

Pregabalin v léčbě neuropatické bolesti

MUDr. Petr Sperling

Neurologická ambulance Přerov

Neuropatická bolest je definována jako bolest, která vzniká jako přímý důsledek léze nebo choroby postihující somatosenzitivní systém (Treede, 2008). Dle anatomické lokalizace lze neuropatickou bolest dělit na centrální a periferní a dále podle etiologie. U některých poruch se může vyskytovat smíšený typ s nociceptivní i neuropatickou komponentou. Neuropatická bolest má své specifické příznaky a na rozdíl od nociceptivní bolesti nevyžaduje stimulaci receptorů bolesti, i když jejich stimulace může tuto bolest vyvolávat nebo zvyrazňovat. Pro pacienty jde o symptom, který přetrvává a může je výrazně limitovat v každodenním životě. Terapie neuropatické bolesti je komplikovaná a měla by být vždy pečlivě a individuálně volená. Z farmakoterapie jsou doporučovány pro neuropatickou složku bolesti jako léky první volby antidepresiva (SNRI inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu a TCA tricyklická antidepresiva) a antiepileptika (modulátory $\alpha 2\delta$ podjednoty napětově řízených kalciových kanálů) a jako léky druhé volby opioidy. Uvedené dvě kazuistiky popisují případy pacientů s neuropatickou bolestí, v prvním případě diabetického původu a v druhém případě vertebrogenního původu. Jde o jedny z nejčastějších typů periferních neuropatických bolestí. U obou pacientů byla zvolena léčba pregabalinem, v různých schématech. V obou případech pacienti hodnotili léčbu pozitivně, uváděli výrazné zlepšení svého klinického stavu. Ovšem, vždy byla léčba komplexní, bylo nutné důkladné postupné titrování dávek nebo zvolit kombinace léků. V druhém případě bylo součástí léčby invazivní řešení.

Klíčová slova: neuropatická bolest, proximální diabetická neuropatie, plexoradikulopatie, adjuvantní analgetika, pregabalin.

Pregabalin in treatment of neuropathic pain

Neuropathic pain is defined as a pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system (Treede, 2008). According to the anatomical localization neuropathic pain can be sorted into central and peripheral and then by etiology. In some cases there can occur both nociceptive and neuropathic component. Neuropathic pain has its specific symptoms and in contrast to nociceptive pain does not require the stimulation of pain receptors, though stimulation of nociceptive receptors can cause or emphasize the neuropathic pain. For patients, it is a symptom that persists and can significantly limit daily life. Therapy of neuropathic pain is complicated and should always be carefully and individually chosen. In terms of pharmacotherapy, antidepressants (SNRI serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors and TCA tricyclic antidepressants) and antiepileptics (modulators of $\alpha 2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels) are recommended as first line therapy and opioids as second line therapy. The two case reports represent patients with neuropathic pain of diabetic origin in the first case and of spinal origin in the second case. These are the ones of the most common types of peripheral neuropathic pain. In both cases pregabalin was chosen as a therapy, in various schemes. Both patients rated the treatment positively, reported a significant improvement of their conditions. However, the treatment was always complete, it was necessary to carefully and gradually titrate the dose or choose a combination of drugs. In the second case, it was included interventional treatment solution.

Key words: neuropathic pain, proximal diabetic neuropathy, plexo-radiculopathy, adjuvant analgesics, pregabalin.

Neurol. praxi 2015; 16(3): 155–158

Úvod

Hlavní klinické bolestivé syndromy lze dělit podle lokalizace nervového postižení a dle vlastní příčiny léze (Ambler, 2007). Mezi hlavní příčiny **periferních** neuropatických bolestí řadíme neuralgie a lokalizované neuropatie, převážně neuralgie trigeminu, postherpetické neuropatie, diabetické amyotrofie, plexopatie, pooperační neuropatické bolesti, kompresivní syndromy periferních nervů (Ambler, 2011). Mezi **systémové** polyneuropatie pak především diabetické polyneuropatie, toxické a zánětlivé. Mezi hlavní příčiny **centrálních** neurogenních bolestí patří traumatické léze míšní, roztroušená skleróza mozkomíšní a neurogenní poiktová bolest (Ambler, 2007). Konečně mezi nejčastější příčiny onemocnění s neuropatickou komponentou **smíšeného** charakteru patří vertebrogenní onemocnění a malignity (Ambler, 2011).

Patofyziologie neuropatické bolesti je složité, multifaktoriální a v některých aspektech ne zcela objasněná (Ambler, 2007). Zde jsou uvedeny procesy, které se často uplatňují při poškození **periferních** nervových vláken. V situacích, kdy se na poškození periferního nervu podílejí mediátory zánětu a abnormální aktivita sympatiku, se rozvíjí zvýšená dráždivost nervových vláken i nociceptorů – hyperexcitabilita. Tento stav se označuje jako **periferní senzitivace**, kdy dochází ke snížení prahu pro podráždění receptorů (Opavský, 2006). Při postižení C nociceptorů se zvyšuje citlivost k chemickým, termickým i mechanickým stimulům i bez přítomnosti akutního poškození nebo zánětu. U traumatických poškození axonů se uplatňuje fenomén **efapse**. Jde o abnormální komunikaci nervových vláken s odlišnými funkcemi, kdy se přenáší vzruch

z membrány jednoho axonu na membránu sousedního axonu. Dalším jevem, který se vyskytuje u patologických procesů periferního nervového systému, je zvýšení hladiny mRNA pro napětově řízené iontové kanály, nejvýznamnější je zvýšená exprese sodíkových kanálů v místě poškození a dále v oblasti spinálního ganglia (Baron, 2010). Sodíkové kanály za fyziologických okolností mají vliv na vznik akčního potenciálu a šíření vzruchu. Při jejich patologické akumulaci dochází ke snížení depolarizačního prahu a opět k hyperexcitabilitě neuronu a vzniku ektopických výbojů. Nadměrná stimulace v oblasti přepojení primárních aferentních vláken v zadních rožích míšních vede k **centrální senzitivaci**, která postupuje dál do „vyšších“ úrovní – fenomén **wind-up**. Na jejím rozvoji se podílejí vedle glutamatergní neurotransmise i substance P,

CGRP a další látky, které vzájemně potencují svoji účinnost. Obecně dochází k funkční a synaptické remodelaci a rozšiřování nocicepčních zón v zadních rozích míšních, případně i ve vyšších etážích CNS. Důležitá role se přisuzuje i nedostatečné inhibici descendními neuronálními systémy. Princip centrální senzitivace je významným mechanismem pro zesílení a perzistenci neuropatické bolesti v centrálních strukturách (Opavský, 2006).

Ve farmakoterapii neuropatické bolesti zaujímají klíčovou roli adjuvantní analgetika (Ambler, 2002). Evropská federace neurologických společností (EFNS European Federation of Neurological Societies) doporučuje v léčbě neuropatické bolesti jako lék první volby SNRI, TCA a modulátory kalciových kanálů (pregabalin a gabapentin). U lokalizované postherpetické bolesti navíc lidokainové náplasti. Výjimkou je neuralgie trigeminu, kde je lékem první volby karbamazepin. Lékem druhé volby jsou pak opioidy (Attal, 2010). Česká neurologická společnost vychází ve svých doporučeních z doporučení evropských. Také uvádí jako lék první volby modulátory $\alpha 2\delta$ podjednotky kalciových kanálů (pregabalin, gabapentin), TCA a SNRI u většiny periferních a centrálních neuropatických bolestí (ČNS, 2011).

Kazuistika 1

Anamnéza: Nyní 66letý muž léčen pro diabetes mellitus II. typu nejdříve perorálními antidiabetiky, poslední tři roky převeden na inzulinoterapii. Kromě toho léčen pro progredující mnestické poruchy, fonemické parafázie, lehkou motorickou eferentní afazii, chronickou tenzní cefaleu, depresivní syndrom, vertebrogenní algický syndrom lumbální.

Nynější onemocnění: Do neurologické péče přijat pro asi čtyři roky trvající žhavé, bodavé a pálivé bolesti dolních končetin s lehkou asymetrií více vlevo proximálně, převážně při stožení a chůzi. Stěžoval si na mrtvění a slabost dolních končetin, nejistou chůzi.

Objektivní vyšetření: V objektivním neurologickém nálezů byl jemný rozkmit dolních končetin v Mingazzinim, difúzní hypotrofie svalová dolních končetin zvláště proximálně, obvod stehna vlevo – 2 cm, taktilní hyperestezie ventrální strany stehna, snížená percepce tepla od kolen distálně, palhypestie oboustranně 4/8, areflexie L5 – S1 bilaterálně, chůze nejistá, ataktická, po patách i špičkách lehce insuficientní.

Pomocná vyšetření: EMG nález potvrdil chronickou distální axonálně–demyelinizační polyneuropatii lehkého až středního stupně, chronický reinervační nález v proximálních sva-

lech může být korelátem pro proximální diabetickou radikuloplexopatii.

Terapie: Úvodní terapie gabapentinem v dávce 3×300 mg bez efektu. Vzhledem k intenzivní senzitivní pozitivní symptomatice upuštěno od další titrace gabapentinu a provedena konverze na pregabalin v iniciální dávce 75 mg s postupnou titrací až na celkovou dávku 450 mg. Společně s léčbou duloxetin 60 mg 0 – 0 – 1 dochází k významné regresi algické neuropatické komponenty o více než 50 %. Další navýšení pregabalínu již bylo limitováno nežádoucími účinky (somnolence, vertigo). Opakovaně pacient přeléčen infuzní terapií s kyselinou thioktovou. Následně přistoupeno k terapii opioidy, lékům 2. volby (oxycodon 10 mg 1×1 denně). Pacient se cítí podstatně lépe, je spokojený, udává jen bolestivé body na dolních končetinách a větší bolest při delší chůzi.

Kazuistika 2

Anamnéza: 69letý muž s anamnézou benigní hyperplazie prostaty.

Nynější onemocnění: S chronickými vertebrogenními potížemi léčen v ambulantní neurologické praxi asi 4 roky pro palčivou bolest nejdříve mezi 4. a 5. prstem levé dolní končetiny, trvalé parestie na plantě a zevní ploše lýtky vlevo, pocit cizosti planty, při chůzi chodí jakoby po „kosti“. Hospitalizován na infekčním oddělení, kde vyloučena neuroborelióza.

Objektivní vyšetření: V objektivním neurologickém nálezů je plošší bederní lordóza, Thomayer negativní, záklon subtotálně blokován, Lasague oboustranně negativní, diskretní hyporeflexie L5/S1 vlevo, taktilní hypestie až anestezie malíkové strany LDK a planty, palhypestie PDK 5/8, LDK 4/8, stoj a chůze insuficientní po patách i špičkách vlevo. PainDETECT test – skóre 27, pozitivní pro neuropatickou bolest.

Pomocná vyšetření: EMG nález odpovídá subakutní až chronické lézi lumbosakrálního plexu. MRI LS páteře prokazuje primárně užší páteřní kanál, degenerativní změny, protruzi disku L4/5 a hernii disku L5/S1.

Terapie: V terapii bylo přistoupeno k dekompresivní mikrodisektomií L5/S1, foraminotomií. Neuropatická komponenta ovlivněna terapií pregabalinem postupně ve stoupající dávce až na 2×150 mg, přidán nortriptylin 25 mg 2×1 denně. Subjektivně výrazná regrese pozitivních i negativních senzitivních symptomů.

Diskuze

Prevalence neuropatické bolesti je asi 6–7 % (Attal, 2010). Některé periferní neuro-

patické syndromy se vyskytují častěji. Periferní diabetická NeB se vyskytuje až u 16–26 % diabetiků (Bednařík, 2012). U pacientů s bolestí zad je přítomna neuropatická komponenta až ve 20–35 % (Bednařík, 2014; Freynhagen, 2009). Bolesti zad jsou pravděpodobně nejčastějším klinickým syndromem s neuropatickou bolestí (Berger et al., 2004). Klinicky rozlišujeme **spontánní bolest** stálou, chronickou či paroxyzmální, která je nezávislá na stimulaci, a **bolest vyvolanou** – alodynii, hyperpatii a hyperalgezií. Neuropatické příznaky mohou zahrnovat **pozitivní senzitivní příznaky**, například: pálivá bolest nebo parestie a **negativní senzitivní příznaky**, například: pocit tupého dotyku, hypestie a anestezie (Backonja, 2004). K identifikaci NeB přispívá stejná inervační oblast a distribuce jako neurologická výpado- vá symptomatika. Většinou je detekovatelná příčinná léze (Ambler, 2002).

Léčba NeB není jednoduchá a vyžaduje naprosto individuální přístup. Běžná analgetika a nesteroidní antirevmatika jsou většinou neúčinná. Efektivní farmakoterapie se opírá o léčebný potenciál pregabalínu a gabapentinu, které se vážou na $\alpha 2\delta$ podjednotku napětově řízeného kalciového kanálu, redukuje uvolňování neurotransmiterů glutamátu, norepinefrinu a substance P (Ambler, 2007). Výsledkem je inhibice vzniku bolestivých impulzů a redukce rozšiřování bolestivé zóny (Opavský, 2006).

Závěr

Uvedené dvě kazuistiky jsou příkladem nejčastějších typů **periferních** bolestivých neuropatických syndromů, diabetické polyneuropatie, proximální amyotrofie a plexoradikulopatie u vertebrogenního onemocnění. Jde o závažná a komplikovaná onemocnění, která značně zhoršují kvalitu života a jejichž diagnostika a terapie není stále dostatečná. Léčba je zcela specifická, přísně individuální a musí vést k reálnému cíli. Vyžaduje trpělivost na obou stranách a musí jí věřit pacient i terapeut. Farmakoterapie se opírá především o pregabalin a gabapentin. Dostatečně vysoká dávka a pomalá titrace jsou nezbytností. Při selhání léčby nutno zvolit kombinaci. U vertebrogenních onemocnění s kompresivní radikulopatií, se smíšeným typem bolesti, je poukázáno na nutnost komplexní léčby s využitím intervenčních metod.

Přestože je farmakoterapie NeB značně časově i ekonomicky náročná, přináší výrazný benefit nemocným a je nutno na ni myslet zvláště v souvislosti s častými chronickými neurologickými onemocněními.

Literatura

1. Ambler Z. Neuropatická bolest. Mechanismus, příčiny a možnosti farmakoterapie. *Neurol. praxi*, 2007; 2:107–110.
2. Ambler Z. Neuropatická bolest – častá komponenta mnoha onemocnění. *Neurol. praxi* 2011; 12(5): 329–333.
3. Ambler Z, Bednařík J, Keller O. Doporučený postup pro léčbu neuropatické bolesti. *Čes a Slov Neurol Neurochir* 2002; 65/98: 135–138.
4. Attal N1 EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision, 2010; 17(9): 1113–e88.
5. Backonja MM, Serra J. Pharmacologic management part 1: Better – studied neuropathic pain diseases. *Pain Med* 2004; 5: S28–47.
6. Backonja MM, Serra J. Pharmacologic management part 2: Lesser – studied neuropathic pain diseases. *Pain Med* 2004; 5: S47–59.
7. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807–819.
8. Bednarik J, Vlckova – Moravcova E, Bursova S, Belobradkova J, Dusek L, Sommer C. Etiology of small-fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009; 14: 177–183.
9. Bednařík J. Reprint farmakoterapie neuropatické bolesti ve světle medicíny založené na důkazech. *Bolest* 2014; 2: 41–46.
10. Bednařík J. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(1): 93–101.
11. Berger A. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain*. 2004; 5(3): 143–149.
12. ČNS Česká neurologická společnost, Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti, 2011, <http://www.czech-neuro.cz/rubrika/53-Doporucene-postupy-a-registry>.
13. Freynhagen R. The evaluation of neuropathic components in low back pain. See comment in PubMed Commons below *Curr Pain Headache Rep*. 2009; 13(3): 185–190.
14. Opavský J. Neuropatické bolesti – patofyziologické mechanismy a principy terapie. *Neurol. praxi* 2006; 5: 270–274.
15. Treede, Jensen TS, Campbell JN, Gruccu G, Dostrovskij JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes, *Neurology*. 2008; 70(18): 1630–1635.

Článek doručen redakci: 27. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 12. 5. 2015

MUDr. Petr Sperling

Neurologická ambulance Přerov

Riedlova 2 305/5, 750 02 Přerov

sperlingpetr@seznam.cz
