

NEUROPATICKÁ BOLEST – MECHANIZMUS, PŘÍČINY A MOŽNOSTI FARMAKOTERAPIE

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Neuropatická bolest se dělí podle lokalizace léze v nervovém systému na periferní a centrální. U periferního typu patří mezi hlavní příčiny neuralgie, fokální a systémové neuropatie. Hlavními příčinami centrálních bolestí jsou míšní léze, roztroušená skleróza mozkomíšní a stavby po iktu. Rozlišuje se bolest vyvolaná stimulací a spontánní. Neuropatická bolest bývá většinou rezistentní na analgetika a léky první volby jsou adjuvantní analgetika, především antidepresiva a antikonvulziva, zejména antiepileptika III. generace (gabapentin, pregabalin). Určitý typ neuropatických bolestí, zejména periferní etiologie, je i opioid senzitivní. Jsou uvedeny hlavní používané preparáty, dávkování i nežádoucí účinky. Mezi základní zásady léčby neuropatických bolestí patří: stanovit správnou diagnózu, začít léčit brzy účinnými medikamenty a podávat léky v dostatečné dávce. Každý nemocný musí být léčen individuálně s přihlédnutím ke komorbiditám. Pro optimální léčbu je někdy vhodné použít kombinace léků s různými mechanismy i místy působení v nervovém systému.

Klíčová slova: neuropatická bolest, neurogenní bolest, adjuvantní analgetika, antidepresiva, antikonvulziva, opioidy.

Neurol. pro praxi, 2007; 2: 107–110

Seznam zkratk

NO – oxid dusnatý

NOS – syntetáza oxidu dusnatého

WDR – wide dynamic range neurons

1. Definice, charakteristika a patofyziologie

Neuropatická bolest patří mezi obtížně léčitelná onemocnění zejména v chronické fázi a často výrazně zhoršuje kvalitu života nemocných. Je definována jako bolest iniciovaná nebo způsobována primární lézí nebo dysfunkcí nervového systému. Obecně se předpokládá léze, která postihuje tenká vlákna periferních nervů a spino-thalamo-kortikální dráhy, které se podílejí na vedení bolesti. Tento typ bolesti nevyžaduje stimulaci receptorů bolesti, i když současná stimulace, zejména receptory NMDA (N-methyl-D-aspartázy) a NO-syntázy (NO = oxid dusnatý) může tuto bolest zvyrazňovat. Podle lokalizace léze se neuropatická bolest rozlišuje na primárně periferní nebo centrální.

Rozlišují se dva základní typy neuropatické bolesti: **bolest vyvolaná stimulací** a **bolest spontánní**.

Mezi neuropatické bolesti, které **závisí na stimulaci** nebo jsou vyvolány stimulací, patří **alodynie** a **hyperalgie**. **Alodynie** je bolest vyvolána podnětem, který normálně bolest nevyvolá (např. dotykem, teplem). Dynamickou alodynii zjišťujeme pohybujícím se štětcem nebo smotkem vaty na kůži, statickou alodynii tlakem prstu nebo filamenta, termickou alodynii aplikací tepla nebo chladu. **Hyperalgie** označuje zvýšenou citlivost a snížený práh k bolestivým stimulům nadprahové intenzity: bolestivý stimulus vyvolá bolest vyšší intenzity než je obvyklé. **Spontánní bolest** může být jak kontinuální tak intermitentní, někdy i paroxysmální. Spontánní

a vyvolaná bolest se mohou u téhož nemocného kombinovat.

Kromě bolesti mohou být přítomny i další pozitivní senzitivní fenomény. **Parestézie** jsou abnormální senzitivní vjemy různého, ale nebolestivého charakteru, vznikají spontánně nebo jsou vyvolané stimulem (obvykle jsou popisované jako brnění, mravenčení, mrtvení, pálení nebo píchání). **Dysestézie** jsou rovněž spontánní nebo stimulem vyvolané pozitivní senzitivní vjemy, jsou však nemocným vnímány jako velmi nepříjemné až bolestivé (1, 2).

Patofyziologie neuropatické bolesti je složitá, multifaktoriální a v některých oblastech dosud nejasná (12, 13). Mezi hlavní mechanismy patří:

- 1) Při poškození periferního nervu, zejména mediátory zánětu (včetně cytokinů) spolu s abnormální aktivitou sympatiku, se rozvíjí zvýšená dráždivost nervových vláken i nociceptorů – neuronální hyperexcitabilita. Tento stav se označuje jako **periferní senzitivace**, která vede i ke generování **ektopických impulzů** v primárních aferentních nociceptivních vláknech. Při postižení C nociceptorů se zvyšuje citlivost nervových terminálů k chemickým, termickým a mechanickým stimulům i bez přítomnosti akutního poškození nebo zánětu. Po axonální lézi vznikají také **efaptické kontakty**, kdy vzruch může mezi vlákny přeskokovat a regenerující novotvořené výběžky po přerušení axonů získají schopnost spontánní ektopické aktivity. Akumulace sodíkových kanálů snižuje práh pro generování akčního potenciálu a je předpokládaným mechanismem vzniku spontánní aktivity.
- 2) **Centrální senzitivace**. V důsledku periferní senzitivace a spontánní aktivity neuronů se na úrovni zadních rohů míšních prolongované zvyšuje citlivost vůči nociceptivním stimulům

a rozšiřuje se i recepční pole neuronů zadních rohů na další spinální oblasti i vyšší etáže CNS. Receptory excitačních aminokyselin typu NMDA a NO-syntázy (NOS) jsou významné pro vývoj a udržování neuropatické bolesti. Velkou roli v regulaci bolesti hraje oxid dusnatý – NO – jak v normální, tak patologické aktivitě. NO a NOS facilitují přenos bolestivé informace v různých částech CNS. Opakované dráždění C vláken vede ke stále vyšší frekvenci výbojů v zadních rozích míšních, dochází ke kontinuální stimulaci a non-nociceptivní podněty se mění na bolestivé. Zesílení i prodloužení nociceptivní aferentace v centrálních strukturách vede k fenoménu „**wind-up**“, kdy se neurony nacházejí ve stavu umožňující vysokou frekvenci výbojů a jejich reakce je mnohonásobně zvýšena při následujících podnětech. Významná je i aktivace neuronů s dynamickými odpověďmi na podněty různé kvality (**wide-dynamic-range neurons** – WDR), které mají široké recepční pole a jejich zvýšená dráždivost i zvýšená spontánní aktivita je součástí změn při centrální senzitivaci. V zadních rozích míšních dochází k reorientaci zakončení A-beta vláken, která normálně zakončují v míšních laminách III a IV. Při kolaterální reinervaci se dostávají novotvořená vlákna A beta i do lamin II, takže na mechanickou stimulaci odpovídají bolestí. Jde o jedno z možných vysvětlení alodynie.

2. Neuropatické bolestivé syndromy

Neuropatické bolestivé syndromy lze **klasifikovat** podle **lokalizace** nervového postižení a současně podle **etiologie**. Klasifikace založená na **patofyziologických mechanismech** může být prakticky užitečná i s ohledem na léčbu, neboť jednotlivé léčebné

postupy či lékové skupiny predilekčně ovlivňují jeden z těchto mechanismů. Prvotní je vždy distribuce bolesti a **anatomická lokalizace** (poškození periferního nervu, plexu, míšního kořene), systémové vícečetné poškození (např. u polyneuropatií) nebo poškození CNS. Vlastní **příčiny léze** mohou být rozličné, např. trauma, infekce, toxické vlivy, metabolické aj.

1) Hlavní příčiny periferních neuropatických bolestí (4):

A. Neuralgie a fokální neuropatie

Termín neuralgie se používá pro bolest v distribuční zóně senzitivního nervu. Z kraniálních je nejčastější **neuralgie trigeminu** (klasická – podle dřívější terminologie primární nebo esenciální) a **symptomatická** (sekundární). Podstatně vzácnější je **neuralgie glosafaryngeální**. Z dalších je možno uvést **pooperační neuralgie** (po mastektomii, torakotomii), **diabetickou** torakoabdominální neuropatii, proximální amyotrofii, oftalmoplegii, poškození **brachiálního plexu** (např. traumatické léze, neuralgická amyotrofie, nádorové infiltrace), kompresivní syndromy periferních nervů (syndrom karpálního nebo tarsálního tunelu), traumatické léze, metatarsalgie (Mortonova neuralgie) nebo meralgia paresthetica. Závažná je **postherpetická neuralgie**.

B. Systémové polyneuropatie

K bolestem dochází především tam, kde jsou poškozena tenká myelinizovaná a nemyelinizovaná vlákna – tzv. **neuropatie tenkých vláken**. Nejčastější příčinou je diabetická polyneuropatie, z dalších možností jde hlavně o toxické polyneuropatie (alkohol, cytostatika) nebo zánětlivé – autoimunitní.

2) Mezi hlavní příčiny centrálních neurogenních bolestí (5) patří:

- **míšní léze** (traumatické, syringomyelie),
- **roztroušená skleróza mozkomíšní**
- **stavy po iktu**.

3. Terapie

Léčba každé neuropatické bolesti, ale i dysestezií je nedílnou součástí léčby každého nemocného. Často nemocným vadí více nežli vlastní motorický nebo i senzitivní deficit. Nejde o léčbu jednoduchou a ke každému nemocnému nutno přistupovat naprosto individuálně. K redukci neuropatických bolestí máme k dispozici následující skupiny léků.

- 1) **Analgetika**. Klasická analgetika-antipyretika včetně nesteroidních antirevmatik bývají většinou u neuropatických bolestí neúčinná. Názory na **používání opioidů** u neuropatické bolesti byly dlouho nejednotné až kontroverzní. Nedávné klinické studie a metaanalýza však prokázaly

jejich účinnost u vhodných pacientů (7, 9). Určitý typ neuropatických bolestí, zejména periferní etiologie, je opioid senzitivní. V klinických studiích byl sledován hlavně efekt oxycodonu s řízeným uvolňováním (10). Opioidy jsou považovány za **léky druhé až třetí volby**, ale mohou některým pacientům významně pomoci. Je možno volit i kombinaci s adjuvantními analgetiky a tím snížit dávkování obou skupin. Také tramadol má několik studií s pozitivním výsledkem (7).

U většiny neuropatických bolestí jsou lékem první volby **adjuvantní analgetika**. Jsou definována jako léky, které neobsahují paracetamol (acetaminofen) a nejsou řazeny k nesteroidním antirevmatikům ani opioidům. Nejsou také formálně klasifikována jako analgetika, protože jejich primární indikace je většinou u jiných chorob nebo poruch. Většina z nich jsou neuroaktivní substance působící na centrální nebo periferní nervový systém.

- 2) **Antidepresiva**. **Tricyklická antidepresiva** patří k nejčastější skupině léků používaných u neuropatické bolesti (3, 15), tabulka 1. Mechanismem jejich účinku je blokáda zpětného vychytávání noradrenalinu, serotoninu a dopaminu, neurotransmiterů, které inhibují nociceptivní neurony.

Začíná se obvykle **amitriptylinem**, vždy malými dávkami 10–25 mg na noc, čímž se překlene počáteční tlumivý efekt. Dávky se postupně zvyšují podle tolerance, pomalu, obvykle v týdenních intervalech. Při dobré toleranci je možno stoupat až na 125–150 mg/d a teprve pak volit léky druhé řady, které můžeme i kombinovat. Bohužel nežádoucí účinky tricyklických antidepresiv jsou poměrně časté.

Anticholinergní působení má za následek suchost v ústech, tachykardii, poruchu akomodace, obtíže s retencí moče, riziko glaukomatózního záchvatu (u glaukomu s uzavřeným úhlem). U starších osob může vést k poruše kognitivní funkce a paměti. Antihistaminové účinky vedou k sedaci, somnolenci, zvýšení chuti k jídlu a přírůstku hmotnosti. Na srdci (zejména při současné kardiopatii) mohou prodlužovat až blokovat A–V vedení a vyvolat arytmií. Antidiuregní účinky alfa₁ a alfa₂ vedou k posturální hypotenzii, tachykardii.

V některých případech bývá lépe tolerován nortriptylin ev. desulepin, které predilekčně působí na zpětné vychytávání noradrenalinu. Vhodnější jsou i u nemocných s anamnézou retence moče, glaukomu s uzavřeným úhlem nebo těžší obtíže.

Další možností jsou **antidepresiva typu SNRI** – kombinované inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Pozitivní efekt u bolestivé diabetické neuropatie byl publikován u duloxetinu (11). Počáteční a doporučená udržovací dávka je 60 mg jednou denně. U pacientů, kteří dostatečně

nereagují na léčbu dávkou 60 mg, může být prospěšné zvýšení dávky do maximální dávky 120 mg/d. Odpověď na léčbu by měla být vyhodnocena po dvou měsících léčby. Nejčastější nežádoucí účinky byly nauzea, spavost, závratě, zácpa a únava. Mezi antidepresiva typu SNRI patří také venlafaxin. Na neuropatickou bolest většinou méně působí **antidepresiva typu SSRI**.

- 3) **Antikonvulziva**. Mezi další léky patří některá **antikonvulziva** (3, 19). Předpokládá se, že snižují spontánní neuronální výboje účinkem na iontové kanály nebo neurotransmitery a mohou tak mít obdobný efekt na abnormální výboje bolestivých vláken.

Nejčastěji se používá **karbamazepin**, který je lékem první volby u neuralgie trigeminu. Začínáme vždy malými dávkami 2×100 mg a pomalu stoupáme podle tolerance a léčebného efektu. Obvykle nepřekračujeme dávku 1200 mg a větší dávku se vždy doporučuje podávat na noc. Mezi hlavní nežádoucí účinky patří závrativé stavy, ospalost, únava, někdy neklid, ataxie, diplopie, nystagmus, rozmazané vidění a kardiální poruchy (je kontraindikován u atriovenikulárních blokády a hypersenzitivity na tricyklická antidepresiva). Důležité je vědět, že karbamazepin antagonizuje účinek dikumarolových antikoagulantů.

Z dalších antikonvulziv se používá **oxkarbazepin**, **fenytoin**, **clonazepam**, event. **kombinace amitriptylinu s deriváty kyseliny valproové**. Mezi nežádoucí účinky děletrvajícího užívání fenytoinu patří poruchy rovnováhy, ataxie, závratě, nystagmus, třes, gingivální hyperplazie, poruchy hematopoetického systému a osteopatie. Mezi nežádoucí účinky kyseliny valproové patří tremor, přírůstek hmotnosti, dyspepsie, nauzea a alopecie.

V poslední době byl prokázán příznivý efekt některých antiepileptik III. generace. Jde především o **gabapentin**, jehož účinnost byla prokázána několika randomizovanými studiemi (17). Počáteční dávka gabapentinu je 300 mg, během týdne se doporučuje zvyšovat až na 900 mg/d, maximální dávka dle tolerance bývá 1600 až 2400 mg/d. Mezi nežádoucí účinky patří somnolence, závratě a někdy ataxie. Účinný je i nově vyvinutý nástupce gabapentinu – **pregabalin** (6, 8, 14, 15). Modulací napětím řízených Ca²⁺ kanálů redukuje influx kalcia do terminálního neuronu a tím sekreci excitačních mediátorů (noradrenalinu, glutamátu a substance P). Používá se většinou v dávkách 150–300 mg/d. Kromě bolesti ovlivňuje příznivě i časté komorbiditity jako jsou poruchy spánku a deprese. Z nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytovaly závratě a ospalost, z dalších sucho v ústech, slabost, únava, poruchy koncentrace nebo rozmazané vidění. Dosud ne zcela vyjasně-

Tabulka 1. Doporučená léčba neuropatické bolesti (3)

Bolestivý syndrom	Léky 1. volby	Léky 2. a 3. volby
Bolestivá polyneuropatie	TCA, gabapentin	pregabalin, SNRI*, opioidy
Postherpetická neuralgie	gabapentin, TCA, lokálně lidokain	pregabalin, lokálně capsaicin, opioidy
Klasická neuralgie trigeminu	karbamazepin, oxkarbazepin	baklofen, lamotrigin, gabapentin, operace, stereotaktická radiochirurgie
Centrální neuropatická bolest	TCA, gabapentin	pregabalin, lamotrigin, opioidy

TCA – tricyklická antidepresiva
 SNRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
 *) duloxetin je indikován pro bolestivou diabetickou neuropatii

nou příčinu mají ojedinělé periferní edémy, které byly hlavně na nohou, někdy rukou a ojediněle i v obličeji. Někdy se vyskytl také přírůstek hmotnosti.

Z antiepileptik této skupiny byly použity u neuropatické bolesti také *lamotrigin* a *topiramát*. Lamotrigin v dávkách 50–400 mg/d byl účinný u refrakterní neuralgie trigeminu, bolestivé diabetické neuropatie i centrálních bolestí, ale ne všechny studie potvrdili jeho účinnost. Z nežádoucích účinků se vyskytla ataxie, inkoordinace, rozmazané vidění a diplopie.

- 4) Příznivý efekt na pozitivní senzitivní příznaky může mít také myorelaxans **baclofen**. Efekt bývá hlavně tam, kde se na bolesti účastní i muskuloskeletální komponenty (svalové spasmy).

Dávky se používají až do maxima 80–100 mg/d. Indikován je i u neuralgie trigeminu.

- 5) K ovlivnění bolestí nebo dysestezií u diabetických neuropatií se doporučuje **kyselina thioktová** – α -lipoová. Jde o antioxidant s účinky koenzymu mitochondriálních multienzymových komplexů. Doporučuje se počáteční infúzní forma s denní dávkou 600 mg 2–3 týdny po které následuje léčba tabletami několik týdnů (18, 20).
- 6) Někdy může být vhodná i **lokální léčba**. K dispozici je **lidokainová náplast** nebo **krém** (EMLA). **Capsaicin** je možno použít v 0,025–

0,075 % masti, nebo také ve formě náplasti (Capsicolle).

Základní zásady symptomatické léčby neuropatické bolesti:

- Základem úspěchu každé léčby je správná diagnóza. Pečlivě vyšetřit nemocného a rozlišit, zda jde o bolest *nociceptorovou* nebo *neuropatickou*, případně kombinaci obou faktorů.
- Po stanovení diagnózy zvolíme lék první volby podle žádaného efektu i možných nežádoucích účinků („risk and benefit ratio“). Vždy bereme v úvahu případné komorbidity.
- Podávat léky v dostatečné dávce. Začínáme vždy malou dávkou, kterou postupně a pomalu zvyšujeme. Nemocný tak lépe toleruje případné nežádoucí účinky, na které ho vždy upozorníme. Neúčinnost léky konstatujeme až při dosažení terapeutické dávky.
- Pokud přidáváme další lék, tak vždy pouze jeden. Kombinací léků můžeme docílit větší efekt nežli při monoterapii.

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.
 Neurologická klinika LF UK a FN
 Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
 e-mail: ambler@fnplzen.cz

Literatura

- Ambler Z. Farmakoterapie neuropatické bolesti. Farmakoterapie 2006; 2: 277–280.
- Ambler Z. Neuropatická bolest. Hlavní příčiny a možnosti farmakoterapie. Medicína pro praxi 7; 2006: 23–27.
- Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006; 13: 1153–1169.
- Backonja MM, Serra J. Pharmacologic management part 1: Better-Studied Neuropathic Pain Diseases. Pain Medicine 2004; 5: S28–47.
- Backonja MM, Serra J. Pharmacologic Management Part 2: Lesser-studied neuropathic pain diseases. Pain medicine 2004; 5: S47–59.
- Dworkin RH, Corbin AE, Young Jr. JP, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Garofalo EA, Poole RM. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized, placebo-controlled trial. Neurology 2003; 60: 1274–1283.
- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293: 3043–3052.
- Freyhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. Pain 2005; 115: 254–263.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005; 352: 1324–34.
- Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology 2003; 60: 927–934.
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S: Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 116; 2005: 109–118.
- Opavský J. Neuropatické bolesti – patofyziologické mechanismy a principy terapie. Neurol. pro praxi, 2006; 5: 270–274.
- Rokyta R, Kršiak M, Kozák J (ed.). Bolest. Tigris, Praha 2006
- Rosenstock J, Tuchmanb M, LaMoreaux L, Sharmac U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2004; 110: 628–638.
- Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. The Cochrane database of systematic reviews, 2005.
- Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonnobe P, Versaveld M. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. Pain 2004; 109: 26–35.
- Serpell MG. Neuropathic pain study group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2002; 99: 557–566.
- The Sydney Trial authors, for the Sydney Trial study group: Ametov, AS, Barinov, A, Dyck, PJ et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid. Diabetes Care 2003; 26: 770–776.
- Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. The Cochrane database of systematic reviews, 2005.
- Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med. 2004; 21: 114–121.