

Koanalgetika – správná volba a indikace

PharmDr. Jitka Rychlíčková^{1,2}

¹Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno

Do skupiny koanalgetik zahrnujeme antiepileptika a antidepresiva, v širším pojetí pak i další skupiny léčiv (lokální anestetika, bisfosfonáty, kalcitonin, myorelaxancia, kortikosteroidy, spasmolytika, benzodiazepiny). Dle žebříčku WHO mohou být kombinována se standardními analgetiky nebo použita samostatně v závislosti na etiologii bolesti.

Cílem textu je shrnutí faktorů správné volby koanalgetika. Prvním krokem bude určení etiologie bolesti – karbamazepin se jeví léčivem volby u neuropatií záchvatovitěho charakteru, pregabalin a gabapentin pak mohou být léčivem volby u bolestivé neuropatie včetně diabetické stejně jako tricyklická antidepresiva, jejichž použití ale bude off label. Při výběru léčiva je třeba zvažovat i profil nežádoucích účinků léčiv v kontextu komorbidit a věku pacienta. Nedílnou součástí výběru je také farmakokinetika, opět ve vztahu ke stavu eliminačních funkcí pacienta, a zhodnocení potenciálních lékových interakcí.

Klíčová slova: koanalgetika, neuropatická bolest, indikace, nežádoucí účinky, farmakokinetika.

Co-analgesics – the optimal choice and indication

Co-analgesics are a diverse group of drugs that includes anticonvulsants and antidepressants, and others (local anaesthetics, bisphosphonates, calcitonin, muscle relaxants, corticosteroids, spasmolytics, benzodiazepines). They can be used at any step of the WHO ladder alone or in combination with other analgesics.

Correct choice of co-analgesics is summarized in the following text. Determination of the pain etiology is the first step. Carbamazepin appears to be effective in paroxysmal neuropathic pain, pregabalin and gabapentin are drugs of choice in painful polyneuropathy, including diabetic neuropathic pain, tricyclic antidepressants can be used as well, but only as off label. In the second step, adverse drug reaction, pharmacokinetics, potential drug interaction and patient's age and comorbidities have to be considered.

Key words: co-analgesics, neuropathic pain, indication, adverse drug reaction, pharmacokinetics.

Prakt. lékař. 2015; 11(3): 93–95

Seznam zkratk

WHO – Světová zdravotnická organizace

SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

SSRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

GF – glomerulární filtrace

Analgetický žebříček

WHO specifikuje ve svém doporučení pro léčbu chronické bolesti několik skupin léčiv – neopiodní analgetika, kam zařazuje paracetamol a metamizol, nesteroidní antiflogistika, slabé opioidy (tramadol, dihydrokodein, kodein), silné opioidy (morfin, oxykodon, hydromorfon, fentanyl a buprenorfin) a koanalgetika. Ze schématu WHO (tabulka 1) je zřejmé, že koanalgetika představují léčiva, která lze kombinovat se všemi výše uvedenými skupinami analgetik, a to s cílem zvýšení jejich účinnosti při zachování bezpečnostního profilu.

Co patří mezi koanalgetika?

Na otázku, která léčiva považujeme za koanalgetika, není zcela jednoznačná odpověď. V širším smyslu lze za koanalgetika považovat například i bisfosfonáty. Jejich analgetický efekt při kostním metastatickém postižení je v praxi

Tabulka 1. Analgetický žebříček WHO pro léčbu bolesti

I. stupeň	II. stupeň	III. stupeň
NEOPIOIDNÍ NSAID koxiby paracetamol, metamizol	SLABÉ OPIOIDY kodein dihydrokodein tramadol + NEOPIOIDNÍ	SILNÉ OPIOIDY morfin fentanyl buprenorfin oxykodon hydromorfon + NEOPIOIDNÍ
+/- koanalgetika		

zcela standardně využívány. Dále pak centrální a periferní myorelaxancia (spasmy kosterního svalstva), kortikosteroidy (útlakové bolesti, zvýšení intrakraniálního tlaku, napětí pouzder orgánů), kalcitonin, benzodiazepiny, off label ketamin, lokální anestetika (nervové blokády, postherpetická neuralgie), spasmolytika (viscerální bolesti) atd.

V užším slova smyslu do skupiny koanalgetik patří antidepresiva, především tricyklická (amitriptylin, nortriptylin, imipramin, klomipramin), SNRI (duloxetin, venlafaxin), a antiepileptika (gabapentin, pregabalin, karbamazepin).

Primární indikací koanalgetik tedy není terapie bolesti a zároveň se tato léčiva v terapii bolesti používají v odlišných, zpravidla nižších, dávkách než v primárních indikacích.

Antikonvulziva

Pregabalin a gabapentin jsou považovány za léčiva první volby v terapii neuropatické bolesti – postherpetické neuropatie a bolestivé polyneuropatie, včetně diabetické (1–4). Obě léčiva mají podobný mechanismus účinku, inhibují vstup kalcia a následné uvolnění excitačních neurotransmiterů. Liší se ve své kinetice a efektivitě.

Gabapentin má saturabilní absorpci, se zvyšující se dávkou nenarůstají plazmatické koncentrace proporcionálně. Celková biologická dostupnost klesá z 60 % na 33 % v rozmezí dávek 900–3 600 mg (5). Po perorálním podání je maximální plazmatické koncentrace dosaženo průměrně po 3 hodinách. Pregabalin má lineární absorpci (absorpci 1. řádu) s maximem

plazmatické koncentrace v průběhu jedné hodiny a biologickou dostupnost přesahující 90% nezávisle na dávce (5).

Uvedené rozdíly v kinetice léčiv mohou být příčinou nižších potřebných dávek pregabalinu – pro řešení neuropatické bolesti se doporučuje gabapentin postupně titrovat až na 3 600 mg (1), pregabalin pak do 600 mg/den (1) (uvádí se i vyšší afinita pregabalinu k cílovým $\alpha 2\text{-}\delta$ podjednotkám napěťově řízených kalciových kanálů (6)). Vyšší efektivita pregabalinu může být spojena i s rychlejší titrací a rychlejším dosažením terapeutických dávek.

U obou léčiv je třeba myslet na úpravu dávek s ohledem na renální funkce – jsou vylučovány v nezměněné formě zejména ledvinami. Při jejich kumulaci v organismu se nejčastěji projevují sedace, závratě. Pregabalin je třeba redukovat při poklesu glomerulární filtrace pod 60 ml/min., gabapentin již při poklesu pod 80 ml/min.

Kombinaci obou léčiv lze považovat za duplicitní, cílové vazebné místo je shodné, otázkou zůstává poměr navázání jednotlivých léčiv v tomto místě s ohledem na rozdílnou afinitu a celkovou dávku.

Karbamazepin spadá mezi antiepileptika, strukturně se podobá tricyklickým antidepresivům (6, 7). Stabilizuje membránu interakcí s řadou iontových kanálů a receptorů, hlavním cílem je napěťově řízený sodíkový kanál.

Je léčivem první volby u neuropatické bolesti záchvatovitěho charakteru (vystřelující, bodavá bolest) – neuralgie trigeminu (2–4, 8), u ostatních typů neuropatické bolesti jsou výsledky randomizovaných klinických studií nekonzistentní (8), je až druhou či třetí volbou (3, 6).

Karbamazepin je extenzivně hepatálně metabolizován, vzniká aktivní metabolit, v nezměněné formě se močí vylučuje méně než 5 % (9). Není nutné myslet na úpravu dávky při renální insuficienci, má ale velký interakční potenciál z pohledu vlastního metabolismu (substrát cytochromu P450) i z pohledu vlivu na metabolismus jiných léčiv (induktor izoenzymů cytochromu P450, P-glykoproteinu).

Antidepresiva

Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti (1) zařazují tricyklická antidepresiva mezi tzv. víceúčelová adjuvantní analgetika, lze je tedy použít u většiny typů chronické bolesti jako adjuvancia k základní analgetické terapii dle WHO žebříčku (tabulka 1). Účinnost je randomizovanými klinickými studiemi ověřena u neuropatické bolesti – bolestivé polyneuropatie, včetně diabetické, a postherpetické neuropatie, zde jsou

doporučovány jako možností první volby vedle gabapentinu, pregabalinu (2–4, 8).

Tricyklická antidepresiva představují první generaci antidepresiv. Jejich receptorový profil je široký; nejširší z celé skupiny antidepresiv. Ovlivňují jednak zpětné vychytávání monoaminů (noradrenalinu, serotoninu), jednak působí antagonisticky na histaminových H_1 , muskarinových M_1 , adrenergických α a serotoninových 5-HT₂ receptorech, antagonismus na serotoninových 5-HT₁ je nepatrný (10). Již výše byla zmíněna strukturální příbuznost tricyklická a karbamazepinu. Otázkou tedy zůstává, jaký podíl na efektu tricyklická má blokáda sodíkových kanálů.

Jednotlivá léčiva této skupiny se pak vzájemně liší poměrem ovlivnění zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Z pohledu léčby bolesti je za účinnější považován amitriptylin a imipramin (2). Ovlivnění reuptake obou neurotransmiterů bude pravděpodobně i jedním z důvodů vyšší účinnosti SNRI venlafaxinu ve srovnání s SSRI (1). SNRI ev. SSRI jsou indikovány v případech zvýšených rizik terapie antidepresivy I. generace (1, 2).

Na základě receptorového profilu lze vysvětlit i nežádoucí účinky, potažmo kontraindikace, jednotlivých léčiv. Překážkou mohou být sedativní antihistaminové a anticholinergní efekty (nejen u geriatrických pacientů). Komplikovat mohou současnou terapii kognitivní, oftalmologické, antihypertenzivní, antiarytmiky atd.

Na úpravu dávky s ohledem na stav renálních funkcí je třeba myslet u duloxetinu a venlafaxinu. Duloxetin je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace < 30 ml/min.), venlafaxin by měl být redukován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, u pacientů s glomerulární filtrací mezi 30 a 70 ml/min. je doporučena opatrnost. Amitriptylin a nortriptylin se v nezměněné formě močí vylučují v méně než 2 % resp. 5 %, podobně nízké procento nezměněné formy je i u imipraminu a klomipraminu (9).

Zásady terapie koanalgetiky

Společnou, nikoli však jedinou, indikací výše uvedených koanalgetik je neuropatická bolest. Při hodnocení efektu koanalgetik je důležité si uvědomit, že nejvíce randomizovaných klinických studií se vztahuje k postherpetické neuropatické bolesti nebo bolestivé diabetické polyneuropatii (8). Kontrolovaných klinických studií zabývajících se centrální bolestí, neuralgií trigeminu, dalšími periferními neuropatickými bolestivými stavy a multietiologickou neuropatickou bolestí je menší počet (2). Pro tyto typy

bolesti tedy není jednoznačně stanovena terapie a doporučení jsou extrapolována z výsledků studií na jiné typy bolesti.

Pro jednotlivé skupiny bolestivých klinických syndromů jsou specifikovány léky 1. volby (nejčastěji tricyklická antidepresiva, antiepileptika), příp. 2. a 3. volby (slabé, silné opioidy, lokální anestetika atd.) (3). Neopioidní analgetika jsou u neuropatických bolestí zpravidla neúčinná (11). Naopak efektivní mohou být lokálně aplikovaná léčiva, ať už lokální anestetika, či kapsaicin.

Co se týká zásad farmakoterapie dle Klinického standardu pro farmakoterapii neuropatické bolesti (3), terapie by měla být zahajována na základě diagnózy syndromu neuropatické bolesti včetně stanovení jeho etiologie, a to u pacientů, kde intenzita bolesti je pacientem vnímána jako středně intenzivní, ovlivňující jeho kvalitu života či způsobující utrpení.

Terapie se zahajuje lékem 1. volby s přihlédnutím k etiologii bolesti a komorbiditám. Efektivita této terapie je ale nepredikovatelná, nástup účinku může být opožděný a časté mohou být nežádoucí účinky léčby (8).

Farmakoterapii je nutné stále přehodnocovat z pohledu účinnosti (dosáhnout dávek, u nichž lze již předpokládat efekt), na druhé straně přerušit neefektivní terapii (obrácenou titrací, kde je třeba). Pro přehlednost a racionalitu farmakoterapie je lepší se držet monoterapie s přehodnocením dávky a efektu a ev. detakcí neúčinné terapie, než současně nasadit více koanalgetik a v tomto souboru se pak pokoušet identifikovat skutečně účinné léčivo. Monoterapie nemusí být řešením pro všechny pacienty, k racionální kombinaci je však třeba se dopracovat postupně.

Zahájení terapie koanalgetiky by mělo být postupné, resp. vždy je třeba titrovat od nejnižších dávek (tabulka 2) do dosažení efektu. Ten by měl být zřejmý v průběhu několika týdnů. U tricyklických antidepresiv po 7–14 dnech, tj. dříve než účinek antidepresivní, zároveň i dávky jsou nižší než dávky antidepresivní.

Registrované indikace (12)

Pro terapii diabetické periferní neuropatické bolesti je v ČR registrován duloxetin (Cymbalta®), indikací neuralgie trigeminu a glossopharyngu a indikací diabetické neuropatie má karbamazepin (Biston®, Neurotop Retard® atd.). Pregabalin (Lyrica® atd.) a gabapentin (Neurontin® atd.) jsou registrovány pro terapii periferní neuropatické bolesti, pouze pregabalin má indikaci i pro centrální neuropatické bolesti. Amitriptylin (Amitriptylin-Slovakofarma®) ani nortriptylin

Tabulka 2. Doporučení pro terapii koanalgetiky (8, 12)

Léčivo	Počáteční dávka	Titrace	Max. denní dávka	Redukce při renální insuficienci	Registrovaná indikace terapie bolesti
amitriptylin	25 mg	během 5–6 dní na 150–200 mg/den	300 mg	ne	ne
nortriptylin	25 mg	každých 3–7 dní o 25 mg dle tolerance	150 mg	ne	ne
klomipramin	25 mg		150 mg	při GF < 20 ml/min. pomalejší titrace, nižší počáteční dávka	ano
venlafaxin	37,5 mg 1–2x denně	75 mg týdně	225 mg	při GF < 30 ml/min. redukce denní dávky o 50 %	ne
duloxetin	60 mg 1x denně	po týdnu na 60 mg/den	120 mg	při GF < 30 ml/min. kontraindikace	ano
karbamazepin	150 mg	u neuralgie trigeminu 300–900 mg/den	1 600 mg	při GF < 10 ml/min.	ano
gabapentin	900 mg	každé 2–3 dny o 300 mg/den	3 600 mg	ano	ano
pregabalin	50 mg 3x denně 75 mg 2x denně	během 3–7 dní na 300 mg/den; ev. po dalších 7 dnech na 600 mg	600 mg	ano	ano

(Nortrilen®) nejsou registrovány pro terapii bolesti. Klomipramin (Anafranil®) má ve svých indikacích uvedeny chronické bolestivé stavy v rámci komplexního terapeutického programu, imipramin (Melipramin®) pak určité typy chronické bolesti.

Koanalgetika – správná volba, správná indikace

Společnou indikací koanalgetik je neuropatická bolest. Karbamazepin bude první volbou u neuralgie trigeminu. U postherpetické neuropatie a bolestivé polyneuropatie, diabetické neuropatie budou lékem volby pregabalin a gabapentin, ev. tricyklická antidepresiva. Jako adjuvancia k běžným analgetikům (neopioidy, slabé a silné opioidy) lze využít antidepresiva i antiepileptika, ev. další skupiny léčiv uvedené v úvodu tohoto článku dle charakteru bolesti.

Správná volba léčiva se bude řídit etiologií bolesti, věkem a komorbiditami pacienta, stavem eliminačních funkcí pacienta a profilem nežádoucích účinků léčiva. Po nasazení je třeba

ba terapii přehodnocovat z pohledu účinnosti, správně titrovat dávky a ev. vysazovat léčiva, jejichž efekt nebyl dostatečný.

Literatura

1. Doležal T. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. Doporučený postup České společnosti pro studium a léčbu bolesti [online]. Prepracované vydání. 2009. [cit. 2015-02-26]. Dostupný z WWW: <http://www.pain.cz/home.php>
2. Attal N. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology 2006; 13: 1153–1169.
3. Bednařík J. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti, verze 1.0 [online]. 2011. [cit. 2015-02-26]. Dostupný z WWW: <www.czech-neuro.cz>
4. Neuropathic pain – pharmacological management: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE guidelines [CG173] [online]. 2013-11-01 [cit. 2015-02-26]. Dostupný na WWW: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>
5. Bockbrader HN. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. Clin Pharmacokinet 2010; 49(10): 661–669.
6. Vondráčková D. Farmakoterapie neuropatické bolesti. Klinická farmakologie a farmacie 2009; 23(4): 181–186.
7. Ambrósio AF. Mechanism of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024. Neurochemical Research 2002; 27(1/2): 121–130.

8. Dworkin RH. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. Pain 2007; 132: 237–251.

9. Ashley C, Currie A. The renal drug handbook. New York: Radcliffe Publishing Ltd 2004: 794 s.

10. Buschmann H, Christoph T, Friderichs E, Maul C, Sundermann B. Analgesics. From chemistry and pharmacology to clinical application. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 2002: 604 s.

11. Hegmonová E. Neuropatická bolest u onkologického pacienta. Onkologie 2012; 6(1): 12–17.

12. Micro-verze AISLP. 2015.1 pro MS Windows. Databáze AISLP. [cit. 2015-02-27].

Článek přijat redakcí: 5. 3. 2015
Článek přijat k publikaci: 17. 4. 2015

PharmDr. Jitka Rychlíčková

Oddělení klinické farmacie Nemocnice Na Bulovce
Budínova 67/2, 180 81 Praha 8
jitka.rychlickova@bulovka.cz