

Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

DOPORUČENÉ POSTUPY PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE

Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3

Reg. č. a/062/046

Neuropatická bolest

Autor: MUDr. Jiří Kozák
Spoluautoři: MUDr. Rudolf Černý, CSc.
MUDr. Ivan Vrba

Gesce: Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP

Oponenti: MUDr. Jan Lejčko
MUDr. Bohumil Skála

Doporučené postupy. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu
IGA MZ ČR 5390-3 Copyright © 2001, ČLS JEP.

Jiné užití než pro vlastní potřebu návštěvníků [www stránek ČLS JEP](http://www.cls.cz)
(<http://www.cls.cz/dp>) není dovoleno.

I.

A. definice

Neuropatická bolest je definována jako bolest generovaná nervovým systémem. Na rozdíl od bolesti nociceptivní není poškození tkáně podmínkou jejího vzniku. 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. Charakteristickým příkladem jsou bolesti provázející polyneuropatii, postherpetickou neuralgii, míšní traumata a centrální talamická bolest. Dysfunkcí centrálního nociceptivního systému vzniklá bolest se v českém písemnictví také označuje jako centrální neurogenní bolest.

B. epidemiologie

Odhaduje se, že až 25% pacientů na pracovištích léčby bolesti trpí neuropatickou bolestí a její incidence v populaci je až 1%. Se zvyšujícím se věkem výskyt a závažnost neuropatických bolestí ještě stoupá (až 50% neuropatických bolestí v populaci nad 70 let věku).

C. patofyziologie

Chronická bolest může být generována v **periferních i centrálních** částech nervového systému mnoha, dosud jen částečně známými mechanismy. Podílí se na nich jak důsledky poškození nervového systému působícím patologickým procesem, tak jeho následky zahrnující i procesy regenerace a adaptace. V periferním nervstvu dochází v důsledku poškození k senzibilizaci nociceptivních vláken a receptorů a tím snížení prahu bolestivého vnímání – **hyperalgezií a allodynii**. V akutním období traumatu se na senzibilizaci podílí zvýšená hladina lokálních mediátorů zánětu ve tkáni a zvýšená hladina cirkulujících katecholaminů. V období hojení a regenerace jsou vyrůstající nervová vlákna a zakončení zvýšeně dráždivá v důsledku zvýšené koncentrace sodíkových (resistentních vůči působení tetrodotoxinu) a vápníkových kanálů..

K senzibilizaci dochází i v míšních gangliích a buňkách zadního míšního rohu. hlavním mechanismem je zde zvýšená hladina excitačních aminokyselin, hlavně glutamátu. Déle trvající nebo intenzivní stimulace bolestivých vláken vyvolává v místech centrálního zakončení akumulaci glutamátu, jejímž důsledkem je posléze aktivace metabotropních excitačních receptorů NMDA typu, otevření vápníkových kanálů a vzniku syndromu kalciového přetížení s jeho toxickými důsledky pro buňku.

Centrální mechanismy generující neuropatickou bolest zahrnují senzibilizaci na všech etážích spinotalamické dráhy a pokles účinnosti descendentních bolest inhibujících systémů. V důsledku poškození periferní části nociceptivního systému dochází k remodelaci buněčných okruhů zadního míšního rohu, k denervační hypersensitivitě, nárůstu počtu excitačních receptorů a membránových Na kanálů. Důsledkem těchto změn je hyperexcitabilita spinotalamické dráhy a neurogenně udržovaná bolest.

II.

A. klinický obraz

Neuropatická bolest může časově navazovat na neurogenní lézi nebo nastupuje s určitou prodlevou, je výrazně závislá na psychice pacienta. Charakteristické pojmy, kterými je tato bolest popisována jsou: vystřelující, bodavá, lancinující, palčivá, žhavá. Typické bývá zhoršení v noci, v klidu. Důležitým prvkem pro diagnostiku je lokalizace bolesti. Neuropatická bolest sleduje nervové struktury a nervovou distribuci. Z toho vychází i dělení na periferní neuropatickou bolest (punočková a rukavicová distribuce), radikulární neuropatická bolest (distribuce v typických dermatomech) nebo myelopatie (míšní úroveň). Svalové nebo zánětlivé bolesti mají zcela odlišnou distribuci i charakter.

Fyzikální vyšetření zahrnuje exploraci postižené části těla a její srovnání s částí kontralaterální (barva, teplota, vzhled kůže, cití, svalová síla), neurologický deficit či diference je podezřením na neuropatickou symptomatologii. Typickými změnami cití, svědčícími pro neuropatickou bolest jsou: **allodynie** (bolest vycházející z podnětu, který jinak bolest nevyvolává – dotyk, hlazení...), **anaesthesia dolorosa** (bolest je vnímána v tělesné oblasti, která je jinak necitlivá). Bolest, která je způsobena poruchou sympatiku (např. KRBS – komplexní regionální bolestivý syndrom) se projevuje změnami, které primárně způsobuje vegetativní systém (pocit tepla, chladu, poruchy prokrvení, změna potivosti, edém, event. další následné trofické poruchy hrubších struktur – svaly, šlachy, klouby, kosti).

Periferní neuropatická (neurogenní) bolest

Z praktického hlediska lze rozdělit na 3 základní typy :

1. nociceptivní neuropatická bolest

a/ stimulace patologickým procesem, útlakem (např. kompresivní neuropatie)

- b/ bolest vznikající přímým poškozením nervu (např. plexopatie)
2. deafferentační bolest (např. fantomová bolest)
3. bolest s výrazným podílem podílem sympatoadrenergního systému (typicky - komplexní regionální bolestivý syndrom – KRBS)

Centrální neurogení bolest

Prakticky vždy je průkazná strukturální léze spinothalamického systému nebo její následky. Nejčastější příčinou jsou ischemické CMP, jiné příklady představují např. chronické myelopatie nejrůznějšího původu, zvláště syringomyelie, míšní léze, roztroušená skleróza mozkomíšní. Bolest má chronický persistentní charakter s výraznou, velmi nepříjemnou afektivní komponentou, má často palčivý charakter a vždy lze odhalit alespoň diskrétní poruchu cití, zvláště v oblasti cití termo-algického, pro centrální bolesti je typické, že se vyskytují v oblasti, kde je rovněž přítomen senzitivní deficit

B. diagnostika, diferencially diagnostický postup

Správně vedená diagnostika chronických bolestivých stavů musí rozpoznat relativní význam hlavních patogenetických složek bolesti – **nocicepční, neuropatické a psychosociální**. K tomu slouží anamnéza a klinické vyšetření. Pomocná vyšetření jsou pak obvykle určující pro diferencially diagnózu a určení vlastní etiologie onemocnění.

Anamnesticky vždy zjišťujeme charakteristické rysy, které umožňují klasifikaci bolestivých stavů. Jde o popis charakteru bolesti (tupé, ostré, bodavé, palčivé, pulzující, svíravé...), lokalizaci a iradiaci bolesti, časový průběh bolesti (trvalá, záchvatovitá), dále intenzitu bolesti (např. na numerické škále od 0 do 10) a přítomnost event. provokačních faktorů.

Fyzikální vyšetření zahrnuje především status localis (poruchy trofiky, změny barvy, známky zánětu, patologické změny kloubní) a neurologické vyšetření. Neurologické vyšetření je zaměřeno na detekci poruch motoriky a zejména cití. Jeho smyslem je topické zařazení chorobného procesu (periferní nerv, plexus, míšní kořen, mícha, CNS), posouzení funkčního handicapu a odhad stupně poškození.

K vyloučení nocicepční patogenetické složky jsou nutná další odborná vyšetření podle charakteru a lokalizace bolesti – ortopedické, gynekologické, stomatologické, ORL a další. Posouzení závažnosti psychosociální komponenty na genezi bolesti vyžaduje obvykle vyšetření psychologické a psychiatrické.

Pomocná vyšetření laboratorní a zobrazovací používáme ke stanovení strukturálních změn a etiologie onemocnění. V dnešní době má zásadní význam nukleární magnetická rezonance (MRI) umožňující dokonalé anatomické zobrazení mozku, míchy i periferních orgánů neinvazivní technikou. Svůj význam si stále udržuje radioizotopová scintigrafie skeletu, prokazující zvýšený obrát kostního minerálu zejména v případech komplexního regionálního bolestivého syndromu (algoneurodystrofický syndrom). Ke zjištění významu jednotlivých nerovných struktur na patogenezi bolesti lze diagnosticky použít techniky nervových blokad.

K základním typům vyšetření u neuropatické bolesti patří elektromyografie (EMG), objektivně prokazující postižení periferních nervů (kondukční studie senzitivních a motorických vláken) a projevy denervace a kolaterální reinervace v jehlové EMG. **Vyšetření somatosensorických evokovaných potenciálů** n. medianus a n. tibialis je indikováno při podezření na onemocnění míchy, touto metodou dokážeme měřit **převodní časy vzestupných míšních drah**, především systému silně myelinizovaných vláken zadních provazců. Sestupné, motorické míšní dráhy vyšetřujeme za pomoci transkraniální magnetické stimulace motorické kůry – motorické evokované potenciály.

Analýza údajů získaných v diagnostickém procesu umožňuje v řadě případů určit správnou diagnózu. K nejčastějším příčinám periferní neurogení bolesti patří stavy po traumatech periferních nervů, dále toxicko-metabolické neuropatie (diabetická a ethylická neuropatie), kompresivní neuropatie (syndrom karpálního tunelu a kubitálního kanálu na prvním místě) a infekční neuropatie (především postherpetická neuralgie, borreliová radikulitida). Centrální neurogení bolest je vzácnější, ve většině případů vzniká jako reziduum po ischemické nebo hemoragické lézi thalamu. Vzácnější jsou anomálie kranio-cervikálního přechodu. Vzácnější jsou případy míšních tumorů a míšních cévních malformací.

C. léčebný postup

Pacienti s neuropatickou bolestí mají velkou šíři průvodních symptomů, které mohou být vyjádřené v nejrůznějších kombinacích. U jednotlivých nemocných mohou existovat odlišné mechanismy vedoucí k rozdílnému rozsahu a kvalitě bolesti. Z toho vyplývá velmi složité a komplikované ovlivnění neuropatických bolestí léčebnými postupy. Je zřejmé, že léčebný postup musí být polypragmatický a vysoce individuální.

U neuropatických bolestí se dá **kauzální terapie** využít jen omezeně a jen u některých bolestivých jednotek. K nim patří zejména kompresivní syndromy (syndrom karpálního či tarzálního tunelu, metatarzalgie-Mortonova neuralgie, meralgie parestetica - útlak n. cutaneus lateralis femoris, kořenové komprese, např.

výhřezy meziobratlových plotének). Používají se zejména chirurgické či neurochirurgické postupy pro transpozice nebo dekomprese nervů, chirurgická chemoterapeutická či radiační léčba nádorů se využívá pro dekompresi nervů i pletení. Částečně kauzálně lze neuropatickou bolest zmírnit ovlivněním základního onemocnění, které vede ke vzniku neuropatické bolesti.

K dalším možným přístupům patří **lokální léčba**, která má své přednosti zvláště v minimálních vedlejších účincích ve srovnání se systémovou terapií. Je to léčba méně agresivní, většinou však i méně účinná. Zejména pak v akutních stavech a u rizikových nemocných (staří lidé, jaterní a ledvinná poškození, GIT potíže) mají významnou úlohu. Používají se kapsaicinové náplasti či kapsaicinová mast, kde je základem dráždivý extrakt z chilské papriky (aplikace 3-4 x denně na postižené místo po několik týdnů). Podobně mohou působit i masti či krémy z místních anestetik, např. mesocainu a lidocainu, lidocainové náplasti či speciality EMLA krém 5% či EMLA náplast. Možné je použití i prchavých látek (chloroform), ACP, NSA.

K lokálním, avšak invazivnějším přístupům patří **regionální anesteziologické** přístupy. Velmi užitečné mohou být opakované blokády sympatických nervů či plexů, příp. se zavedeným katétre. Účinné mohou být i blokády interkostálních nervů např. u herpes zoster, méně pak již u postherpetické neuralgie.

Velmi užitečné mohou intraspinální přístupy (epidurální, subarachnoidální) . Intraspinální přístupy mohou být prováděné jak s pomocí jednoduchých systémů, tak s pomocí systémů vysoce sofistikovaných, např. plně programovatelných podkožních rezervoárů. Dlouhodobé aplikace léků intraspinálními či nitrokomorovými přístupy patří k tzv. neuromodulačním metodám. K nim patří i metody neurostimulační. Vzdáleně by se sem mohla zařadit však spíše fyzikální metoda transkutánní elektrické stimulace nervů (TENS).

V poslední době získávají opět význam i neurochirurgické (neurodestruktivní -neuroablativní) přístupy. U určitých stavů to mohou být přímo kauzální přístupy (např. u neuralgií trigeminu mikrovaskulární dekomprese). Dále sem patří stereotaktická ovlivnění určitých struktur mozku např. u centrálních, jinak neovlivnitelných bolestí, DREZ u neztížitelných periferních neuropatií apod. K těmto metodám můžeme počítat i využití neurolytických metod. K méně invazivním metodám patří i obštriky, např. spoušťových bodů (trigger points) či hyperalgičtých zón.. Hůře přístupné nervové pleteně či přímo jednotlivé nervy, např. kořenové, je s výhodou ovlivnit obštrikem cíleně pod rtg. či CT zobrazením (radikulární bolesti, FBSS).

K možnostem **fyzikální terapie** u neuropatických bolestí patří použití lokálních imobilizační a stabilizačních pomůcek (fixace, podpěry-korzety, dlahy), cvičení v omezeném rozsahu (ne přes bolest), stabilizační a posilovací cvičení, ergonomické metody a i terapie zaměstnáním. Velmi významná může být pomoc pomocí akupunktury. Mnohé **rehabilitační přístupy** jsou u neuropatických bolestí spíše nevhodné (manuální terapie, masáže, trakce, manipulace). Vždy je však důležité celkové pozitivní ovlivnění nemocného, úprava či přímo změna životního stylu. To již souvisí s možnostmi **psychologického ovlivnění** nemocného i jeho okolí (rodina, přátelé) s využitím behaviorální terapie (biofeedback, relaxace, hypnóza, sugesce, modulace prahu bolesti, řízená imaginace, progresivní svalová relaxace, kognitivní metody, meditační techniky), což vede k navození klidnějšího stavu nemocného, k jeho lepší schopnosti řídit biologické funkce, což vše zlepšuje kontrolu nad bolestí.

K ovlivnění neuropatických bolestí využíváme tyto skupiny medikamentózní terapie:

1. **Analgetika:** Klasická analgetika – antipyretika jsou většinou u neuropatických bolestí neúčinné, spíše se používají nesteroidní antirevmatika (NSA). Používá se celá šíře dostupných NSA, s výhodou COX 2 pro jejich nižší výskyt vedlejších účinků (žaludeční eroze až ulcerace, antiagregační účinky, bronchospasmy).
2. **Tricyklická antidepresiva:** Mechanismem jejich působení je blokáda zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu. S výhodou je zlepšení spánku a nálady. Nejvíce jsou užívané antidepresiva I.generace, zejména amitriptylin. Počáteční nízká dávka 10-25mg na noc se postupně zvyšuje dle léčebného efektu a dle výskytu vedlejších negativních účinků (srdeční arytmie, ortostatická hypotenze, poruchy paměti, zmatenost, suchost sliznic, retence moče). Při nesnášenlivosti amitriptylinu je možné použít nortriptylin, desipramin či imipramin. Tricyklická antidepresiva II. a zejména III. generace mají analgetickou účinnost nižší, ale též s nižším výskytem vedlejších účinků.
3. **Antikonvulziva:** Nejvíce používaná skupina léků (1.linie) v léčbě neuropatické bolesti. Mechanismem jejich účinku je nejspíše snížení spontánních neuronálních výbojů účinkem na iontové kanály nebo transmittery. Používají se především karbamazepiny, fenytoiny, klonazepam (benzodiazepiny, které jsou účinné zejména u nočních bolestí) a deriváty kyseliny valproové. Opět začínáme s nižšími dávkami , např. u karbamazepinu 2x100 mg denně do účinné dávky, která může být až 1200 mg s nejvyšší dávkou na noc. K nežádoucím účinkům karbamazepinu patří závratě, ospalost, únavu, neklid, ataxie, diplopie, nystagmus, rozmazané vidění, kardiální poruchy. Antagonizuje se účinek dikumarolových antikoagulantů. Mezi nežádoucí účinky déletrvajícího užívání fenytoinu patří poruchy rovnováhy, ataxie, závratě, nystagmus, třes, gingivální hyperplazie, poruchy hematopoetického systému a osteopatie. Mezi nežádoucí účinky kyseliny valproové patří tremor, přírůstek na váze, dyspepsie, nauzea a alopecie. V poslední době se ukazuje velmi dobrý léčebný efekt nových antikonvulsiv s nižším výskytem nežádoucích účinků lamotriginu (vedlejší účinky: diplopie, závratě) , topiramatu (únavu, nervozita, ataxie, anorexie) a zvláště gabapentinu (somnolence, závratě, ataxie). Počáteční dávka gabapentinu je 300 mg se zvýšením na 900, maximálně

2400mg, u topiramatu se začíná s dávkou 25-50 mg se zvýšením na 100-800mg. Gabapentin by se mohl stát v současné době lékem první volby u neuropatických bolestí.

4. **Kortikosteroidy:** Používají se většinou jako adjuvantní léky s výrazným protizánětlivým efektem a stabilizací membrány neuronů v kombinaci s jinými třídami léků. Používá se například dexametason v dávkách 6-100 mg/den nebo prednison 80-100 mg/den. Využití se zejména při kostních metastázách či při útlaku míchy, většinou však krátkodobě pro četné vedlejší účinky (krvácení do GIT, infekční komplikace, přibývání na váze).
5. **Antiarytmika:** Působení je na podkladě blokády sodíkových kanálů. Nejvíce používaný je mexiletin. Začínáme obvykle s dávkou 150 mg/den, kterou zvyšujeme maximálně do dávky 1200mg/den. Časté jsou bohužel nežádoucí účinky (nauzea, zvracení, průjemy, poruchy chuti, závratě, poruchy koordinace, tremor, tinitus i kognitivní poruchy). Je nutné je opatrně podávat o nemocných s poruchami srdečního rytmu, u atrioventrikulárních blokády je kontraindikován. Možno je použít i lidocain (mesocain) v infúzi a to i jako pro otestování účinnosti před perorální aplikací.
6. **Alfa 2 agonisté** (klonidin). Účinek stimulací alfa 2 receptorů a následnou inhibicí periferního sympatiku. Možno podávat perorálně, injekčně i intradermálně v dávkách až 300 mg/den. Je vysoce účinný u neuropatických bolestí, ale časté hypotenzní a bradykardizující účinky. Možno použít i prazosin, selektivní blokátor alfa 1 adrenergních receptorů s počátečními dávkami 1 mg/den do 12 mg/den. Těž se vyskytuje hypotenze.
7. **Myorelaxantia** (baclofen), zejména u neuropatických bolestí s muskuloskeletální komponentou (svalové spasmy). Používají se dávky do 80-100 mg/den.
8. **Antioxidancia** (kyselina thioktová- alfa-lipoová). Účinné zejména při bolestí či dysestézií u diabetických neuropatií. Počáteční dávka 600 mg v infúzi či perorálně několik týdnů.
9. **Antagonisté receptoru A-methyl D-aspartátu (NMDA):** (ketamin, dextromethorphan). Používají se v injekční formě. Ukazují se jako velmi účinné léky pro potlačení neuropatických bolestí, jsou však zatíženy mnohými vedlejšími účinky (hypertenze, halucinace, kognitivní změny a další).

Opioidy: Účinnost opioidů u neuropatických bolestí je dlouhodobě kontroverzní. Ale opakovanými studiemi bylo zjištěno, že určitá část neuropatických bolestí, zejména periferní etiologie, je opioid senzitivní (kolem 70%) a část neuropatických bolestí nedostatečně reaguje na léčbu opioidy či je jejich aplikace zatížena nevládnutelnými vedlejšími účinky (kolem 30%). Většinou je nutné použít vyšších dávek opioidů pro potlačení neuropatických bolestí než u odpovídajících bolestí nociceptivních. Začínáme s aplikací slabších opioidů (tramal, kodein) a při jejich neúčinnosti přecházíme k silným opioidům. I zde vycházíme v základě z třístupňového systému WHO pro léčbu nádorové bolesti.

D. organizace léčebné péče

Základní péči zajišťuje praktický lékař, diferenciální diagnostiku činí odborníci podle základního onemocnění (obvykle neurolog, ortoped, traumatolog...), symptomatická léčba terapeuticky rezistentních nebo chronických stavů patří do péče specializovaných pracovišť léčby bolesti k rozhodnutí o možnostech invazivních zákroků a vedení chronické farmakoterapie.

III.

A. prognóza

Chronická onemocnění mají obecně malou naději na plné uzdravení. Prognóza závisí na řadě okolností, hlavně na agresivitě původní noxi a stupni reziduálního poškození, dále na regeneračních schopnostech daného pacienta, které jsou ovlivněny zejména věkem, spektrem přidružených onemocnění a psychosociálními vlivy. Prognóza je dlouhodobá a nejistá, vždy individuální. Hlavní faktory, které zvažujeme jsou uvedeny výše.

B prevence

Primární prevence nepřipadá v úvahu. Sekundární prevence - důsledná kauzální léčba základního onemocnění. Důležitá je dostatečně účinná analgetická léčba v počátečních stadiích neuropatických bolestí, která může zamezit rozvoji bludného kruhu patogeneze neuropatických bolestí na centrální úrovni (tak, jak je uvedeno v patofyziologii). Nejčastějším příkladem je počáteční podcenění neuropatické bolesti (např. u herpes zoster) a následkem toho vznik chronické neztížitelné bolesti.

C. posudkové aspekty

Bolest jako taková není důvodem k zahájení posudkového řízení, posuzována není bolest, ale funkční omezení, stupeň handicapu bolestí indukovaný. Stupeň poklesu pracovní schopnosti je posuzován podle platných předpisů v procentech. Pokud chorobný stav není v seznamu uveden, lze postupovat analogií s podobnými příznaky, chorobami (epilepsie, neuralgie, roztroušená skleróza...). Zvláště těžké postižení

neuropatickou bolestí (bolesti trvalé, nebo záchvatovité vícekrát týdně nesnesitelné intenzity) mohou znamenat pokles funkční výkonnosti až o 50-70%, tedy prakticky příznání invalidity.

D. další opatření

U chronické perzistující bolesti je nezbytná dlouhodobá dispenzarizace vzhledem k obtížnému ovlivnění bolestivého stavu a chronicitě obtíží. Při péči o pacienta s neuropatickou bolestí je vhodná i konzultace odborníka na psychosomatickou problematiku i sociálních pracovníků, vzhledem k tomu, že onemocnění je často doprovázeno příznaky bolestivého chování se známými bio-psycho-sociálními důsledky.

Literatura :

1. Ambler Z. Neuropatická bolest a současné možnosti její farmakologické léčby, *Bolest* 2000, č. 3, 17-21
2. Boivie J. Central Pain Syndromes. In: Campbell JN, ed. Pain 1996 – An Updated Review. Refresher Course Syllabus. Seattle: IASP Press 1996: 21-29
3. Keidel M. Pearce J. Whiplash injury. In Brandt T. Caplan L, Dichgans J. Diener C, Kennard C, eds. Neurological Disorders. Course and Treatment. San Diego: Academic Press: 65-78
4. Kestránková A. Voba a změny deskriptorů bolesti u některých algických stavů hybného systému v průběhu terapie. Diplomová práce. Fakulta tělesné kultury University Palackého, Olomouc, 1997
5. Opavský J., Černý R. Neurologické aspekty bolesti, neuropatické bolesti, *Bolest – Supplementum* 1, 2000, 70-76

