

Účinnosť a bezpečnosť psychofarmák v liečbe algických syndrémov

MUDr. Valéria Kerná^{1,2}, prof. MUDr. Gabriela Nosáľová, DrSc.¹, doc. MUDr. Igor Ondrejka, PhD.²

¹ Ústav farmakológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského, Martin

² Psychiatrická klinika, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a MFN, Martin

Dôležitou súčasťou komplexnej liečby chronickej bolesti je aj adjuvantná liečba. Dôvodom kombinácie liečiv z rôznych farmakologických skupín je fakt, že sa tým dosiahne vyšší terapeutický efekt a zníži sa výskyt nežiaducich účinkov. U pacientov s chronickou bolesťou sa často používajú kombinácie analgetík a psychofarmák. Psychofarmaká majú tiež význam v liečbe sekundárnych emočných porúch a porúch nálady pri algických syndrémoch a sú základom liečby primárnych psychických porúch s algickou symptomatikou – depresívna epizóda, somatoformná porucha. V práci sa venujeme využitiu psychofarmák v liečbe algických syndrémov. Zameriavame sa na analgetickú účinnosť antidepresív, antipsychotík, benzodiazepínov a antikonvulzív. Uvádzame tiež potenciálne nežiaduce účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť pri ich podávaní.

Kľúčové slová: bolesť, antidepresíva, antipsychotiká, anxiolytiká.

Efficacy and safety of psychopharmacotherapy in treatment of algic syndromes

An important part of an integrated chronic pain treatment is adjuvant therapy. The concurrent use of drugs from various pharmacological classes leads to better therapeutic effect and lower incidence of adverse effects. In treatment of patients with chronic pain combinations of analgetics and psychotropics are often used. Psychotropics also play an important role in managing secondary emotional disorders and affective disorders accompanying algic syndromes and they are first line treatment of primary mental disorders with pain symptoms such as depressive episode and somatoform disorder. In this paper we focus on use of psychotropics in treatment of algic syndromes. We describe analgesic efficacy of antidepressants, antipsychotics, benzodiazepines and anticonvulsants. We also present potential adverse effects associated with their administration.

Key words: pain, antidepressants, antipsychotics, anxiolytics.

Paliat. med. liec. boles., 2009, 2(2): 96–98

Úvod

Bolesť je definovaná ako nepríjemný senzoričný a emocionálny zážitok spojený so skutočným alebo potenciálnym poškodením tkanív. Je najčastejším symptómom, ktorý pacienta privádza k lekárovi a väčšina z nich ju považuje za najdôležitejší príznak, ktorý by mal byť liečený, resp. odstránený. Dôležitou súčasťou komplexnej liečby bolesti je adjuvantná liečba. Kombináciou liečiv z rôznych farmakologických skupín sa zvyšuje terapeutický efekt a znižuje sa výskyt nežiaducich účinkov, najmä v prípade chronickej bolesti. Pacienti s chronickou bolesťou, t.j. bolesťou trvajúcou dlhšie ako 3 mesiace, si často vyžadujú kombinácie analgetík a psychofarmák, respektíve aj ďalších liečiv. Z tohto pohľadu je potreba polyfarmácie bežná vtedy, ak pacienti neodpovedajú na prvolíniovú analgetickú liečbu.

Použitie psychofarmák ako adjuvantných analgetík v liečbe bolesti vychádza z toho, že tieto látky vykazujú vlastný analgetický efekt, ktorý sa u nich potvrdil viacerými klinickými štúdiami. Okrem útlmu bolesti je ďalším prínosom ich použitia pri terapii bolesti možnosť

ovplyvnenia pridružených vedľajších psychopatologických symptémov súvisiacich s chronickou bolesťou. Najčastejšie ide o depresiu, anxiétu, poruchy spánku, nechutenstvo a ďalšie psychické abnormality. Vychádza sa pri tom z faktu, že 50–87 % chorých s chronickou bolesťou má depresiu a 43–69 % chorých s depresiou má bolesť (1). Perzistujúca trvalá bolesť bez zjavnej organickej príčiny môže byť tiež prejavom neliečenej depresívnej epizódy alebo somatoformnej algickej poruchy. U pacientov s týmito diagnózami je indikovaná liečba antidepresívami v kombinácii s psychoterapiou bez potreby podávania analgetík.

Antidepresíva a analgizácia

Údaje z mnohých randomizovaných kontrolovaných štúdií vrátane dvoch metaanalýz (2, 3) podporujú tvrdenie, že liečba antidepresívami prináša významnú úľavu pri stavoch chronickej bolesti. Goodkin and Gullion vo svojom analytickom prehľade 53 štúdií s antidepresívami pozorovali v porovnaní s placebom významné zmiernenie bolesti u 56 % z nich (4). V roku 1992 Onghena a Van Houdenhove

vykonali metaanalýzu 39 placebom kontrolovaných štúdií posudzujúcich analgetický účinok antidepresív pri chronickej bolesti. Výsledky rovnako potvrdili analgetické pôsobenie tejto skupiny psychofarmák. Okrem toho sa ukázalo, že antidepresíva dosiahli priaznivý terapeutický efekt svojím analgetickým účinkom, a nie prostredníctvom zlepšenia larvovanej depresie, manifestnej depresie, sedácie alebo na základe placebo-efektu (2). Iná metaanalýza skúmala účinnosť antidepresív v liečbe chronickej bolesti u pacientov s diagnostikovanou psychogénnou bolesťou a somatoformnou bolestivou poruchou. Aj u tohto druhu bolesti došlo po antidepresívnej liečbe k významnej redukcii bolesti, čo sa, vzhľadom na charakter týchto porúch, nepredpokladalo (5). Analgetická účinnosť antidepresív je podmienená inhibíciou reuptaku monoamínov, pričom liečivá s primárnou inhibíciou spätného vychytávania noradrenalínu, prípadne viacerých monoamínov, sa javia účinnejšie ako selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI). Menej významný je mechanizmus blokády sodíkových kanálov (2).

Tricyklické antidepresíva (TCA)

Väčšina klinických štúdií sa zaoberá analgetickým pôsobením tricyklických antidepresív, ktoré sa ukázali ako účinné analgetiká pri rôznych druhoch neuropatickej bolesti, a to nielen ako adjuvanciá. Analgetický účinok TCA nastupuje pri dávkach nižších ako sa používajú v liečbe depresie. Okrem toho TCA tlmia bolesť skôr (do jedného týždňa) ako sa prejaví ich antidepresívny účinok (2). Zistilo sa, že zmierňujú krátku ostrú bolesť rovnako ako trvalú stabilnú bolesť (3).

Je známe, že TCA sú schopné potencovať účinok opioidnej analgézie u pooperačnej bolesti. Je viacero dôkazov o ich účinnosti pri bolestivej diabetickej polyneuropatii a postherpetickej neuralgii (i pri preventívnom podávaní), ako aj pri centrálnej bolesti a bolesti po cievnych mozgových príhodách (6–8). Ďalšie stavy, u ktorých sa uplatnil analgetický účinok TCA sú tenzná bolesť hlavy, migréna a chronická orofaciálna bolesť (9–11). TCA sú tiež akceptované ako podporné analgetiká k liečbe rakovinovej bolesti (12). Nekonzistentné sú výsledky týkajúce sa účinnosti pri artritckej bolesti a chronickej bolesti v krížovej oblasti.

Napriek intenzívnemu výskumu v tejto oblasti je dostupných iba málo prác, ktoré skúmajú vzťah medzi plazmatickou koncentráciou antidepresíva a odpoveďou naň. V klinickej štúdií, do ktorej boli zaradení 15 pacienti s diabeticou neuropatiou, zaznamenala väčšina z nich optimálnu úľavu bolesti pri plazmatickej koncentrácii imipramínu 400 nmol/l alebo menej. U 14 respondentov sa veľká časť účinku dosiahla už pri plazmatických hladinách imipramínu a desimipramínu menších ako 100 nmol/l. Na dosiahnutie maximálnej analgetickej odpovede u všetkých účastníkov bola potrebná koncentrácia 400–500 nmol/l, zatiaľ čo terapeutické dávky používané pri depresii sú 700–1100 nmol/l (13).

V ďalšej randomizovanej dvojito-zaslepanej prierezovej štúdií sa porovnávala analgetická účinnosť a znášanlivosť amitriptylínu v dávkach 25, 50 a 75 mg/deň. Súbor tvorilo 29 pacientov trpiacich chronickou bolesťou. Výsledky ukázali, že dávka 75 mg vyvolala signifikantne vyššiu účinnosť ako obe nižšie dávky, a to bez signifikantného rozdielu v skóre depresie. Podotýkame, že nežiaduce účinky vrátane sedácie a suchosti v ústach sa vyskytovali častejšie po najvyššej dávke ako pri nižších dávkach (14).

Prikláňame sa k názoru, že analgetický účinok TCA je nezávislý od ich antidepresívneho

účinku a je podmienený inhibičným pôsobením na nociceptívnych dráhach blokádou spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu. Pôvodne sa predpokladalo, že hlavný mechanizmus súvisí s inhibíciou reuptaku serotonínu. Tento fakt vyvrátilo používanie SSRI antidepresív, ktoré nepreukázali vyššiu účinnosť v liečbe neuropatickej bolesti.

Nežiaduce účinky TCA

Vzhľadom na to, že sa nedokázali rozdiely v analgetickej účinnosti medzi jednotlivými TCA, výber vhodného liečiva závisí najmä na profile ich nežiaducich účinkov. Opierajúc sa o literárne údaje zastávame názor, že TCA by sa mali podávať s opatrnosťou u pacientov s glaukómom, benígnou hyperpláziou prostaty, retenciou moču, obštipáciou, kardiovaskulárnym ochorením alebo hepatálnou dysfunkciou. Sú kontraindikované u pacientov s atrioventrikulárnou blokádou 2. alebo 3. stupňa, arytmiami, predĺženým QT intervalom, čerstvým infarktom myokardu ako aj pri ťažkom poškodení pečene. V literatúre sa uvádza častejší výskyt nežiaducich účinkov u starších pacientov. Z týchto dôvodov sa u nich odporúča pomalšia titrácia dávky. Najbežnejšie nežiaduce účinky TCA ako sú obštipácia, suchosť v ústach, dvojité videnie, kognitívne zmeny, tachykardia a sťažené močenie súvisia s ich anticholinergným pôsobením. Ich nevýhodou je tiež sedatívny a kardiotoxický účinok.

Ako už bolo spomenuté, neuropatická bolesť všeobecne odpovedá na TCA rýchlejšie ako depresia (t.j. 3–10 dní vs 2–4 týždne). Analgetický efekt sa často objaví už po treťinovej alebo polovičnej dávke používanej k liečbe depresie. U desipramínu, nortriptylínu, amitriptylínu a imipramínu sa odporúča úvodná analgetická dávka 10 mg pred spaním. Dávka sa môže postupne zvyšovať o 10–25 mg s odstupom minimálne 5–7 dní (15). I keď čas podávania neovplyvňuje analgetické pôsobenie, pri podávaní pred spaním sa využíva aj ich sedatívny účinok. Dávka TCA by sa mala riadiť dosiahnutým stupňom úľavy bolesti ako aj objavením sa nežiaducich účinkov. U ho-

reuedených liečiv obvykle postačuje k tlmeniu bolesti denná dávka 50–100 mg. Je však potrebné poznamenať, že nie všetci pacienti odpovedajú na TCA do 10 dní od začatia liečby nízkymi dávkami. U niektorých pacientov sa dostaví účinok až po niekoľkotýždňovej terapii s vyššími dávkami.

Kombinovaná terapia TCA a antipsychotík

Odbornej verejnosti sú z minulosti známe snahy pridávať nízku dávku antipsychotika za účelom zvýšenia analgetického účinku TCA. V literatúre dodnes neexistuje jednoznačný názor na používanie kombinácie antidepresíva s antipsychotikom pri liečbe bolesti. Zitman a spol. nezistili signifikantný rozdiel v zmiernení bolesti medzi aplikáciou kombinovanej liečby amitriptylín + flupentixol a monoterapiou amitriptylínom (16).

Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu

Všeobecne sa konštatuje, že poznatky v oblasti analgetických účinkov SSRI antidepresív vyvolali sklamanie. Dnes vieme, že tieto liečivá nie sú dokonalé analgetiká, ako sa predpokladalo koncom 80-tych a začiatkom 90-tych rokov. Vtedy sa predpokladalo, že analgetické mechanizmy účinku antidepresív sú monoaminergické. Ich superiorita nad placebom sa potvrdila len v niektorých štúdiách. V prácach porovnávajúcich SSRI (napr. citalopram, paroxetín, fluoxetín) a TCA antidepresíva sa jednoznačne potvrdil silnejší analgetický účinok TCA. Otázka, či SSRI prispievajú k tlmeniu chronickej bolesti nezávisle od účinku na koexistujúcu depresiu, nebola dodnes jasne rozriešená. Výsledky v tomto smere sú protichodné. U fluoxetínu sa paradoxne pozoroval antianalgetický účinok, nakoľko jeho aplikácia znížila silu a trvanie morfinovej analgézie v pooperačnom období (17). Okrem toho nevýhodou tejto skupiny antidepresív je, že pri kombinácii s opioidmi s vlastnou serotonínernou aktivitou hrozí riziko rozvoja centrálneho serotonínového syndrómu, ktorého príznaky sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Symptómy centrálneho serotonínového syndrómu

Gastrointestinálne príznaky	nauzea, vomitus, meteorizmus, hnačky, abdominálne kŕče
Neurologické príznaky	zvýšený svalový tonus, tras, myoklonus, ataxie, dysartrie
Vegetatívne príznaky	mydriáza, potenie, hypertermia
Kardiovaskulárne príznaky	hypertenzia, tachykardia, kolapsy
Psychické príznaky	zmätenosť, agitovanosť, mánia

Inhibitory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI)

V roku 1997 sa na americkom trhu objavila nová skupina antidepresív – kombinované inhibitory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu – SNRI. Tieto antidepresíva pôsobia ovplyvnením hladín serotonínu ako aj noradrenalínu, podobne ako TCA, avšak bez následných vedľajších účinkov. V rovnakom roku FDA (Food and Drug Administration) schválila používanie SNRI antidepresíva venlafaxínu v liečbe depresie. Keďže sa ukázalo, že látka z tejto skupiny antidepresív je schopná tmiť aj bolesť, FDA neskôr schválila jej používanie pri tmení bolesti sprevádzajúcej diabetickú periférnu neuropatiu. Venlafaxín je zaujímavý z 2 dôvodov: prvým je jeho neurotransmiterový profil, ktorý je podobný TCA, a druhým je jeho podobná štruktúra s tramadolom. O tramadole je známe, že je súčasne opioidný agonista a má monoaminergickú aktivitu. Tieto mechanizmy sa uplatňujú v jeho analgetických účinkoch.

Prvým FDA schváleným SNRI antidepresívom na liečbu diabetickej neuropatickej bolesti v roku 2004 bol duloxetín. Rusell a kol. hodnotili vo svojej štúdií jeho bezpečnosť a účinnosť u 520 pacientov s fibromyalgiou, pričom niektorí z nich mali súčasne depresívnu poruchu (18). V porovnaní s placebo sa duloxetín ukázal v dávke 60 ako aj 120 mg/deň signifikantne analgeticky účinnejší, a to tak u pacientov s depresívnou poruchou ako aj bez nej. Následne bolo toto antidepresívum schválené i na liečbu bolesti pri fibromyalgii.

Antipsychotiká a analgéziá

Úloha antipsychotík ako adjuvantných analgetík je predmetom mnohoročnej diskusie a ich klinické používanie v manažmente bolesti bolo spochybnované. Burduk dokonca zistil, že neuroleptanalgézia má negatívny vplyv na priebeh ochorenia a celkovú mortalitu u pacientov s nestabilnou angina pectoris (19). Dnes sa antipsychotiká používajú pri liečbe mnohých stavov chronickej bolesti, od rakovinovej po chronickú nerakovinovú bolesť vrátane chronickej bolesti hlavy, fibromyalgie, muskuloskeletálnej bolesti, bolesti v krížovej oblasti, bolesti pri AIDS, postherperickej bolesti, chronickej faciálnej bolesti a diabetickej neuropatie (20). Výsledky metaanalýz však jednoznačne nepotvrdili ich analgetickú aktivitu. Mechanizmus, akým antipsychotiká dosahujú úľavu bolesti, je pravdepodobne spojený s antidopaminergnými mechaniz-

mami. Iní autori predpokladajú, že tiež agónizmus na alfa-2 adrenoreceptoroch ako aj serotonínový antagonizmus niektorých antipsychotík zodpovedá za ich analgetické pôsobenie. Najpoužívanejšie antipsychotiká v liečbe bolesti sú tioridazín, levomepromazín, haloperidol (21).

Ukázalo sa, že predoperačné podanie haloperidolu nezmiernuje intenzitu pooperačnej bolesti. Na druhej strane, intravenózna aplikácia haloperidolu v liečbe akútnej migrény bola signifikantne účinnejšia ako placebo (20). Z atypických antipsychotík sa v tmení bolesti osvedčili sulpirid a tiaprid. Relatívnymi kontraindikáciami ich podávania sú poruchy glukózovej tolerancie a dyslipidémie. Napriek týmto údajom je po dlhodobom užívaní antipsychotík popísaných niekoľko prípadov rozvoja chronických bolestí v orálnej alebo genitálnej oblasti (22). Takáto tardívna algézia môže byť senzorickou alternatívou polykemických motorických syndrémov.

Antikonvulzíva a analgéziá

Ďalšou skupinou psychofarmák, ktorú je možné použiť v liečbe bolesti, sú antikonvulzíva. Antikonvulzívom pregabalín je prvý FDA schválený liek na neuropatickú bolesť. Predpokladá sa, že chronická bolesť, a zvlášť neuropatická bolesť, má veľa zhodných mechanizmov s epilepsiou. Rozdielne antikonvulzíva pravdepodobne kontrolujú bolesť rôznymi mechanizmami. Isté však je, že redukujú neuronálnu excitabilitu a potláčajú paroxyzmálne výboje a iné abnormálne neurálne prenosy pomocou stabilizácie neurálnej membrány. Najčastejšie sa používajú karbamazepín, gabapentín, kyselina valproová a fenytoín. Gabapentín je oficiálne povolený k liečbe všetkých typov neuropatických bolestí vrátane diabetickej neuropatie a postherpetickej neuralgie. Analgetická účinnosť karbamazepínu sa potvrdila u pacientov s neuralgiou trigeminu a pri jeho intolerancii sa odporúča fenytoín, prípadne valproát sodný, a to najmä u pacientov s neuropatickým bolestovým syndrómom spojeným s rakovinou. Kontraindikáciou na ich podávanie sú abnormality atrioventrikulárneho vedenia, krvné dyskrázie, porfýria, poškodenia pečene a pankreasu, gravidita a myasténia gravis. Z nežiaducich účinkov sa najčastejšie objavuje somnolencia, nauzea, ataxia, únava, bolesť hlavy, tremor. Liečba musí byť prerušená pri alergických kožných reakciách, poruchách krvotvorby a poruche hepatálnych funkčných testov.

Adjuvantnými analgetikami na muskuloskeletálnu bolesť sú benzodiazepíny. Tieto psychofarmaká ovplyvňujú afektívnu reakciu na vonkajšie podnety, čo sa prejaví zmiernením strachu a napätia, upokojujúcim efektom, potlačením sklonu ku kŕčom a znížením tonusu kostrového svalstva. Benzodiazepíny zvyšujú afinitu receptorov ku GABA a pri podávaní s opioidmi potencujú ich euforizujúci účinok. Dlhodobé podávanie týchto psychofarmák je však nevhodné pre zvyšovanie tolerancie a vysoké riziko vzniku závislosti. Navyše pri ich aplikácii u seniorov sa zvyšuje riziko ortostatickej hypotenzie, sedácie, zhoršuje sa svalová koordinácia a môže sa objaviť paradoxná agresivita. Pri náhlom vysadení môže vzniknúť rebound fenomén alebo abstinenčný syndróm.

Záver

Psychofarmaká majú v liečbe bolesti široké využitie. Analgetická účinnosť antidepresív je spoľahlivo dokázaná. Primárne pôsobia na emocionálne komponenty bolesti, ale majú aj výrazne analgetické účinky, ktoré sú dokázateľné aj u pacientov s bolesťou bez depresívnej symptomatiky. Najlepšie skúsenosti sú s tricyklickými antidepresívami. Ich nevýhodou je však častá intolerancia. Inhibitory spätného vychytávania serotonínu sú analgeticky menej účinné a sú spojené s rizikom rozvoja serotonínového syndrómu. Ukazuje sa, že najvhodnejšie sú antidepresíva novej generácie s noradrenergnou a serotonínernou aktivitou, ktoré sú analgeticky účinné a súčasne majú lepšiu toleranciu. Význam antipsychotík v liečbe bolesti ustupuje do pozadia, vzhľadom na to, že ich analgetický účinok je sporný. Benzodiazepíny sú schopné potláčať sprievodnú úzkosť, poruchy spánku a chronické myalgie. Pre veľké riziko závislosti sa v liečbe chronickej bolesti neodporúčajú. V liečbe neuropatickej bolesti môžu byť indikované i niektoré antikonvulzíva.

Literatúra u autorky.

MUDr. Valéria Kerná
Psychiatrická klinika JLF UK a MFN
Kollárova 2, 036 59 Martin
kerna@jfmed.uniba.sk