

Chronické bolesti zad a využití nového opioidního analgetika tapentadolu

MUDr. Jan Lejčko

Centrum léčby bolesti, ARK, FN Plzeň

Chronické bolesti v lumbosakrální oblasti s radikulární komponentou jsou často obtížně léčitelné. Úspěšnost léčby se zvyšuje při současném použití více léčebných modalit. Je-li bolest intenzivní, titrace opioidů k ověření opioid-senzitivity je indikovaná. Kombinace opioidů s gabapentiny bývá účinnější, jelikož těží ze vzájemné kombinace odlišných mechanismů účinku. Individuální tolerabilita k těmto léčivům však podmiňuje náležité využití jejich dávkovacího spektra. Opioid tapentadol je molekulou s duálním efektem spočívajícím jak ve schopnosti aktivovat μ receptor, tak zároveň blokovat zpětnou resorpci noradrenalinu, a proto je dnes řazen do nové, tzv. MOR-NRI třídy opioidních analgetik. Kombinace těchto dvou mechanismů účinku vytváří předpoklad pro dosažení náležité analgezie i v případech chronických bolestí zad s radikulární složkou. Kazuistika pacientky s chronickými bolestmi zad s ischiem a širokou intolerancí k do té doby použitým opioidům a antineuropatickým léčivům poukazuje na zlepšenou kontrolu bolesti po zahájení titrace tapentadolu.

Klíčová slova: bolest zad, neuropatická bolest, opioidy, tapentadol.

Chronic low back pain and use of new opioid analgesic tapentadol

Chronic low back pain with radicular component may not be adequately managed with available therapeutic options. Multi-modal approach to chronic pain treatment is more effective than monotherapy. Treatment with strong opioids is justified if pain is intractable. Combination of opioids and gabapentinoids takes advantage of various mechanisms of action and is more efficient than monotherapy. However, pharmacological tolerability of these agents is individual to a considerable extent and thus may decrease appropriate utilization of their dosage potential. Opioid tapentadol is the first compound of the new pharmacological class MOR-NRI, that combines μ -opioid-agonist and noradrenalin re-uptake inhibitor activities in one molecule. The integration of these two inherent mechanisms of action in one agent creates assumption for promising analgesic efficacy with an improved tolerability profile. Tapentadol may be an interesting option for pharmacological treatment of low back pain with radicular component. Case report of patient suffering from chronic low back pain with sciatica demonstrates satisfactory pain control when treatment with tapentadol was initiated.

Key words: back pain, neuropathic pain, opioids, tapentadol.

Neurol. praxi 2014; 15(3): 151–154

Seznam zkratek

CHB – chronická bolest zad

CT – počítačová tomografie

DK – dolní končetiny

NSA – nesteroidní antiflogistika

PRB – periradikulární blokáda

VÚ – vedlejší účinky

Bolesti zad jsou jednou z nejčastějších příčin návštěvy u lékaře. Významnou bolest zad alespoň jedenkrát za život prodělá 60–90 % populace. Bolesti zad se velmi často opakují a inklinují k přechodu do chronicity. U některých pacientů vidíme rekurentní průběh, někdy se klidové intervaly postupně zkracují a bolest se již stává trvalým zdravotním břemenem. Chronická bolest (CHB) je celosvětově závažný zdravotnický problém. Z epidemiologických studií vyplývá, že nejčastější oblastí lidského organismu, kterou CHB postihuje, jsou záda. Tento stav lze označit za pandemii chronických bolestí zad. Z tohoto hlediska lze pohlížet na bolesti zad jako na typické civilizační onemocnění. V roce

2003 proběhlo z iniciativy EFIC v Evropě a Izraeli rozsáhlé epidemiologické pozorování zaměřené na prevalenci, intenzitu a způsob léčby CHB. CHB střední až vysoké intenzity, která významně limituje rozsah denních aktivit a má sociální dopad, trpí v Evropě 19 % dospělé populace (Breivik et al., 2006). I v této studii byly bolesti zad nejčastější diagnózou CHB. Bolesti zad jsou jednou z nejčastějších příčin návštěvy u praktického lékaře. Představují 1/3 všech pracovních neschopností. 60 % pacientů s bolestmi zad se vrací do zaměstnání po 1 měsíci, 90 % po 3 měsících. Celoživotní prevalence bolestí dolních zad je 70–85 % (Andersen, 1999). Maximum výskytu závažných bolestí zad je mezi 40. až 60. rokem, ale posunuje se stále do nižších věkových kategorií. Poměr výskytu bolestí zad v oblasti bederní:krční:hrudní páteře je 4:2:1.

Chronické bolesti zad dosahují často vysoké intenzity a jsou velkým léčebným problémem. Z prognostického hlediska je u CHB zásadní využití aktivní formy léčebné rehabilitace, ale jak toho dosáhnout, když vyšší fyzické nasazení

je blokováno bolestí? Pacienti mívají po dlouhém užívání nesteroidních antiflogistik (NSA) velmi často vyjádřeny závažné vedlejší účinky (VÚ), zejména gastropatii. Přitom NSA již stejně u řady pacientů analgezií nepřinášejí (při jejich vysazení se bolest nezhorší). Klinická zkušenost ukazuje, že od určité intenzity bolesti není možné reálně očekávat, že pacient bude schopen si osvojit metody kinezioterapie. Proto, je-li bolest intenzivní, titrace opioidů k ověření opioid-senzitivity je indikovaná (Rokyta et al., 2006). Narážíme na další problémy, jako je individuální tolerabilita k opioidům, volba opioidu a nutno je také předpokládat neodhadnutelnou délku léčby. Terapie je obtížnější zejména tehdy, když je v klinickém obraze neuropatická složka bolesti. Pak je z farmakologického hlediska většinou nezbytné použít společně s opioidy i antineuropatická léčiva. V poslední době jsou k dispozici i některé nové farmakologické možnosti se slibnou využitelností u neuropatické nebo smíšené bolesti. Takovým novým agens je tapentadol, opioid s duálním mechanismem účinku.

Kazuistika

Pacientka ve věku 53 let byla koncem roku 2010 po čtyřech měsících pracovní neschopnosti odeslána praktickým lékařem na Centrum léčby bolesti pro silné chronické bolesti zad v bederní a křížové krajině.

Pracovala jako prodavačka. Pro bolesti zad se léčila přibližně 5 let. Zpočátku byly bolesti jen přechodné, posléze se vracely častěji a postupně již trvaly stále. Užívala nesteroidní anti-revmatika (NSA), střídavě ibuprofen, diklofenak, nimesulid, indometacin, kombinovaná neopiodní analgetika (Saridon, Algifen) a tramadol, který však netolerovala (vertigo, nauzea). Léčila se také u ortopeda, neurologa, základní pomocná diagnostika byla provedena (rtg LS páteře), absolvovala opakovaně i rehabilitační léčbu s aplikací fyzikálních technik a kinezioterapií.

Při klinickém vyšetření byla nápadná dysproporcionální obezita s převisem břicha, vadné držení těla s oploštělou bederní lordózou, nejistá chůze, po špičkách a patách však byla možná, anteflexe v bederní oblasti byla přiměřená, pro bolestivost však vážla retroflexe i rotace bilaterálně. Nápadně palpačně bolestivé byly projekce dolních bederních fasetových kloubů. Vpravo při tlaku nad fasetovými klouby L4/5 a L5/S1 popisovala iradiaci bolesti až na přední plochu pravého stehna. Spinální trny byly nebolestivé, reflexy L2-S2 byly zachované a symetrické, napínavé manévry včetně manévru na L4 (obrácený Lasègue) byly negativní, porucha citu na dolních končetinách (DK) nebyla nalezena. Bolest lokalizovala do dolních partií lumbosakrální oblasti s občasnou propagací na ventrální plochu stehna dolních končetin (DK) více vpravo. Uváděla tyto deskriptory bolesti: tupý tlak, bolestivé pnutí, někdy až pocit nepříjemné palčivosti, vyzařovaná bolest byla ostřejší. Intenzita bolesti dle numerické škály (NRS 0–10) byla 3–8, průměrně 5. Typicky se bolest zhoršovala při stání, vsedě, úlevu měla vleže. V poslední době ji palčivé bolesti budily i v noci. Snadnější pro ni byla chůze do schodů, ze schodů byla obtížnější pro zesílení bolesti v retroflexi. Zpočátku úlevu zajistila neopiodní analgetika (analgetika-antipyretika, NSA), ale později již byla bez efektu, spíše se objevily problémy jako pyróza a pobolívání v nadbřišku.

Nález byl vyhodnocen jako CHB dolních zad degenerativní etiologie bez bolestivé radikulopatie se suspektní složkou fasetového syndromu a s přenesenou (pseudoradikulární) bolestí. Typ bolesti byl z patofyziologického hlediska klasifikován jako nociceptivní. Pacientka byla indikována k diagnosticko-prognostické dolní bederní fasetové bloádě.

Pro neúčinnost a klinicky evidentní gastropatii byla NSA vysazena. Vzhledem k intenzitě CHB byla zahájena titrace opioidů (hydromorfon). Pro intoleranci hydromorfonu (Jurnista) byla provedena rotace na oxykodon (Oxycontin), který však při zvýšení dávky nad 20 mg/24 hod pacientka rovněž nesnášela (vertigo, nauzea, sedace). Nižší dávku oxykodonu tolerovala a měla částečnou analgezii. Dva měsíce od zahájení léčby byla provedena diagnosticko-prognostická fasetová blokáda v rozsahu L3/4 až L5/S1 (byla provedena jako terapeutická blokáda, tzn. intraartikulární injekce navigovaná C ramenem) bilaterálně s aplikací bupivacainu (Marcain) a betamethasonu (Diprophos). Zřetelnou úlevu měla na 10 dní a odezněla i iradiace bolesti na dolní končetiny. Tento výsledek podpořil předpoklad původu bolesti v bederní krajině z dolních bederních fasetových kloubů a bolesti s propagací na ventrální plochu stehna jako pseudoradikulární. Proto byla pacientka indikována k radiofrekvenční ablaci (RFA) ramí mediales zadních větví míšních nervů v rozsahu L3, L4 a L5 bilaterálně. Výkon byl proveden s odstupem 8 týdnů. Ve snaze dosáhnout lepší kvality analgezie byla mezitím provedena další, avšak neúspěšná rotace na transdermální fentanyl (Durogesic) se zpětným návratem k nízkým dávkám oxykodonu (Oxycontin 20 mg/24 hod) s paracetamolem (Panadol 2 g/24 hod). Po RFA bylo dosaženo signifikantní úlevy od bolesti v oblasti dolních zad včetně pseudoradikulárních bolestí. Zlepšená kontrola bolesti trvala 6 měsíců, průměrná intenzita bolesti dle NRS klesla na 3, bylo možno vysadit i farmakoterapii s opioidy, příležitostně užívala paracetamol a začala chodit do původního zaměstnání.

Na podzim 2012 se pacientce opět postupně začaly vracet původní bolesti v lumbosakrální oblasti (NRS průměrně 5), navíc však s výraznější propagací bolesti až do distálních partií pravé dolní končetiny v dermatomu L5 (NRS 7–8), kterou popisovala jako ostrou, bodavou a řezavou. Palpačně citlivé byly projekce dolních bederních fasetových kloubů oboustranně, výrazněji vpravo, chůze byla pro bolesti nestabilní, po špičkách a patách však možná, fenomén palce byl oboustranně negativní, byl pozitivní Lasègue vpravo ve 40 stupních, reflexy L2-S2 byly vpravo nižší, vlevo normální, sensorický deficit na dolních končetinách nalezen nebyl, ale na přední ploše bérce vpravo byl patrný okřes hyperestezie. Diagnosticky pozitivní na neuropatický typ bolesti byl i specifický screeningový dotazník Pain Detect. Bylo provedeno nativní CT lumbosakrální páteře s nálezem: kostěný páteřní kanál v mezích normy, ve výši L3/4 snížený disk s vakuovým fenoménem, protruze disku do 3 mm s maximem vpravo laterálně, L4/5

protruze až laterální hernie disku na 5 mm vpravo, L5/S1 cirkulární protruze na 4 mm a spondylóza zasahující do pravého intervertebrálního foramina, které lehce zužuje. Podle klinického obrazu a provedených vyšetření byla bolest hodnocena jako smíšená s nociceptivní složkou fasetovou a radikulární při suspektní iritaci kořene L5 vpravo. Znovu byla zahájena léčba s oxycodonom. Byl opět indikován intervenční postup jako terapeutická fasetová blokáda v rozsahu fasetových kloubů L3/S1 vpravo. Pacientka měla cca desetidenní úlevu od pravostranných lumbalgii. Při přetrvávající bolesti s propagací na pravou dolní končetinu v dermatomu L5 byla provedena postupně i periradikulární blokáda (PRB) L4 a L5 vpravo, která však vedla jen ke krátkodobému potlačení radikulární bolesti. Dosažená jednodenní úleva nebyla přínosná léčebně, měla však diagnostickou hodnotu a potvrzovala podíl radikulární bolesti s iritací kořene L5. Následně s odstupem zopakovaná pravostranná RFA ramí mediales zadních větví míšních nervů L3, L4 a L5 již neměla tak zřetelný efekt jako poprvé, dominantní však stále byla pravostranná radikulární bolest. Přes pokračující dávkově limitovanou farmakoterapii s oxycodonom a navíc krátkodobě s celecoxibem (Celebrex) nebyla zajištěna dostatečná úleva zejména co se týkalo radikulární složky bolesti. Po zahájení antineuropatické terapie s gabapentinoidy byl rovněž problémem rozvoje VÚ (sedace, kognitivní deficit) a tuto léčbu bylo nutno ukončit. V dubnu 2013 byla provedena rotace opioidů na tapentadol (Palexia) a byl vysazen celecoxib. Po počáteční dávce 2 × 50 mg, kterou dobře tolerovala, bylo dávkování upraveno na 2 × 100 mg již i s výrazně zlepšenou kontrolou radikulární bolesti (NRS 4). Pacientka mohla zahájit ambulantní rehabilitační terapii se zaměřením na pohybovou léčbu a nácvik individualizované sestavy cviků přínosných při chronické bolesti zad. Nemocná se následně vrátila do zaměstnání. V současné době tato léčba s tapentadolem v dávce 2 × 100 mg jako monoterapie pokračuje i nadále s dobrým efektem.

Při diagnostice bolesti zad je důležité si uvědomit fázi patologického stavu, tzn. zda jde o akutní, rekurentní či již chronický problém. Zásadní je určení konkrétních struktur, které generují bolest a stanovení patofyziologického typu bolesti (Bogduk, 1999). V těchto případech mohou být diagnosticky přínosné selektivní intervenční algeziologické postupy, které pomáhají určit podíl fasetové, diskogenní a radikulární bolesti. To pak ovlivňuje strategii léčby. Bolesti zad často mívají smíšený charakter. Neuropatickou složku představuje radikulární iritace způsobená degenerativními změnami

páteře (diskogenní změny, osteofyty, intervertebrální artróza, stenóza páteřního kanálu ...). Takový typ bolesti bývá obtížně léčitelný. Při vysoké intenzitě bolesti nereagující na běžné postupy je vedle dalších léčebných modalit (intervenční algeziologické postupy, fyzikální léčba ...) nutno uvažovat o nasazení silných opioidů a antineuropatických léčiv (Rokyta et al., 2006). Následný titrační postup je pak ovlivněn řadou faktorů, jako jsou opioid-senzitivita dané bolesti, individuální tolerabilita, věk, komorbidita a celková farmakoterapie atd. Intolerance nejen opioidů, ale i současných antineuropatických léčiv není vzácná a blokuje využití jejich dávkovací šíře. Výběr z více farmakologických možností je velmi cenný. Relativně novou zajímavou léčebnou alternativou je opioid tapentadol se synergickým duálním mechanismem účinku (MOR-NRI). Agonistická aktivita na μ receptoru zajišťuje analgetický potenciál zejména pro nociceptivní složku bolesti a inhibice zpětné resorbce noradrenalinu zprostředkuje silnou α_2 agonistickou aktivitu s potenciálem využití u neurogenního typu bolesti. Tapentadol nemá aktivní metabolity, vazba na plazmatické proteiny je nízká a signifikantní není ani ovlivnění mikrozomálních enzymů. Potenciál k nežádoucím lékovým interakcím je na klinicky přijatelné

úrovni. Příznivý je ve srovnání s jinými opioidy i profil typických opioidních VÚ. Rozvoj farmakologické tolerance vyloučit nelze, ale klinická zkušenost ukazuje, že pokud je bolest opioid-senzitivní a onemocnění není v progresi, dávka opioidního agens bývá dlouhodobě stejná. Je-li farmakoterapie s tapentadolem dlouhodobá (řádově měsíce, roky), je nutno počítat s rozvojem fyzické závislosti. Vznik psychické závislosti vyloučit také nelze. Pravidla pro léčbu opioidy zaměřená na vhodný výběr pacienta a snížení těchto rizik platí i pro tapentadol. Důležité je, že duální mechanismus účinku tapentadolu může také snižovat potřebu kombinované farmakoterapie. Některé případy z klinické praxe na tuto skutečnost ukazují. Využitelnost tapentadolu v léčbě bolestí zad s úpornou radikulární nebo smíšenou bolestí se nabízí (Buynak et al., 2010).

Uvedená kazuistika demonstruje obtížnou léčitelnost chronických bolestí zad s radikulární komponentou. Úspěšnost léčby se zvyšuje se současným využitím více léčebných modalit. Jednorázové terapeutické opatření chronické bolesti zad nevyřeší. Léčba bývá dlouhodobá. Trvalejší zlepšení do značné míry podmiňuje přehodnocení a změna životního stylu. V případě této kazuistiky byl celý postup ztížen rozsáhlou intolerancí k zásadním léčivům (opio-

idy, gabapentinoidy), jež se uplatňují v léčbě refrakterní CHB. U pacientky sehrály významnou roli jak intervenční algeziologické techniky, tak i využití relativně nové farmakoterapeutické možnosti, tapentadolu.

Literatura

1. Anderson GBJ. Epidemiological features of low back pain. *Lancet* 1999; 354: 581–585.
2. Bogduk N. Precision diagnosis of spinal pain. In: Campbell JN ed. *Pain 1996—an Updated Review*. Seattle, WA: IASP, 1996: 313–323.
3. Breivik H, Beverly C, Ventafrida V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287–333.
4. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Van Hove I, Rauschkolb C, Steup A, Lange B, Lange C, Etropolski M. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for the management of chronic low back pain. *Expert Opin. Pharmacother.* 2010; 11(11): 1787–1804.
5. Kršík M, Lejčko, Doležal T. Opioidní analgetika. In: Rokyta R, ed. *Bolest*. Praha: Tigris, 2006: 121–134.

Článek doručen redakci: 18. 3. 2014

Článek přijat k publikaci: 19. 5. 2014

MUDr. Jan Lejčko

*Centrum léčby bolesti, ARK, FN Plzeň
E. Beneše 13, 301 00 Plzeň
lejcko@fnplzen.cz*
