

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

Kniha byla vydána díky laskavé podpoře společností



FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / Sv. 45

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
MUDr. Jiří Kozák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Černý, CSc.

FARMAKOTERAPIE NEUROPATICKÉ BOLESTI

Průvodce ošetřujícího lékaře

JESSENIUS
MAXDORF

AUTOŘI

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie, 2. a 3. LF UK, Praha

MUDr. Jiří Kozák, Ph.D.

Centrum pro léčení a výzkum bolestivých stavů, FN Motol, Praha

MUDr. Rudolf Černý, CSc.

Neurologická klinika dospělých, 2. LF UK, Praha

RECENZENT

MUDr. Dana Vondráčková

Centrum pro léčbu bolesti FN Bulovka, Praha

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Názvy farmaceutických přípravků, výrobců, resp. obchodních zastoupení jsou uváděny podle Pharmindex brevifé 2010, 19. vydání. Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvláště zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Jiří Slíva, Jiří Kozák, Rudolf Černý, *Farmakoterapie neuropatické bolesti*

© Jiří Slíva, Jiří Kozák, Rudolf Černý, 2011

© Maxdorf, 2011

Illustrations © Maxdorf, 2011

Cover Design © Maxdorf, 2011

Vydal MAXDORF, s.r.o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a,
142 00 Praha 4, e-mail: redakce@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

JESSENIUS® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Farmakoterapie pro praxi, svazek 45

Editor: MUDr. Jan Hugo

Odborná redakce: Ing. Jana Očenášková

Grafická úprava: DESIGN STUDIO MAXDORF

Sazba: Denisa Honzalová

Ilustrace: Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.

Tisk: Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-242-1

*Kniha byla vydána
s podporou VZ 0021620816 a VZ MSM 0021620816.*

OBSAH

1	Úvod	8
2	Repetitorium	9
2.1	Definice, terminologie	9
2.2	Klasifikace	10
2.3	Epidemiologie	11
2.4	Etiologie a patogeneze	12
2.5	Dědičnost, genetika	14
2.6	Prevence neuropatické bolesti	17
2.7	Klinický obraz	17
2.8	Diagnóza	22
2.9	Vývoj a prognóza neuropatické bolesti	22
2.10	Posudková problematika	23
3	Vyšetření, diferenciální diagnostika	26
3.1	Rady pro vyšetření nemocného	26
3.2	Vyšetření neuropatické bolesti	26
3.3	Diferenciální diagnostika	36
4	Farmakoterapie	51
4.1	Cíle léčby	51
4.2	Přehled léků a lékových skupin	51
4.3	Specifika farmakoterapie u vybraných skupin nemocných	60
4.4	Nefarmakologické postupy léčby	61
4.5	Praktické pokyny k farmakoterapii	65
4.6	Perspektivy farmakoterapie	71
4.7	Doporučení a rady pro pacienta	73
4.8	Kazuistiky	76
5	Chyby a omyly	79
5.1	Chyby ve stanovení diagnózy	79
5.2	Chyby v terapii	80
	Literatura	82
	Přehled použitých zkratk	84
	Medailonky autorů	85
	Rejstřík	87

1 ÚVOD

Existuje řada onemocnění či stavů, které mohou pozměnit funkci nervového systému a v konečném důsledku se tak podílet na rozvoji do určité míry specifického typu bolesti, kterou běžně označujeme jako „bolest neuropatická“. Oproti bolesti nociceptivní se odlišuje nejenom svou etiologií a svými projevy, ale především odlišnostmi v péči o nemocného, a to za využití lékových skupin, které se u nociceptivní bolesti prakticky vůbec nevyužívají.

Nemocní s neuropatickou bolestí trpí často řadou komorbidit, které se přirozeně významnou měrou podílejí na ovlivnění kvality pacientova běžného života. V rámci komplexního pohledu je třeba vidět i ekonomické náklady (přímé i nepřímé), jež jsou s péčí o tyto nemocné spojeny.

Třebaže paleta léčivých přípravků, které je možné v léčbě neuropatické bolesti využít, je relativně velmi pestrá, do běžného klinického užívání pozvolna pronikají noví zástupci, mnohdy se zcela inovativním účinkem. Z těch, které v posledních letech znamenaly velký úspěch, zmiňme např. antidepresivum duloxetin, primárně indikovaný u diabetické polyneuropatické bolesti, nebo antikonvulzivum pregabalin, úspěšně podávané u různých typů periferní i centrální neuropatické bolesti. Velký pokrok byl rovněž učiněn v nefarmakologických postupech, zejména pak v neuro-modulaci.

Cílem této publikace jistě není poskytnout zcela vyčerpávající pojednání o všech klinických stavech, pro které je neuropatická bolest charakteristická. Autoři se však snažili tuto problematiku přiblížit co možná nejjednodušší a nejsrozumitelnější formou, a to tak, aby vznikla praktická příručka nejenom pro lékaře, kteří analgetika používají ve své každodenní klinické praxi, ale prakticky pro kohokoliv, kdo se chce o této problematice dozvědět něco více.

2 REPETITORIUM

2.1 DEFINICE, TERMINOLOGIE

Neuropatická bolest je definována jako bolest generovaná nervovým systémem (viz odd. 2.7).

Pod označení neuropatická bolest spadá řada onemocnění či stavů počínaje kompresí nervových struktur např. nádorovým procesem, neuropatií metabolického původu (např. diabetes mellitus) a konče poškozením centrálního nervového systému demyelinizačním procesem v rámci sclerosis multiplex. Klinické projevy těchto stavů, a tedy i jejich terapie, se nutně musí lišit (viz dále).

Neuropatie je porušená funkce nebo patologická změna nervu. Podle počtu zasažených vláken se rozlišuje mononeuropatie (postižení jednoho periferního nervu, např. kompresí), mnohočetná mononeuropatie (mononeuropathia multiplex; sukcesivní postižení několika jednotlivých periferních nervů) a systémové difuzní polyneuropatie.

Pro úplnost jsou dále uvedeny pojmy, které jsou běžně při popisu používány:

alodynie – bolestivý vjem vzniklý nebolestivým podnětem (např. lehký dotyk popálené kůže, pohyb)

kauzalgie – perzistující, často těžká pálivá a palčivá bolest mnohdy provázená pocením a místní poruchou prokrvení či trofickými změnami

dysestezie – nepříjemné až bolestivé pocity či smyslové vjemy vzniklé spontánně či evokované (vyvolané stimulací)

hypalgezie – snížená odpověď na bolestivý podnět

hyperalgezie – bolestivý vjem vzniklý podnětem jenom lehce bolestivým

hyperestezie – přecitlivělost; abnormálně zvýšená citlivost na sensorické podněty

hyperpatie – kombinace hypestezie s hyperalgezií, tedy pokles citlivosti a současně pokles prahu bolesti (extrémním příkladem je *anaesthesia dolorosa* – spontánní bolesti v kožním okrsku jinak zcela necitlivém)

hypestezie – zvýšení prahu vnímání podnětu (taktilního, bolestivého, vibračního ad.)

neuralgie – ostrá, šlehavá bolest v inervační oblasti nervu

parestezie – abnormální vnímání podnětu nebolestivého charakteru vzniklé spontánně či evokovaně (např. brnění, mrtvení, mravenčení apod.)

2.2 KLASIFIKACE

Podle doby trvání lze bolest rozdělit na *akutní* (< 3–6 měsíců) a *chronickou* (> 3–6 měsíců).

Neuropatické bolestivé stavy je možné dělit podle různých hledisek: 1) lokalizace nervového poškození, 2) patofyziologického mechanismu, 3) etiologie.

Podle lokalizace se neuropatická bolest dělí na bolest *centrální* (thalamickou bolest aj.), *periferní* a *dysautonomní* (dysfunkce vegetativního nervového systému – např. komplexní regionální bolestivý syndrom – KRBS aj.).

■ PERIFERNÍ NEUROPATIE A NEURALGIE

1. Lokalizované neuropatie

kraniální neuralgie

- neuralgie trigeminu
- neuralgie glosyfaryngeální
- neuralgia ganglii geniculi
- neuralgia nervus nasociliaris
- okcipitální neuralgie

mononeuropatie

- kompresivní syndromy – úžinové či tunelové syndromy
- traumatické nebo pooperační neuralgie a neuropatie
- meralgia paraesthetica

plexopatie – např. neuralgická amyotrofie, syndrom horní hrudní apertury aj.

radikulopatie

2. Systémové neuropatie

diabetická neuropatie

alkoholová neuropatie

toxické polyneuropatie

polékové neuropatie

zánětlivé/autoimunitní neuropatie

idiopatické (syn. kryptogenní) polyneuropatie

hereditární senzitivní a autonomní neuropatie

■ CENTRÁLNÍ NEUROPATIE A NEURALGIE

míšní léze

syringomyelie

sclerosis multiplex

centrální neurogenní bolest

degenerativní onemocnění (Parkinsonova nemoc)

2.3 EPIDEMIOLOGIE

Vzhledem ke komplexnosti stavů, jež jsou provázeny neuropatickou bolestí, je velmi obtížné určit jasnou prevalenci či incidence, jak je tomu např. u diabetu, hypertenze či depresivní poruchy a jiných etiologicky definovaných stavů. V obecné populaci však její incidence činí 1 případ na 100 obyvatel za 1 kalendářní rok, přičemž vyšší výskyt je pozorován ve vyšších věkových kategoriích.

■ PERIFERNÍ NEUROPATIE

Polyneuropatie se u pacientů s diabetem vyskytuje podle různých údajů u 50–60 %. Ovšem pouze u cca 1/3 (tj. 11–26 %) jde o *bolestivou diabetickou polyneuropatii*. Její prevalence v populaci diabetiků se tedy udává okolo 15 %.

Prevalence *postherpetické neuralgie* (PHN) u osob s anamnézou herpes zoster činí 7–27 % za 3 měsíce po proběhlém onemocnění. Roční incidence se udává v rozmezí 11–40 případů na 100 000 obyvatel.

V souvislosti s infekcí HIV a užíváním antiretrovirotiky se setkáváme s distální symetrickou polyneuropatií (DSP) a toxickou polyneuropatií. Méně často až zřídka se lze setkat se zánětlivou demyelinizující polyneuropatií, progresivní polyradikulopatií (PP),

mnohočetnou mononeuropatií (MM), autonomní neuropatií či syndromem difuzní infiltrativní lymfocytózy (DILS).

HIV-neuropatie postihuje prakticky každého druhého pacienta, přičemž bolestivá forma neuropatie se vyskytuje u 35 % z nich, nejčastější formou je DSP.

Neuralgie trigeminu je epizodické onemocnění, kdy se střídají období klidu a bolesti, celková incidence se udává v rozmezí 5–8 na 100 000 obyvatel. Vyšší výskyt je pozorován u žen, a sice v poměru 1,7–2,2 : 1, a u osob ve vyšším věku, tj. kolem 70 let.

Glosofaryngeální neuralgie má maximum výskytu ve věku od 70 do 79 let, přičemž incidence v běžné populaci činí 0,8/100 000 obyvatel. Podobně nízkou prevalenci v běžné populaci má i *fantomová bolest* po ztrátě končetiny, a sice 1,5/100 000 obyvatel (u osob s amputací je však prevalence fantomové bolesti přítomná až v 53–85 %).

Cervikální radikulopatie se vyskytuje s roční incidencí 83,2/100 000 obyvatel, avšak kulminuje na 202/100 000 obyvatel ve věkové kategorii od 50 do 54 let – protruze disku přitom bývá potvrzena pouze cca v jedné pětině případů.

Podobně vysoká je i roční incidence *syndromu karpálního tunelu*, která se podle různých zdrojů pohybuje od 105 případů za rok na 100 000 obyvatel v USA do 276 případů za rok na 100 000 obyvatel v Itálii. S tím koreluje i vysoká prevalence v běžné populaci, jež činí až 3 %.

■ CENTRÁLNÍ NEUROPATIE

Prevalence neuropatické bolesti u osob po prodělané *cévní mozkové příhodě* (CMP) se udává v rozmezí 8–11 %. O poznání častěji se neuropatická bolest dostavuje u osob s diagnostikovanou *sclerosis multiplex*, u kterých se prevalence udává v rozmezí od 23 do 58 %, nebo u osob po prodělaném poranění míchy, a to od 10 do 80 %. Zvláště častá je centrální neuropatická bolest v případech syringomyelie.

2.4 ETIOLOGIE A PATOGENEZE

Příčin neuropatické bolesti je mnoho. Zahrnují metabolická (diabetes mellitus) či infekční onemocnění, mechanické poškození, onemocnění centrálního nervového systému, autoimunitní a zánettivá onemocnění (vaskulitidy, polyneuropatie u gamapatií,

syndrom Guillainův-Barréův aj.) či toxické poškození (alkohol, cytostatika, organofosfáty aj.), dlouhodobou kompresi nervových struktur. V řadě případů se příčinu nepodaří určit – idiopatická neuropatie, zejména v případě poškození tenkých vláken – *burning feet syndrom*.

Abychom mohli pacientovi nabídnout léčbu odpovídající jeho konkrétním obtížím, je třeba znát alespoň základní principy vzniku neuropatické bolesti. Navzdory etiologické pestrosti onemocnění, která způsobují neuropatickou bolest, jsou mnohé základní patofyziologické mechanismy společné.

Pro neuropatickou bolest je charakteristické, že se může objevit i poté, co vyvolávající podnět již odezněl. Podrážděním nociceptorů lokalizovaných na tence myelinizovaných vláknech A δ a nemylinizovaných vláknech C vzniká akční potenciál následně se centripetálně šířící až do kortexu, kde vzniká bolestivý vjem.

Poškození periferního nervu je však provázeno funkčními a biochemickými změnami nejenom v místě poranění, ale i ve vyšších etážích. Dochází tak např. k náboru „mlčících“ nociceptorů, ke změně jejich fenotypu, k jejich up-regulaci (např. NMDA receptory pro glutamát), ale i down-regulaci (např. opioidní receptory). V důsledku těchto změn jsou nervová vlákna více dráždivá, hovoříme o *neuronální hyperexcitabilitě*.

Proces amplifikace signálu se může odehrávat na periférii (periferní senzitivace) nebo na úrovni CNS (centrální senzitivace).

Periferní senzitivace vzniká jako důsledek místního poškození tkáně, které vede k nadměrnému uvolňování řady zánětlivých působků (H⁺, histamin, leukotrieny, cytokiny, serotonin, prostaglandiny, bradykinin, neuropeptidy, K⁺, nervový růstový faktor NGF, puriny atd.), jež navzájem potencují své účinky, a dochází tak k významnému poklesu prahu bolesti (analogický účinek mají i termické či mechanické stimuly). Vede i ke vzniku ektopických impulsů v primárních aferentních nociceptivních vláknech. Poškozením axonu vznikají tzv. *efaptické* kontakty, v rámci kterých vzruch přechází napříč vlákny, a to i na regenerující výběžky axonů, jež se tak stávají zdrojem spontánní ektopické aktivity (významný vliv zde má kumulace natriových kanálů).

Centrální senzitivace je charakterizována změnami na úrovni centrálního nervového systému. Zpočátku podprahové akční potenciály přicházející z periferie do míchy se sčítají (sumují) a vedou k uvolňování excitačních aminokyselin (tj. glutamátu a aspartátu) a neuropeptidů (zejm. substance P a neurokininu A)

společně s nižší aktivitou inhibičních neurotransmiterů (zejm. GABA) s výsledným navozením dlouho trvající depolarizace v oblasti dorzálních rohů míšních (původně nebolestivé podněty se mění na bolestivé). Významnou úlohu má i oxid dusnatý, resp. aktivita NO-syntázy, jež působí jako významný modulátor při přenosu akčního potenciálu. Toto zesílení nociceptivní aferentace v CNS vede k fenoménu označovanému jako rozhořívání neboli „*wind-up*“ – při opakování stejného podnětu se odpověď zesiluje, vznikne bolestivá hyperalgie nebo alodynie. V dorzálních rozích míšních současně probíhá změna orientace vláken A β . Z původní lokalizace v laminách III a IV se novotvořená vlákna dostávají i do laminy II, pročež je mechanický podnět následně vnímán jako bolestivý (možné vysvětlení alodynie).

2.5 DĚDIČNOST, GENETIKA

Podobně jako v jiných medicínských oborech, i v léčbě bolesti samotné si začínáme hlouběji uvědomovat důležitou roli odlišné expresivity řady genů či jejich rozličnou míru vzájemné interakce, která se promítá do vlastní percepce bolesti, a to především díky velkým pokrokům v oblasti základního výzkumu na poli genetiky i patofyziologie. Navzdory rozsáhlému pokroku během posledních let jsme však teprve na samém počátku a stále ještě vzdáleni praktickému převedení výsledků základního výzkumu do běžné klinické praxe. Myšlenka zabývat se genetikou i při výzkumu bolesti logicky vyvstala z pozorování odlišné reaktivity jedinců na bolestivý podnět. Dnes jsou známy nejenom vrozené případy necitlivosti k bolesti (viz dále), ale i případy zvýšeného prahu pro percepci bolesti u celých etnických skupin. Intenzita vnímání bolesti může podle některých pozorování do jisté míry korespondovat i s fenotypem daného jedince. Ukázalo se například, že u rusovlasých žen je k dosažení účinné analgie zapotřebí nižších dávek pentazocinu, a to nejenom ve srovnání s ostatními ženami, ale i ve srovnání s rusovlasými muži. Obě pohlaví disponují vyšší analgetickou odpovědí k jiným typům opioidních analgetik, jakým je např. morfin, resp. jeho farmakologicky účinný morfin-6-glukuronid (M6G), jež na rozdíl od pentazocinu působí agonisticky především na μ -opioidních receptorech.

S přihlédnutím k prevalenci idiopatických bolestivých onemocnění (IPD) je zřejmý vyšší výskyt u žen, podle čehož je možné

usuzovat i na jejich vyšší senzitivitu k bolestivému stimulu. Popisována je i větší tendence žen k somatizaci bolesti.

Značná složitost přenosu bolestivé informace z periferie až do centrálního nervového systému, kde je tato informace vyhodnocena a je jí event. přiřazena i určitá emoční komponenta, je zdrojem řady možných mutací a polymorfismů vztahujících se k jednotlivým receptorům či enzymům, které tento přenos zajišťují.

Popisována je tak např. mutace na alfa-podjednotce sodíkového kanálu (SCN9A), jehož omezená funkčnost vede ke zvýšenému prahu pro bolest, ačkoliv schopnost rozlišení ostré bolesti od tupé bývá zachována. Naproti tomu jeho zvýšená aktivita působí primární erytromelalgii, která je charakterizována jako pálivá bolest po působení pouze mírného tepelného podnětu. Mutace genů pro tento typ iontového kanálu rovněž dávají vznik některým vzácnějším stavům, jako je např. i paroxysmální extrémní bolest či familiární hemiplegická migréna. Některé, familiárně rovněž vázané, plegické formy migrén mohou být spojeny i s mutacemi genů kódujících alfa-1a podjednotku napěťově řízených vápníkových kanálů či alfa-2 podjednotku Na^+/K^+ -ATPázy. Jistě neméně podstatné jsou i mutace genů pro opioidní receptory či některé z enzymů, jako je např. katechol-O-methyltransferáza (COMT) a další.

Množství rozpoznávaných genů zapojených v patogenezi bolestivých stavů velmi narůstá, a lze proto hovořit např. o možném vztahu mezi polymorfismem serotoninových transportérů a bolestmi temporomandibulárního skloubení, fibromyalgiemi či migrenózními bolestmi hlavy apod. Počet genů zainteresovaných u jednotlivých onemocnění bude s pokrokem genetiky jistě dále narůstat, stejně tomu velmi pravděpodobně bude i s ohledem na mapování interakcí mezi jednotlivými geny, resp. i s oblastmi DNA, které žádné geny nekódují.

Z hlediska neuropatické bolesti v kontextu s dědičností je významná *hereditární senzitivní a autonomní neuropatie* (HSAN). Celkem jde o pět různých klinických jednotek (hereditární senzická radikulární neuropatie, kongenitální senzická neuropatie, familiární dysautonomie – Rileyův-Dayův syndrom, kongenitální insenzitivita bolesti s anhidrózou a HSAN 5), kterým je společné postupné zhoršování funkce periferního nervstva (tab. 2.1).

Význam genetiky však pro nás nespočívá pouze ve snaze co nejprecizněji popsat evoluci dané nozologické jednotky, ale též v potřebě nabídnout nemocnému co možná nejúčinnější analgetickou

Tabulka 2.1 Typy HSAN podle postiženého genu (upraveno podle Rothtier A, 2009)

Typ		Gen	Lokus	Dědičnost
HSAN 1	A	SPTLC1	9q22.1-q22.3	AD
	B	? (OMIM 608088)	3p24-p22	
	C (CMT2B)	RAB7A	3q21	
HSAN 2		WNK1/HSN2	12p13.3	AR
HSAN 3		IKBKAP	9q31	
HSAN 4 (CIPA)		NTRK1	1q21-q22	
HSAN 5		NGFB (oj. NTRK1)	1p13.1 (1q21-q22)	
HSAN se spastickou paraplegií		CCT5	5p15-p14	

Legenda: AD – autozomálně dominantní, AR – autozomálně recesivní, OMIM – databáze „Online mendelian inheritance in man“

léčbu. Je proto třeba připomenout, že řada analgetik je metabolizována velmi polymorfním systémem cytochromu P450, a jeho aktivita tedy odpovídá za množství farmakologicky účinné látky. Například kodein, který je metabolizován jeho izoformou 2D6, je v případě její zvýšené aktivity výrazněji metabolizován na morfin, a zvyšuje se tak nejenom analgetická odpověď kodeinu samotného, ale především riziko nežádoucích účinků. Naproti tomu v případě omezené aktivity této izoformy je analgetická účinnost kodeinu výrazně snížena.

Podobné změny lze očekávat i při podávání tramadolu, který však na rozdíl od ostatních opioidních analgetik disponuje duálním mechanismem účinku. I v tomto případě je však cytochrom P450 2D6 potřebný k jeho přeměně na aktivní metabolit, O-dimethyltramadol, a proto u osob s jeho sníženou aktivitou bývá nutné podání vyšších dávek. Systémem cytochromu P450 2D6 jsou metabolizována i další léčiva běžně využívaná v léčbě bolesti: tricyklická antidepresiva (desipramin, imipramin, amitriptylin, klomipramin), beta-blokátory (metoprolol), dextromethorfan či oxykodon.

S analogickou situací se setkáme i u nesteroidních antiflogistik – např. diklofenak, naproxen, meloxicam, celecoxib či ibuprofen jsou metabolizovány izoformou 2C9, trimipramin izoformou 2D6 apod. U pomalých metabolizérů lze očekávat vyšší biologickou dostupnost a nižší systémovou clearance těchto léčiv, což sice na straně jedné nabízí možnost redukovat podávanou dávku, na straně druhé však významně přispívá ke zvýšení rizika nežádoucích účinků či možných lékových interakcí.

2.6 PREVENCE NEUROPATICKÉ BOLESTI

Primární prevence nepřipadá v úvahu. Sekundární prevence znamená důslednou kauzální léčbu základního onemocnění. Důležitá je dostatečně účinná analgetická léčba v počátečních stádiích neuropatických bolestí, která může zamezit rozvoji bludného kruhu patogeneze neuropatických bolestí na centrální úrovni (centrální senzitivizace, jak je uvedeno v patofyziologii). Nejčastějším problémem je podcenění nebezpečí vzniku neuropatické bolesti v počáteční fázi rozvoje choroby (např. u herpes zoster) a v důsledku toho vznik chronické neztížitelné bolesti.

2.7 KLINICKÝ OBRAZ

Bolest je podle obecně přijaté definice Mezinárodní organizace pro studium bolesti (IASP) charakterizována jako „nepříjemný senzorický a afektivní zážitek spojený s aktuálním nebo potenciálním poškozením tkáně, nebo popsáný v termínech takového poškození“. Akutní bolest patří k elementárním počítkům zásadního biologického významu – její vznik signalizuje narušení integrity organismu, a proto vede k aktivaci obranných mechanismů a organismu jako celku. Obvykle je provázena silnými negativními afekty, které mají obranný význam a jsou důležité pro přežití. Naproti tomu chronická bolest se podstatně podílí na zhoršení kvality života pacientů a základní biologický význam bolesti se ztrácí.

Bolest představuje komplexní prožitek, u kterého můžeme rozlišovat několik složek. Podle etiologie postižení se v konkrétním případě uplatňují v různé míře a intenzitě.

Mezi hlavní komponenty, které je nutno brát v úvahu v diagnostice a léčbě bolestivých stavů, patří složky:

1. *nociceptivní* – přímé poškození tkáně s aktivací tkáňových nociceptorů, lokální zánětlivá reakce
2. *neuropatická* – bolestivý podnět je generován ve tkáních periferního nebo centrálního nervového systému. Jde o bolest projikovanou. Primární poškození periferních tkání není podmínkou jejího vzniku
3. *psychogenní* – bolest vznikající psychogenním mechanismem (transformací nebolestivé somatosenzorické percepce, afektů a afektivně-kognitivních procesů)

4. *sociální* – bolest vznikající jako podvědomá reakce na tlak společenského prostředí („únik do nemoci“ při selhání kompenzačních schopností pacienta, sekundární zisk, rentová neuróza, účelové jednání). Výsledkem těchto tendencí je vznik „naučeného bolestivého chování“ jako jedné z forem chronické bolesti nenociceptivního charakteru

Neuropatická bolest (NB), která je hlavním předmětem našeho zájmu, je definována jako bolest generovaná nervovým systémem. Na rozdíl od bolesti nociceptivní není poškození tkáně podmínkou jejího vzniku. Neuropatická bolest je chronická, přetrvává měsíce a léta. Tranzientní bolestivé stavy způsobené postižením nervového systému označujeme jako bolest *neurogenní*. NB je pochopitelně častým příznakem nejrůznějších onemocnění nervového systému. Neuropatická patogenetická komponenta je však také obvyklou součástí řady chronických bolestivých stavů, např. u nádorových nebo revmatologických onemocnění. Přestože v naší terminologii je neuropatická bolest spíše synonymem pro postižení periferního nervového systému, neuropatický typ bolesti v širším slova smyslu může vznikat při postižení periferního i centrálního nervového systému.

Definice NB přijatá IASP v roce 1994 (bolest způsobená postižením nebo dysfunkcí nervového systému) je velmi obecná, pro klinickou praxi málo přínosná a při jejím striktním uplatnění, např. v epidemiologických studiích, umožňuje zařazení stavů, jejichž souvislost s neuropatickou bolestí je sporná – např. fibromyalgické syndromy. Snaha o její nahrazení konkrétnější definicí vyústila v nové pojetí NB, které se patrně stane novým standardem. Nová definice zahrnuje dvě důležité změny – NB vzniká v důsledku onemocnění (nestačí jen dysfunkce) somatosenzorické části nervového systému – a zavádí diagnostické kategorie jistá, pravděpodobná a možná NB. V současnosti musí tedy lékař diagnostikující NB prokázat konkrétní onemocnění nervového systému postihující dráhy nebo struktury somatosenzorického systému. Diagnostika spočívá především na neurologickém vyšetření zaměřeném zejména na vyšetření citlivosti a na výsledcích pomocných vyšetření.

Klinická symptomatika neuropatické bolesti je pestrá a proměnlivá. Pro její správnou klasifikaci je nejdůležitější rozbor bolestivých a senzitivních spontánních i provokovaných příznaků. Na základě experimentálních modelů neuropatické bolesti se podařilo vysvětlit neurofyziologický mechanismus některých specifických příznaků neuropatické bolesti. Přímocháre přenášení

výsledků laboratorních experimentů do klinické praxe však stále, i přes učiněný pokrok, není možné, neboť na reálném onemocnění se, na rozdíl od experimentu, vždy podílí celý komplex patogene- tických mechanismů. Přesto však níže uvedené principy vytvářejí vhodný rámec pro koncepci na mechanismu založené klasifikace neuropatické bolesti. Hlavní klinické příznaky, vysvětlení pojmů a jejich předpokládaný mechanismus shrnuje tabulka 2.2.

Neuropatická bolest je perzistentní nebo intermitentní bolest nezávislá na stimulaci periferních tkání, resp. somatické postižení nevysvětluje intenzitu a charakter udávaných bolestí. Například bolest v inervační oblasti n. radialis přetrvávající i po úplném zho- jení zlomeniny pažní kosti. Je tedy zřejmé, že nocicepční dráž- dění nevysvětluje bolestivý syndrom. Jde vždy o bolest projekč- ní s distribucí charakteristickou pro postiženou část NS, je tedy vnímána v inervační oblasti periferního nervu, kořenovém derma- tomu, v míšní či centrální distribuci senzitivní poruchy, event. má polyneuropatický ráz.

Charakter bolesti je nejčastěji popisován jako tupá, špatně lo- kalizovatelná bolest obvykle s palčivou nebo mrazivou složkou. Přestože více než 50 % pacientů popisuje bolest jako tupou, hlu- bokou, palčivou, není žádný charakter bolesti pro neuropatickou bolest patognomický. V popisech se objevují všechny charakte- ristiky – tupá, palčivá, tlaková, bodavá, vystřelující, pulzující. Bolest má často paroxysmální neuralgický charakter, nebo se obě složky – trvalá a záchvatovitá – kombinují. Může být lokalizována povrchově i do hloubky tkáně. Ke zvláště často se vyskytujícím typickým příznakům patří poruchy tepelného cití, např. chladová alodynie v kombinaci s hyperalgezií.

Bolest je intenzivní, má výraznou afektivní složku, která může vést až k suicidii. Nejčastěji má intenzitu kolem 50 % rozsahu vizuální analogové škály a více. Intenzita bolesti se zesiluje po- hybem postižené končetiny, zátěží, emočními vlivy nebo při inter- kurentním onemocnění. Většina pacientů uvádí více typů bolesti, které pociťují současně nebo střídavě.

Smyslem klinického vyšetření je nejenom diagnostika etiologie základního onemocnění, ale z algeziologického hlediska zejména rozlišení podílu nocicepční, neuropatické a psychosociální složky bolesti na konkrétním klinickém obrazu. Rozlišit, zda jde skutečně o neuropatickou bolest, není jednoduché – neexistují potvrzující ob- jektivní kritéria, symptomatika je proměnlivá, a specifická jednotlivých symptomů a příznaků je proto nízká. Základním požadavkem

Tabulka 2.2 Symptomy a mechanismy neuropatické bolesti

Příznak	Popis nebo vybavení	Předpokládaný mechanismus
šlehavá bolest	spontánní paroxysmální bolest ostrého charakteru	ektopická aktivita v PNS, anomální Na ⁺ kanály, efaptická transmise
trvalá tupá bolest	spontánní bolest	senzitivace periferních nociceptorů
kausalgie, spontánní i provokovaná bolest	palčivá bolest	patologická aktivita aferentních vláken sympatiku
chladová alodynie	chladový podnět provokuje bolest	remodelace neuronálního okruhu zadního rohu – termální neuron se zapojuje do nocicepce
časová sumace	fenomén „rozhořívání“, při opakování stejného podnětu se zvyšuje intenzita bolesti	zvýšená aktivita míšních NMDA receptorů, zvýšená frekvence výbojů spinothalamických neuronů
dynamická mechanická alodynie	dynamické dotekové dráždění – „tahem“ provokuje bolest	reorganizace zadního rohu – jemný dotek (vlákna A β) aktivuje neurony spinothalamické dráhy
statická mechanická alodynie	dotyk provokuje bolest	senzitivace C nociceptorů v periferní tkáni
hyperalgie	zvýšená bolestivost při vyšetření bolestivým podnětem (párátkem)	neuroplastické změny, zvýšená citlivost A δ vláken

(kritériem) je průkaz postižení somatosenzorické části nervového systému s odpovídající poruchou cití se vztahem k bolestivé symptomatice (projevům bolesti, bolesti, kterou pacient trpí).

Rozlišujeme příznaky pozitivní a negativní. Negativní příznaky zahrnují snížení cití (hypestezie), u kterého určujeme modalitu (cití taktilní, bolestivé, tepelné, vibrační) a distribuci poruchy. Pro anatomickou lokalizaci postižení v nervovém systému je nejdůležitější distribuce poruchy cití, kterou je nejlépe kromě slovního popisu dokumentovat i zákresem do tělesného schématu. Postižená area odpovídá perifernímu nervu, kořenu, plexu nebo centrálním poruchám. Globální hypestezie postihuje všechny senzorické kvality, disociované poruchy cití vznikají při selektivním postižení určitého systému (vibrační hypestezie při postižení zadních provazců) nebo dráhy (syringomyelická disociace – termoalgieká hypestezie při poškození spinothalamické dráhy).

Positivní příznaky zahrnují bolest i nebolestivé symptomy. Nejčastějším nebolestivým příznakem jsou parestezie – spontánní

nebolestivé pocity brnění, mravenčení, píchání, které se v postižené oblasti objevují spontánně i při stimulaci – evokované parestezie. Dysestezie jsou aberantní, nepříjemně pocítované vjemy vyvolané nebolestivými podněty. Hyperstezie představuje zvýšenou reakci na nebolestivý podnět.

Bolesti jsou spontánní a evokované. Spontánní bolesti jsou trvalé nebo záchvatovité. Obvykle se oba typy kombinují. Trvalá bolest je nejčastěji tupá, hluboká, menší intenzity, nebo může mít pálivý charakter. Paroxysmální bolest je často šlehavá, bodavá, pocit elektrického výboje. Objevuje se spontánně, při stimulaci postižené části, ale často i při nespecifické zátěži (únava, rozčilení). Paroxysmální složka bolesti často lépe odpovídá na terapii a po jejím odstranění si pacient náhle uvědomuje trvalou bolest, která byla dosud v pozadí.

Evokované bolesti jsou provokovány specifickou stimulací. Rozlišujeme pak hyperalgezií – zvýšenou intenzitu vnímání bolestivého podnětu, a alodynii – bolest provokovanou nebolestivou stimulací. Podle typu podnětu rozlišujeme alodynii taktilní (tlak prstu), dynamickou mechanickou (dráždění tahem prstu) a chladovou nebo tepelnou.

K typickým příznakům centrální senzitivizace zadního míšního rohu patří alodynii nebo hyperalgezie vyvolaná časovou sumací („wind-up“, bolest vyvolá opakovaná stimulace jednoho místa ostrým píchnutím nebo dotykem).

Pro neuropatickou bolest jsou typické i další centrální, i když méně často se vyskytující příznaky: iradiace vjemu ze stimulované oblasti do okolí, např. v dráze postiženého radikulárního dermatomu, přetrvávání počitku i po ukončení stimulace – doznívání, „aftersensation“, nebo zrcadlový pocit – současné vnímání stimulace i na kontralaterální, nestimulované straně těla.

Příznaky se mohou kombinovat, typickým příkladem je hyperpatie, při které je zvýšení prahu taktilní citlivosti a současně snížení prahu bolesti, vzniká tedy oblast kombinující hyperstezií s hyperalgezií nebo alodynii.

Závěrem lze shrnout, že pro neuropatickou bolest je charakteristická kombinace několika typů bolestivých vjemů: tupá perzistentní a současně paroxysmální elektrizující bolest s nebolestivými symptomy postižení somatosenzorického systému (parestezie, dysestezie, hyperstezie), které odpovídají anatomické lokalizaci léze v nervovém systému. Současně nezjišťujeme poškození periferních tkání shodné s intenzitou a charakterem bolestí.