

HYPERALGEZIE

Co bychom o ní měli vědět?

J Lejčko, ARK, CLB, FN Plzeň

Neurofyziologie bolesti

- Bolest je dynamický fenomén
 - Není jen pouhá nocicepce
 - Komplexní fenomén, pro percepci bolesti jsou klíčová vyšší centra
- Akutní bolest (AB) – biologicky nezbytná
- Rozvoj chronické bolesti (CHB)
 - Faktory genetické
 - Faktory environmentální
- Průběh bolesti ovlivňuje
 - Periferní nociceptivní aferentace
 - Modulační procesy
 - Zvyšování excitační aktivity
 - Redukce inhibiční aktivity
- Neuroplasticita – významná adaptační funkce

Neurofyziologie bolesti

- Akutní bolest
 - Rozhodující je periferní nociceptivní aferentace
 - Modulační aktivity méně
- Perzistentní bolest
 - Rozhodující jsou modulační aktivity
 - Významu periferní bolestivé aferentace ubývá

Neurofyziologie bolesti

- Transdukce, transmise, modulace, percepce
- **Teorie specificity** - nestačí vysvětlit funkci somatosenzorického systému
 - Dotyk, teplo, chlad bolest – specifické receptory
 - Senzorická a afektivní složka - oddělené struktury CNS
- **„Pattern theory“** – percepci bolesti moduluje i neurostimulační vzorec!
 - repetitivní termický podnět – tepelný vjem se transformuje na pálivou bolest v širší zóně
 - Časová a prostorová sumace

Periferní nociceptor – volné nervové zakončení

- Vlastnosti
 - Reaguje proporcionálně podle intenzity stimulu
 - Má vyšší práh než termo a mechanoreceptory
- Trauma - neurogení inflamace
 - Pronociceptivní molekuly – bradykinin, K, ATP, prostaglandiny
... primární hyperalgezie
 - Lokální imunitní reakce - TNF, cytokiny ...
 - Spící nociceptory – aktivovány lokální inflamací
 - Fenomén časoprostorové sumace

Modulace bolesti

- Antinociceptivní molekuly – GABA, enkefaliny, glycin, adenozin
- Role gliových buněk
- Inhibiční interneurony – napojena na $A\beta$ vlákna
- Descendentní modulace – periakveduktální šed', nucleus raphe magnus
- Prefrontální kortex vpravo – klíčová role v modulaci percepce bolesti

Hyperalgezie -definice

- Neúměrně zvýšená odpověď na bolestivou stimulaci
- **Primární hyperalgezie** – hyperaktivita periferního nociceptoru
 - Pronociceptivní faktory
 - Senzitizace nociceptorů
 - Časově-prostorová sumace
- **Sekundární hyperalgezie** – senzitizace CNS
 - Sekundární neuron (SN) - alterovaná reaktivita membrány
 - Aktivace NMDA – transkripce c-fos, c-jun – další senzitizace - fenomen „wind up“
 - Rozvoj spontánní aktivity SN přesahující hojení!

Hyperalgezie – klinické souvislosti

- **Viscerální hyperalgezie**
 - přenesená bolest s hyperalgezií měkkých tkání (renální kalkulóza ...)
 - NPB, IBS, vertebrogenní afekce ...
 - Fibromyalgie - centrální alodynzie
- **Neuropatická bolest**
- **Lékové faktory – opioidy**
 - akutní bolest – abnormální čítí se většinou neprojeví
 - Intenzivní péče - vysokodávkovaná sedace s rychlým nárůstem tolerance – abnormální reaktivita není vzácná, problém abstinenčního syndromu (alterovaný práh bolesti, jiná bolest)
 - Chronická bolest - hyperalgezie je relativně častá

Důsledky dlouhodobé léčby opioidy

- Fyzická závislost
- Tolerance
- Psychická závislost
- Abnormální percepce bolesti
- Hormonální změny
- Imunoalterace
- Snížení kvality opioidní analgezie

Tolerance

- Farmakologická tolerance – snížená odpověď na opakované podání léčiva, vyžadující zvýšení dávky k udržení dosavadního efektu
 - Proces desenzitizace (NMDA, Dynorfin, CCK, G protein ...)
 - „Down regulation“ opioidních receptorů

Tolerance – klinické důsledky

- Negativní - zhoršení kvality analgezie, dávky
 - Nádorová bolest – spíše progrese onemocnění
 - CHNNB – vzniká pomalu, někdy vůbec (?)
- Pozitivní - odeznění vedlejších účinků
 - Vzniká pravidelně – kognitivní funkce, nauzea, vomitus, sedace, dechový útlum
 - Nevzniká nikdy – obstipace, mioza

Opioidy - abnormální percepce bolesti

- Hyperalgezie, alodynies, hyperestezie
- Podoba s mechanismy neuropatické bolesti (NMDA ...) – proces senzitivace
- Faktory podmiňující abnormální percepci:
 - Trvání terapie
 - Typ opioidu
 - Denní dávka
 - Cesta podání
 - Individuální faktory
- K udržení stejné úrovně analgezie je nutno upravit dávku opioidu (spíše ↓)

Mechanismy neefektivní opioidní analgezie

- Desenzitizace – farmakologická tolerance
- Senzitizace – hyperalgezie, alodynne
- Progrese patologického stavu

Hyperalgezie – co s ní?

- Klíč k diagnóze
- Opioidní léčba
 - Dávkování proti bolesti
 - Rotace opioidů
 - Adjuvantní léky – antineuropatická agens
 - NMDA antagonizace - ketamin

Závěr

- Hyperalgezie je významný klinický fenomén
- Mechanizmy abnormálního čítí formují rozvoj CHB
- Význam důrazné kontroly AB - prevence CHB
- Rozvoj hyperalgezie snižuje racionální dávkování opioidů
- Opioidy dlouhodobě – aktivně pátrat po známkách hyperalgezie a stav řešit (rotace opioidů ...)