

ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE NEVROPATSKE BOLEČINE

THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN

AVTORJA / AUTHOR:

Marina Urbanc, mag. farm., spec.¹
Doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.²

¹ Celjske lekarnе,

Lekarna Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje

² Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo;

Aškerčeva cesta 7, SI-1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

marina.urbanc@ce-lekarne.si

1 UVOD

Po definiciji Mednarodnega združenja za proučevanje bolečine (*ang. International Association for the Study of Pain - IASP*) je bolečina neprijetna čutna in čustvena zaznava, ki je povezana z dejansko ali potencialno poškodbo tkiva (1). Po drugi strani je nevropatska bolečina (NB) definirana kot direktna posledica poškodbe ali bolezni, ki prizadene somatosenzorični sistem (2). Pri tej vrsti bolečine se razvijejo mehanizmi, ki povečajo vzdraženost bolečinskega sistema. Posledica je pretirano zaznavanje bolečine (hiperalgezija)

POVZETEK

Za farmakološko zdravljenje nevropatske bolečine obstaja več priporočil. V Sloveniji lahko zdravila prve, druge in večino tretje linije predpisujejo zdravniki v primarni zdravstveni dejavnosti in za večino zdravil je v dovoljenju za promet opisana indikacija za zdravljenje nevropatske bolečine. Ta zdravila so v prispvku podrobneje opisana.

KLJUČNE BESEDE:

nevropatska bolečina, antidepresivi, antikonvulzivi, opiodi, kapsaicin.

ABSTRACT

There are several recommendations for the pharmacological treatment of neuropathic pain. Medicines from the first, the second and the majority of the third line of treatment can be prescribed within the scope of primary health care in Slovenia. The majority of them hold marketing authorisation with the indication for the treatment of neuropathic pain. These medicines are further described in this article.

KEY WORDS:

neuropathic pain, antidepressants, anticonvulsants, opioids, capsaicin.

in zaznavanje bolečine neodvisno od bolečinskega dražljaja (alodinija) (1-3).

Nevropatsko bolečino zelo redko povsem umirimo. Cilj zdravljenja je zmanjšanje bolečine za 50 %, npr. z 9 na 4 ali 5 na vizualni analogni lestvici (4). Zdravljenje temelji na farmakoterapiji, metodah in tehnikah fizikalne medicine, medicinskih posegih za zmanjšanje bolečine in rehabilitacijski medicini (bio-psiho-socialni model obravnave kronične bolečine). Najboljši rezultat je kombinacija različnih pristopov, predvsem usklajene multidisciplinarne skupine strokovnjakov (4, 5).

Farmakološko zdravljenje je zahtevno, ker se bolniki zelo nepredvidljivo odzivajo na zdravila. NB je rezultat delovanja različnih patofizioloških mehanizmov, katerih vpliv je lahko pri bolnikih z enako diagnozo različen. Trdnih dokazov, da bi bilo zdravljenje, temelječe na domnevnih patofizioloških mehanizmih, uspešnejše od tradicionalnega, ki je usmerjeno na simptome ali na diagnozo osnovne bolezni, še ni (4-6).



2 PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE NEVROPATSKE BOLEČINE

Obstaja več priporočil (smernic) za zdravljenje NB. Priporočila za zdravljenje NB temeljijo na raziskavah, ki dokazujejo učinkovitost in varnost zdravil. Nenazadnje so pomembne tudi farmakoekonomske raziskave zdravljenja s posameznimi zdravili (7). Največkrat je obravnavana periferna NB, npr. diabetična NB in postherpetična NB, manj pa centralna NB, nevropatija v sklopu HIV-a ter ostale NB (6).

Priporočila evropskega združenja nevrologov (*ang. European Federation of Neurological Societies - EFNS*) za zdravljenje NB so bila nazadnje posodobljena leta 2010 (7, 8). Novejša priporočila glede zdravljenja NB pa so bila predstavljena leta 2015 s strani posebne skupine za nevropatsko bolečino pri Mednarodnem združenju za raziskovanje bolečine (*ang. Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain - NeuPSIG*) (9). Ta priporočila so osnovana na sistematičnem pregledu in meta-analizi, ki je vključevala 229 raziskav objavljenih od 1966 do aprila 2013. Vključena so bila tako zdravila s sistemskim delovanjem kot tudi zdravila za lokalno zdravljenje, pri čemer je zdravljenje moralo trajati najmanj tri tedne. Raziskave, pri katerih so bila zdravila uporabljena intramuskularno, intravenozno ali epiduralno, so bile izločene. Prav tako niso bile obravnavane raziskave, ki so proučevale zdravljenje fibromialgije in atipične obrazne bolečine, saj po definiciji NB ne sodijo več med tovrstno bolečino. Raziskav za zdravljenje nevralgije trovejnega živca je bilo malo, zato v teh priporočilih ni bila obravnavana. Za oceno kakovosti dokazov so uporabili pristop organizacije GRADE (*ang. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), ki dokazuje razvrščanje v 4 skupine: visoka, srednja, nizka in zelo nizka kakovost dokazov. Za postavitev priporočil pa so uporabili orodje AGREE II (*ang. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*).

Podana revidirana priporočila bolj kot na etiologiji bolečine temeljijo na posameznih načinih zdravljenja. Rezultati meta-analize kažejo, da učinkovitost sistemskega zdravljenja z zdravili v splošnem ni odvisna od etiologije osnovne motnje. Neželeni učinki so do določene stopnje lahko odvisni od etiologije: bolniki s poškodbami centralnega živčnega sistema (CŽS) morda težje prenašajo zdravila, ki imajo ne-

želene učinke na CŽS. Nevropatska bolečina, ki je povezana z okužbo z virusom HIV in radikulopatije (bolečine zaradi stisnjenih korenin živcev običajno ob hrbtnici), so se izkazale kot bolj trdovratne oz. refraktarne kot druga bolečinska stanja. V priporočilih je tudi dokazano, da zdravila za lokalno zdravljenje niso učinkovita pri blaženju centralne NB.

Mera za ocenjevanje učinkovitosti zdravila je parameter NNT - potrebno število zdravljenih (*ang. Number Needed to Treat*). To je število bolnikov, ki so zdravljeni, da je pri enem dosežen učinek, ki je največkrat definiran kot 50 % zmanjšanje bolečine na vizualni analogni lestvici.

3 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE NB

Posodobljen terapevtski algoritem za zdravljenje NB (9) priporoča za prvo linijo zdravljenja triciklične antidepressive (amitriptilin), zaviralce prevzema serotonina in noradrenalina (duloksetin in venlafaksin) in analoge gama-aminomaslene kisline - GABA (pregabalin in gabapentin).

Priporočila za drugo linijo zdravljenja periferne NB zajemajo šibke opioide oz. tramadol, obliže s kapsaicinom ter obliže z lidokainom. Za razliko od obližev s kapsaicinom oz. lidokainom, ki imata lokalno delovanje, ima tramadol sistemsko delovanje in je zato v drugi liniji zdravljenja priporočen tudi pri NB, ki ni periferne izvora.

Močne opioide (oksikodon in morfin kot najbolj proučevana) se sedaj priporoča kot zdravilo tretje linije, kar je v nasprotju z nekaterimi predhodnimi priporočili, ki so jih v splošnem uvrščala med zdravila prve ali druge linije (7, 8). Spememba je v glavnem rezultat upoštevanja potencialnega tveganja za zlorabo zlasti pri velikih odmerkih in pomislekih ob nedavnem porastu s predpisovanjem opioidov povezane umrljivosti ob prevelikih odmerkih. V Združenih državah Amerike, Kanadi in Veliki Britaniji je ob uporabi opioida s strani osebe, ki ji to zdravilo ni bilo predpisano ali ob uporabi prevelikih odmerkov, prišlo do povečane umrljivosti (9). Kot zdravilo tretje linije zdravljenja periferne NB se priporoča tudi subkutana aplikacija botulinskega toksina tipa A (9). Dokazi o učinkovitosti zdravljenja s tapentadolom, ostalih antidepressivov iz skupine zaviralcev prevzema serotonina in noradrenalina ter ostalih antiepileptikov (karbamazepin,

lakoamid, lamotrigin, okskarbazepin, topiramid in zonisamid) niso zadostni, zato je priporočilo o uporabi neopredeljeno (9). Uporabo kanabinoidov in valproata se manj priporoča, medtem ko se uporabo levetiracetama in meksiletina odsvetuje. Priporočila za posamezna zdravila so navedena v Preglednici 1.

3.1 ZDRAVILA PRVE LINIJE

3.1.1 Antidepresivi

Mehanizem analgetičnega delovanja antidepresivov je verjetno povezan s serotoninskim in noradrenalinskim sistemom. NB je posledica večje ekscitacije in zmanjšane inhibicije ascendentnih bolečinskih poti. Descendentne inhibitorne bolečinske poti s serotoninom in noradrenalinom modulirajo ascendentne signale in vplivajo na bolečino. Povečana količina serotonina in noradrenalina lahko vzpodbuja centralno inhibicijo bolečine. Serotonin inhibira sproščanje substance P v inhibitornih descendentnih poteh (10). Antidepresivi

antagonistično delujejo na receptorje za histamin in receptorje za *N*-metil-D-aspartat (NMDA) (11).

Izmed skupine tricikličnih antidepresivov (TCA) se za zdravljenje NB najpogosteje priporoča **amitriptilin** (6-9), čeprav so v kliničnih raziskavah proučevali tudi desipramin, imipramin, maprotilin in nortriptilin. Amitriptilin se presnavlja v jetrih v farmakološko aktivne presnovke. Je šibak zaviralec encima CYP2C19 in medsebojno učinkuje z zdravili, ki se presnavljajo z omenjenim encimom (npr. imidazolni antimikotiki, propafenon, paroksetin, fenotiazin). Sočasna uporaba zaviralcev monoaminooksidaze (MAO) lahko vodi v hiperpiretično krizo in posledično smrt. Od opustitve zdravljenja z zaviralci MAO in uvedbe amitriptilina mora preteči najmanj 14 dni. Amitriptilin poveča učinek alkohola in drugih zdravil z zaviralnim delovanjem na osrednje živčevje (npr. uspavala, analgetiki), simpatikomimetičnih aminov (npr. eferdrina, adrenalina), zdravil z antiholinergičnim delovanjem in antihistaminikov (astemizola, terfenadina). Lahko zveča

Preglednica 1: Priporočila za posamezna zdravila in razvrstitev zdravil v prvo, drugo in tretjo linijo zdravljenja NB. Zdravila, ki se nanašajo na isti liniji zdravljenja so navedena v abecednem vrstnem redu. Povzeto po (9).

Table 1: Recommendations for individual drugs and classification for first, second and third line of drugs for neuropathic pain. Drugs belonging to the same drug class are presented in alphabetical order. Adopted from (9).

Stopnja priporočila	Zdravilo	Dnevni odmerek
Se zelo priporoča 1. linija zdravljenja	amitriptilin duloksetin gabapentin pregabalin venlafaksin	25 – 150 mg 60 – 120 mg 1200 – 3600 mg 300 – 600 mg 150 – 225 mg
Se priporoča 2. linija zdravljenja	obliž s kapsaicinom (8 %)* obliž z lidokainom* tramadol	do 4 obliže za 30 – 60 min na 3 mesece do 3 obliže za 12 ur 200 – 400 mg
Se priporoča 3. linija zdravljenja	botulinski toksin tip A* morfin oksikodon	50 – 200 enot podkožno 90 – 240 mg 10 – 120 mg
Nezadostni dokazi za priporočilo	kombinacija zdravil, karbamazepin, lakoamid, lamotrigin, okskarbazepin, tapentadol, topiramid, zonisamid in ostali antidepresivi tipa SNRI	
Se ne priporoča	kanabinoidi, valproat	
Se odsvetuje	levetiracetam, meksiletin	

* za lokalno zdravljenje periferne nevropatske bolečine

SNRI: selektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina



tveganje za aritmije. Zmanjša učinek derivatov kumarinov (npr. varfarina) in antihipertenzivov gvanetidinskega ali klonidinskega tipa. Izogibati se moramo uporabi zdravil, ki podaljšajo QT interval in diuretikom, ki lahko povzročijo hipokaliemijo. Zaradi antiholinergičnega učinka se ne uporablja pri bolnikih, ki imajo zastajanje seča, ozko kotni glavkom, stenoza pilorusa, hipertrofijo prostate in bolezn srca (motnje ritma, prevodnosti, koronarna bolezen in miokardni infarkt). Pomembni neželeni učinki so sedacija, ortostatska hipotenzija, suha usta, motnje vida, zaprtje, krči. V Sloveniji nimamo zdravila z amitriptilinom, ki bi bilo registrirano za indikacijo za zdravljenje nevropatske bolečine, zato ni priporočenega odmerka za zdravljenje nevropatske bolečine. Nekateri avtorji priporočajo odmerek od 10 do 25 mg trikrat na dan, do največjega dnevnega odmerka 300 mg na dan (4-6, 12, 13). Zaradi neželenih učinkov je potrebno previdno uporabljati TCA pri starejših od 65 let v odmerkih večjih kot 75 mg na dan.

V meta-analizi (9) osnovani na rezultatih 15 kliničnih raziskav, v katerih so za zdravljenje NB proučevali učinkovitost različnih tricikličnih antidepresivov v primerjavi s placebom, so izračunali, da je učinkovitost tricikličnih antidepresivov, izražena kot NNT, enaka 3,6 (95% interval zaupanja (IZ): 3,0 – 4,4).

Zaviralci prevzema serotonina in noradrenalina (SNRI) delujejo selektivneje kot triciklični antidepresivi in neznatno zavirajo prevzem dopamina. SNRI omogočajo enostavno odmerjanje ter imajo večinoma blage neželene učinke z možnostjo odtegnitvenega sindroma (14-16). **Duloksetin** se presnavlja v jetrih s citokromoma CYP2D6 in CYP1A2 v neaktivne presnovke. Na farmakokinetične parametre vplivajo spol, starost, kajenje in stanje encimov CYP2D6 in CYP1A2. Močni zaviralci CYP1A2 (fluvoksamin, ciprofloksacin in zaviralci MAO) lahko močno povečajo koncentracijo duloksetina v krvi. Zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitev, je potrebna previdnost pri kombinaciji duloksetina s peroralnimi antikoagulanti. Previdnost je potrebna pri bolnikih s povišanim intraokularnim tlakom, jetrnimi in ledvičnimi boleznimi ter nenadzorovano hipertenzijo. Priporočen odmerek za zdravljenje NB je 60 mg do 120 mg na dan. V priporočilih za zdravljenje je tudi **venlafaksin**. Delovanje in presnova je podobna duloksetinu. Priporočen odmerek je 75 mg na dan in največji dnevni odmerek 225 mg na dan (12, 13). V meta-analizi (9) osnovani na rezultatih 10 kliničnih raziskav, v katerih so proučevali učinkovitost duloksetina in venlafaksina za zdravljenje NB v primerjavi s placebom, so izračunali NNT 6,4 (95% IZ: 5,2 – 8,4).

3.1.2 Antiepileptiki

Mehanizmi protibolečinskega delovanja antiepileptikov so različni: zaviranje napetostnih kalcijevih kanalčkov, zviševanje koncentracije GABA, zaviranje izločanje glutamata, ekscitatornih aminokislin in zaviranje natrijevih kanalov. **Gabapentin in pregabalin** sta analoga GABA, ki sta bila izmed antiepileptikov najobširneje proučevani zdravili za NB. Edina imata tudi dokazano učinkovitost za zdravljenje NB. Delujeta tako, da zavirata napetostne kalcijeve kanalčke, ki prenašajo signale sprožene z aktivacijo receptorjev NMDA (11). Ker se oba zelo malo presnavljata v jetrih, izločata pa se z urinom, je potrebno pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, starejšim kot 65 let in bolnikom na hemodializi odmerke prilagoditi. Med zdravljenjem z analogi GABA se lahko pojavijo krči. Pogosto se pri bolnikih zdravljenih z pregabalinom in gabapentinom pojavi samomorilno razmišljanje in vedenje. O znakih je potrebno obvestiti bolnike in svojce oziroma skrbnike. Odmerek gabapentina za zdravljenje nevropatske bolečine se titrira, terapevtski odmerek je od 900 mg do 3600 mg na dan. V meta-analizi (9) osnovani na rezultatih 14 kliničnih raziskav, so izračunali skupni NNT za gabapentin v primerjavi s placebom 6,3 (95% IZ: 3,0 – 8,3).

Pregabalin lahko pri starejših bolnikih s srčno žilnimi boleznimi povzroči kongestivno srčno popuščanje. Kot vsa zdravila, lahko izzove hudo alergično reakcijo, vključno z angioedemom in odpovedjo ledvic. Zdravljenje se začne z odmerkom 150 mg na dan v dveh ali treh ločenih odmerkih. Glede na bolnikov odziv in prenašanje je mogoče čez 3 do 7 dni odmerke zvečati na 300 mg do največ 600 mg na dan. Neželeni učinki so omotica, zaspanost, zmedenost, poslabšanje mentalnih funkcij in zamegljen vid, kar je lahko vzrok za padce in posledično poškodbe (14). Lahko poveča učinek oksikodona in opioidov in zmanjša delovanja spodnjega gastrointestinalnega trakta (npr. črevesna zapora, paralični ileus, zaprtje). Smiselno je svetovati o ukrepih za preprečevanje zaprtja. Možni so odtegnitveni simptomi in zloraba. V meta-analizi (9) osnovani na rezultatih 25 kliničnih raziskav, so izračunali skupni NNT za pregabalin v primerjavi s placebom 7,7 (95% IZ: 6,5 – 9,4).

3.2 ZDRAVILA DRUGE LINIJE

3.2.1 Tramadol

Tramadol je šibek opioid in kot tak agonist μ -opioidnih receptorjev: Poleg tega tudi zavira ponovni prevzem noradrenalina in poveča sproščanje serotonina. Vpliv na NB je posledica zmanjšanih aferentnih signalov in potenciranih

eferentnih inhibitornih signalov in delovanje na monoamine (17). Presnavlja se z N- in O- demetilacijo v jetrih. Razen O-demetiliranega presnovka so vsi presnovki farmakološko neaktivni. Ne uporablja se pri bolnikih, ki so nagnjeni k odvisnosti (alkoholizem, tabletomanija, zasvojenost z drogami) in s povečanim intrakranialnim tlakom (npr. pri poškodbah glave). Tramadola se ne sme uporabljati skupaj z zaviralci MAO. Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi tramadola z zdravili, ki delujejo na centralni živčni sistem: anestetiki, antidepresivi (SSRI), nevroleptiki, sedativi, anksiolitiki, hipnotiki in alkoholom. V terapevtskih odmerkih praktično ne vpliva na delovanje srčnožilnega sistema, prav tako ne povzroča spazma gladkih mišic. Vpliv na dihanje je minimalen in anafilaktične reakcije so izjemne, ker ne vpliva na sproščanje histamina.

Dnevni odmerek naj ne bi bil večji od 400 mg, razen pri bolnikih z NB zaradi rakastih obolenj (600 mg). Odmerek se prilagaja vsakemu bolniku posebej (17-20). Njegovo uporabnost pri močnejši NB omejuje učinek zgornje meje, z večanjem odmerka povečamo protibolečinsko delovanje, povzročimo pa tudi neželene učinke (21). Najbolj pogosti neželeni učinki so na osrednjem živčnem sistemu (omotičnost, vrtoglavica, glavobol in zaspanost) in prebavne motnje (slabost, zaprtost, bruhanje dispepsija, suha usta, driska), pogosti pa srbenje, znojenje in astenija (sindrom kronične utrujenosti). Med zdravljenjem se lahko razvije odvisnost in odtegnitveni simptomi po prenehanju zdravljenja (14). Zaprtje in zaspanost se pojavljajo nekoliko manj pogosto v primerjavi z močnimi opioidi (17). V meta-analizi (9) osnovani na rezultatih 6 kliničnih raziskav, so izračunali skupni NNT za tramadol v primerjavi s placebom 4,7 (95% IZ: 3,6 – 6,7). Vrednost NNT za tramadol je sicer višja kot pri npr. tricikličnih antidepresivih, ki spadajo v prvo izbiro zdravljenja, vendar je moč priporočila pri tramadolu manjša (9).

3.2.2 Dermalni obliž s kapsaicinom

Kapsaicin je ena od aktivnih učinkovin, ki jih najdemo v pekočih paprikah (*Capsicum annuum* in *Capsicum frutescens*). Obliži z 8-odstotnim kapsaicinom so dodatna možnost za zdravljenje periferne nevropatske bolečine. Kapsaicin je agonist vaniloidnega receptorja 1 (ang. *Transient Receptor Potential Vanilloid 1 receptor* - TRPV1), temperaturno krmiljenih kalcijevih kanalov. Odprejo se pri temperaturi med 37 in 45 °C. Vezava kapsaicina na TRPV1 receptor povzroči, da se receptorji aktivirajo, postanejo prepustni za kalcij. Ob dolgotrajni vezavi kapsaicina na TRPV1 receptor, se izčrpajo zaloge snovi P, ki je eden od

najpomembnejših prenašalcev pri prevajanju bolečinskih impulzov. Pričakovati je, da se s tem zmanjša bolečina (22). Obliž se uporablja lokalno na mestu bolečine, od 30 do 60 minut. Uporaba naj bi zmanjšala bolečino 9 do 12 mesecev po uporabi in omogočila zmanjšanje uporabe drugih zdravil za zdravljenje NB (23). Aplikacijo obliža je sicer možno ponavljati vsakih 90 dni, glede na vztrajnost ali ponovitev bolečin. Dermalni obliž s kapsaicinom ne povzroča sistemskih neželenih učinkov, povzroča pa lokalno draženje oz. neugodje. V meta-analizi (9) osnovani na rezultatih 6 kliničnih raziskav, so izračunali skupni NNT za obliže s kapsaicinom v primerjavi z obliži s polovičnim odmerkom kapsaicina 10,6 (95% IZ: 7,4 – 19). Vrednost NNT je zelo visoka, vendar je zaradi velikega tveganja za pristranskost zaradi publikacij (raziskav, kjer niso dokazali učinka, niso bile objavljene/zaznane) ostaja ocena priporočila nizka oz. zadržana.

3.2.3 Zdravilni obliž z lidokainom

Mehanizem delovanja lidokaina je zaviranje natrijevih kanalov in zaviranje aktivnosti, ki jo povzroči glutamat v zadnjem rogu hrbtenjače (4, 11). Lokalno uporabljen obliž z učinkovino lidokain ima dvojno delovanje: farmakološko delovanje difundiranega lidokaina in mehansko delovanje hidrogelnega obliža, ki zaščiti področje. Največji priporočeni odmerek so 3 obliži s 5 % lidokainom hkrati za 12 ur (14). Narejeni sta bili dve večji nadzorovani študiji, kjer so ocenjevali učinkovitost transdermalnega obliža s 5 % lidokainom. V kontrolirani klinični raziskavi je to zdravilo pokazalo primerljivo učinkovitost s pregabalinom pri bolnikih s periferno NB in ugoden varnostni profil (24, 25).

3.3 ZDRAVILA TRETJE LINIJE

3.3.1 Močni opioidi

Različne učinkovine iz skupine močnih opioidov so približno enako učinkoviti v terapevtsko primerljivih odmerkih in imajo podobne neželene učinke: slabost, bruhanje, zaprtje, vrtoglavica, srbenje in potenje (19, 20). Nimajo učinka zgornje meje in odmerek se lahko povišuje, dokler ni zadostnega učinka. Razen zaprtja in črevesne disfunkcije (napihnenost, krči) so neželeni učinki opioidov, kot sta npr. slabost in zaspanost, pogosto prehodnega značaja. Zaprtje in črevesna disfunkcija, sta pogosto vzrok za prekinitve zdravljenja. Preventivno se predpišejo stimulaturna odvajala, uporaba voluminoznih odvajal se zaradi upočasnjene motilitete prebavnega trakta ne priporoča. Pred odločitvijo za zdravljenje z močnimi opioidi je potrebno oceniti tveganja in koristi za posameznega bolnika (20). Dolgoročno jemanje opioidov

je lahko vzrok za nastanek imunskih, hormonskih sprememb in nastanka večje občutljivosti na bolečinski dražljaj (21). Priporočljive so peroralne oblike zdravil izbranega opioida (8, 17-21). Najbolj pogosto se za zdravljenje NB uporabljajo morfin in oksikodon. Največ dokazov o učinkovitosti pri NB ima oksikodon (21).

Oksikodon je čisti opioidni agonist brez antagonističnih lastnosti in je dvakrat močnejši kot morfin (17). Ima afiniteto za opioidne receptorje kapa (κ), mi (μ) in delta (δ) v možganih in hrbtenjači. Ne uporablja se pri bolnikih z depresijo dihanja, kronično obstruktivno boleznijo dihal, bronhialno astmo, poškodbo glave, paralitičnem ileusu, akutnem abdomnu, upočasnjenem praznjenju želodca, hiperkapnijo, znano občutljivost za oksikodon, jetrno in ledvično odpovedjo in kroničnem zaprtju. Tako kot drugi opioidi tudi oksikodon poveča učinek pomirjeval, anestetikov, hipnotikov, sedativov, mišičnih relaksantov in antihipertenzivov. Presnovi se pretežno v noroksikodon in oksimorfon, slednji ima blago analgetično delovanje. Presnavlja se predvsem s CYP3A4 in CYP2D6 v noroksikodon in oksimorfon, slednji ima blago analgetično delovanje. Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4 (makrolidni antibiotiki, azolna protiglivična zdravila, zaviralci proteaz in grenivkin sok) lahko zmanjšajo očistek, kar lahko privede do povečane koncentracije oksikodona v krvi. Induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka) lahko povzročijo povečanje očistka oksikodona in posledično zmanjšanje koncentracij oksikodona v plazmi. V obeh primerih je potrebno odmerke prilagajati. Oksikodon je v Sloveniji v zdravilu s podaljšanim delovanjem in se sprošča dvofazno. Običajni začetni odmerek je 10 mg vsakih 12 ur. V kliničnih raziskavah so proučevali učinkovitost oksikodona pri NB v odmerkih do 120 mg na dan, v primeri morfina pa v odmerkih med 90 in 240 mg na dan. V meta-analizi (9) osnovani na rezultatih 13 kliničnih raziskav, so izračunali skupni NNT za močne opioide (oksikodon, morfin) v primerjavi s placebom 4,3 (95% IZ: 3,4 – 5,8). Tramadol ima podobno učinkovitost in kakovost dokazov, vendar so zaradi zgoraj omenjenih razlogov (Poglavje 3) uvrstili močne opioide šele v tretjo linijo zdravljenja.

Če je oksikodonu dodan **nalokson** se izboljša črevesna funkcija in zmanjša zaprtje, ki je pogosto razlog za opustitev zdravljenja. Nalokson je kompetativni antagonist opioidnih receptorjev in deluje samo na črevesne opioidne receptorje. Nima centralnega delovanja, ker se skoraj popolnoma presnovi pri prvem prehodu skozi jetra. V Sloveniji ima dovoljenje za promet zdravilo, ki je kombinacija dolgo delujo-

čega oksikodona in naloksona. Opioidni agonist in antagonist sta v razmerju dva proti ena dokazano najučinkovitejša kombinacija (21, 26).

3.3.2 Botulinski toksin tip A

Botulinski toksin blokira periferno sproščanje acetilholina iz holinergičnih presinaptičnih živčnih končičev s cepljenjem proteina SNAP-25, ki je nujen za uspešno kopičenje in sproščanje acetilholina iz mešičkov živčnih končičev. To vodi do mišične denervacije in paralize. V kliničnih raziskavah za zdravljenje NB so proučevali odmerke botulinskega toksina od 50 do 200 enot (lokalna subkutana aplikacija v boleče mesto). Priporočilo za zdravljenje periferne NB je šibko. V meta-analizi (9) osnovani na rezultatih 4 kliničnih raziskav, so izračunali skupni NNT za botulinski toksin tipa A v primerjavi s placebom 1,9 (95% IZ 1.5 – 2.4).

3.4 OSTALA ZDRAVILA

Pri zdravljenju NB se uporabljajo tudi zdravila, za katera ni prepričljivih dokazov o učinkovitosti ali je moč priporočila zelo nizka. Uporabljajo se takrat, kadar so izkoriščeni vsi ostali načini lajšanja bolečine. Med takšna zdravila sodijo antiepileptiki, razen zgoraj omenjena pregabalin in gabapentin. To so karbamazepin, valproat, topiramid, lakozamid, zonisamid, lamotrigin, okskarbazepin - Preglednica 1. Karbamazepin ima med njimi posebno vlogo. Nadalje so podrobno opisani še kanabinoidi, ki so dokaj pogosto proučevani za zdravljenje nevropatske bolečine.

3.4.1 Karbamazepin

Karbamazepin je učinkovit pri zdravljenju nevralgije trovejnega živca, medtem ko dokazi o njegovi učinkovitosti pri nevropatski bolečini niso zadostni in je priporočilo o uporabi neopredeljeno (9). Priporočeni začetni odmerek za zdravljenje nevralgije trovejnega živca je od 200 do 400 mg dnevno in se povečuje, dokler bolečine ne izginejo (14), terapevtski dnevni odmerek je med 600 in 1200 mg na dan.

Karbamazepin zavira natrijeve kanale, zmanjša vzdražnost nevronov in širjenje ekscitacijskih impulzov (11). Kontraindiciran je pri atrioventrikularnem bloku, depresiji kostnega mozga, akutni intermitentni porfiriji in sočasnem zdravljenju z zaviralci MAO. Zaradi antiholinergičnega učinka je potrebna previdnost pri bolnikih z zvišanim očesnim tlakom. Je močan induktor encimske aktivnosti citokroma P450, glukoronil transferaze in epoksid hidrolaze. Zaradi tega je medsebojno delovanje karbamazepina z ostalimi zdravili

zelo pogosto (npr. peroralni kontraceptivi, antiagregacijska zdravila, kortikosteroidi, benzodiazepini, antipsihotiki, protivirusne učinkovine, ciklosporin, beta antagonisti, statini in drugi). Triciklični antidepresivi, fluoksetin, eritromicin, klaritromicin, flukonazol in metronidazol lahko zvečajo plazemsko koncentracijo karbamazepina, ker inhibirajo njegov metabolizem (27). Življenje ogrožajoči neželeni učinki so aplastična anemija, hepatotoksičnost, Stevens-Johnsonov sindrom in eritematozni lupulus. Pomembni neželeni učinki so: ataksija, slabost, levkopenija, trombocitopenija, hiponatriemija, tiki in izpuščaji (28).

3.4.2 Kanabinoidi

Kanabinoidi se vežejo na receptorje CB1 in CB2. Aktivacija CB1 receptorjev prepreči sproščanje vnetnih mediatorjev iz mastocitov, CB2 pa posredno stimulirajo opioidne receptorje μ , ki se nahajajo v bolečinskih poteh. Modulirajo sproščanje nevrotransmitorjev (GABA, glicin, glutamat). Kontraindicirani so pri bolnikih, ki imajo srčno žilne bolezni. Neželeni učinki so tahikardija in blaga hipotenzija (29). V eni klinični raziskavi so dokazali, da so majhni odmerki kanabinoidov v obliki inhalacij, ki še nimajo psihotropnega delovanja, učinkoviti za blaženje nevropatske bolečine (30). Po drugi strani pa je bilo v kliničnih raziskavah učinkovitosti kanabinoidov za nevropatsko bolečino najpogosteje proučevano zdravilo Sativex, ki je standardiziran ekstrakt konoplje (*Cannabis sativa*) in se aplicira na ustno sluznico. Od skupaj 9 kliničnih raziskav so učinkovitost tega ekstrakta pri nevropatski bolečini dokazali samo pri 2 raziskavah (9). Uporaba tega zdravila za zdravljenje NB se manj priporoča (šibko priporočilo), tudi zaradi neželenih učinkov, možne neustrezne rabe, zlorabe in dolgoročnih tveganj za mentalno zdravje, zlasti pri občutljivih posameznikih (9).

3.5 KOMBINACIJE ZDRAVIL

Čeprav se v praksi pogosto uporabljajo kombinacije zdravil, je število randomiziranih kontroliranih preskušanj malo ali si izsledki raziskav nasprotujejo. Kombinacija gabapentina in morfina ali tricikličnih antidepresivov v primerjavi z monoterapijo naj bi imela močnejše delovanje (9). Za olajšanje NB so bili potrebni manjši odmerki gabapentina v kombinaciji z opioidi in tramadolom (21). Kombinacija oksikodona in pregabalina v primerjavi z monoterapijo značilno izboljša kvaliteto življenja in za zmanjšanje bolečine so bili potrebni manjši odmerki zdravil (19). Kombinacija zdravil naj se uporabi takrat, kadar so bila zdravila prve in druge linije v monoterapiji nezadostna ali so bili neželeni učinki zdravil vzrok za prekinitve zdravljenja.

4 SKLEP

Pri zdravljenju odraslih bolnikov z NB se za prvo linijo zdravljenja priporoča analoge GABA (pregabalin in gabapentin), zaviralce prevzema serotonina in noradrenalina (duloksetin in venlafaksin) ali triciklični antidepresiv amitriptilin. Za drugo linijo zdravljenja se priporoča tramadol, za NB, ki je perifernega izvora, pa obliže s kapsaicinom ali lidokainom. Močne opioide (oksikodon in morfin) se zaradi večjega tveganja za zlorabo pri velikih odmerkih priporoča kot zdravilo tretje linije. Tudi botulinski toksin tip A je uvrščen v tretjo linijo zdravil. Dokazi o učinkovitosti zdravljenja s tapentadolom, ostalih antidepresivov in antikonvulzivov niso zadostni, zato je priporočilo o uporabi neopredeljeno. Uporaba kanabinoidov in valproata se zaenkrat ne priporoča. Zdravila za zdravljenje oz. lajšanje nevropatske bolečine izbere zdravnik na podlagi anamneze, diagnoze, fizičnega pregleda, oceni tveganja za odvisnost in tveganja za nastop in resnost neželenih učinkov zdravila za vsakega pacienta posebej. V pomoč so mu priporočila za zdravljenje z zdravili, ki imajo klinično dokazano delovanje. Poleg pravilno izbranega zdravila je pomembno ustrezno zdraviti spremljajoče bolezni, ki so lahko vzrok za NB.

5 LITERATURA

1. Koželj Rekanovič Z, Tušek Bunc K. Nevropatska bolečina ambulantni družinske medicine prikaz primerov. *Družinska medicina* 2014. Letnik 12. Supplement 5 November 2014. 8. mariborski kongres Zbornik predavanj; 59-67.
2. Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Pract Neurol* 2013; 13:292-307.
3. Stepanovič A. Bolnik z nevropatsko bolečino v ambulantni zdravniku družinske medicine. IX. Kokaljevi dnevi, 2009; 74-80.
4. Pražnikar A. Bolnik z nevropatsko bolečino v ambulantni zdravniku družinske medicine. VI. Kokaljevi dnevi; 2006; 60-7.
5. Zaletel M. Kronična bolečina v križu z nevropatično komponento XII. Kokaljevi dnevi, Laško, 13. 14. april 2012; 119-128.
6. Brix N. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 3:573-581.
7. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17:1113-23.
8. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J et al. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:S3-S14.



9. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14(2):162-73.
10. Kores Plesničar B. Depresija in bolečina. *Farm vestn* 2010; 66:59-61.
11. Toni J. Patofiziološki vidiki bolečine. *Farm vestn* 2012; 63:3-5.
12. Ansari Z. Evidence-based pharmacological management of chronic neuropathic pain. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2013; 2:229-36.
13. Premuš Marušič A. Sheme zdravljenja pri kronični bolečini in mehanizmi interakcij z analgetiki. *Farm vestn* 2012; 63:21-7. www.cbz.si, Dostop: 25.6.2016
15. Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled studies. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26(1):30-36.
16. Anderluh M. Pregled zdravilnih učinkovin za zdravljenje depresije. *Farm vest* 2010; 66:61-77.
17. Kerec Kos M. Zdravila za zdravljenje bolečine. *Farm vestn* 2012; 63:6-9.
18. Piano V, Schalkwijk A, Burgers J et al. Guidelines for neuropathic pain management in patients with cancer: European survey and comparison. *Pain Pract* 2013; 13:349-57.
19. Krčevski-Škvarč N, Godec M, Cesar-Komar M, Lahajnar, Čavlovič S et al. Usmeritve za uporabo opioidov pri bolnikih s kronično bolečino, ki ni posledica rakave bolezni. *Zdrav Vestn* 2007; 76:381-7.
20. Lahajnar Čavlovič S, Krčevski Škvarč N, Stepanovič A. Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Slovensko združenje za zdravljenje bolečine, maj 2015.
21. Hernja Rumpf T. Pravilna izbira opioida pri nevropatski bolečini. *Družinska medicina* 2014. Letnik 12. Supplement 5 November 2014. 8. mariborski kongres Zbornik predavanj; 68-74.
22. EMA. Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Qutenza 179 mg dermalni obliž. <http://www.ema.europa.eu/ema>. Dostop 24.6.2016.
23. Wagner T, Poole C, Roth-Daniek A. The capsaicin 8% patch for neuropathic pain in clinical practice: a retrospective analysis. *Pain Med* 2013; 14(8):1202-12.
24. Požlep G. Vloga topične terapije nevropatske bolečine IX. *Kokaljevi dnevi, Kranjska Gora, 3.,4. April 2009*; 81-85.
25. Plested M, Budhia S, Gabriel Z. Pregabalin, the lidocaine plaster and duloxetine in patients with refractory neuropathic pain: a systematic review. *BMC Neurology* 2010; 10:116.
26. Lowenstein O, Leyendecker P, Lux EA et al. Efficacy and safety of combined prolonged release oxycodone and naloxone in the management of moderate/ severe chronic non malignant pain: results of prospectively designed pooled analysis of two randomised, double blind clinical trials. *BMC Clin Pharmacol* 2010; 10:1-9.
27. Zabavnik V. Interakcije antiepileptičnih zdravil – klinični primer. *Farm vest* 2015; 66:42-48.
28. Štuhec M. Optimizacija zdravljenja z antiepileptičnimi zdravili glede na neželene učinke zdravil: kako pristopiti. *Farm vest* 2015; 66:28-34.
29. Ferjan I, Kržan M, Lipnik-Štangelj M et al. Farmakologija kanabinoidov. *Zdrav Vestn* 2015; 84:456-71.
30. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R et al. Low dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J pain* 2013; 14(2):136-148.59.