

Novinky ve farmakoterapii neuropatické bolesti a současná doporučení

V posledních pěti letech byla publikována řada doporučení zabývajících se praktickým managementem nemocných s neuropatickou bolestí včetně její farmakoterapie. Cílem tohoto sdělení je seznámit se závěry nejvýznamnějších doporučení farmakoterapie neuropatické bolesti a s výsledky některých studií, které v budoucnu mohou tato doporučení modifikovat.

K nejvýznamnějším doporučením patří:

- Doporučení pro farmakologickou léčbu neuropatické bolesti vytvořené „The EFNS Task Force“ pro neuropatickou bolest, publikované v roce 2006 [1], následně komentované v České a slovenské neurologii a neurochirurgii [2] a dále její revize z r. 2009 [3];
- Doporučení pro farmakologickou léčbu neuropatické bolesti vytvořené „The Neuropathic Pain Special Interest Group“ (NeuPSIG) – součásti „The International Association for the Study of Pain“ (IASP) – a za podpory „The Neuropathic Pain Institute“, publikované v roce 2007 [4];
- Doporučení pro farmakologickou léčbu neuropatické bolesti u dospělých nemocných vytvořené v roce 2010 „The National Institute for Health and Clinical Excellence“ (NICE) a dostupné na jeho webových stránkách [5].

Základem všech doporučení bylo posouzení kvality analyzovaných studií: EFNS standard použil systém doporučený pro tvorbu standardů EFNS [6]. V rámci standardu IASP byl využit systém hodnocení úrovně průkaznosti oxfordského centra pro medicínu založenou na důkazech [4]. NICE standard detailně hodnotil výstupy všech relevantních studií na základě doporučení IMMPACT (Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials) novelizované v roce 2008 [7].

Na základě vyhodnocení úrovně průkazu efektivity, ale rovněž profilu nežádoucích účinků a bezpečnostních rizik

dlouhodobého podávání těchto léků člení každé z těchto doporučení léky používané k farmakoterapii neuropatické bolesti na léky 1., 2. a 3. volby.

Standard EFNS [1,3] uvádí doporučení odděleně pro čtyři nejčastější klinické syndromy neuropatické bolesti: diabetickou (resp. bolestivou) polyneuropatii, postherpetickou neuropatii, neuralgii trigeminu a centrální neuropatickou bolest (tab. 1).

U diabetické (bolestivé) polyneuropatie jsou jako léky 1. volby doporučena tricyklická antidepresiva (TCA), modulátory vápníkových kanálů gabapentin a pregabalin a nově i inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) – duloxetin a venlafaxin. Opioidy jsou i přes vysokou úroveň průkazu efektu doporučovány až jako léky 2./3. volby, a to pro bezpečnostní rizika u syndromů s chronickou nemaligní bolestí a nutností dlouhodobé léčby. HIV-asociovaná polyneuropatie je refrakterní na léčbu většinou v současnosti dostupných léků, určitá účinnost byla zjištěna u lamotriginu, 8% kapsaicinových náplastí a kouření cannabisu.

J. Bednařík¹, Z. Ambler²

¹Neurologická klinika
LF MU a FN Brno

²Neurologická klinika
LF UK a FN Plzeň



prof. MUDr. Jiří Bednařík, CSc.
Neurologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: jbednar@fnbrno.cz

U postherpetické neuralgie jsou jako léky 1. volby doporučena TCA a gabapentin/pregabalin. Lidokainové náplasti jsou doporučovány jako léčba 1. volby u nemocných s malým rozsahem bolestivé oblasti a alodynii, zejména u starších nemocných, a to pro výbornou snášenlivost. Silné opioidy (morfin, oxykodon, metadon) a 8% kapsaicinové náplasti jsou obdobně jako u bolestivé polyneuropatie doporučovány jako léky 2./3. volby.

Tab. 1. Doporučená léčba neuropatické bolesti – standard EFNS [1,3].

Klinický syndrom neuropatické bolesti	Doporučená léčba	
	1. volba	2./3. volba
bolestivá polyneuropatie*	gabapentin/pregabalin TCA, SNRI (duloxetin, venlafaxin ER)	opioidy/tramadol
postherpetická neuralgie	gabapentin/pregabalin lidokain lokálně** TCA	kapsaicin 8% lokálně opioidy
neuralgie trigeminu	oxkarbazepin karbamazepin	chirurgická léčba
centrální neuropatická bolest	amitriptylin gabapentin/pregabalin	kannabinoidy*** lamotrigin opioidy/tramadol

* včetně diabetické polyneuropatie, s výjimkou HIV neuropatie, ** pro případy s malým rozsahem bolestivé oblasti a alodynii a u starších pacientů, *** u nás nedostupné
TCA: tricyklická antidepresiva, SNRI: selektivní inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu a noradrenalinu, ER: extended release

U neuralgie trigeminu je jako léčba 1. volby doporučován karbamazepin (a také oxcarbazepin, který je méně rizikový). U pacientů refrakterních na farmakologickou léčbu 1. volby má chirurgická léčba výborné výsledky (doporučená léčba 2.–3. volby).

U centrální neuropatické bolesti je jako léčba 1. volby doporučován amitriptylin a gabapentin/pregabalin, jako léčba 2./3. volby lamotrigin, opioidy a kanabinoidy.

Standard IASP [4] uvádí doporučení pro farmakoterapii neuropatické bolesti obecně, bez specifikace na etiologii (tab. 2). Pro centrální neuropatickou bolest navrhuje tento standard kromě léků doporučených obecně (tab. 2) pro některé jednotky specifickou léčbu 1. volby: TCA pro centrální bolest po iktu („central post-stroke pain“), gabapentin/pregabalin pro centrální bolest po míšňí lézi a kanabinoidy pro centrální bolest u roztroušené sklerózy.

Standard NICE [5] uvádí obecná doporučení pro všechny typy neuropatické bolesti s výjimkou bolestivé diabetické neuropatie (tab. 3).

Souhrnný komentář

Všechna tři nejvýznamnější doporučení pro farmakoterapii neuropatické bolesti doporučují jako léčbu první volby tricyklická antidepresiva (amitriptylin, event. nortriptylin, imipramin, norimipramin), modulatory napěťově řízených kalciových kanálů (gabapentin a pregabalin), blokátory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (duloxetin, venlafaxin) a pro lokalizovanou neuropatickou bolest lokální lidokain (s výjimkou standardu NICE, který jej doporučuje až v případě nemožnosti podávat perorální léčbu 1. a 2. volby).

Jaké můžeme v nejbližší době očekávat změny v doporučeních?

Jednou z nich by mohla být změna doporučené strategie v léčbě lokální neuropatické bolesti na základě výsledků studií srovnávajících efekt pregabalínu s lokální aplikací 5% lidokainu u pacientů s postherpetickou neuralgií (PHN) a bolestivou diabetickou neuropatií (BDN), publikovaných v roce 2009 skupinou prof. Barona z Kielu (Německo).

V první studii [8] bylo hodnoceno celkem 55 pacientů s PHN a 91 s BDN, kde iniciální intenzita bolesti byla > 4 na 11stupňové numerické škále intenzity bo-

Tab. 2. Doporučená léčba neuropatické bolesti – standard IASP [4].

Pořadí	Léky 1. volby	Léky 2. volby	Léky 3. volby
léky	<ul style="list-style-type: none"> TCA (nortriptylin, desimipramin, event. amitriptylin, imipramin) SNRI (duloxetin, venlafaxin) gabapentin/pregabalin lokální lidocain 	opioidy (morfin, oxykodon, fentanyl), tramadol samostatně nebo v kombinaci s léky 1. volby	<ul style="list-style-type: none"> antiepileptika (karmabazepin, oxcarbazepin, lamotrigin, topiramát, valproát) antidepresiva (bupropion, citalopram, paroxetin) antagonisté NMDA receptorů lokální kapsaicin

TCA: tricyklická antidepresiva, SNRI: selektivní inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu a noradrenalinu („Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor“), NMDA: N-metyl-D-aspartát

Tab. 3. Doporučená léčba neuropatické bolesti – standard NICE [5].

Pořadí	Léky 1. volby	Léky 2. volby	Léky 3. volby
léky	<ul style="list-style-type: none"> TCA: amitriptylin, event. imipramin, nortriptylin pregabalin u bolestivé diabetické neuropatie: duloxetin 	<ul style="list-style-type: none"> pregabalin (pokud lékem volby byla TCA) TCA (pokud lékem volby byl pregabalin) u bolestivé diabetické neuropatie: TCA nebo pregabalin 	<ul style="list-style-type: none"> tramadol lokální lidokain (pro lokalizovanou bolest při nemožnosti podat perorální medikaci)

TCA: tricyklická antidepresiva

lesti. PHN byla definována jako perzistující bolest ≥ 3 měsíce po zhojení kožního zosteru. U BDN šlo o bolestivou distální symetrickou senzitivně-motorickou polyneuropatii s trváním bolesti ≥ 3 měsíce. Pro současnou medikaci byla povolena pouze antidepresiva typu SSRI (užívaná ve konstantní dávce pro depresi nebo anxiety), acetylsalicylová kyselina do dávky 325 mg/d pro kardiovaskulární prevenci a maximum 2 g/d paracetamolu při akutním zhoršení bolesti. K jednotlivým typům léčby byli pacienti randomizováni. Náplast s 5% lidokainem byla aplikována do oblasti s největší bolestí, maximálně 3 (u PHN), event. 4 (u BDN) náplasti během 24 hod. Pregabalin byl podáván v perorální formě 2krát denně, dávky byly titrovány podle efektu – 150 mg/d první týden a 300 mg/d druhý týden, event. druhý týden byla dávka zvýšena na 600 mg/d u nemocných s vysokou intenzitou bolesti. Primárním sledovaným parametrem byla redukce intenzity bolesti o ≥ 2 body oproti výchozímu stavu (baseline) nebo absolutní redukce o ≥ 4 body na 11stupňové numerické škále intenzity bolesti během posledních 3 dnů po 4 týdnech léčby. Sekundární parametry zahrnovaly

$\geq 30\%$ a $\geq 50\%$ redukci bolesti a změnu v dotazníku Neuropathic pain symptom inventory (NPSI), který je speciálně zaměřen na různé projevy neuropatické bolesti a změnu intenzity alodynzie. Primárního parametru dosáhlo 65,3 % pacientů léčených lidokainem a 62 % pacientů léčených pregabalinem. Vyšší počet pacientů s pozitivním efektem 5% lidokainu byl ve skupině PHN (63 % lidokain; 37,5 % pregabalin), ve skupině s BDN byly výsledky srovnatelné. U pacientů v PHN byla ve skupině léčené 5% lidokainem i výraznější redukce intenzity jednotlivých typů bolesti (např. pálivá bolest a zejména alodynzie). Pacienti léčení 5% lidokainem měli méně nežádoucích účinků v souvislosti s léčbou (3,9 vs 39,2 %), jednou šlo o bolest hlavy, 2krát o lokální reakce v místě aplikace náplasti. Ve skupině s pregabalinem šlo o běžně známé nežádoucí účinky, především závratě, somnolenci a únavu. Byl rovněž zřetelný rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků, pro které bylo nutno léčbu ukončit (1,3 vs 20,3 %).

Ve druhé studii stejného autorského kolektivu [9] bylo hodnoceno 96 pacientů s PHN a 204 s BDN, kteří byli randomizováni buď do skupiny lé-

čených lokálním 5% lidokainem, nebo pregabalinem.

K pozitivnímu efektu snížení bolesti po 4 týdnech došlo u 65,3 % pacientů léčených lidokainem a 62,0 % léčených pregabalinem. Lepší výsledky byly ve skupině PHN léčených lidokainem ve srovnání s léčbou pregabalinem (62,2 vs 46,5 %), u pacientů s DN byly výsledky srovnatelné (66,7 vs 69,1 %). Při léčbě lidokainem byl menší výskyt nežádoucích účinků, které souvisely s léčbou (5,8 vs 41,2 %), i rozdíl v nežádoucích účincích, pro které musela být léčba přerušena (2,6 vs 23,5 %). Nežádoucí účinky byly obdobné jako ve výše uvedené studii 1.

Třetí studie [10] navazuje na předchozí, pacienti absolvovali 4týdenní monoterapii lokálním lidokainem nebo pregabalinem, po které následovala 8týdenní kombinovaná fáze. Pacienti s dostatečnou odpovědí při monoterapii v ní pokračovali, při nedostatečném efektu absolvovali kombinovanou léčbu. Bylo hodnoceno celkem 229 nemocných (68 PHN, 161 DN). Ze 128 pacientů léčených monoterapií lidokainem 71 (55,5 %) pokračovalo v monoterapii a u 57 (44,5 %) pro nedostatečný efekt byl přidán pregabalin. Na konci 12. týdne vykazovalo signifikantní zlepšení 65,7 %. Ze 101 pacientů léčených monoterapií pregabalinem, 57 (56,4 %) pokračovalo v monoterapii a u 44 (43,4 %) byl přidán lidokain. Na konci 12. týdne bylo signifikantně zlepšeno 64 %. U pacientů s účinnou monoterapií pokračoval příznivý efekt i po počáteční 4týdenní fázi. U 31 pacientů ze skupiny pregabalinu byla sledována i možnost snížení dávky – u 23 pregabalin 600 mg/d, u 8 pregabalin 300 mg/d. S výjimkou jednoho bylo možno snížit dávku pregabalinu alespoň o 150 mg během 2 týdnů. U všech 10 pacientů s PHN se dal pregabalin zcela vysadit. U 20 z 21 pacientů s DBN byla možná redukce dávky a u 5 bylo možno medikaci pregabalinem ukončit.

Výsledky studií ukazují, že lokální aplikace 5% lidokainu v náplastové formě představuje významné obohacení léčby nemocných s neuropatickou bolestí. Uvedené studie dokládají obdobný příznivý

efekt lokálního lidokainu a perorálního pregabalinu u nemocných s PHN a BDN. Výhodou lokálního lidokainu je podstatně menší výskyt nežádoucích účinků. Studie prokázaly, že 5% lidokain je výhodnější zejména u pacientů s PHN, u nichž měl vyšší účinnost. Studie 3 rovněž prokázala, že u pacientů s nedostatečným terapeutickým efektem monoterapie pregabalinem nebo lokálním 5% lidokainem lze kombinovanou léčbou oběma přípravky dosáhnout dalšího signifikantního zlepšení. Navíc u pacientů, kde byl 5% lidokain přidán k monoterapii pregabalinem, je přípustné dávky pregabalinu snížit. 5% lokální lidokain v náplastové formě lze doporučit jako léčbu první volby u nemocných s lokalizovanou neuropatickou bolestí, kam patří zejména PHN.

Další možnou změnou by mohlo být zařazení **stereotaktické radiochirurgie** (ošetření gama nožem jako alternativy chirurgické léčby u nemocných s klasickou neuralgií trigeminu, kteří jsou rezistentní na farmakoterapii). Tento léčebný postup není zařazen v citovaných doporučeních týkajících se farmakoterapie neuropatické bolesti, přesto však standard EFNS jako postup 2.–3. volby u klasické neuralgie trigeminu chirurgii uvádí. U stereotaktické radiochirurgie byla provedena řada studií prokazujících její příznivý efekt [11–16]. Iniciální úleva od bolesti se většinou dostavuje za 1 týden až 2 měsíce průměrně u 80–95 % pacientů. Signifikantní ústup bolesti po 1 roce přetrvává u 60–80 %, po 3 letech u 40–70 %, po 5 letech u 34–45 % a po 7 letech u 22–40 % pacientů. Metodu lze použít i u nemocných s recidivou bolesti po předchozí operaci [11–16].

Literatura

1. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13(11): 1153–1169.
2. Bednařík J, Ambler Z. EFNS Guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain – komentář. *Česk Slov Neurol N* 2007; 70/103(2): 187–189.
3. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17(9): e1113–e1118.

4. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132(3): 237–251.

5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2010 [online]. Dostupné z: www.nice.org.uk/CG96.

6. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K et al. Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations. *Eur J Neurology* 2004; 11(9): 577–581.

7. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008; 9(2): 105–121.

8. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Sepell M. Efficacy and safety of 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster in comparison with pregabalin in patients with postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: interim analysis from an open-label, two-stage adaptive, randomized, controlled trial. *Clin Drug Investig* 2009; 29(4): 231–241.

9. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Sepell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(7): 1663–1676.

10. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Sepell M. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(7): 1677–1687.

11. Urgosik D, Liscak R, Novotny J Jr, Vymazal J, Vladyka V. Treatment of essential trigeminal neuralgia with gamma knife surgery. *J Neurosurg* 2005; 102 (Suppl): 29–33.

12. Longhi M, Rizzo P, Nicolato A, Foroni R, Reggio M, Gerosa M. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: results and potentially predictive parameters - part I: Idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2007; 61(6): 1254–1260.

13. Little AS, Shetter AG, Shetter ME, Bay C, Rogers CL. Long-term pain response and quality of life in patients with typical trigeminal neuralgia treated with gamma knife stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2008; 63(5): 915–923.

14. Guo S, Chao ST, Reuther AM, Barnett GH, Suh JH. Review of the treatment of trigeminal neuralgia with gamma knife radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; 86(3): 135–146.

15. Dhople AA, Adams JR, Maggio WW, Naqvi SA, Regine WF, Kwok Y. Long-term outcomes of Gamma Knife radiosurgery for classic trigeminal neuralgia: implications of treatment and critical review of the literature. *Clinical article. J Neurosurg* 2009; 111(2): 351–358.

16. Kondziolka D, Zorro O, Lobato-Polo J, Kano H, Flannery TJ, Flickinger JC et al. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 2010; 112(4): 758–765.