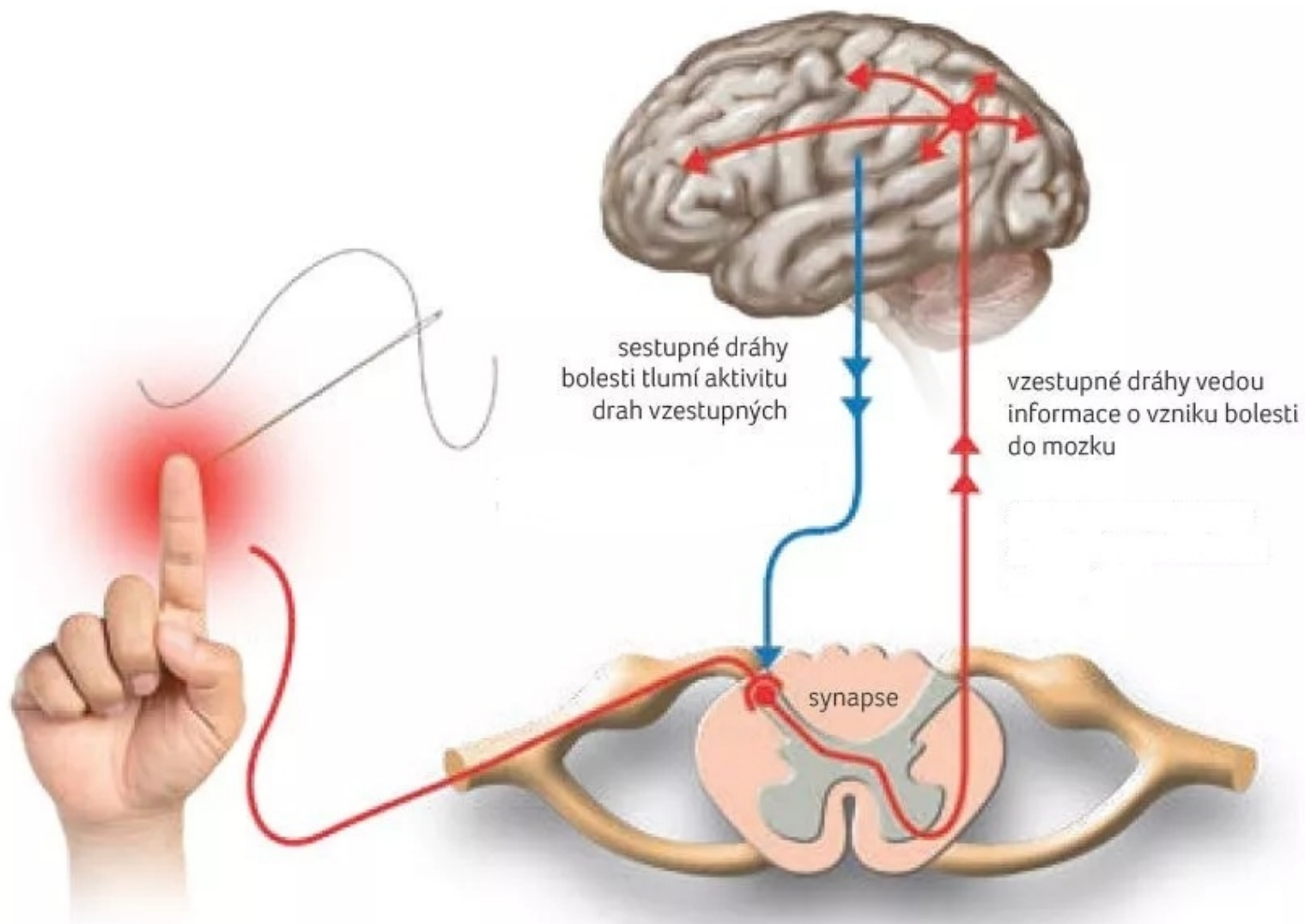


Neuropatická bolest

Petr Cvrček



Nervový systém

- **centrální** mícha a mozek
- **periferní** **motorické nervy**
 - senzitivní nervy
 - autonomní nervy
 - sympatikus*
 - parasympatikus*

Neuropatická bolest

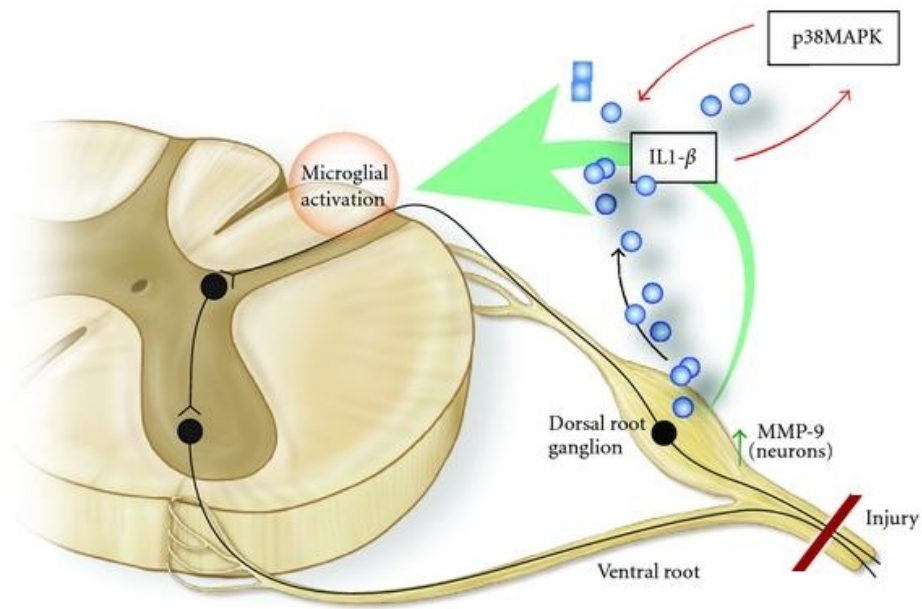
Periferní neuropatická bolest

Centrální neuropatická bolest

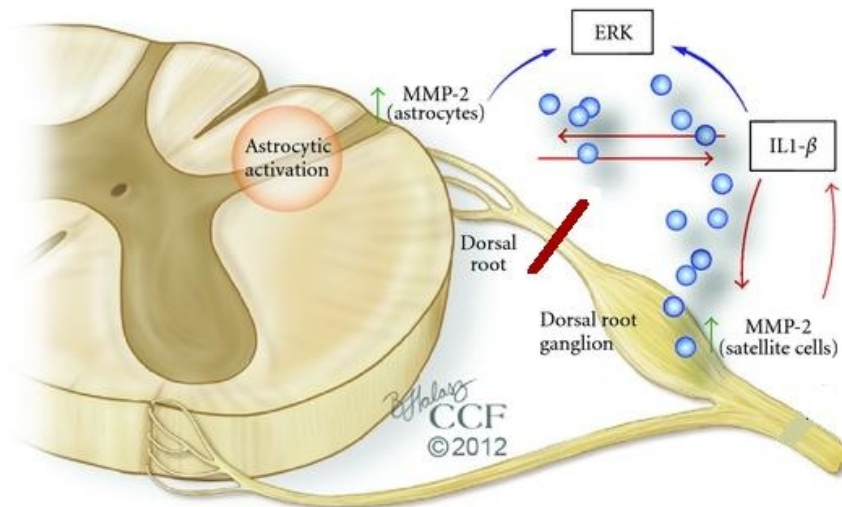
Dysautonomní bolest

Periferní neuropatická bolest

- **mononeuropathia** – postižení jednotlivého nervu
- **polyneuropathia** – postižení více nervů s téměř symetrickou distribucí
- **neuralgie** – specifický „vystřelující“, „šlehavý“ charakter v zóně hlavového nebo somatického nervu
- **deafferentační bolest**



(a)



(b)

Centrální neuropatická bolest

- poranění míchy
- syringomyelie
- roztroušená skleróza
- stavy po CMP

Dysautonomní bolest

- KRBS I **dysfunkce sympatiku**
- KRBS II **dysfunkce sympatiku**
- cluster headache **dysfunkce parasympatiku**

periferní bolestivé neuropatie

lokální (mononeuroterapie)

fantomová bolest, pahýlová bolest, bolest při částečném nebo kompletním poškození nervu, pooperační neuropatie (např. postmastektomická, posttorakotomická), posttraumatický nebo pooperační neurom, posttraumatická neuralgie, úžínové syndromy (syndromy chronické komprese), Mortonova neuralgie, herpes zoster a postherpetická neuralgie, diabetická mononeuropatie a amyotrofie, ischemická neuropatie, borrelióza, neuralgická amyotrofie, postradiační plexopatie, idiopatické nebo hereditární plexitidy nervového plexu (neuralgická amyotrofie), trigeminální nebo glossofaryngeální neuralgie, vaskulární kompresivní syndromy, vaskulitidy, bolestivé jizvy

generalizované (polyneuropatie)

metabolické nebo nutriční: diabetes mellitus, alkoholismus, amyloidóza, hypotyreóza, (beri beri, pellagra) v souvislosti s léky: antivirotika, cisplatina, oxaliplatina, disulfiram, isoniazid, nitrofurantoin, thalidomid, vinkristin, chloramfenikol, metronidazol, zlato a další
v souvislosti s toxiny: akrylamid, arzenik, ethylen oxid, thalium a další
hereditární: amyloidní neuropatie, Fabryho nemoc, Charcot-Marie-Tooth onemocnění, hereditární senzorické a autonomní neuropatie typu 1-typ 1B
nádorové: paraneoplastické periferní neuropatie, myelom
infekční, postinfekční a imunní etiologie: akutní i chronická zánětlivá polyradikuloneuropatie (Guillain-Barré syndrom), borrelióza, HIV
jiné polyneuropatie: erytromelalgie, idiopatická neuropatie tenkých vláken, trench foot (sněť z omrznutí mokřých nohou)

centrální bolestivé syndromy

mozkové a míšní cévní poškození (infarkt, krvácení, cévní malformace)
roztřoušená skleróza (RS)
traumatické poškození míchy, iatrogení chordotomie
traumatické poškození mozku
syringomyelie a syringobulbie
tumory
abscesy
zánětlivá onemocnění (např. virová myelitida, sifilis)
epilepsie
Parkinsonova choroba
autoimunní onemocnění mimo RS (např. lupus erythematoses)

komplexní bolestivá neuropatická onemocnění

komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS) I. a II. typu

smíšené bolestivé syndromy

failed back surgery syndrome, nádorové bolesti s invazí do plexů, (KRBS)

TERAPIE

- nefarmakologické metody _____ režimová opatření, psychoterapie
- farmakoterapie
- chirurgické metody _____ dekomprese (úžinové sy), MVD, mediální tha-lamotomie (neuralgie n.V.), **nikoliv destruktivní výkony !!!!!**
- využití fyzikálních principů
TENS, elektrická stimulace PNS nebo CNS

Modulátory $\alpha 2\delta$ podjednotky VSCC

- váže na podjednotku (alfa2-delta protein) napěťově řízených kalciových kanálů; tato vazba redukuje průnik kalcia do nervových synapsí, v důsledku čehož dochází k redukci uvolňování některých neurotransmiterů, glutamátu, noradrenalinu a substance P
- gabapentin, pregabalin

Karbamazepin

- v neuronech blokuje napětově řízené sodíkové kanály, čímž stabilizuje jejich membránu
- účinný u neuralgie trigeminu
- Biston

TCA a SNRI antidepressiva

- snižují zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu ze synaptické štěrbiny a tím zvyšují jejich biologickou dostupnost
- amitriptylin, duloxetin

Tramadol

- atypický opioid
- působí agonisticky na opioidní receptory, zároveň inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu na nervových synapsích
- metabolit O-desmetyl tramadol je analgeticky účinnější, než samotný tramadol

Tapentadol

- atypický opioid
- působí jako agonista na μ -opioidních receptorech a současně jako inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu; chemickou strukturou je blízký tramadolu
- Palexia

Konvenční opioidy

- působí jako agonisté na mí-opioidních receptorech
- nejsou všechny stejně účinné při tišení neuropatické bolesti
- oxycodon, buprenorphin, morphin

5% lidocain

- lokální anestetikum
- je účinný při léčbě neuropatické bolesti po prodělané infekci virem herpes zoster (post-herpetická neuralgie, PHN)
- Versatis

8% kapsaicin

- selektivní agonista vaniloidního receptoru TRPV1 – po lokální aplikaci jsou nejprve aktivovány kožní nociceptory exprimující TRPV1, což se projeví palčivostí a erytémem, následně dochází k desenzitizaci těchto nociceptorů a k úlevě od bolesti; změny jsou reverzibilní
- Qutenza

Léčebné konopí

- **THC** parciální
agonista CB1 a CB2 receptorů
- **CBD** negativní
alosterický modulátor CB1 receptoru inverzní
agonista (antagonista) CB2 receptoru
- jednotlivé kultivary se liší procentuálním obsahem THC a CBD, ostatních kanabinoidů jsou však desítky



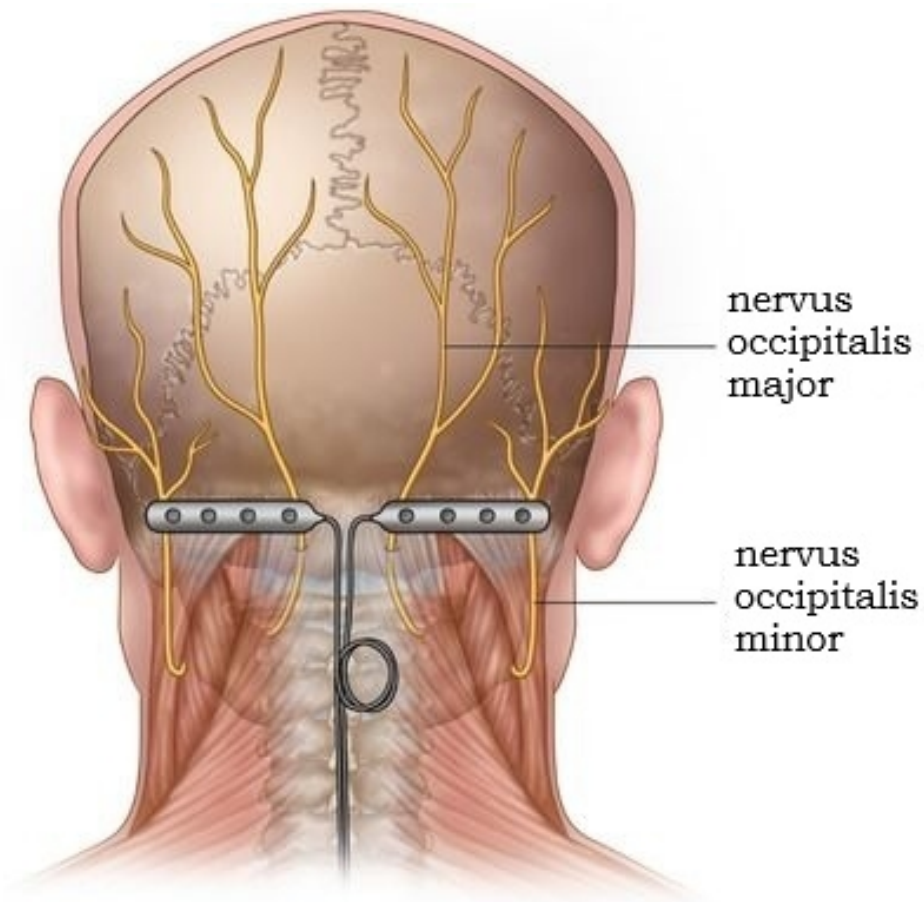
Dysfunkční nervové vlákno

- mechanosensitivita
- sprouting
- firing
- efaptické vedení vzruchu
- neurom v místě poranění

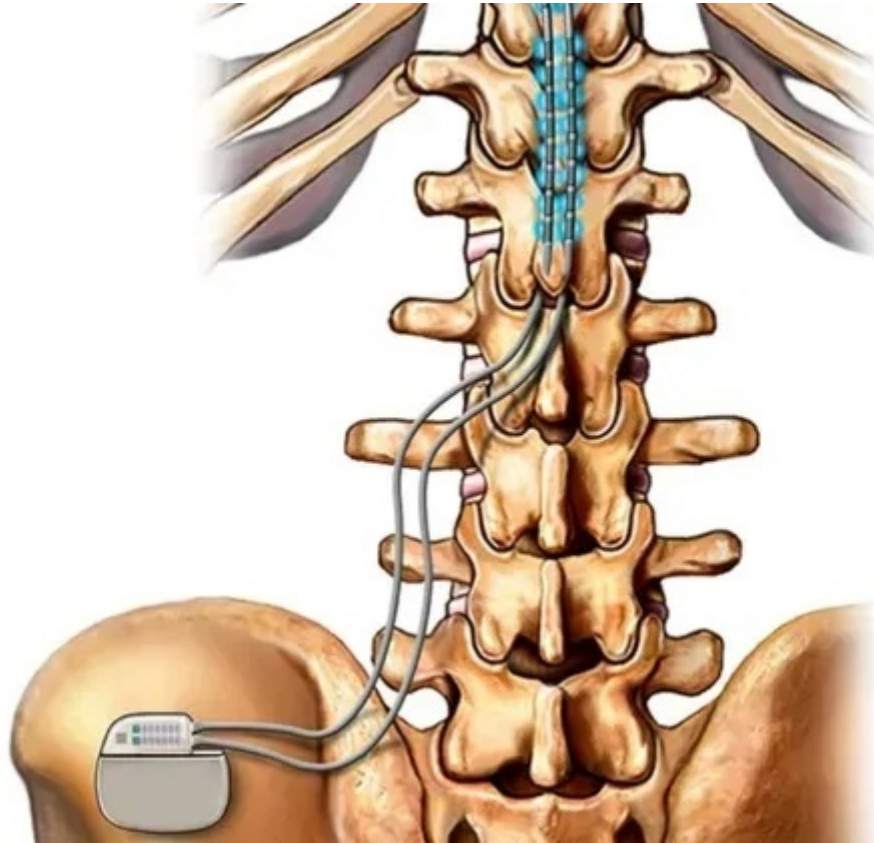
Invazivní metody

- obstříky lokálními anestetiky a kortikoidy – lze aplikovat k periferním nervům, ale i do oblasti páteřního kanálu
- využití fyzikálních principů – elektrická stimulace periferních nervů, míchy nebo mozku

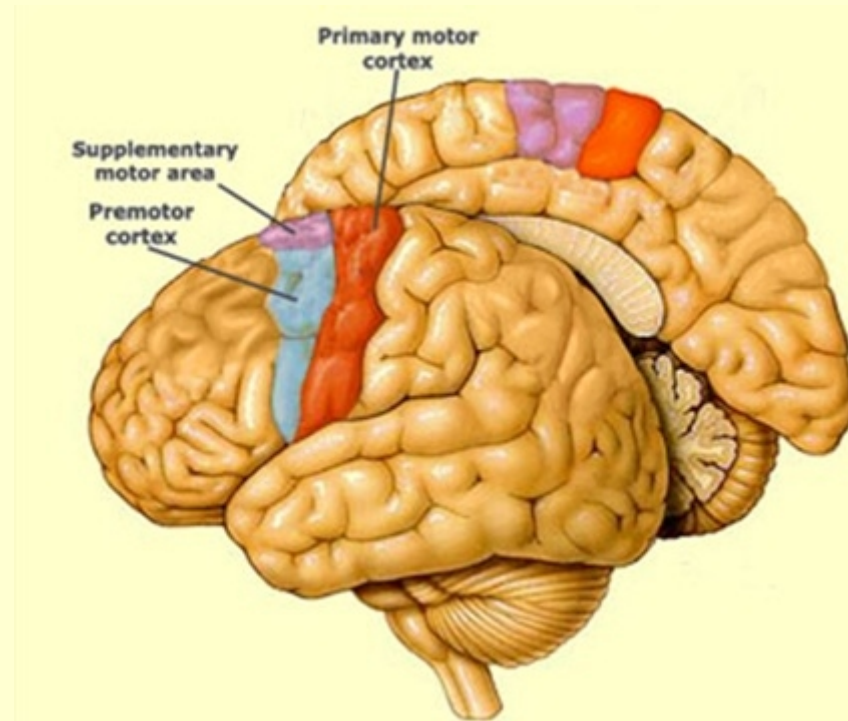
Stimulace periferních nervů



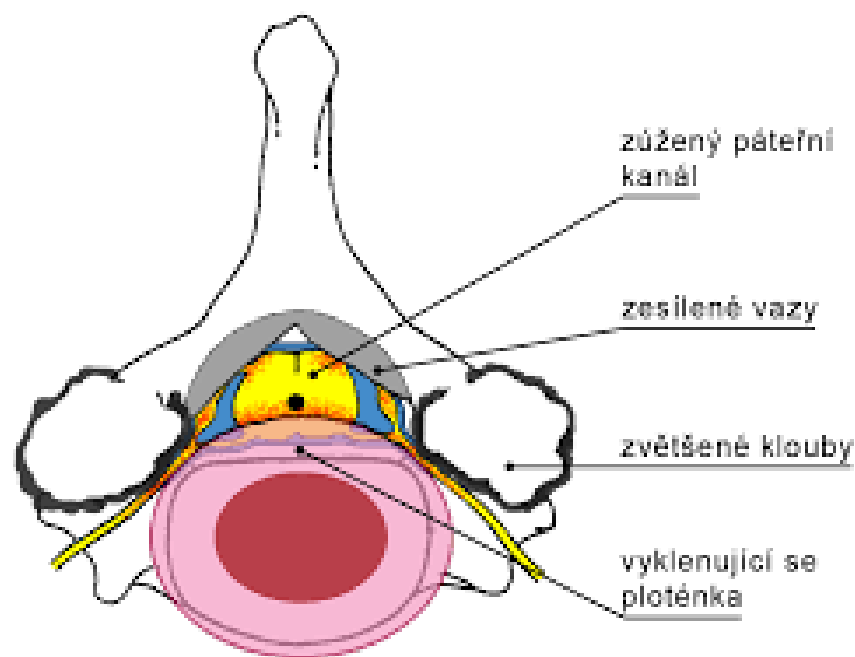
SCS (Spinal Cord Stimulation)



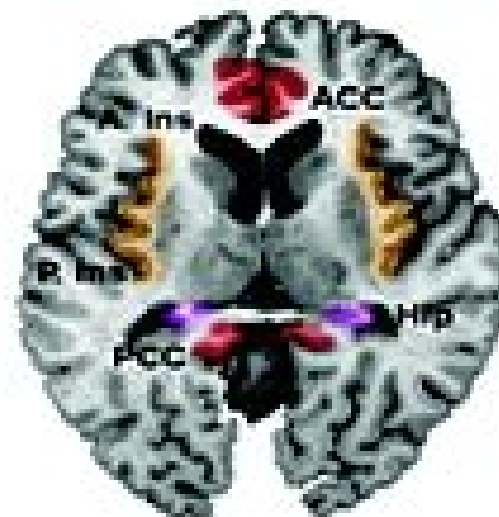
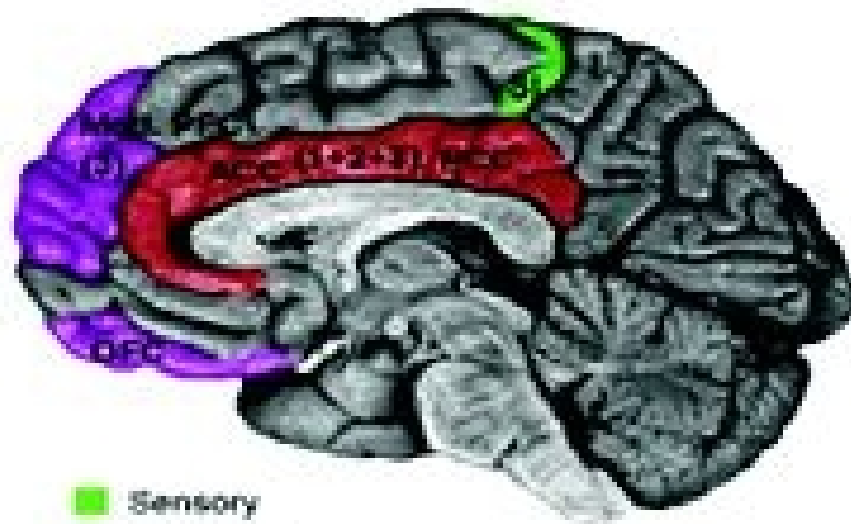
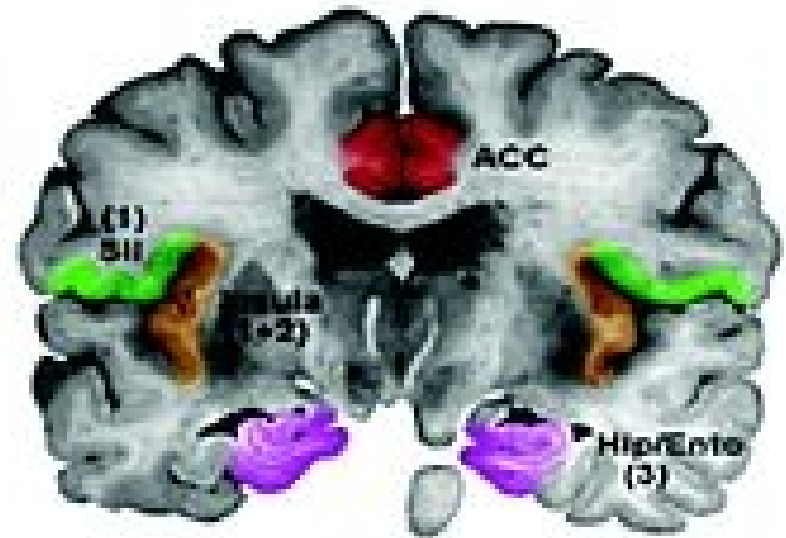
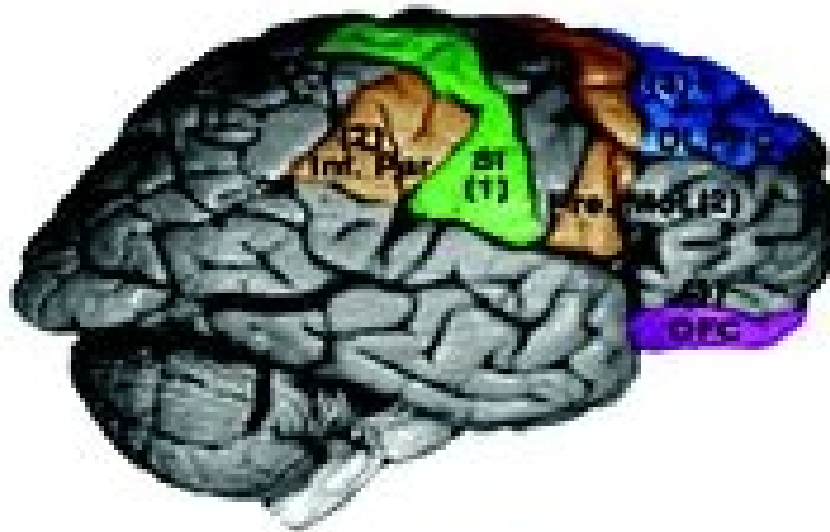
Stimulace motorického kortexu



Kombinovaná bolest s neuropatickou komponentou

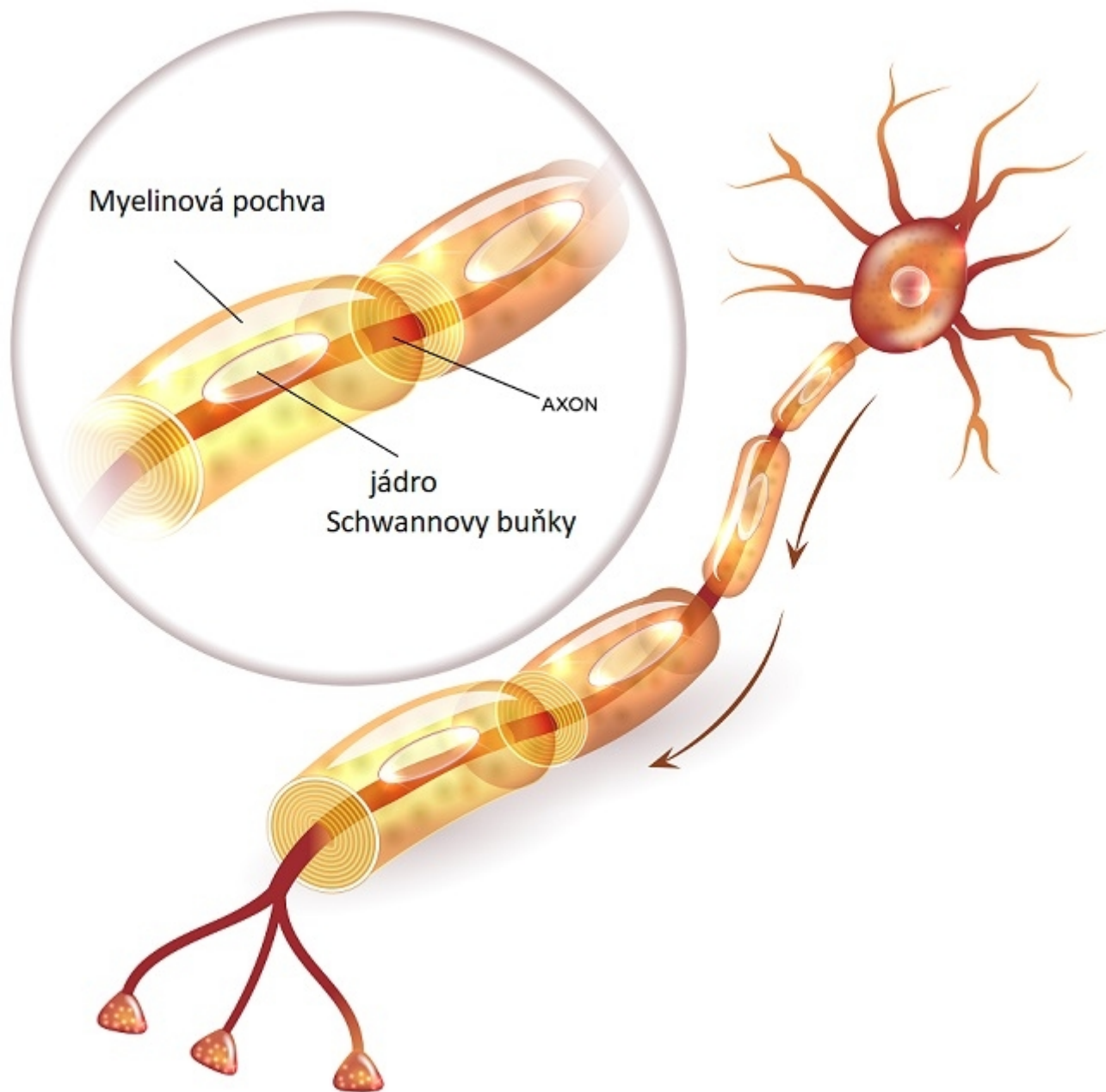


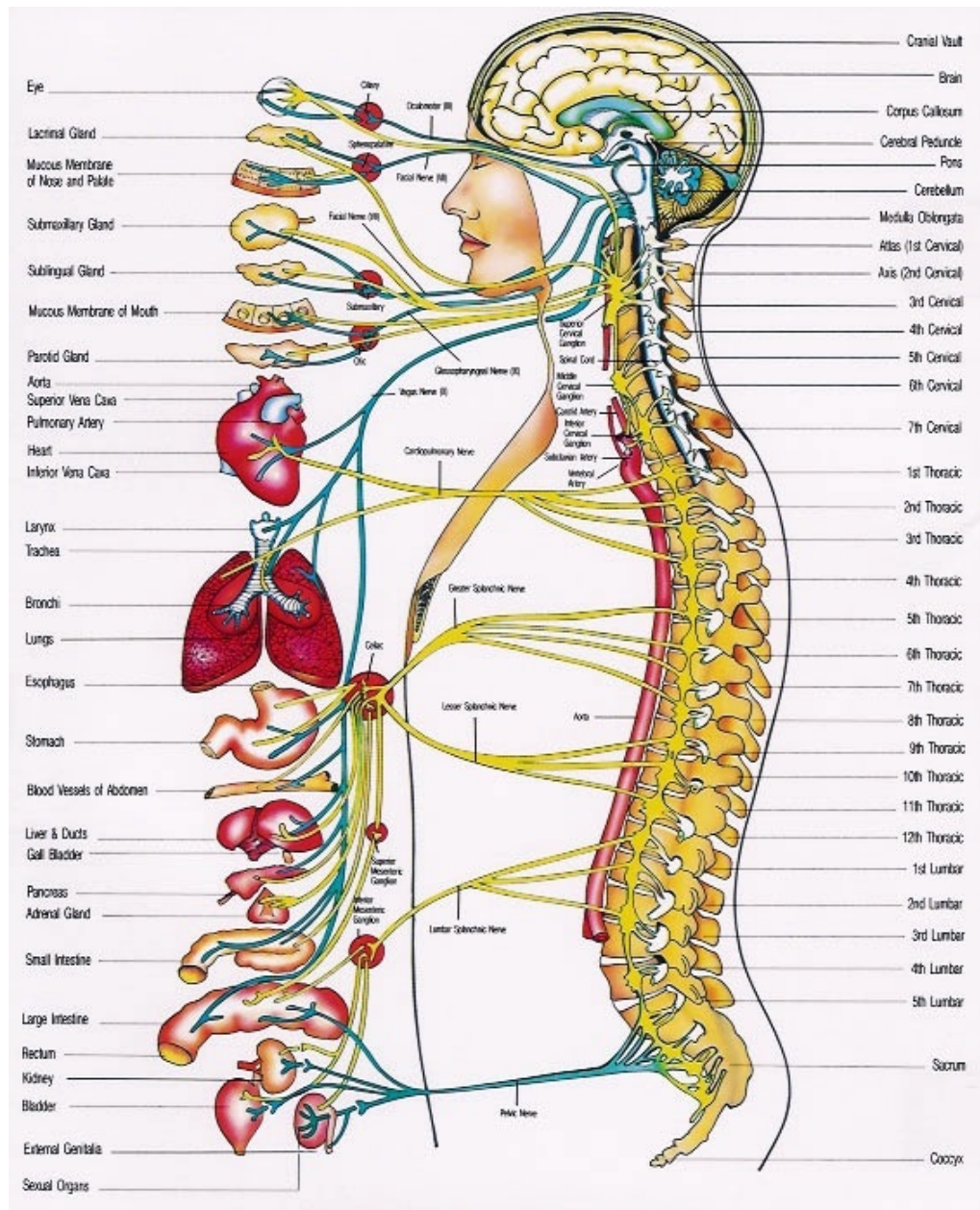
„Centra“ bolesti



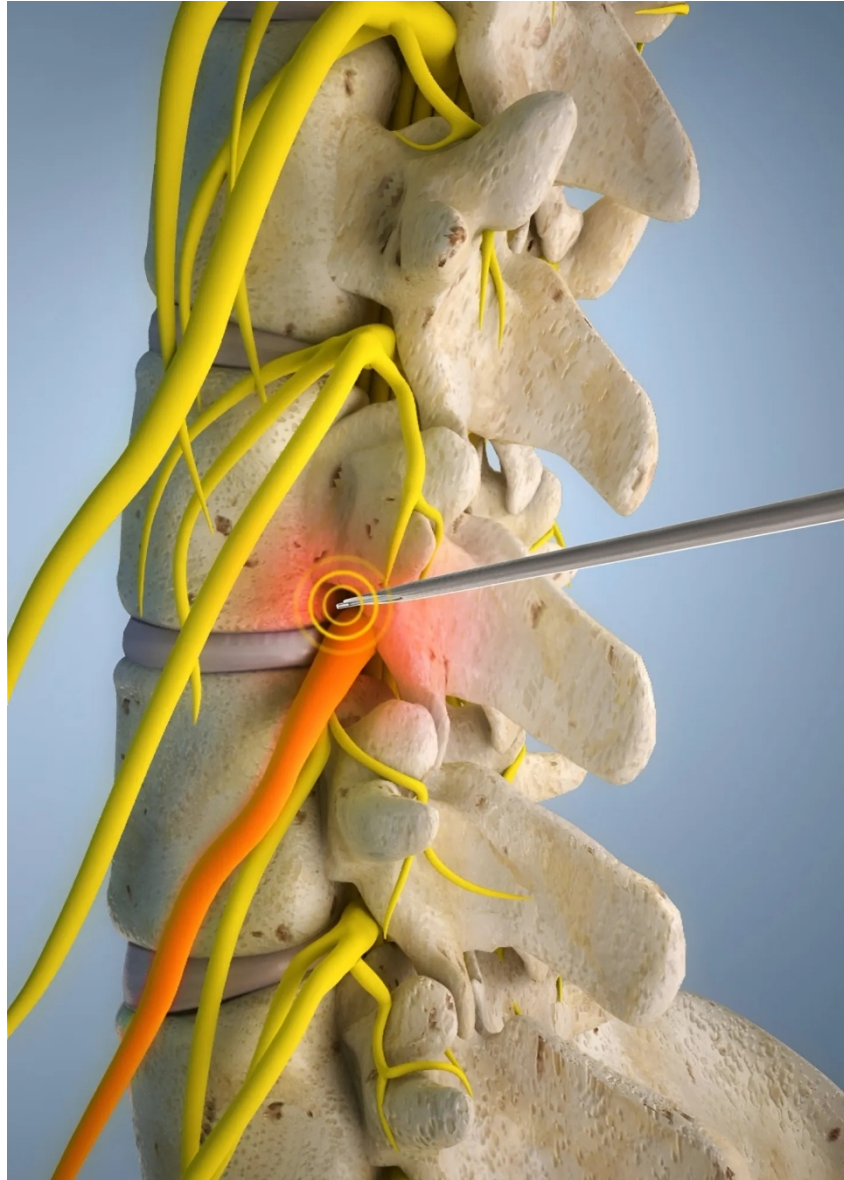
- Sensory
- Affective







Pulzní radiofrekvence



Farmakoterapie

Obrázek 1 *Třístupňový žebříček léčby bolesti (upraveno podle WHO)*



Farmakoterapie

Léky 1. volby	antiepileptika modulátory $\alpha 2\delta$ podjednotky kalciových kanálů (gabapentin, pregabalin) antidepresiva: – SNRI (duloxetin, eventuálně venlafaxin) – tricyklická (amitriptylin)
Léky 2.–3. volby	opioidy (samostatně nebo v kombinaci s léky 1. volby): – slabé (tramadol, případně v kombinaci s paracetamolem) ¹ – silné (oxykodon, morfin, fentanyl, tapentadol) ¹ topická léčba (u lokalizované neuropatické bolesti): – kapsaicin (8% náplast nebo krém) ² – lidokain (5% náplast) ²
Další terapeutické možnosti	botulotoxin A další antiepileptika (karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, lamotrigin, topiramát) ³ kyselina thioktová (u bolestivé diabetické neuropatie) ³

Na každém stupni lze
doplnit léčebné konopí

„Bolestivá“ a „nebolestivá“ vlákna

- **silně myelinizovaná vlákna** – jsou přítomny změny napínacích (šlachosvalových) reflexů, snadno elektrofyzilogicky prokazatelné
- **tenká (slabě myelinizovaná a nemyelinizovaná) vlákna** – nejsou přítomny změny napínacích (šlachosvalových) reflexů, elektrofyzilogicky obtížně prokazatelné – nutné potní testy, změny kožního odporu na elektrický podnět, popř. kožní biopsie

Léčba diabetické polyneuropatie

- **kompenzace diabetu !!!!!!!**
- **α -lipoová (thioktová) kyselina**
- **antiepileptika: gabapentin, pregabalin**
- **antidepresiva: duloxetin, venlafaxin**
- **vitaminy skupiny B, hlavně benfotiamin**
- **lecithin**
- **magnesium**

Uremická polyneuropatie

- **bývá velmi obtížná !!!!!!!**
- **selhání ledvin je často důsledkem diabetu**
- **časté jsou crampi (křeče lýtkového svalstva)**
- **bývá sdružena se syndromem neklidných nohou**

Alkoholická polyneuropatie

- **nutná abstinence !!!!!!!**
- **suplementace vitamínů skupiny B**
- **hepatoprotektiva**
- **nutriční podpora**
- **lecithin**
- **antiepileptika: gabapentin, pregabalin**
- **antidepresiva: duloxetin, venlafaxin**

Úžinové syndromy

- režimová opatření
- vitaminy komplexu B, pivovarské kvasnice
- infuze solí hořčíku a vit. B 12
- antiepileptika: carbamazepin, gabapentin, pregabalin
- obstříky lokálním anestetikem s kortikoidem
- chirurgické řešení

Neuralgie

jsou lokalizovány do distribuční zóny nervu
a mají záchvatovitý charakter

- **primární** – příčina se nedá zjistit; paroxysmy bolestí jsou střídány obdobími bez bolesti
- **sekundární** – příčina je zřejmá; přetrvává trvalá základní bolest, na niž nasedají ataky zesílení (mnohdy známé faktory, které je působí)

Neuralgie trigeminu (n.V.)

- spoušťová zóna (*trigger zone*)
- záchvaty trvají sekundy až desítky sekund
- doprovází je grimasování (*bolestivý tic*)
- velmi často prokazatelný neurovaskulární konflikt
- **terapie** karbamazepin, event. baklofen nebo lamotrigin; RF gangliolýzy, glycerlová neurolyza, trigeminová balonková komprese, ozáření γ nožem, mikrovaskulární dekomprese

Neuralgie glossopharyngeu (n.IX.)

- lokalizace v obl. mandlí, patrových oblouků a kořene jazyka, odkud se šíří do ucha
- i zde může být příčinou neurovaskulární konflikt
- **terapie** farmakotearpie obdobná jako u neuralgie n.V., mikrovaskulární dekomprese má vysokou úspěšnost

Postherpetická neuralgie

- původce – virus *varicella-zoster*, resp. poškození nervu po této infekci (poškození ve spinálním gangliu nebo v gangliu hlavového nervu)
- starší osoby nebo imunosuprimovaní pac.
- **terapie** okamžité podání antivirotik (aciklovir) na poč. infekce **léčba**
PHN I. volba: gabapentin, pregabalin, TCA ± tramadol, valproát; II. volba: opioidy, náplast 5% lidokainu, event. kapsaicinu

Centrální neuropatická bolest

- zhoršování bolesti – pohyby těla, změny nálad a emocí, viscerální aferentace, meteorotropní vlivy (teplota, atmosférický tlak)
- **terapie:** farmakoterapie – antikonvulziva, antidepressiva, antiarytmika a i.v. inf. lokálních anestetik ($\pm$ magnézium), antagonisté NMDA-receptorů; silné opioidy (slabé op. mají nedost. efekt)
nefarmakologické metody – TENS, akupunktura, deep brain stimulation, motor cortex stimulation_

Terminologie dysautonomní bolesti

- **současná**

komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS I)
nebo (KRBS II)

- **obsoletní**

algo(neuro)dystrofický sy., Froment – Ba-binski
sy., Sudeckův sy., reflexní sympatická dystrofie
= **KRBS I**

kauzalgie = **KRBS II**

KRBS I

- vznik po nepříliš závažných traumatech (zlomeniny, distorse, pohmoždění měkkých tkání), také po I.M. na HK nebo na končetině postižené strany po CMP
- je doprovázen řadou dysfunkcí autonomního nervového systému, ale bez poškození nervů

KRBS I

- akutní stadium (reverzibilní)
- dystrofické stadium (reverzibilní)
- atrofické stadium (**ireverzibilní**)

KRBS I

- otok, lesklá kůže, lividní, mramorované zbarvení kůže, změny pocení (výjimečně hyperhidróza), úbytek či zvýšený růst ochlupení, na ruce „krtkovitá“ změna prstů (jsou špičatější, než před úrazem), změněná (zpomalená) rychlost růstu nehtů; omezení rozsahu pohybů a ↓ svalové síly; bolest je souvislá a v širší oblasti, než výše popsané změny + alodynies
- RTG („skvrnitá“ osteoporosa)



Pacientka před zahájením
invazivní léčby



Dívka po týdnu komplexní
terapie



Terapie

- **Mikešova směs** Plegomazin (Tisercin) + Prothiaden + Xanidil (Agapurin) + Secatoxin
- **Miacalcic (kalcitonin)** nebo **bisfosfonáty** (u „skvrnité“ osteoporózy)
- **Neurol, Lexaurin, Oxazepam, Prothiaden, Chlorprithixen** – ovlivnění psychiky
- **magnesium** (1 amp. 20% MgSO_4 ve 100 ml FR, později Magnosolv nebo Mg-lact.)

Terapie

- **Secatoxin** (ovlivnění ↑ funkce sympatiku)
- **Lyrica** v kombinaci s **Tramalem**
- **rehabilitace a fyzikální terapie**
- **akupunktura**
- **hyperbarická oxygenoterpie**
- **invazivní metody** blokády ggl. stellatum nebo lumbálních paravert. ggl., horní hrudní sympatektomie, radiofrekvenční metody, Bierovy blokády, míšní stimulace

KRBS II

- **důsledek poranění nervu**
- **postižení se rozvine v širší oblasti, než je inervační zóna postiženého nervu**
- **ostatní charakteristiky idem jako u KRBS I**
- **terapie idem jako u KRBS I**

NERVOVÝ SYSTÉM

- **centrální – mozek a mícha**
 - **periferní – míšní a hlavové nervy**
-

- **motorický (centrifugální vlákna)**
- **senzitivní (centripetální vlákna)**
- **vegetativní (sympatický a parasympatický)**

Neuropatické bolesti

- **silně myelinizovaná vlákna** – nemusí být sdruženy s bolestí, je přítomna **parestezie**, **dysestezie** a **hypestezie** (poruchy čítí povrchového s výjimkou termického a hlubokého)
- **tenká (slabě myelinizovaná a nemyelinizovaná) vlákna** – slouží nocicepci a termocepci, pac. udávají bolest a poruchy termického čítí, mohou být poruchy pocení a trofické změny
- **smíšené postižení** silných i tenkých vláken