

29

**KLINICKÝ STANDARD
PRO FARMAKOTERAPII
NEUROPATICKÉ BOLESTI**

ODBORNÁ ČÁST

ČERVEN 2011

Osnova

1	Lexikon klinického standardu	4
1.1	Metodické pojmy	4
1.2	Odborné pojmy	5
2	Základní informace o klinickém standardu	7
2.1	Zařazení klinického standardu	7
2.2	Zdůvodnění vývoje klinického standardu	7
2.3	Způsob vývoje klinického standardu.....	7
3	Vymezení klinického standardu.....	10
3.1	Vymezení klinického stavu	10
3.2	Vymezení procesu péče	14
3.3	Blokové schéma procesu péče.....	15
4	Kvalifikační a technické požadavky na poskytovatele	16
4.1	Kvalifikace instituce poskytovatele a jejích oddělení.....	16
4.2	Technické požadavky	16
4.3	Personální kvalifikační požadavky	16
5	Popis nemoci a její začátek	18
5.1	Definice nemoci	18
5.2	Rizika, příčiny a prevence onemocnění	19
6	Proces péče.....	20
6.1	Klinický obraz při vzniku onemocnění	20
6.2	Diagnostika a diferenciální diagnostika	20
6.3	Základní léčba.....	23
6.4	Výstup procesu péče	23
7	Statistické informace	27
7.1	Epidemiologické informace a ekonomické aspekty klinického standardu	27
8	Informace určené pro pacienty.....	30
8.1	Definice a popis onemocnění.....	30
8.2	Dostupné typy péče a jak fungují	30
8.3	Jak působí léky a jaké jsou jejich vedlejší účinky	31
8.4	Vysvětlení, z jakých důvodů může být léčba měněna.....	31
8.5	Očekávaný výsledek léčby.....	31
8.6	Doporučení otázek, které má pacient klást ošetřujícímu lékaři	31
8.7	Kontakty na odborná pracoviště	32
9	Přehled doporučení	33
10	Odkazy na literaturu.....	37
10.1	Platné legislativní normy České republiky:	37
10.2	Odborné literární odkazy, zahraničí:	37
10.3	Odborné literární odkazy prací autorů klinického standardu:	43
11	Přílohy	45

Vývojové týmy

Standard byl vyvíjen členy České neurologické společnosti ČLS JEP ve spolupráci s dalšími odborníky Společnosti pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP a dalších zainteresovaných odborných společností, za metodické pomoci a vedení pracovníků Národního referenčního centra a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity a s podporou projektu Interní grantové agentury MZ ČR (IGA, č. 10650-3).

Autorský tým		
Hlavní autor	prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.	NMS ČNS ČLS JEP, ČNS ČLS JEP
Spoluautoři	prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.	ČNS ČLS JEP, NMS, neurofarmakologická sekce ČNS ČLS JEP
	prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc.	Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP
	doc. MUDr. Otakar Keller, CSc.	ČNS ČLS JEP
Garant standardu	prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.	NMS ČNS ČLS JEP a ČNS ČLS JEP
Konzultanti	prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc.	Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP
	MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.	NMS ČNS ČLS JEP

Oponentní tým		
Oponent 1	MUDr. Jan Lejčko	Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP
Oponent 2	MUDr. Jiří Kozák, Ph.D.	Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP

Interní garant	Bc. Martina Pátá	Národní referenční centrum
----------------	------------------	----------------------------

Prohlášení o účelu, autorských právech a podmínkách distribuce klinického standardu

Dokument byl vytvářen jako doporučení vycházející z nejnovějších vědeckých poznatků a s cílem podpořit zvyšování kvality péče. Svojí povahou a způsobem formulace není vhodné jej používat jako právně závazný dokument, protože se zabývá problematikou přirozeně variabilní s výskytem četných výjimek.

Klinický standard je předmětem autorských práv dle Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) v platném znění. Souhlas s používáním a šířením souvisejících dokumentů o klinickém standardu je upraven dohodou mezi autorským kolektivem a Národním referenčním centrem.

Klinický standard byl vytvořen s podporou projektu Interní grantové agentury MZ ČR (IGA, č. 10650-3).

1 LEXIKON KLINICKÉHO STANDARDU

1.1 METODICKÉ POJMY

Zkratka	Název	Výklad pojmu
	Autor klinického standardu (viz kap. VÝVOJOVÉ TÝMY)	Zajišťuje zpracování podstatné části dokumentu KS, spolupracuje při tom s interním garantem a operátorem KS.
	Autorský kolektiv (viz kap. VÝVOJOVÉ TÝMY)	Autorský kolektiv je reprezentován všemi odborníky, kteří se podílejí na vývoji klinického standardu, a to bez rozdílu, zda jsou v roli hlavního autora, dalších autorů, oponentů, konzultantů, event. interního garanta NRC. Jedinou podmínkou je to, aby tyto odborníci byli formálně nominováni do daných rolí odborníky společnostmi. Toto nepredikuje autorství jakýchkoliv publikací odvozených od klinického standardu (např. odborníky společnostmi); pouze NRC, pokud bude samo uveřejňovat daný KS, uvede všechny členy Autorského kolektivu jako AUTORY.
	Autorský obor (viz kap. ZAŘAZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Udává odbornost hlavního autora dle číselníku autorských odborností Seznamu výkonů.
	Doplňující chorobné stavy (viz kap. VYMEZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Představují další chorobné stavy, které mohou souviset s klinickým stavem, který je součástí klinického standardu a jsou zmiňovány v dokumentu klinického standardu, například jako komplikace nebo časté a významné komorbidity. Jsou popsány kódem a názvem diagnózy dle MKN–10.
	Garant klinického standardu (viz kap. VÝVOJOVÉ TÝMY)	Garantuje aktuálnost obsahu KS (po celou dobu až do doby plánované aktualizace).
	Incidence a incidence na 100 tis. obyvatel (viz kap. EPIDEMIOLOGICKÉ INFORMACE A EKONOMICKÉ ASPEKTY KLINICKÉHO STANDARDU)	Incidence – počet nově vzniklých případů dané nemoci ve vybrané populaci za určité časové období. Incidence je obvykle dávana do poměru k velikosti exponované populace ve studovaném období, např. jako roční incidence nově hlášených zhoubných nádorů na 100 000 obyvatel ČR.
IG	Interní garant klinického standardu	Lékař, případně jiný odborný zdravotnický pracovník, školený v problematice vývoje KS, zajišťuje primární kontakt s navrhovatelem a autory, plánuje a koordinuje proces vývoje individuálního KS, iniciuje změny plánu v případě jeho neplnění, koordinuje proces vývoje individuálního KS, zajišťuje některé rešerše a části dokumentu, konkrétně části týkající se ukazatelů kvality a ekonomických aspektů. Spolupracuje s autory, oponenty a konzultanty na odborné úrovni.
KS	Klinický standard ^{NRC}	Klinický doporučený postup doplněný dle metodiky NRC o měřitelná kritéria a ukazatele kvality a efektivity péče, ekonomické aspekty a stať určenou pro pacienty. Výraz je používán výhradně v rámci metodik NRC.
	Konzultant klinického standardu (viz kap. VÝVOJOVÉ TÝMY)	Zastupuje obor s menším podílem na vývoji KS, poskytuje autorovi informace pro zpracování specifických částí dokumentu.
	Navrhovatel klinického standardu (viz kap. ZAŘAZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Navrhuje téma KS, poskytuje základní strukturované informace o svém návrhu prostřednictvím Registru Národní sady standardů zdravotních služeb.
	Obory, kterých se klinický standard týká (viz kap. VYMEZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Obory, kterých se týká především hlavní proces dokumentu, dle číselníku autorských oborů Seznamu výkonů.
	Operátor klinického standardu (viz kap. ZÁKLADNÍ INFORMACE KLINICKÉHO STANDARDU)	Odborník školený v procesu a metodice vývoje NRC, koordinuje proces vývoje především v rámci sběru základních informací o klinickém standardu s využitím Registru Národní sady standardů zdravotních služeb a zpracovává některé části dokumentu, konkrétně vývojový diagram hlavního procesu KS.
	Oponent klinického standardu (viz kap. VÝVOJOVÉ TÝMY)	Provádí odbornou oponenturu KS, zastupuje pokud možno jiné obory, kterých se KS také týká.

Zkratka	Název	Výklad pojmu
	Ostatní výkony (viz kap. VYMEZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Představují jiné výkony, které mívají také vztah k chorobnému stavu, někdy se používají, ale méně často než základní výkony, nebo jsou z klinického hlediska méně významné. Tyto výkony MUSÍ být zmíněny v textu dokumentu klinického standardu. Výkony jsou vymezeny kódem a názvem dle Seznamu výkonů.
	Prevence primární (viz kap. PRIMÁRNÍ PREVENCE)	Souhrn činností, které mají za cíl zabránit vzniku onemocnění. Princip spočívá v ovlivňování rizikových faktorů vedoucích ke změně incidence onemocnění.
	Prevence sekundární (viz kap. SEKUNDÁRNÍ PREVENCE)	Souhrn činností, které vedou k včasnému rozpoznání (příp. i vyhledání) onemocnění, které již vzniklo a jeho léčba. Cílem je detekce presymptomatických stádií onemocnění, neboť léčba zahájená v časnějším stádiu nemoci je účinnější a vede k lepší prognóze.
	Prevence terciární (viz kap. PREVENCE RECIDIVY STAVU)	Souhrn činností zaměřený proti vzniku komplikací již diagnostikovaného a léčeného onemocnění, s cílem zabránit jeho opakování a progresi.
Registr NSSZS	Registr Národní sady standardů zdravotních služeb (viz kap. ZÁKLADNÍ INFORMACE O KLINICKÉM STANDARDU)	Webová aplikace na http://kvalita.nrc.cz/standardy/ , sloužící k záznamu administrativních dat KS: registraci návrhu KS, registraci spolupracujících osob, evidenci všech stavů KS (převzetí návrhu KS od navrhovatele, rozpracované návrhy KS, schválené návrhy KS, definitivně ukončené KS).
	Spolupracující obory (viz kap. ZAŘAZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Udávají odbornosti ostatních členů autorského týmu a oponentního týmu, dle číselníku autorských odborností Seznamu výkonů.
	Technologický klinický standard ^{NRC} (viz kap. VYMEZENÍ KLINICKÉHO STAVU)	Popisuje pouze dílčí problém chorobného stavu, jeho diagnostiky nebo léčby.
	Určující výkony (viz kap. VYMEZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Představují výkony, které přímo vymezují daný klinický stav (platí především u klinických standardů typu „technologický standard“ – TS). Výkony jsou vymezeny kódem a názvem dle Seznamu výkonů.
	Vědecké ověření standardu (viz kap. VĚDECKÉ OVĚŘENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	V rámci dokumentu klinického standardu se jedná o určení, které uvádí: Stávající stav – jaké metody vědeckého ověřování autorský tým používal, zda přebíral vědecké důkazy z jiných klinických doporučených postupů, z literatury, nebo sám realizoval vědecké práce za tímto účelem; zda existuje vazba na vědeckou průkaznost z prací prováděných za účelem zhodnocení klinického standardu. Navrhované řešení – v případě, že se autorský tým domnívá, že vědecké dokazování vydaných doporučení u klinického standardu může být do budoucna vylepšeno, uvede zde navrhovaný způsob (např. doporučení k doplnění vědecké průkaznosti konkrétními studii v budoucnu, návrh grantu atd.).
	Základní určující chorobné stavy (viz kap. VYMEZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Představují chorobné stavy, které přímo vymezují klinický stav, který je předmětem klinického standardu. Jsou popsány kódem a názvem diagnózy dle MKN–10.
	Základní výkony (viz kap. VYMEZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU)	Představují významné výkony nebo skupiny výkonů, které se v rámci daného klinického stavu často provádějí, ale přímo jej neurčují (nepoužívají se vždy nebo se používají i u jiných klinických stavů). Tyto výkony MUSÍ být zmíněny v textu dokumentu klinického standardu. Jsou vymezeny kódem a názvem dle Seznamu výkonů.

1.2 ODBORNÉ POJMY

Zkratka	Název	Výklad pojmu
ATC (klasifikace)	Anatomicko-terapeuticko-chemická (klasifikace)	Mezinárodní klasifikace léčiv
CoVAS	Komputerizovaná varianta vizuální analogové škály	Metoda umožňující registraci a kvantifikaci subjektivní percepce bolesti testovaným subjektem v čase
ČLS JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně	

Zkratka	Název	Výklad pojmu
ČNS	Česká neurologická společnost	
DN4	Douleur Neuropathique en 4 questions	Screeningový test pro diagnostiku neuropatické bolesti
EFIC	The European Federation of IASP chapters	Evropská federace 34 národních společností sdružených v IASP chapters
EFNS	Evropská federace neurologických společností	Federace sdružující národní neurologické odborné společnosti
fMR	Funkční magnetická rezonance	Funkční zobrazovací metoda
HIV	Lidský virus syndromu imunodeficiency	Název viru
CHEPs	Contact-heat evoked potentials	Elektrofyzilogická metoda určená k testování tenkých nervových vláken pomocí termických podnětů s rychlou změnou teploty
IASP	The International Association for the Study of Pain	Mezinárodní asociace pro studium bolesti
IENFD	Intraepidermální hustota nervových vláken („IntraEpidermal Nerve Fiber Density“)	Parametr kožní biopsie představující kvantifikaci nervových vláken typu C v epidermis
JIP	Jednotka intenzivní péče	-
LANSS	The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale	Screeningový test pro diagnostiku neuropatické bolesti
LEPs	Laserem evokované potenciály	Elektrofyzilogická metoda určená k testování tenkých nervových vláken pomocí laseru
NB	Neuropatická bolest	
NDRI	Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor	Léková skupina
NeuPSIG	The Special Interest Group on Neuropathic Pain	Speciální zájmová skupina pro neuropatickou bolest v rámci IASP
NPQ	Neuropathic Pain Questionnaire	Screeningový test pro diagnostiku neuropatické bolesti
PET	Pozitronová emisní tomografie	Funkční zobrazovací metoda
QST	Kvantitativní senzitivní testy	Skupinové označení diagnostických testů
SF-36	„Short-Form Health Survey“	Dotazníkový nástroj používaný k hodnocení kvality života a obsahující 36 položek
s-LANSS	Zkrácená varianta LANSS	Screeningový test pro diagnostiku neuropatické bolesti
SNRI	Inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu a noradrenalinu	Skupinové označení léků pro léčbu neuropatické bolesti
SNRI	Serotonine noradrenaline reuptake inhibitors	Léková skupina
SSLB	Společnost pro studium a léčbu bolesti	
S-W filamenta:	Semmes-Weinsteinova filamenta	Vlákna standardní tloušťky určená k semikvantitativnímu testování kožního dotyku
TCA	Tricyklická antidepresiva	Skupinové označení léků pro léčbu deprese a neuropatické bolesti
TSA	Thermal Sensory Analyser	Diagnostický systém k diagnostice termické citlivosti
VSA	Vibratory Sensory Analyser	Diagnostický systém k diagnostice vibrační citlivosti

2 ZÁKLADNÍ INFORMACE O KLINICKÉM STANDARDU

2.1 ZAŘAZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU

Kód a název klinického standardu	TKNEU0029 – Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti
Typ klinického standardu	Technologický klinický standard
Autorský obor	209 – Neurologie
Spolupracující autorské obory	708 – Anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicína 710 – Paliativní medicína a léčba bolesti ¹

2.2 ZDŮVODNĚNÍ VÝVOJE KLINICKÉHO STANDARDU

Podle vyhlášení IFIC (The European Federation of International Association for the Study of Pain) je „bolest významným zdravotním problémem v Evropě“. Zatímco akutní bolest může být považována za symptom onemocnění či poranění, chronická bolest představuje specifický zdravotní problém, onemocnění „sui generis“ (citace Deklarace EFIC). Právě neuropatická bolest představuje velmi často refrakterní formu chronické bolesti.

Farmakoterapie neuropatické bolesti je i v současnosti neuspokojivá; signifikantní úlevy dosáhne pomocí farmakoterapie méně než polovina nemocných (Dworkin et al. 2003, Finnerup et al., 2005, Attal et al., 2006). Jednotlivá doporučení zabývající se problematikou farmakoterapie neuropatické bolesti nejsou jednotná v názoru na optimální postup, což může být způsobeno heterogenitou syndromu neuropatické bolesti počínaje jeho definicí a diagnostikou, přes strategii léčby zaměřené na etiologii nebo mechanismus neuropatické bolesti, až po vyhodnocení výsledků jednotlivých studií a jejich chybění u určitých typů neuropatické bolesti.

Podle epidemiologických studií dosahuje prevalence neuropatické bolesti 6–8 % v populaci (Torrance et al. 2006, Bouhassira et al. 2008), a proto její farmakoterapie představuje kromě medicínského aspektu rovněž významný socioekonomický problém.

Vyvíjený standard chce dosáhnout zlepšení farmakoterapie neuropatické bolesti:

- sjednocením definice, charakteristik a diagnostiky neuropatické bolesti,
- stanovením optimálního postupu farmakoterapie neuropatické bolesti s přihlédnutím k její etiologii, mechanismům a ekonomickým aspektům.

2.3 ZPŮSOB VÝVOJE KLINICKÉHO STANDARDU

Standard byl vyvíjen členy České neurologické společnosti ČLS JEP ve spolupráci s dalšími odborníky Společnosti pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP a dalších zainteresovaných odborných společností, za metodické pomoci a vedení pracovníků Národního referenčního centra a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity a s podporou projektu Interní grantové agentury MZ ČR (IGA, č. 10650-3).

Doporučená doba účinnosti klinického standardu

Dva roky. Za sledování aktuálnosti KS je po dobu této účinnosti odpovědný jeho garant KS prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.

¹ K 1. 1. 2011 vejde v účinnost vyhláška č. 361/2010 Sb., kterou se rozdělí nastavbový obor paliativní medicína a léčba bolesti na dva obory – paliativní medicína a algeziologie. V souvislosti s tím lze očekávat zavedení oboru algeziologie do číselníku zdravotních pojišťoven.

2.3.1 VĚDECKÉ OVĚŘENÍ KLINICKÉHO STANDARDU

Autorský tým provedl výběr vhodných „vzorových“ zahraničních klinických doporučených postupů a využili jejich „major recommendations“ jako základ pro adaptaci tohoto KS do českých podmínek. Jako základ byly použity:

- Doporučení EFNS pro farmakoterapii neuropatické bolesti (Attal et al., 2010);
- Doporučení Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG), součásti The International Association for the Study of Pain (IASP) pro farmakoterapii neuropatické bolesti (Dworkin et al., 2007);
- Doporučení EFNS pro hodnocení neuropatické bolesti (Cruccu et al., 2010);
- Doporučení The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) pro farmakoterapii neuropatické bolesti nespecialisty (NICE, 2010).

Dále byly použity vědecké důkazy z dalších doporučení, metaanalýz publikovaných v Cochrane Library a odborných periodických, jednotlivých studií a přehledných článků a přihlédnuto bylo k dosavadní klinické praxi v ČR v oblasti farmakoterapie neuropatické bolesti a jejímu organizačnímu, ekonomickému a legislativnímu rámci.

2.3.2 KLASIFIKACE VYDANÝCH DOPORUČENÍ

Ke klasifikaci vydaných doporučení terapeutických intervencí byl použit systém doporučený EFNS Task Force [Brainin et al., 2004] s modifikací dle SIGN.

Klasifikace průkaznosti studií (kvalita důkazu)

Třída I	<p>Prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná klinická studie s dostatečným počtem pacientů se skrytým hodnocením cílového parametru (outcome) provedená v reprezentativním vzorku populace nebo systematická analýza (review) prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií se skrytým hodnocením cílového parametru v reprezentativní populaci.</p> <p>Požadavky vyžadované u provedených studií: (a) skrytá randomizace (b) jasná definice primárního cíle (outcome) (c) jasná definice vylučujících a vstupních kritérií (d) přihlédnutí ke ztrátám (dropouts) a výměnám mezi skupinami (crossovers) včetně nízkého počtu takto postižených případů, který by snížil potenciál pro zkreslení (bias) (e) základní charakteristiky porovnaných souborů jsou uvedeny, přibližně ekvivalentní nebo jsou případně rozdíly adekvátně statisticky korigovány</p>
Třída II	<p>Prospektivní kohortová párovaná studie v reprezentativní populaci se skrytým hodnocením cílového parametru, které splňují požadavky a–e nebo randomizované, kontrolované studie v reprezentativní populaci, které nesplňují kritéria a–e.</p>
Třída III	<p>Všechny další kontrolované studie (včetně dobře definovaných kontrol přirozeného průběhu či pacientů sloužících jako vlastní kontroly) v reprezentativní populaci, kde hodnocení cílového parametru je nezávislé na léčbě pacienta.</p>
Třída IV	<p>Průkaz z nekontrolovaných studií, případových studií či názoru expertů.</p>

Klasifikace doporučení (síla doporučení)

Úroveň A	(zhodnocené jako efektivní, neefektivní či škodlivý postup) vyžaduje nejméně jednu přesvědčivou studii třídy I nebo dvě konzistentní a přesvědčivé studie třídy II
Úroveň B	(pravděpodobně efektivní, neefektivní či škodlivý postup) vyžaduje nejméně jednu přesvědčivou studii třídy II nebo přesvědčivý průkaz pomocí studií třídy III
Úroveň C	(možná efektivní, neefektivní nebo škodlivý postup) vyžaduje nejméně dvě přesvědčivé studie třídy III
Úroveň D*	úroveň správné klinické praxe „Good practice point“: průkaz třídy IV

* modifikováno dle SIGN, 2002.

3 VYMEZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU

3.1 VYMEZENÍ KLINICKÉHO STAVU

Obory, kterých se klinický standard týká

Hlavní obory: 209 – Neurologie, 708 – Anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicína, 710 – Paliativní medicína a léčba bolesti, XXX – Algeziologie²

Ostatní obory: 001 – Všeobecný praktický lékař, 101 – Vnitřní lékařství – interna, 103 – Diabetologie

Oblasti péče, kterých se klinický standard týká

Léčba chronických stavů ambulantní a lůžková standardní.

Skupina pacientů, kterých se klinický standard týká

Pacienti s klinickým syndromem neuropatické bolesti (NB), včetně bolesti smíšené s neuropatickou komponentou. Tento syndrom není samostatně definován v systému MKN–10, avšak doprovází řadu definovaných diagnóz. Definice NB je uvedena v kap. [5.1 DEFINICE NEMOCI, STR. 18](#).

Vymezující klinické klasifikace

Diagnózy

Přehled klinických diagnóz provázených syndromem neuropatické bolesti je uveden v tab. 1.

Tab. 1 Přehled klinických diagnóz provázených syndromem neuropatické bolesti*

Kód MKN–10	Název MKN–10	Poznámka (alternativní kódování, upřesnění)
Syndrom periferní neuropatické bolesti		
G50.0	Neuralgie trojklaného nervu	
G52.1	Poruchy jazykohltanového nervu – nervi glossopharyngei	Glossofaryngeální neuralgie
G53.0 B02.2	Neuralgie po herpes zoster	Ganglionitis geniculata (G53.0) Neuralgie trojklaného nervu (G53.0) Polyneuropatie (G63.0)
G54.0	Poruchy pažní pleteně – brachiálního plexu	Neuritida brachiální NS (M54.1)
G54.5	Neuralgická amyotrofie (Parsonageův-Aldrenův-Turnerův syndrom)	
G54.1	Poruchy bederní a křížové pleteně – lumbosakrálního plexu	Neuritida lumbosakrální NS (M54.1)
G54.6	Fantomový končetinový bolestivý syndrom	
G56.0	Syndrom karpálního tunelu	
M89.0	Algoneurodystrofie	Komplexní regionální bolestivý syndrom I (Sudeckova atrofie, Dystrofie reflexně sympatická)
G56.4	Kauzalgie	Komplexní regionální bolestivý syndrom II
G57.1	Meralgie parestetická	Syndrom kožního nervu stehna – nervi cutanei femoris lateralis

² K 1. 1. 2011 vejde v účinnost vyhláška č. 361/2010 Sb., kterou se rozdělí nástavbový obor paliativní medicína a léčba bolesti na dva obory – paliativní medicína a algeziologie. V souvislosti s tím lze očekávat zavedení oboru algeziologie do číselníku zdravotních pojišťoven.

Kód MKN–10	Název MKN–10	Poznámka (alternativní kódování, upřesnění)
G57.5	Syndrom tarsálního tunelu	
G57.6	Poškození chodidlového nervu – nervi plantaris	Mortonova metatarsalgie
G57.8	Jiné mononeuropatie dolní končetiny	Interdigitální neuróm dolní končetiny
G59.0	Diabetická mononeuropatie	E10–E14.4+
G73.0	Diabetická amyotrofie	E10–E14.4+
G60	Dědičná a idiopatická neuropatie	
G61	Zánětlivá polyneuropatie	Guillainův-Barrého syndrom (G61.0), Jiné zánětlivé polyneuropatie – CIDP, vaskulitidy (G61.8)
G62	Jiné polyneuropatie	Polyneuropatie způsobená léčivý (G62.0), Alkoholická polyneuropatie (G62.1), polyneuropatie způsobená jinými toxickými látkami (G62.2), Jiné určené polyneuropatie (G62.8), Polyneuropatie NS (G62.9)
G63.0	Polyneuropatie při infekčních a parazitárních nemocech	Polyneuropatie při Lymeské nemoci (A69.2+), Polyneuropatie postherpetická (B02.21+) Polyneuropatie při HIV (B23.8+)
G63.1	Polyneuropatie při novotvarech	
G63.2	Polyneuropatie diabetická	E10–E14.4+
G63.3	Polyneuropatie při jiných nemocech endokrinních a přeměny látek	
G63.4	Polyneuropatie při nutričních karencích	
G63.5	Polyneuropatie při systémových poruchách pojivové tkáně	
G63.6	Polyneuropatie při jiných svalově-kosterních poruchách	
G63.8	Polyneuropatie při jiných nemocech zařazených jinde	Uremická neuropatie
G55.0	Komprese nervových kořenů a pletení při novotvarech	
G55.1	Komprese nervových kořenů a pletení při poruchách meziobratlových plotének	Onemocnění krční meziobratlové ploténky s radikulopatií (M50.1) Onemocnění lumbálních a jiných meziobratlových plotének s radikulopatií (M51.1)
G55.2	Komprese nervových kořenů a pletení při spondylóze	Jiná spondylóza s radikulopatií (M47.2)
G55.3	Komprese nervových kořenů a pletení při jiných dorzopatiích	
G55.8	Komprese nervových kořenů a pletení při jiných nemocech zařazených jinde	

Kód MKN–10	Název MKN–10	Poznámka (alternativní kódování, upřesnění)
M54.1	Radikulopatie	Neuritida nebo radikulitida: brachiální NS lumbální NS lumbosakrální NS torakální NS Radikulitida NS
M79.2	Neuralgie a neuritida NS	
Y83	Operace a jiné operační výkony jako příčina abnormální reakce nebo pozdější komplikace, bez zmínky o nehodě při výkonu	
Syndrom centrální neuropatické bolesti		
G35	Roztroušená skleróza	Neuralgie trojklaného nervu G50.0
S14.0	Otřes a edém krční míchy	Následky poranění míchy (T91.3)
S14.1	Jiná a neurčená poranění krční míchy	Následky poranění míchy (T91.3)
S24.0	Otřes a edém hrudní míchy	Následky poranění míchy (T91.3)
S24.1	Jiná a neurčená poranění hrudní míchy	Následky poranění míchy (T91.3)
S34.0	Otřes a edém bederní míchy	Následky poranění míchy (T91.3)
S34.1	Jiná a neurčená poranění bederní míchy	Následky poranění míchy (T91.3)
G95.1	Syringomyelie a syringobulbie	
I63	Mozkový infarkt	Následky mozkového infarktu (I69.3)
I61	Nitromozkové krvácení	Následky nitromozkového krvácení (I69.1)

* Uvedené diagnózy jsou s různou prevalencí provázeny syndromem neuropatické bolesti, ne však obligátně.

Negativní klinické vymezení

KS se netýká farmakoterapie bolesti jiného typu (mechanismu) než je bolest neuropatická, tedy bolesti nociceptivní (zánětlivé) a psychogenní.

Ostatní klinické klasifikace

Diagnózy

Nejvýznamnější komorbidity doprovázející syndrom neuropatické bolesti jsou shrnuty v tab. 2. Jde zejména o poruchy spánku a afektivní poruchy charakteru deprese a úzkosti.

Tab. 2 Přehled nejvýznamnějších komorbidit provázejících syndrom neuropatické bolesti

Kód MKN–10	Název MKN–10	Poznámka (alternativní kódování, upřesnění)
G47.0	Poruchy usínání a trvání spánku (insomnie)	
F32	Depresivní fáze	
F33	Periodická depresivní porucha	
F43.2	Poruchy přizpůsobení	
F41.2	Smišená úzkostná a depresivní porucha	

Materiál

Léčiva doporučená pro léčbu neuropatické bolesti jsou uvedena v tab. 3.

Tab. 3 Přehled léčiv doporučených pro léčbu neuropatické bolesti

Kód ATC skupiny ³	Název	ATC skupina (charakteristika)
A16AX01	kyselina thioktová	Trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva (antioxidační látka)
M03BX01	baklofen	Centrálně působící myorelaxancia
N01BB02	lidokain 5% náplast	Anestetika lokální
N01BX04	kapsaicin 8% náplast	Anestetika lokální
N02AA01	morfin	Opioidní analgetika
N02AA02	hydromorfon	Opioidní analgetika
N02AA05	oxykodon	Opioidní analgetika
N02AB03	fentanyl	Opioidní analgetika
N02AE01	buprenorfin	Opioidní analgetika
N02AX02	tramadol	Opioidní analgetika
N03AB02	fenytoin	Antiepileptika – hydantoináty
N03AF01	karbamazepin	Antiepileptika – deriváty karoxamidu
N03AF02	oxkarbazepin	Antiepileptika – deriváty karoxamidu
N03AX09	lamotrigin	Jiná antiepileptika
N03AX12	gabapentin	Jiná antiepileptika
N03AX16	pregabalin	Jiná antiepileptika
N06AA02	imipramin	Antidepressiva – neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů
N06AA04	klomipramin	Antidepressiva – neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů
N06AA09	amitriptylin	Antidepressiva – neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů
N06AA10	nortriptylin	Antidepressiva - neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů
N06AX12	bupropion	Jiná antidepressiva
N06AX16	venlafaxin	Jiná antidepressiva
N06AX21	duloxetin	Jiná antidepressiva
N07BC02	methadon ⁴	Léčiva k terapii závislosti
R05DA09	dextromethorfan	Antitusika – opiové alkaloidy a deriváty

³ Kód mezinárodní anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace léčiv

⁴ U nás registrován pouze pro substituční terapii u drogových závislostí.

Mechanismus účinku léčiv je uveden v [PŘÍLOZE 1 PŘEHLED ÚČINKU LÉČIV DOPORUČOVANÝCH K LÉČBĚ NEUROPATICKÉ BOLESTI](#). Bližší charakteristika vybraných léčiv je uvedena v [PŘÍLOZE 2 CHARAKTERISTIKA LÉKŮ URČENÝCH PRO LÉČBU NEUROPATICKÉ BOLESTI](#).

Klíčová slova: bolest, neuropatická bolest, periferní neuropatická bolest, centrální neuropatická bolest, neuralgie, farmakoterapie, léky, doporučený postup

3.2 VYMEZENÍ PROCESU PÉČE

Hlavní proces péče je ta část procesu, kterou KS popisuje ve všech podrobnostech, ve kterém probíhají klíčové aktivity, které mají vliv na výsledek, ve kterém je spotřebována podstatná část zdrojů a ke kterému se vztahují významné statistiky a ukazatele.

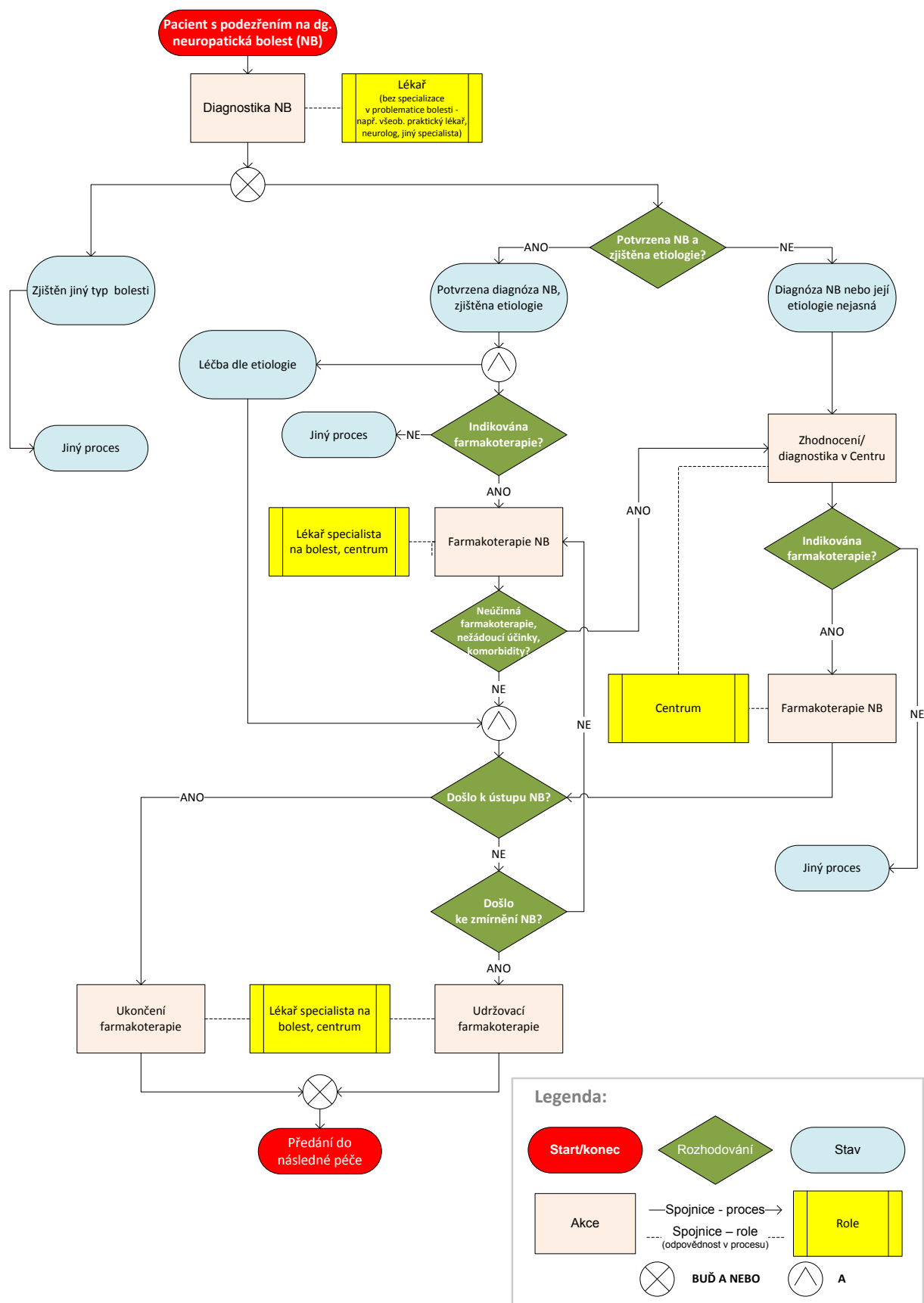
Kritéria vymezující zahájení hlavního procesu

Pořadí	Popis kritéria
1.	Přítomnost neuropatické bolesti (NB) stanovená na základě klinického vyšetření lékařem – bez specializace v problematice bolesti (všeobecný praktický lékař, neurolog, specialista jiného oboru) nebo optimálně, zejména u komplikovaných případů, na základě splnění platných diagnostických kritérií NB (Treede a spol., 2008; příloha 1) posouzených lékařem – specialistou na problematiku bolesti (neurolog, algeziolog).
2.	Intenzita, charakter a trvání NB či přítomnost komorbidit způsobující utrpení pacienta nebo snižující kvalitu jeho života a tak opodstatňující zahájení farmakoterapie NB.

Kritéria vymezující ukončení hlavního procesu

Pořadí	Popis kritéria
1.	Ústup NB v důsledku spontánní remise primárního onemocnění či léze nebo účinné farmakoterapie a jejího následného ukončení.
2.	Volba nefarmakologického postupu léčby NB umožňujícího ukončení farmakoterapie.

3.3 BLOKOVÉ SCHÉMA PROCESU PÉČE



4 KVALIFIKAČNÍ A TECHNICKÉ POŽADAVKY NA POSKYTOVATELE

4.1 KVALIFIKACE INSTITUCE POSKYTOVATELE A JEJÍCH ODDĚLENÍ

Péče o pacienty s NB probíhá na pracovištích splňujících podmínky a požadavky dle platné legislativy, předpisů MZ ČR a ČLK.

4.2 TECHNICKÉ POŽADAVKY

Farmakoterapie NB nevyžaduje specifické vybavení, péče o pacienty probíhá na pracovištích splňujících požadavky na technické a věcné vybavení dle platné legislativy, zejména vyhlášky č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami v platném znění a vyhlášky č. 221/2010 Sb., o požadavcích na věcné a technické vybavení zdravotnických zařízení.

4.3 PERSONÁLNÍ KVALIFIKAČNÍ POŽADAVKY

Farmakoterapie NB se uskutečňuje ve většině případů ambulantně. Stanovení orientační (pracovní) diagnózy syndromu neuropatické bolesti a zavedení farmakoterapie může v nekomplikovaných případech provádět všeobecný praktický lékař či lékař jiné odbornosti nespécializovaný na problematiku bolesti (obvykle neurolog, případně diabetolog aj.), optimálně po konzultaci se specialistou na bolest (neurologem nebo algeziologem⁵).

Ověření diagnózy NB včetně stanovení její etiologie v případě nejasné diagnózy stejně jako vedení farmakoterapie NB v komplikovaných a refrakterních případech (neúčinnost léčby 1. volby, nežádoucí účinky, komorbidita) musí provádět specialista, zabývající se problematikou neuropatické bolesti. Jde obvykle o algeziologa⁵ nebo neurologa. V ČR je péče o nemocné s chronickou bolestí (nejen neuropatickou) soustředěna do ambulancí bolesti a multidisciplinárních center pro léčbu bolesti, kde spolupracují algeziologové, neurologové, psychologové, psychiatři, případně další specialisté. Seznam multidisciplinárních center pro léčbu bolesti zřízených na pracovištích akreditovaných MZ ČR je uveden v [TAB. 11, STR. 32](#) a je dostupný na <http://www.pain.cz/home.php>. Vzdělávání v oboru algeziologie probíhá na akreditovaných výukových centrech bolesti (viz [PŘÍLOHA 3 SEZNAM AKREDITOVANÝCH VÝUKOVÝCH CENTER LÉČBY BOLESTI](#)).

Doporučení pro kapitolu Kvalifikační a technické požadavky na poskytovatele

Pořadí	Doporučení	Kvalita vědeckého důkazu	Síla doporučení
1.	Diagnózu NB včetně určení její etiologie je třeba v nejasných a komplikovaných případech ověřit za pomoci specialisty na problematiku bolesti (neurologa nebo algeziologa), event. v centru pro léčbu bolesti.	IV	D

⁵ Algeziolog je absolvent nástavbové atestace z paliativní medicíny a léčby bolesti, která vyžaduje předchozí atestaci z anesteziologie, resuscitace, nebo intenzivní medicíny; tuto atestaci má v ČR v r. 2011 přibližně 90 specialistů. Od 1. září 2011 bude zavedena samostatná nástavbová atestace (certifikovaný kurs) algeziologie (léčby bolesti).

Pořadí	Doporučení	Kvalita vědeckého důkazu	Síla doporučení
2.	Farmakoterapii NB je třeba u refrakterních (neúčinnost léčby 1. volby) nebo komplikovaných případů (kontraindikace léčby 1. volby, závažné nežádoucí účinky, komorbidity) vést za pomoci specialisty na problematiku bolesti (neurologa nebo algeziologa), event. v centru pro léčbu bolesti.	IV	D

5 POPIS NEMOCI A JEJÍ ZAČÁTEK

5.1 DEFINICE NEMOCI

Definice neuropatické bolesti

Jde o klinický syndrom, který je přítomen s různou prevalencí u nemocí a lézí periferní a centrální nervové soustavy. Původní definice neuropatické bolesti (definice International Association for the Study of Pain – IASP [Merskey a Bogduk, 1994]) jako bolesti vyvolané nebo způsobené lézí či dysfunkcí nervového systému byla nahrazena **novelizovanou definicí charakterizující neuropatickou bolest jako přímý důsledek léze nebo nemoci postihující somatosenzitivní systém** (Treede a spol., 2008). Vzniká postižením zejména tenkých senzitivních nervových vláken o průměru $< 7 \mu\text{m}$ (málo myelinizovaných typu A δ a nemyelinizovaných typu C – neuropatie tenkých vláken) a spino-thalamo-kortikální dráhy, které se významně podílejí na percepci bolesti. Vzhledem k předpokládaným odlišným mechanismům je doporučováno zásadně odlišovat **periferní a centrální neuropatickou bolest**. Na rozdíl od nociceptivní bolesti nevyžaduje neuropatická bolest stimulaci nociceptorů, i když současná stimulace může bolest zvýrazňovat.

Termín **neuralgie**, resp. **neuralgická bolest** se používá pro bolest, nejčastěji záchvatového charakteru, v distribuční zóně senzitivního nervu.

Klinická charakteristika neuropatické bolesti

Neuropatická bolest je klinický syndrom, jehož součástí jsou kromě různých typů bolesti další příznaky senzitivní (pozitivní a negativní). Mohou být přítomné i další příznaky postižení periferního a centrálního nervového systému (motorické, autonomní) a přidružené komorbidity (afektivní poruchy, poruchy spánku).

Rozlišují se dva základní typy neuropatické bolesti: **bolest spontánní a vyvolaná stimulací**. Spontánní bolest může být jak kontinuální, tak intermitentní. Kontinuální spontánní bolest je přítomna trvale nebo převážnou část doby, i když její intenzita kolísá. Spontánní intermitentní bolest má epizodický charakter a typicky poměrně krátké trvání, když se dostaví. Často je paroxyzmální. Spontánní bolest zjistíme anamnesticky, zatímco vyvolanou bolest ozřejmí senzitivní stimulace během objektivního vyšetření citlivosti. Spontánní a vyvolaná bolest se často kombinují u téhož nemocného.

Spontánní neuropatická bolest je obvykle popisována jako pálivá, dále charakteru bolestivého chladu (mrazení), lancinující (ostrá řezavá nebo bodavá) a charakteru elektrických výbojů. Může být doprovázena dalšími dvěma typy **spontánních senzitivních symptomů: parestéziemi a dysestéziemi**.

Jako **parestézie** se označují abnormální senzitivní vjemy různého, ale nebolestivého charakteru, které vznikají spontánně nebo jsou vyvolané stimulem (obvykle jsou popisované jako brnění, mrtvení, svědění, píchání).

Dysestézie jsou rovněž spontánní nebo stimulem vyvolané pozitivní senzitivní vjemy, jsou však nemocným vnímány jako velmi nepříjemné až bolestivé.

Mezi neuropatické bolesti, které **závisí na stimulaci** nebo jsou vyvolány stimulací, patří **alodynie a hyperalgie**. **Alodynie** je definována jako bolest vyvolána podnětem, který normálně bolest nevyvolá. **Hyperalgie** označuje zvýšenou citlivost a snížený práh k **bolestivým** stimulům nadprahové intenzity: bolestivý stimulus vyvolá bolest vyšší intenzity než je obvyklé. Dynamická alodynie může být vyvolána lehce se pohybujícím štětcem nebo smotkem vaty na kůži, statická alodynie lehčím tupým tlakem prstů nebo filamenta, termická alodynie může být vyvolána aplikací tepla nebo naopak chladu (viz [TAB. 4](#)). Někdy se vyskytují „*aftersensations*“. Jde o těžko přeložitelný termín, který označuje přetrvávání bolesti i dalších pozitivních senzitivních symptomů i po odstranění stimulace.

Tab. 4 Typy alodynie a hyperalgie

Bolest vyvolaná stimulací	Subtyp	Způsob vyvolání	Předpokládaná odpověď
Alodynie bolestivé vnímání nebolestivých podnětů <i>Kontrola:</i> stejný podnět na nepostiženou areu nevyvolá bolest	mechanická statická	lehký manuální tlak na kůži (smotkem vaty na špejli)	tupá bolest
	mechanická bodová	mírné píchnutí zaostřenou dřevěnou tyčinkou nebo i filamenti	ostrá, povrchní bolest
	mechanická dynamická	pohlazení na kůži štětcem nebo smotkem vaty	ostrá, pálivá povrchní bolest
	termická – studená	kontakt kůže s předmětem 20 °C	bolestivé, často pálivé vnímání teploty
	termická – horká	kontakt kůže s předmětem 46 °C	bolestivé a pálivé vnímání teploty
Hyperalgie <i>Kontrola:</i> stejný podnět na nepostiženou areu vyvolá méně intenzivní bolest	mechanická bodová	píchnutí zaostřenou dřevěnou tyčinkou nebo jiným bezpečným hrotem	ostrá, povrchní bolest
	termická – studená	kontakt kůže s chladicí kapalinou (např. aceton)	termická – studená
	termická – horká	kontakt kůže s předmětem 46 °C	bolestivé a pálivé vnímání teploty

Klasifikace neuropatické bolesti

Neuropatické bolestivé syndromy lze **klasifikovat** podle **lokalizace** nervového postižení (viz [TAB. 5](#)) a současně podle **etiologie**.

Tab. 5 Anatomická klasifikace neuropatické bolesti

Periferní nervy <ul style="list-style-type: none"> • mononeuropatie • plexopatie • polyneuropatie • mnohočetná mononeuropatie 	Mícha <ul style="list-style-type: none"> • myelopatie
	Mozek <ul style="list-style-type: none"> • mozkový kmen • hemisferální léze (kortiko-subkortikální)
Míšní kořeny <ul style="list-style-type: none"> • radikulopatie 	

Prvotní je vždy **distribuce** bolesti a **anatomická lokalizace** (postižení periferního nebo kraniálního nervu, plexu, míšního kořene), systémové vícečetné postižení (např. u polyneuropatií) nebo postižení CNS. Vlastní **příčiny léze** mohou být rozličné, např. trauma, infekce, toxické vlivy, metabolické aj.

Klasifikace založená na **patofyziologických mechanismech** může být prakticky užitečná i s ohledem na léčbu, neboť jednotlivé léčebné postupy či lékové skupiny predilekčně ovlivňují jeden z těchto mechanismů (viz [PŘÍLOHA 4 PATOFYZIOLOGICKÉ MECHANISMY NEUROPATICKÉ BOLESTI](#)).

Charakteristika jednotlivých klinických syndromů neuropatické bolesti, členěných dle anatomické lokalizace a etiologie, je uvedena v [PŘÍLOZE 5 KLINICKÉ SYNDROMY NEUROPATICKÉ BOLESTI](#).

Detailní epidemiologické a statistické údaje naleznete z důvodu jejich provázanosti v [KAP. 7 STATISTICKÉ INFORMACE, STR. 27](#)).

5.2 RIZIKA, PŘÍČINY A PREVENCE ONEMOCNĚNÍ

NB vzniká v souvislosti s heterogenní skupinou diagnóz uvedenou v [KAP. 3.1 VYMEZENÍ KLINICKÉHO STAVU, STR. 10](#). Rizika, příčiny a prevence těchto diagnóz nejsou předmětem toho standardu.

6 PROCES PÉČE

6.1 KLINICKÝ OBRAZ PŘI VZNIKU ONEMOCNĚNÍ

Viz [KAP. KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA NEUROPATICKÉ BOLESTI, STR. 18](#) a [PŘÍLOHA 5 KLINICKÉ SYNDROMY NEUROPATICKÉ BOLESTI](#).

6.2 DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Diagnostika je založena na klinickém obrazu (anamnéze, klinickém vyšetření) a provedení paraklinických konfirmačních testů (viz [TAB. 6 PŘEHLED KLINICKÝCH A LABORATORNÍCH TESTŮ POUŽITELNÝCH K DIAGNOSTICE LÉZÍ SOMATOSENZITIVNÍHO SYSTÉMU STRATIFIKOVANÝ PODLE TYPU NERVOVÝCH VLÁKEN, STR. 21](#)).

V roce 2008 byl společně s novou definicí neuropatické bolesti publikován skupinou pro neuropatickou bolest mezinárodní asociace pro studium bolesti (The Special Interest Group on Neuropathic Pain [NeuPSIG] of the International Association for the Study of Pain [IASP] - Treede a spol., 2008) a následně podpořen Doporučením EFNS (Cruccu et al. 2010) návrh nových diagnostických kritérií neuropatické bolesti umožňující odstupňování diagnostické spolehlivosti do 3 stupňů: jistá, pravděpodobná a možná diagnóza.

Diagnostická kritéria neuropatické bolesti:

1. Charakter a distribuce bolesti odpovídající neuropatické bolesti.
2. Přítomnost léze nebo nemoci postihující periferní nebo centrální somatosenzitivní systém a relevantní pro vznik neuropatické bolesti.
3. Průkaz přítomnosti pozitivních a negativních senzitivních příznaků postihujících některou ze senzitivních modalit přenášených somatosenzitivním systémem a odpovídajících základnímu onemocnění či lézi.
4. Průkaz etiologicky relevantní choroby nebo léze somatosenzitivního systému v distribuci odpovídající bolesti pomocí konfirmačních testů.

Kritéria 1 a 2 jsou zjišťována anamnesticky, kritérium 3 pomocí klinického vyšetření a paraklinických konfirmačních testů a kritérium 4 pomocí paraklinických konfirmačních testů. Pozitivita kritéria 1 a 2 odpovídá **možné** diagnóze neuropatické bolesti, pozitivita 1., 2., a 3. nebo 4. kritéria diagnóze **pravděpodobné** a pozitivita všech kritérií (1.–4.) diagnóze **jisté**.

Pro neuropatický charakter bolesti svědčí, kromě klidové a zejména paroxyzmální spontánní bolesti a bolesti vyvolané i přítomnost dalších pozitivních senzitivních symptomů, současná přítomnost negativních senzitivních symptomů (hypestézie, anestézie, zejména algické a termické), ale i dalších motorických, autonomních, případně i dalších příznaků objektivní léze periferního nebo centrálního nervového systému, a to ve stejné, anatomicky definované inervační oblasti odpovídající distribuci neuropatické bolesti.

Mezi deskriptory nejčastěji používané pacienty k popisu pozitivních senzitivních symptomů u syndromu neuropatické bolesti patří:

- pálivá bolest („burning feet“)
- bolestivý chlad („painful cold“)
- pocit elektrických výbojů („electric shocks“)
- brnění („tingling“)
- mravenčení („pins and needles“)
- tupost („numbness“)
- svědění („itching“)

Byly vyvinuty dotazníkové **screeningové testy** založené na přítomnosti těchto typických deskriptorů (některé v kombinaci s jednoduchým klinickým testováním) s cílem umožnit rychlou a objektivní identifikaci neuropatické bolesti: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)

Pain Scale (Bennet et al., 2001) a jeho zkrácená varianta s-LANSS (Bennet et al., 2005); Neuropathic Pain Questionnaire - NPQ (Krause and Backonja, 2003); „Douleur Neuropathique en 4 questions” – DN4 (Bouhassira et al., 2005); PainDETECT (Freyhagen et al., 2006); ID-Pain (Portenoy et al., 2006). Tyto testy vykázaly vysokou a srovnatelnou validitu v diskriminaci neuropatické a nociceptivní bolesti (Bennet et al. 2007). Dále existuje několik **dotazníkových testů** zaměřených **na hodnocení kvality a intenzity neuropatické bolesti** – Neuropathic Pain Scale (Galer a Jensen 1997), Pain Quality Assessment Scale (Jensen et al., 2006) a Neuropathic Pain Symptom Inventory (Bouhassira et al., 2004). Žádný z těchto screeningových testů pro diagnostiku a hodnocení intenzity neuropatické bolesti nebyl validován v českém jazyce.

Kvantitativní senzitivní testy („quantitative sensory testing” – QST) jsou založené na psychofyzikálním principu a určené k měření intenzity senzitivního deficitu nebo pozitivních senzitivních symptomů (alodynie, hyperalgie) pomocí zevních stimulů kontrované intenzity. V souvislosti s neuropatickou bolestí má význam zejména testování modalit podílejících se na percepci bolesti a zprostředkovaných tenkými senzitivními vlákny, resp. spinoalamickou dráhou (viz definice neuropatické bolesti). Jde o stanovení prahu pro percepci tepla, chladu, bolesti vyvolené chladem, teplem nebo mechanicky. Význam senzitivních modalit zprostředkovaných silnými vlákny (např. vibrace) pro percepci bolesti je méně významný, avšak není dosud zcela objasněn.

Kromě statického hodnocení prahu pro percepci senzitivních modalit jsou převážně pro výzkumné účely vyvinuty diagnostické algoritmy používající repetitivní či kontinuální stimulaci nebo stimuly aplikované současně na různé oblasti těla a zkoumající mechanismy ovlivňující percepci bolesti, jako je časová sumace či descendenní inhibiční kontrola – **dynamické QST**.

Určitou kvantifikaci senzitivní percepce umožňují jednoduché klinické metody použitelné u lůžka nemocného („bedside”), které poskytují standardizovanou a reprodukovatelnou intenzitu stimulu i její jednoduché odstupňování, zatímco QST v užším slova smyslu vyžadují složitější pomůcky či přístroje, jsou časově náročnější a lze je zařadit spíše mezi laboratorní testy.

Tab. 6 Přehled klinických a laboratorních testů použitelných k diagnostice lézí somatosenzitivního systému stratifikovaný podle typu nervových vláken

Typ vláken	Modalita citlivosti	Bedside semikvantitativní testy	QST	Laboratorní testy
Aβ	dotyk	vata, štětec, 10 g S-W filamentum	Sada S-W ⁶ nebo von Freyových filament	senzitivní neurografie, SEP
	vibrace	graduovaná ladička	vibrometry ⁷	
Aδ	bolest (bodnutí)	Neuropen	algometry ⁸	LEPs, CHEPs
	chlad	Tip-therm, zkumavky, NeuroQuick	termotesty ⁹	
C	bolest (pálení)	-	termotesty ⁹	kožní biopsie
	teplo	zkumavky		

Legenda:

S-W Semmes-Weinsteinova (filamenta)
LEPs Laserem evokované potenciály
CHEPs Ccontact-heat evoked potentials

⁶ Např. „Aesthesiometer” firmy Somedic

⁷ Zařízení poskytující vibrační stimuly definované a odstupňované intenzity umožňující měření vibračního prahu (např. „Vibratory Sensory Analyser” - VSA firmy Medoc)

⁸ Zařízení poskytující tlakové stimuly definované a odstupňované intenzity umožňující měření prahu pro bolest vyvolanou tlakem (např. „Algometer” firmy Somedic)

⁹ Zařízení poskytující termické stimuly definované a odstupňované intenzity umožňující měření prahu pro percepci chladu, tepla a bolesti vyvolané termickými stimuly (např. „Thermotest” firmy Somedic nebo „Thermal Sensory Analyser” - TSA firmy Medoc)

Další laboratorní testy přínosné pro diagnostiku neuropatické bolesti

Mikroneurografie je v současnosti jedinou metodikou schopnou objektivizovat a kvantifikovat pozitivní senzitivní symptomy generované a přenášené silnými (taktilní parestázie a dyzestázie) a tenkými, málo myelinizovanými či nemyelinizovanými vlákny (spontánní bolesti). Jde však o časově i technicky náročnou a invazivní metodu.

Evokované potenciály se vztahem k bolesti („pain-related evoked potentials“) se používají k objektivizaci léze tenkých nervových vláken a thalamokortikální dráhy. Využívají se evokované potenciály vyvolané sálavým (laserem evokované potenciály – LEPs) a kontaktním teplem („contact heat evoked potentials“ – CHEPs), Přinášejí informace převážně o funkci vláken A δ ; studie s LEPs mají vyšší kvalitu (Cruccu 2010).

Kožní biopsie kvantifikující intraepidermální hustotu nervových vláken typu C („intraepidermal nerve fiber density“ – IENFD) představuje metodu s nejvyšší validitou v detekci neuropatie tenkých vláken.

Funkční zobrazování – funkční magnetická rezonance (fMR) a pozitronová emisní tomografie (PET) je používána široce ve výzkumu bolesti. Pokud se prokáží rozdílné vzorce zvýšené a snížené aktivity v oblasti thalamu a dalších struktur specifické pro rozdílné klinické vzorce a mechanismy neuropatické bolesti (spontánní versus vyvolaná bolest), mohlo by to mít velký význam pro výběr farmakoterapie neuropatické bolesti a hodnocení její efektivity.

Kvalita důkazu validity jednotlivých testů pro diagnostiku syndromu neuropatické bolesti a síla doporučení jsou shrnuty v tab. 7.

Tab. 7 Přehled klinických a laboratorních testů doporučených pro diagnostiku syndromu neuropatické bolesti dle kvality důkazu a síly doporučení (Treede a spol. 2008)

Diagnostická metoda	Kvalita důkazu	Síla doporučení	Poznámka
Anamnéza a klinické vyšetření	chybí	D	Anamnéza a klinické vyšetření jsou nenahraditelné v diagnostice NB, chybí však studie prokazující jejich validitu.
Screeningové diagnostické testy	I-II	A	Zejména pro diagnostiku NB nespecialisty; nezachytí 10–20 % nemocných s NB, nemohou nahradit klinické vyšetření.
Hodnotící dotazníkové testy	I-II	A* B**	* Hodnocení efektu léčby jednotlivých symptomů neuropatické bolesti nebo jejich kombinací ** Rozlišení různých mechanismů neuropatické bolesti
QST	I-II	A	Zejména k hodnocení léčebného ovlivnění jednotlivých komponent NB; hodnota je nižší v odlišení oproti stavům bez NB.
Evokované potenciály	I***, III****	A***, C****	*** LEPs **** CHEPs
Kožní biopsie	II	B	Při použití intraepidermální hustoty nervových vláken (IENFD).
Mikroneurografie	IV	D	Velmi cenná, avšak náročná a výběrová výzkumná metoda pro studium pozitivních senzitivních symptomů.
Funkční zobrazování (PET, fMR)	chybí	D	Perspektivní výzkumná metoda.

Legenda:

fMR Funkční magnetická rezonance
 CHEPs Contact heat evoked potentials
 IENFD Intraepidermal nerve fiber density
 LEPs Laserem evokované potenciály

NB Neuropatická bolest
 PET Pozitronová emisní tomografie
 QST Kvantitativní senzitivní testy

6.3 ZÁKLADNÍ LÉČBA

Algoritmus farmakoterapie neuropatické bolesti je ve většině významných doporučení konstruován diferencovaně pro jednotlivé nejvýznamnější skupiny onemocnění a klinických stavů klasifikovaných dle jejich etiologie, i když lze předpokládat, že efekt farmakoterapie bude spíše závislý na patofyziologickém mechanismu NB než na etiologii vedoucí k NB. Některá doporučení (např. Doporučení IASP: Dworkin a spol., 2008) však formulují doporučení pro farmakoterapii NB obecně, bez vztahu k etiologii.

V rámci těchto doporučení (ať už stratifikovaně dle etiologie nebo obecně) jsou léky seřazeny hierarchicky podle jejich předpokládaného benefitu a rizika na léky 1., 2. a 3. volby.

Ve stávajícím doporučení jsme se přidrželi stratifikovaného doporučení podle etiologie použitého i v nejnovějším doporučení EFNS (Attal a spol., 2010).

Doporučená farmakoterapie NB je shrnuta přehledně v [PŘÍLOZE 6 PŘEHLED DOPORUČENÍ FARMAKOTERAPIE NEUROPATICKÉ BOLESTI](#) a formulována jako jednotlivá doporučení. Zásady použití opioidů v léčbě neuropatické bolesti jsou shrnuty v [PŘÍLOZE 7 OPIOIDY U NEUROPATICKÉ BOLESTI](#).

Celý proces farmakoterapie NB lze schématicky rozdělit do několika fází (viz [KAP. 3.3 BLOKOVÉ SCHÉMA PROCESU PÉČE, STR. 15](#)):

- Diagnóza syndromu neuropatické bolesti včetně stanovení jeho etiologie;
- Zahájení kauzální léčby zaměřené na příčinu NB (pokud byla etiologie zjištěna a kauzální léčba je možná);
- Rozhodnutí o zahájení symptomatické farmakoterapie NB: léčba je vhodná v případě, když intenzita NB je pacientem vnímaná jako alespoň střední intenzity, způsobuje utrpení pacienta nebo snižuje kvalitu jeho života;
- Volba vhodného léku 1. volby s přihlédnutím k etiologii a komorbiditám;
- Zhodnocení efektu léčby pomocí některé z validovaných škál (viz [PŘÍLOHA 8 HODNOCENÍ EFEKTU LÉČBY NEUROPATICKÉ BOLESTI \(PODLE CRUCCU ET AL., 2004\)](#)) a s přihlédnutím k jejím nežádoucím účinkům;
- V případě neúčinnosti zavedené léčby (obvykle < 30 % redukce intenzity bolesti) zvolit další lék 1. nebo další volby;
- V případě částečné účinnosti zavedené léčby (intenzita bolesti zůstává $\geq 4/10$) přidat ke stávající medikaci další lék 1. nebo další volby;
- V případě účinnosti zavedené léčby (intenzita bolesti poklesla na $\leq 3/10$) a její dobré snášenlivosti v této léčbě pokračovat;
- V případě neúčinnosti farmakoterapie nebo neakceptovatelných nežádoucích účinků zvážit možnosti nefarmakologické léčby NB;
- V případě účinné farmakoterapie NB je nutné periodicky přehodnocovat nutnost jejího pokračování (s přihlédnutím k předpokládanému přirozenému průběhu a prognóze primárního onemocnění či léze) a při příznivém průběhu se pokusit léčbu ukončit.

6.4 VÝSTUP PROCESU PÉČE

6.4.1 OČEKÁVANÝ VÝSLEDNÝ STAV A PROGNÓZA

Výslednými stavy po zavedení symptomatické farmakoterapie NB jsou:

- Ústup NB nebo její minimální intenzita (orientačně $\leq 3/10$ NRS), která nevede k významnému zhoršení kvality života, a to po ukončení farmakoterapie (minimálně 6 měsíců bez léčby);
- Ústup NB nebo její minimální intenzita (orientačně $\leq 3/10$ NRS), která nevede k významnému zhoršení kvality života, a to při udržovací farmakoterapii;
- Přetrvávání NB větší než minimální intenzity ($\geq 4/10$ NRS), která nevede k významnému zhoršení kvality života, a to při udržovací farmakoterapii;
- Přetrvávání NB větší než minimální intenzity ($>4/10$ NRS), která vede k významnému zhoršení kvality života a k indikaci nefarmakologických léčebných postupů;

Doporučení pro kapitolu Proces péče

Pořadí	Doporučení	Kvalita vědeckého důkazu	Síla doporučení
3.	U bolestivé polyneuropatie (včetně diabetické polyneuropatie provázené periferní diabetickou neuropatickou bolestí) se doporučuje k ovlivnění neuropatické bolesti použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ modulátory $\alpha_2\delta$ podjednotky kalciových kanálů: <ul style="list-style-type: none"> ● pregabalin ● gabapentin ○ TCA: <ul style="list-style-type: none"> ● amitriptylin (nebo nortriptylin, imipramin, klomipramin) ○ SNRI: <ul style="list-style-type: none"> ● duloxetin ● venlafaxin 	I	A
4.	U bolestivé polyneuropatie (včetně diabetické polyneuropatie provázené periferní diabetickou neuropatickou bolestí) se doporučuje k ovlivnění neuropatické bolesti použít jako léky 2. volby (při neúčinnosti, nesnášenlivosti či nemožnosti použít léky 1. volby): <ul style="list-style-type: none"> ○ tramadol – samostatně nebo v kombinaci s paracetamolem nebo léky 1. volby ○ opioidy (morfin, fentanyl, oxykodon) – samostatně nebo v kombinaci s léky 1. volby¹⁰ 	I	A
5.	U bolestivé polyneuropatie (včetně diabetické polyneuropatie provázené periferní diabetickou neuropatickou bolestí) se doporučuje k ovlivnění neuropatické bolesti použít jako léky 3. volby (při neúčinnosti, nesnášenlivosti či nemožnosti použít léky 1. a 2. volby): <ul style="list-style-type: none"> ○ antiepileptika (antikonvulziva) <ul style="list-style-type: none"> ● karbamazepin ● fenytoin ○ antagonisté NMDA receptorů <ul style="list-style-type: none"> ● dextromethorfan ○ kyselina thioktová¹¹ 	III III II I	C C B B
6.	U postherpetické neuralgie a další lokalizované periferní neuropatické bolesti se doporučuje k ovlivnění neuropatické bolesti použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ modulátory $\alpha_2\delta$ podjednotky kalciových kanálů: <ul style="list-style-type: none"> ● pregabalin ● gabapentin ○ TCA: <ul style="list-style-type: none"> ● amitriptylin (nebo nortriptylin, imipramin, klomipramin) ○ lokální lidokain¹² 	I	A

¹⁰ Opioidy je možné výjimečně použít jako léky první volby u akutní neuropatické bolesti, nádorové neuropatické bolesti, epizodické exacerbace silné bolesti (VAS > 6) nebo během titrace léků 1. volby. V budoucnu lze očekávat rozšíření spektra doporučovaných opioidů.

¹¹ U bolestivé diabetické polyneuropatie; průkaz existuje zejména u i. v. podání

¹² Přednostně u seniorů a pacientů s polypragmazií

Pořadí	Doporučení	Kvalita vědeckého důkazu	Síla doporučení
7.	U postherpetické neuralgie a další lokalizované periferní neuropatické bolesti se doporučuje k ovlivnění neuropatické bolesti použít jako léky 2.–3. volby (při neúčinnosti, nesnášenlivosti či nemožnosti použít léky 1. volby): <ul style="list-style-type: none"> ○ opioidy (morfin, fentanyl, oxykodon, methadon¹³) samostatně nebo v kombinaci s léky 1. volby¹⁰ ○ lokální kapsaicin <ul style="list-style-type: none"> • 8% náplast • 0,075% krém 	I I II	A A B
8.	U neuralgie trigeminu se doporučuje k ovlivnění neuropatické bolesti použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ karbamazepin ○ oxkarbazepin 	I II	A B
9.	U neuralgie trigeminu se doporučuje k ovlivnění neuropatické bolesti použít jako léky 2. volby (při neúčinnosti, nesnášenlivosti či nemožnosti použít léky 1. volby): <ul style="list-style-type: none"> ○ baclofen ○ lamotrigine ○ chirurgická léčba (mikrovaskulární dekomprese) nebo sterotaktická radiochirurgie (ošetření gamma nožem) 	III	C
10.	U centrální neuropatické bolesti se doporučuje použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ modulátory $\alpha_2\delta$ podjednotky kalciových kanálů: <ul style="list-style-type: none"> • pregabalin¹⁴ • gabapentin ○ TCA: <ul style="list-style-type: none"> • amitriptylin (nebo nortriptylin, imipramin)^{14, 15} 	II	A A B
11.	U centrální neuropatické bolesti se doporučuje použít jako léky 2. volby (při neúčinnosti, nesnášenlivosti či nemožnosti použít léky 1. volby): <ul style="list-style-type: none"> ○ opioidy/tramadol¹⁴ samostatně nebo v kombinaci s léky 1. volby 	II	B
12.	U centrální neuropatické bolesti se doporučuje použít jako léky 3. volby (při neúčinnosti, nesnášenlivosti či nemožnosti použít léky 1. a 2. volby): <ul style="list-style-type: none"> ○ antiepileptika (antikonvulziva) <ul style="list-style-type: none"> • lamotrigin¹⁵ ○ kannabinoidy¹⁶ 	II	B A
13.	U nádorové neuropatické bolesti se doporučuje použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ gabapentin ○ TCA ○ opioidy/tramadol 	II	A B B

¹³ V ČR dosud registrován pouze pro substituční terapii u drogových závislostí.

¹⁴ Míšní trauma

¹⁵ Centrální bolest po iktu

¹⁶ U roztroušené sklerózy – orálně-slizniční aplikace ve spreji- dosud nedostupné

Pořadí	Doporučení	Kvalita vědeckého důkazu	Síla doporučení
14.	U neuropatie spojené s infekcí HIV se doporučuje k ovlivnění neuropatické bolesti použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ lamotrigin ○ kapsaicinovou náplast 8% 	II	B A
15.	U fantomové bolesti se doporučuje použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ morfin ○ tramadol 	II	A A
16.	U multietiologické neuropatické bolesti se doporučuje použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ bupropion ○ kannabinoidy (ve spreji)¹⁷ ○ levorphanol ○ methadon¹³ ○ TCA 	II	A A A B B
17.	U neuropatické bolesti v rámci bolestivé diabetické polyneuropatie a postherpetické neuralgie doprovázené poruchami spánku a afektivními poruchami (úzkostí, deprese) se doporučuje k současnému ovlivnění neuropatické bolesti a komorbidit použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ modulátory $\alpha_2\delta$ podjednotky kalciových kanálů: <ul style="list-style-type: none"> • pregabalin • gabapentin ○ TCA: <ul style="list-style-type: none"> • amitriptylin (nebo nortriptylin, imipramin, klomipramin) ○ SNRI: <ul style="list-style-type: none"> • duloxetin • venlafaxin 	I I I I II	B A B B B
18.	Jako vhodné kombinace léků v léčbě neuropatické bolesti se doporučuje použít: <ul style="list-style-type: none"> ○ tramadol v kombinaci s paracetamolem¹⁵ ○ tramadol/opioidy (morfin, oxykodon) v kombinaci s TCA^{18,19} ○ tramadol/opioidy (morfin, oxykodon) v kombinaci s gabapentinem a pregabalinem^{18,19} ○ venlafaxin v kombinaci s gabapentinem¹⁸ ○ gabapentin v kombinaci s TCA^{18,19,20} 	II II II III I	A A A C A

¹⁷ Orálně-slizniční aplikace ve spreji _ dosud nedostupné

¹⁸ Bolestivá diabetická polyneuropatie

¹⁹ Postherpetická neuralgie

²⁰ U bolestivé diabetické polyneuropatie nebo postherpetické neuralgie a současném výskytu poruch spánku a/nebo afektivních poruch (deprese, úzkosti)

7 STATISTICKÉ INFORMACE

7.1 EPIDEMIOLOGICKÉ INFORMACE A EKONOMICKÉ ASPEKTY KLINICKÉHO STANDARDU

Prevalence neuropatické bolesti v populaci je odhadována mezi 1,5 (Taylor 2006) a 8 % (Torrance et al., 2006, Bouhassira et al., 2008). Prevalence a incidence u jednotlivých specifických klinických syndromů klasifikovaných dle etiologie jsou shrnuty v tab. 8. Informace týkající se nákladů na péči nebyly získány.

Tab. 8 Přehled epidemiologie neuropatické bolesti (volně podle Sadosky et al., 2008)

Klinická jednotka	Incidence	Prevalence	Zdroj
Bolestivá diabetická polyneuropatie (DPNP)	15,3/100 tis./rok	-	Hall et al., 2006
	-	16,2 % diabetické populace	Daousi et al. 2004
	-	20 % NIDDM po 10 letech; 7 % u nově zjištěného diabetu	Partanen et al. 1995
	-	26,4 % u diabetické populace	Davies et al., 2006
Postherpetická neuralgie	11,6/100 tis./rok	-	Ragozzino et al. 1982
	11/100 tis./rok	Celoživotní prevalence 70/100 tis.	MacDonald et al., 2000
	40,2/100 tis./rok	-	Hall et al., 2006
	-	7 % (3 měsíce po vzniku HZ)	Helgason et al., 2000
	-	27 % (3 měsíce po vzniku HZ)	Scott et al., 2003
Neuralgie trigeminu	4,7/100 tis./rok	Data nejsou k dispozici	Katusic et al., 1990
	8/100 tis./rok		MacDonald et al., 2000
	27,8/100 tis./rok		Hall et al., 2006
Neuralgie glosofaryngiku	0,8/100 tis./rok	Data nejsou k dispozici	Katusic et al., 1990
HIV polyneuropatie	Data nejsou k dispozici	35 % HIV-pozitivní populace	Schifitto et al., 2002
Fantomová končetinová bolest	Data nejsou k dispozici	53–85 % amputací končetin	Wartan et al., 1997 Ehde et al., 2000, Richardson et al. 2006
Cervikální radikulopatie	83,2/100 tis./rok	-	Radhakrishnan et al., 1994
Syndrom karpálního tunelu	180/100 tis./rok	-	Bland et al., 2003 Bongers et al. 2007
	-	3–10 % všeobecné populace	Atroshi et al., 2001 Papanicolau et al. 2001, Taylor, 2006
Centrální postiktová bolest	Data nejsou k dispozici	8 % populace po iktu (0,5–1,5 roku po iktu)	Andersen et al., 1995
		11 %	Andersen et al., 2001

Klinická jednotka	Incidence	Prevalence	Zdroj
Roztroušená skleróza	Data nejsou k dispozici	29–86 % (mimo NT)	Osterberg et al., 2005 Svendsen et al., 2005 O'Connor et al., 2008
TN u roztroušené sklerózy	Data nejsou k dispozici	2–6 %	Hooge a Redekop, 1995 Osterberg et al., 2005 Putzki et al., 2009
Bolest po poranění míchy	Data nejsou k dispozici	10–80 %	Siddall et al., 1999 AHRQ 2001

Legenda

DPNP Diabetic peripheral neuropathic pain
NIDDM Non-insulin dependentní diabetes mellitus

RS Roztroušená skleróza
TN Neuralgie trigeminu

Údaje NRC (dle typu nemocnice)

Z dat, kterými disponuje NRC, lze standardně získat údaje týkající se akutních hospitalizací pro daný klinický stav. Tyto údaje obsahují tab. 9 a tab. 10. V tab. 9 lze sledovat vliv typu nemocnice na náklady a porovnání výsledků, výkonu a spotřeby.

Statistické údaje NRC vycházející z databáze akutní lůžkové péče

Tab. 9 Počet případů hospitalizace pro neuropatickou bolest (hodnoty platné pro rok 2009)

Referenční hodnota / doplňková měření	RV#	RVA	RVB	RVC	RVD
Průměrný počet případů	11	31	12	5	3
Počet případů celkem	1 380	559	577	183	48
Podíl překladů	0,0942	0,0716	0,1075	0,1311	0,0417
Průměrný věk případů	64,6	62,8	65,3	67	69,2
Průměrný věk při úmrtí	69,0	72,8	68,5	65,3	0,0
Průměrná ošetrovací doba případu	9,9	9,3	10	11,3	9,8
Průměrný počet bodů na případ	27 927	35 146	19 915	24 458	19 633
Průměrná hodnota ZUP na případ	5 467 Kč	8 597 Kč	2 534 Kč	4 235 Kč	1 489 Kč
Náklady na bod (modelová hodnota)	1 Kč	1 Kč	1 Kč	1 Kč	1 Kč
Průměrné náklady na případ	33 394 Kč	43 743 Kč	22 449 Kč	28 693 Kč	21 122 Kč
Populační náklady	46 083 899 Kč				

Tab. 10 Popisné statistiky upřesňující rozložení změřených hodnot pro počet hospitalizací

Popisné statistiky	RV#	RVA	RVB	RVC	RVD
Aritmetický průměr	11	31	12	5	3
Medián	6	31	11	3	2
Minimální hodnota	1	10	2	1	1
Maximální hodnota	82	68	82	15	6
Rozpětí	81	58	80	14	5
Počet zdravotnických zařízení	126	18	47	39	19

Legenda

Referenční hodnoty jsou vypočítány pro každý typ zdravotnického zařízení (RVA,RVB,RVC,RVD) a jako celková referenční hodnota bez ohledu na typ zdravotnického zařízení (RV#). Typy zdravotnických zařízení jsou přiřazeny podle metodiky NRC.

Typ A – velké fakultní a krajské nemocnice, počet všech případů akutní hospitalizace za rok větší než 26 000

Typ B – větší nemocnice okresního typu, počet všech případů akutní hospitalizace za rok mezi 11 000 – 26 000

Typ C – menší nemocnice okresního typu, minimálně se čtyřmi základními obory v lůžkové části, počet všech případů akutní hospitalizace za rok mezi 5 000 – 11 000

Typ D – malé nemocnice s počtem všech případů akutní hospitalizace za rok menším než 5 000

Počet případů - počet případů zjištěných v databázi v daném období

Průměrný počet bodů na případ – celkový počet bodů vykázaných za případy dělený počtem případů

Náklady na bod – modelová hodnota nákladů na bod (Kč)

Průměrné náklady za body – průměrný počet bodů na případ * použitá hodnota nákladů na bod

Průměrné náklady za přípravky – celkový finanční objem vykázaných ZUP a/nebo receptů dělený počtem případů

Průměrné náklady na případ – průměrné náklady za body + průměrné náklady za přípravky

Populační náklady – průměrné náklady na případ RV# * počet případů RV#

Tab. 9 a tab. 10 uvádí hospitalizace v rámci akutní lůžkové péče bez ohledu na způsob léčby. Součástí statistiky jsou tedy i opakované hospitalizace, u kterých byla vykázána následující hlavní nebo vedlejší diagnóza:

Kód MKN–10	Název MKN–10	Poznámka (alternativní kódování, upřesnění)
G500	Neuralgie trojklanného nervu	
G521	Poruchy jazykohltanového nervu - nervi glossopharyngei	Glossofaryngeální neuralgie
G530 B022	Neuralgie po Herpes zoster (B02.2+) Herpes zoster s jiným postižením nervové soustavy	Ganglionitis geniculata (G53.0) Neuralgie trojklaného nervu (G53.0) Polyneuropatie (G63.0)
G545	Neuralgická amyotrofie	
G564	Kausalgie	Komplexní regionální bolestivý syndrom II
G571	Meralgie parestetická	Syndrom kožního nervu stehna – nervi cutanei femoris lateralis
G575	Syndrom tarzálního tunelu	
G730	Diabetická amyotrofie	E10–E14.4+
M792	Neuralgie a neuritida NS	

Výše uvedené údaje vyjadřují zatížení systému akutní lůžkové péče těmito diagnózami. U ostatních (výše neuvedených) diagnóz vymezujících tento klinický standard (viz [KAP. VYMEZENÍ KLINICKÉHO STANDARDU, STR. 10](#)) se neuropatická bolest vyskytuje jen u části pacientů, použitá administrativní data neumožňují tyto pacienty identifikovat, proto diagnózy nebyly do statistiky zahrnuty.

8 INFORMACE URČENÉ PRO PACIENTY

8.1 DEFINICE A POPIS ONEMOCNĚNÍ

Neuropatická bolest (správně syndrom neuropatické bolesti) není jednotlivé onemocnění, ale klinický syndrom (tedy soubor příznaků), který doprovází řadu onemocnění nebo postižení nervového systému. Jeho hlavním charakteristickým příznakem je neuropatická bolest v užším slova smyslu. Podle příčiny a mechanismu vzniku rozlišujeme dva základní typy bolesti. Nejčastějším typem bolesti je **bolest nociceptivní**, která vzniká poškozením tkání např. poraněním nebo zánětem a obvykle ustupuje poté, co ustoupí či je vyléčena jeho příčina. **Neuropatická bolest** naproti tomu vzniká v důsledku onemocnění nebo postižení nervové soustavy. Doprovází celou řadu onemocnění periferní nervové soustavy (periferních nervů) a centrální nervové soustavy (mozku a míchy). Bývá součástí některých typů povšechného postižení periferních nervů (polyneuropatie), např. polyneuropatie komplikující úplavici cukrovou (diabetes mellitus) – diabetické polyneuropatie. Komplikuje také některá onemocnění nebo postižení centrální nervové soustavy, např. roztroušenou sklerózu, cévní mozkovou příhodu nebo míšní poranění. Neuropatická bolest se od bolesti nociceptivní liší i svým charakterem: bývá typicky pálivá, charakteru pocitů chladu nebo elektrických výbojů. Kromě bolesti, která se objevuje sama od sebe (spontánně), je neuropatická bolest typicky vyvolaná některými zevními podněty, které obvykle bolest nevyvolávají, jako je např. dotyk (bolest vyvolaná). Obvykle trvá řadu měsíců až let (bolest chronická). Je často doprovázena poruchami spánku a nálady charakteru úzkosti nebo deprese. Tyto poruchy doprovázející základní onemocnění mohou často pacienta obtěžovat a kvalitu jeho života snižovat více než bolest samotná a mohou vést k tomu, že pacient vyhledá lékařskou pomoc pro tyto doprovodné poruchy a obrátí se např. na psychiatra nebo odborníka na poruchy spánku. Může významně zhoršovat kvalitu života pacienta a způsobit mu velké utrpení.

Léčba neuropatické bolesti je podobně jako u bolesti nociceptivní zaměřena v první řadě na příčinu bolesti. U neuropatické bolesti však jde často o následek jednorázového postižení nervové soustavy nebo je příčina odeznělá a zbývá pouze možnost ovlivnit bolest samotnou. Běžné léky k ovlivnění bolesti – analgetika – nejsou obvykle u neuropatické bolesti účinné, a proto byly a jsou vyvíjeny léky pro léčbu neuropatické bolesti. Často jde o léky, které jsou nebo byly používány k léčbě jiných onemocnění, např. epilepsie. K odlišení od běžných analgetik jsou léky k ovlivnění neuropatické bolesti označovány jako atypická nebo pomocná (adjuvantní) analgetika.

8.2 DOSTUPNÉ TYPY PÉČE A JAK FUNGUJÍ

Existuje možnost bezplatné telefonické konzultace v otázkách chronické bolesti na Lince proti bolesti, která je provozována odborníky z Centra pro léčbu a výzkum bolestivých stavů pražské Fakultní nemocnice Motol, která funguje od pondělí do čtvrtka na telefonním čísle 224 435 587 (bližší informace na www.linkaprotibolesti.cz).

Neuropatickou bolest může diagnostikovat a léčit v nekomplikovaných případech praktický lékař či lékař jiné odbornosti (obvykle neurolog, případně diabetolog aj.) nespécializovaný na problematiku bolesti. V komplikovaných případech je vhodné se obrátit na specialisty, kteří se zabývají problematikou léčby bolesti (algeziology), a obvykle působí v rámci center pro léčbu bolesti zřízených v rámci řady nemocnic, zejména fakultních a krajských. Ovlivnění neuropatické bolesti léky – **farmakoterapie**, kterou se zabývá tento klinický standard, je prvním stádiem léčby. Farmakoterapie neuropatické i jiné chronické bolesti probíhá obvykle ambulantně.

V případě jejího neúspěchu mohou v indikovaných případech následovat náročnější způsoby léčby neuropatické bolesti, spojené s nutností aplikovat léčebnou látku injekční cestou, nutností operačního zákroku nebo zavedením speciálních zařízení – pump nebo stimulátorů – do těla pacienta za účelem trvalé aplikace léků nebo ovlivnění funkce určitých součástí nervového systému pomocí elektrické stimulace – neuromodulace. Tyto léčebné postupy jsou vázány výlučně na centra pro léčbu bolesti (viz [PŘÍLOHA 3 SEZNAM AKREDITOVANÝCH VÝUKOVÝCH CENTER LÉČBY BOLESTI](#)) – seznam je dostupný na <http://www.pain.cz/home.php>.

8.3 JAK PŮSOBÍ LÉKY A JAKÉ JSOU JEJICH VEDLEJŠÍ ÚČINKY

Léky používané k léčbě neuropatické bolesti působí různými mechanismy.

- Velká skupina léků ovlivňuje metabolismus látek, které zprostředkují přenos nervových impulzů mezi mozgovými neurony – neuromediátorů. Nejčastěji jde o ovlivnění metabolismu monoaminů (noradrenalinu, serotoninu nebo dopaminu): tyto léky jsou současně známy a používány jako léky pro léčbu deprese – antidepressiva: amitriptylin, nortriptylin, imipramin, klomipramin, duloxetin, venlafaxin, bupropion).
- Další skupina léků ovlivňuje funkci (dráždí nebo blokuje) vazebních míst na membráně neuronu – receptorů, na kterých se váží neuromediátory a jiné látky přítomné normálně v nervovém systému nebo látky vpravené do těla zvenčí. Nejvýznamější skupinou jsou opioidy (také opiáty): morfin, fentanyl, oxykodon, methadon, hydromorfon, buprenorfin. Jsou fyziologicky přítomny v nervovém systému, avšak jsou rovněž zneužívány jako droga. Opiáty jsou používány rovněž k léčbě dalších typů bolestí kromě bolesti neuropatické, jako je bolest zánětlivá nebo nádorová. Do této skupiny patří i další léky ovlivňující jiné receptory než opioidní, jako např. baklofen (ovlivňující GABA receptory a používaný jako lék k uvolnění svalového napětí) nebo kapsaicin používaný formou náplasti aplikované na bolestivé místo na kůži.
- Třetí velkou skupinou léků k ovlivnění neuropatické bolesti jsou léky ovlivňující funkci kanálků v membráně neuronu, které regulují přestup některých iontů – vápníku a sodíku – z nitra nervové buňky ven a opačně, a tím ovlivňují dráždivost neuronů. Tyto léky jsou známy a používány jako léky pro léčbu epilepsie: gabapentin, pregabalin, karbamazepin, oxkarbazepin, lamotrigin. Stejným mechanismem působí i lidokain, který se používá formou náplasti na bolestivé místo na kůži.

K nejčastějším nežádoucím účinkům těchto léků patří útlum, ospalost, nechutenství a závratě (zejména na počátku podávání). O méně častých nežádoucích účincích by měl pacienta informovat ordinující lékař. U dlouhodobého podávání opiátů je nejčastějším nežádoucím účinkem zácpa a hrozí určité riziko vzniku závislosti. Opatrnosti je třeba obecně u žen, které mohou otěhotnět a zejména u těhotných a kojících žen, kdy se doporučuje vyvarovat se podání léků ze skupiny antidepressiv a antiepileptik v prvních 3 měsících těhotenství.

8.4 VYSVĚTLENÍ, Z JAKÝCH DŮVODŮ MŮŽE BÝT LÉČBA MĚNĚNA

Léčba může být měněna v důsledku neúčinnosti léčby nebo jejich nežádoucích účinků. Hodnocení účinnosti léčby by neměl provádět pacient sám bez konzultace s lékařem; nejčastější chybou je předčasné vysazení léčby pacientem pro nesplněné očekávání rychlého nástupu léku. Rovněž nežádoucí účinky je třeba před vysazením léku nejprve konzultovat s lékařem, zejména na počátku léčby, protože některé nežádoucí účinky mají přechodný charakter nebo se dají ovlivnit změnou dávky nebo přídatnou medikací.

8.5 OČEKÁVANÝ VÝSLEDEK LÉČBY

Očekávaným výsledkem farmakoterapie neuropatické bolesti je odstranění nebo alespoň zmírnění intenzity bolesti a zlepšení kvality života. Souběžně s ovlivněním bolesti by měla probíhat snaha o pozitivní ovlivnění doprovodných příznaků, zejména poruch spánku, úzkosti a deprese.

8.6 DOPORUČENÍ OTÁZEK, KTERÉ MÁ PACIENT KLÁST OŠETŘUJÍCÍMU LÉKAŘI

- *Jde v mém případě o neuropatickou bolest?*
- *Jaký je očekávaný průběh bolesti v mém případě?*
- *Nemohou poruchy spánku/úzkost/deprese (pokud jsou přítomny) souviset s bolestí?*

- *Jak rychle po nasazení léku mohou očekávat zmírnění bolesti?*
- *Jaké jsou možné nežádoucí účinky léku?*
- *Nevyžaduje neschopnost uspokojivě ovlivnit bolest případně doprovodné příznaky konzultaci u specialisty na léčbu bolesti, resp. v centru pro léčbu bolesti?*

8.7 KONTAKTY NA ODBORNÁ PRACOVIŠTĚ

V ČR pracují multidisciplinární centra pro léčbu bolesti ustanovená na pracovištích akreditovaných MZ ČR – seznam je dostupný na <http://www.pain.cz/home.php> (viz tab. 11).

Tab. 11 Seznam multidisciplinárních center pro léčbu bolesti

<p>Centrum pro léčbu a výzkum bolestivých stavů</p> <p>Fakultní nemocnice Motol V Úvalu 84 150 30 Praha 5 Tel.: 224 435 585 Ordinační hodiny: Po - pá 8.00 - 12.00</p>	<p>Centrum pro léčbu chronické bolesti</p> <p>Fakultní nemocnice Bulovka Budínova 2 180 81 Praha 8 Tel.: 266 082 242 Ordinační hodiny: po - pá 8.30 - 14.30</p>	<p>Centrum pro léčbu bolesti</p> <p>Všeobecná FN U nemocnice 2 128 08 Praha 2 Tel.: 224962817 Ordinační hodiny: po - pá 7.30 - 15.30</p>
<p>Oddělení léčby bolesti</p> <p>Fakultní nemocnice Brno Jihlavská 20 639 00 Brno - Bohunice tel. 547 192 797 Ordinační hodiny: denně</p>	<p>Centrum pro léčbu bolesti</p> <p>Fakultní nemocnice u sv. Anny Pekařská 53 656 91 Brno Tel.: 543 182 558 Ordinační hodiny: denne 8.00 - 15.00</p>	<p>Centrum pro léčbu bolesti</p> <p>Fakultní nemocnice Alej Svobody 80 304 60 Plzeň – Lochotín Tel.: 377 104 956 Ordinační hodiny: po - pá 8.00 - 14.00</p>
<p>Centrum bolesti</p> <p>Nemocnice České Budějovice B. Němcové 54 370 87 České Budějovice Tel.: 387 878 357 Ordinační hodiny: po - pá 8.00 - 14.00</p>	<p>Centrum pro studium a léčbu bolestivých stavů</p> <p>FN Ostrava 17. listopadu 1790 708 52 Ostrava-Poruba Kontakt Tel.: 597 373 152, 597 373 018 Ordinační hodiny: po – pá 8.00-15.00</p>	

9 PŘEHLED DOPORUČENÍ

Pořadí	Doporučení	Kvalita vědeckého důkazu	Síla doporučení	Odkaz na literaturu
Kvalifikační a technické požadavky na poskytovatele				
1.	Diagnózu NB včetně určení její etiologie je třeba v nejasných a komplikovaných případech ověřit za pomoci specialisty na problematiku bolesti (neurologa nebo algeziologa), event. v centru pro léčbu bolesti.	IV	D	<i>bude doplněno</i>
2.	Farmakoterapii NB je třeba u refrakterních (neúčinnost léčby 1. volby) nebo komplikovaných případů (kontraindikace léčby 1. volby, závažné nežádoucí účinky, komorbidita) vést za pomoci specialisty na problematiku bolesti (neurologa nebo algeziologa), event. v centru pro léčbu bolesti.	IV	D	
Proces péče				
3.	U bolestivé polyneuropatie (včetně diabetické polyneuropatie provázené periferní diabetickou neuropatickou bolestí) se doporučuje k ovlivnění neuropatické bolesti použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ modulátory $\alpha_2\delta$ podjednotky kalciových kanálů: <ul style="list-style-type: none"> • pregabalin • gabapentin ○ TCA: <ul style="list-style-type: none"> • amitriptylin (nebo nortriptylin, imipramin, klomipramin) ○ SNRI: <ul style="list-style-type: none"> • duloxetin • venlafaxin 	I	A	
4.	U bolestivé polyneuropatie (včetně diabetické polyneuropatie provázené periferní diabetickou neuropatickou bolestí) se doporučuje k ovlivnění neuropatické bolesti použít jako léky 2. volby (při neúčinnosti, nesnášenlivosti či nemožnosti použít léky 1. volby): <ul style="list-style-type: none"> ○ tramadol – samostatně nebo v kombinaci s paracetamolem nebo léky 1. volby ○ opioidy (morfin, fentanyl, oxykodon) – samostatně nebo v kombinaci s léky 1. volby²¹ 	I	A	

²¹ Opioidy je možné výjimečně použít jako léky první volby u akutní neuropatické bolesti, nádorové neuropatické bolesti, epizodické exacerbace silné bolesti (VAS > 6) nebo během titrace léků 1. volby. V budoucnu lze očekávat rozšíření spektra doporučovaných opioidů.

Pořadí	Doporučení	Kvalita vědeckého důkazu	Síla doporučení	Odkaz na literaturu
5.	U bolestivé polyneuropatie (včetně diabetické polyneuropatie provázené periferní diabetickou neuropatickou bolestí) se doporučuje k ovlivnění neuropatické bolesti použít jako léky 3. volby (při neúčinnosti, nesnášenlivosti či nemožnosti použít léky 1. a 2. volby): <ul style="list-style-type: none"> ○ antiepileptika (antikonzulziva) <ul style="list-style-type: none"> • karbamazepin • fenytoin ○ antagonisté NMDA receptorů <ul style="list-style-type: none"> • dextromethorfan ○ kyselina thioktová²² 	<p style="text-align: center;">III III</p> <p style="text-align: center;">II I</p>	<p style="text-align: center;">C C</p> <p style="text-align: center;">B B</p>	
6.	U postherpetické neuralgie a další lokalizované periferní neuropatické bolesti se doporučuje k ovlivnění neuropatické bolesti použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ modulátory $\alpha_2\delta$ podjednotky kalciových kanálů: <ul style="list-style-type: none"> • pregabalin • gabapentin ○ TCA: <ul style="list-style-type: none"> • amitriptylin (nebo nortriptylin, imipramin, klomipramin) ○ lokální lidokain²³ 	<p style="text-align: center;">I</p>	<p style="text-align: center;">A</p>	
7.	U postherpetické neuralgie a další lokalizované periferní neuropatické bolesti se doporučuje k ovlivnění neuropatické bolesti použít jako léky 2. – 3 volby (při neúčinnosti, nesnášenlivosti či nemožnosti použít léky 1. volby): <ul style="list-style-type: none"> ○ opioidy (morfin, fentanyl, oxykodon, methadon²⁴) samostatně nebo v kombinaci s léky 1. volby¹⁰ ○ lokální kapsaicin <ul style="list-style-type: none"> • 8% náplast • 0,075% krém 	<p style="text-align: center;">I</p> <p style="text-align: center;">I II</p>	<p style="text-align: center;">A</p> <p style="text-align: center;">A B</p>	
8.	U neuralgie trigeminu se doporučuje k ovlivnění neuropatické bolesti použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ karbamazepin ○ oxkarbazepin 	<p style="text-align: center;">I II</p>	<p style="text-align: center;">A B</p>	

²² U bolestivé diabetické polyneuropatie; průkaz existuje zejména u i. v. podání

²³ Přednostně u seniorů a pacientů s polypragmazií

²⁴ V ČR dosud registrován pouze pro substituční terapii u drogových závislostí

Pořadí	Doporučení	Kvalita vědeckého důkazu	Síla doporučení	Odkaz na literaturu
9.	U neuralgie trigeminu se doporučuje k ovlivnění neuropatické bolesti použít jako léky 2. volby (při neúčinnosti, nesnášenlivosti či nemožnosti použít léky 1. volby): <ul style="list-style-type: none"> ○ baclofen ○ lamotrigine ○ chirurgická léčba (mikrovaskulární dekomprese) nebo sterotaktická radiochirurgie (ošetření gamma nožem) 	III	C	
10.	U centrální neuropatické bolesti se doporučuje použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ modulatory $\alpha_2\delta$ podjednotky kalciových kanálů: <ul style="list-style-type: none"> • pregabalin²⁵ • gabapentin ○ TCA: <ul style="list-style-type: none"> • amitriptylin (nebo nortriptylin, imipramin)^{14, 26} 	II	A A B	
11.	U centrální neuropatické bolesti se doporučuje použít jako léky 2. volby (při neúčinnosti, nesnášenlivosti či nemožnosti použít léky 1. volby): <ul style="list-style-type: none"> ○ opioidy/tramadol²⁵ samostatně nebo v kombinaci s léky 1. volby 	II	B	
12.	U centrální neuropatické bolesti se doporučuje použít jako léky 3. volby (při neúčinnosti, nesnášenlivosti či nemožnosti použít léky 1. a 2. volby): <ul style="list-style-type: none"> ○ antiepileptika (antikonvulziva) <ul style="list-style-type: none"> • lamotrigin¹⁵ ○ kannabinoidy²⁷ 	II	B A	
13.	U nádorové neuropatické bolesti se doporučuje použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ gabapentin ○ TCA ○ opioidy/tramadol 	II	A B B	
14.	U neuropatie spojené s infekcí HIV se doporučuje k ovlivnění neuropatické bolesti použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ lamotrigin ○ kapsaicinovou náplast 8% 	II	B A	

²⁵ Míšní trauma

²⁶ Centrální bolest po iktu

²⁷ U roztroušené sklerózy – orálně-slizniční aplikace ve spreji- dosud nedostupné

Pořadí	Doporučení	Kvalita vědeckého důkazu	Síla doporučení	Odkaz na literaturu
15.	U fantomové bolesti se doporučuje použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ morfin ○ tramadol 	II	A	
16.	U multietiologické neuropatické bolesti se doporučuje použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ bupropion ○ kannabinoidy (ve spreji)²⁸ ○ levorphanol ○ methadon¹³ ○ TCA 	II	A A A B B	
17.	U neuropatické bolesti v rámci bolestivé diabetické polyneuropatie a postherpetické neuralgie doprovázené poruchami spánku a afektivními poruchami (úzkostí, depresí) se doporučuje k současnému ovlivnění neuropatické bolesti a komorbidit použít jako léky 1. volby: <ul style="list-style-type: none"> ○ modulatory $\alpha_2\delta$ podjednotky kalciových kanálů: <ul style="list-style-type: none"> • pregabalin • gabapentin ○ TCA: <ul style="list-style-type: none"> • amitriptylin (nebo nortriptylin, imipramin, klomipramin) ○ SNRI: <ul style="list-style-type: none"> • duloxetin • venlafaxin 	I I I	B A B	
18.	Jako vhodné kombinace léků v léčbě neuropatické bolesti se doporučuje použít: <ul style="list-style-type: none"> ○ tramadol v kombinaci s paracetamolem¹⁵ ○ tramadol/opioidy (morfin, oxykodon) v kombinaci s TCA^{29,30} ○ tramadol/opioidy (morfin, oxykodon) v kombinaci s gabapentinem a pregabalinem^{18,19} ○ venlafaxin v kombinaci s gabapentinem¹⁸ ○ gabapentin v kombinaci s TCA^{18,19,31} 	II II	A A	
		II III I	A C A	

²⁸ Orálně-slizniční aplikace ve spreji – dosud nedostupné

²⁹ Bolestivá diabetická polyneuropatie

³⁰ Postherpetická neuralgie

³¹ U bolestivé diabetické polyneuropatie nebo postherpetické neuralgie a současném výskytu poruch spánku a/nebo afektivních poruch (deprese, úzkosti)

10 ODKAZY NA LITERATURU

10.1 PLATNÉ LEGISLATIVNÍ NORMY ČESKÉ REPUBLIKY:

1. Zákon č. 48/97 Sb. (O veřejném zdravotním pojištění) v platném znění
2. Vyhláška č. 134/98 Sb. (Seznam zdravotních výkonů) v platném znění – vyhl. 101/2002 Sb.
3. Zákon č. 20/66 Sb. (O péči o zdraví lidu) v platném znění

10.2 ODBORNÉ LITERÁRNÍ ODKAZY, ZAHRANIČÍ:

Standardy farmakoterapie neuropatické bolesti

4. Argoff CHE, Backonja M-M, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE et al. Consensus guidelines: assessment, diagnosis, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Mayo Clin Proceed* 2006; 80(Suppl.): S12-S25.
5. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113-1123.
6. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153-1169.
7. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K et al. Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations. *Eur J Neurology* 2004; 11: 577–581.
8. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jørum E, Serra J, Jensen TS. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004; 11: 153-162.
9. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jensen TS, Serra J, Treede RD. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010, 17: 1010–1018.
10. Doležal T, Hakl M, Kozák J, Kršiak M, Lejčko J, Skála B, Sláma O, Ševčík P, Vorlíček J. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. Doporučený postup České společnosti pro studium a léčbu bolesti. Přepřacované vydání. 2009. Dostupné z: <http://www.pain.cz/home.php>
11. Doležal T, Hakl M, Kozák J, Kršiak M, Lejčko J, Skála B, Sláma O, Ševčík P, Vorlíček J. Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti. Doporučený postup České společnosti pro studium a léčbu bolesti. Dostupné z: <http://www.pain.cz/home.php>
12. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H. Practice Parameter: Treatment of postherpetic neuralgia. An evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 63: 959-966.
13. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132(3): 237-251.
14. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008; 71(15):1183-1190.
15. Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain. London: European Medicine Agency 2007: Doc. Ref. CPMP/EWP/252/03 Rev. 1.
16. Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Assessment and Management of Chronic Pain. 4th ed. 2009. Dostupné z URL: <http://www.icsi.org/guidelines>.

17. Jakobi J, Fraser GL, Cousin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Developed through the Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), in collaboration with the American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), and in alliance with the American College of Chest Physicians; and approved by the Board of Regents of ACCM and the Council of SCCM and the ASHP Board of Directors. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 119-141.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2010. Available from: www.nice.org.uk/CG96.
19. Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, Thomassen-Hilgerstrom IL, Zuurmond WW, Rosenbrand KCJ, for the CRPS I task force. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurology* 2010 10:20 doi: 10.1186/1471-2377-10-20.

Přehledové práce

20. Agency for Healthcare Research and Quality. Management of Chronic Central Neuropathic Pain Following Traumatic Spinal Cord Injury. File Inventory, Evidence Report/Technology Assessment Number 45. AHRQ Publication No. 01-E063, September 2001. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1.chapter.64890> (accessed May 3, 2007).
21. Attal N, Mazaltarine G, Perouin-Verbe H, Albert T. Chronic neuropathic pain management in spinal cord injury patients. What is the efficacy of pharmacological treatments with a general mode of administration? (oral, transdermal, intravenous) *Ann Phys Rehabil Med* 2009;52(2):124-141.
22. Baastrup C, Finnerup NB. Pharmacological management of neuropathic pain following spinal cord injury. *CNS Drugs* 2008;22(6):455-475.
23. Backonja M-M, Serra J. Pharmacologic management part 1: Better-studied neuropathic pain diseases. *Pain Medicine* 2004; 5: S28-47.
24. Backonja M-M, Serra J. Pharmacologic management part 2: Lesser-studied neuropathic pain diseases. *Pain Medicine* 2004;5: S47-59.
25. Baron R. Neuropathic pain: a clinical perspective. In: Canning BJ, Spina D (eds). *Handbook of experimental pathology* 194. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2009.
26. Baron R. Mechanisms of Disease: neuropathic pain – a clinical perspective. *Nature Clinical Practice Neurology* 2006; 2: 95-106.
27. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, Schulz J, Tölle TR, Wittchen HU, Jensen TS. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007; 127: 199–203.
28. Boivie J. Central pain syndromes. In *Pain* 1996. An updated review. Ed JN Campbell. Seattle: IASP Press, 1996: 23-29.
29. Dobecki DA, Schocket SM, Wallace MS. Update on Pharmacotherapy Guidelines for the Treatment of Neuropathic Pain. *Current Pain and Headache Reports* 2006, 10:185–190
30. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524–1534.
31. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008; 9: 105–121.
32. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs and several mechanisms. *The Clinical Journal of Pain* 18; 2002: 343-349.
33. Eisenberg E. Post-surgical neuralgia. *Pain* 2004; 111: 3-7.
34. European Federation of IASP Chapters. EFIC's declaration on pain as a major healthcare problem, a disease in its own right. Available at: <http://www.efic.org/declarationonpain.html>. Accessed Aug. 16, 2006.
35. Finnerup NB, Jensen TS. Spinal cord injury pain – mechanisms and treatment. *Eur J Neurol* 2004;11:73-82
36. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289–305.
37. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289–305.
38. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Holden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352(13):1324-1334.

39. Gilron I, Watson PN, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006;175(3):265-275.
40. Gracely RH, McGrath F, Dubner R. Ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors. *Pain* 1978; 5:5–18.
41. Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL, Miaskowski C, Raja SN, Schmader KE, Wells CD. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc* 2010;85 (3 Suppl):S15-S25.
42. Hall GC, Carroll D, Parry D, McQuay HJ. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. *Pain* 2006;122:156–162.
43. Hansson P. Post-stroke pain case study: clinical characteristics, therapeutic options and long-term follow-up. *Europ J Neurol* 2004; 11 (Suppl. 1): 22–30.
44. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalgia* 2004; 24 (Suppl 1): 1-160.
45. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; 2: 1127–1131.
46. Irving GA. Contemporary assessment and management of neuropathic pain. *Neurology* 2005; 21: S21-S27.
47. Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pain. *Current Opinion in Neurology* 2009;22(5):467-474.
48. Johnson RW. Zoster-associated pain: What is known, who is at risk and how can it be managed? *HERPES* 2007; 14 Supplement 2: 30A-34A.
49. Jorns TP, Zakrzewska JM. Evidence-based approach to the medical management of trigeminal neuralgia. *Br J Neurosurg* 2007; 21(3):253-261.
50. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367: 1618-1625
51. Kerns RD, Kassirer M, Otis J. Pain in multiple sclerosis: A biopsychosocial perspective. *J Rehabil Res Dev* 2002; 39: 225–232
52. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol* 2009; 8: 857–68.
53. Kumar B, Kalita J, Kumar G, Misra UK. Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment. *Anesth Analg* 2009; 108 (5): 1645-57
54. Kuritzky L. Managing diabetic peripheral neuropathic pain in primary care. *J Fam Pract* 2010;59(5 Suppl):S15-S22.
55. McElveen WA, Gonzales RF, Sinclair D. Postherpetic Neuralgia [cited 2010 Jul 30]. Dostupné z URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1143066-overview>
56. McGeeney BE. Pharmacological Management of Neuropathic Pain in Older Adults: An Update on Peripherally and Centrally Acting Agents. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: S15-S27.
57. Merskey H., Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press 1994:
58. Mijnhout GS, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJG. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? *The Netherlands Journal of Medicine* 2010;68:158-162.
59. Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology* 38; 1988: 1830-1834
60. Murinson BB. Botulinum toxin type A treatment of painful focal neuropathies: new evidence for efference of afferents. *Annals of Neurology* 2008;64(3):236-237.
61. Norrbrink C, Lundeberg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2009;25(3):177-184.
62. Nurmikko TJ, Gupta S, Maclver K. Multiple sclerosis-related central pain disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2010; 14:189–195.
63. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: Systematic review and proposed classification. *Pain* 2008; 137: 96–111.
64. O'Connor AB, Dworkin RH. Evidence-based treatment of chronic neuropathic pain using nonopioid pharmacotherapy. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2009;15(5):70-83.
65. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009;122 (10 Suppl):S22-S32.
66. Phillips TJC, Cherry CL, Moss PJ, Rice ASC. Painful HIV-Associated Sensory Neuropathy. *Pain: Clinical Updates* 2010;18 (3):1-8.

67. Pöllmann W, Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2008; 22:291-324
68. Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88(12):1547-1560.
69. Siddall PJ, Yezierski RP, Loeser JD. Pain following spinal cord injury: Clinical Features, prevalence, and taxonomy. *IASP Newsletter* 3; 2000. IASP Press, Seattle.
70. Singh MK, Campbell GH, Lutsep HL, Gautam S. Trigeminal Neuralgia [cited 2009 Aug 21]. Dostupné z URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1145144-overview>
71. Solaro C, Messmer Uccelli M. Pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Drugs* 2010; 70:1245-1254.
72. Solaro C, Tanganelli P, Mesmer Uccelli M. Pharmacological treatment of pain in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 1165-1174.
73. Sommer C. Painful neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 623–628.
74. Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Pract* 2006;6(1):22-6.
75. Teasell RW, Mehta S, Aubut J-AL, Foulon B, Wolfe DL, Hsieh JTC, Townson AF, Short C, the Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence Research Team. A systematic review of pharmacologic treatments of pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:816-831.
76. Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1182–1199.
77. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Ostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-1635.
78. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgie. *Clin Evid (Online)* 2009, Mar 12; 2009. pii:1207.
79. Zakrzewska JM. Medical management of trigeminal neuropathic pains. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(8):1239-1254.
80. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. How far have we come? *Diabetes Care* 2008;31 (Suppl 2):S255-S261.

Klinické studie

81. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC, Petersen KL. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007; 68: 515-521.
82. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain* 1995; 61:187–193.
83. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosen I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999;282:153–158.
84. Backonja MM, Krause SJ. Neuropathic Pain Questionnaire – short form. *Clin J Pain* 2003; 19: 315–316.
85. Baron R. Post-herpetic neuralgia case study: optimizing pain control. *Eur J Neurol* 2004 (Suppl 1): 3-11.
86. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain* 2005;6:149–58.
87. Bennett MI. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001;92:147–57.
88. Bland JDP, Rudolfer SM. Clinical surveillance of carpal tunnel syndrome in two areas of the United Kingdom, 1991–2001. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1674–1679.
89. Bongers FJ, Schellevis FG, van den Bosch WJ and van der Zee J. Carpal tunnel syndrome in general practice (1987 and 2001): incidence and the role of occupational and non-occupational factors. *Br J Gen Pract* 2007;57:36–39.
90. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Bruxelle J, Cunin G et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29–36.
91. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E et al. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain* 2004; 108: 248–257.

92. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136: 380–387.
93. Bowsher D. Stroke and central poststroke pain in an elderly population. *J Pain* 2001;2:258–261.
94. Carpenter JS, Andrykowski MA, Sloan P, Cunningham L, Cordova MJ, Studts JL, McGrath PC, Sloan D, Kenady DE. Postmastectomy/postlumpectomy pain in breast cancer survivors. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 285-92
95. Clifford D, Simpson D, Brown S, Moyle G, Conway B, et al. A multicenter, randomized double-blind, controlled study of NGX-4010 (Qutenza®), a high concentration capsaicin patch for the treatment of HIV-associated distal sensory polyneuropathy. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16-19,2010.
96. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004;21:976– 982.
97. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1518–1522.
98. Ehde DM, Czerniecki JM, Smith DG, et al. Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain, and other regional pain after lower limb amputation. *Arch PhysMed Rehabil* 2000;81:1039–1044.
99. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, Bentley H, Atkinson JH. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:672-680.
100. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle T. PainDetect: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22: 1911–20.
101. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 1997; 48: 332–338.
102. Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, Colini Baldeschi G, Reale C. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009;61(3):129-137.
103. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RI. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374: 1252-1261.
104. Gilron I. Optimizing neuropathic pain pharmacotherapy: add on or swith over? *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4(8):414-415.
105. Gracely RH, McGrath F, Dubner R. Ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors. *Pain* 1978; 5:5–18.
106. Hanna M, O'Brien HM, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patiens. *Eur J Pain* 2008;12(6):804-813.
107. Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a single episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ* 2000;321:1–4.
108. Hooge JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45:1294–1296.
109. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; 2: 1127–1131.
110. Jensen MP, Friedman M, Bonzo D, Richards P. The validity of the neuropathic pain scale for assessing diabetic neuropathic pain in a clinical trial. *Clin J Pain* 2006; 22: 97–103.
111. Jensen MP, Gammaitoni AR, Olaleye DO, Oleka N, Nalamachu SR, Galer BS. The pain quality assessment scale: assessment of pain quality in carpal tunnel syndrome. *J Pain* 2006; 7(11): 823-832.
112. Katusic S, Beard C, Bergstralh E, Kurland LT. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945–1984. *Ann Neurol* 1990;27:89–95.
113. Knotek P, Blahuš P, Šolcová I, Žalský M. Standardizovaná česká verze krátké formy dotazníku bolesti McGillovy Univerzity. (Standard Czech version of the Short Form McGill Pain Questionnaire.) *Bolest* 2000; 2: 113-117.
114. Knotek P, Šolcová I, Žalský M. Česká verze krátké formy Dotazníku bolesti McGillovy Univerzity: Restandardizace. (Czech version of the short form McGill Pain Questionnaire: restandardization.) *Bolest* 2002; 4: 169-172.

115. Krause SJ, Backonja MM. Development of a Neuropathic Pain Questionnaire. *Clin J Pain* 2003;19:306–14.
116. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JWAS, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000;123:665–676.
117. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1: 275–299.
118. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987; 30: 191–197.
119. Österberg A, Boivie J, Thuomas K-A. Central pain in multiple sclerosis – prevalence and clinical characteristics. *Europ J Pain* 2005; 9: 531–542.
120. Papanicolaou GD, McCabe SJ, Firrell J. The prevalence and characteristics of nerve compression symptoms in the general population. *J Hand Surg [Am]* 2001;26:460–466.
121. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89–94.
122. Portenoy R. for the ID Pain Steering Committee. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:1555–1565.
123. Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, et al.: Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009, 16:262–267.
124. Radhakrishnan K, Litchy WJ, O'Fallon WM, Kurland LT. Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976– 1990. *Brain*. 1994;117:325–335.
125. Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:310–316.
126. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol* 2008; 64(3): 274-283.
127. Richardson C, Glenn S, Nurmikko T, Horgan M. Incidence of phantom phenomena including phantom limb pain 6 months after major lower limb amputation in patients with peripheral vascular disease. *Clin J Pain* 2006;22:353–358.
128. Sadosky A, McDermott AM, Brandenburg NA, Strauss M. A Review of the Epidemiology of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy, Postherpetic Neuralgia, and Less Commonly Studied Neuropathic Pain Conditions. *Pain Practice* 2008; 8 (1): 45–56.
129. Scott FT, Leedham-Green ME, Barrett-Muir WY, et al. A study of shingles and the development of postherpetic neuralgia in East London. *J Med Virol* 2003;70(suppl 1):S24–S30.
130. Schifitto G, McDermott MP, McArthur JC, et al. Incidence and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology* 2002;58: 1764–1768.
131. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromusc Disease* 2001; 3(2): 53-62.
132. Simpson DM, Brown S, Tobias J, For the NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008; 70(24): 2305-2313.
133. Siddall PJ, Taylor DA, McClelland JM, Rutkowski S. Pain report and the relationship of pain to physical factors in the first 6 months following spinal cord injury. *Pain* 1999;81:187–197.
134. Svendsen KB, Jensen T, Hansen HJ, Bach FW. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain* 2005;114:473–481.
135. Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Pract*. 2006;6:22–26.
136. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006; 7: 281–289.
137. Toth C, Au S. A prospective identification of neuropathic pain in specific chronic polyneuropathy syndromes and response to pharmacological therapy. *Pain* 2008; 138: 657–666.
138. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey. *Med Care* 1992; 30:473–483.
139. Wartan SW, Hamann W, Wedley JR, McColl I. Phantom pain and sensation among British veteran amputees. *Br J Anaesth* 1997;78:652–659.
140. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigulin R. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006;29:2365-2370.

10.3 ODBORNÉ LITERÁRNÍ ODKAZY PRACÍ AUTORŮ KLINICKÉHO STANDARDU:

141. Adam Z, Bednařík J, Ševčík P, Kalvodová L. Léčba bolesti – neurofyziologické základy vjemu bolesti a základní pravidla léčby bolesti. In: Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, Mistrík M. (editors). Kostní nádorová choroba. 1st ed. Praha: Grada, Avicenum; 2005. s.129-146.
142. Adam Z, Ševčík P, Adamová Z, Bednařík J. Neopioidní analgetika – farmakologie a léčebné využití. In: Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, Mistrík M. (editors). Kostní nádorová choroba. 1st ed. Praha: Grada, Avicenum; 2005. s.147-164.
143. Adamová Mičánková B, Bednařík J. Vertebrogenní algický syndrom. Chronické choroby pohybového aparátu – diagnostika a léčba. Doporučený diagnostický postup a léčení pro praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství 2008; 4-11.
144. Ambler Z, Bednařík J, Keller O. Léčba neuropatické bolesti. Standard léčebného plánu Programy kvality a standardy léčebných postupů. Praha, Verlag Dashofer s.r.o., 2007; NEURO/9: 1-13
145. Ambler Z, Bednařík J. Mononeuropatie spinálních a kraniálních nervů. In: Bednařík J, Ambler Z, Růžička E (eds). Klinická neurologie II. Část speciální. Praha: Triton 2010: 795-872
146. Ambler Z. Neuropatická bolest – novinky v diagnostice a farmakoterapii. Medical Tribune - Kompendium ambulantní medicíny 2009; 3: 2-4
147. Ambler Z. Bolestivé diabetické neuropatie. Bolest 2008; 11: 9-14
148. Ambler Z. Duloxetin u neuropatické bolesti. Farmakoterapie 2006; 2: 240-241
149. Ambler Z. Neuropatická bolest – hlavní příčiny a možnosti farmakoterapie. Med pro praxi 2009; 6 (suppl. F): 29-32
150. Ambler Z. Neuropatická bolest - mechanismus, příčiny a možnosti farmakoterapie. Neurol pro praxi 2007; 8: 107-110
151. Ambler Z. Neuropatická bolest a současné možnosti její farmakologické léčby. Bolest 2000; 3: 17-21.
152. Ambler Z. Neuropatická bolest. Hlavní příčiny a možnosti farmakoterapie. Medicína po promoci 2006; 7: 23-27
153. Ambler Z. Neuropatická bolest. In: Rokyta R (ed). Bolest. Praha: Tigris 2006: 227-251.
154. Ambler Z. Nové možnosti ovlivnění neuropatické bolesti. Remedia 2007; 17: 576-580.
155. Bednarik J, Vlckova-Moravcova E, Bursova S, Belobradkova E, Dusek L, Sommer C. Etiology of small-fiber neuropathy. J Periph Nerv Syst 2009; 14: 177-183.
156. Bednařík J, Ambler Z. EFNS Guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain - komentář. Cesk Slov Neurol N 2007; 70/103: 187-189.
157. Bednařík J, Kadaňka Z. Bolesti v zádech. In: Rokyta R, editor. Bolest. Praha:Tigris; 2006: 485-507.
158. Bednařík J. Akutní bolesti v lumbosakrální oblasti pro praktické lékaře z pohledu neurologa. Doporučený postup České lékařské společnosti JEP. [Http://www.cls.cz/dp/2002](http://www.cls.cz/dp/2002)
159. Bednařík J. Bolest. In: Ambler Z, Bednařík J, Růžička E (eds). Klinická neurologie. Část obecná. Praha: Triton; 2004: 976 s.
160. Bednařík J. Zánětlivé polyneuropatie. Neurologie pro praxi 2001;2:115-121.
161. Černý R, Opavský J. Neurologické aspekty bolesti. In: Rokyta R, Kršiak M, Kozák J (eds). Bolest. Praha: Tigris 2006: 252-266.
162. Hovorka J, Ambler Z. Pregabalin. Remedia 2006; 16: 367-375.
163. Marková J, Ambler Z. Bolesti hlavy a kraniální neuralgie. In: Bednařík J, Ambler Z, Růžička E (eds). Klinická neurologie II. Část speciální. Praha: Triton 2010: 375-414
164. Mazanec R, Mastík J, Ševčík P. Gabapentin(Neurontin) v léčbě neuropatické bolesti různé etiologie. Neurol pro praxi 2004; 4: 192-194.
165. Mazanec R, Vyšata O, Bednařík J, Filová J. Sledování účinnosti preparátu THIOCTACID v ambulantní léčbě diabetické neuropatie. Cesk Slov Neurol N 2000; 63/96: 400-405.
166. Moravcová E, Bednařík J, Feit J, Sommer C. Hodnocení intraepidermální hustoty tenkých nervových vláken z kožní biopsie u pacientů s polyneuropatií. Cesk Slov Neurol N 2005; 68/101: 219-26.
167. Moravcová E, Bednařík J, Svobodník A, Dušek L. Reproducibility of thermal threshold assessment in small-fibre neuropathy patients. Scripta medica 2005;78: 177-184.
168. Moravcová E, Bednařík J. Diabetická neuropatie. Neurologie pro praxi 2006; 7: 99-103.

169. Moravcová E, Bednařík J. Počítačem asistované stanovení termického prahu – normativní data a zdroje variability. *Cesk Slov Neurol N* 2003; 66/99:263-269.
170. Opavský J, Černý R. Neurologické aspekty bolesti, neuropatické bolesti. *Bolest* 2000; 3 (Suppl 1): 70-76.
171. Opavský J, Rokyta R. Patofyziologie neuropatické bolesti. In: Rokyta R, Kršiak M, Kozák J (eds). *Bolest*. Praha: Tigis 2006: 245-251.
172. Opavský J. Vyšetřování osob s algickými syndromy a hodnocení bolesti. In: Rokyta R, Kršiak M, Kozák J (eds). *Bolest*. Praha: Tigis 2006: 172-179.
173. Opavský J. Neuropatické bolesti – patofyziologické mechanismy a principy terapie. *Neurol pro praxi* 2006; 7(5):270-274.
174. Opavský J. Použití gabapentinu v dalších indikacích v neurologii. In: *Klinické zkušenosti s přípravkem gabapentin (Neurontin)*. Praha: Maxdorf 2002: 22-35.
175. Opavský J. Stručný přehled analgeticky účinných léčiv pro klinickou praxi. *Remedia* 2002; 12 (6): 409-423.
176. Opavský J. Autonomní nervový systém a diabetická autonomní neuropatie. *Klinické aspekty a diagnostika*. Praha: Galén 2002.
177. Opavský J. Bolesti po cévních mozkových příhodách. *Bolest* 2007; 10(3): 133-137.
178. Opavský J. Coping with post-stroke pain. In: Opara J (Ed) *Nowoczesna rehabilitacja po udarze mózgu. Zeszyty metodyczno-naukowe* 20. Katowice: Akademia Wychowania Fizycznego 2006: 97-102.
179. Opavský J. Neuropatické bolesti. In: Opavský J. *Bolest v ambulantní praxi. Od diagnózy k léčbě častých bolestivých stavů*. Praha: Maxdorf 2010.
180. Opavský J. Použití nových antiepileptik v dalších indikacích v neurologii. *Cesk Slov neurol N* 2002; 65/98: 232-239.
181. Vlckova-Moravcova E, Bednarik J, Belobradkova J, Sommer C. Small-fiber involvement in diabetic patients with neuropathic foot pain. *Diabet Med* 2008; 25: 692-699.
182. Vlckova-Moravcova E, Bednarik J, Dušek L, Toyka KV, Sommer C. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle and Nerve* 2008; 37: 50-60.
183. Vlčková-Moravcová E, Bednařík J. Painful sensory neuropathies in the elderly. *Scripta Medica* 2009; 82 (1):16-24.
184. Vlčková E, Bednařík J, Buršová Š, Šajgalíková K, Mlčáková L. Spektrální analýza variability srdeční frekvence – normativní data. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106: 663-672.

11 PŘÍLOHY

1. Přehled účinku léčiv doporučených k léčbě neuropatické bolesti
2. Charakteristika léků určených pro léčbu neuropatické bolesti
3. Seznam akreditovaných výukových center léčby bolesti
4. Patofyziologické mechanismy neuropatické bolesti
5. Klinické syndromy neuropatické bolesti
6. Přehled doporučení farmakoterapie neuropatické bolesti
7. Opioidy u neuropatické bolesti
8. Hodnocení efektu léčby neuropatické bolesti (podle Cruccu et al., 2004)

Příloha 1: Přehled účinku léčiv doporučených k léčbě neuropatické bolesti

Mechanismus účinku

Lék	Převažující mechanismus účinku
TCA (amitriptylin, imipramin, klomipramin)	Vybalancovaná inhibice zpětného vychytávání monoaminů
TCA (nortriptylin)	Inhibice zpětného vychytávání zejména noradrenalinu
gabapentin, pregabalin	Vazba na $\alpha 2\delta$ podjednotku presynaptických napěťově řízených kalciových kanálů se sníženým uvolněním presynaptických transmitterů
kapsaicin (lokálně)	Depolarizace nervové membrány přes vaniloidní receptor 1, zpočátku stimuluje, poté blokuje nervová vlákna
SNRI: duloxetin, venlafaxin	Inhibice zpětného vychytávání serotoninu/noradrenalinu
NDRI: bupropion	Inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu/dopaminu, inhibice nikotinových $\alpha 3\beta 4$ -receptorů
opioidy (oxykodon, morfin, fentanyl, methadon, hydromorfon, buprenorfin)	Agonisté opioidních receptorů μ , κ , δ .
tramadol	Agonista μ -opioidních receptorů a inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
lidokain (lokálně)	Blokáda periferních sodíkových kanálů a tím ektopických výbojů
karbamazepin	Blokáda napěťově řízených sodíkových kanálů
oxkarbazepin	Blokáda napěťově řízených sodíkových a vápníkových kanálů
lamotrigin	Presynaptická inhibice napěťově řízených sodíkových kanálů a tím snížené uvolňování presynaptických transmitterů
dextromethorphan, methadon	Antagonista NMDA receptorů
tetrahydrocannabinol	Agonista CB1 a CB2 subtypů kannabinoidních receptorů
baklofen	Modulátor GABA _B receptoru

Příloha 2: Charakteristika léků určených pro léčbu neuropatické bolesti

Acidum tiocticum (kyselina thioctová, acidum alfa-lipoicum, kyselina alfa-lipoová)	
Farmakoterapeutická skupina: Ostatní léčiva ovlivňující trávicí systém a metabolismus; ATC kód: A16AX01; neuroterapeuticum.	Indikace: Těžké dysestesie při diabetické polyneuropatii.
Dávkování: Parenterálně nejlépe v krátké infuzi 600 mg i. v. Per os je doporučeno podávat per os 600 mg α -lipoové kyseliny denně.	Kontraindikace: Přecitlivělost na α -lipoovou kyselinu nebo na kteroukoli pomocnou látku.
Interakce: Současné užívání alfa-lipoové kyseliny vede ke snížení účinnosti cisplatin. Účinek inzulínu, respektive perorálních antidiabetik, na snížení cukru v krvi se může zvýšit. Alkohol snižuje účinek alfa-lipoové kyseliny.	Nežádoucí účinky: V jednotlivých případech byly hlášeny gastrointestinální obtíže jako nevolnost, zvracení, bolesti žaludku a střeva a průjem. Mohou se vyskytnout alergické reakce jako vyrážka, kopřivka a svědění. U některých nemocných může zvýšit účinek inzulínu.
Další upozornění: Nepodávat dětem a mladistvým, protože nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti.	
Farmakodynamika Acidum tiocticum (alfa-lipoová kyselina) patří do skupiny neuroprotektivních látek a je to substance podobná vitamínům s funkcí koenzymu, endogenně produkovaná vyššími živočichy při oxidativní dekarboxylaci α -ketokyselin. Vykazuje antioxidační účinky, neboť tato kyselina se přeměňuje z oxidované formy (disulfidový most v molekule) do redukované dihydroformy (2 volné SH skupiny).	Farmakokinetika Alfa-lipoová kyselina se po orálním podání člověku rychle a téměř úplně resorbuje. Podléhá vysokému efektu prvního průchodu játry. Poločas sérové eliminace je přibližně 10–20 minut.
Amitriptylin (amitriptylinum)	
Farmakoterapeutická skupina: antidepresiva, neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů; ATC kód: N06AA09.	Indikace: Přípravek se používá k léčbě depresivní fáze maniodepresivní psychózy a všech ostatních typů endogenních depresí, v terapii involučních depresí, depresivního syndromu při schizofrenních psychózách (i při pokračující léčbě neuroleptiky), depresí při organickém poškození mozku, depresí při léčbě reserpinem, reaktivních depresí, neurotických depresí, enureze a u dráždivého tlustého střeva.
Dávkování: Léčba deprese se začíná zpravidla dávkou 25–50 mg na noc a potom podle snášenlivosti jí postupně zvyšujeme v průběhu 5–6 dní na 150 mg denně, přičemž maximum denní dávky podáváme na noc. Dávky pro léčbu chronické bolesti se volí nižší, kde postačující může být i denní dávka 25 mg. Nástup analg. účinku je zpravidla časnější než u účinku antidepresivního (za 1–2 týdny).	Kontraindikace: Přípravek se nesmí podávat při alergii na některou z jeho složek, akutních otravách centrálně tlumícími farmaky, intoxikaci alkoholem, akutních deliriích, glaukomu a paralytickém ileu (pro anticholinergní působení amitriptylinu), epilepsii, pylorostenóze a při současné léčbě inhibitory MAO, které by se měli přestat užívat nejméně 14 dnů před zahájením léčby amitriptylinem.
Interakce: Amitriptylin potencuje anticholinergní účinky fenothiazinových derivátů a thiazidových diuretik. Zvyšuje centrální účinky narkotických analgetik a barbiturátů, potencuje účinek alkoholu. Snižuje účinnost antikonvulziv.	Nežádoucí účinky: Arytmie, poruchy převodu, extrasystolie, vertigo, neostré vidění, poruchy akomodace, sucho v ústech, zácpa, ortostatická hypotenze, únava a dezorientace.
Další upozornění: V následujících indikacích se podávání přípravku nedoporučuje: první trimestr gravidity, ischemická choroba srdce, srdeční insuficience, hypertrofie prostaty, retence moče, všechny stavy spojené s tachykardií nebo poruchami srdečního rytmu.	

<p>Farmakodynamika Amitriptylin snižuje zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu ze synaptické štěrbinu a tím zvyšuje jejich biologickou dostupnost. Má též centrální anticholinergní a antihistaminové účinky.</p>	<p>Farmakokinetika Amitriptylin se téměř úplně vstřebává z trávicí trubice, max. koncentraci dosahuje za 4–8 h, přibližně 95% se váže na plazmatické bílkoviny, v organismu se metabolizuje především na desmethylamitriptylin (nortriptylin - hlavní aktivní metabolit). Biologický poločas amitriptylinu je mezi 10–28 h, u nortriptylinu 16–80 h. Starší pacienti mají tendenci k vyšší plazmatické koncentraci a delšímu biologickému poločasu než mladí dospělí. Vylučuje se převážně ledvinami ve formě několika metabolitů v konjugované nebo nekonjugované formě, méně než 5 % se vylučuje v nezměněné formě.</p>
Baklofen (baclofenum)	
<p>Farmakoterapeutická skupina: Jiná centrálně působící myorelaxancia (s účinkem na míšní úrovni); ATC kód: M03BX01.</p>	<p>Indikace: Léčba spastických stavů kosterního svalstva různého původu.</p>
<p>Dávkování: Léčba se obvykle zahajuje dávkou 5 mg 3krát denně. Maximální denní dávka 60 až 75 mg.</p>	<p>Kontraindikace: Přecitlivělost na složky přípravku, kojení, podání dětem do 12 let věku. Nesmí být užíván v období kojení.</p>
<p>Interakce: Současné užívání s látkami s tlumivým působením na CNS nebo inhibitorů MAO. Současné podání s antihypertenzivy může zvýšit riziko hypotenze. Podání spolu s tricyckými antidepresivy může zvýraznit snížení svalového tonu.</p>	<p>Nežádoucí účinky: Relativně nejčastějšími jsou ospalost, závratě, slabost a nauzea.</p>
<p>Další upozornění: Při náhlém vysazení baklofenu se vyskytly halucinace a záchvaty křečí. Zvýšená opatrnost u starých pacientů pro častější nežádoucí účinky a u epileptiků pro možnost zhoršení kontroly záchvatů. Baklofen může zvýšit hladinu glukózy v krvi. Baklofen může snížit pozornost a schopnost řízení motorových vozidel a ovládání strojů.</p>	
<p>Farmakodynamika Baklofen je centrální myorelaxans. Inhibuje monosynaptické i polysynaptické reflexy na úrovni míchy.</p>	<p>Farmakokinetika Po perorálním podání je baklofen rychle a téměř úplně absorbován z gastrointestinálního traktu. Přibližně 30 % baklofenu je vázáno na sérové proteiny. Biologický poločas eliminace je 2,5 až 4,5 hodiny.</p>
Duloxetin (duloxetinum)	
<p>Farmakoterapeutická skupina: Jiná antidepresiva (antidepresivum ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání monoaminů serotoninu a noradrenalinu – SNRI); ATC kód: N06AX21</p>	<p>Indikace: Léčba depresivní poruchy, léčba diabetické periferní neuropatické bolesti u dospělých, léčba generalizované úzkostné poruchy.</p>
<p>Dávkování: Počáteční a doporučená udržovací dávka je 60 mg jednou denně u pacientů s depresí, u generalizované úzkostné poruchy je doporučená zahajovací dávka 30 mg jednou denně, obvyklá udržovací dávka 60 mg jednou denně. Dmd je 120 mg/den. U pacientů s mírnou až středně těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu 30-80 ml/min) není třeba dávkování upravovat. U starších pacientů je potřebná zvýšená opatrnost. Při vysazování se doporučuje dávku postupně snižovat alespoň po dobu 2 týdnů.</p>	<p>Kontraindikace: Přecitlivělost na účinnou látku a složky přípravku, těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), porucha jaterních funkcí, nekontrolovaná hypertenze, současné podávání s neselektivními inhibitory monoaminoxidázy (iMAO), současné podávání s inhibitory CYP1A2, jako je například antidepresivum fluvoxamin.</p>

<p>Interakce: Kontraindikace současného podání s iMAO, zvýšená opatrnost při podávání léků se serotoninergními účinky (např. antidepresiva ze skupiny SSRI), riziko vzniku serotoninového syndromu při současném podání tricyklických antidepresiv (např. klomipramin, amitriptylin), tryptofanu, tramadolu, triptanů a venlafaxinu. Možná interakce při současném užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (<i>Hypericum perforatum</i>). Duloxetin je středně silný inhibitor CYP2D6, proto je nutná opatrnost při současném užívání s léčivy, která jsou metabolizována převážně prostřednictvím CYP2D6 a mají úzký terapeutický index. Současné podávání s účinnými inhibitory CYP1A2 pravděpodobně zvyšuje plazmatickou koncentraci duloxetinu. Přípravek by neměl být podáván v kombinaci se silnými inhibitory CYP1A2 (např. s antidepresivem fluvoxaminem). Současné podávání duloxetinu s perorálními antikoagulancii (warfarin) nebo inhibitory agregace trombocytů (například kyselina acetylsalicylová) vyžaduje zvýšenou opatrnost pro riziko krvácivosti.</p>	<p>Nežádoucí účinky: Nauzea, sucho v ústech; bolest hlavy, ospalost a závratě, palpitate; třes, návaly horka, parestezie, rozmazané vidění, tinitus; zívání, průjem, zácpa, bolest břicha, zvracení, dyspepsie, flatulence, vyrážka, zvýšené pocení nespavost, abnormální sny, úzkost, agitovanost a erektilní dysfunkce.</p>
<p>Další upozornění: Je zapotřebí zvýšené opatrnosti a sledování pacientů s epilepsií v anamnéze, u pacientů se zvýšeným nitroočním tlakem nebo s rizikem akutního glaukomu s úzkým úhlem, u nemocných s hypertenzí (pro riziko hypertenzní krize) a se srdečními chorobami. Opatrnost je rovněž doporučena u pacientů užívajících antikoagulancia (warfarin), dále léčiva ovlivňující funkci trombocytů a u pacientů s predispozicí ke krvácení. V indikaci neuropatické bolesti by se neměl podávat v průběhu těhotenství a v období kojení. Přípravek může ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat nebezpečné stroje.</p>	
<p>Farmakodynamika Duloxetin je kombinovaný inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) a noradrenalinu (NA) a slabě inhibuje zpětné vychytávání dopaminu. Normalizuje práh bolesti u neuropatické bolesti, kde se předpokládá, že jeho inhibiční účinek na nocicepci a bolest je zprostředkovan potenciací sestupných drah inhibujících bolest v CNS.</p>	<p>Farmakokinetika Vrcholová plazmatická koncentrace je dosažena za 6 hodin, podání spolu s jídlem prodlužuje dobu k dosažení této koncentrace asi na 10 hodin, absolutní biologická dostupnost se pohybuje v rozmezí 32–80 % (průměr 50%), vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 96 %. Duloxetin se metabolizuje v játrech enzymy CYP1A2 a CYP2D6. Poločas eliminace duloxetinu je v rozmezí od 8 do 17 hodin (průměr 12 hodin).</p>
<p>Fentanyl (fentanylum)</p>	
<p>Farmakoterapeutická skupina: Opioidní analgetika, deriváty fenylpiperidinu; ATC kód: N02AB03</p>	<p>Indikace: Fentanyl (ve formě transdermální náplasti) je určen k tlumení chronických bolestí a úporných bolestí vyžadujících dlouhodobé plynulé podávání opioidních analgetik. K tlumení chronických bolestí u dětí nad 2 roky, užívajících opioidy.</p>
<p>Dávkování: Dávky fentanylu podávané transdermálními náplastmi je zapotřebí určovat individuálně. Náplasti uvolňují do systémového oběhu přibližně 12,5, 25, 50, 75 a 100 µg/h fentanylu, což znamená přibližně 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 a 2,4 mg za den. Výchozí dávka u dospělých se doporučuje 25 µg/h. Zvyšování dávky by se mělo uskutečňovat v krocích po 12 µg/h. Náplast by měla být vyměňována každých 72 hodin.</p>	<p>Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.</p>
<p>Interakce: Současné podání jiných léků s tlumivým účinkem na centrální nervovou soustavu (jako například opioidů, hypnotik, celkových anestetik, myorelaxancií, a antihistaminik) a alkoholických nápojů může navodit aditivní tlumivé účinky – hypoventilaci, hypotenzi a hlubokou sedaci, kóma nebo smrt. Současné podávání inhibitorů CYP3A4 s transdermálním fentanylem může způsobit vzestup plazmatických koncentrací fentanylu, což by mohlo zvýšit nebo prodloužit léčebné i nežádoucí účinky.</p>	<p>Nežádoucí účinky: Nauzea, zvracení, respirační deprese, somnolence, závratě, bolesti hlavy a zácpa.</p>

<p>Další upozornění: Podobně jako u ostatních silně účinných opioidů může u některých pacientů podání fentanylu náplastmi vyvolat respirační depresi. U pacientů s chronickou obstrukční nebo jinou plicní chorobou fentanyl aplikovaný transdermálně vyvolat těžší dechovou nedostatečnost. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů se zvýšeným intrakraniálním tlakem, sníženým vědomím nebo v bezvědomí. Pacienty s poruchami jaterních funkcí je zapotřebí pečlivě sledovat. Fentanyl může narušit duševní a/nebo fyzickou schopnost nutnou pro provádění potenciálně rizikových činností jako je řízení vozidel nebo obsluha strojních zařízení. Po opakovaném podání se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost.</p>	
<p>Farmakodynamika</p> <p>Fentanyl je opioidní analgetikum s vysokou afinitou a působící převážně na opioidní μ-receptor.</p>	<p>Farmakokinetika</p> <p>Fentanyl je z náplasti uvolňován relativně konstantní rychlostí a zajišťuje kontinuální systémové dodání fentanylu během 72hodinových aplikačních period. Po 72hodinové aplikaci se biologický poločas pohybuje mezi 20 – 25 hodinami.</p>
<p>Fenytoin (phenytoinum)</p>	
<p>Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, hydantoináty; ATC kód N03AB02</p>	<p>Indikace: Epileptické záchvaty, prevence rozvoje záchvatu po závažných neurochirurgických výkonech nebo úrazech mozku.</p>
<p>Dávkování: Dosud neléčení dospělí: první týden se začíná dávkou 100 mg fenytoinu denně, během druhého týdne se postupně zvyšuje na 200 mg denně. Obvyklá denní dávka je 300 mg rozdělená do 3 dílčích dávek, maximální denní dávka je 500 mg. Starším pacientům a pacientům s renální insuficiencí je podávána nižší dávka podle monitorování fenytoinu v séru.</p>	<p>Kontraindikace: Přecitlivělost na fenytoin, pomocné látky a ostatní hydantoiny, závažnější hypertenze, srdeční dekompenzace, hemoragická diatéza, A-V blok, sinusová bradykardie, leukopenie, dekompenzovaná insuficience jater.</p>
<p>Interakce: Zvýšení hladiny fenytoinu může způsobit: alkohol, amiodaron, tolbutamid, chlórdiazepoxid, kumarin, disulfiram, chloramfenikol, isoniazid, sulfonamidy, salicyláty, fenothiazin, diazepam, estrogeny, etosuximid, halotan, metylfenidat, omeprazol, imipramin, trazodon, thyreoidní přípravky, viloxazin, flukonazol a ketokonazol. Snížení hladiny fenytoinu může způsobit: chronický alkoholismus, barbituráty, karbamazepin. Antacida a kalcium snižují vstřebávání fenytoinu. Fenytoin snižuje účinek některých léčiv, jako např. furosemidu, kortikosteroidů, perorálních kontraceptiv a antikoagulancií.</p>	<p>Nežádoucí účinky: Závratě, nespavost, bolesti hlavy, nervozita, periferní neuropatie, nystagmus, ataxie, mozečkové příznaky, nepříznivé ovlivnění kognitivních funkcí, nevolnost, vomitus, bolest žaludku, hyperplazie dásní, megaloblastová anémie z nedostatku kyseliny listové, leukopenie, agranulocytosa, trombocytopenie, pancytopenie, hypertrichóza, hirsutismus.</p>
<p>Další upozornění: Opatrnost při podávání fenytoinu je nutná u pacientů s těžkým poškozením jater, ledvin a hyperglykemií, při porfyrii a lupus erythematosus. Neměnná lehká až střední leukopenie stejně jako zvýšení enzymu GTP bez známek poruchy jaterních funkcí není důvodem k přerušení léčby. Při vzniku osteomalacie se doporučuje substituce vitamínem D. Možnost vzniku nebo zhoršení hyperplazie dásní. Ženám ve fertilním věku doporučit při užívání fenytoinu jinou než orální kontracepci. Jeho podávání může vést ke vzniku fetálního hydantoinového syndromu. Kojení při jeho užívání není vhodné. Při užívání tohoto přípravku se nesmí řídit motorová vozidla ani vykonávat další činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, schopnost soustředění a koordinaci pohybů.</p>	
<p>Farmakodynamika</p> <p>Mechanismus účinku není přesně znám, ale spočívá především v ovlivnění iontového přenosu a ve stabilizaci membrán v epileptogenním ohnisku. Má i mírně potencující vliv na GABA-ergní systém. Kromě toho je fenytoin účinný v terapii paroxysmálních neuralgických bolestí (neuralgie trigeminu).</p>	<p>Farmakokinetika</p> <p>Maximální plazmatické hladiny je dosaženo za 4–12 hodin po podání jedné dávky. Po vstřebání se fenytoin váže přibližně z 90 % na plazmatické bílkoviny. Terapeutická hladina je 5–20 mg/l, toxická plazmatická hladina je okolo 30 mg/l. Biologický poločas je 7–42 hodin, vyrovnané terapeutické hladiny je dosaženo za 7–10 dnů.</p>
<p>Gabapentin (gabapentinum)</p>	
<p>Farmakoterapeutická skupina: Jiná antiepileptika; ATC kód: N03AX12.</p>	<p>Indikace: Léčba parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní, léčba periferní neuropatické bolesti, jako je bolestivá diabetická neuropatie a postherpetická neuralgie u dospělých.</p>

<p>Dávkování: U periferní neuropatické bolesti – léčbu dospělých je možné zahájit podle titračního schématu popsaného v dávkovacím schématu. Případně může být zahajovací denní dávka 900 mg/den podána ve třech stejně velkých jednotlivých dávkách. Poté je možné dávku dále zvyšovat po dávkách 300 mg/den každé 2–3 dny až do maximální dávky 3600 mg/den (v závislosti na odpovědi a snášenlivosti pacienta). U některých pacientů může být vhodná pomalejší titrace dávkování gabapentinu. Nejkratší doba k dosažení dávky 1800 mg/den je 7 dní, k dosažení 2400 mg/den 14 dní a k dosažení 3600 mg/den 21 dní. Dávkovací schéma – úvodní titrace:</p> <p>1. den 300 mg 1x denně 2. den 300 mg 2x denně 3. den 300 mg 3x denně</p>	<p>Kontraindikace: Přecitlivělost na léčivou látku a složky přípravku.</p>
<p>Interakce: Podání gabapentinu současně s antacidy obsahujícími hliník a hořčík snižuje biologickou dostupnost gabapentinu, proto by měl být podán nejdříve 2 hodiny po podání antacida. Po podání morfinu s řízeným uvolňováním bylo zjištěno zvýšení plazmatické koncentrace gabapentinu, proto se v případě potřeby jejich společného podávání mají sledovat známky útlumu CNS a somnolence a při jejich objevení se snížit dávku gabapentinu nebo morfinu.</p>	<p>Nežádoucí účinky: Z poruch nervového systému jsou velmi časté somnolence, závratě, ataxie a časté – křeče, hyperkinézie, dysartrie, amnézie, třes, nespavost, bolest hlavy, pocity jako je parestézie, hypestézie, poruchy koordinace, nystagmus, anorexie nebo zvýšená chuť k jídlu, nauzea, vertigo, zvracení, průjem nebo zácpa, bolest břicha, dyspepsie, sucho v ústech, únava, horečka, periferní nebo generalizované otoky, z laboratorních nálezů leukopenie.</p>
<p>Další upozornění: U starších pacientů se má dávka upravit podle funkce ledvin, rovněž u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a/nebo u dialyzovaných pacientů by se měla dávka obdobně upravit. U pacientů s akutní pankreatitidou, léčených gabapentinem., je třeba zvažovat ukončení léčby.</p>	
<p>Farmakodynamika</p> <p>Přesný mechanismus účinku gabapentinu není znám. Gabapentin je strukturálním analogem neurotransmiteru GABA (kyselina gama-aminomáselná), ale jeho mechanismus účinku se liší od účinku jiných léčivých látek, které působí na GABA synapse. Jako vazební místa gabapentinu byly identifikovány alfa2-delta subjednotky napětově řízených kalciových kanálů.</p>	<p>Farmakokinetika</p> <p>Po perorálním podání gabapentinu je dosaženo maximálních koncentrací v plazmě přibližně za 2–3 hodiny. Absolutní biologická dostupnost 300 mg tobolky je přibližně 60 %. Jídlo, včetně tučné stravy, nemá klinický význam na farmakokinetiku gabapentinu. Gabapentin se neváže na plazmatické bílkoviny. Gabapentin není v lidském těle metabolizován a neindukuje tvorbu jaterních enzymů. Gabapentin se vylučuje v nezměněné podobě ledvinami. Eliminační poločas gabapentinu je nezávislý na dávce a pohybuje se v rozmezí 5–7 hodin. U starších osob a u pacientů se snížením renálních funkcí se snižuje plazmatická clearance gabapentinu.</p>
<p>Imipramin (imipraminum)</p>	
<p>Farmakoterapeutická skupina: Antidepresiva, neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů; ATC kód: N06AA02.</p>	<p>Indikace: Léčba deprese. Přípravek je rovněž používán při léčbě určitých typů chronické bolesti. Léčba enurézy u pediatrických pacientů (enuresis nocturna).</p>
<p>Dávkování: Dospělí pro léčbu deprese: počáteční dávka 75 mg/den může být zvyšována až na 150–200 mg/den. Pokud nedojde během dvou týdnů k žádnému zlepšení, zvýší se dávka až na 300 mg/den, rozdělená do dvou nebo tří dílčích dávek. Adolescenti a pacienti v pokročilém věku (starší 60 let): počáteční dávka 25 mg/den může být zvýšena na 50–150 mg/den. Dávkování u dospělých pro léčbu bolesti je nižší, zahajuje se obvykle dávkou 25 mg/den a nejvyšší denní dávka obvykle nepřekračuje 75 mg/den.</p>	<p>Kontraindikace: Známá přecitlivělost na imipramin nebo některou z pomocných látek, těžká nedostatečnost jater a/nebo ledvin, současná léčba inhibitory MAO, těhotné ženy v prvním trimestru těhotenství, kojící ženy, pacienti s onemocněním srdce (ischemie, srdeční selhání, arytmie) a pacienti po prodělaném infarktu myokardu. Relativní kontraindikací je epilepsie a hypertrofie prostaty</p>

<p>Interakce: Imipramin může potencovat anticholinergní účinky jiných léků (zvýšení srdeční frekvence, sucho v ústech a zhoršení konstipace). Imipramin nesmí být užíván v kombinaci s MAO inhibitory (z důvodu možného zvýšení krevního tlaku). Při současném užívání imipramin inhibuje metabolismus fenytoinu a tím vede ke zvýšení jeho sérové koncentrace a ke zvýšení jeho toxicity. Také je možné zvýšení rizika vzniku epileptického záchvatu. Při současném podávání s fluvoxaminem by mohl být zpomalen metabolismus imipraminu. Fluvoxamin signifikantně prodlužuje biologický poločas imipraminu, což vede k toxicitě imipraminu. Imipramin zesiluje účinky látek tlumících CNS.</p>	<p>Nežádoucí účinky: Mezi častějšími se popisují sucho v ústech, únava, posturální hypotenze, tachykardie, rozostřené vidění, bolest hlavy, zácpa a poruchy močení.</p>
<p>Další upozornění: Při léčbě imipraminem by se měl kontrolovat krevní tlak a EKG a provádět vyšetření jaterních testů a diferenciálního krevního obrazu. V době jeho podávání se nemá požívat alkohol. Imipramin může nepříznivě ovlivnit činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, koordinaci pohybů a rychlé rozhodování. Imipramin nemá být podáván dětem mladším 3 let. Riziko sebevražedného chování.</p>	
<p>Farmakodynamika Imipramin patří mezi tricyklická antidepresiva a působí inhibičně na zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu uvolněného na synapsi, a tím zajišťuje noradrenergní a serotoninergní transmissi. Vykazuje též inhibiční účinky na muskarinové a H1-histaminové receptory, a má proto anticholinergní a středně silné sedativní účinky.</p>	<p>Farmakokinetika Po perorálním podání je imipramin dobře absorbován z gastrointestinálního traktu. Látka podléhá intenzivnímu metabolismu prvního průchodu játry. Vazba na plazmatické bílkoviny imipraminu 60– 96 % a jeho metabolitu desipraminu 73– 92 %. Po podání jednorázové dávky se hodnoty eliminačního poločasu imipraminu pohybují mezi 9 a 28 hodinami.</p>
<p>Karbamazepin (carbamazepinum)</p>	
<p>Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, deriváty karboxamidu; ATC kód: N03AF01.</p>	<p>Indikace: Léčba epilepsie, léčba mánie a profylaxe bipolárních afektivních poruch, neuralgie trigeminu a glosofaryngeu, diabetická neuropatie, centrální diabetes insipidus a syndrom odnětí alkoholu.</p>
<p>Dávkování: Neuralgie trigeminu: počáteční dávka je 300 mg/den, která se postupně zvyšuje až k ústupu bolesti, po zklidnění se snižuje na nejnižší účinnou dávku (obvykle 400–800 mg/den). Diabetická neuropatie – obvyklá dávka je 600 mg/den.</p>	<p>Kontraindikace: Přecitlivělost na karbamazepin a příbuzné látky (tricyklická antidepresiva) a na pomocné látky. Atrioventrikulární blok, těžká ledvinná a jaterní insuficience, útlum kostní dřeně. Nesmí se užívat současně s inhibitory MAO ani 2 týdny po jejich vysazení.</p>
<p>Interakce: Indukcí hepatálních enzymů může být oslaben účinek některých dalších léčiv, jako například: hormonálních kontraceptiv, perorálních antikoagulancií (deriváty kumarinu), některých antibiotik (doxycyklin), kortikoidů, a tricyklických antidepresiv. Porucha metabolismu karbamazepinu a tím zvýšení jeho plazmatické koncentrace byla zjištěna při současné terapii některými léčivy, jako: antagonisty kalcia (verapamil, diltiazem), dextropropoxyfenem a makrolidovými antibiotiky. Karbamazepin se nesmí podávat současně s inhibitory MAO, ani 14 dnů po jejich ukončeném podávání.</p>	<p>Nežádoucí účinky: Zejména na počátku léčby se může objevit nechut' k jídlu, sucho v ústech, zvracení, průjem nebo zácpa. Ojediněle při užívání byly pozorovány bolesti hlavy, závratě, somnolence, únava, ataxie, akomodační poruchy, nystagmus, parestesie nohou. U vyšších dávek tremor, diplopie, hyper- nebo hypotonie, arytmie.</p>
<p>Další upozornění: Opatrnost a pravidelné kontroly jsou nutné u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, při onemocnění jater a ledvin a u pacientů s glaukomem. K bezpečnému užívání přípravku je nutné vyšetření krevního obrazu a jaterních funkcí před zahájením léčby a potom ve stanovených intervalech. V těhotenství zvýšené riziko vzniku kongenitálních malformací. Karbamazepin snižuje toleranci alkoholu. Při užívání karbamazepinu se nesmí řídit motorová vozidla ani vykonávat další činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, schopnost soustředění a koordinaci pohybů.</p>	

<p>Farmakodynamika</p> <p>Karbamazepin stabilizuje buněčné membrány, zabraňuje opakovaným neuronálním výbojům a snižuje šíření excitačních impulzů na synapsích.</p>	<p>Farmakokinetika</p> <p>Vstřebávání je téměř kompletní. Rychlost se dá zpomalit podáváním po jídle, což napomáhá tolerovat vyšší dávky. Po požití jednorázové dávky má karbamazepin relativně dlouhý biologický poločas (25–65 hodin), který se ale zkracuje autoindukcí jaterních enzymů při opakovaném podání až na 12–17 hodin. Vazba na plazmatické bílkoviny je 70–80 %. Karbamazepin se metabolizuje v játrech.</p>
Klomipramin (clomipraminum)	
<p>Farmakoterapeutická skupina: Antidepressiva, neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů; ATC kód: N06AA04.</p>	<p>Indikace: Léčba depresivních stavů různé etiologie a symptomatologie, včetně depresivních syndromů spojených s chronickou bolestí a chronickými somatickými onemocněními. Obsedantně-kompulzivní syndromy. Chronické bolestivé stavy v rámci komplexního terapeutického programu.</p>
<p>Dávkování: Dávka pro chronické bolestivé stavy je individuální, 25 mg až 150 mg denně, a musí být vzata v úvahu doprovodná analgetická léčba a možnost snížení dávky analgetik. U geriatrických pacientů se léčba zahajuje obvykle dávkou 25 mg 1x denně. Během 10 dnů je možné dávky zvýšit na 30 až 50 mg denně.</p>	<p>Kontraindikace: Známa hypersenzitivita na klomipramin nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku nebo zkřížená hypersenzitivita na tricyklická antidepressiva dibenzoazepinové skupiny. Klomipramin se nesmí podávat jak v kombinaci, tak během 14 dnů před a po léčbě inhibitory MAO. Souběžná léčba selektivními reverzibilními inhibitory MAO-A, jako např. moclobemid, je také kontraindikována. Klomipramin nesmí být podáván pacientům po nedávno prodělaném infarktu myokardu a pacientům s vrozeným syndromem dlouhého QT.</p>
<p>Interakce: Farmakodynamické interakce se mohou objevit při současném podávání adrenergických blokátorů, anticholinergik, léků tlumících funkci CNS, diuretik, inhibitorů MAO, inhibitorů zpětného vstřebávání serotoninu (SSRI) a sympatomimetik.</p>	<p>Nežádoucí účinky: Nežádoucí účinky (NÚ) jsou obvykle mírné a přechodné, odeznějí během léčby nebo po snížení dávky. Mezi velmi časté patří: ospalost, únava, neklid, zvýšená chuť k jídlu, třes, bolest hlavy, sucho v ústech, pocení, zácpa, poruchy akomodace, neostře vidění a poruchy mikce.</p>
<p>Další upozornění: U všech pacientů léčených klomipraminem pro jakoukoli indikaci je nutno důsledně monitorovat klinické zhoršení sebevražedného chování a jiných psychiatrických symptomů, a to zejména během počáteční fáze léčby nebo při jakýchkoli změnách dávkování. Klomipramin se musí podávat se zvláštní opatrností u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, zejména u pacientů s kardiovaskulární insuficiencí, poruchou srdečního převodního systému nebo arytmií. Klomipramin snižuje křečový práh. Serotoninový syndrom (s příznaky jako hyperpyrexie, myoklonus, agitovanost, křeče, delirium a kóma) se může vyskytnout při současném podání serotoninergní medikace s klomipraminem. Pro anticholinergní účinky je nutno u pacientů se zvýšeným nitroočním tlakem, glaukomem s úzkým úhlem nebo retencí moče (např. při onemocnění prostaty) v anamnéze klomipramin podávat opatrně. Pacienti při užívání klomipraminu musejí být proto upozorněni, že nesmějí vykonávat činnosti, které vyžadují rychlé reakce, jako je řízení motorových vozidel nebo obsluha strojů.</p>	
<p>Farmakodynamika</p> <p>Terapeutický účinek klomipraminu je založen na jeho schopnosti inhibovat zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu v synaptické štěrbině neuronu. Dominantní složkou je inhibice zpětného vychytávání serotoninu.</p>	<p>Farmakokinetika</p> <p>Klomipramin se úplně vstřebává z gastrointestinálního traktu a je z 97,6 % vázán na plazmatické bílkoviny. Biotransformován je převážně demetylací. Biologický poločas klomipraminu je 21 hod. (rozmezí 12 až 36 hod.). U starších pacientů jsou pro sníženou metabolickou clearance plazmatické koncentrace klomipraminu vyšší, než u mladších pacientů. Nebylo prokázáno, že poruchy jaterních a ledvinných funkcí ovlivňují farmakokinetiku klomipraminu.</p>
Lamotrigin (lamotriginum)	
<p>Farmakoterapeutická skupina: Jiná antiepileptika; ATC kód: N03AX09.</p>	<p>Indikace: Epilepsie – přídatná léčba nebo monoterapie epilepsie s parciálními nebo generalizovanými záchvaty, monoterapie u záchvatů typu absencí, bipolární porucha.</p>

<p>Dávkování: Monoterapie epilepsie u dospělých – 1. a 2. týden: 25 mg/den (jednou denně), 3. a 4. týden: 50 mg/den (jednou denně), obvyklá udržovací dávka: 100–200 mg/den. Jako přídatná léčba s valproátem se v prvních 4 týdnech užívají dávky poloviční než u monoterapie. U bipolárních poruch u dospělých se podává 1. a 2. týden 25 mg/den (jednou denně), 3. a 4. týden 50 mg/den (jednou denně nebo ve dvou dílčích dávkách), obvyklá stabilizační dávka 200 mg/den. U žen s hormonální antikoncepcí s kombinací ethinylestradiol/levonorgestrel byla prokázána zvýšená clearance lamotriginu vedoucí ke snížení jeho hladin, proto zde může být nutné zvýšení jeho dávky. Nelze vyloučit snížení účinnosti antikoncepce u některých pacientek užívajících hormonální preparáty spolu s lamotriginem. U pacientů s výrazným snížením renálních funkcí je nutné snížení udržovací dávky. Dávky u pacientů s jaterní poruchou mají být sníženy v závislosti na tíži poruchy funkce jater.</p>	<p>Kontraindikace: Lamotrigin je kontraindikován u pacientů přecitlivělých na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku.</p>
<p>Interakce: Valproát, jenž inhibuje glukuronidaci lamotriginu, snižuje metabolismus lamotriginu a přibližně na dvojnásobek prodlužuje průměrný poločas lamotriginu. Antiepileptika s vlastnostmi induktorů hepatálních enzymů biotransformujících léčiva a induktorů glukuronidace lamotriginu (jako je fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a primidon) urychlují metabolizaci lamotriginu. U pacientů, kteří užívali lamotrigin s gabapentinem, nebo pouze lamotrigin, nevedl gabapentin ke zjevné změně clearance lamotriginu.</p>	<p>Nežádoucí účinky: Velmi časté bývají kožní exantémy, mezi častěji objevujícími se nežádoucími účinky jsou bolest hlavy, únava, ospalost, ataxie, závratě, nauzea, zvracení, průjem, podrážděnost a agresivita.</p>
<p>Další upozornění: Byly hlášeny nežádoucí kožní reakce, jež se obvykle vyskytly v průběhu prvních osmi týdnů po zahájení terapie lamotriginem. Doporučuje se opatrnost u pacientů s anamnézou alergie nebo kožní vyrážky po jiných antiepileptikách. Lamotrigin je slabým inhibitorem dihydrofolátreduktázy, a proto teoreticky může vést ke zvýšení rizika poškození embrya či plodu cestou snížení hladiny kyseliny listové. Pokud žena při léčbě lamotriginem kojí, je třeba kojení sledovat pro možný výskyt nežádoucích účinků.</p>	
<p>Farmakodynamika</p> <p>Výsledky farmakologických studií svědčí o tom, že lamotrigin je frekvenčně a napětově závislým ("use-and voltage-dependent") blokátorem napětově řízených sodíkových kanálů. Inhibuje uvolňování glutamátu.</p>	<p>Farmakokinetika</p> <p>Lamotrigin se rychle a beze zbytku vstřebává ze střeva a nepodléhá významné metabolizaci při prvním průchodu játry. Vrcholových plazmatických koncentrací dosahuje lamotrigin asi za 2,5 hodiny po perorálním podání. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 55 %. Průměrný poločas eliminace u zdravého dospělého člověka je přibližně 33 hodin (v rozsahu 14 až 103 hodin). U pacientů s významným snížením funkce ledvin by mohly být účinné snížené udržovací dávky. Dávky lamotriginu by měly být obecně sníženy u pacientů se středně těžkým nebo těžkým poškozením jater.</p>

Morfin (morphinum)	
Farmakoterapeutická skupina: Opioidní analgetika, přírodní opiové alkaloidy; ATC kód: N02AA01.	Indikace: Silné a velmi silné akutní i chronické bolesti.
Dávkování: Je odlišné u jednotlivých způsobů aplikace. U orálně užívaných přípravků se liší dávkování mezi přípravky s běžnou farmakokinetikou od přípravků s prodlouženým účinkem. U běžné kinetiky doba účinku jednotlivé dávky 4–6 hodin, u přípravků s prodlouženým (retardovaným) účinkem kolem 12 hodin. Obvyklá počáteční dávka bývá 10 mg. K potlačení bolesti se v průběhu doby dávka titruje, aby bylo dosaženo jejich účinného potlačení. U starších pacientů se doporučuje snížení dávky. Dětem od 3–4 do 15 let se u přípravků s prodlouženým účinkem podává 0,2 až 0,8 mg/kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin. Při parenterálním podání se dávky k dosažení stejné míry analgézie, ve srovnání s orální aplikací, snižují podle doby užívání morfinu. Větší redukce parenterálních dávek by měla být u pacientů, kteří morfin neužívali, nebo užívali pouze po krátkou dobu. Při subkutánním podání je obvyklá jednotlivá dávka 10 až 30 mg morfinu u dospělých. U dětí 0,05 až 0,2 mg na kilogram hmotnosti, jednotlivá dávka by neměla překročit 15 mg. Při intravenózním podání u dospělých 5 až 10 mg pomalou injekcí, u dětí 0,025 až 0,05 mg. Epidurální podání 2 až 5 mg u dospělých (nepřekračovat 10 mg/24 hod.), zředěného izotonickým roztokem chloridu sodného. Intratekální podání morfinu u dospělých 0,1 až 0,5 mg (nepřekračovat 1,0 mg/24 hod.), zředěného izotonickým roztokem chloridu sodného.	Kontraindikace: Přecitlivělost na morfin nebo pomocné látky přípravku, deprese dechu, poranění hlavy, onemocnění spojená s obstrukcí dýchacích cest, paralytický ileus, náhlá příhoda břišní, porucha vyprazdňování žaludku, těžká jaterní onemocnění, souběžné podávání inhibitorů monoaminooxidázy nebo období následujících dvou týdnů po ukončení jejich užívání. Epilepsie, intoxikace, biliární a ledvinná kolika. Podávání kojencům.
Interakce: Morfin zesiluje účinky trankvilizérů, anestetik, hypnotik, sedativ, alkoholu, myorelaxancií a antihypertenziv. Znamé jsou interakce inhibitorů monoaminooxidázy s narkotickými analgetiky, které vyvolávají excitaci nebo depresi CNS s hyper- nebo hypotenzními krizemi. Smíšení agonisté/antagonisté opioidních analgetik (například buprenorfin, nalbufin, pentazocin) se nemají podávat u pacientů, kteří byli léčeni čistým opiátovým/opioidním analgetikem – agonistou. Zesiluje účinky léčiv s anticholinergními účinky.	Nežádoucí účinky: Běžnými nežádoucími účinky po podání morfinu je nauzea, zvracení, zácpa a ospalost. Při podávání se mohou dále objevit bolesti hlavy, závratě, euforie, změny nálad, mióza, sucho v ústech, svědění, kopřivka, zvýšení svalového tonu, pocení, bronchospasmus, biliární spasmus, potíže při močení, snížení libida. Při opakovaném podání dochází k rozvoji závislosti a tolerance.
Další upozornění: Snížení dávky morfinu se doporučuje u starších pacientů, při hypotyreóze a u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater. Opatrnost při podávání je nezbytná u pacientů závislých na opiátech/opioidech, u pacientů se zvýšeným intrakraniálním tlakem, hypotenzí s hypovolémií, těžkým pravostranným srdečním selháním, s asthma bronchiale, onemocněním žlučových cest, pankreatitidou, hypertrofií prostaty a u pacientů se zvýšenou pohotovostí ke svalovým spazmům. Nedoporučuje se v těhotenství, kojícím matkám a u dětí do 3 let. Morfin může vyvolat útlum, proto se těmto pacientům nedoporučuje řízení motorových vozidel nebo obsluha strojů.	
Farmakodynamika Působením na různé typy opiátových receptorů se rozvíjejí centrální i periferní účinky morfinu. Účinkuje hlavně na μ -receptory, méně i na κ - a δ -receptory. Morfin snižuje vnímání bolesti i subjektivní reakci na bolest. Vyvolává pokles aktivity dýchacího centra a oslabuje kašlací reflex. Drážděním chemorecepční zóny v mozku vyvolává nauzeu a zvracení. Uvolněním histaminu vyvolává periferní vazodilataci a svědění. Snižuje motilitu žaludku a střeva, zvyšuje jejich tonus a zpomaluje, až zastavuje pasáž střechem. Kontrakci hladké svaloviny žlučových cest může vyvolat žlučovou koliku.	Farmakokinetika Po orální aplikaci se morfin dobře vstřebává a podléhá změnám při prvním průchodu játry. Hlavní metabolickou transformací morfinu je glukuronidace. Vazba na plazmatické bílkoviny je asi 35 %. Biologický poločas eliminace je 2,5–3,0 hodiny je po orálním užití pro přípravky s běžnou farmakokinetikou. U přípravků s prodlouženým účinkem (retardované tablety) se prodlužuje běžný dávkovací interval z 4–6 hodin na 12 hodin a po 12 hodinách zůstává koncentrace v krvi 50 % maximální sérové koncentrace.

Nortriptylin (nortriptylinum)	
Farmakoterapeutická skupina: Antidepresiva, neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů; ATC kód: N06AA10.	Indikace: Deprese, zejména inhibované, kde je v popředí apatie a nedostatek zájmu.
Dávkování: Úvodní dávka je 50 mg jednou denně ráno nebo 25 mg 2–3krát denně. Tato dávka se v případě potřeby postupně obden zvyšuje po 25 mg do dosažení dávky 100–150 mg jednou denně nebo 50 mg 2–3krát denně. U pacientů starších 60 let se dávka snižuje o 40 až 60 %. Děti a mladiství (<18 let) – podávání se dětem a mladistvým vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.	Kontraindikace: Hypersenzitivita na nortriptylin nebo na kteroukoli pomocnou látku. Nedávno prodělaný infarkt myokardu. Srdeční blokáda jakéhokoli stupně nebo poruchy srdečního rytmu a insuficience koronárních arterií. Současná léčba inhibitory monoaminoxidázy.
Interakce: Současné podání s inhibitory MAO je spojeno s rizikem vzniku serotoninového syndromu. Nortriptylin může zesilovat účinek sympatomimetik na kardiovaskulární systém. Nortriptylin zesiluje účinky anticholinergně působících léčiv na oko, centrální nervový systém, střeva a močový měchýř. Léky prodlužující QT-interval mohou při současném užití s nortriptylinem zvýšit riziko výskytu ventrikulárních arytmií. Nortriptylin může prohlubovat sedativní účinek přípravků působících tlumivě na CNS.	Nežádoucí účinky: Tremor, závratě, bolest hlavy, palpitace, poruchy akomodace, tachykardie, atrioventrikulární blok, sucho v ústech, zácpa, nauzea.
Další upozornění: Nortriptylin je nutno podávat s opatrností u pacientů, kteří trpí křečovými poruchami, retencí moči, hypertrofií prostaty, hypertyreoidismem, paranoidní symptomatologií, případně pokročilým hepatálním nebo kardiovaskulárním onemocněním. Opatrně je nutno postupovat při léčbě nortriptylinem, jestliže je podáván pacientům s hypertyreózou nebo pacientům užívajícím současně léky ovlivňující štítnou žlázu, protože se mohou objevit arytmie. Anestetika podávaná během léčby tricyklickými nebo tetracyklickými antidepresivy mohou zvýšit riziko výskytu arytmií a hypotenze. Při současném užívání s anticholinergně působícími léčivými přípravky byla hlášena hyperpyrexie. Nortriptylin by neměl být užíván u dětí a mladistvých vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti. Nortriptylin by neměl být podáván během těhotenství.	
Farmakodynamika Nortriptylin je silnější inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu než serotoninu. Nortriptylin má slabší anticholinergní působení než amitriptylin, ale poměrně silný antihistaminový účinek.	Farmakokinetika Biologické dostupnosti je asi 51 %. Vazba na plazmatické bílkoviny kolem 93 %. Metabolismus závisí na genetickém polymorfismu (CYP2D6). Eliminační poločas (T _{1/2} beta) nortriptylinu po perorálním podání je přibližně 26 hodin. U starších pacientů byl zjištěn delší biologický poločas v důsledku sníženého metabolismu.
Oxykodon (oxycodonum)	
Farmakoterapeutická skupina: Opioidní analgetika, přírodní opiové alkaloidy; ATC kód: N02AA05.	Indikace: Silné bolesti, které lze odpovídajícím způsobem zvládat pouze pomocí opioidních analgetik.
Dávkování: Počáteční dávka u pacientů bývá obvykle 10 mg hydrochloridu oxykodonu podávaných ve 12hodinových intervalech. Pro léčbu nemaligní bolesti je obecně postačující denní dávka 40 mg; nicméně mohou být nezbytné i dávky vyšší. Pacienti s onkologickou bolestí mohou vyžadovat i dávky 80 až 120 mg, které lze v individuálních případech zvýšit. Obecně však se dávkování opioidů řídí dle intenzity bolesti, nikoliv etiologie. Užívání se nedoporučuje u osob mladších 18 let.	Kontraindikace: Hypersenzitivita na hydrochlorid oxykodonu nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těžký útlum dechu s hypoxií a/nebo hyperkapnií, těžká chronická obstrukční plicní nemoc a těžké bronchiální asthma. Paralytický ileus. Těhotenství a kojení. Akutní příhoda břišní.

<p>Interakce: Látky tlumící centrální nervovou soustavu a další opioidy nebo alkohol mohou zesilovat nežádoucí účinky oxykodonu, zejména útlum dechu. Anticholinergika mohou zesilovat anticholinergní nežádoucí účinky oxykodonu (jako je zácpa, sucho v ústech nebo poruchy močení). Inhibitory MAO interagují s narkotickými analgetiky, přičemž mohou navodit excitaci nebo depresi CNS s rozvojem hypertenzní nebo hypotenzní krize. Při podávání kumarinových antikagulancí spolu s tabletami s prodlouženým uvolňováním hydrochloridu oxykodonu byly u jednotlivců pozorovány změny hodnot laboratorního ukazatele International Normalized Ratio (INR).</p>	<p>Nežádoucí účinky: Oxykodon může způsobit zácpu, nauzeu, zvracení, bolesti hlavy, somnolenci, závratě, svědění, poruchy močení, útlum dechu, miózu, bronchiální spasmus a spasmus hladkých svalů a může potlačit kašlací reflex. Může vyvolat změny nálady (např. úzkost, deprese, euforie), změny aktivity (převážně pokles, méně často nárůst s agitovaností, nervozitou a nespavostí) a změny kognitivních schopností (zmatenost a amnézii).</p>
<p>Další upozornění: Zvýšená opatrnosti je zapotřebí u starších nebo oslabených pacientů, u pacientů s těžkou poruchou plicních, jaterních nebo ledvinových funkcí, s endokrinními poruchami, hypertrofií prostaty, alkoholismem, stavy se zvýšeným nitrolebním tlakem, epilepsií nebo sklonem k záchvatům. Oxykodon může snížit pozornost a schopnost reagovat, že schopnost řídit a obsluhovat stroje je ovlivněna. Při ustálené léčbě není obecný zákaz řízení vozidel nezbytný, lékař musí vyhodnotit individuálně.</p>	
<p>Farmakodynamika Oxykodon vykazuje afinitu k opioidním receptorům kappa mí a delta v mozku a míše. Na těchto receptorech působí jako opioidní agonista bez antagonistického účinku.</p>	<p>Farmakokinetika Biologická dostupnost je po orální aplikaci až 87 %. Maximální plazmatické koncentrace se dosahují přibližně za 4,5 až 7 hodin po požití tablet s prodlouženým uvolňováním, nebo za 1 až 1,5 hodinou u tablet s rychlým uvolňováním. Vazba na plazmatické proteiny 38 až 45 %; eliminační poločas je 3 hodiny, u perorálních forem s prodlouženým účinkem je 4 až 6 hodin. Oxykodon je metabolizován ve střevě a v játrech prostřednictvím systému cytochromu P450. Prostupuje placentou a nachází se i v mateřském mléku.</p>
<p>Pregabalin (pregabalinum)</p>	
<p>Farmakoterapeutická skupina: Jiná antiepileptika; ATC kód: N03AX16.</p>	<p>Indikace: Pregabalin je v České republice schválen a indikován k léčbě periferní a centrální neuropatické bolesti u dospělých, k léčbě epilepsie jako přídatná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní a k léčbě generalizované úzkostné poruchy.</p>
<p>Dávkování: Dávkovací rozmezí pregabalínu je 150–600 mg denně rozdělené buď dvou, nebo tří p. o. dávek. Pregabalin lze podávat s jídlem nebo bez jídla. Léčba může být zahájena dávkou 150 mg denně rozdělenou do dvou nebo tří dávek. U pediatrických pacientů do 12 let a dospívajících (12–17 let) nebyla bezpečnost a účinnost pregabalínu stanovena. Použití u dětí se nedoporučuje.</p>	<p>Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku.</p>
<p>Interakce: Ve studiích in vivo nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.</p>	<p>Nežádoucí účinky: Bývají vesměs lehké až střední intenzity, závažnější byly u pacientů, kde byla bez titrace nasazena léčba vyššími dávkami pregabalínu. Z nich častější byly – nejistota, závratě, útlum, somnolence a ataxie.</p>
<p>Další upozornění: Nejsou k dispozici dostatečné údaje o použití pregabalínu u těhotných žen. Proto smějí ženy v těhotenství pregabalin užívat pouze v případech, kdy přínos léku pro matku jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky pro plod. Ženy v reprodukčním věku musí používat účinnou antikoncepční metodu. Pregabalin může vyvolávat závratě a somnolenci, a může tudíž ovlivňovat schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Proto se doporučuje pacientům, aby neřídili motorová vozidla, neobsluhovali stroje ani neprováděli jiné potenciálně nebezpečné činnosti do doby, než se zjistí, zda tento lék neovlivňuje jejich schopnost provádět tyto činnosti.</p>	

<p>Farmakodynamika</p> <p>Pregabalin se váže na podjednotku ($\alpha_2\delta$-protein) napětově řízených kalciových kanálů v centrálním nervovém systému. Důsledkem je snížení influxu kalcia do presynaptické části nervových buněk a následně redukce uvolňování některých neurotransmiterů, glutamátu, noradrenalinu a substance P.</p>	<p>Farmakokinetika</p> <p>Pregabalin se po podání nalačno rychle absorbuje a dosahuje vrcholových plazmatických koncentrací za 1 hodinu. Jeho perorální biologická dostupnost je vyšší než 90 %. Rychlost absorpce je snižena při podávání s jídlem. Podání jídlem však nemá žádný klinicky významný efekt na rozsah jeho biologické dostupnosti. Pregabalin se neváže na plazmatické bílkoviny. U lidí podléhá pouze zanedbatelnému metabolismu a je vylučován ze systémové cirkulace zejména renální exkrecí jako nezměněná látka. Průměrný eliminační poločas pregabalinu je 6,3 hod. Plazmatická clearance a renální clearance pregabalinu jsou přímo úměrné clearance kreatininu. Úprava jeho dávky u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů léčených hemodialýzou je nezbytná.</p>
Tramadol (tramadolum)	
<p>Farmakoterapeutická skupina: Jiná opioidní analgetika; ATC kód: N02AX02.</p>	<p>Indikace: Léčba bolesti střední až těžké intenzity.</p>
<p>Dávkování: Při perorálním podání by dávkování mělo být u dospělých a mladistvých nad 12 let 50–100 mg tramadolu hydrochloridum ve 4–6hodinových intervalech. U přípravků s prodlouženým účinkem (retard) je obvyklá počáteční dávka je 100 mg 2x denně, ráno a večer. Denní dávka léčivé látky by neměla, kromě zvláštních klinických okolností, překročit 400 mg.</p>	<p>Kontraindikace: Tramadol je kontraindikován při přecitlivělosti na tramadol nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, dále při akutní intoxikaci alkoholem, hypnotiky, analgetiky, opioidy nebo jinými psychotropními léky, u pacientů, kteří užívají inhibitory MAO nebo je užívali během posledních 14 dnů.</p>
<p>Interakce: Tramadol se nesmí podávat současně s inhibitory MAO. Současné podávání s léky tlumícími CNS, včetně alkoholu, může zesilovat účinky na CNS. Současné nebo předchozí podávání karbamazepinu (enzymový induktor) může snížit analgetický účinek tramadolu a zkrátit délku jeho působení. Tramadol může zesílit působení selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, tricyklických antidepresiv, antipsychotik a jiných léků snižujících práh vzniku záchvatů. Byl zaznamenán vznik serotoninového syndromu v časové souvislosti s užitím tramadolu v kombinaci s jinými serotoninergními léčivými přípravky, jako jsou např. SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) nebo s inhibitory MAO.</p>	<p>Nežádoucí účinky: Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou nauzea a závratě, časté jsou bolesti hlavy, únava a ospalost, zácpa, sucho v ústech a zvracení. Křeče se objevily především po podání vysokých dávek tramadolu a nebo při současné terapii léky, které mohou snižovat práh pro vznik záchvatů</p>
<p>Další upozornění: Použití tramadolu vyžaduje, jmenovitě u pacientů s chronickými bolestmi, opatrnost u nemocných se závislostí na opioidech, s poruchami respiračního centra nebo respirační funkce a se zvýšeným nitrolebním tlakem. Možné riziko křečí, zejména při dávkách tramadolu překračující doporučenou maximální denní dávku (400 mg). Tramadol se nedoporučuje podávat kojícím ženám. Může vlivovat schopnost řídit a obsluhovat stroje.</p>	

<p>Farmakodynamika</p> <p>Tramadol je centrálně působící opioidní analgetikum. Je to neselektivní čistý agonista opioidních receptorů μ, δ a κ s vyšší afinitou receptoru μ. Další mechanismy, které přispívají k analgetickému účinku, jsou inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu v neuronech a zvyšování uvolňování serotoninu.</p>	<p>Farmakokinetika</p> <p>Po podání per os se absorbuje více než 90 % tramadolu. Průměr absolutní biologické dostupnosti je přibližně 70 %, bez ohledu na požití jídla. Po perorálním podání je játry metabolizováno maximálně 30 %. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 20 %. Maximální koncentrace v séru je po tramadolu (50 mg) dosaženo asi po 2 hodinách, po podání přípravku s prodlouženým uvolňováním (100 mg) po 4,9 hodinách. Tramadol prochází hematoencefalickou i placentární bariérou. V mateřském mléce jsou nalézána velmi malá množství látky a jejího O-desmethyl derivátu. Eliminační poločas $t_{1/2,\beta}$ je přibližně 6 hodin a není závislý na způsobu podání. U pacientů starších 75 let může být prodloužen přibližně 1,4x. Tramadol a jeho metabolity se téměř zcela vylučují ledvinami. Při poruše jaterních a renálních funkcí může být poločas mírně prodloužen.</p>
Venlafaxin (venlafaxinum)	
<p>Farmakoterapeutická skupina: Jiná antidepresiva; ATC kód: N06AX16.</p>	<p>Indikace: Venlafaxin je určen k léčbě všech druhů deprese, včetně deprese provázené úzkostí.</p>
<p>Dávkování: Obvyklá doporučená dávka venlafaxinu k léčbě deprese je 75 mg jednou denně. Při potřebě dosažení po 2 týdnech dalšího klinického zlepšení, lze dávku zvýšit na 150 mg jednou denně. Anxiolytický účinek při dávkování 75 mg jednou denně nastupuje po jednom týdnu terapie. V případě středně těžké renální insuficience by měla být denní dávka redukována o 25–50 % a podána pouze jednou denně. V případě středně těžké hepatální insuficience má být dávka venlafaxinu redukována o 50 %. Kvůli samotnému věku není nutno u starších pacientů upravovat obvyklé dávkování, nutno však přihlížet na renální a hepatální funkce.</p>	<p>Kontraindikace: Známa přecitlivělost na venlafaxin nebo jiné složky přípravku. Současné podávání s inhibitory monoaminoxidázy.</p>
<p>Interakce: Farmakodynamické interakce s inhibitory MAO, s léky, které mohou ovlivňovat serotonergní neurotransmitery (např. triptany, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). U pacientů užívajících venlafaxin současně s warfarinem může dojít k potenciaci antikoagulačního účinku.</p>	<p>Nežádoucí účinky: Častými (tj. u 1 % nebo více než 1 % pacientů podle CIOMS) nežádoucími účinky jsou únava, vazodilatace (většinou návaly horka), snížená chuť k jídlu, zácpa, nauzea, snížení libida, závratě, sucho v ústech, nespavost, pocení, poruchy akomodace a mydriáza.</p>
<p>Další upozornění: Pacientům léčeným venlafaxinem se doporučují pravidelné kontroly krevního tlaku, bylo rovněž pozorováno zvýšení tepové frekvence, obzvláště po vyšších dávkách. Nutno podávat s opatrností u nemocných s křečemi v anamnéze. Ženy ve fertilním věku by měly během užívání venlafaxinu používat antikoncepci.</p>	
<p>Farmakodynamika</p> <p>Venlafaxin a jeho nejvýznamnější metabolit O-desmethylvenlafaxin (ODV) jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Venlafaxin také slabě inhibuje vychytávání dopaminu.</p>	<p>Farmakokinetika</p> <p>Po jednotlivé perorální dávce je nejméně 92 % venlafaxinu s rychlým uvolňováním absorbováno. V terapeutických koncentracích jsou venlafaxin a ODV níže vázány na plazmatické bílkoviny (27 % a 30 %). Venlafaxin je rozsáhle metabolizován, převážně na aktivní metabolit O-desmethylvenlafaxin (ODV). Poločas vylučování je pro venlafaxin 5 ± 2 hodiny a pro ODV 11 ± 2 hodiny. Věk ani pohlaví pacienta nemají podstatný vliv na farmakokinetiku venlafaxinu ani ODV.</p>

Příloha 3: Seznam akreditovaných výukových center léčby bolesti

Č.	Instituce/pracoviště	Adresa	E-mail, tel.
1.	Fakultní nemocnice v Motole Centrum léčby bolesti při Klinice rehabilitace	V Úvalu 84 150 06 Praha 5	reditelstvi@fnmotol.cz 224 435 585
2.	Fakultní nemocnice Na Bulovce Centrum léčby bolesti + IPVZ	Budínova 2 180 81 Praha 8	info@fnb.cz 266 082 242
3.	Všeobecná fakultní nemocnice v Praze KARIM, Centrum léčby bolesti	U Nemocnice 2 128 08 Praha 2	vfn@vfn 224 962 817
4.	Fakultní nemocnice Brno Oddělení léčby bolesti	Jihlavská 20 625 00 Brno	fnbrno@fnbrno.cz 532 232 797
5.	Institut postgraduální vzdělávání ve zdravotnictví	Ruská 85 100 00 Praha 10	ipvz@ipvz.cz 271 019 111
6.	Fakultní nemocnice Plzeň KARIM, Centrum léčby bolesti	Alej Svobody 80 304 60 Plzeň	fnplzen@fnplzen.cz 377 104 956
7.	Fakultní nemocnice Hradec Králové KARIM, Centrum léčby bolesti	Sokolská 581 500 05 Hradec Králové	fnhk@fnhk.cz 495 834 730
8.	Fakultní nemocnice Olomouc ARO, KAR, Ambulance bolesti	I. P. Pavlova 6 775 20 Olomouc	info@fnol.cz 585 851 111

Příloha 4: Patofyziologické mechanismy neuropatické bolesti

I. Periferní senzitivace (senzitivace a hyperexcitabilita periferního nociceptoru)

Percepce bolesti je normálně vyvolána aktivitou nemyelinizovaných (C) a málo myelinizovaných (A δ) primárních aferentních senzitivních neuronů. Tyto nociceptory jsou v případě absence stimulace inaktivní a reagují zejména na stimuly, které jsou potenciálně škodlivé. Následkem léze dochází ke změnám na molekulární a buněčné úrovni, které vedou k tomu, že se tyto neurony stanou abnormálně senzitivní a generují patologickou spontánní aktivitu. **Ektopická spontánní aktivita** je způsobena **zvýšenou expresí sodíkových kanálů** v postižených primárních aferentních senzitivních neuronech v místě léze, avšak i v sousedních nepostižených vláknech i intaktních gangliích zadních kořenů. Léze primárních aferentních neuronů vede také k upregulaci řady receptorových proteinů. **Vaniloidní receptor (TRPV1)** je lokalizovaný převážně na nociceptivních aferentních senzitivních vláknech; jde o vápníkový kanál, který je aktivován kapsaicinem. Fyziologicky je aktivován tepelnými podněty (>43 °C). Po lézi dochází k snížené expresi na postižených aferentních nociceptorech, ale i k nové expresi na nepostižených C a A vláknech – jde o **tzv. senzitivaci C nociceptorů** vedoucí k **tepelné hyperalgézi**. Podobně zvýšená exprese **TRPM8 kanálu** na periferních nociceptorech aktivovaných chladem (8–28 °C) vede k jejich senzitivaci a **chladové hyperalgézi**. Mechanismus **statické mechanické hyperalgie** není zatím objasněn, možným mechanismem je alterace iontových kanálů citlivých na kyseliny („**acid-sensing ion channels**“ – **ASIC**). Dalším možným mechanismem je **zvýšení exprese α_1 a α_2 -adrenoreceptorů** a **adrenergní hypersenzitivita**. Na percepci bolesti se mohou podílet i nepostižená vlákna. Látky jako **nervový růstový faktor**, produkovaný při Wallerově degeneraci v blízkosti nepostižených vláken, mohou vést k uvolnění „tumor-necrosis“ faktoru α (TNF- α), stejně jako k zvýšené expresi kanálů a receptorů (sodíkových kanálů, TRPV1 receptorů, adrenoreceptorů) alterují vlastnosti nepostižených vláken. Určitou roli mohou hrát i **zánětlivé mechanismy**. K uvolnění **prozánětlivých cytokinů** (zejména **TNF- α**), které indikují ektopickou aktivitu v postižených i nepostižených aferentních nociceptorech v místě léze může vést i infiltrace nervových vláken a ganglií zadních kořenů makrofágy, přítomná u některých typů zánětlivých neuropatií (HIV, vaskulitická neuropatie, CRPS).

II. Centrální senzitivace

Senzitivace na úrovni míchy

Následkem hyperaktivity periferních nociceptorů důchozí k sekundárním změnám v **zadních rozích míšních**. Aktivita senzitivovaných C vláken vede k **zvýšené expresi napětově řízených vápníkových kanálů** lokalizovaných **presynapticky** na zakončeních primárních aferentů v míše, dochází k zvýšenému uvolňování **glutamátu** (působícího na postsynaptických N-metyl-D-aspartát-NMDA-receptorech) a **substance P**. Dalšími mechanismy jsou **zvýšená exprese sodíkových kanálů** na senzitivních neuronech zadních rohů míšních a **aktivace „mitogen-activated protein kinase system“ (MAPK)**. U rozvinuté centrální senzitivace mohou taktilní stimuly cestou nízkoprahových mechanoreceptorů A δ a A β aktivovat míšní senzitivní neurony singalizující bolest a vést k dynamické nebo bodové mechanické alodynii. Centrální senzitivace na míšní úrovni může být zvýrazněna snížením inhibice. Dochází ke **ztrátě inhibičních GABA-ergních interneuronů** v zadních rozích míšních v důsledku periferní léze. Alternativním mechanismem je **transsynaptická redukce exprese draslíko-chloridového exportéru KCC2** v lamina I neuronů, což vede k posunu transmembránového anionového gradientu vedoucího k změně inhibičního signálu na excitační. Dalšími mechanismy centrální senzitivace na míšní úrovni jsou **ztráta funkce serotoninergních a noradrenergních descendentních inhibičních drah**, ale rovněž **hyperaktivitou descendentních excitačních drah (nucleus cuneiformis, periakveduktální šedá hmota v mezencefalu)**. Na centrální senzitivaci se tak podílí řada molekulárních mechanismů na presynaptické (vápníkové receptory, opioidní receptory) a postsynaptické úrovni (glutamátové, serotoninové, noradrenergní, GABAergní receptory, sodíkové kanály). Centrální senzitivace může být rovněž potencionována **gliovými buňkami** v míše uvolňujícími excitační prozánětlivé cytokiny a glutamát.

Centrální senzitivace na úrovni mozku

Existují údaje z experimentů, nálezů funkčních zobrazovacích technik (PET, fMR) a magnetoencefalografie, že k senzitivaci po lézi periferních senzitivních neuronů dochází i na úrovni talamu a primárního somatosenzitivního kortexu. K hyperexcitabilitě a změnám reprezentace somatosenzitivního kortexu dochází však i u fantomové bolesti, CRPS a bolestivých syndromech vyvolaných lézemi na úrovni centrálního nervového systému (centrální neuropatické bolesti).

III. Deaferentace: hyperaktivita centrálních bolestivých neuronů

Navzdory přesvědčivých údajů o podílu periferní a centrální senzitivace na vzniku neuropatické bolesti existují nemocní s deaferentací bolestivé oblasti a bez přítomnosti alodynies (anesthesia dolorosa). V těchto případech musí být bolest následkem vnitřních změn CNS. Jedním z možných mechanismů jsou spontánní paroxysmální vysokofrekvenční výboje neuronů zadních rohů míšních po denervaci.

Příloha 5: Klinické syndromy neuropatické bolesti

Neuropatické bolestivé syndromy zahrnují velkou skupinu poruch různé etiologie, které postihují periferní nebo centrální nervový systém.

Tab. 1 Přehled hlavních příčin neuropatické bolesti

Periferní neuropatická bolest	Centrální neuropatická bolest
Neuralgie trigeminu	Traumatická míšňí léze
Postherpetická neuralgie	Roztroušená skleróza mozkomíšňí
Úžinové syndromy (např. syndrom karpálního tunelu)	Centrální poiktová bolest
Plexopatie (poúrazové, nádorové, neuralgická amyotrofie aj.)	Různé myelopatie (např. kompresivní, postischemické)
Radikulopatie (kompresivní, zánětlivé, traumatické)	Syringomyelie
Posttraumatické a pooperační neuralgie	
Komplexní regionální bolestivý syndrom	
Akutní a chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (Guillainův-Barrého syndrom, CIDP)	
Diabetická neuropatie	
Alkoholová polyneuropatie	
Toxické (polékové) polyneuropatie	
Kryptogenní senzitivní polyneuropatie	

I. Hlavní příčiny periferních neuropatických bolestí

1. Lokalizované neuropatie a neuralgie

Termín neuralgie se používá pro bolest, nejčastěji záchvatového charakteru, v distribuční zóně senzitivního nervu.

Neuralgie trigeminu (G50.0)

Rozlišují dva základní typy: **klasická** (podle dřívější terminologie také primární nebo esenciální) a **symptomatická** (sekundární).

Předpokládanou příčinou v 80–90 % případů klasické neuralgie trigeminu je útlak kmene nervu po výstupu z mozkového kmene cévní kličkou – neurovaskulární konflikt – (nejčastěji a. cerebelli superior, méně často a. cerebelli anterior inferior nebo a. basilaris). Maximum výskytu je v 6. - 7. dekádě (více než 50 % případů).

Klasická neuralgie se projevuje **záchvaty** jednostranných, velmi intenzivních, šlehavých bolestí v oblasti oka, tváře nebo dolní čelisti, které trvají většinou jen několik sekund, někdy až 2 minuty, a tyto záchvaty se různě často opakují – několikrát až mnohokrát denně. Bolest je nejčastěji lokalizována v 2. či 3. větvi n. V., jen vzácně (asi v 5 %) v 1. větvi. Bolest se nikdy nepropaguje na druhou stranu, ale oboustranný výskyt se udává asi u 3 % nemocných. Asi u poloviny nemocných se vyskytuje v bolestivé oblasti na kůži nebo sliznici v dutině ústní ohraničený okresek – spoušťová zóna („trigger zone“), při jejímž podráždění se bolestivý záchvat vyprovokuje (lehkým dotykem, ale též mluvením, kousáním nebo i závanem větru).

Diagnostická kritéria jsou založena na charakteristice bolesti, negativním neurologickém nálezu a nepřítomnosti jednoznačné příčiny bolesti.

- A. Záchvaty bolesti trvajících od zlomku sekundy do 2 minut v oblasti jedné či více větví trigeminu a splňující kritéria B a C.
- B. Bolest má alespoň jednu z následujících charakteristik:
 1. Intenzivní, ostrá, povrchová, bodavá
 2. Vyvolaná ze spoušťové zóny či spoušťovými faktory
- C. Ataky jsou u individuálního nemocného stereotypní
- D. Příčinou bolesti není jiné onemocnění.

Charakter bolesti u **neuralgie glosofaryngiku** (G52.1) je obdobný jako u neuralgie trigeminu, včetně spoušťové zóny. Liší se však lokalizace: bolest se projikuje do ucha, tonsily, jazyka a laryngu, bolest provokuje polykání, žvýkání, artikulace či kašel.

Diferenciálně diagnosticky musíme odlišit **symptomatickou neuralgii**, která vzniká při dráždění nervu různými chorobnými procesy kdekoli v jeho průběhu. Bolesti mohou mít paroxyzmální charakter obdobně jako u klasické neuralgie, ale mohou přetrvávat i mezi jednotlivými záchvaty. Jindy mohou být bolesti i tupější, někdy jde jen o parestázie, nemají šlehavý charakter, pozvolna narůstají a kolísají. Chybí spoušťová zóna. Symptomatická neuralgie se vyskytuje i v mladším věku a může být lokalizovaná i v 1. větvi n. V.

I když lze klinicky obvykle diferencovat klasickou a symptomatickou neuralgii, je nutné i u nemocných s „typickou“ neuralgií vyloučit nejčastější příčiny sekundární neuralgie, tj. kompresi trigeminu intrakraniálně a roztroušenou sklerózu. U všech nemocných s neuralgií trigeminu by proto mělo být provedeno MR vyšetření hlavy.

Mezi ostatní **méně časté neuralgie** patří neuralgia nervus intermedius (ganglii geniculi – Hunti), okcipitální neuralgie (v oblasti n. occipitalis major), neuralgie nervus laryngeus superior, nasociliární (Charlinova) nebo supraorbitální neuralgie.

Postherpetická neuralgie (G53.0; B02.2+)

Ze sekundárních neuralgií je závažná postherpetická neuralgie. Nejčastější **lokalizace** zosteru je na hrudníku a břiše (hlavně Th 5–12), ale může se vyskytovat i na končetinách nebo hlavových nervech (n. V. a VII.).

Akutní herpetická neuralgie se vyskytuje do 30 dnů od začátku prodromů, typicky do odeznění kožních příznaků, u subakutní herpetické neuralgie bolest perzistuje i po akutní fázi, přibližně 30 dnů až 4 měsíce. Postherpetická neuralgie (PHN) je definována jako perzistující bolest více než 4 měsíce po akutním výsevu kožních symptomů zosteru. Vyskytuje se až u 50 % nemocných se zosterem ve věku nad 50 let a dokonce u 75 % nemocných nad 70 let věku. Bolesti mohou být velmi intenzivní, palčivé a léčebně velmi torpidní, ale většinou netrvají více nežli jeden rok. Někdy však mohou přetrvávat i léta. Vyskytuje se nejčastěji v hrudních dermatomech a v oblasti trojklaného nervu, ale žádný kožní segment není proti jejímu vzniku chráněn.

Mezi samostatné formy se řadí: **zoster oticus** (G53.0) – postižení ganglion geniculi na n. VII. – syndrom Ramsay Hunt. Bolesti jsou lokalizovány kolem ucha a v přilehlé části obličeje, kožní erupce je na boltci, v zevním zvukovodu i na bubínku, někdy i měkkém patře a jazyku. Vyskytují se poruchy sluchu, tinitus, vestibulární poruchy a léze lícního nervu.

Zoster ophthalmicus vzniká při postižení 1. větve n. V. (G53.0), kdy herpetická erupce zasáhla i oční bulbus (vzniká keratitis, iritis, conjunctivitis) a někdy bývá i léze okohybných nervů nebo optiku. Rizikové pro poškození oka a zraku je zejména postižení nasociliární větve (léze blízko špičky nosu).

Mezi rizikové faktory pro přechod akutního zosteru do PNH patří:

- starší věk,
- vysoká intenzita bolesti v období kožních erupcí,
- rozsáhlejší a závažné lokální kožní léze,

- lokalizace – vysoké riziko je v oblasti trigeminu (především oftalmické oblasti) a brachiálního plexu, střední riziko je v hrudních segmentech,
- změny citlivosti v postižené oblasti,
- existence konkomitantní nebo latentní periferní neuropatie,
- psychická alterace, především deprese,
- souběžně probíhající event. recentní onkologické onemocnění,
- imunodeficientní stavy.

Mononeuropatie

Termínem mononeuropatie se označuje izolované postižení jednoho periferního nervu z různých příčin, např. kompresivní syndromy (syndrom karpálního nebo tarzálního tunelu), traumatické léze aj.

Úžinové nebo **tunelové syndromy** jsou stavy, kdy dochází ke kompresi periferního nervu, který probíhá ve fyziologické, anatomicky predisponované úžině, ve které dojde k jeho útlaku.

Syndrom karpálního tunelu (G56.0) je nejčastějším úžinovým syndromem. Klinicky dominují pozitivní senzitivní příznaky, parestézie, bolesti a dysestézie v ruce a prstech, které jsou typicky klidové, mohou se šířit i proximálně, probouzejí nemocné v noci nebo jsou přítomny ráno hned po probuzení.

N. cutaneus femoris lateralis probíhá mediálně od spina iliaca anterior pod ligamentum inguinale, kde může být komprimován. Postižení je častější u obézních, v těhotenství, u diabetiků. Dochází k parestéziím, dysesteziím až palčivým bolestem na zevní straně stehna, kde se zjistí i porucha cití. Syndrom se nazývá meralgia paresthetica (G57.1).

N. tibialis může být komprimován pod lig. laciniatum – syndrom tarzálního tunelu (G57.5). Dominují parestézie a bolesti, které se propagují do planty, někdy difúzně, jindy více do oblasti jednotlivého plantárního nervu. Bývají nejprve intermitentní, hlavně při delším stání, později stálé.

Mortonova metatarzalgie (neuralgie)(G57.6) vzniká kompresí plantárních digitálních nervů mezi distálními hlavičkami metatarzů. Obvykle bývá postižen druhý nebo třetí digitální nerv. Vyskytuje se častěji u žen mezi 50–70 lety, ale bývá i u mladších osob. Projevuje se bolestmi v chodidle, někdy s propagací do prstů, zejména po chůzi nebo po stání, k úlevě často dochází, když se nemocný zuje.

Komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS)(G56.4, M89.0) zahrnuje skupinu chronických bolestivých stavů nazývané dříve reflexní sympatická dystrofie, algodystrofie, reflexní fyziopatický syndrom nebo Sudeckův syndrom. Příčiny mohou být zevní (poranění skeletu, měkkých tkání, nervů, operace, popáleniny, omrzliny, přetížení svalů a vazů) i vnitřní (záněty – tendovaginitidy, burzitidy, artritidy, infarkt myokardu, cévní příhody mozkové, žilní nebo arteriální trombózy, tumorózní kongesce).

Základním charakteristickým znakem KRBS je nepoměr mezi vyvolávající příčinou a jejími následky z hlediska tíže, rozsahu i trvání. KRBS postihuje převážně končetiny a vyznačuje se triádou hlavních klinických změn: bolest, edém a vazomotorická (event. i širší autonomní) dysfunkce.

Rozlišují se dva základní typy: KRBS I typu (M89.0) a KRBS II typu (dříve kauzalgie)(M56.4). Odlišují se pouze tím, že KRBS II. typu se objevuje po známém poranění nervu. Vyskytuje se podstatně méně často a vyznačuje se větší proměnlivostí klinického obrazu.

Pooperační neuralgie (Y83)

Poranění nervu během operace má často za následek perzistující bolest a porucha se nazývá pooperační neuralgie. Nejčastěji dochází k pooperační neuralgii po operacích v oblasti horního hrudníku, jako jsou mastektomie, thorakotomie a sternotomie. Časté jsou také neuralgie po operacích tříselné kýly a varixů a po amputaci jako pahýlová bolest. Začátek bolesti nemusí být vždy zcela bezprostředně v pooperačním období, ale často se popisuje nástup bolesti a její zhoršování až v průběhu prvního měsíce.

Postižení nervů hrudníku a břicha

Hlavními klinickými projevy jsou senzitivní příznaky, především bolesti. Jsou pásovité, někdy velmi intenzivní, takže se označují jako **interkostální** nebo **abdominální neuralgie**, která však je vždy sekundární a má různé příčiny.

K poranění nervů může dojít při frakturách páteře, sériových frakturách žeber, iatrogeně při operacích. Z netraumatických příčin bývá v hrudní oblasti často lokalizován zoster a může vzniknout postherpetická neuralgie, Lymeská borelióza, tumory páteře, hlavně metastatické, degenerativní změny páteře. Thorakoabdominální neuropatie může být i lokalizovaným projevem diabetické polyneuropatie.

Z oblasti **lumbální pleteně** jsou známé neuropatie nervů iliohypogastricus, ilioinguinalis a genitofemoralis, které se vesměs manifestují jako bolestivé syndromy a vznikají buď bezprostředně po operaci, nebo rovněž až v pozdější době. V symptomatice jsou dominantní intermitentní nebo konstantní bolesti a pocity pálení, především v oblasti inquiny, které mohou vyzařovat i do oblasti genitálií nebo na vnitřní a horní stranu stehna.

Plexopatie

Nejčastější je postižení brachiálního plexu, např. neuralgická amyotrofie, nádorové infiltrace nebo traumatické léze.

Neuralgická amyotrofie bývá také nazývaná idiopatická neuropatie brachiálního plexu, brachiální neuritida, plexitida nebo syndrom Parsonage-Turnerův (G54.5). Může vzniknout v kterémkoli věku, ale nejvíce případů bývá mezi 20 a 60 lety a častěji bývají postiženy ženy (v poměru 2,5:1). Jde o akutní nebo subakutní postižení, kde v popředí jsou bolesti, typicky v oblasti ramene, lopatky, ale i krku, paže a předloktí. Bolesti jsou většinou velmi silné, provokují se při pohybu končetinou, hlavně při abdukci a zevní rotaci a jsou výrazné především v noci. Akutní bolesti jsou největší na začátku onemocnění a trvají hodiny až 2 týdny, chronické bolesti mohou někdy perzistovat i řadu měsíců. Motorický deficit se obvykle rozvíjí při zmírnění bolestí, vzniká slabost s omezením pohybu v postižených oblastech a postupně i svalové atrofie.

Poměrně častou příčinou v oblasti lumbálního plexu je **proximální diabetická amyotrofie** (diabetická radikuloplexopatie), která začíná bolestí v oblasti kyčle s propagací na přední stranu stehna a rychle se rozvíjí motorický deficit s maximálním postižením n. femoralis. Postižení může být i oboustranné, ale vždy bývá asymetrické. Vzácná je samostatná neuralgická amyotrofie lumbosakrálního plexu (G54.1)(obdobná jednotka jako brachiálního plexu) s prakticky stejným klinickým obrazem jako u diabetiků.

Radikulopatie

Bolest je kardinálním příznakem léze zadního kořene, vyzařuje v postiženém dermatomu a nejčastější příčinou jsou komprese výhřezem meziobratlové ploténky (G55.1, M50.1, M51.1) nebo degenerativními změnami páteře (G55.2, M47.2). Z nekompresivních příčin jde o infekční zánět (radikulitidu) u herpes zoster a Lymeské boreliózy, existuje i diabetická radikulopatie.

2. Systémové polyneuropatie

Polyneuropatie tvoří heterogenní skupinu poruch periferních nervů. Jde o difúzní nebo vícečetné systémové postižení periferních nervů, které vzniká působením různých endogenních i exogenních vlivů. Postiženy bývají hlavně dlouhé nervy (na DK) a klinické projevy převažují na distálních částech končetin. Postižení může být symetrické i asymetrické, mohou převažovat příznaky senzitivní nebo motorické. Někdy mohou být více postižena **silná vlákna**, která zajišťují motoriku a propriocepci, jindy **tenká vlákna**, která zajišťují senzitivní modalitu pro bolest a teplo a funkce autonomní. K bolestem dochází především tam, kde je v popředí postižení tenkých myelinizovaných a nemyelinizovaných vláken – tzv. neuropatie tenkých vláken („small fiber neuropathy“).

Neuropatická bolest může být přítomna u nejrůznějších polyneuropatií (tab. 2). Charakter vlastní bolesti může být jak ostrý, lancinující, vystřelující, tak i poměrně tupý; intenzita může být mírná až do velmi silné; bolesti mohou být kontinuální i pouze epizodické. Často jsou přítomny i další pozitivní senzitivní příznaky i negativní senzitivní příznaky, které je někdy obtížné vyšetřit, např. při výrazné alodynii. Typický obraz bolestivé neuropatie je kombinace negativních příznaků – poruchy čítí, a pozitivních senzitivních fenoménů, jako jsou parestézie, evokované bolesti, dysestézie i spontánní bolesti.

Typickou manifestací **neuroboreliózy** (A69.2) jsou **bolestivé radikulopatie**, které postihují hlavně hrudní segmenty (meningoradikulopatie, Bannwarthův syndrom), které jsou většinou akutní, dobře reagují na antibiotika a většinou je není třeba léčit jako neuropatickou bolest. **Kraniální neuropatie** postihují hlavně n. facialis. Méně časté jsou **polyneuropatické obrazy**, které mohou připomínat syndrom Guillainův-Barrého), ale i zcela asymetrické polyneuropatie (multifokální mononeuropatie), které většinou vznikají na podkladě asociované vaskulitidy a mohou být provázeny neuropatickými bolestmi.

Tab. 2 Neuropatie obvykle spojené s bolestí

- Diabetická (zejména symetrická distální, převážně senzitivní a proximální amyotrofie)(G63.2)
- Toxické, alkoholová (G62.1, G62.2)
- Guillainův-Barrého syndrom, CIDP (G61.0, G61.8)
- Vaskulitidy (G61.8)
- Hypertriglyceridémie, hypercholesterolémie
- Kryptogenní senzitivní nebo senzitivně-motorická (G62.9)
- Hereditární senzitivní a autonomní (G60)
- Amyloidová (G62.8)
- HIV/AIDS – distální symetrická polyneuropatie (G63.0, B23.8+)
- Fabryho choroba (G62.8)

II. Hlavní příčiny centrálních neuropatických bolestí

Nejčastěji dochází k centrálním neuropatickým bolestem u míšních lézí, roztroušené sklerózy mozkomíšní a po cévních mozkových příhodách.

Míšní léze

Bolesti jsou nejčastější u traumatických lézí (S14.0, S14.1, S24.0, S24.1, S34.0, S34.1, T91.3), ale vyskytují se i míšních lézí netraumatické etiologie (např. syringomyelie). Chronické bolesti u nemocných s traumatickou lézí míšni mohou být lokalizovány jak nad, tak i pod hranicí léze a bývá přítomna u kompletních i inkompletních poruch. Nemocní s míšním poraněním mohou mít i jiný typ nežli neuropatickou bolest, časté jsou muskuloskeletální poruchy i viscerální bolesti. Tzv. segmentální bolest se obvykle vyskytuje v místě poranění, bývá to pocit jako stažení opaskem kolem hrudníku a může se propagovat i do horních končetin. Vlastní centrální neuropatická bolest u míšni léze je bolest pod hranicí léze. Je často difúzní, špatně lokalizovaná, bývá častější u střelných poranění, ve vyšším věku, při současné anxiety a stresových psychosociálních situacích. Bolest i dysestézie bývají spontánní i provokované stimulací. Mohou se zhoršovat únavou, kouřením, stresem, nadměrným cvičením, komplikacemi s vyměšováním, dekubity, spasticitou, ale i změnami počasí. Tato neuropatická bolest začíná obvykle za týdny až měsíce po poranění, pozdější začátek nebo naopak její zhoršování může být způsobeno sekundární syringomyelií nebo i kostěnou abnormitou.

Trvalejší bolesti má asi 30–50 % lidí s traumatickou lézí míšni. Bolesti interferují s rehabilitací, denními aktivitami, kvalitou života, mají i významnou roli na ovlivnění nálady, vedou k depresím a dokonce k suicidiím. Bolesti bývají různého druhu, mohou se vztahovat k mechanické instabilitě páteře, která je způsobena inkompletním zahojením fraktury, typická neuropatická bolest v anestetické části těla, ale i bolesti v souvislosti se zvýšenou zátěží jiných částí těla (syndrom karpálního tunelu, epikondylitidy apod.).

Pro určité sjednocení navrhla IASP novou klasifikaci a taxonomii bolestí po traumatických míšních lézích (tab. 3).

Tab. 3. Klasifikace a taxonomie bolestí po míšních traumatech (volně podle Siddall et al. 2000)

Základní typ	Postižený systém	Specifické struktury a typ patologie
Nociceptivní	muskuloskeletální	kost, kloub, svalové trauma nebo zánět, mechanická instabilita, svalové spasmy, přetížení některých částí těla
	viscerální	ledvinové konkrementy, sfinkterové poruchy (dysfunkce močového měchýře i defekace), dysreflektorická bolest hlavy ³²
Neuropatická	nad místem léze	kompresivní mononeuropatie, komplexní regionální bolestivé syndromy
	v místě léze	kořenové komprese (včetně kaudy), syringomyelie, míšní trauma / ischemie
	pod místem léze	míšní trauma / ischemie

³² Je součástí autonomní dysreflexie, projevující se kromě bolesti hlavy také skvrnitým zčervenáním kůže, rozmazaným viděním a zvýšením krevního tlaku.

Syringomyelie (G95.0) je progresivní myelopatie, která je charakterizována vznikem podélných dutin – kavit – v centrální části míchy. Většinou je asociována s abnormitami v oblasti foramen magnum, nejčastěji Chiariho malformací. Získané formy jsou nejčastěji po traumatické míšní lézi. Z léze zkřížených vláken tractus spinothalamicus vzniká disociovaná porucha cití pro bolest a teplo na HK, nejdříve v oblasti pletence, později i na ruce. Často bývají neuropatické bolesti nebo dysestézie, převážně unilaterálně na ruce, rameně, ale i krku nebo hrudníku. Při méně časté lokalizaci kavit v lumbální míše mohou být bolesti i v DK.

Roztroušená skleróza mozkomíšní (G35)

Klinicky významná bolest se vyskytuje podle různých prací u 50–85 % nemocných s roztroušenou sklerózou (RS). Podle časového hlediska ji můžeme rozdělit na akutní a chronický typ bolesti a z patofyziologického hlediska může jít o bolest nociceptivní i neuropatickou (častěji centrální, ale i periferní). Asi 2× častěji se vyskytuje u žen. Nociceptivní a neuropatická bolest se může vyskytovat současně a v různých stádiích nemoci. Mezi akutní bolestivé situace patří neuralgie trigeminu (G50.0), bolestivá optická neuritida, Lhermitteův příznak a bolestivé tonické spazmy. Neuralgie trigeminu u RS se vyskytuje asi ve 2–5 %, má obdobnou symptomatiku jako klasická neuralgie trigeminu, ale až ve 30 % může být oboustranná. Dochází k ní v důsledku demyelinizace trigeminu při výstupu z mozkového kmene, kde se ještě nachází centrální myelin (přechodová zóna). Jako Lhermitteův příznak jsou označovány intenzivní parestézie šířící se z krční krajiny, pacienti jsou popisováni i jako elektrický výboj – „décharge électrique“. Vyprovokují se obvykle při předklonu hlavy, ale někdy i záklonem, rotací, pohybem paže, předklonem celého těla, chůzí, ale mohou vznikat i spontánně. Bolestivé tonické spazmy jsou náhle vzniklé paroxysmy abnormální polohy horní nebo dolní končetiny, obvykle trvající méně nežli dvě minuty, které jsou doprovázeny bolestí nebo jinými senzitivními pozitivními příznaky. Mohou začínat i v oblasti obličeje, ale obvyklá je tendence k šíření do sousedních částí těla. Jsou většinou jednostranné, ale mohou být i oboustranné. Mezi chronické bolestivé situace patří dysestézie končetin, svalové spasmy, bolesti kloubů, zad a další muskuloskeletální nebo mechanické bolestivé problémy, které vznikají v důsledku spasticity. „Dysestetická“ končetinová bolest je často popisována jako kontinuální, pálivá, typicky oboustranná, vyskytuje se hlavně v dolních končetinách, obvykle se zhoršuje v noci a může se provokovat nebo zhoršovat fyzickou aktivitou.

Tab. 4 Výskyt bolestivých stavů u RS (podle Österberg et al. 2005)

Typ bolesti	Počet pacientů (%)	Ženy/muži (v %)
Centrální bolest (CB) - kromě TN	86 (23,6)	70/30
Možná/pravděpodobná CB	15 (4,1)	87/13
Neuralgie trigeminu (TN)	18 (4,9)	72/28
Periferní neuropatická bolest	8 (2,2)	87/13
Nociceptivní bolest	76 (20,9)	70/30
Bolest při spasticitě	3 (0,8)	33/66
Bolest nejasné příčiny	3 (0,8)	33/66
Celkem pacientů (% s bolestmi)	364 (65)	66/34

Tab. 5 Navržená klasifikace bolestivých stavů u RS (O'Connor et al. 2008)

Typ bolesti	Příklad
Kontinuální centrální neuropatická bolest	„Dysetetická“ končetinová bolest
Intermitentní centrální NB	Lhermitteův příznak, neuralgie trigeminu
Muskuloskeletální bolest	Bolestivé tonické spazmy ³³ , bolesti v zádech, svalové spazmy
Smíšená neuropatická a ne-neuropatická bolest	Bolesti hlavy

³³ Přestože tento typ bolesti je způsoben demyelinizací, neřadí se k neuropatické bolesti. Podle současných diagnostických kritérií není způsoben lézí somatosenzitivních drah, ale předpokládá se asociace s akutní zánětlivou lézí pyramidových nebo extrapyramidových drah

Centrální poiktová bolest

Až u 8 % nemocných s iktem vznikne následně bolestivý syndrom, nazývaný jako centrální poiktová bolest (central post-stroke pain)(I69.1, I69.3). Jde o difúzní, jednostrannou bolest, která bývá často pálivá s přítomnou alodynii, hypestézií a hypalgezií. Bolest může být spontánní i provokovaná a může být lokalizována v celé oblasti senzitivního deficitu nebo jen v jeho části. Časté jsou spontánní dysetézie (až u 85 % pacientů). Typická je kombinace hypo- i hypersenzitivity v bolestivé oblasti.

Je charakterizován abnormální citlivostí na bolest a teplo, která postihuje oblast, která byla zasažena iktem. Pacienti často popisují bolest jako pálivou nebo mrazivou. Často také uvádějí jak stimulem evokované, tak spontánní pozitivní příznaky, jako dysetézie, hyperalgie nebo alodynie, zejména na chlad a dotek. Hypoalgie bývá přítomna asi u 40 % a většina pacientů má sníženou percepci pro vibrace, dotyk, propiocepci a dvoubodovou diskriminaci. Všichni pacienti s poiktovou bolestí mají deficit cití pro teplo a bolest, takže lze předpokládat, že léze postihla spinothalamický, případně trigeminothalamický trakt. U většiny nemocných se bolest dostaví během prvního měsíce po iktu (u 40–60 %), ale někteří pacienti udávají bolest až po 6 měsících nebo i více (až 30) po prodělaném iktu. Dříve používaný název thalamický syndrom nebo thalamická bolest se považuje za insuficientní, protože jakákoli léze v oblasti centrálního nervového systému, která postihuje dráhy, které se nějakým způsobem podílejí na přenosu bolesti, může být příčinou vzniku poiktové bolesti.

Smíšená bolest

Některé chronické bolestivé syndromy mohou mít jak nociceptivní, tak i neuropatickou komponentu – příkladem jsou akutní a chronické vertebrogenní syndromy včetně „failed back surgery syndrome“, zejména s podílem kořenové komprese, která se významně podílí na neuropatické složce bolesti spolu s protražovanou aktivací nocisenzorů např. v zevní třetině meziobratlové ploténky. Ke smíšené bolesti dochází také u maligních tumorů a neuropatická složka může být přítomna asi u 1/3 nemocných.

Příloha 6: Přehled doporučení farmakoterapie neuropatické bolesti

Bolestivý klinický syndrom	Léky 1. volby		Léky 2. volby		Léky 3. volby	
Bolestivá polyneuropatie včetně bolestivé diabetické polyneuropatie (periferní diabetická neuropatická bolest –DPNP)	modulátory kalciových kanálů (A)	pregabalin	tramadol/ opioidy ³⁴ : samostatně nebo v kombinaci s paraceta- molem/léky 1. volby (A)	tramadol	antiepileptika	fenytoin (C)
		gabapentin		morfin		karbamazepin (C)
	TCA (A)	amitriptylin		oxykodon		
		nortriptylin		fentanyl	kyselina thioktová (B) ³⁵	
		imipramin				
	SNRI (A)	duloxetin				
venlafaxin						
Postherpetická neuralgie a další lokalizované periferní neuropatické bolesti	modulátory kalciových kanálů (A)	pregabalin	opioidy ³⁴ : samostatně nebo v kombinaci s léky 1. volby (A)	morfin		
		gabapentin		fentanyl		
	TCA (A)	amitriptylin		oxykodon		
		nortriptylin		methadon ³⁶		
		imipramin				
klomipramin	Lokální léčba (B)	Kapsaicin 8% náplast (A)0,075% krém (B)				
lokální léčba (A)	5% lidokain náplast ³⁷					
Neuralgie trigeminu	antiepileptika	karbamazepin (A)	lamotrigine (C)			
		oxkarbazepin (B)	baklofen (C)			
		alternativní chirurgická nebo radiační léčba (C)	mikro-vaskulární dekomprese			
			stereotaktická radioterapie gamma nožem			
Centrální neuropatická bolest	modulátory kalciových kanálů (A)	pregabalin ³⁸	opioidy/ tramadol ^{38,39} : samostatně nebo v kombinaci s léky 1. volby (B)	morfin	antiepileptika	lamotrigin (B) ³⁹
		gabapentin		fentanyl		
	TCA (B) ^{38,39}	amitriptylin		oxykodon		
		nortriptylin		tramadol		
		imipramin				
		kannabinoidy	kannabinoidy (A) ⁴⁰			

³⁴ Opioidy je možné výjimečně použít jako léky první volby u akutní neuropatické bolesti, nádorové neuropatické bolesti, epizodické exacerbace silné bolesti (VAS > 6) nebo během titrace léků 1. volby. V budoucnu lze očekávat rozšíření spektra doporučovaných opioidů.

³⁵ U bolestivé diabetické polyneuropatie; průkaz existuje zejména u i. v. podání.

³⁶ V ČR dosud registrován pouze pro substituční terapii u drogových závislostí.

³⁷ Přednostně u seniorů a pacientů s polypragmazií

³⁸ Míšní trauma

³⁹ Centrální bolest po iktu

⁴⁰ U roztroušené sklerózy – orálně-slizniční aplikace ve spreji- dosud nedostupné

Bolestivý klinický syndrom	Léky 1. volby	
Nádorová neuropatická bolest	gabapentin (A)	
	TCA (B)	amitriptylin
		nortriptylin
		imipramin
		klomipramin
opioidy/tramadol (B)		
Neuropatie spojená s infekcí HIV	lamotrigin (B)	
	kapsaicinová náplast 8% (A)	
	kouření konopí (A)	
Fantomová bolest	morfin/tramadol (A)	
Multietilogická neuropatická bolest	bupropion	
	kannabinoidy (ve spreji) ⁴¹	
	levorphanol	
	methadon ³⁶	
	TCA	
Bolestivá diabetická polyneuropatie a postherpetické neuralgie doprovázené poruchami spánku a afektivními poruchami (úzkostí, depresí) – k současnému ovlivnění neuropatické bolesti a komorbidit	modulátory $\alpha_2\delta$ podjednotky kalciových kanálů	pregabalin (B)
		gabapentin (A)
	TCA (B)	amitriptylin (nebo nortriptylin, imipramin, klomipramin)
	SNRI (B)	duloxetin
		venlafaxin
Vhodné kombinace léků v léčbě neuropatické bolesti	tramadol v kombinaci s paracetamolem (A)	
	tramadol/opioidy (morfin, oxykodon) v kombinaci s TCA ^{42,43} (A)	
	tramadol/opioidy (morfin, oxykodon) v kombinaci s gabapentinem a pregabalinem ^{42,43} (A)	
	venlafaxin v kombinaci s gabapentinem ⁴² (C)	
	gabapentin v kombinaci s TCA ^{42,43,44} (A)	

⁴¹ Orálně-slizniční aplikace ve spreji- dosud nedostupné

⁴² Bolestivá diabetické polyneuropatie

⁴³ Postherpetická neuralgie

⁴⁴ U bolestivé diabetické polyneuropatie nebo postherpetické neuralgie a současném výskytu poruch spánku a/nebo afektivních poruch (deprese, úzkosti)

Příloha 7: Opioidy u neuropatické bolesti

- Přednost mají slabé opioidy (kodein, tramadol) a ze silných opioidů agonisté μ receptorů (morfin, fentanyl, oxykodon, hydromorfon). Nelze jednoznačně stanovit opioid první volby. Moderní opioidy mají vesměs příznivější profil nežádoucích účinků, podle provedených studií má nejvyšší pravděpodobnost analgetického účinku oxykodon. Negativní fenomén opiofobie, který představuje významnou bariéru pro rozvoj kvalitní léčby bolesti, je spojován především s morfinem. Methadon, který má rovněž prokazatelný efekt, je u nás registrován pouze k léčbě závislosti. Nevhodné jsou opioidy ze skupiny parciálních agonistů/antagonistů (stropový efekt, psychomimetické účinky). Zvláště nevhodný je petidin (psychomimetické účinky, toxické metabolity) a pentazocin.
- Není vhodné parenterální podávání opioidů, a to ani k určení citlivosti chronické bolesti na opioidy, kdy je pro klinickou praxi přínosnější pomalá titrace opioidu. Výhodné jsou lékové formy s postupným uvolňováním (morfin SR, fentanyl TTS, oxycodon CR).
- Riziko psychické závislosti je u chronické léčby opioidy obecně nízké. Zvyšuje se však v případě pozitivní anamnézy abuzu alkoholu a psychotropních látek a léků (benzodiazepiny, barbituráty apod.), která je relativní kontraindikací pro léčbu opioidy. Nepřímým ukazatelem možnosti abuzu může být i nejistá sociální anamnéza, poruchy chování, nejasná příčina bolesti, proto by měl být indikující lékař dobře seznámen s psychosociální situací nemocného. Ve všech sporných případech by mělo být nasazení léčby alespoň konzultováno v centru pro léčbu bolesti. Je vhodné, aby opioidy předepisoval jeden lékař a vydávala je jedna lékárna.
- Léčba se zahajuje nejnižšími dávkami (hydromorfon 2 – 4 mg á 12 hod, fentanyl TTS 12 μ g/h) a titruje až k dosažení uspokojivého analgetického efektu.
- Doporučuje se aktivní předcházení nežádoucích účinků opioidů jako je nauzea, zvracení, sedace, deprese kognitivních funkcí, deprese dýchání. Pacient, u kterého je zahajována léčba opioidy, by měl mít k dispozici antiemetikum. Tam, kde je pozitivní anamnéza nevolnosti v souvislosti s opioidy či výskyt kinetózy, by podání antiemetik mělo být zahájeno současně s opioidy. Vhodný je metoklopramid 3 x 1 tbl a 10 mg, haloperidol 3 x 5 kapek (0,5 mg), thiethylperazin 2 x 6,5 mg, event. 2 x 1 čípek. Při nedostatečném efektu a nutnosti podávat opioidy připadají v úvahu i inhibitory 5-HT₃ receptorů – ondansetron, tropisetron, granisetron. U pacientů s poruchami GIT a s rozsáhlou p. o. farmakoterapií jsou vhodnou první volbou transdermální opioidy. U pacientů s obstipací je indikované podání silného opioidu s antagonistou μ receptoru (oxykodon/naloxon). Rozvoj vedlejších účinků léčby opioidů minimalizuje jejich pomalá titrace.
- Neexistuje maximální dávka silného opioidu. Na rozdíl od nádorové bolesti však u neuropatické bolesti volíme rezervovaný přístup k eskalaci denní dávky opioidu a obvykle nepřekračujeme 180–200 mg morfinových ekvivalentů, protože většinou již nepřináší další analgézi, ale může vést naopak ke zvýraznění některých nežádoucích účinků (endokrinní změny, imunosuprese). Ztrácí-li léčba na účinnosti nebo dominantními se stávají vedlejší účinky, je doporučována tzv. rotace opioidů. V této situaci je vhodné dávku nového opioidu zpočátku redukovat o 30 až 50 % bez ohledu na ekvianalgetické dávky.
- Záchraná analgetická léčba k ovlivnění průlomové bolesti není na rozdíl od bolesti nádorového původu poskytována paušálně, ale individuálně. Vhodný může být paracetamol, tramadol nebo IR forma silného opioidu (ve výši 10–15 % celkové denní dávky základního opioidu).
- Ukončení chronické léčby opioidy je nezbytné provádět zásadně dle instrukcí a pod kontrolou lékaře, a to pozvolným snižováním dávky (obrácená titrace) v rozmezí dnů až týdnů. Každého pacienta léčeného opioidy je nutno totiž považovat za jedince s fyzickou závislostí. V případě objevení abstinenčních příznaků je vhodné použít adjuvantní léky ze skupiny α -2 agonistů, β -lytik, benzodiazepinů, neuroleptik a antidepresiv.

Příloha 8: Hodnocení efektu léčby neuropatické bolesti (podle Cruccu et al., 2004)

A. Hodnocení intenzity bolesti

- Vizuální analogová škála (VAS): znázornění intenzity na úsečce 100 mm (Huskisson 1974);
- Numerická hodnotící škála (NRS)(také označovaná jako Lickertova) – 11stupňová numerická škála (0–10; 0=bez bolesti, 10=nejhorší možná bolest);
- Verbální hodnotící škály: pacient vybírá z předem daných verbálních deskriptorů jak intenzity, tak nepříjemnosti bolesti; kombinovanou numerickou a verbální škálou je the Gracely Pain Scale kombinující 13 verbálních deskriptorů s numerickou stupnicí 0–20 (Gracely et al., 1978).

Sebehodnotící dotazníkové škály

- The McGill Pain Questionnaire (MPQ; Melzack, 1975), a jeho zkrácená forma (SF-MPQ; Melzack, 1987) jsou nejčastěji užívané dotazníkové sebehodnotící nástroje pro hodnocení intenzity bolesti (citace Opavský). Tyto škály však nejsou určeny primárně pro hodnocení neuropatické bolesti;
- Škály určené pro hodnocení intenzity i částečně i patofyziologických subtypů neuropatické bolesti:
 - Neuropathic Pain Scale (Galer a Jensen 1997),
 - Pain Quality Assessment Scale (Jensen et al., 2006), a
 - Neuropathic Pain Symptom Inventory (Bouhassira et al., 2004).

Žádný z těchto testů nebyl validován v českém jazyce.

B. Hodnocení efektu léčby bolesti

- Je možno použít nástrojů pro hodnocení intenzity bolesti, nejčastěji NRS:
 - Dobrý efekt léčby: intenzita $\leq 3/10$;
 - Částečný efekt léčby: intenzita $\geq 4/10$;
 - Bez efektu léčby: pokles intenzity $< 30\%$ původní hodnoty (Dworkin et al., 2007).
- Specifické nástroje pro hodnocení efektu léčby bolesti:
 - Global Impression of Change (GIC): výběr ze 7 verbálních deskriptorů od „velmi zhoršeno“ k „velmi zlepšeno“, hodnocení povádí buďto pacient nebo lékař.
- Nástroje pro hodnocení kvality života:
 - Short-Form Health Survey (SF-36) – dotazník obsahující 36 položek a používaný obecně k hodnocení kvality života (Ware a Sherbourne, 1992).