

Farmakoterapie neuropatické bolesti

Josef Bednařík

Neurologická klinika LFMU a FN Brno



Současný stav

- Farmakoterapie neuropatické bolesti je i v současnosti **neuspokojivá**; signifikantní úlevy dosáhne pomocí farmakoterapie méně než polovina nemocných (Dworkin et al. 2003, Finnerup et al., 2005, Attal et al., 2006).
- Jednotlivá **doporučení** zabývající se problematikou farmakoterapie neuropatické bolesti však **nejsou jednotná** v názoru na optimální postup.

Nejvýznamnější klinická doporučení

- Doporučení EFNS pro farmakoterapii neuropatické bolesti (Attal et al., 2010);
- Doporučení Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG), součásti The International Association for the Study of Pain (IASP) pro farmakoterapii neuropatické bolesti (Dworkin et al., 2007);
- Doporučení The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) pro farmakoterapii neuropatické bolesti nespecialisty (NICE, 2010).

Nejvýznamnější národní klinická doporučení

- Doležal T, Hakl M, Kozák J, Kršiak M, Lejčko J, Skála B, Sláma O, Ševčík P, Vorlíček J. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. Doporučený postup České společnosti pro studium a léčbu bolesti. Přepřacované vydání. 2009. Dostupné z: <http://www.pain.cz/home.php>
- Ambler Z, Bednařík J, Keller O. Doporučený postup pro farmakologickou léčbu neuropatické bolesti. Doporučený postup ČNS ČLS JEP. Dostupné z: <http://www.czech-neuro.cz/index.php?act=menu&idcat=4>
- Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R. Klinický standard farmakoterapie neuropatické bolesti – před dokončením.

Obečné schéma farmakoterapie bolesti

Analgetický žebříček WHO: je určen pro chronickou léčbu nádorové bolesti. U akutní bolesti, a nově i u chronické neztížitelné, velmi silné nádorové i nenádorové bolesti je doporučováno primární nasazení silných opioidů – systém „elevator“

		III. stupeň - silná bolest
I. stupeň - mírná bolest	II. stupeň - středně silná bolest	Silné opioidy + / - neopioidní analgetikum
	Slabý opioid + neopioidní analgetikum	
Neopioidní analgetikum		
+/- koanalgetika a pomocná léčiva		

Farmakoterapie neuropatické bolesti

- Algoritmus farmakoterapie neuropatické bolesti se na rozdíl od ostatních typů bolesti (tj. nádorové a nenádorové nociceptivní bolesti) neřídí trojstupňovým analgetickým žebříčkem dle WHO.
- Neopioidní analgetika jsou u neuropatické bolesti neúčinná a opioidy jsou používány až jako léky 2. nebo 3. volby.
- Základem je léčba tzv. **koanalgetiky (adjuvantními, atypickými analgetiky)**, která jsou obvykle používány i v jiných medicínských indikacích – nejčastěji jako antidepresiva nebo antiepileptika.

Algoritmus farmakoterapie neuropatické bolesti

- Diagnóza syndromu neuropatické bolesti včetně stanovení jeho etiologie;
- Zahájení kauzální léčby zaměřené na příčinu NB (pokud byla etiologie zjištěna a kauzální léčba je možná);
- Rozhodnutí o zahájení symptomatické farmakoterapie NB: léčba je vhodná v případě, když intenzita NB je pacientem vnímaná jako alespoň střední intenzity, způsobuje utrpení pacienta nebo snižuje kvalitu jeho života;
- Volba vhodného léku 1. volby s přihlédnutím k etiologii a komorbiditám;
- Zhodnocení efektu léčby pomocí některé z validovaných škál a s přihlédnutím k jejím nežádoucím účinkům;

Algoritmus farmakoterapie neuropatické bolesti

- V případě neúčinnosti zavedené léčby (obvykle $<30\%$ redukce intenzity bolesti) zvolit další lék 1. nebo další volby;
- V případě částečné účinnosti zavedené léčby (intenzita bolesti zůstává $\geq 4/10$) přidat ke stávající medikaci další lék 1. nebo další volby;
- V případě účinnosti zavedené léčby (intenzita bolesti poklesla na $\leq 3/10$) a její dobré snášenlivosti v této léčbě pokračovat;
- V případě neúčinnosti farmakoterapie nebo neakceptovatelným nežádoucím účinkům zvážit možnosti nefarmakologické léčby NB;
- V případě účinné farmakoterapie NB je nutné periodicky přehodnocovat nutnost jejího pokračování (s přihlédnutím k předpokládanému přirozenému průběhu a prognóze primárního onemocnění či léze) a při příznivém průběhu se pokusit léčbu ukončit.

Antidepresiva

Tricyklická antidepresiva: *amitriptylin, imipramin, nortriptylin, klomipramin.*

- Působí inhibici zpětného vychytávání monoaminů.
- Mají poměrně nepříznivý profil nežádoucích účinků, zejména kardiovaskulárních (arytmie, ortostatická hypotenze) a anticholinergních (zácpa, sucho v ústech, poruchy akomodace).
- Používají se co nejnižší dávky, které jsou ještě efektivní (25-150 mg amitriptylinu).
- Patří k lékům 1. volby u diabetické a dalších bolestivých polyneuropatií, postherpetické neuralgie, centrální neuropatické bolesti, nádorové neuropatické bolesti, multietiological neuropatické bolesti, k ovlivnění komorbidit (poruch spánku a afektivních poruch), vhodné jako kombinace s gabapentinem, tramadolem a silnými opioidy.

Antidepresiva

Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu / noradrenalinu (SNRI): *duloxetine a venlafaxin*

- Jsou lépe tolerovány než TCA;
- doporučovány jako léky 1. volby u diabetické polyneuropatie a k ovlivnění komorbidit

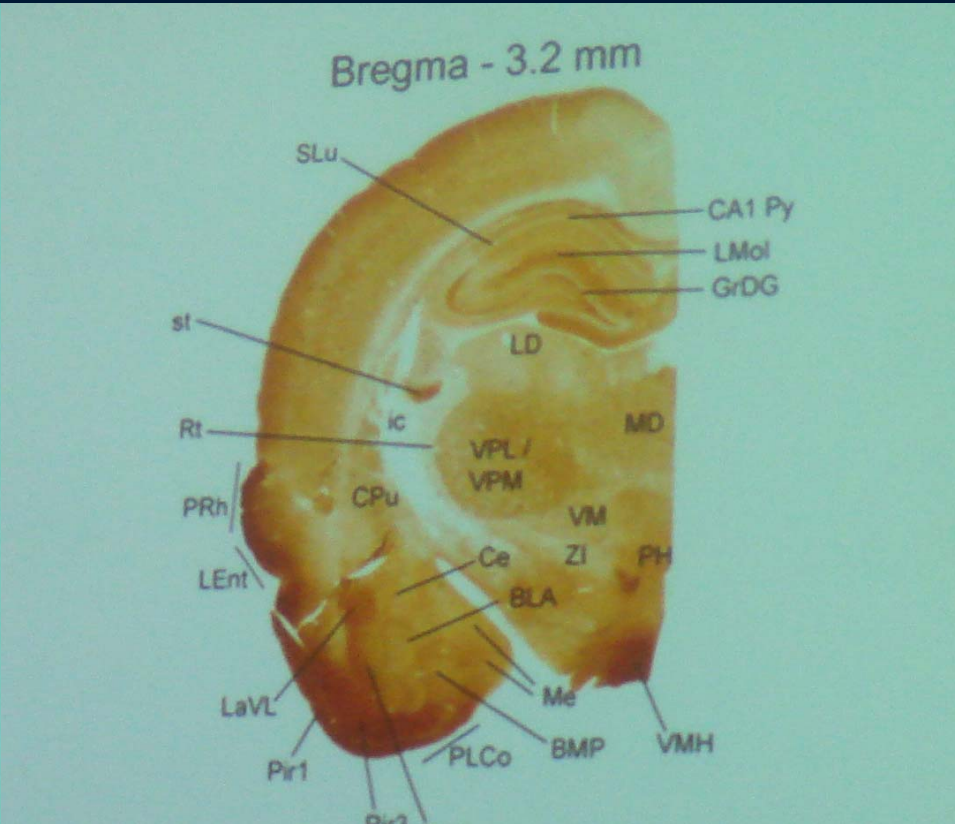
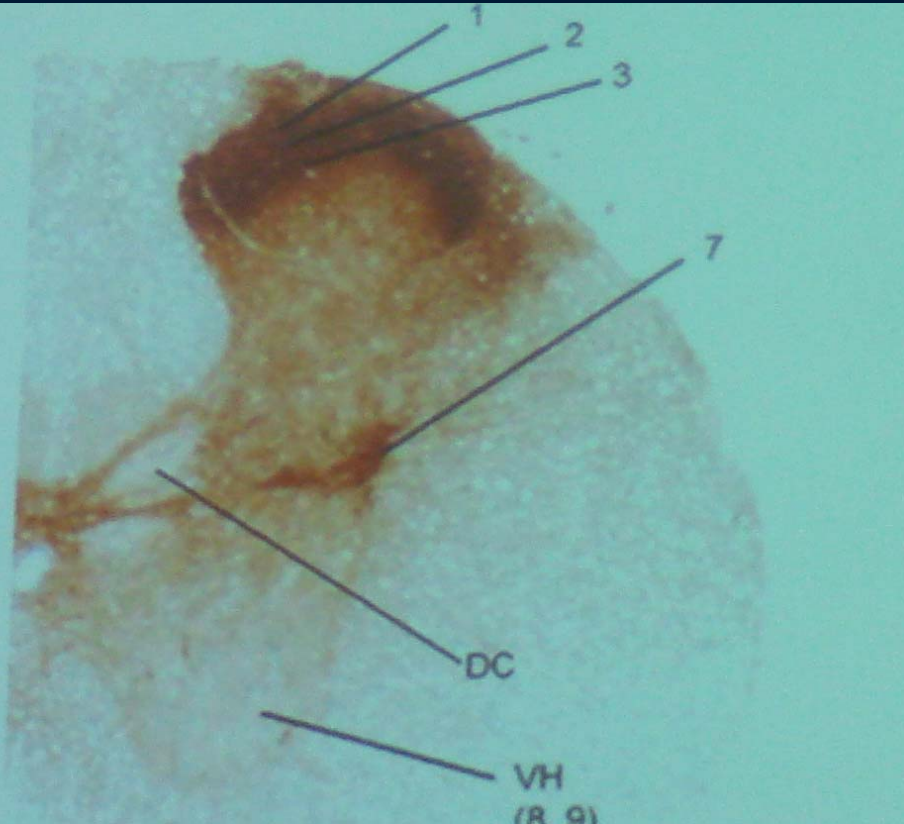
Antidepresiva ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nejsou k ovlivnění neuropatické bolesti vhodné.

Antiepileptika: modulátory kalciových kanálů

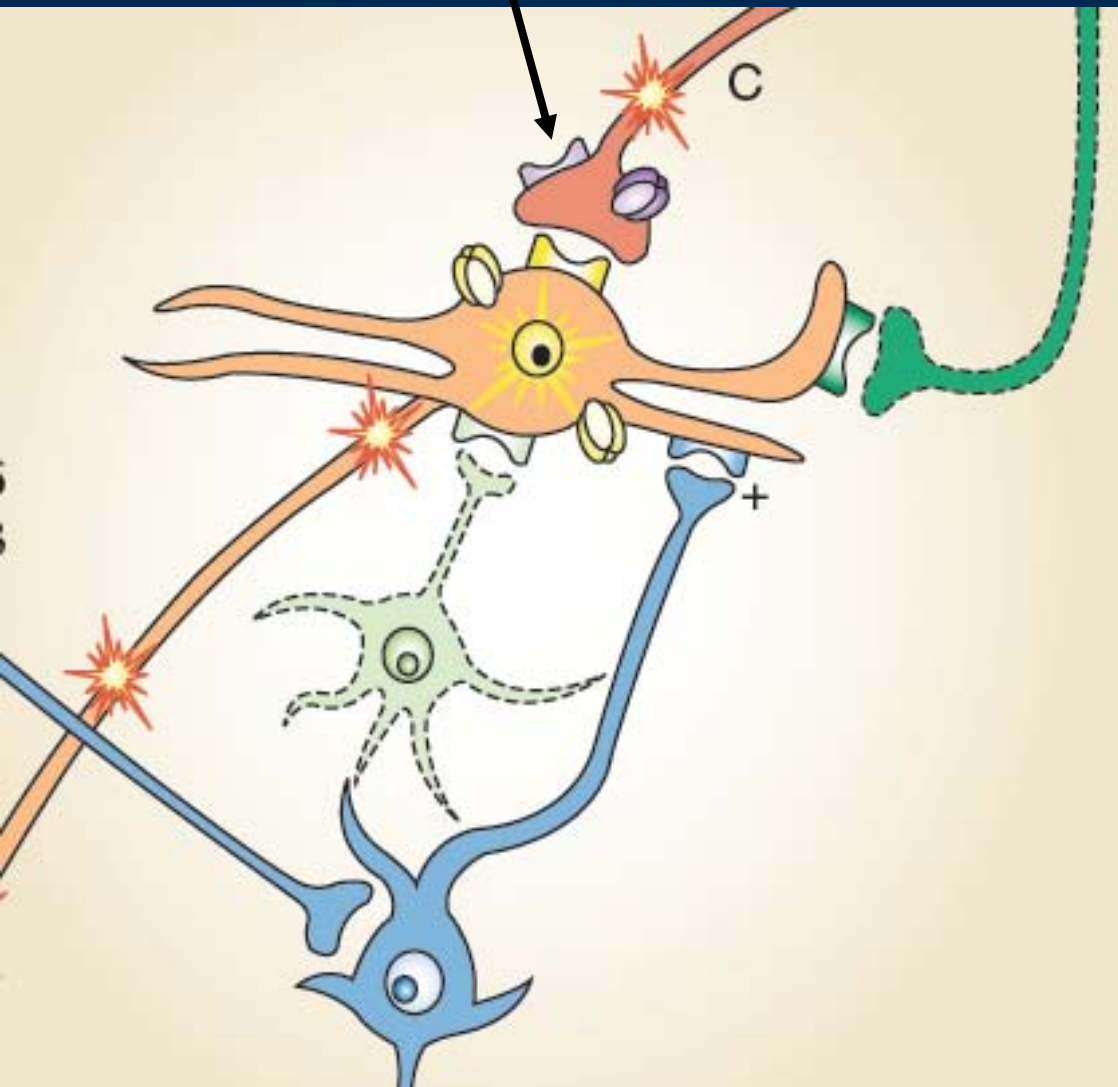
- Léky modulující funkci napěťově řízených kalciových kanálů (s vazbou na $\alpha_2\delta$ podjednotku) v centrálním nervovém systému vedoucí ke sníženému influxu kalcia do presynaptické části nervových buněk a následné redukci uvolňování některých neurotransmiterů, glutamátu, noradrenalinu a substance P.
- **Gabapentin** je účinný v širokém rozpětí dávek od 300 do 3600 mg denně. Je nutná pozvolná titrace, kterou snížíme riziko nežádoucích účinků, zejména závratě, útlum, somnolence a ataxie.
- **Pregabalin** má vzhledem k odlišné farmakodynamice (hladina v séru roste lineárně s dávkou) a chybění vazby na plazmatické bílkoviny příznivější profil nežádoucích účinků i riziko interakcí a dávku není třeba titrovat: netřeba sledovat hladinu, laboratorní parametry, nevadí hepatopatie, pouze redukce dávky při renální insuficienci, možno kombinovat. Účinná dávka je mezi 150 – 600 mg denně.

α_2 - δ agonisté: pregabalin a gabapentin

- Synaptické modulátory – redukují excesivní „pain-related“, ale ne normální aktivitu; redukují uvolnění mediátorů, jako substance P, glutamát aj.
- Vazebná místa jsou jak v míše (zadní rohy míšň) tak i mozku (hipokampus, amygdala, hypotalamus, corpora mamilaria)



α_2 - δ agonist: pregabalin a gabapentin

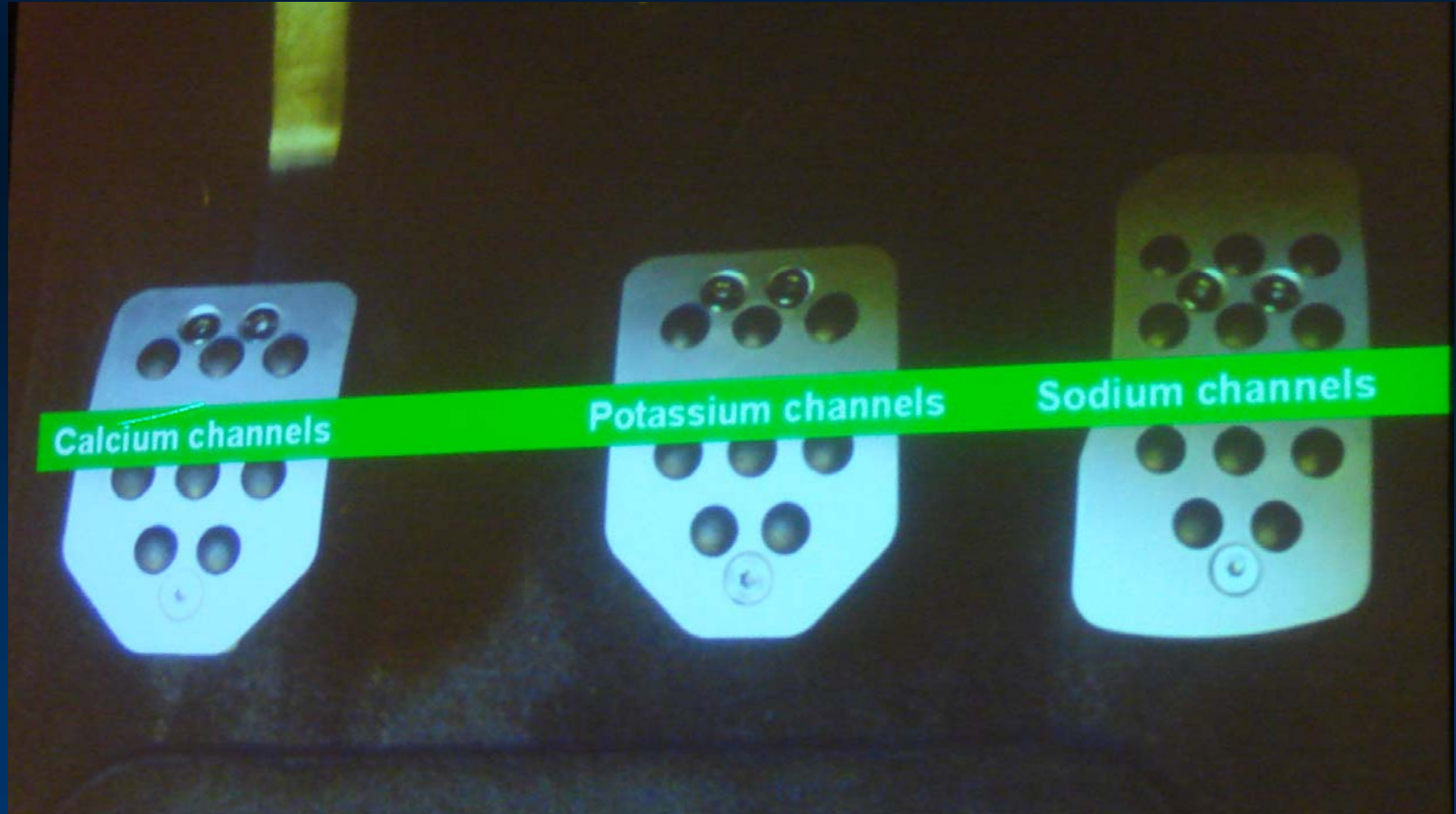


Iontové kanály

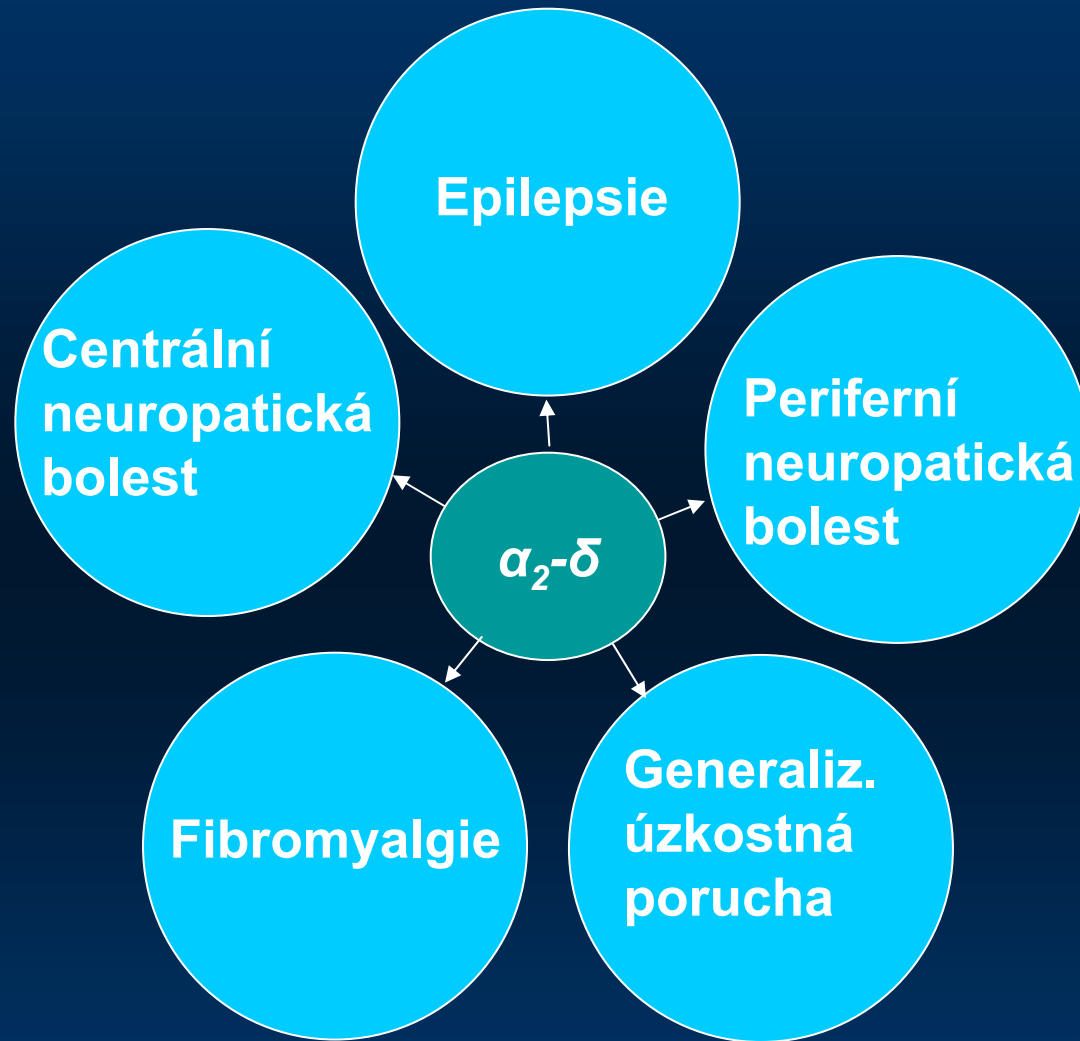
Pregabalin
Gabapentin

Brzda
???

Lamotrigin
Karbamazepin
Oxkarbazepin
Hydantoináty
Topiramát
Lidocain



α_2 - δ agonisté: pregabalin a gabapentin



Lokální léčba

5% Lidokain (Versatis): blokuje sodíkové kanály na tenkých, poškozených nebo nefunkčních A-delta a C-vláknkách, která jsou zodpovědná za percepci bolesti, ale nízké dávky lidokainu uvolňované přípravkem Versatis R neblokují sodíkové kanály na silných myelinizovaných A-beta senzitivních vláknkách, takže nedochází k lokálnímu znecitlivění pro dotyk a tlak a anestetickému efektu.



Lokální léčba

8% kapsaicin (Qutenza): je obsažen v čili paprice, působí jako iritans.

Váže se na [TRPV1](#) protein (vaniloidní receptor) v membráně senzitivních neuronů percipujících teplo a bolest. Jde o vápníkový kanál aktivující se teplem (37-45 °C), po vazbě kapsaicinu se otvírá při teplotě pod 37 °C a vede k pocitu tepla (pálení). Prolongovaná aktivace receptoru vede k depleci presynaptické substance P a následné blokádě percepce bolesti a neurogení inflamace.



Mechanismy účinku koanalgetik

Lék	Převažující mechanismus účinku
TCA (amitriptylin, imipramin, klomipramin)	Vybalancovaná inhibice zpětného vychytávání monoaminů
TCA (nortriptylin)	Inhibice zpětného vychytávání zejména noradrenalinu
SNRI: duloxetin, venlafaxin	Inhibice zpětného vychytávání serotoninu/noradrenalinu
NDRI: bupropion	Inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu/dopaminu, inhibice nikotinových $\alpha_3\beta_4$ -receptorů
gabapentin, pregabalin	Vazba na $\alpha_2\delta$ podjednotku presynaptických napětově řízených kalciových kanálů se sníženým uvolněním presynaptických transmitterů
kapsaicin (lokálně)	Depolarizace nervové membrány přes vaniloidní receptor 1, počátku stimuluje, poté blokuje nervová vlákna

Mechanismy účinku koanalgetik

Lék	Převažující mechanismus účinku
opioidy (oxykodon, morfin, fentanyl, methadon, hydromorfon, buprenorfin)	Agonisté opioidních receptorů μ , κ , δ .
tramadol	Agonista μ -opioidních receptorů a inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
lidokain (lokálně)	Blokáda periferních sodíkových kanálů a tím ektopických výbojů
karbamazepin	Blokáda napětově řízených sodíkových kanálů
oxkarbazepin	Blokáda napětově řízených sodíkových a vápníkových kanálů
lamotrigin	Presynaptická inhibice napětově řízených sodíkových kanálů a tím snížené uvolňování presynaptických transmitterů
dextromethorphan	Antagonista NMDA receptorů
tetrahydrocannabinol	Agonista CB1 a CB2 subtypů kannabinoidních receptorů
baklofen	Modulátor GABA _b receptoru

Doporučení farmakoterapie neuropatické bolesti

Bolestivý klinický syndrom	Léky 1. volby		Léky 2.volby		Léky 3.volby		
bolestivá polyneuropatie včetně bolestivé diabetické polyneuropatie (periferní diabetická neuropatická bolest - DPNP)	modulátory kalciových kanálů (A)	pregabalin	tramadol/opioidy: samostatně nebo v kombinaci s paracetamolem/ léky 1. volby (A)	tramadol	antiepilep- tika	fenytoin (C)	
		gabapentin		morfin		karbamazepin (C)	
	TCA (A)	amitriptylin		oxykodon			inhibitory NMDA receptorů
		nortriptylin		fentanyl			
		imipramin					
		klomipramin					
	SNRI (A)	duloxetin venlafaxin		kyselina thioktová (B)			

- Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R. Klinický standard farmakoterapie neuropatické bolesti. 2011 – před dokončením.

Doporučení farmakoterapie neuropatické bolesti

Bolestivý klinický syndrom	Léky 1. volby		Léky 2.volby		Léky 3.volby
postherpetická neuralgie a další lokalizované neuropatické bolesti	modulátory kalciových kanálů (A)	pregabalin	opioidy: samostatně nebo v kombinaci s léky 1. volby (A)	morfin	kapsaicin 8% náplast (B)
		gabapentin		fentanyl	
	TCA (A)	amitriptylin		oxykodon	
		nortriptylin		methadon	
		imipramin			
		klomipramin			
	lokální léčba (A)	5% lidokain náplast			

■ Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R. Klinický standard farmakoterapie neuropatické bolesti. 2011 – před dokončením.

Doporučení farmakoterapie neuropatické bolesti

Bolestivý klinický syndrom	Léky 1. volby		Léky 2.volby	
neuralgie trigeminu	antiepileptika	karbamazepin (A)	lamotrigine (C)	
		oxkarbazepin (B)	baklofen (C)	
			alternativní chirurgická nebo radiační léčba (C)	mikro-vaskulární dekomprese
				stereotaktická radioterapie gamma nožem

■ Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R. Klinický standard farmakoterapie neuropatické bolesti. 2011 – před dokončením.

Doporučení farmakoterapie neuropatické bolesti

Bolestivý klinický syndrom	Léky 1. volby		Léky 2.volby		Léky 3.volby	
centrální neuropatická bolest	modulátory kalciových kanálů (A)	pregabalin	opioidy/ tramadol: samostatně nebo v kombinaci s léky 1. volby (B)	morfin	antiepileptika	lamotrigin (B)
		gabapentin		fentanyl		
	TCA (B)	amitriptylin		oxykodon		
		nortriptylin		tramadol		
		imipramin			kannabinoidy (A)	

- Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R. Klinický standard farmakoterapie neuropatické bolesti. 2011 – před dokončením.

Doporučení farmakoterapie neuropatické bolesti

Bolestivý klinický syndrom	Léky 1. volby	
Nádorová neuropatická bolest	gabapentin (A)	
	TCA (B)	amitriptylin
		nortriptylin
		imipramin
		klomipramin
	opioidy/tramadol (B)	
Neuropatie spojená s infekcí HIV	lamotrigin (B)	
	kapsaicinová náplast 8% (A)	
Fantomová bolest	morfin/tramadol (A)	

- Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R. Klinický standard farmakoterapie neuropatické bolesti. 2011 – před dokončením.

Doporučení farmakoterapie neuropatické bolesti

Bolestivý klinický syndrom	Léky 1. volby	
Multietilogická neuropatická bolest	bupropion	
	kannabinoidy (ve spreji)	
	levorphanol	
	methadon	
	TCA	
Bolestivá diabetická polyneuropatie a postherpetické neuralgie doprovázené poruchami spánku a afektivními poruchami (úzkostí, depresí) – k současnému ovlivnění neuropatické bolesti a komorbidit	modulátory $\alpha_2\delta$ podjednotky kalciových kanálů	pregabalin (B)
		gabapentin (A)
	TCA (B)	amitriptylin (nebo nortriptylin, imipramin, klomipramin)
	SNRI (B)	duloxetin
		venlafaxin

- Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R. Klinický standard farmakoterapie neuropatické bolesti. 2011 – před dokončením.

Doporučení farmakoterapie neuropatické bolesti

Bolestivý klinický syndrom	Léky 1. volby
Vhodné kombinace léků v léčbě neuropatické bolesti	tramadol v kombinaci s paracetamolem (A)
	tramadol/opioidy (morfin, oxykodon) v kombinaci s TCA (A)
	tramadol/opioidy (morfin, oxykodon) v kombinaci s gabapentinem a pregabalinem (A)
	venlafaxin v kombinaci s gabapentinem (C)
	gabapentin v kombinaci s TCA (A)

- Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R. Klinický standard farmakoterapie neuropatické bolesti. 2011 – před dokončením.