

5 % lidokaínová náplast – nová sila proti neuropatickej bolesti

MUDr. Darina Hasarová

ALGOS, s. r. o., Ambulancia chronickej bolesti a anestéziologická ambulancia, Prešov

Liečba neuropatickej bolesti predstavuje veľký terapeutický problém. Systémové podávanie lokálnych anestetík má v porovnaní s lokálnym pôsobením slabšiu účinnosť a je sprevádzané nežiaducimi účinkami. Lokálne pôsobiaci 5 % lidokaín v náplastovej forme prináša do liečby neuropatickej bolesti vyššiu účinnosť aj bezpečnosť. Pri postherpetickej neuralgii má v porovnaní s gabapentínom rovnakú účinnosť s menšou incidenciou nežiaducich účinkov. Pri kombinovanej liečbe 5 % lidokaínovou náplastou s gabapentínom bol preukázaný výrazný gabapentín šetriaci efekt. Jeho účinnosť sa potvrdila aj pri iných typoch povrchovej neuropatickej bolesti, ako je diabetická neuropatia a posttraumatické neuropatie. Ani po 5-ročnom používaní lidokaínovej náplasti neboli pozorované nežiaduce účinky.

Kľúčové slová: neuropatická bolesť, systémové a topické lokálne anestetiká, účinnosť, bezpečnosť.

5 % lidocain patch – a new power against neuropathic pain

Neuropathic pain remain a difficult-to-treat problem. Systemic administration of local anesthetics is in comparison with topical therapy less effective and accompanied with more frequent adverse events. Locally acting Lidocaine 5 % in form of patch brings higher effectivity and safety into the therapy of neuropathic pain. In treatment of postherpetic neuralgia it is as effective as Gabapentin with lower incidence of adverse events. In use of combined therapy of Lidocaine 5 % patch and Gabapentin there is a great gabapentin-sparing effect observed. Its efficacy was confirmed also in other kinds of superficial neuropathic pain such as diabetic neuropathy or posttraumatic neuropathy. Even after 5-years period of using Lidocaine 5 % patch there were no adverse events observed.

Key words: neuropathic pain, systemic and topical local anaesthetic, efficacy, safety.

Paliat. med. liec. boles., 2010, 3(2): 71–72

Úvod

Napriek pokrokom v objasnení neurobiologických zmien v periférnom a centrálnom nervovom systéme a napriek novým terapeutickým postupom, farmakologickým aj invazívnym, zostáva neuropatická bolesť veľkým medicínskym problémom. Pacienti s neuropatickou bolesťou majú často pridružené ochorenia, ktoré obmedzujú liečbu silnými opioidmi, antidepresívami a antikonvulzívmi. Liečba je preto často poddávková, dochádza k nežiaducim interakciám s konkomitantnou liečbou a predčasnému ukončeniu liečby, ponechajúc pacienta v bolestiach. Súčasné odporúčané postupy navrhujú multimodálnu balancovanú farmakologickú liečbu, ktorá spočíva v kombinácii analgetík a adjuvantných liekov rôznych skupín (1). Veľkým prínosom pre lokalizované periférne neuropatie sa javí topická liečba lidokaínom, ktorá sa vyznačuje minimálnym ovplyvnením pridružených ochorení a minimálnymi liekovými interakciami.

Postavenie lokálnych anestetík v liečbe bolesti

Syntézou lidokaínu v roku 1944 bola do klinickej praxe uvedená nová skupina amidových lokálnych anestetík. Pre vyššiu účinnosť a predovšetkým nižšiu incidenciu kardiovaskulárnych komplikácií sa amidové lokálne anestetiká trvalo etablovali nielen v lokálnej anestézii, ale aj v liečbe chronickej bolesti. Analgetický

účinkom lokálnych anestetík je evidentný bez ohľadu na spôsob podávania, preto sa systémové podávanie pri niektorých bolestivých stavoch využívalo už v medzivojnovom období (2, 3). Na jednej strane, rozširovanie poznatkov z patofyziológie vzniku a prenosu bolestivých impulzov a spontánnej generácie patologických impulzov v poškodených nervových vláknach poskytovalo racionálny podklad pre analgetický účinok lokálnych anestetík. Na druhej strane, empirické skúsenosti zo systémového podávania lokálnych anestetík podporovali širšie využívanie tejto liekovej skupiny v liečbe akútnej, pooperačnej a chronickej bolesti. S výnimkou regionálneho podávania vo forme obstrekov, najlepší efekt systémovej liečby lokálnymi anestetikami bol pozorovaný pri bolesti s výrazným podielom neuropatického komponentu (3). Mechanizmus účinku bol intenzívne skúmaný na úrovni periférnych nervov a spočíva v blokáde Na⁺ kanálov väzbou lokálneho anestetika na proteínové receptory nátriových kanálov na vnútornej strane nervových buniek, čím dochádza k blokáde tvorby a prenosu spontánne vznikajúcich iregulárnych patologických impulzov v poškodených nervoch. Blokáda sa deje predilekčne na tých nervových vláknach, ktoré sa vyznačujú vyššou resp. patologickou aktivitou, to znamená v oblasti poškodených nervov (3). Napriek tomu, že až 90 % systémove podaného lokálneho anestetika prechádza hemato-encefalickou bariérou, sú analgetické účinky pri centrálnych boles-

tiach v kontrolovaných štúdiách menej preukázateľné až sporné. Potrebne sú ďalšie výskumy k dokázaniu, ktorá modalita neuropatickej bolesti je lokálnymi anestetikami ovplyvňovaná – konštantná bolesť, evokovaná hyperalgézia alebo spontánne paroxysmy bolesti (3). Experimentálne štúdie na zvieratách dokazujú, že systémové podanie lidokaínu potláča alodýniu niekoľko dní až týždňov, napriek tomu, že plazmatický polčas lidokaínu je 2–3 hodiny. Z toho rezultuje záver, že farmakologické účinky lokálnych anestetík sú sprostredkované aj inými mechanizmami ako je blokáda nátriových kanálov. Napriek dobrému liečebnému účinku dochádzalo pri systémovej liečbe k fatálnym komplikáciám zo strany kardiovaskulárneho a centrálného nervového systému, keďže rozdiel medzi účinnou a toxickou koncentráciou pri systémovej liečbe je veľmi malý (úzke terapeutické okno) (3). Z tohto dôvodu rezonovala snaha vytvoriť terapeutický systém pre lokálne použitie. Vzhľadom na zlý prienik lokálnych anestetík cez kožu a potrebu vysokých koncentrácií spojenú opätovne s rizikom toxických komplikácií bola lokálna forma olejovo-vodnej eutektickej zmesi lidokaínu a prilokaínu EMLA určená len pre krátkodobé anestetické účely na koži.

5 % lidokaínová náplast – Versatis

Prelomom v lokálnej liečbe bolo uvedenie 5 % lidokaínovej náplasti pre topickú liečbu neuropatickej bolesti. Na Slovensku je náplast registrovaná pod

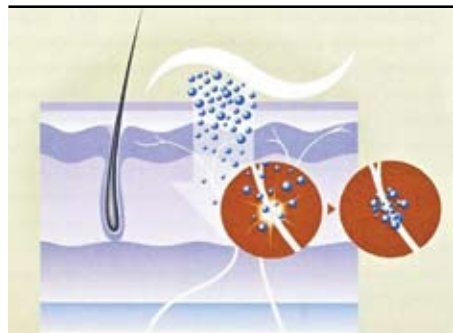
Obrázok 1. Schematické znázornenie jednotlivých vrstiev lidokaínovej náplasti



Obrázok 2. Lidokaínová náplast s odstrániteľnou krycou vrstvou



Obrázok 3. Prienik lidokaínu cez kožu a jeho väzba na nociceptory



názvom „Versatis“. Základom nového produktu je lidokaín, ktorý je špeciálnou technológiou inkorporovaný do hydrogélovej náplasti. Biela hydrogélová náplast obsahuje adhezívny materiál, ktorý je nanesený na netkanú pegoterátovú vrstvu s označením „Lidokaín 5 %“ a prekrytý odstrániteľným pegoterátovým filmom (obrázok 1 a 2).

Analgetický účinok nastupuje po difúzií lidokaínu do kože a väzbe lokálneho anestetika na Na⁺ kanály na vnútornej membráne nociceptorov. To znamená, že účinok je iba lokálny pod nalepenou náplastou, systémová resorpcia je minimálna a výskyt nežiaducich účinkov zriedkavý (obrázok 3).

V liečbe lokálnej neuropatickej bolesti sa pri náplasti využíva aj chladivý efekt hydrogélu a vonkajšia jemná, elastická vrstva vytvára mechanickú bariéru medzi kožou a oblečením, čím zmiernuje lokálnu taktilnú alodýniu. Náplast má rozmery 10 x 14 cm a celkovo obsahuje 700 mg lidokaínu. Po nalepení na bolestivú oblasť dochádza už v priebehu 30 minút k úľave od bolesti. Náplast sa aplikuje priamo na bolestivú intaktnú kožu a nechá sa pôsobiť 12 hodín. Potom nasleduje 12-hodinová pauza. 12-hodinové cykly sa opakujú až do dosiahnutia maximálnej možnej úľavy a celkovo možno aplikovať súčasne 3 ná-

plastí. Náplast bola do klinickej praxe uvedená v roku 1999 v USA a oficiálne je licencovaná pre liečbu postherpetickej neuralgie, ale dobrý analgetický účinok bol pozorovaný aj pri diabetickej polyneuropatii, pri posttraumatických a pooperačných lokálnych superficiálnych neuropatiách. Meraním u zdravých dobrovoľníkov bola zistená minimálna systémová absorpcia lidokaínu (3 ± 2 % z dávky obsiahnutej v náplasti). Plazmatická koncentrácia neprevýšila 0,13 ug/ml aj po opakovaných aplikáciách troch náplastí po dobu 3 dní, čo je ekvivalentné 1/10 terapeutickú koncentráciu pri liečbe kardiálnych arytmií a 1/32 toxickej plazmatickej koncentrácie (4).

Účinnosť a bezpečnosť 5 % lidokaínovej náplasti

Vo svete bolo uskutočnených viacero klinických sledovaní a porovnávacích štúdií o bezpečnosti a účinnosti 5 % lidokaínovej náplasti v porovnaní s inými štandardmi v liečbe neuropatickej bolesti. V multicentrickej otvorenej fáze bola porovnávaná účinnosť 5 % lidokaínovej náplasti a gabapentínu ako lieku prvej voľby pri postherpetickej neuralgii. Náplast bola aplikovaná do oblasti maximálnej bolesti. U časti pacientov bola liečba rovnako efektívna pri oboch liekoch. U tých pacientov, u ktorých nedošlo k dostatočnej úľave pri monoterapii, bola liečba kombinovaná náplastami aj pregabalínom. V závere štúdie bol pozorovaný lepší účinok pri kombinovanej terapii ako pri monoterapii, pričom u časti pacientov mohla byť dávka pregabalínu znížená. V pregabalínovej skupine bol zaznamenaný vyšší výskyt nežiaducich účinkov, ktoré viedli k prerušeniu liečby, v porovnaní s náplastovou skupinou. Záver tejto multicentrickej štúdie bol:

- 5 % lidokaínová náplast je rovnako účinná v liečbe postherpetickej neuralgie (PHN) ako pregabalín pri postherpetickej neuralgii a diabetickej polyneuropatii, pričom pri PHN je tendencia lepšej účinnosti predovšetkým pri tlení extrémnej alodýnie;
- kombinovanou liečbou náplastami a pregabalínom došlo k výraznému zníženiu dávky pregabalínu pri rovnakej analgetickú účinnosti – pregabalín šetriaci efekt lidokaínovej náplasti;
- incidencia nežiaducich účinkov bola nižšia v náplastovej skupine ako v pregabalínovej, 5 % lidokaínová náplast je lepšie tolerovaná ako pregabalín;
- na základe výsledkov štúdie je 5 % lidokaín odporúčaný ako 1. voľba pre lokalizovanú neuropatickú bolesť.

Vzhľadom na nízku sérovú koncentráciu je aj po aplikácii viacerých náplastí incidencia nežiaducich účinkov minimálna a prínosom je vysoká bezpečnosť najmä u starých pacientov s polypragmá-

ziou, pretože odpadajú nežiaduce liekové interakcie s konkomitantnou liečbou. Najčastejším nežiaducim účinkom bolo začervenanie kože pod náplastou a mierna bolesť hlavy. Riešením bolo striedanie miesta aplikácie v bolestivej oblasti (1).

V prospektívnej štúdiu na 25 pacientoch s rôznymi typmi neuropatickej bolesti (postherpetická neuralgia, diabetickej polyneuropatia, pooperačná neuropatická bolesť a komplexný regionálny bolestivý syndróm) bola sledovaná analgetická účinnosť 5 % lidokaínovej náplasti po 3 a 5 rokoch. 50 % pacientov po 3 rokoch užívalo nepretržite lidokaínové náplaste s rovnakým analgetickým efektom ako na začiatku liečby a neudávali žiadne nežiaduce účinky. To znamená, že na topický lidokaín sa nevytvára tolerancia. Po 5 rokoch boli na stabilnej dávke a bez vedľajších účinkov ešte ôsmi pacienti (6).

Záver

Na základe vedeckých poznatkov z patofyziológie neuropatickej bolesti boli odporúčané liečebné postupy, v ktorých boli na prvom mieste tricyklické antidepresíva, pri nedostatočnom účinku sa odporúčalo zmeniť ich na antiepileptiká, ako karbamazepín, resp. gabapentín, ktorý mal lepšiu účinnosť pri nižšom výskyte nežiaducich účinkov. Ak nedošlo k dostatočnej úľave ani po antikonvulzívach, do liečby boli pridávané opioidy. Výsledky klinických štúdií s 5 % lidokaínovou náplastou odporúčajú prehodnotiť štandardné postupy. Porovnávacie štúdie s 5 % lidokaínovými náplastami preukázali lepší terapeutický efekt, nižší výskyt nežiaducich účinkov a liekových interakcií a väčšiu bezpečnosť aj pri dlhodobom užívaní, na základe čoho odporúčajú experti 5 % lidokaínovú náplast ako prvú voľbu v liečbe postherpetickej neuralgie.

Literatúra

1. Hans G, Robert D, Verhulst J, Vercauteren M. Lidocaine 5% patch for localized neuropathic pain: progress for the patient, a new approach for the physician. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* 2010; 2: 65–70.
2. Niesel HCh. Regionalanästhesie, Lokalanästhesie, Regionale Schmerztherapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1994.
3. Backonja MM. Local anaesthetic as adjuvant analgesics. *Journal of Pain and Symptom Management* 1994; 9(8).
4. Garnock-Jones K, Keating G. Lidocaine 5% medicated plaster. *Drugs* 2009; 69(15): 2149–2165.
5. Rehm S, Binder A, Baron R. Post-herpetic neuralgia: 5% lidocaine medicated plaster, pregabalin, or a combination of both? A randomized, open, clinical effectiveness study. *Current Medical Research and Opinion* 2010; 26(7): 1607–1619.
6. Wilhelm IR, Tzabazis A, Likar R, Sottl R, Griessinger N. Long-term treatment of neuropathic pain with 5% lidocaine medicated plaster. *European Journal of Anaesthesiology* 2010; 27(2): 169–173.

MUDr. Darina Hasarová

ALGOS, s. r. o., Ambulancia chronickej bolesti a anestéziologická ambulancia Hollého 14/A, 080 01 Prešov
hasaroda@gmail.com

