seznam zkratk

AMPA – α -amino-3-hydroxy-5-metylisoxazol-4-propionová kyselina
CBZ – karbamazepin
CGRP – calcitonin gene related peptide
CZP – clonazepam
EFNS – Evropská federace neurologických společností
GABA – γ -aminomáselná kyselina
GBP – gabapentin
IASP – mezinárodní společnost pro studium bolesti
NMDA – N-metyl-D-aspartát
PGB – pregabalin
TPM – topiramát
VAS – vizuální analogová škála
VPA – valproová kyselina

Terminologie a patofyziologie bolesti

Je velmi složité exaktně vymezit pojem bolesti. Podle definice IASP je bolest nepříjemný smyslový a emocionální zážitek, spojený se skutečným či potenciálním poškozením tkáně nebo se v termínech takového poškození popisuje. Je vždy subjektivní (17). Neexistuje dosud žádná objektivní metoda ani chemický test, který by nám umožnil objektivizovat vlastnosti bolesti, především její intenzitu. V minulosti se konaly například neúspěšné pokusy objektivizovat intenzitu bolesti měřením hodnot kožního odporu. V současnosti se k určení stupně intenzity chronické bolesti většinou používají různé numerické škály, například VAS s numerickou stupnicí 0–10, resp. s grafickým vyjádřením na stupnici od 0 do 100 mm. Vždy se je jedná o poměrné srovnání hodnot u konkrétního pacienta před, během a po ukončení léčby. Je samozřejmě pouze subjektivní a jistě i zatížená určitou chybou (hodnocení je odvislé od momentálního psychického rozpoložení pacienta). U akutních bolestí, například při hodnocení bolesti hlavy, se spokojíme většinou se čtyřstupňovou škálou intenzity (žádná, mírná, střední, silná).

Fyziologická bolest má ochrannou funkci. Vzniká aktivací receptorů bolesti adekvátním bolestivým podnětem a startuje obranný úhybný pohyb. Při postižení tkání patologickým procesem dochází ke stimulaci nociceptivních receptorů. Hovoříme o **nociceptivní** bolesti. Příčinou **neuropatické** bolesti je funkční nebo strukturální léze periferního či centrálního nervového systému. Na rozdíl od nociceptivní bolesti nemusí docházet k současné stimulaci receptorů bolesti, i když jejich stimulace potencuje bolestivý prožitek (11). Podle lokalizace rozlišujeme centrální a periferní neuropatickou bolest. V české terminologii se většinou užívá termín neuropatická bolest při postižení periferního nervového systému a bolest **neurogenní** je synonymem centrální neuropatické bolesti (1).

Největší skupinu neuropatických bolestí tvoří polyneuropatie, nejčastěji metabolické etiologie (diabetes mellitus), toxické (abusus etanolu) a postinfekční (neuroborelióza, postherpetické neuralgie). K neuropatickým bolestem v širším smyslu obvykle řadíme i vertebrogenní algické syndromy včetně pseudoradikulárních a radikulárních bolestí (bolesti v průběhu nervových kořenů) a bolestivé plexopatie (bolesti v průběhu nervových pletení), dále bolestivé mononeuropatie u úžinových syndromů (kompresivní neuropatie). Zvláštní kapitolou je chronická nádorová bolest u onkologických pacientů a dysautonomní bolest (komplexní regionální bolestivý syndrom, kaudalgie, fantómová bolest). V oblasti hlavových nervů se používá termín kranální neuralgie při bolestech v distribuční zóně senzitivních nervů. Zdaleka nejčastěji jde o neuralgii trigeminu.

Příčin centrálních neurogenních bolestí je nepoměrně méně. Vyskytují se po mozkových iktech (talamická bolest, post-stroke pain), u roztroušené sklerózy a míšních potraumatických lézí. (3, 16).

Patofyziologie neuropatické bolesti je složitý multifaktoriální proces, detailně není dosud objasněn. Podílí se na něm jak postižení tenkých vláken senzi-

tivních nervů na periferii, tak centrální mechanismy (spino-talamo-kortikální dráhy). Mezi hlavní patologické mechanismy patří periferní i centrální senzitivizace. V periferních nervech dochází ke generování ektopických impulzů, zvyšuje se citlivost nervových struktur k různým stimulům a vytvářejí se efaptické kontakty. Důležitou roli přitom hrají Na^+ , Ca^{2+} a K^+ kanály a α -adrenergní receptory, které vedou k neuronální hyperexcitabilitě a snížení prahu dráždivosti neuronů. Dochází k **periferní senzitivizaci**, kterou také nazýváme primární hyperalgezie.

V zadních míšních rozích se dále zvyšuje vnímavost vůči nociceptivním stimulům a rozšiřuje se recepční pole neuronů. Podráždění se šíří na vyšší spinální etáže a oblasti v talamu a mozkové kůře. Klíčovou roli na těchto pochodech hraje řada neurotransmiterů (glutamat, substance P, CGRP, GABA a neurokinin A, které aktivují AMPA a NMDA receptory. Aktivace těchto receptorů spouští kaskádu dějů s ústřední rolí $\alpha_2\delta$ podjednotky Ca^{2+} kanálů, které vedou ke zvýšení odpovědi nociceptivního systému na podněty. Tyto změny se zahrnují pod **centrální senzitivizaci** nebo sekundární hyperalgezi (4, 14).

Přehled jednotlivých antikonvulziv

Antikonvulziva (antiepileptika) mají vedle své hlavní indikace v léčbě epilepsie poměrně dobrý efekt v léčbě chronické bolesti, některé z nich se využívají navíc i v léčbě bolesti hlavy.

V léčbě neuropatické bolesti se antikonvulziva řadí do skupiny léků souborně nazývaných **adjuvantní analgetika** (nebo **koanalgetika**). Analgetika-antipyretika, nesteroidní antirevmatika a dokonce ani opioidy většinou nejsou v léčbě neuropatické bolesti dostatečně účinné, a proto se kombinují s adjuvantními analgetiky. Adjuvantní analgetika jsou takové léky, které neobsahují paracetamol, nepatří mezi nesteroidní antirevmatika a opioidy. Jejich primární indikace je zaměřená na léčbu jiných chorob a formálně je nelze klasifikovat jako analgetika.

Mají však většinou výrazný neuroaktivní účinek na centrální nebo periferní nervový systém (1). Ze starších antikonvulziv se používal fenytoin, clonazepam, karbamazepin a kyselina valproová s valproáty. Od roku 1998 nastává éra některých antiepileptik III. generace (gabapentin, pregabalin, v profylaxi migrény topiramát).

1. Fenytoin

Nejstarší nesedativní antiepileptikum. Mechanismus účinku spočívá především v ovlivnění iontového přenosu a ve stabilizaci buněčných membrán. Má mírně potencující vliv na GABA-ergní systém. Má afinitu k mediátorům noradrenergního a dopaminergního systému, a proto má intenzivní účinek na limbické struktury.

Byl užíván v léčbě **neuralgie trigeminu**. Zpočátku vykazuje překvapivě vysokou účinnost (60%). Po několika týdnech však většinou dochází ke ztrátě iniciální efektivity (tachyfylyxe) a významná úleva od bolesti přetrvává jen asi u 25% pacientů. Perorálně se doporučuje zahajovat léčbu denní dávkou do 300 mg. Terapeutická koncentrace se pohybuje v rozmezí 10–22 mg/l. Jeho terapeutická šíře není příliš velká, má tendenci k akumulaci a snadno se předávkuje. K zabránění nežádoucích účinků je nutná pomalá titrace. Nežádoucí účinky jsou popisovány u 5–10% pacientů. Nejčastěji se jedná o ospalost, ataxii, závratě, nystagmus, setřelou řeč, tremor, gingivální hyperplazii a kožní projevy, vzácněji o poruchy krevetvorby a osteopatie. Doporučuje se sledování krevního tlaku, EKG, KO a hepatálních funkcí (9).

2. Clonazepam

CZP se řadí mezi benzodiazepiny. Působí pravděpodobně centrálně na hypotetické spouštěcí cerebrální okruhy ovlivněním synaptického přenosu v transmitterových systémech, především presynaptickou a postsynaptickou inhibicí zprostředkovanou GABA, má jistý účinek i na serotonin (22). CZP se v sedmdesátých a osmdesátých letech minulého století doporučoval k **profylaktické léčbě migrény**, zejména u pacientů, kde selhala profylaktika I. volby. Autoři těchto historických studií prokázali (většinou na několika málo desítkách pacientů) účinnost léku v denních dávkách od 1 do 4 mg. Většina denní dávky byla podávána večer vzhledem k sedativnímu účinku léku. CZP lze s výhodou použít k redukci záchvatů, nastupujících v noci nebo při probuzení. Někdy je doporučován i k profylaktické léčbě tenzní bolesti hlavy. Většinou se podává dlouhodobě v kúře trvající 12 i více měsíců. Je poměrně dobře snášen. Nevýhodou je kromě sedativního účinku (zejména ve vyšších dávkách) i vznik návyku při dlouhodobějším podávání a rozvoj závislosti.

V léčbě neuropatické bolesti se běžně nepoužívá, ale u refrakterních pacientů je možno ho přidat k dalším koanalgetikům ve večerní dávce ke zlepšení kvality spánku.

3. Karbamazepin

CBZ je tricyklické antiepileptikum, derivát dibenzazepinu. Stabilizuje hyperexcitované nervové membrány, zabraňuje opakovaným neuronálním výbojům a snižuje synaptické šíření excitačních impulzů. Blokáda napětí senzitivních sodíkových kanálů je jedním z hlavních nebo dokonce hlavní primární mechanismus působení CBZ. Analgetický účinek při neuralgiích nastává pravděpodobně v důsledku inhibice synaptických přenosů vzruchu v míšních jádrech nervus trigeminus.

Dle Guidelín EFNS z roku 2006 je doporučován jako **lék 1. volby v léčbě neuralgie trigeminu**. Jeho účinnost byla prokázána v řadě studií, poprvé ji popsal Blom (1962). Obvykle bývá vysoce účinný již v úvodu léčby (u 70–80% pacientů), ale zhruba 50% pacientů udává efekt CBZ i při dlouhodobém podávání po dobu 5 až 10 let. Optimální antineuralgický efekt je pozorován při plazmatické koncentraci 5–10 mg/l. Je vhodná pomalá titrace, úvodní dávky jsou 2 × 100 mg denně, podle snášenlivosti a účinnosti jej pomalu zvyšujeme až do případného výskytu nežádoucích účinků. Uvádí se zejména závratě, ataxie, nystagmus, diplopie, rozmazané vidění, nevolnost, ospalost a útlum nebo naopak nekld, kožní alergické projevy, leukopenie a kardiální příznaky. Obvyklá denní dávka je 600–900 mg, rozdělená do 3 dávek, maximální 1 200 mg. Jsou popisovány interakce s dalšími léky (dikumarolová antikoagulantia, erytromycin, propoxyfen). Přes maximální opatrnost v titraci CBZ a dodržování sérových hladin CBZ asi 6 až 10% pacientů lék nesnáší (9). Z vlastní zkušenosti navíc uvádím, že existují i individuální rozdíly mezi pacienty v toleranci jednotlivých přípravků, tj. Neurotopu, Tegretolu či Timonilu. Další uplatnění CBZ je u vzácnějších obličejových neuralgií a před nástupem gabapentinu byl hojně používán i u bolestivé polyneuropatie.

4. Valproát sodný a VPA

Agonisté GABA uplatňují se dosud především jako širokospektré antiepileptikum. Kromě toho jsou známy zejména v **profylaktické léčbě migrény**. Ve Spojených státech mají 12% podíl mezi profylaktiky. Předpokládá se, že jejich schopnost modulovat GABAergní neurotransmisi hraje rozhodující roli v potlačení abnormních dějů, které jsou podkladem aury (6). Valproáty potlačují plazmatickou extravazaci a hrají zřejmě významnou úlohu při potlačení sterilního perivaskulárního zánětu na mozkových plenách v úvodu migrenózního záchvatu. VPA pe-

netrují dobře do CNS včetně tzv. „generátoru migrény“ (10).

Obvykle se podávají nižší dávky než u epilepsie. Silberstein doporučuje úvodní dávku 250 mg večer a stoupat do 500–750 mg ve dvou denních dávkách (20). Naše zkušenosti neprokázaly rozdíl v účinnosti mezi denní dávkou 300 a 600 mg (12).

V posledních letech byl prokázán i razantní účinek intravenózně podaného valproátu v akutní léčbě těžkých migrenózních záchvatů. Podává se buď v pomalé i. v. injekci během 5 min. nebo v i. v. infuzi trvající 30 min. (23).

VPA je lékem 2. volby dle EFNS guidelines v léčbě postherpetické polyneuropatie. Účinnost VPA u neuralgie trigeminu nebyla bezpečně prokázána. Peiris prokázal zlepšení u 20 pacientů v dávkách 600–1200 mg po dobu 6–18 měsíců. Nežádoucí účinky jsou nejčastěji nevolnost, zvracení, závratě, tremor, dyspepsie, váhový přírůstek, astenie a alopecie. Kontraindikací léčby VPA je pankreatitida, hepatopatie, hematologická onemocnění, závažné mohou být interakce VPA s barbituráty.

5. Gabapentin

GBP je analog GABA, antikonvulzivum III. generace. Prostupuje dobře hematoencefalickou bariérou, k čemuž využívá aktivní transportní mechanismus pro L-aminokyseliny. Přesný mechanismus účinku u neuropatické bolesti není znám, za rozhodující se ale považuje jeho vazba na $\alpha_2\delta$ podjednotku kalciových kanálů (15). Pravděpodobně snižuje excitabilitu zásahem do metabolismu sodíkových kanálů. Zvyšuje hladinu serotoninu v séru a syntézu a koncentraci GABA zvýšením aktivity enzymu glutamátdekarboxylázy. Inhibuje syntézu glutamátu. Potlačuje uvolňování excitačních neurotransmiterů NA, DA. Dobře se absorbuje z gastrointestinálního traktu. Maximální sérové koncentrace dosahuje za 1–3 hodiny. Vylučovací poločas gabapentinu je 5–7 hodin, podává se 3× denně. Výhodou je jeho dobrá tolerance a minimum kontraindikací a interakcí. Nežádoucí účinky jsou většinou mírné a přechodného rázu. Minimalizují se pomalejší titrací, většinou do 2 týdnů mizí. Nejčastěji jde o útlum, ospalost, závratě, ataxii, nystagmus, sucho v ústech, přírůstek na váze, tlak v epigastriu. V 1% může vyvolat leukopenii. Procento nežádoucích účinků narůstá s denní dávkou. Je vylučován ledvinami a je dobře snášen až do maximální denní dávky 3600 mg. Kontraindikací gabapentinu je precitlivlost na gabapentin, pankreatitida, galaktosemie. Opatrnost je na místě při renální insuficienci.

V druhé polovině devadesátých let byla publikována řada prací, prokazujících účinnost GBP v léčbě bolesti nejružnějšího původu. Nejvíce studií bylo zaměřeno na bolestivé polyneuropatie, řada prací byla

zaměřena na léčbu neuralgií. O masové rozšíření GBP v léčbě **nejrůznějších typů chronické neuropatické a neuralgické bolesti** se zasloužily 2 studie prezentované v r. 1998 v JAMA. Backonja (5) publikoval rozsáhlou studii o příznivém efektu GBP v léčbě bolesti a poruch spánku spojených s diabetickou polyneuropatií. Doporučovaná denní dávka byla 1 200 až 3 600 mg. Rowbotham (19) prokázal na souboru 229 pacientů významnou redukci bolesti u postherpetické neuralgie. Rozsah užití GBP jako léku ovlivňujícího bolest na periferní i centrální úrovni je v současné době značný. Byl prokázán účinek u dalších typů neuropatických bolestí – potraumatické etiologie, alkoholických, u boreliózy a HIV infekce, paraneoplastických, neuropatických bolestí různé etiologie (14). Byla prokázána účinnost u komplexního regionálního bolestivého syndromu a restless legs syndromu. Síst prokázal účinek u neuralgie trigeminu v dávkách 1 800–3 600 mg.

GBP je účinný i u centrálních neurogenních bolestí. Houtchens, Solaro a Khan prokázali ve svých studiích zlepšení bolesti, svalových spasmů a spasticity u roztroušené sklerózy. Nadějně výsledky přinesla práce Solaro u souboru pacientů s roztroušenou sklerózou, netolerujících běžná dávka antikonvulziv. Příznivý efekt na zmírnění neuralgických bolestí u nich měla kombinace nízké dávky GBP s nízkými dávkami karbamazepinu nebo lamotriginu. Jiní autoři prokázali efekt GBP u postpoliomyelitického syndromu nebo bolesti po míšních traumatech.

Podle EFNS guidelines je GBP lékem 1. volby bolestivé polyneuropatie, postherpetické neuralgie a neurogenní bolesti, lékem 2. volby v léčbě neuralgie trigeminu.

Zásluhou prací Mathewa si získal GBP od roku 1996 své místo i v profylaxi migrény (13). Užívá se častěji v prevenci dětské migrény, u farmakoresistentní migrény a používá se s úspěchem k odvykací kúře při migréně sdružené s nadužíváním ergotaminu či kombinovaných analgetik. Běžná denní dávka je 900 až 1 800 mg, rozdělená do 3 porcí. Migrénu zřejmě ovlivňuje na několika úrovních. Moduluje hyperexcitabilitu mozkové kory inhibicí excitačních aminokyselin, především glutamátu a GABAergní neurotransmise, potlačuje depolarizaci a blokuje sodíkové a kalciové kanály, zvyšuje hladinu serotoninu v séru.

6. Pregabalin

PGB je moderní antikonvulzivum III. generace. Snadno prostupuje hematoencefalickou bariérou. Má 3–10× vyšší vazebnou afinitu k $\alpha_2\delta$ podjednotce napěťově řízených kalciových kanálů než gabapentin. Tím výrazněji snižuje přísun kalcia do presynaptických zakončení, následně dochází k redukci uvolňování některých neurotransmiterů

(glutamátu, noradrenalinu a substance P). Rychle se absorbuje z gastrointestinálního traktu. Maximální sérové koncentrace dosahuje do 1 hodiny. Má optimální farmakokinetický profil s lineární farmakokinetikou. Delší biologický poločas eliminace umožňuje podávání PGB ve dvou denních dávkách. Obvyklá úvodní dávka je 2 × 75 mg, dávkovací rozmezí je 150–600 mg/den. Neváže se na bílkoviny plazmy, nemetabolizuje se játry a téměř výlučně je vylučován ledvinami. Výhodou je jeho dobrá tolerance, léčba PGB v klinických studiích III. fáze byla hodnocena jako bezpečná a dobře snášená. Při denní dávce do 150 mg PGB bylo ukončení léčby z důvodů nežádoucích účinků srovnatelné s placebem. Nežádoucích účinků mírně lineárně přibývá s denní dávkou. Nejčastěji jsou popisovány závratě (4,2 %), somnolence (3,1 %), nauzea, nejistota, astenie, ataxie. Ojedinelé jsou pozorovány periferní edémy, zejména na dolních končetinách (2, 8). Má jen minimum interakcí. Kontraindikací je jen přecitlivělost na pregabalin. Při renální insuficienci jsou nutné redukováné dávky, obvykle s „mimořádnou“ dávkou po hemodialýze.

V nejméně 62 klinických studiích na více jak 10 000 pacientech byla prokázána účinnost PGB u **bolestivé diabetické polyneuropatie a postherpetické neuralgie** (průměrná vstupní hodnota VAS byla 6,5 až 7 stupňů, průměrná denní dávka 420 mg). Souhrnná analýza 10 klinických studií prokázala lineární závislost účinnosti pregabalinu na dávce, přičemž účinek byl pozorován již od 150 mg. Více než 50 % úlevu od bolesti zaznamenalo přes 50 % pacientů a 30 % úlevu dokonce 66 % pacientů. (18). Kromě analgetického účinku zlepšoval PGB také kvalitu spánku. Účinek PGB nastupuje již v průběhu prvního týdne léčby. Účinnost PGB neklesala ani při dlouhodobé udržovací kúře trvající po dobu 1 roku. Výsadní postavení pregabalinu v léčbě chronické bolesti prokázala studie souboru pacientů s refrakterní neuropatickou bolestí, kteří nereagovali na předchozí léčbu karbamazepinem, tricyklickými antidepresivy nebo gabapentinem. 50 % úlevu od bolesti udávalo 39 % pacientů po 3 měsících a 35 % ještě po 15 měsících léčby. EFNS guidelines pro léčbu neuropatické bolesti z roku 2006 doporučují PGB jako lék 1. volby v léčbě bolestivé polyneuropatie, postherpetické neuralgie a neurogenní bolesti. V roce 2006 proběhla v České republice rozsáhlá multicentrická neintervenci studie na více jak 900 pacientech s periferní neuropatickou bolestí. Průměrná denní dávka byla 177 mg PGB. Naprostá většina pacientů udávala spokojenost s léčbou PGB, jen 2,9 % bylo nespokojeno. Účinnost léku byla u 46 % pacientů hodnocena jako velmi dobrá a u 42 % jako dobrá. Ještě příznivěji byla hodnocena tolerance léku: v 65 % jako velmi dobrá a v 32 % jako dobrá.

Nežádoucí účinky byly popsány v 12,3 %, vyřazeny byly jen 2 % pacientů (2).

Jedna italská studie udává účinnost pregabalinu v profylaxi migrény, nicméně v léčbě migrény se pregabalin zatím neprosadil.

7. Topiramát

Antikonvulzivum III. generace. Jde o monosacharid substituovaný sulfamátem. Je od počátku tohoto tisíciletí hojně používán v **profylaxi migrény**. Ve Spojených státech byl v roce 2003 s 16 % druhým nejrozšířenějším profylaktikem (za propranololem). TPM je rychle a téměř kompletně absorbován při perorálním podání. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 1 hod. Biologický poločas eliminace je 21 hod. Přesný mechanismus protizáchvatového a analgetického účinku TPM není znám. V elektrofyziologických a biochemických studiích na tkáňových kulturách neuronů byla prokázána blokáda sodíkových a kalciových kanálů, potencuje GABA aktivitu (zvyšuje frekvenci aktivace GABA_A receptorů, zvyšuje schopnost GABA indukovat vstup chloridových iontů do neuronu), antagonizuje schopnost aktivovat kainát/AMPA subtyp excitačního glutamátového receptoru. Kromě toho inhibuje i některé izoenzymy karboanhydrázy.

Jeho účinnost byla prokázána v několika klinických studiích, a to již v denní dávce 50 mg s výraznějším nárůstem účinku při dávce 100 mg. V dávce 200 mg byla účinnost ještě vyšší, ale zvýšilo se rovněž procento nežádoucích účinků (7, 21). Doporučuje se pomalá titrace od 25 mg večer, se zvyšováním po týdně do 100 mg rozdělených do dvou denních dávek. Dávkování je však individuální. Řada pacientů profituje i z jedné denní dávky od 50 do 100 mg, častěji podané večer. Efekt TPM byl nejrychlejší již v 1. měsíci podávání, ale zvyšoval se po celých 6 měsících sledování (21). Je prokázán jeho efekt v roční studii a někteří z našich pacientů ho berou i déle než 12 měsíců. Možno ho také po různých dlouhých „lékových prázdninách“ nasadit v opakované kúře, většinou již v nižší tzv. udržovací dávce. V současné době se kromě profylaxe epizodické migrény preferuje efekt TPM u migrény s vyšší frekvencí záchvatů včetně chronické (transformované) migrény, zkouší se v dlouhodobé prevenci a v léčbě dětské migrény. Z nežádoucích účinků se vyskytují nejčastěji parestézie, nauzea nebo zvracení, závratě, únava, snížení chuti a pokles na váze (někdy spíše žádoucí účinek), vzácněji poruchy koncentrace a paměti. Pokud se objeví poruchy zraku, jsou indikací k vysazení léku.

Wheeler a Carrazana (1999) popsali rychlý nástup remise během 1 až 3týdenního podávání v denních dávkách 50–125 mg u cluster headache. Z vlastní zkušenosti mohou potvrdit výrazný efekt TPM u pacientů nereagujících na obvyklou kombi-

naci verapamilu s kortikoidy. TPM byl zkoušen na refrakterní neuralgii trigeminu u pacientů s roztroušenou sklerózou. Dávkování bylo vyšší (200–400 mg).

Z dalších zástupců skupiny je **lamotrigine** doporučován jako lék 3. volby u neuralgie trigeminu, bolestivé polyneuropatie i centrální neurogenní bolesti. Doporučená denní dávka byla v rozmezí 150–400 mg. Ve studii profylaxe migrény s aurou měl nevýrazný efekt.

Jedna studie prokázala efekt **vigabatrinu** u farmakorezistentní migrény. Freitag (1999) referuje o souboru 41 migreniků léčených **tiagabinem**. Pět z nich dosáhlo plné remise, 33 nejméně 50 % redukce záchvatů. Průměrná denní dávka byla 10 mg, délka léčby 4 měsíce. Jsou rovněž zprávy o účinku **levetiracetamu** v profylaxi migrény.

*Podpořeno výzkumným záměrem MŠ ČR
112805.*

MUDr. Jiří Mastík

Neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Výstavní 34, 603 00 Brno
e-mail: jiri.mastik@fnusa.cz

Literatura

1. Ambler Z. Farmakoterapie neuropatické bolesti. Farmakoterapie 2006; 3: 277–280.
2. Ambler Z. Lyrica v léčbě periferní neuropatické bolesti – výsledky neintervenční studie u pacientů v ČR. Symposium Pfizer, 21. český a slovenský neurologický sjezd, Praha 2007.
3. Ambler Z. Neuropatická bolest a současné možnosti její farmakologické léčby. Bolest 3; 2000: 17–21.
4. Ambler Z. Základní mechanizmy neuropatické bolesti. Symposium Pfizer, 21. český a slovenský neurologický sjezd, Praha 2007.
5. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 1831–1836.
6. Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. Cephalgia 1997; 17: 93–100.
7. Dolezil D, Mastik J, Kotas R, Novotna I. Efficacy of topiramate in prophylactic treatment of migraine: first open label, multicenter study in Czech Republic. Cephalgia 2003; 7 (Suppl) A: 717.
8. Hovorka J, Doležal T. Pregabalin. Farmakoterapie 2006; 3: 255–263.
9. Cheshire W.P. Treatment of trigeminal neuralgia. CNS Drugs 1997; 7: 98–110.
10. Kotas R. Profylaktická léčba migrény. Klin Farmakol Farm 2006; 20: 26–29.
11. MacFarlane BV, Wright A, O'Callaghan J, Benson HAE. Chronic neuropathic pain and its control by drugs. Pharmacol Ther 1997; 75: 1–19.
12. Mastík J, Novotná I, Štoplová J, Klajblová I, Rektor I. Valproát sodný v profylaktické léčbě migrény. Bolest 2001; 2: 78–82.
13. Mathew N, Lucker C. Gabapentin in migraine prophylaxis: A preliminary open label study. Neurology 1996; 46: (Suppl) A 169.
14. Mazanec R, Mastík J, Ševčík P. Gabapentin (Neurontin) v léčbě neuropatické bolesti různé etiologie. Neurol. pro Praxi 2004; 4: 195–197.
15. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. Acta Neurol Scand 2000; 101: 359–371.
16. Opavský J. Terminologie bolesti. Bolest 1998; 1: 4–7.
17. Pain Terms: A current list with definitions and notes on usage. In: Merskey H, Bogduk N. (eds): Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed., IASP Press, Seattle, 1994: 207–213.
18. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2004; 110(3): 628–638.
19. Rowbotham M, Harden N, Stacey B et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 1837–1842.
20. Silberstein SD. Divalproex sodium in headache – literature review and clinical guidelines. Headache 1996; 36: 547–555.
21. Silberstein SD, Neto W, Schmidt J et al. MIGR-001 study group. Topiramate in migraine prevention. Results of a large controlled trial. Arch Neurol 2004; 61: 490–495.
22. Stensrud P, Sjaastad O. Clonazepam (Rivotril) in Migraine Prophylaxis. Headache 1979; 19: 333–334.
23. Waberzinek G, Markova J, Mastik J. Safety and efficacy of intravenous sodium valproate in the treatment of acute migraine attack. Journal of the Neurological Sciences 2005; 238: (Suppl. 1) A 492.