



Интегрисане академске студије медицине
Медицина бола – И15
Предавање – 8. наставна недеља, Модул 2

Ко-аналгетици (антидепресиви, антиепилептици), фармакотерапија неуропатског бола

Срђан Стефановић



Неуропатски бол

- “Бол изазван оштећењем или обољевањем соматосензитивног нервног система” (*International Association for the Study of Pain. IASP Taxonomy. 2017.*)
- Патолошки, углавном хроничан бол, упоран, мучан
- Удружен је са анксиозношћу, замором, несаницом и депресијом (“зачарани круг”)
- Значајно умањује дневно функционисање, социјалне активности, радну способност и свеукупни квалитет живота болесника



Неуропатски бол

- Настаје у одсуству било какве болне дражи
- Преваленца: 6,9-10 % у општој популацији широм света
- 25% болесника са ДМ, односно 35% оболелих од АИДС
- Први пут описан у 16. веку – каузалгија (“фантомски уд”)



Етиологија неуропатског бола

- Периферна неуропатија:
 - Трауматска, метаболичка, инфективна, генетска, токсична, исхемијска или компресивна етиологија
 - Дијабетесна НП, постхерпетична неуралгија, канцерски НП бол, НП удружена са хемиотерапијом, НП удружена са ХИВ инфекцијом, тригеминална неуралгија, итд.
- Централни НПБ:
 - Повреда кичмене мождине, акутни мождани удар, мултипла склероза



Симптоми НПБ

- Позитивни: парестезија, дизестезија, алодинија, хипералгезија, хиперпатија, “*anaesthesia dolorosa*”
- Негативни: смањење било ког осећаја због губитка сензитивне функције (истовремено постоје уз позитивне симптоме)
- Аутономни, моторни и други сензитивни поремећаји (мала или велика сензитивна нервна влакна)



The Special Interest Group on Neuropathic Pain (NeuPSIG) 2016.

- Могући НПБ: сумња на лезију или болест, а симптоми и физички знаци НПБ морају бити процењени и повезани са НП коришћењем валидираних скрининг инструмената/упитника (*LANSS, NPQ, DN4, painDETECT, ID Pain, StEP*)
- Вероватни НПБ: захтева и клинички преглед пацијента (специјалиста), са освртом на присуство негативних симптома
- Сигуран НПБ: обавезан је и објективан дијагностички тест за потврду оштећења или болести соматосензитивног нервног система



Лечење неуропатског бола

- Неизвесно, тешко, комплексно, прави изазов за лекара
- Често је недовољно ефикасно
- Мултидисциплинаран, индивидуализовани приступ
- Обавезна комбинација фармакотерапије и нефармаколошких мера



Лечење неуропатског бола

- Фармакотерапија – у случају вероватног или сигурног НПБ, заснована на етиологији НПБ
- Нефармаколошке мере (физикална терапија, когнитивна и бихејвиорална терапија, хирургија /неуростимулационе или аблативне процедуре, итд.



Фармакотерапија неуропатског бола

- НПБ не реагује добро на примену традиционалних аналгетика (парацетамол, НСАИЛ и опиоидни аналгетици)
- Избор лека зависи од карактеристика и потреба пацијента, карактеристика лека, али и карактеристика НПБ
- Између појединих лекова нема значајних разлика у ефикасности у зависности од етиологије НПБ, али има у безбедности



Фармакотерапија неуропатског бола

- Фармакотерапија показује најслабију ефикасност код неуропатије удружене са ХИВ инфекцијом, вероватно због посебно израженог плацебо ефекта
- Мањи ризик од плацебо ефекта имају: старији мушкарци, особе са већим интензитетом НПБ на почетку лечења и пацијенти са дужим трајањем НПБ



NeuPSIG препоруке (Мета-анализа 2015.)

Први терапијски избор:

- *SNRIs* (дулоксетин, венлафаксин)
- ТЦА (амитриптилин, нортриптилин, десипрамин)
- Антиепилептици - инхибитори волтаж-зависних *Ca* канала (габапентин, прегабалин)



NeuPSIG препоруке (Мета-анализа 2015.)

Други терапијски избор:

- 8% фластер са капсаицином
- 5% фластер са лидокаином
- Трамадол

Трећи терапијски избор:

- Снажни опиоидни аналгетици (морфин, фентанил и сл.)



Мета-анализа 2015.

- Већина студија - код пацијената са ДМ неуропатијом и ПХ неуралгијом
- 10% показаног заједничког ефекта последица је систематске грешке (*publication bias*)
- Изражен плацебо ефекат
- Генерално, показан је умерени ефекат лекова
- Подаци не указују да је један лек или група лекова ефикаснија од другог (друге)
- Већина студија је трајала 12 недеља или мање
- Подаци су ограничени на неканцерки НПБ код одраслих



SNRIs

- Инхибирају поновно преузимање серотонина и норадреналина
- ВНФК у мањим дозама (<150 mg) једино инхибира преузимање серотонина
- Доказана је ефикасност код ДМ неуропатије (мета-анализа 2015.: $NNT=6,4$)
- Мање су делотворни код ПХ неуралгије



Дозирање *SNRIs*

- Доза ДЛКС: 60-120 *mg/24h* (60*mg/12h*); 4 недеље
- Доза ВНФК: 150-225 *mg/d*; 4-6 недеља
- Титрирање дозе:
 - 30 *mg/d* → 60 *mg/d* (након 7 дана) → 60-120 *mg/ /24h* (ДЛКС)
 - 37,5 *mg* једном дневно или на 12 сати → повећавати за 75 *mg* на недељу дана → 150-225 *mg/ /24h* (ВНФК)



Нежељена дејства *SNRIs*

- Пораст ТА и аритмије (опрез код срчаних болесника)
- Мучнина је најчешће нежељено дејство ДЛКС (може се умањити применом мањих иницијалних доза)
- Анорексија код примене ДЛКС доводи до редукције ТТ, што може бити повољно код неких пацијената



Нежељена дејства *SNRIs*

- Венлафаксин има проконвулзивно дејство
- Старији пацијенти – “*start low go slow*”
- Физичка зависност (постепено укидање терапије)



ТЦА

- Инхибирају поновно преузимање норадреналина у спиналним синапсама
- Вероватно инхибирају и преузимање серотонина
- Инхибирају волтаж-зависне Na канале
- “Прљави лекови” – мултипле мете, плејотропни ефекти
- Неселективност доприноси ефикасности, али и повећава учесталост нежељених дејстава



Ефикасност ТЦА

- Аналгетске дозе су мање од доза које се користе у лечењу депресије
- Аналгезија - обично је потребно да прође 2-4 недеље (слично антидепресивном ефекту)
- Ефикасни су и код ДМ неуропатије и код ПХ неуралгије
- $NNT=3,6$ за АМТП (мета-анализа 2015.), сматра се да је ефикасност прецењена (мали број доживи комплетно ослобађање бола)



Дозирање ТЦА

- Иницијална доза је $10-25 \text{ mg}/24\text{h}$, увече пред спавање, па се онда додаје по 25mg сваких 3-7 дана
- Циљна доза је $25-100 \text{ mg}/24\text{h}$, а максимална $150 \text{ mg}/24\text{h}$
- Лечење обично траје 4-6 недеља, са укупно 2 недеље максималне толеришуће дозе



Нежељена дејства ТЦА

- Ортостатска хипотензија са тахикардијом, отежана ејакулација (***алфа1 адренергички рецептори***)
- Седација/поспаност, повећање апетита и ТТ (***X1 хистамински рецептори***)
- Опстипација, отежано мокрење, сувоћа уста и очију, замућење вида (поремећај акомодације), појачано знојење (***мускарински холинергички рецептори***)



Нежељена дејства ТЦА

- Код предозирања- кардиотоксичност, аритмије, манија, конвулзије
- НТРП и ДЗПР преферирају се код старијих пацијената и оних са ризиком од испољавања нежељених ефеката
- Због свих набројаних нажељених ефеката максимална дневна доза им је углавном ограничена на 100 *mg*



Антиепилептици (Габапентоиди)

- Селективно се везују се и инхибирају $\alpha 2\delta$ субјединицу волтаж-зависних Са канала на пресинаптичким мембранама, смањујући број канала у различитим деловима ЦНС
- *GABA* аналози, али не делује на њене рецепторе, нити се конвертују у *GABA* и не модулише њен транспорт и метаболизам
- Аналгетски, анксиолитички и антиконвулзивни ефекат



Антиепилептици (Габапентоиди)

- ПГБ је 2-4 пута јачи аналгетик од ГБП и брже почиње да делује
- Биорасположивост ГБП опада са порастом дозе (засићење *LAT1* транспортера у цревима)
- ГБП у облику таблете са продуженим ослобађањем АС (ГБП-енакабрил)
- Не метаболишу се у јетри, већ се неизмењени излучују преко бубрега



Ефикасност габапентоида

- Ефикасност је доказана код ДМ неуропатије и у лечењу ПХ неуралгије
- Мета анализа 2015.:
 - *NNT* (ПГБ)=7,7
 - *NNT* (ГБП)=7,2



Ефикасност габапентоида

- ПГБ је показао ефикасност и код мешовитог или неklasификованог пострауматског НПБ
- Кохранова мета-анализа 2019. (ПГБ):
 - $NNT= 7,2$
 - Докази за централни НПБ су неконзистентни
- Оба лека су минимално ефикасни или неефикасни код ХИВ неуропатије, канцерског и других врста НПБ



Ефикасност габапентоида

- Изводи из закључака две Кохранове мета-анализе (ПГБ 2019. и ГБП 2017.):
 - *»Неки пацијенти ће имати значајне користи од лечења ПГБ-ом; више њих ће имати умерене користи, али многи неће имати било какве користи или ће прекинути лечење»*
 - *»Више од половине пацијената лечених ГБП-ом неће доживети значајно ублажавање бола, али може искусити нежељене реакције»*



Дозирање прегабалина

- Титрирање дозе је једноставније него код ГБП због ужег терпијског опсега (150-600 *mg*)
- Обично се почиње са укупном дневном дозом од 150 *mg* подељеном у 2-3 појединачне једнаке дозе
- У случају неуспеха (што се углавном и дешава) укупна дневна доза се повећава на 300 *mg* након 7-14 дана, а затим “по потреби” постепено (150 *mg* на 3-7 дана) до максималних 600 *mg* дневно
- Терапија обично траје 4 недеље



Дозирање габапентина

- Иницијална доза – 300 mg/дневно , а затим постепено титрирање (300 mg/дневно на свака 2-3 дана) до оптималне дозе од $1800\text{-}3600 \text{ mg/дневно}$
- Укупна дневна доза не сме прећи 1800 mg након прве недеље лечења, 2400 mg на крају друге, односно 3600 mg на крају треће недеље терапије
- Укупна доза се обично даје у 3 једнаке појединачне дозе
- Трајање терапије је обично 5-10 недеља, уз најмање 2 недеље коришћења максималне толеришуће дозе



Нежељена дејства габапентоида

- Дозно-зависна и реверзибилна
- Најчешће: поспаност, вртоглавица, атаксија, замор, сува уста
- Периферни отоци и повећање ТТ су разлог ограничења њихове примене
- Ризик од суицидалних мисли и понашања
- Смањење дозе код болесника са ХБИ
- Старе особе – нижа иницијална доза и спорије титрирање



Топикална терапија (капсаицин и лидокаин)

- КПС је агониста ванилоидног рецептора *TRPV-1*, који након дуже изложености доводи до десензитизације овог рецептора и парадоксног аналгетског ефекта
- Приликом понављане апликације КПС може довести до реверзибилне дегенерације нервних завршетака
- ЛДК локални анестетик (блокатор *Na* канала)



Топикална терапија (капсаицин и лидокаин)

- Предности:
 - Смањена системска изложеност леку
 - Мања могућност интеракција
 - Мања учесталост нежељених ефеката
- Зато могу бити први избор у лечењу старијих пацијената са НПБ
- Посебно су корисни за лечење локалног НПБ (ПХ неуралгија)



Топикална терапија (капсаицин и лидокаин)

- Један 8% КПС фластер умањује бол током 12 недеља, али је сама апликација веома болна
- Безбедносни профил КПС код дуготрајне и понављане примене није установљен
- Фластери са ЛДК оптимално се користе током 2-4 недеље
- Системска апсорпција је минимална у одсуству обољења јетре
- Кожне нежељене реакција на месту апликације ЛДК фластера



Трамадол

- Благи до умерени агониста μ опиоидних рецептора
- Блокира поновно преузимање серотонина и норадреналина
- Рацемат, има активан метаболит (О-дезметилтрамадол)
- Варијације ефекта услед генетског полиморфизма ЦИП 2Д6 и интеракција



Трамадол

- NNT=4,7 (мета-анализа 2015., осредњи квалитет доказа)
- Неки водичи га препоручују само као акутну, краткотрајну “спашавајућу терапију”
- Иницијална доза: 50-100 *mg/дневно*
- Титрирање дозе: повећање за 50-100 *mg/дневно* на сваких 3-7 дана, до максималне дозе од 400 *mg/дневно*
- Оптимална доза: 200-400 *mg/дневно*
- Трајање лечења - 4 недеље



Трамадол

- Употреба му је ограничена склоношћу ка злоупотреби (иако је мања у односу на снажне опиоидне аналгетике)
- Не примењивати га код пацијената са историјом злоупотребе психоактивних супстанци
- Конфузија је главно нежељено дејство
- Контраиндикуван код епилепсије



Снажни агонисти μ опиоидних рецептора

- Морфин, хидроморфон, фентанил, оксикодон
- Недовољно ефикасни, склоност ка стварању зависности и злоупотребе, озбиљна нежељена дејства, могућност предозирања са смртним исходом
- С обзиром да не постоји бол који нимало не реагује на примену опиоидних аналгетика, могу се применити у случају неуспеха претходног лечења



Остали лекови

- Генерално, за сада нема доказа о ефикасности у лечењу НПБ
- Карбамазепин и окскарбазепин индиковани су само у лечењу тригеминалне неуралгије, где показују знатно већу ефикасност у односу на друге лекове
- Тапентадол:
 - Благи до умерени агониста μ опиоидних рецептора + блокира поновно преузимање норадреналина
 - “Новији лек који обећава”



Остали лекови

- Канабиноиди (природни или синтетички *THC*, оромукозни спреј *THC/CBD*):
 - Неки водичи их сврставају као III терапијску линију
 - Ипак, показано је да потенцијално штетни ефекти превазилазе терапијску корист*
 - Поспаност, вртоглавица, конфузија, сува уста и др.
 - Нису показали разлику у односу на плацебо у смислу побољшања квалитета живота*
 - Контраиндиковани код кардиолошких и психијатријских поремећаја

**Кохранова мета-анализа 2018.*



Остали лекови

- Ботулински токсин тип А:
 - Понављана локална ињекција неуротоксина током 6 месеци, одобрена за лечење поремећаја изазваних спазмом скелетних мишића
 - Неколико студија је показало ефикасност супкутане ињекције код ПХ неуралгије, ДМ неуропатије и тригеминалне неуралгије
 - $NNT=1,9$ vs. плацебо, али су докази неубедљиви због малог броја студија