Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część pierwsza*

Diagnosis and Management of Neuropathic Pain: Review of Literature and Recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society – Part One

Andrzej Szczudlik[1], Jan Dobrogowski[2], Jerzy Wordliczek[3], Adam Stępień[4], Małgorzata Krajnik[5], Wojciech Leppert[6], Jarosław Woroń[3,7], Anna Przeklasa-Muszyńska[2], Magdalena Kocot-Kępska[2], Renata Zajączkowska[2], Marcin Janecki[8], Anna Adamczyk[5], Małgorzata Malec-Milewska[9]

[1]Klinika Neurologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska; [2]Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska; [3]Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska; [4]Klinika Neurologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska; [5]Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz, Polska; [6]Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań, Polska; [7]Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska; [8]Zakład Medycyny i Opieki Paliatywnej Katedry Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska; [9]Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska

ABSTRACT: Neuropathic pain still present a major diagnostic and therapeutic challenge despite considerable progress in the understanding of its mechanisms and publication of a number of studies which assessed the efficacy and safety of drugs used in the symptomatic treatment of neuropathic pain. In practice, it is diagnosed less frequently than in epidemiological studies, and many patients do not achieve satisfactory outcomes of treatment. A multidisciplinary team of Polish experts, commissioned by the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society, has reviewed the literature on neuropathic pain, with special focus on the so far published international recommendations, and formulated recommendations on its diagnosis and treatment, in accordance with the principles of evidence-based medicine (EBM). The paper presents also background information on the neuropathic pain definition, epidemiology, pathomechanism and method of assessment. The diagnosis of neuropathic pain may be established based on medical history and physical examination including special assessment of the somatosensory system. First-line drugs used in pharmacological management of neuropathic pain are: tricyclic antidepressants, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, gabapentin, pregabalin, opioids and lidocaine patches.

KEYWORDS: neuropathic pain • diagnosis of neuropathic pain • pharmacological management of neuropathic pain • evidence-based recommendations

* Część druga zostanie opublikowana w następnym numerze kwartalnika Ból
Wersja w j. angielskim ukaże się w czasopiśmie Neurologia i Neurochirurgia Polska.

© PTBB Ból 2014, Tom 15, Nr 2, s. 8-18, DOI: 10.5604/1640324x.1115164

STRESZCZENIE: Ból neuropatyczny stanowi duże wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne, mimo znacznej poprawy w zakresie poznania jego mechanizmów i opublikowania wielu badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leków w objawowym jego leczeniu. W praktyce rozpoznawany jest rzadziej niż występuje w badaniach epidemiologicznych, a wielu chorych nie osiąga satysfakcjonującego wyniku leczenia. Wielodyscyplinarny zespół polskich ekspertów, powołany przez Polskie Towarzystwo Badania Bólu, oraz Polskie Towarzystwo Neurologiczne dokonał przeglądu piśmiennictwa na temat bólu neuropatycznego, ze szczególnym uwzględnieniem opublikowanych dotychczas międzynarodowych zaleceń i sformułował zalecenia dotyczące jego rozpoznawania i leczenia, zgodne z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM). W opracowaniu zawarto także podstawowe informacje na temat: definicji, epidemiologii, patomechanizmu oraz metod oceny bólu neuropatycznego. Rozpoznanie bólu neuropatycznego może być postawione na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń czucia. Lekami pierwszego wyboru w farmakologicznym leczeniu bólu neuropatycznego są: trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny, gabapentyna, pregabalina, opioidy i lidokaina w plastrach.

SŁOWA KLUCZE: ból neuropatyczny • rozpoznanie bólu neuropatycznego • farmakologiczne leczenie bólu neuropatycznego • zalecenia w oparciu o EBM

WPROWADZENIE

Ból neuropatyczny jest szczególnym rodzajem bólu o charakterystycznym obrazie klinicznym i odmiennej od innych zespołów bólowych reaktywności na leki, co wyraża się m.in. małą skutecznością leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych. Mimo stosunkowo częstego występowania, jest rozpoznawany rzadko, a jeszcze rzadziej odpowiednio i skutecznie leczony. W ostatnich kilkunastu latach opublikowano kilka zaleceń dotyczących diagnozowania i leczenia tego rodzaju bólu. Są to zarówno opracowania grup ekspertów powołanych przez międzynarodowe towarzystwa medyczne, takie jak Międzynarodowe Towarzystwo Badania i Leczenia Bólu (*International Association of the Study of Pain*; IASP), czy Europejską Federację Towarzystw Neurologicznych (*European Federation of Neurological Societies*; EFNS), jak i zalecenia krajowych towarzystw naukowych, m.in. Australii, Francji, Kanady, Republiki Południowej Afryki, czy instytucji naukowych (Mayo Clinic). Niektóre z tych zaleceń były prezentowane polskim lekarzom [40, 41]. Różnice w zakresie organizacji ochrony zdrowia i dostępności leków na polskim rynku farmaceutycznym powodują potrzebę adaptacji tych zaleceń do polskich warunków.

Przedstawiony przegląd piśmiennictwa i zaleceń powstał z inicjatywy lekarzy i naukowców skupionych w Komisji Patofizjologii Bólu Komitetu Nauk Neurologicznych Polskiej Akademii Nauk i w wyniku wyłonienia grupy ekspertów reprezentujących Polskie Towarzystwo Badania Bólu i Polskie Towarzystwo Neurologiczne. Na kolejnych spotkaniach eksperci dokonali przeglądu piśmiennictwa na temat bólu neuropatycznego, ze szczególnym uwzględnieniem opublikowanych dotychczas artykułów przeglądowych i zaleceń, a także opublikowanych wyników randomizowanych badań klinicznych. Przeglądowi poddano przede wszystkim publikacje poświęcone rozpoznawaniu i leczeniu bólu neuropatycznego i jego poszczególnych zespołów. Całość uzupełniono wybranymi pozycjami dotyczącymi definicji, epidemiologii, patomechanizmu i metod oceny bólu neuropatycznego. Ze względu na objętość pracę podzielono na dwie części: prezentowaną obecnie część pierwszą, poświęconą bólowi neuropatycznemu ujętemu w sposób całościowy i przygotowaną do publikacji w następnym numerze czasopisma część drugą poświęconą najczęstszym zespołom bólu neuropatycznego.

Zalecenia są przeznaczone głównie dla lekarzy praktyków różnych specjalności, którzy na co dzień zajmują się diagnozowaniem i leczeniem bólu przewlekłego, Mamy nadzieję, że publikacja będzie pomocna w praktyce lekarskiej i pozwoli na poprawę sytuacji w zakresie leczenia bólu w Polsce, która odbiega od pożądanych standardów.

DEFINICJA BÓLU NEUROPATYCZNEGO

Ból neuropatyczny nie jest chorobą, ale zespołem mniej lub bardziej specyficznych objawów podmiotowych i przedmiotowych, które mogą być spowodowane wieloma różnymi chorobami lub uszkodzeniami. Zgodnie z jedną z pierwszych definicji bólu neuropatycznego, którą zaproponowali Merskey i Bogduk w 1997 roku [32]. ból neuropatyczny to ból zainicjowany lub wywołany uszkodzeniem, dysfunkcją lub przemijającym zaburzeniem obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego. Definicja ta była powszechnie stosowana przez wiele lat, mimo formułowanych przez wielu badaczy uwag krytycznych. Najnowsza definicja zaproponowana przez ekspertów i zaakceptowana przez Komitet ds. Taksonomii IASP jest następująca: ból neuropatyczny to ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą somatosensorycznej części układu nerwowego [44].

Ból neuropatyczny może wystąpić w następstwie uszkodzenia lub choroby, zarówno obwodowego (obwodowy ból neuropatyczny), jak i ośrodkowego (ośrodkowy ból neuropa-

tyczny) somatosensorycznego układu nerwowego [2]. Przyczyna bólu neuropatycznego może być znana, np. infekcja, uszkodzenie czy choroba metaboliczna lub nieznana. To uszkodzenie lub choroba może jednocześnie powodować powstawanie bólu somatycznego a nawet psychogennego. Z tego powodu ból neuropatyczny może być tylko jedną z komponent występującego u chorego bólu ostrego lub przewlekłego.

Pewne rozpoznanie bólu neuropatycznego nie zawsze jest możliwe. Autorzy nowych kryteriów bólu neuropatycznego zdefiniowali również cztery kryteria pozwalające na stopniowanie pewności rozpoznania bólu neuropatycznego. Są to:

1. Ból ma określoną neuroanatomicznie lokalizację.
2. Wywiad sugeruje obecność odpowiadającego za ból uszkodzenia struktur obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego.
3. W badaniu stwierdza się obecność pozytywnych lub negatywnych objawów neurologicznych związanych z bólem lub pozytywny wynik testów potwierdzających rozpoznanie (ilościowa ocena czucia, badania laboratoryjne).
4. Udokumentowana obecność odpowiedzialnej za ból choroby lub uszkodzenia w badaniach laboratoryjnych, np. neuroobrazowych.

Na podstawie tych kryteriów ból neuropatyczny może być określony jako pewny (spełnione wszystkie cztery kryteria), prawdopodobny (kryterium 1 i 2 oraz 3 lub 4) lub możliwy (kryterium 1 i 2, bez potwierdzenia w badaniach) [44].

EPIDEMIOLOGIA BÓLU NEUROPATYCZNEGO

Dotychczas opublikowano tylko kilka epidemiologicznych badań dotyczących występowania bólu neuropatycznego. Badania takie są trudne do przeprowadzenia ze względu na subiektywność odczucia bólu, trudność wyodrębnienia bólu neuropatycznego ze złożonego zespołu bólowego i brak powszechnie akceptowanego standardowego narzędzia do identyfikacji bólu neuropatycznego.

Badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii na dorosłej populacji pacjentów pozostających w opiece lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej wykazało, że u 8,2% badanych ból miał charakter neuropatyczny, a pacjenci z bólem neuropatycznym zgłaszali znamiennie wyższe natężenie bólu [43]. Badanie przeprowadzone we Francji na wybranej losowo populacji dorosłej, w którym oceniano 23.712 ankiet wykazało, że ból o charakterze neuropatycznym identyfikowany przy użyciu kwestionariusza DN4 występował u 6,9% badanej populacji [11]. Najczęściej wykazywanymi czynnikami ryzyka występowania bólu neuropatycznego są: płeć żeńska, podeszły wiek, niższy stopień wykształcenia i zamieszkanie w obszarze wiejskim. Występowanie bólu neuropatycznego wiązało się z gorszym stanem zdrowia, zarówno fizycznego, jak i psychospołecznego [5, 11, 28, 38, 42].

PATOMECHANIZM BÓLU NEUROPATYCZNEGO

Ból neuropatyczny jest wynikiem wielu procesów patologicznych powstających w wyniku wyczerpania się możliwości naprawczych i przystosowania się do zaistniałego uszkodzenia lub choroby układu nerwowego. Nadpobudliwość neuronów, wspólna cecha powstawania bólów neuropatycznych, nie jest przejawem jednego mechanizmu, ale wynika z kombinacji czynników, które sumując się, określają stopień i typ nadpobudliwości u poszczególnych pacjentów i w poszczególnych zespołach bólowych. W powstaniu bólu neuropatycznego może brać udział wiele różnych patomechanizmów, wśród których wyróżnia się, co najmniej trzy grupy. Do pierwszej zalicza się zmiany właściwości elektrofizjologicznych błony komórkowej pierwszego neuronu czuciowego i są to, zarówno zmiany pobudliwości nocyceptorów (obniżenie progu pobudliwości, możliwość samoistnych pobudzeń), jak i zmiany w uwalnianiu neuroprzekaźników. Do tej grupy zalicza się także zmiany ekspresji genów w ciele macierzystym neuronu, w ciele komórkowym. Druga grupa potencjalnych mechanizmów powstawania bólu wiąże się ze zmianami przetwarzania impulsów w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego. Wielu badaczy podkreśla szczególne znaczenie nasilenia transmisji glutaminergicznej, zaburzeń funkcjonowania zstępujących układów hamujących w rdzeniu kręgowym, aktywacji komórek mikrogleju, a także zmian morfologicznych komórek neuronalnych, polegających między innymi na reorganizacji połączeń synaptycznych. Trzecia grupa możliwych patomechanizmów bólu neuropatycznego to zaburzenia na wyższych piętrach ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zaburzenia równowagi pomiędzy aktywnością wstępujących układów torujących i zstępujących układów hamujących (antynocyceptywnych). Dodatkowo w powstawanie bólu neuropatycznego może być zaangażowany autonomiczny układ nerwowy [8, 46].

KLINICZNA OCENA CHOREGO Z BÓLEM NEUROPATYCZNYM

Badanie pacjenta z bólem neuropatycznym należy rozpocząć od szczegółowego wywiadu na temat czasu trwania i charakterystyki bólu (natężenie, zmienność w czasie, sposób odczuwania, itd.), jego zależności od innych czynników, występowania objawów towarzyszących, i reakcji na zastosowane leczenie.

Wywiad z pacjentem ma wskazywać, czy charakter i umiejscowienie bólu jest zgodne z kryteriami rozpoznawania bólu neuropatycznego i czy odpowiednie uszkodzenie, albo choroba układu nerwowego jest prawdopodobną przyczyną bólu.

Kolejnym etapem jest badanie przedmiotowe, ogólne i neurologiczne, zogniskowane szczególnie na ocenie czucia i jego zaburzeń. Przedmiotem badania powinno być czucie dotyku, bólu (kłucie), temperatury (ciepła i zimna), wibracji, a także sumowanie czasowe. Badanie powinno być przeprowadzone w miejscu, gdzie dolegliwości są najsilniejsze i dla porówna-

nia po stronie przeciwnej. Badanie to ma zidentyfikować obecność objawów negatywnych (utrata funkcji) oraz pozytywnych (np. hiperalgezja, alodynia) dla jednego lub kilku rodzajów czucia powstałych najprawdopodobniej w wyniku uszkodzenia lub choroby somatosensorycznej części układu nerwowego

Dalsze testy diagnostyczne mogą być przeprowadzone, aby udokumentować obecność specyficznej choroby układu nerwowego (np. obrazowanie mózgu dokumentujące przebyty udar u pacjentów z bólem ośrodkowym) lub uszkodzenia dróg czuciowych w obszarze bólu (np. biopsja skóry dokumentująca obecność utraty cienkich włókien w przypadku takiej neuropatii) [22].

ILOŚCIOWA OCENA CZUCIA BÓLU I LABORATORYJNE METODY OCENY BÓLU

Ilościowa ocena czucia (*quantitative sensory testing*; QST) jest metodą pomiaru progu percepcji czucia w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne o kontrolowanym nasileniu, zarówno wzrastającym, jak i zmniejszającym się. Może być wykorzystana w ocenie bólu neuropatycznego jako uzupełnienie badania neurologicznego. QST wykonywana za pomocą odpowiednich, często stosunkowo prostych przyrządów jest metodą pozwalającą na porównawczą ocenę pozytywnych objawów czuciowych, takich jak mechaniczna i termiczna alodynia lub hiperalgezja. Umożliwia ocenę zmienności doznań bólowych w czasie, co pozwala przewidywać i monitorować wyniki leczenia.

W ocenie bólu mają również zastosowanie laboratoryjne metody badania przewodnictwa nerwowego (nerve conduction study; NCS) lub somatosensoryczne potencjały wywołane bodźcem elektrycznym (*somatosensory evoked potentials*; SEPs) lub laserowym (*laser evoked potential*; LEPs), a także badanie śródskórnej gęstości włókien nerwowych (*intraepidermal nerve fibers*; IENF) możliwe do wykonania w wycinku skóry pobranej metodą biopsji. Są to jednak techniki wymagające odpowiedniej aparatury i doświadczenia osób badających; wykonywane są tylko w nielicznych oddziałach klinicznych.

Zestawienie metod klinicznych (badanie neurologiczne), ilościowych i laboratoryjnych mających zastosowanie w ocenie poszczególnych rodzajów czucia z uwzględnieniem rodzaju włókien nerwowych odpowiedzialnych za przewodnictwo czuciowe przedstawiono w tabeli 1.

SKALE PRZESIEWOWE DO OCENY BÓLU NEUROPATYCZNEGO

Skale te zostały stworzone dla badań epidemiologicznych i mogą być pomocne w wykrywaniu przypadków bólu neuropatycznego lub obecności wyraźnego komponentu neuropatycznego u osób skarżących się na ból. Mogą być stosowane, jeśli wywiad lub badanie przedmiotowe ujawniają cechy typowe dla bólu neuropatycznego. Każda z tych skal ma określoną czułość i swoistość. Do najczęściej stosowanych skal przesiewowych należą:

Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS). Składa się na nią 5 pytań dotyczących bólu oraz 2 elementy badania klinicznego. Swoistość skali wynosi 85%, czułość 80%. Jeśli liczba punktów wynosi 12/24 to ból ma charakter głównie neuropatyczny [9, 22, 24]. Skala była walidowana w wielu ośrodkach [22].

Douleur Neuropathique 4 Questions (DN4). Skala ta zawiera 7 pytań dotyczących objawów oraz 3 elementy badania klinicznego. Swoistość skali wynosi 83%, czułość 90%. Jeśli liczba punktów wynosi > 4/10 to ból ma charakter głównie neuropatyczny [10, 22]. Skala walidowana była w wielu krajach.

Pain DETECT. Skala ta składa się z 9 ważonych pytań dotyczących objawów. Nie zawiera ona elementów badania

Tabela 1. Zestawienie metod oceny czucia metodami klinicznymi, ilościowymi i laboratoryjnymi [44].

Rodzaj włókna nerwowego	Rodzaj czucia	Metody badania		
		Kliniczne	QST	Testy laboratoryjne
Aβ	Dotyk	Wacik	Filamenty von Freya	NCS, SEPs
	Wibracja	Kamerton widełkowy	Wibrometr	NCS, SEPs
Aδ	Ból - kłucie	Patyczek	Igły ważone	NCS, LEPs, IENF w biopsji skóry
	Zimno	*Thermoroller*	*Thermotest* lub inne -urządzenie do oceny reakcji na zmieniającą się temperaturę	Brak
C	Ciepło	*Thermoroller*	*Thermotest* lub inne urządzenie do oceny reakcji na zmieniającą się temperaturę	NCS, LEPs, IENF w biopsji skóry
	Ból - palenie	Brak	*Thermotest* lub inne urządzenie do oceny reakcji na zmieniającą się temperaturę	NCS, LEPs, IENF w biopsji skóry

klinicznego. Swoistość skali wynosi 85%, czułość 80%. Jeśli liczba punktów wynosi > 19/38 to ból ma charakter głównie neuropatyczny [21].

Neurophatic pain questionnaire (NPQ) zawiera 12 pytań, z czego 10 dotyczy objawów, lub odpowiedzi sensorycznej, a 2 dotyczą aspektu emocjonalnego. Skrócona forma NPQ składa się z 3 pytań dotyczących odpowiedzi na dotyk. Swoistość skali wynosi 66%, czułość 74% [27].

ROZPOZNAWANIE BÓLU NEUROPATYCZNEGO - ZALECENIA:

Ból neuropatyczny jest rozpoznaniem, które może być postawione przez lekarza na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego i jego związku z uszkodzeniem lub chorobą układu nerwowego; w przypadku braku doświadczenia w rozpoznawaniu bólu neuropatycznego wskazane jest uzyskanie potwierdzenia rozpoznania przez odpowiedniego specjalistę lub w ośrodku referencyjnym.

Zaleca się określanie stopnia prawdopodobieństwa rozpoznania bólu neuropatycznego.

W przypadku znanego czynnika etiologicznego bólu rozpoznanie powinno je określać, np.: cukrzycowy ból neuropatyczny, popółpaścowy ból neuropatyczny, ośrodkowy ból neuropatyczny, po-udarowy ból neuropatyczny, pourazowy rdzeniowy ból neuropatyczny.

Stosowanie testów przesiewowych jest użyteczną metodą diagnostyczną, ale wynik testu przesiewowego nie może być jedyną podstawą rozpoznania bólu neuropatycznego.

Aparaturowa ocena bólu zalecana jest w jedynie w przypadkach wątpliwych i w ośrodkach mających odpowiednie doświadczenie.

LECZENIE BÓLU NEUROPATYCZNEGO - PRZEGLĄD OPUBLIKOWANYCH ZALECEŃ

Pierwsze zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia bólu neuropatycznego i opracowane według zasad EBM w formie algorytmu zostały opublikowane przez ekspertów IASP w 2005 roku [20]. Analizie poddano 105 badań kontrolowanych, a oceny skuteczności leczenia dokonano z zastosowaniem wskaźników takich jak NNT (*number needed to treat*; liczba chorych wymagających leczenia, by u jednego z nich uzyskać przynajmniej 50% ulgę w bólu) i NNH (*number needed to harm*; liczba chorych, u których trzeba zastosować dany lek, by u jednego z nich wystąpiły specyficzne dla leku objawy niepożądane). W ocenie tych autorów trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD) oraz dwa leki przeciwdrgawkowe (gabapentyna i pregabalina) mają najwięcej badań dowodzących ich skuteczności w bólu neuropatycznym. W leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego najniższy wskaźnik NNT mają TLPD, a następnie opioidy oraz gabapentyna i pregabalina.

Kolejna wersja zaleceń tych samych ekspertów IASP ukazała się w 2007 roku w formie zaleceń [18]. Ich autorzy zaproponowali 4 stopniowy model postępowania w bólu neuropatycznym i określili leki należące do tzw. pierwszej, drugiej i trzeciej linii (wyboru) leczenia. W 2006 roku ukazały także zalecenia grupy europejskich ekspertów pod egidą EFNS, w których oprócz skuteczności działania leków uwzględniono dane dotyczące jakości życia, wpływu leczenia na sen i oddziaływania chorób współistniejących [4]. Zalecenia te dotyczyły najczęstszych zespołów bólu neuropatycznego, tzn. bolesnej polineuropatii obwodowej (w tym cukrzycowej), neuralgii po przebytym półpaścu, neuralgii trójdzielnej oraz bólu ośrodkowego. Aktualizacje (rewizje) tych zaleceń ukazały się w 2010 roku [1, 3, 17]. W kolejnych latach opublikowano również zalecenia innych grup ekspertów, m.in. grupy amerykańskich ekspertów z Mayo Clinic (2006 i 2010) [14], Kanadyjskiego Towarzystwa Bólu (2007) [33], Australijskiego Towarzystwa Bólu [34] i zespołu ekspertów z Południowej Afryki [13]. Nieznacznie zmodyfikowany czterostopniowy model postępowania w bólu neuropatycznym zaproponowany przez ekspertów IASP w 2007 roku przedstawiono w tabeli 2.

Na podstawie siły dowodu z badań randomizowanych, do leków pierwszego rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego eksperci IASP zaliczyli [18]: trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD; przede wszystkim niedostępne w Polsce nortryptylinę i dezipraminę, a dopiero w następnej kolejności pozostałe), inhibitory wychwytu serotoniny i noradrenaliny (*Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*; SNRI; wenlafaksynę i duloksetynę), ligandy α2-δ kanału wapniowego (gabapentynę i pregabalinę) i miejscowo podawaną 5% lidokainę w plastrze. Leki opioidowe (morfina, oksykodon, metadon, levorfanol (levorfanol niedostępny w Polsce - przypis autorów) i tramadol uznano za leki drugiego rzutu, które w niektórych sytuacjach klinicznych mogą być zastosowane w pierwszej linii leczenia. Wśród pozostałych leków, zaliczonych do III rzutu, wymieniono inne leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina, okskarbazepina, topiramat), inne leki przeciwdepresyjne (bupropion, citalopram, paroksetyna), meksyletynę, dekstrometorfan oraz miejscowo stosowaną kapsaicynę.

Na podstawie podobnego przeglądu piśmiennictwa wg zasad EBM specjaliści z EFNS sformułowali zalecenia farmakoterapii w konkretnych zespołach bólu neuropatycznego. W przypadku bolesnej polineuropatii cukrzycowej za leki pierwszego rzutu uznali gabapentynę, pregabalinę, oraz TLPD, duloksetynę i wenlafaksynę ER. Do leków drugiego rzutu zaliczyli opioidy i tramadol. W neuropatii popółpaścowej za leki pierwszego rzutu uznali gabapentynę, pregabalinę, TLPD i 5% lidokainę w plastrze, a drugiego rzutu: kapsaicynę i opioidy. W neuralgii trójdzielnej w pierwszej kolejności zalecili stosowanie karbamazepiny i okskarbazepiny, a w drugiej leczenie chirurgiczne [16]. Ból neuropatyczny jest często oporny na leczenie farmakologiczne, co jest powodem sięgania po inne metody, w tym interwencyjne. W 2013 roku Dworkin i wsp. przedstawili zalecenia dotyczące interwencyjnych metod leczenia bólu neuropatycznego [16]. Autorzy poddali ocenie opublikowane przeglądy sys-

Tabela 2. Zasady leczenia bólu neuropatycznego [18].

Krok 1	Krok 2	Krok 3	Krok 4
Ocena bólu i postawienie rozpoznanie bólu neuropatycznego (konsultacja specjalistyczna, jeśli rozpoznanie jest niepewne). Identyfikacja przyczyny bólu neuropatycznego. Identyfikacja innych chorób (np. serca, nerek, wątroby, depresja, zaburzenia chodu), które mogą mieć wpływ na leczenie bólu neuropatycznego. Edukacja chorego (rozpoznanie, możliwości leczenia, realistyczne oczekiwania).	Leczenie przyczyny bólu neuropatycznego, jeśli jest ono możliwe. Rozpoczęcie leczenia objawowego (leki pierwszego wyboru): TLPD lub SNRI (duloksetyna, wenlafaksyna), Ligandy α2-δ kanału wapniowego: gabapentyna lub pregabalina, Lidokana podawana miejscowo u chorych z zlokalizowanym obwodowym bólem neuropatycznym, sama lub w połączeniu z lekami pierwszego wyboru, Analgetyki opioidowe lub tramadol u chorych z ostrym bólem neuropatycznym, neuropatycznym bólem nowotworowym lub w epizodycznym zaostrzeniu nasilonego bólu, same lub w połączeniu z lekami pierwszego wyboru. Rozważenie możliwości leczenia psychoterapeutycznego.	Częsta ocena bólu i jakości życia chorego. Kontynuacja leczenia, jeśli odpowiedź na leczenie jest dobra (np. redukcja bólu do ≤ 3/10) i brak istotnych klinicznie objawów niepożądanych. Dodanie drugiego leku pierwszej linii, jeśli odpowiedź nie jest w pełni zadawalająca (np. ból utrzymuje się średnio ≥4/10) po odpowiedniej dawce w odpowiednio długim czasie. Zamiana na drugi lek pierwszej linii, jeśli odpowiedź jest niezadawalająca (np. < 30% redukcji bólu) po odpowiedniej dawce w odpowiednio długim czasie.	Rozważenie wprowadzenia leków drugiej i trzeciej linii, jeśli leczenie lekami pierwszej linii jest nieskuteczne lub odesłanie chorego do ośrodka referencyjnego.

tematyczne, badania kliniczne oraz istniejące już wytyczne dotyczące stosowania metod interwencyjnych w leczeniu bólu neuropatycznego. W żadnym z najczęstszych zespołów bólowych (półpasiec i neuralgia popółpaścowa, bolesna neuropatia cukrzycowa i inne obwodowe neuropatie, ból po urazie rdzenia kręgowego, ból po udarze mózgu, radikulopatia i zespół bólowy po nieskutecznych operacjach kręgosłupa (*Failed Back Surgery Syndrome*, FBSS), a także zespół złożonego bólu miejscowego (*Complex Regional Pain Syndrome*, CRPS), neuralgia oraz neuropatia trójdzielna) nie ustalono silnych zaleceń do zastosowania technik interwencyjnych. Słabe zalecenia w aspekcie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania są następujące: zewnątrzoponowe podanie steroidów w przypadku półpaśca oraz radikulopatii, stymulacja rdzenia kręgowego u chorych z FBSS i CRPS typu I. Spośród metod interwencyjnych stosowanych u pacjentów z neuralgią trójdzielną najlepsze i najdłużej trwające wyniki obserwowano przy zastosowaniu dekompresji mikrochirurgicznej. Skuteczność interwencyjnych metod leczenia bólu neuropatycznego jest jednak ograniczona i nie więcej niż 40-60% pacjentów uzyskuje przynajmniej częściową ulgę w dolegliwościach. Autorzy podkreślają, że stosowanie technik interwencyjnych w przyszłości powinno podlegać szczegółowej ocenie dokumentowanych badań randomizowanych, długotrwałych obserwacji oraz bezpośrednich badań porównawczych „*head to head*".

FARMAKOTERAPIA BÓLU NEUROPATYCZNEGO

W leczeniu bólu neuropatycznego udokumentowano skuteczność działania leków należących do następujących grup:

- leki przeciwdepresyjne,
- leki przeciwdrgawkowe,
- analgetyki opioidowe i tramadol,
- leki stosowane zewnętrznie (lidokaina, kapsaicyna),
- antagoniści receptora NMDA.

Należy podkreślić, że udokumentowana skuteczność dotyczy konkretnych leków i dawek. Na podstawie opublikowanych danych określających siłę dowodów ich skuteczności, leki te są dzielone na pierwszego, drugiego i trzeciego wyboru (linii) w leczeniu bólu neuropatycznego (rekomedacje IASP) lub w leczeniu określonych zespołów tego bólu (zalecenia EFNS). Do obecnych na polskim rynku farmaceutycznym leków pierwszego wyboru zaliczyć należą:

- TLPD (amitryptylina, imipramina),
- SNRI (duloksetyna, wenlafaksyna),
- Ligandy α2-δ kanału wapiowego (pregabalina, gabapentyna),
- 5% lidokaina w plastrach – w obwodowym bólu neuropatycznym o ograniczonej lokalizacji,
- Karbamazepina i okskarbazepina – tylko w neuralgii trójdzielnej.

Leczenie należy zacząć od leku pierwszego wyboru i stopniowo zwiększać jego dawkę, aż do osiągnięcia zadowalającego efektu. W razie braku satysfakcjonującej skuteczności lub wystąpienia objawów niepożądanych można zastosować kolejny lek pierwszego wyboru lub dołączyć go do wcześniej stosowanego leku z innej grupy. Jeśli efekt nadal nie jest zadawalający można stosować leki drugiego i kolejnych wyborów, samodzielnie lub łącznie, w sposób indywidualnie dobrany.

W przypadku zdefiniowanych przeciwwskazań czy współistnienia innych chorób lub objawów, a także konieczności stosowania innych leków, leczenie bólu neuropatycznego powinno być również zindywidualizowane [12]. Skuteczność leków stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego jest często zależna od dawki. Zalecane dawki początkowe, sposób ich zwiększania, dawki maksymalne oraz uwagi na temat środków ostrożności podczas leczenia lekami pierwszego wyboru zawarto w tabeli 3. [4].

LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

Leki przeciwdepresyjne są wskazane w leczeniu bólu neuropatycznego, a także w sytuacjach, kiedy ból współistnieje z depresją (I poziom wiarygodności wg EBM) [17]. Z uwagi na efekt hamujący na wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny wzmacniają one działanie zstępującego układu antynocyceptywnego, wykazując synergizm działania w szczególności z analgetykami opioidowymi. Oprócz potencjalizacji analgezji opioidowej wykazują także działanie zmniejszające napięcie mięśni oraz działają przeciwlękowo, szczególnie te, które hamują wychwyt zwrotny serotoniny. Hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny oraz noradrenaliny ze szczeliny synaptycznej, oprócz hamowania procesów nocycepcji na poziomie rdzenia kręgowego wpływa hamująco na kanały sodowe i na procesy aktywacji receptorów NMDA.

Udokumentowane działanie w leczeniu bólu neuropatycznego mają TLPD (amitryptylina, dezipramina, imipramina, nortryptylina) oraz SNRI (duloksetyna, wenlafaksyna). Inne często stosowane leki antydepresyjne, takie jak SSRI czy mianseryna, nie wykazują takiego działania; wyniki badań są kontrowersyjne lub negatywne. Mogą być jednak wykorzystywane w konkretnych zespołach bólowych, np. leki z grupy SSRI w leczeniu niektórych zespołów ośrodkowego bólu neuropatycznego. Mianseryna i mirtazepina mogą być stosowane pomocniczo w celu potencjalizacji analgezji opioidowej.

TLPD są mało skuteczne w neuropatii w przebiegu infekcji HIV oraz w obwodowej neuropatii indukowanej chemioterapią onkologiczną, jak również w radikulopatii po nieskutecznych operacjach kręgosłupa (I poziom wiarygodności wg EBM) [1, 2, 3]. Ostrożność w stosowaniu amitryptyliny należy zachować u pacjentów w podeszłym wieku, z chorobami układu sercowo-naczyniowego, z jaskrą z wąskim kątem przesączania oraz u mężczyzn z przerostem gruczołu krokowego. Problemem może być także sedacja indukowana przez TLPD oraz wysokie ryzyko interakcji szczególnie farmakokinetycznych. U pacjentów z chorobami układu sercowo–naczyniowego nie zaleca się stosowania amitryptyliny w dawce dobowej wyższej niż 100 mg.

Z grupy SNRI w praktyce wykorzystywane są wenlafaksyna oraz duloksetyna. Leki te wykazują skuteczność w terapii obwodowego bólu neuropatycznego, oraz w leczeniu zespołów bólowych dolnego odcinka kręgosłupa, bólu barku oraz w fibromialgii (I poziom wiarygodności wg EBM) [17]. Leki z grupy SNRI charakteryzują się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w stosunku do TLPD. U pacjentów leczonych SNRI może występować podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi. U około 15% pacjentów mogą wystąpić zaburzenia snu. Zaleca się także ostrożne stosowanie SNRI u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

LEKI PRZECIWDRGAWKOWE

Mechanizm działania tej grupy leków polega na hamowaniu nadpobudliwości neuronów, która występuje w bólu neuropatycznym, podobnie jak w padaczce. Leki przeciwdrgawkowe charakteryzują się różną budową chemiczną oraz różnymi efektami farmakodynamicznymi, co ma wpływ na skuteczność w leczeniu bólu neuropatycznego. Mechanizm komórkowy działania tej grupy leków polega na zmniejszeniu stężenia jonów sodowych i/lub wapniowych w neuronach. Leki te nasilają procesy hamowania pre- i postsynaptycznego w strukturach ośrodkowego układu nerwowego..

Tabela 3. Zalecane dawki, środki ostrożności i najważniejsze przeciwwskazania leków pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego [22].

Lek	Dawka startowa	Zwiększanie dawki	Maksymalna dawka dobowa	Środki ostrożności lub przeciwwskazania
5% lidokaina w plastrach	Maksymalnie 3 TTS przez 12 godzin na dobę	Zwykle nie ma konieczności wzrostu dawki	Maksimum 3 TTS przez 12-18 godzin na dobę	Możliwe miejscowe reakcje nadwrażliwości
Tramadol	50 mg 1-2 razy dziennie	50-100 mg, co 3-7 dni	400 mg /dobę w dawkach podzielonych, u pacjentów powyżej 75 roku życia dawka maksymalna wynosi 300 mg	Ostrożnie w niewydolności nerek
Silne opioidy (morfina, oksykodon, metadon)	10-15mg morfiny, co 4 godziny lub porównywalne (ekwianalgetyczne) dawwki innych opioidów	Po ustaleniu dawki terapeutycznej należy dokonać konwersji na formę doustną o kontrolowanym uwalnianiu	Nie ma dawki maksymalnej	Możliwe zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego, konieczna profilaktyka przeciw zaparciowa

Ze względu na wysoką skuteczność, jak i na profil bezpieczeństwa w leczeniu bólu neuropatycznego najczęściej stosuje się leki oddziaływujące na podjednostkę α-2-δ kanału wapniowego, tzn. pregabalinę i gabapentynę. Mimo podobnego mechanizmu działania skuteczność tych leków w bólu neuropatycznym może być różna; brak skuteczności działania jednego może być wskazaniem do podania drugiego.

Skuteczność gabapentyny wykazano w leczeniu neuropatii cukrzycowej oraz neuropatii obwodowej (I poziom wiarygodności wg EBM) [16, 17, 18]. Leczenie gabapentyną należy rozpocząć od najmniejszej dawki 100 mg i zwiększać ją systematycznie do uzyskania oczekiwanego działania analgetycznego aż do 3600 mg/dobę. Zwykle skuteczne są dopiero wyższe dawki. Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania gabapentyny jest nadmierna sedacja, zawroty głowy i zaburzenia równowagi.

Skuteczność pregabaliny wykazano w neuralgii popółpaścowej, neuropatii cukrzycowej, neuralgii trójdzielnej, przetrwałym bólu pooperacyjnym, a także w przypadku bólu w dolnym odcinku kręgosłupa (I poziom wiarygodności wg EBM) [16, 17, 18, 35]. Lek zalecany jest w dawce 150-600 mg/dobę. Pregabalina nie wchodzi w niekorzystne interakcje z innymi równocześnie stosowanymi lekami. Z najczęściej występujących działań niepożądanych należy wymienić obrzęki obwodowe, nadmierną sedację oraz zawroty głowy.

Charakterystyczną cechą pregabaliny jest farmakokinetyka liniowa, która powoduje, że relacja między dawką a skutecznością jest bardziej widoczna i możliwa do przewidzenia. Lek ten nie ma również żadnych klinicznie istotnych interakcji z innymi lekami, co pozwala go stosować przy współistnieniu wielu innych chorób, a co nie jest możliwe w przypadku gabapentyny. Pregabalina jest lekiem z wyboru w bólu neuropatycznym u pacjentów w podeszłym wieku z uwagi na niewielkie ryzyko indukowania objawów niepożądanych oraz u chorych z bólem neuropatycznym towarzyszącym chorobie nowotworowej.

Porównanie gabapentyny i pregabaliny zestawiono w tabeli 4 [15].

Z innych leków przeciwdrgawkowych wykorzystuje się karbamazepinę w leczeniu neuralgii trójdzielnej. W tym wskazaniu, ze względu na wieloletnie doświadczenie jest to lek pierwszego wyboru. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od małych dawek podawanych raz lub 2 razy na dobę i stopniowe zwiększanie dawki. W przypadku braku skuteczności lub nasilonych objawów niepożądanych zaleca się stosowanie okskarbazepiny w dawkach od 300 do 3000 mg na dobę. Siła działania 200 mg karbamazepiny odpowiada 300 mg okskarbazepiny. Objawy niepożądane (uszkodzenie wątroby, hiponatremia) okskarbazepiny występują rzadziej niż po karbamazepinie [17, 35]. Lamotrygina, lek hamujący powolne kanały sodowe typu II A wykazuje skuteczność zarówno w bólu neuropatycznym obwodowym, jak i w bólu ośrodkowym (II poziom wiarygodności wg EBM) [17, 35]. Lamotrygina potencjalizuje efekt działania karbamazepiny, jednak podczas takiego połączenia nie wolno zapominać o zwiększonym ryzyku wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona. Leczenie lamotryginą rozpoczyna się od dawki 50 mg w 1 dniu, następnie zwiększa się dawki o do 100 mg w 2 dniu leczenia i 300 mg w 3 dniu terapii. W 4 dniu podaje się dawkę 400 mg, którą utrzymuje się jako dawkę terapeutyczną.

Kwas walproinowy działający zarówno poprzez układ GABA-ergiczny, jak i poprzez hamowanie kanałów wapniowych i sodowych w neuronie, wykazuje skuteczność w neuropatiach obwodowych, a także w bólach głowy: migrenowym i klasterowym oraz w bólu ośrodkowym (II poziom wiarygodności wg EBM) [17, 35]. Dawkowanie rozpoczyna się od dawki 300 mg najlepiej podanej na noc i następnie zwiększa, co 3 dni do maksymalnej dawki 1500 mg/dobę. Najczęstsze działania niepożądane to: sedacja, wypadanie włosów, może także wystąpić hepatotoksyczność, dlatego podczas terapii przewlekłej należy monitorować funkcję wątroby.

OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE

W badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą wykazano, że opioidowe leki przeciwbólowe w leczeniu bólu neuropatycznego wykazują podobną skuteczność jak gabapentyna oraz TLPD [1, 2, 3, 16, 17, 18]. Stosowanie słabych opioidów jest zwykle rzadsze i dotyczy zazwyczaj pacjentów z bólem neuropatycznym o umiarkowanym natężeniu, bądź u pacjentów w wieku podeszłym, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po podaniu silnych opioidów. Ze względu na mechanizm działania tramadol może być traktowany jako słaby opioid i zalecany jest do leczenia bólu neuropatycznego o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu i u osób w wieku podeszłym [25]. W grupie silnych opioidów, zalecanych w leczeniu bólu o umiarkowanym lub silnym natężeniu dostępne w Polsce są: morfina, oksykodon, fentanyl, buprenorfina i metadon. Wybór opioidu nie jest łatwy, co wynika z kilku powodów. Do tej pory, u chorych z bólem neuropatycznym w przebiegu choroby nowotworowej, nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych porównujących różne opioidy. Również opublikowane przeglądy systematyczne nie dają całkowicie jednoznacznej odpowiedzi, który opioid jest najskuteczniejszy u pacjentów z bólem neuropatycznym. Ze względu na mechanizm działania wydaje się, że preferowanymi opioidami powinny być buprenorfina (efekt przeciwhiperalgetyczny) i metadon (oprócz komponentu opioidowego lek powoduje blokowanie receptorów NMDA i zwiększa poziom noradrenaliny i serotoniny). Interesujące może być również zastosowanie w przyszłości tapentadolu, który oprócz komponentu opioidowego, wykazuje wpływ na układ noradrenergiczny [31]. Inną możliwością jest równoczesne podawanie dwóch lub więcej, opioidów, brak jednak w tym zakresie jasnych zaleceń [19]. W praktyce zwykle kojarzy się opioid z adjuwantami analgetycznymi, czyli lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwdrgawkowymi. Podczas stosowania opioidów należy pamiętać o możliwych objawach

Tabela 4. Porównanie parametrów farmakologicznych gabapentyny i pregabaliny [33].

Specyficzność wiązania z receptorem α2-δ kanału wapniowego	Niższa	Wyższa
Wskazania	Obwodowy ból neuropatyczny	Obwodowy i ośrodkowy bólu neuropatycznym
Farmakokinetyka	Nieliniowa	Liniowa
Ryzyko interakcji	Większe ryzyko interakcji z innymi lekami: - leki nasenne nasilają senność i ataksję po gabapentynie; - leki z grupy *antiacida* zmniejszają wchłanianie gabapentyny; - morfina zwiększa stężenie osoczowe gabapentyna (ma to szczególne znaczenie w leczeniu bólu o charakterze nocyceptywno-neuropatycznym, np. u pacjentów z bólem towarzyszącym chorobie nowotworowej).	Lek nie wchodzi w klinicznie istotne interakcje z innymi lekami
Ryzyko działań niepożądanych	Większe ryzyko występowania działań niepożądanych, szczególnie ze strony ośrodkowego układu nerwowego.	Małe ryzyko występowania polekowych działań niepożądanych.

niepożądanych i zapobiegać, np. zaparciom. Należy również monitorować zużycie leków w celu profilaktyki uzależnienia, którego ryzyko w przypadku prawidłowo stosowanego leczenia jest minimalne.

LEKI PODAWANE MIEJSCOWO (ZEWNĘTRZNIE)

Lidokaina podawana miejscowo działa głównie na zależne od napięcia patologiczne kanały sodowe tworzące się w uszkodzonym nerwie, inicjując powtarzalne ektopowe pobudzenia. Drugi mechanizm działania lidokainy związany jest z hamowaniem uwalniania mediatorów procesu nocycepcji, przez keratynocty, które stanowią 95% komórek naskórka i są ściśle związane z włóknami nerwowymi. Lidokaina stosowana w postaci plastrów powoduje dodatkowo efekt ochładzania skóry (plaster jest równocześnie hydrożelowym opatrunkiem), oraz zapewnia mechaniczną ochronę obszarów skóry objętych procesem chorobowym [29, 30]. 5% lidokaina w plastrach stosowana powierzchniowo jest rekomendowana jako lek pierwszego wyboru w zlokalizowanym, obwodowym bólu neuropatycznym, sama lub w skojarzeniu z innym lekiem pierwszego wyboru. NNT dla neuralgii popółpaścowej wynosi 4,4 [2, 7, 16, 23, 45]. Metaanaliza z 2009 r. obejmująca 6 baz danych (32 badania, 38 publikacji) wykazała, że 5% lidokaina jest skuteczna w leczeniu neuralgii popółpaścowej (I poziom wiarygodności wg EBM), a w przypadku bolesnej neuropatii cukrzycowej jej skuteczność jest porównywalna do amitryptyliny, kapsaicyny, gabapentyny i pregabaliny [38]. Stosowanie 5% lidokainy w porównaniu z wymienionymi powyżej lekami wiąże się jednak z mniejszą ilością oraz mniej znaczącymi klinicznie działaniami niepożądanymi. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi jest miejscowe podrażnienie skóry [7]. Poza tym pozytywny efekt 5% lidokainy obserwowano w przypadkach: neuralgii międzyżebrowej, przetrwałym bólu pooperacyjnym (torakotomia, mastektomia, operacja przepukliny pachwinowej, amputacja) i meralgia paresthetica [30]. **Kapsaicyna** jest wysoko wybiórczym agonistą receptora waniloidowego z grupy receptorów przejściowego potencjału (receptor potential vaniloid receptor TRPV1) [39]. Mechanizm działania kapsaicyny polega na usuwaniu neuroprzekaźnika, substancji P, z zakończeń włókien nerwowych. W konsekwencji dochodzi do odwracalnego uszczuplenia zapasów substancji P, a zatem do zmniejszenia transmisji bólu z obwodu do wyższych pięter ośrodkowego układu nerwowego. Podstawowy mechanizm działania 8% kapsaicyny jest jednakże przede wszystkim następstwem otwarcia kanałów jonowych dla jonów wapnia sprzężonych z receptorem TPRV1, co w konsekwencji prowadzi do defunkcjonalizacji (zaniku) pierwotnych zakończeń nerwowych w następstwie odwracalnego uszkodzenia ich mitochondriów [29,30,36,37]. 8% kapsaicyna w postaci plastrów jest dostępna w Polsce od 2009 roku. Badania randomizowane z zastosowaniem 8% kapsaicyny lub 0,04% kapsaicyny (grupa kontrolna) w grupie 299 pacjentów z PHN przez 30, 60 i 90 minut wykazały największy odsetek redukcji bólu w grupie, w której aplikowano kapsaicynę przez 60 minut. Ulga w dolegliwościach bólowych w tej grupie chorych utrzymywała się przez okres 2-12 tygodni. W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano także skuteczność plastra z 8% kapsaicyną po jednorazowym nałożeniu na bolesne miejsce skóry na 30 minut u 307 pacjentów z neuralgią w przebiegu zakażenia wirusem HIV. Zmniejszenie bólu o 22,8%, obserwowano, już po upływie tygodnia i utrzymywało się ono przez okres 12 tygodni [6,26]. Podsumowując 8% kapsaicyna może być skuteczna u pacjentów z: neuralgią popółpaścową, neuropatią w przebiegu zakażenia wirusem HIV i polineuropatią po chemioterapii.

ANTAGONIŚCI RECEPTORA NMDA

Nadpobudliwość receptora NMDA może być przyczyną występowania zjawiska sensytyzacji ośrodkowej. W ograniczaniu zwiększonej aktywności receptora NMDA stosuje się **ketaminę** oraz **dekstrometorfan.**

Ketaminę podaje się w dawce doustnej 20-40 mg 4 do 6 razy/dobę, zewnątrzoponowo w dawce 30 mg, lub w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 1-2ug/kg mc/min.

Dekstrometorfan, który można stosować w neuropatii cukrzycowej jak i w neuropatii popółpaścowej podaje się w 2-3 dawkach doustnych po 45 mg. Skuteczność kliniczną wykazują również **amantadyna** oraz **memantyna** [16, 17].

LECZENIE BÓLU NEUROPATYCZNEGO – ZALECENIA

Rozpoczęcie leczenia przeciwbólowego powinno być poprzedzone rozpoznaniem przyczyny bólu neuropatycznego, np. cukrzycy, i podjęciem odpowiedniego leczenia, np. przeciwcukrzycowego, jeśli takie postępowanie jest możliwe.

Przed rozpoczęciem leczenia przeciwbólowego należy rozpoznać współistniejące choroby, np. depresję, choroby serca czy nerek, które mogą stanowić przeciwwskazania do leczenia lub powodować konieczność zmiany dawek leków przeciwbólowych.

Chory powinien zostać poinformowany o rozpoznaniu i planie leczenia oraz być przekonywany o konieczności przyjęcia realistycznej oceny możliwej skuteczności leczenia.

Leczenie konkretnych zespołów bólu neuropatycznego powinno być prowadzone zgodnie z aktualnymi zaleceniami.

Lekami pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego są:

- TLPD lub SNRI (wenlafaksyna lub duloksetyna),
- pregabalina lub gabapentyna,
- lidokaina podawana miejscowo,
- analgetyki opioidowe lub tramadol.

Jeśli leczenie pierwszego wyboru jest skuteczne (zmniejszenie nasilenia bólu, o co najmniej połowę) powinno być kontynuowane odpowiednio długo. Jeśli skuteczność nie jest wystarczająco dobra należy dodać kolejny lek pierwszego wyboru. Jeśli leczenie lekiem pierwszego wyboru nie jest skuteczne należy zmienić lek na inny pierwszego wyboru.

Brak skuteczności leków pierwszego wyboru stosowanych pojedynczo lub w kombinacji w odpowiednio dużej dawce jest wskazaniem do podjęcia prób leczenia lekami drugiego i trzeciego wyboru.

Leczenie farmakologiczne, tam gdzie jest to możliwe, powinno być uzupełnione leczeniem nie farmakologicznym.

Okresowa ocena skuteczności leczenia powinna być dokonywana odpowiednio często.

Piśmiennictwo

[1] American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management; American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Anesthesiology 2010; 112(4): 810-833.

[2] Attal N, Bennet D, Treede RD. Neuropathic pain update: from basic mechanisms to clinical management. In: Tracey I, ed. Pain 2012 - Refresher Courses 14th World Congress on Pain. IASP Press, Seattle 2012: 85-110.

[3] Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010; 17(9): 1113-1123.

[4] Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006; 13(11): 1153-1169.

[5] Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey. Pain 2011; 152(12): 2836-2843.

[6] Backonja M, Wallance MS, Blansky ER, Cutler BJ, Malan P, Rauck R, Tobias J, NGX-4010 C116 Study Group. NGX- 4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. Lancet Neurol 2008; 7(12): 1106-1112.

[7] Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. Efficacy and Safety of 5% Lidocaine (Lignocaine) Medicated Plaster in Comparison with Pregabalin in Patients with Postherpetic Neuralgia and Diabetic Polyneuropathy: interim analysis from an open-label, two--stage adaptive, randomized, controlled trial. Clin Drug Investig 2009; 29 (4): 231-241.

[8] Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell 2009; 139(2); 267-284.

[9] Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, Scholz J, Tölle TR, Wittchen HU, Jensen TS. Using screening tools to identify neuropathic pain. Pain 2007; 127(3): 199-203.

[10] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005; 114(1-2): 29-36.

[11] 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(3): 380-387.

[12] Chaparro LE, Wiffen P, Moore RA, Gilron. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. Cochrane Detabase Syst Rev 2012; 7: CD008943.

[13] Chetty S, Baalbergen E, Bhigjee AI, Kamerman P, Ouma J, Raath R, Raff M, Salduker S. South African Expert Panel: Clinical practice guidelines for management of neuropathic pain: expert panel recommendations for South Africa. S Afr Med J 2012; 102(5): 312-325.

[14] Consensus Guidelines: Treatment Planning and Options. Diabetic peripheral neuropathic pain. Mayo Clinic Proc. 2006; 81(4): 12-25.

[15] Drug Facts and Comparisons 2014. Facts&Comparisons. St Louis 2014.

[16] Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, Levy RM, Backonja M, Baron R, Harke H, Loeser JD, Treede RD, Turk DC, Wells CD, International Association for the Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. Pain 2013; 154(11): 2249-2261.

[17] Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, Kent JL, Krane E, Lebel AA, Levy RM, Mackey SC, Mayer J, Miaskowski C, Raja SN, Rice ASC, Schmander KE, Stacey B, Stanos S, Treede RD, Turk DC, Walco GA, Wells CH. Recommendations for the Pharmacological Management of neuropathic pain: An Overview and Literature Update. Mayo Clin Proc 2010; 85 (3): 3-S14.

[18] Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain 2007; 132(3): 237-251.

[19] Fallon MT, Laird BJ. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: an EPCRC opioid guideline project. Palliat Med 2011; 25(5): 597-603.

[20] Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. Pain 2005; 118 (3):289-305.

[21] Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle T. Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 2006; 22(10): 1911-1920.

[22] Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA., Iannetti GD, Jensen TS., Kauppilam T, Nurmikko TJ, Rice AC, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH., Treede RD. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. Pain 2011; 152(1); 14-27.

[23] Hans G, Sabatowski R, Binder A, Boesi I, Rogers P, Baron R. Efficacy and tolerability of 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of long-term study. Curr Med Res Opin 2009; 25 (5): 1295-1305.

[24] Hansson P, Haanpää M. Diagnostic work-up of neuropathic pain: Computing, using questionnaires or examining the patient? Eur J Pain 2007; 11(4): 367-369.

[25] Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2006 Jul 19; (3): CD003726.

[26] Kennedy WR, Vanhove GF, Lu SP, Tobias J, Bley KR, Walk D, Wendelschafer-Crabb G, Simone DA, Selim MM. A randomized, controlled, Open-Label Study of Long-Term effects of NGX-4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, on Epidermal Nerve Fiber Density and sensory function in Haelthy Volunteers. J Pain 2010; 11(6): 579-587.

[27] Krause SJ, Backonja MM. Development of neuropathic pain questionnaire. Clin J Pain 2003; 19(5): 306-314.

[28] Langley PC. The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. Curr Med Res Opin 2011; 27(2): 463-480.

[29] Malec-Milewska M. Powierzchniowe lub przezskórne podawanie leków w terapii bólu. Chory na nowotwór- kompendium leczenia bólu (ed. Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J). Medical Education Warszawa 2013: 157-177.

[30] Mc Cleane GT. Topical Analgesis. Anesthesiology Clinics 2007; 25: 825-839.

[31] Meradante S, Porzio G, Ferrera P, Aielli F, Adile C, Ficorella C, Giarratano A, Casuccio A. Tapentadol in cancer pain management: a prospective open-label study. Curr Med Res Opin 2012; 28(11): 1775-1779.

[32] Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle. WA: IASP Press 1997: 205-213.

[33] Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, Coderre T, Morley-Forster PK, Stinson J, Boulanger A, Peng P, Finley GA, Taenzer P, Squire P, Dion D, Cholkan A, Gilani A, Gordon A, Henry J, Jovey R, Lynch M, Mailis-Gagnon A, Panju A, Rollman GB, Velly A; Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. Pain Res Manage 2007; 12(1): 13-21.

[34] National Pain Strategy for all Australian; Australian and New Zealand College of Anaesthetists, Faculty of Pain Medicine, Australian Pain Society, and Chronic Pain Australia in collaboration with inaugural supporters, the MBF Foundation and the University of Sydney Pain Management Research Institute; National Pain Summit March 2010.

[35] O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of Recent Guidelines. Am J Med 2009; 122(10): 22-S32.

[36] Simpson DM, Brown S, Tobias J, NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. Neurology 2008; 70(24): 2305-2313.

[37] Simpson DM, Estanislao L, Brown SJ, Samson J. An Open-Label Pilot Study of High-Concentration Capsaicin Patch in Painful HIV Neuropathy. J Pain Symptom Manage 2008; 35 (3): 299-306.

[38] Smith BH, Torrance N. Epidemiology of Neuropathic Pain and Its Impact on Quality of Life. Curr Pain Headache Rep 2012; 16(3): 191-198.

[39] Starowicz K. Receptor waniloidowy TRPV1 jako nowy cel terapeutyczny w badaniach bólu. Ból 2009; 10(1): 8-18.

[40] Stępień A, Domżał TM. Nowe wytyczne dotyczące leczenia bólu neuropatycznego. Neurol Neurochir Pol 2010: 44: 437-442.

[41] Stępień A. Leczenie bólu neuropatycznego - propozycje terapeutyczne oparte na kontrolowanych badaniach klinicznych. Ból 2006; 7(4): 17-23.

[42] Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM, Smith BH. Neuropathic pain in the community: More under-treated than refractory? Pain 2013; 154(5): 690-699.

[43] 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(4): 281-289.

[44] Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky 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(18): 1630-1635.

[45] Wolff RF, Bala MM, Westwood M, Kessels AG, Kleijnen J. 5% lidocaine medicated plaster in painful diabetic peripheral neuropaty (DPN): a systematic review. Swiss Med Wkly 2010; 140(21-22): 297-306.

[46] Wordliczek J, Dobrogowski J. (ed.). Leczenie bólu. PZWL, Warszawa 2011.

Adres do korespondencji/Address for correspondence

Małgorzata Malec-Milewska
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. Witolda Orłowskiego
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
ul. Czerniakowska 231
00-416 Warszawa
tel. +48 502 62 20 52
e-mail: lmilewski@post.pl

Tables: 4
Figures: –
References: 46

otrzymano/received: 07-07-2014
zaakceptowano/accepted: 21-07-2014

Informujemy, że żadna z części poniższej publikacji nie była prezentowana przez autorów na konferencji.