

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

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 Two

Andrzej Szczudlik¹, Jan Dobrogowski², Jerzy Wordliczek³, Adam Stępień⁴, Małgorzata Krajnik⁵, Wojciech Leppert⁶, Jarosław Woron^{3,7}, Anna Przekłasa-Muszyńska², Magdalena Kocot-Kępska², Renata Zajączkowska², Marcin Janecki⁸, Anna Adamczyk⁵, Małgorzata Malec-Milewska⁹

¹Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie; ²Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie; ³Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie; ⁴Klinika Neurologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie; ⁵Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika - Kolegium Medium im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy; ⁶Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; ⁷Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński - Collegium Medicum w Krakowie; ⁸Zakład Medycyny i Opieki Paliatywnej Katedry Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; ⁹Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

STRESZCZENIE: Ból neuropatyczny może być wywołany różnymi uszkodzeniami lub chorobami, zarówno obwodowego, jak i ośrodkowego układu nerwowego. Do najczęstszych i najlepiej poznanych zespołów obwodowego neuropatycznego zalicza się bolesną neuropatię cukrzycową, neuralgię trójdzielną i popołączeniową, przetrwały ból pooperacyjny i pourazowy, zespół wielobjawowego bólu miejscowego, neuropatyczny ból nowotworowy i w przebiegu infekcji wirusem HIV, a także bóle po amputacji. Znacznie rzadszy ból ośrodkowy to przede wszystkim ośrodkowy ból poudarowy, pourazowy ból rdzeniowy, ośrodkowy ból w chorobie Parkinsona, w innych chorobach neurodegeneracyjnych, w jamistości rdzenia i w stwardnieniu rozsianym. Wielodyscyplinarny zespół polskich ekspertów, powołany przez Polskie Towarzystwo Badania Bólu, oraz Polskie Towarzystwo Neurologiczne dokonał przeglądu piśmiennictwa na temat różnych rodzajów bólu neuropatycznego, ze szczególnym uwzględnieniem opublikowanych dotychczas międzynarodowych zaleceń i sformułował zalecenia dotyczące ich rozpoznawania i leczenia, zgodne z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM). Liczba randomizowanych badań na temat skuteczności różnych leków i innych procedur medycznych w wielu zespołach bólu neuropatycznego jest niewielka, co powoduje, że siła publikowanych zaleceń jest słaba.

* Część pierwsza została opublikowana w poprzednim numerze kwartalnika Ból
Wersja w j. angielskim ukaze się w czasopiśmie Neurologia i Neurochirurgia Polska.

SŁOWA KLUCZE: Ból neuropatyczny • Neuralgia popółpaścowa • Zespół wieloobjawowego bólu miejscowego • Bóle po amputacji • Neuralgia trójdzielna • Bolesna polineuropatia cukrzycowa • Przetrwwały ból pooperacyjny i pourazowy • Ból neuropatyczny u chorych na nowotwór • Ból neuropatyczny w przebiegu infekcji wirusem HIV • Ból ośrodkowy.

ABSTRACT: Neuropathic pain may be caused by a variety of damages or diseases of both the peripheral and central nervous system. The most common and best known syndromes of peripheral neuropathic pain are painful diabetic neuropathy, trigeminal neuralgia and postherpetic neuralgia, persistent post-operative and post-traumatic pain, complex regional pain syndrome, cancer-related neuropathic pain, HIV-related neuropathic pain and pain after amputation. The much less common central pain is primarily central post-stroke pain, post-traumatic pain in spinal cord, central pain in Parkinson's disease, in other neurodegenerative diseases, in syringomyelia and multiple sclerosis. 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 various types of neuropathic pain, with special focus on the so far published international recommendations, and has formulated recommendations on their diagnosis and treatment, in accordance with the principles of evidence-based medicine (EBM). The number of randomised studies on the efficacy of various medicines and medical procedures in many neuropathic pain syndromes is small, which makes the strength of published recommendations poor.

KEYWORDS: Neuropathic pain • Postherpetic neuralgia • Complex regional pain syndrome • Pain after amputation • Trigeminal neuralgia • Painful diabetic polyneuropathy • Persistent post-operative and post-traumatic pain • Neuropathic pain in patients with cancer • Neuropathic pain in the course of HIV infection • Central pain.

NEURALGIA POPÓŁPAŚCOWA

Rozpoznanie

Neuralgia popółpaścowa (*postherpetic neuralgia*, PHN) to jednostronny ból zlokalizowany w obrębie dermatomów objętych zakażeniem wirusowym, utrzymujący się lub nawracający powyżej 3 miesięcy od zachorowaniu na półpasiec i po zagojeniu się zmian skórnych. Występuje u 9–15% chorych, którzy przebyli półpasiec [41, 105]

Ból w PHN może być stały lub napadowy i ma charakter palący, piekący, pulsujący lub ostry strzelający jak „kłucie nożem lub rażenie prądem”. Zwykle nasila się w godzinach wieczornych i w nocy. Przebiega z zaostrzeniami spowodowanymi zimną deszczową pogodą i stresem. W badaniu stwierdza się obecność zaburzeń czucia o typie alodynii, hiperalgezji i hipestezji.

Czynnikami ryzyka wystąpienia PHN są: wiek, płeć żeńska, silny ból przed pojawieniem się wysypki, lokalizacja w obrębie I gałęzi nerwu trójdzielnego, zajęcie dermatomów, które ze sobą nie sąsiadują, cukrzyca, choroba nowotworowa lub inne choroby osłabiające odporność w wywiadzie oraz bardzo ciężki przebieg ostrej fazy choroby, z dużym natężeniem bólu i zajęciem większej liczby dermatomów. Ból może ustąpić samistnie w ciągu kilku miesięcy, jednak u części chorych utrzymuje się latami i trwa do końca życia [61, 105].

Leczenie

W profilaktyce półpaśca i PHN udokumentowano skuteczność szczepionki zawierającej osłabione żywe wirusy (Zo-

stavax) (zmniejszenie zapadalności na półpasiec o 61,1% i zmniejszenie ryzyka rozwoju PHN o 66,5%) [83]. Zastosowanie leku przeciwwirusowego, acyklowiru do 48 godzin od pojawienia się zmian skórnych, ogranicza namnażanie się wirusa w strukturach układu nerwowego i zmniejsza częstość występowania PHN. Także skuteczne uśmierzenie bólu w ostrej fazie choroby poprzez zastosowanie leków nieopiodowych, słabych lub silnych opioidów, blokad układu współczulnego, dożylnych wlewów lidokainy oraz leków z grupy przeciwdepresyjnych i przeciwdrgawkowych zmniejsza częstość występowania PHN [12].

W ostatnio opublikowanym systematycznym przeglądzie dokonano meta-analizy 28 prac oceniających skuteczność 20 różnych leków u ponad 4000 chorych. Skuteczność prawie wszystkie tych leków była większa niż placebo, ale najlepiej udokumentowane dane na temat skuteczności wykazano w odniesieniu do pregabaliny, gabapentyny, 8% kapsaicyny oraz amitriptyliny. W badaniach przeprowadzonych na materiale ponad 50 chorych największą redukcję bólu osiągnęto za pomocą opioidów, a najbardziej efektywnym lekiem dla osiągnięcia 30% lub 50% redukcji bólu była pregabalina w dawce 300 mg i więcej na dobę [100].

Zalecenia dotyczące leczenia PHN zawarte są w kilku opublikowanych w ostatnich latach rekomendacjach, w tym opracowanych przez ekspertów IASP [38] i EFNS [5], które nie różnią się istotnie od siebie. Do leków, których mają największy stopień (A) wiarygodności danych, według autorów tych rekomendacji należą: 8% kapsaicyna, gabapentyna, pregabalina, 5% lignokaina w plastrach, opioidy

(morfina, oksykodon, metadon) i TLPD (amitryptylina i niedostępne w Polsce dezipramina i nortryptylina).

Postępowanie terapeutyczne u chorego z PHN zależy od charakterystyki bólu zgłaszanego przez pacjenta. Jeśli w obrazie klinicznym dominuje alodynia lub hiperalgezia, zalecane są powierzchniowo plastry z 5% lidokainą lub 8% kapsaicyną, oraz blokady nasiękowe 1% lidokainą lub blokady układu współczulnego w obszarze występowania bólu. W pozostałych przypadkach poleca się pregabalinę, gabapentynę lub TLPD, które są skuteczne w łagodzeniu bólu samoistnego (ang. spontaneous) z komponentem parzącym i parestezjami. W przypadku bólu o dużym nasileniu poleca się opioidy [5,6,38,39,76].

Podobnie jak w innych rodzajach bólu neuropatycznego leczenie powinno się rozpoczynać od jednego wybranego leku, a w przypadku jego nieskuteczności należy podjąć leczenie kolejnym lekiem. W przypadkach opornych na monoterapię możliwe jest zastosowanie farmakoterapii skojarzonej, np. leku przeciwpadaczkowego z lekiem przeciwdepresyjnym, 5% lidokainy z lekiem przeciwpadaczkowym i lekiem przeciwdepresyjnym czy 5% lidokainy z lekiem przeciwpadaczkowym, przeciwdepresyjnym i opioidem [23].

Mimo braku udokumentowanych dowodów na skuteczność blokad układu współczulnego w niektórych ośrodkach są one stosowane. Skuteczność blokad jest tym większa, im wcześniej rozpocznie się jej stosowanie, co może wynikać z zahamowania odpowiedzi wynikającej z nadwrażliwości uszkodzonych aksonów lub ich zakończeń na uwalnianą noradrenalinę [26,40,111].

Inne metody niefarmakologiczne, takie jak akupunktura, TENS, laseroterapia, oziębienie miejscowe czy stymulacja rdzenia kręgowego mogą być również stosowane w wybranych przypadkach przy braku odpowiedzi na fizjoterapię i farmakoterapię [4].

Zalecenia:

Rozpoznanie PHN może być postawione u osób cierpiących na jednostronny ból umiejscowiony w dermatomach, w których występowały ostre zmiany wywołane wirusem półpaśca, po całkowitym wygojeniu się tych zmian.

Z wielu leków o udokumentowanej skuteczności w PHN na pierwszym miejscu poleca się: pregabalinę, gabapentynę, 8% kapsaicynę, 5% lignokainę w plastrach, amitryptylinę i opioidy.

Wybór pierwszego leku powinien być dokonany na podstawie nasilenia i charakterystyki bólu, a także współistniejących objawów i chorób.

W przypadku braku skuteczności kolejnych pojedynczych leków możliwe jest zastosowanie farmakoterapii skojarzonej, łącząc leki z różnych grup terapeutycznych.

ZESPÓŁ WIELOOBJAWOWEGO BÓLU MIEJSCOWEGO

Rozpoznanie

Zespół wielobjawowego bólu miejscowego (*complex regional pain syndrome*, CRPS) jest szczególnym rodzajem bólu neuropatycznego dotyczącym obwodowej części kończyny górnej lub dolnej. Wyróżnia się dwa rodzaje tego zespołu: typ I (regionalna dystrofia współczulna, *regional sympathetic dystrophy*, RSD), bez udokumentowanego uszkodzenia nerwu obwodowego i typ II (kauzalgia), ze współistniejącym uszkodzeniem nerwu obwodowego. Zapadalność na CRPS typu I ocenia się na 5,5/100 000, a typu II na 4,5/100 000.

Patologiczne zmiany w CRPS zachodzą na wielu poziomach układu nerwowego zaangażowanego w nocycepcję, a efektem tych zmian są zaburzenia czuciowe, ruchowe oraz autonomiczne w zakresie objętej bólem kończyny. Zespół ten jest zainicjowany przez obwodowo działający bodziec uszkodzający, często nieznaczny uraz lub unieruchomienie obwodowej części kończyny. Objawy CRPS ograniczają się zwykle do jednej kończyny lub jej części, ale mogą rozprzestrzeniać się na inne kończyny. Bólowi z reguły towarzyszą obwodowe zaburzenia czucia, niewielki niedowład i inne zaburzenia ruchowe, a także obrzęk, zaburzenia naczynioruchowe i inne zmiany autonomiczne. U części chorych widoczne są także ruchy mimowolne, takie jak drżenie czy dystonia. U chorych z CRPS często współwystępuje lęk, depresja, skłonność do katastrofizacji bólu i innych objawów, zachowania bólowe, koncentrowanie się na objawach, obawa przed skutkami choroby.

Opublikowane w 2007 roku, tzw. budapesztańskie kryteria rozpoznania CRPS wprowadziły listę charakterystycznych objawów podmiotowych i przedmiotowych uszeregowanych w czterech kategoriach: pozytywne zaburzenia czucia, zaburzenia naczyniowe, obrzęk i zaburzenia potliwości, oraz zaburzenia motoryczne i troficzne. Według tych kryteriów rozpoznanie CRPS w praktyce klinicznej można postawić na podstawie obecności co najmniej jednego objawu podmiotowego w co najmniej trzech wyżej wymienionych kategoriach i co najmniej jednego objawu przedmiotowego w co najmniej 2 kategoriach [53].

Leczenie

Ze względu na złożony charakter powstawania CRPS jest bardzo trudny do leczenia. Żaden z leków ani niefarmakologicznych sposobów leczenia nie ma udokumentowanej wiarygodności danych w stopniu A. Pojedyncze randomizowane lub duże badania potwierdzające skuteczność mają jak dotąd tylko lamotrygina, TLPD oraz opioidy. W praktyce w leczeniu tego zespołu stosuje się różne metody fizjoterapeutyczne, psychoterapeutyczne, techniki znieczulenia miejscowego, neuromodulację i farmakoterapię. Podstawą terapii jest kompleksowa rehabilitacja, a celem wielokierunkowego, zintegrowanego leczenia jest przywrócenie funkcji kończyny. Wybór

leczenia w danym przypadku zależy od występujących objawów, ich rodzaju i zaawansowania. W profilaktyce CRPS może być efektywna witamina C w dawce 500 mg na dobę, co udokumentowało badanie przeprowadzone u pacjentów po złamaniu kości w nadgarstku [115].

Fizjoterapia powinna być wdrożona tak szybko, jak to tylko jest możliwe. Intensywność zabiegów powinna być dobrana indywidualnie, do granicy bólu. Bolesne dla pacjenta procedury mogą spowodować pogorszenie stanu. Nie ma badań pozwalających na określenie, która metoda fizjoterapeutyczna i w jakich przypadkach jest bardziej skuteczna niż inne [71, 75]. **Terapia zajęciowa** mająca na celu poprawę funkcji kończyny jest polecana szczególnie w CRPS z objawami w kończynie górnej [81].

Terapia psychologiczna polecana jest w przypadkach gdy badanie psychologiczne lub psychiatryczne ujawnia zaburzenia psychiczne, które mogą być odpowiedzialne za powstawanie lub utrzymywanie się bólu. Nie ma jednak dowodów potwierdzających skuteczność różnych form psychoterapii w CRPS [13,30,54,71].

W leczeniu farmakologicznym poleca się **analgetyki** wg schematu WHO, jednakże nie przeprowadzono badań kontrolowanych wskazujących na korzystny wpływ takiego postępowania na przebieg choroby. Dotyczy to zarówno niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), paracetamolu, jak i słabych lub silnie działających opioidów. NLPZ lub paracetamol mogą być podane u pacjentów z bólem o słabym i umiarkowanym natężeniu. Tramadol, jako lek skuteczny w leczeniu wielu innych zespołów bólu neuropatycznego, może być również zastosowany w CRPS. Mimo braku dowodów skuteczności, wielu ekspertów uważa opioidy za jeden z podstawowych elementów wielokierunkowego leczenia nasilonego i nie reagującego na inne formy leczenia CRPS [54,56]. Doustnie podawany prednisolon 30-40 mg na dobę zmniejszał nasilenie objawów w ostrej fazie CRPS. Nie ma jednak badań kontrolowanych dotyczących stosowania steroidów [13].

Ligandy podjednostki $\alpha_2\text{-}\delta$ kanału wapniowego, czyli **pregabalina** i **gabapentyna**, mogą być podane, szczególnie jeśli ból ma charakter napadowy. Jeśli nie ma efektu leczenia po 8 tygodniach, lek należy odstawić. Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD), np. **amitryptylina**, mimo braku badań randomizowanych w CRPS mogą okazać się skuteczne, szczególnie jeśli ból jest ciągły. **Ketamina** podawana dożylnie w dawkach sub-anestetycznych w warunkach szpitalnych może być alternatywnym sposobem leczenia pacjentów opornych na leczenie lub w zaostrzeniu objawów [102]. Leki blokujące kanały sodowe (**lidokaina** i **meksyletyna**) były ocenione jako redukujące nasilenie bólu w małych grupach pacjentów (lidokaina w dożylnym wlewie) lub jedynie w pojedynczych przypadkach (meksyletyna). Meksyletyna, ze względu na poważne objawy niepożądane, nie jest obecnie w Polsce dostępna. **Kapsaicyna** stosowana miejscowo nie jest zalecana w CRPS [86].

W szczególnych sytuacjach zastosowanie mogą mieć również inne grupy leków. **Leki zmniejszające napięcie mięśniowe** (baklofen, diazepam lub klonazepam) mogą być skuteczne u pacjentów ze spastycznością lub dystonią. Baklofen podawany dokanałowo powinien być rozważany jedynie w przypadku spastyczności odpornej na inne formy leczenia [13]. Leki regulujące poziom wapnia, takie jak **kalcytonina** czy **bisfosfoniary** mogą być zastosowane, jeśli udokumentowany jest wzmożony metabolizm kości [73]. W takim wskazaniu z korzystnym skutkiem stosowano Pamidronian w wolnym wlewie dożylnym 60 mg na dobę w ciągu 4 godz. przez 3 kolejne dni lub Neridronian 100 mg w ciągu 2 godzin podawany 4 x w ciągu 10 dni. Dimetylosulfotlenek w postaci 50% kremu można zastosować, jeśli CRPS trwa dłużej niż rok. Inny wymiatacz wolnych rodników, N-acetylocysteina w dawce 3x600 mg, może być zastosowana przez 3 miesiące u pacjentów z obniżoną temperaturą skóry [13,72,86]. Są również pojedyncze doniesienia na temat skuteczności leków blokujących kanał wapniowy (nifedypina lub nitrendypina), które mogą być zastosowane w odpowiednich dawkach przez tydzień, a dalej tylko u osób, których odpowiedź na leczenie jest pozytywna [13,72].

Jeśli jest dowód na to, że ból jest podtrzymywany przez układ współczulny, np. zmniejszenie bólu i poprawa ukrwienia kończyny po blokadzie układu współczulnego lekiem znieczulenia miejscowego, należy rozważyć neuroлизę zwojów współczulnych w obszarze występowania objawów CRPS, zamiast stosowanej wcześniej sympatektomi chirurgicznej [7,22]. Stymulacja rdzenia kręgowego może być zastosowana tylko w wybranych przypadkach, ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych [65].

Zalecenia:

1. Rozpoznanie CRPS powinno być postawione przez doświadczonego w rozpoznawaniu zespołów bólowych lekarza na podstawie określonych kryteriów diagnostycznych.
2. Dane z dotychczasowych badań oceniających skuteczność różnych leków nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych zaleceń co do kolejności ich stosowania.
3. W przypadku braku skuteczności opioidów i innych leków polecanych w bólu neuropatycznym oraz w szczególnych przypadkach i przy określonych wskazaniach można sięgać po wiele innych, takich jak leki obniżające napięcie mięśniowe czy bifosfoniary, a nawet po terapie inwazyjne, jak blokady współczulne.
4. W opinii ekspertów leczenie jest bardziej efektywne, jeśli przebiega wielokierunkowo, a wszystkie formy leczenia działają skuteczniej, jeśli są wdrożone wcześniej.
5. Najistotniejszym elementem wielokierunkowego leczenia jest aktywna fizjoterapia, która nie powinna być odczuwana przez chorego jako bolesna.

6. Leczenie psychologiczne może być skuteczne, jeśli czynniki psychologiczne mają udział w mechanizmie bólu lub, jeśli pacjent oczekuje takiego leczenia.

BOLESNA POLINEUROPATIA CUKRZYCOWA

Rozpoznanie

Cukrzyca, zarówno typu 1 (niedobór insuliny), jak i 2 (oporność na insulinę) jest najczęstszą przyczyną obwodowej polineuropatii u osób dorosłych. Objawy neuropatii ma już 8% chorych w momencie rozpoznania u nich cukrzycy typu 2 [84]. Uszkodzenie wywołane cukrzycą może dotyczyć każdego rodzaju włókien nerwowych (czuciowych, ruchowych i autonomicznych), zarówno grubych i zmielinizowanych, jak i cienkich, niezmielinizowanych. Oprócz uszkodzeń aksonu (neuropatia aksonalna) stwierdza się także uszkodzenie mieliny (neuropatia demielinizacyjna). Najczęściej uszkodzeniu ulegają włókna nerwowe w nerwach obwodowych, splotach (pleksopatia) i korzeniach (poliradikuloneuropatia cukrzycowa), rzadziej w nerwach czaszkowych, np. gałkoruchowych. Wielość możliwych uszkodzeń powoduje powstawanie różnych obrazów klinicznych neuropatii cukrzycowej (mononeuropatie, mononeuropatie mnogie, polineuropatie).

Ból w neuropatii cukrzycowej może być nocycyptywny, z powodu uszkodzenia tkanek, lub neuropatyczny, z powodu uszkodzenia układu nerwowego. W wielu przypadkach oba rodzaje bólu współistnieją ze sobą. Rozwój neuropatii cukrzycowej i związanego z tym bólu neuropatycznego zależy od wielu różnych patomechanizmów [116].

Najczęstszą formą bolesnej neuropatii cukrzycowej jest przewlekła dystalna symetryczna polineuropatia czuciowo-ruchowa, w której ból występuje u około 20-30% chorych. Znacznie rzadziej występuje ostra bólowa polineuropatia czuciowa, czy asymetryczna poliradikulopleksopatia. W cukrzycy, znacznie częściej niż w populacji ogólnej, występują także bolesne neuropatie uciskowe, np. zespół cieśni nadgarstka.

Obraz kliniczny polineuropatii cukrzycowej nie różni się od polineuropatii wywołanych innymi chorobami. Przebieg polineuropatii cukrzycowej jest indywidualny i słabo przewidywalny. Przez wiele miesięcy, a nawet lat polineuropatia może być przez chorych, a nawet lekarzy niezauważalna. W typowych przypadkach zaczyna od początkowo niewielkich i stopniowo narastających zaburzeń czucia powierzchownego i głębokiego, do których dołącza się potem ból, dystalne osłabienie siły mięśniowej, osłabienie lub brak odruchów głębokich, zaniki mięśni oraz zmiany troficzne na skórze. Objawy z reguły są symetryczne, początkowo obejmują stopy i stopniowo rozszerzają się w kierunku proksymalnym. Równoległe lub nieco później pojawiają się takie same zmiany w kończynach górnych. Objawy wynikające z uszkodzenia grubych włókien obejmują zaburzenia czucia łożenia i wibracji, zwolnienie szybkości przewodzenia w nerwach i zanik odruchów głębokich. Uszko-

dzenie włókien cienkich prowadzi do zaburzeń w odczuwaniu bólu i temperatury. U części chorych występują dyzestezie czyli charakterystyczne dla bólu neuropatycznego nieprzyjemne, bolesne odczucie mrowienia, drętwienia lub inne nieprawidłowe odczucia występujące spontanicznie lub wzbudzone różnymi bodźcami.

Rozpoznanie neuropatii cukrzycowej można postawić na podstawie wywiadu i wyniku badania przedmiotowego (neurologicznego) po wykluczeniu innych możliwych przyczyn neuropatii. W przypadku uszkodzenia włókien grubych rozpoznanie może być potwierdzone badaniem neurofizjologicznym. Zaleca się badanie szybkości przewodzenia we włóknach nerwowych czuciowych i ruchowych oraz określenie amplitudy odpowiadzi i latencji końcowej [31,36]. Rozpoznanie neuropatii cienkich włókien wymaga szczególnych technik badawczych, np. biopsji skóry lub ilościowej oceny aksonalnego odruchu poto-wydzielniczego [85].

Leczenie

Leczenie neuropatii cukrzycowej, zwłaszcza w zaawansowanych przypadkach jest trudne i często nieskuteczne. Całkowite ustąpienie bólu lub redukcję jego natężenia o połowę udaje się uzyskać jedynie u połowy chorych. Z tego powodu szczególne znaczenie mają działania profilaktyczne: wykrywanie cukrzycy i jej wyrównanie metaboliczne, przestrzeganie właściwej diety, leczenie insuliną lub lekami doustnymi zabezpieczające stałe utrzymywanie się poziomu glikemii w granicach normy, a także odpowiedni tryb życia. Ścisła kontrola glikemii, stosowanie inhibitorów reduktazy aldolazy czy immunoglobulin, przyczynia się do zwolnienia postępu choroby [104]. Zaleca się również unikanie infekcji, narażenia na środki toksyczne i urazy kończyn, niepalenie tytoniu i niepicie alkoholu.

W ostatnich latach ukazało się kilka zaleceń dotyczących leczenia bolesnej polineuropatii cukrzycowej, opublikowanych między innymi przez *American Diabetes Association* [17], *EFNS* [5], Amerykańską Akademię Neurologii (AAN) [19] i wielospecjalistyczną grupę ekspertów europejskich i amerykańskich (*The Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy*) [103]. Wszystkie one zalecają TLPD, α_2 - δ ligan- dy kanału wapniowego i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SNRI) jako leki pierwszego wyboru. Dopiero w kolejnych wyborach poleca się tramadol, sam lub z acetaminofenem, lub silne opioidy. Leczenie należy rozpocząć jednym lekiem, wybranym indywidualnie z jednej trzech powyższych grup terapeutycznych na podstawie współistniejących chorób i przeciwwskazań. Jeśli leczenie jest nieskuteczne lub objawy niepożądane powodują konieczność przerwania leczenia, zaleca się leczenie kolejnym lekiem pierwszego wyboru. W przypadku nieskuteczności monoterapii zaleca się łączenie leków z różnych grup terapeutycznych oraz leków pierwszego i kolejnego wyboru. Eksperci AAN i panelu Toronto wyraźnie wskazują na pregabalinę i duloksetynę jako leki o najlepiej udokumentowanej skuteczności w swoich grupach terapeutycznych.

TLPD, a szczególnie amitryptylina, od wielu lat mają ugruntowaną pozycję w arsenale leków zalecanych w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej. Ze względu na dobre wskaźniki terapeutyczne dla bólu neuropatycznego (NNT: 2,1; w przedziale 1,8-3,9), skuteczność porównywalną z innymi lekami, np. duloksetyną [63] i pregabaliną [8] oraz niską cenę, wielu ekspertów uważa TLPD za leki z wyboru w leczeniu neuropatii cukrzycowej. Poważne objawy niepożądane jakie mogą wiązać się z tym leczeniem ograniczają jednak stosowanie amitryptyliny. Leczenie rozpoczyna się od dawki 10-25mg, stopniowo zwiększając do dawki 50-150 mg/dobę. Stężenie leku we krwi nie koreluje z jego działaniem przeciwbólowym. Korzystne działanie amitryptyliny w bólu neuropatycznym ujawnia się szybko, już po pierwszym tygodniu leczenia. O braku skuteczności i zmianie preparatu można mówić jednak dopiero po trzech, czterech tygodniach stosowania stabilnej dawki leku.

Dowody skuteczności leków przeciwpadaczkowych pierwszej generacji (karbamazepiny i fenytoiny) pochodzą z badań wykonywanych wiele lat temu, których metodologia nie spełnia współczesnych wymagań. Wielu polskich ekspertów uważa jednak, że są to leki sprawdzone w praktyce i zaleca ich stosowanie, szczególnie karbamazepiny [29,32]

Dowody na skuteczność ligandów $\alpha 2\text{-}\delta$ kanału wapniowego, gabapentyny i pregabaliny pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych [47,85,92,94]. Wskaźnik NNT dla gabapentyny w dawce 900-3600 mg/doba wynosi 6.4 (4.3 – 12), a dla pregabaliny w dawce 300-600 mg na dobę 4,7 (4.0 – 5,6) [85].

Klasyczne proste leki przeciwbólowe oraz NLPZ, ze względu na brak wyraźnej skuteczności w bólu neuropatycznym nie są zalecane. Wyraźne dowody skuteczności w bólu neuropatycznym w przebiegu cukrzycy ma natomiast tramadol podawany doustnie w dawce 200 mg na dobę. Silne opioidy poleca się głównie u chorych z znacznym nasileniem bólu i opornością na stosowane wcześniej leki.

Do innych leków stosowanych również od wielu lat w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej zaliczyć można lidokainę podawaną w dożylnym wlewie kroplowym w dawce 3-5 mg/kg cc przez 30 minut. Działanie analgetyczne nie jest długie i z tego powodu lek należy podawać kilka razy dziennie. Wskaźnik NNT dla tego leku wynosi 2,5 [85]. Znacznie gorsze efekty osiągnęto stosując meksyletynę (NNT: 10), która obecnie ze względu na poważne objawy niepożądane nie jest zalecana.

Mimo braku rejestracji 8% kapsaicyna i 5% lidokaina podawane w plastrach mogą być również stosowane w niektórych przypadkach. Wskaźnik NNT dla kapsaicyny w leczeniu neuropatii cukrzycowej wynosi 2,5-4,9, a lidokainy 2,2-5,9. W otwartym badaniu pilotowym 3-tygodniowe leczenie plastrami zawierającym 5% lidokainę istotnie redukowało ból i poprawiało jakość życia [9].

Pewne znaczenie jako terapia wspomagająca może mieć także akupunktura. Leczenie sześcioma cyklami tradycyjnej chińskiej akupunktury, stosowane w ciągu 10 tygodni, przyniosło istotną ulgę w bólu u 77% pacjentów [2].

Zalecenia:

1. Chorzy z rozpoznaniem cukrzycy powinni mieć podjęte działania profilaktyczne ukierunkowane na utrzymanie poziomu glikemii ściśle w zalecanych granicach.
2. Lekami pierwszego wyboru w leczeniu bolesnej polineuropatii cukrzycowej są: TLPD, pregabalina i gabapentyna, oraz duloksetyna i wenlafaksyna ER.
3. Lekami drugiego wyboru w leczeniu bolesnej polineuropatii cukrzycowej są: tramadol i silne opioidy.
4. Leczenie powinno się rozpocząć od jednego leku wybranego na podstawie indywidualnych przeciwwskazań i chorób współistniejących. Jeśli lek pierwszego wyboru jest nieskuteczny lub pojawiły się działania niepożądane zaleca się zmianę leku na inny pierwszego wyboru, z innej grupy terapeutycznej.
5. W przypadku braku skuteczności wyboru, najlepiej o innym mechanizmie działania; zmiana na lek II wyboru (również najlepiej na lek o innym mechanizmie działania); dodanie innego leku I lub II wyboru z zachowaniem zasad racjonalnej farmakoterapii.

NEURALGIA TRÓJDZIELNA

Rozpoznanie

Neuralgia trójdzielna (NT) (ang. *neuralgia trigemini*, fr. *tic douloureux*) jest najczęściej spotykanym nerwobólem w obrębie twarzy. Częstość występowania określana jest na 3-6 przypadków na 100.000 ludności i wzrasta wraz wiekiem [69]. Ból najczęściej umiejscawia się w granicach unerwienia 2 i 3 gałęzi nerwu trójdzielnego, rzadziej obejmuje wszystkie 3 gałęzie, a najrzadziej dotyczy wybiórczo pierwszej gałęzi [114]. Cechą zmienną NT jest obecność stref lub punktów spustowych, czyli punktów lub okolic, których nawet lekkie dotknięcie wywołuje napad bólu. Najczęściej występuje kilka lub kilkanaście napadów bólu w ciągu doby, ale z czasem ich częstotliwość może się zwiększyć i chory może odczuwać ból jako ciągły. Choroba ma najczęściej charakter nawrotowy o różnym okresie trwania, od kilku tygodni do wielu miesięcy, a nawet lat. Okresy remisji mogą trwać miesiące, a nawet lata. Z upływem czasu okresy te stają się jednak coraz krótsze, a ataki bólu zwiększają swoją intensywność i czas trwania do kilku godzin dziennie. Zmianie ulec może także charakter bólu, który z ostrego staje się tępy i głęboki. Ból z reguły występuje jednostronnie, chociaż po okresie remisji może wystąpić po stronie przeciwnej [89]. W okresie międzynaпадowym w badaniu neurologicznym nie ma żadnych objawów ubytkowych w rejonie bólu.

Leczenie

Stworzone wspólnie przez EFNS i Amerykańską Akademię Neurologii rekomendacje dotyczące rozpoznawania i leczenia NT ukazały się w 2008 roku [27,50]. Według tych zaleceń lekami pierwszego wyboru są karbamazepina i okskarbazepina, a brak skuteczności tych leków jest wskazaniem do leczenia chirurgicznego. Należy jednak podkreślić, że tylko karbamazepina ma najwyższy stopień wiarygodności danych (A), i wielu ekspertów traktuje ją jako lek pierwszego wyboru, a po okskarbazepinę (stopień wiarygodności danych B) sięga w przypadku przeciwwskazań lub nasilonych objawów niepożądanych po karbamazepinie. W Polsce preparaty okskarbazepiny nie posiadają jednak rejestracji do leczenia NT. Inne leki, np. lamotrygina, klonazepam czy baklofen mają jeszcze mniej dowodów skuteczności w NT (stopień wiarygodności danych C). Karbamazepina podawana w stopniowo zwiększających się dawkach podzielonych, od 100 do 1200 mg na dobę. Skuteczność klasycznych leków przeciwbólowych, w tym najpowszechniej stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, jest stosunkowo niewielka, podobnie jak TLPD, które mogą być zastosowane w przypadku współistniejącej depresji. W przypadku NT odpornej na leczenie farmakologiczne, przed leczeniem chirurgicznym można podjąć jeszcze leczenie toksyną botulinową [28].

Do najczęściej stosowanych inwazyjnych metod leczenia należą: termolezja zwoju Gassera, mikronaczyniowa dekompresja korzenia nerwu lub stereotaktyczne zabiegi radiochirurgiczne [68]

Zalecenia:

1. Rozpoznanie NT może być postawione na podstawie występowania napadowego bólu umiejscowionego wyłącznie w obszarze unerwienia nerwu trójdzielnego.
2. Lekiem pierwszego wyboru w NT jest karbamazepina.
3. W przypadku złej tolerancji karbamazepiny lub istnienia przeciwwskazań do jej stosowania, należy podjąć próbę leczenia okskarbazepiną lub innym lekiem stosowanym w leczeniu bólu neuropatycznego.
4. W przypadkach opornych na leczenie farmakologiczne należy rozważyć możliwość leczenia inwazyjnego.
5. Przed podjęciem leczenia inwazyjnego można podjąć próbę leczenia toksyną botulinową.

BÓLE PO AMPUTACJI

Rozpoznanie

Ból fantomowy, czyli postrzegany w amputowanej części kończyny, oraz **ból kikuta** odczuwany w okolicy blizny po operacji i nasilający się przy ucisku i ruchu kończyną, są dwoma z trzech podstawowych rodzajów zaburzeń czucia występują-

cych po amputacji, obok niebolesnych odczuć lokalizowanych w fantomie czy iluzji, że kończyna jest stale obecna [57]. Częstość występowania bólu fantomowego po amputacji kończyny jest bardzo zróżnicowana i wynosi od 4 do 88%. Zależy m.in. od przyjętego stopnia nasilenia bólu jako wartości granicznej oraz od czasu jaki upłynął od amputacji.

Leczenie

Leczenie bólu po amputacji obejmuje nie tylko farmakoterapię, ale również psychoterapię, nieinwazyjną elektrostymulację, inne metody fizykalne, a także interwencyjne metody leczenia.

W przypadku wielu leków zalecanych w bólu neuropatycznym wyniki oceny ich skuteczności w bólu po amputacji są kontrowersyjne. Przykładem jest amitryptylina. W badaniu Robinsona i wsp. [93] amitryptylina w dawkach do 125 mg/dobę nie była skuteczna w leczeniu bólu po amputacji. Opublikowane rok później badanie innego autora udokumentowało jednak zmniejszenie nasilenia bólu po amitryptylinie w dawce 75mg/dobę [110]. Podobnie w przypadku gabapentyny. W badaniu Bone i wsp. [15] gabapentyna w dawce do 2400 mg/dobę zmniejszała nasilenie bólu fantomowego, natomiast w badaniu Smith i wsp. [98] gabapentyna w dawce do 3600mg/dobę nie była skuteczna.

Morfina w kilku badaniach klinicznych zmniejszała nasilenie bólu fantomowego i bólu kikuta (NNT: 2-4.5), ale efekt przeciwbólowy udokumentowano tylko dla zmniejszenia dolegliwości o 30% [58,112].

Inne stosowane w bólu po amputacji leki to: podawana dożylnie ketamina, która łagodziła ból fantomowy i hiperalgezie [79], dektrometorfan, który zmniejszył nasilenie bólu fantomowego o 50% u 50% pacjentów [1], lidokaina, która w dawce 4mg/kg we wlewie dożylnym zmniejszała nasilenie bólu kikuta, chociaż nie zmniejszała nasilenia bólu fantomowego [113] i kalcytonina, która podawana dożylnie we wczesnej fazie pooperacyjnej zmniejszała nasilenie bólu fantomowego [42].

Przeprowadzona w 2011 roku analiza danych biblioteki Cochrana przeprowadzona w odniesieniu do 6 grup terapeutycznych (antagoniści receptora NMDA, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpadaczkowe, anestetyki, opioidy i kalcytonina) wykazała jedynie słabo udokumentowaną skuteczność morfiny, gabapentyny i ketaminy. Memantyna i amitryptylina okazały się w tej analizie nieskuteczne [3].

Mała skuteczność leczenia farmakologicznego jest częstym powodem sięgania po inne metody leczenia, szczególnie fizjoterapeutyczne i psychoterapeutyczne. Wyniki badań dotyczących skuteczności przeskórnej elektrostymulacji i akupunktury są niejednoznaczne. Masaż i ruchy bierne kikuta mogą zapobiegać zmianom troficznym i naczyniowym w obrębie kikuta. Mimo braku dowodów skuteczności często stosowaną techniką psychoterapeutyczną w bólu fantomowym jest hipnoza. Są również doniesienia o zmniejszeniu nasilenia bólu

fantomowego po specjalnym treningu wizualnym (terapia lu-strzana) [67,80].

Blokady obwodowego układu nerwowego i zabiegi neurode-strukcyjne mogą być skuteczne u pacjentów z bólem kikuta. Jeśli przyczyną tego bólu jest nerwiak, po uzyskaniu pozytywnego wyniku blokady diagnostyczno-prognostycznej można wykonać zabieg termolezji [67,80]. W wybranych przypadkach bólu fantomowego skuteczne mogą okazać się termolezja zwoju rdzeniowego lub neurostymulacje (nerwów obwodowych, rdzenia kręgowego lub głęboka stymulacja mózgu) [78].

Zalecenia

1. Mimo braku jednoznacznych dowodów skuteczności w farmakoterapii bólu kikuta i bólu fantomowego, poleca się leki o udokumentowanej skuteczności w innych rodzajach bólu neuropatycznego, w tym: amitryptylinę, gabapentynę, pregabalina, tramadol, silne opioidy, kalcytoninę i wlewy lidokainy.
2. W bólu kikuta może być również stosowana terapia fizykalna, blokady obwodowego układu nerwowego i zabiegi neurodestrukcyjne, a w bólu fantomowym termolezja zwoju rdzeniowego, stymulacja nerwów obwodowych, rdzenia kręgowego i głęboka stymulacja mózgu.
3. Skuteczność często stosowanych w bólu po amputacji, takich jak akupunktura, hipnoza czy neuromodulacja (TENS) nie została potwierdzona badaniami klinicznymi w sposób pozwalający na formułowanie rekomendacji.

PRZETRWAŁY BÓL POOPERACYJNY I POURAZOWY

Rozpoznanie

Przetrwały ból pooperacyjny lub pourazowy (PBP) jest to przewlekły, patologiczny ból, który powstaje w związku z przebytym zabiegiem operacyjnym lub urazem i utrzymuje się dłużej niż normalny czas gojenia się tkanek, a jego natężenie, charakter i lokalizacja nie mogą być tłumaczone obecnością innej patologii, takiej jak nawrót choroby, infekcja czy wznowa nowotworu. PBP jest najczęściej następstwem śródoperacyjnego lub pourazowego uszkodzenia struktur obwodowego układu nerwowego i w związku z tym zazwyczaj ma charakter bólu neuropatycznego. Przetrwały ból pooperacyjny rozwija się najczęściej po zabiegach operacyjnych w obrębie tułowia (20-50% po operacji gruczołu piersiowego, 30-50% po torakotomii) lub kończyn (do 70% po amputacjach kończyn) [87].

Częstość występowania przetrwałego bólu pooperacyjnego jest w znacznej mierze proporcjonalna do rozległości i inwazyjności zastosowanej procedury chirurgicznej. Zastosowanie technik mało inwazyjnych oraz oszczędzających nerwy w istotnym stopniu zmniejsza ryzyko rozwoju przetrwałego

bólu pooperacyjnego [64]. Istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju przetrwałego bólu pooperacyjnego jest także nieskutecznie leczony ostry ból pooperacyjny o znacznym nasileniu, młody wiek, długi czas trwania zabiegu operacyjnego i predyspozycja genetyczna.

Leczenie

Istnieją dowody, że odpowiednio wcześnie wdrożone, skuteczne postępowanie analgetyczne może w istotnym stopniu redukować częstość występowania PBP. Udokumentowano m.in., że:

1. Analgezja zewnątrzoponowa zastosowana przed zabiegiem torakotomii, a następnie kontynuowana w okresie śród- i pooperacyjnym w istotnym stopniu redukuje częstość przetrwałego bólu pooperacyjnego (zalecenie klasy II) [95].
2. Ciągła analgezja zewnątrzoponowa u chorych poddawanych zabiegowi resekcji jelita grubego zmniejsza częstość występowania przetrwałego bólu pooperacyjnego (zalecenie klasy II) [70].
3. Infiltracja rany pooperacyjnej lekiem znieczulenia miejscowego zmniejsza odsetek pacjentów z przetrwałym bólem pooperacyjnym po zabiegu resekcji guza mózgu (zalecenie klasy II) [10].
4. Blokada przykręgową zastosowaną przed, w trakcie i po zabiegu mastektomii redukuje częstość występowania przetrwałego bólu pooperacyjnego u tych pacjentek (zalecenie klasy II) [62].
5. Stosowanie w okresie okołoperacyjnym gabapentyny lub meksyletyny zmniejsza częstość występowania bólu neuropatycznego po zabiegu mastektomii (zalecenie klasy II) [46].
6. U pacjentów z grup ryzyka zastosowanie dożylnych wlewów z lidokainą w dawce 2-3 mg/kg m.c., przez 7-10 dni po zabiegu operacyjnym redukuje częstość występowania i nasilenia przetrwałego bólu pooperacyjnego [49].

W przypadku wystąpienia PBP należy, tam gdzie jest to możliwe, wdrożyć postępowanie przyczynowe np. odbarczenie lub zespolenie uszkodzonego nerwu. U pozostałych pacjentów stosuje się leczenie objawowe. Ze względu na to, że w większości przypadków przetrwały ból pooperacyjny ma charakter bólu neuropatycznego, terapia powinna być prowadzona zgodnie z zasadami leczenia bólu neuropatycznego. W przypadku zlokalizowanego bólu zaleca się zastosowanie 5% lidokainy w postaci plastra w monoterapii lub w połączeniu z lekami stosowanymi systemowo. Odpowiednio dobraną farmakoterapię należy połączyć z psychoterapią oraz właściwą rehabilitacją pacjenta. W leczeniu wybranych, nie reagujących na farmakoterapię zespołów PBP znajdują zastosowanie interwencyjne techniki leczenia bólu [40].

Zalecenia

1. W celu zmniejszenia ryzyka rozwoju przetrwałego bólu pooperacyjnego zaleca się zastosowanie:
 - technik znieczulenia regionalnego: infiltracji rany pooperacyjnej lekiem znieczulenia miejscowego; blokady przykręgowej do zabiegów w zakresie gruczołu piersiowego; ciągłego znieczulenia zewnątrzoponowego do zabiegów w zakresie klatki piersiowej oraz jamy brzusznej;
 - gabapentyny lub pregabaliny w okresie okołoperacyjnym.
2. Pomimo małego stopnia wiarygodności danych zaleca się stosowanie dożylnych wlewów z lidokainą u pacjentów z grup ryzyka.
3. Pomimo małego stopnia wiarygodności danych w leczeniu przetrwałego bólu pooperacyjnego zaleca się:
 - wdrożenie postępowania przyczynowego jeżeli jest to możliwe np. odbarczenie lub zespolenie uszkodzonego nerwu;
 - postępowanie wg zaleceń leczenia bólu neuropatycznego;
 - w przypadku bólu zlokalizowanego zastosowanie 5% lidokainy w postaci plastra w monoterapii lub w połączeniu z lekami stosowanymi systemowo.

W wybranych, nie-reagujących na farmakoterapię zespołów przetrwałego bólu pooperacyjnego należy rozważyć zastosowanie interwencyjnych technik leczenia bólu.

BÓL NEUROPATYCZNY U CHORYCH NA NOWOTWÓR

Rozpoznanie

Ból występujący u chorych z nowotworem może być różnego pochodzenia. Bardzo często mechanizm tego bólu jest złożony, zarówno receptorowy, jak i neuropatyczny. Szacuje się, że co najmniej 15-20% chorych na nowotwór doświadcza bólu neuropatycznego na różnym etapie choroby nowotworowej. Odsetek ten rośnie nawet do 1/3 pacjentów w zaawansowanej fazie choroby.

Ból neuropatyczny towarzyszący chorobie nowotworowej może być następstwem:

- choroby nowotworowej poprzez ucisk lub naciekanie struktur ośrodkowego lub obwodowego [48,60] układu nerwowego lub w przebiegu zespołu paranowotworowego [14];
- leczenia przeciwnowotworowego w postaci przetrwałego bólu pooperacyjnego spowodowanego śródoperacyjnym uszkodzeniem struktur układu nerwowego (występuje najczęściej u pacjentów po torakotomii, mastektomii oraz po amputacjach [108]) lub w postaci zespołów bólu neuropatycznego spowodowanych przez radioterapię (martwica tkanki nerwowej lub uszkodzenie splotów nerwowych [34]) oraz chemioterapię [45];
- chorób powiązanych z chorobą nowotworową, np. neuralgii popółpaścowej (ostra infekcja wirusem półpaśca wy-

stępuje u 1-2% pacjentów chorych na nowotwór, a w jej następstwie u 25-50% rozwija się neuralgia popółpaścowa [37]);

- innych chorób niezwiązanych z chorobą nowotworową, np. bolesna polineuropatia cukrzycowa.

Ból neuropatyczny wynikający z leczenia przeciwnowotworowego najczęściej przybiera postać obwodowej polineuropatii i występuje u 3-7% pacjentów podczas stosowania monoterapii i nawet aż u 38% w przypadku chemioterapii wielolekowej [59]. Obwodowa polineuropatia występuje najczęściej po zastosowaniu pochodnych platyny (cisplatyna, karboplatyna i oksaliplatyna), alkaloidów *vinca* (winkrystyna), paklitakselu i bortezomibu. Należy podkreślić, że polineuropatia indukowana przez chemioterapię (*chemotherapy-induced polyneuropathy*, CIPN) jest najczęściej występującym powikłaniem neurologicznym leczenia choroby nowotworowej. Każdy ze stosowanych w chemioterapii choroby nowotworowej leków, poprzez odmienne mechanizmy, może powodować uszkodzenie nerwów czuciowych. Przebieg tej neuropatii obejmuje stopniowe narastanie objawów, które nasilają się wraz z czasem trwania chemioterapii. Objawy neuropatii mają poważny, negatywny wpływ na jakość życia pacjentów. Są one jedną z najczęstszych przyczyn zmniejszenia dawki lub zmiany stosowanego w chemioterapii leku.

Leczenie

Nie ma badań pozwalających na formułowanie zaleceń na najwyższym (A) stopniu wiarygodności danych. W praktyce, podstawową rolę w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na nowotwór odgrywają opioidy. Wynika to m. in. z faktu, iż zespoły bólu neuropatycznego w tej grupie chorych są najczęściej przyczyną dolegliwości bólowych o znacznym nasileniu (6–10 punktów w 11 stopniowej skali numerycznej), co stanowi wskazanie do podawania silnych opioidów. Opioidami silnymi preferowanymi w terapii bólu neuropatycznego u chorych na nowotwór są buprenorfina (z uwagi na jej efekt przeciwhiperalgetyczny), oksykodon (z uwagi na to, że poza działaniem na receptory μ jest także agonistą receptora opioidowego κ) i metadon (z uwagi na blokowanie receptorów NMDA i wpływ na poziom noradrenaliny i serotoniny). Stosowanie metadonu może być jednakże związane z jego licznymi interakcjami lekowymi oraz ze zmienną, trudną do przewidzenia farmakokinetyką. Z tych powodów jest on najczęściej rozpatrywany jako opioid do stosowania po niepowodzeniu leczenia innymi opioidami [21,44]. W leczeniu bólu neuropatycznego o umiarkowanym nasileniu (4-6 punktów w 11 stopniowej skali numerycznej) polecany jest tramadol [55].

W celu uzyskania bardziej skutecznej analgezji wskazane jest łączne stosowanie opioidu z gabapentyną lub pregabalina [23]. Wykazano także, iż pregabalina w porównaniu z amitryptyliną i gabapentyną istotnie redukuje zapotrzebowanie na morfinę u chorych na nowotwór [77] oraz zapewnia większą satysfakcję z leczenia i wywołuje mniej w porównaniu z gabapentyną objawów niepożądanych [91].

W leczeniu bólu u chorych z CIPN uzyskano istotne zmniejszenie nasilenia bólu po zastosowaniu duloksetyny [99]. Podobnie wenlafaksyna okazała się skuteczna w profilaktyce i łagodzeniu ostrych objawów neurotoksycznych wywołanych przez oksaliplatinę - 100% zniesienie bólu uzyskano u 31,3% pacjentów [35].

W wybranych zespołach bólowych towarzyszących chorobie nowotworowej mogą być także zastosowane techniki interwencyjne/neurodestrukcyjne.

Zalecenia

1. W przypadku bólu neuropatycznego o umiarkowanym nasileniu lekiem zaleca się rozpoczęcie leczenia przeciwbólowego od tramadolu, a bólu o silnym nasileniu – od silnego opioidu.
2. Poprawę skuteczności terapii lub zmniejszenie dawki stosowanych opioidów można osiągnąć przez dołączenie pregabaliny lub gabapentyny.
3. W leczeniu bólu towarzyszącego bolesnej polineuropatii po chemioterapii zaleca się duloksetynę lub wenlafaksynę.

BOLESNE NEUROPATIE W PRZEBIEGU INFEKCJI WIRUSEM HIV

Rozpoznanie

Bolesna polineuropatia czuciowa (BNC) jest najczęściej występującym powikłaniem neurologicznym związanym z zakażeniem HIV [109]. Dwoma najczęściej występującymi postaciami BNC w zakażeniu HIV (BNC-HIV) są spowodowana przez zakażenie wirusowe dystalna polineuropatia czuciowa (DPC) oraz neuropatia toksyczna wywołana przez terapię antyretrowirusową (NTTA). Mimo zupełnie innego mechanizmu uszkodzenia nerwów obraz kliniczny DPC i NTTA jest podobny. Do najczęstszych czynników ryzyka rozwoju DPC należą podeszły wiek i wskaźniki zaawansowania choroby, takie jak wysoka wiremia i niska liczba komórek CD4) [25].

Leczenie

Większość kontrolowanych badań oceniających skuteczność różnych leków w BNC-HIV była przeprowadzona na małym materiale (poniżej 50 chorych). Stopień wiarygodności danych na poziomie A ma tylko 8% kapsaicyna w plastrach [20]. W pojedynczych publikacjach istotne zmniejszenie natężenia bólu w BNC-HIV wykazano także po leczeniu lamotryginą [96] i gabapentyną [52]. Leczenie gabapentyną zmniejszyło nie tylko ból (o 44%), ale przyniosło także poprawę w zakresie jakości snu (o 49%). Istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu u chorych z rozpoznaniem BNC-HIV nie powodowała 5% lidokaina [43], pregabalina [97], jak również amitryptylina [74].

Hipnoza oceniana w niekontrolowanym badaniu zmniejszyła u chorych z BNC-HIV nasilenie bólu o 44%, które utrzymywało się przez 7 tygodni [33].

Zalecenia

1. W leczeniu BNC-HIV zaleca się stosowanie 8% kapsaicyny w postaci plastrów oraz, mimo małego stopnia wiarygodności danych, gabapentyny i lamotryginy.
2. Ze względu na negatywne wyniki dotychczasowych badań nie zaleca się stosowania amitryptyliny, pregabaliny oraz 5% lidokainy w postaci plastrów.

BÓL OŚRODKOWY

Rozpoznawanie

Według pierwszej, opublikowanej w 1986 roku przez *International Association for Study of Pain* (IASP) definicji ból ośrodkowy to „ból towarzyszący uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego” [101]. Obecnie przeważa opinia, że ból ośrodkowy, jako „ośrodkowy ból neuropatyczny”, jest „ból, który powstaje jako bezpośrednie następstwo uszkodzenia lub choroby dotyczącej ośrodkowego układu somatosensorycznego” [107].

Współczesne dane epidemiologiczne wskazują, że ból, szczególnie przewlekły, jest częstym objawem pierwotnych chorób układu nerwowego, występuje u 20-40% chorych, a w niektórych chorobach, np. w chorobie Parkinsona nawet u 40-60% chorych [16]. Tylko w części jest to ból ośrodkowy czyli zapoczątkowany pierwotnym uszkodzeniem lub dysfunkcją układu nerwowego. Ze względu na dominujący udział ośrodkowych mechanizmów bólu w powstawaniu, a przede wszystkim utrzymywaniu się bólu, niektórzy badacze uważają, że wiele częstych zespołów bólowych, traktowanych dotychczas jako obwodowe, takich jak fibromialgia, zespół nadwrażliwego jelita czy napięciowy ból głowy, powinno być uznanych za ból ośrodkowy i zgodnie z tym leczonych [88]. Nie ma jednak jednoznacznych dowodów pozwalających łączyć te zespoły z pierwotną dysfunkcją lub uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego.

Patomechanizm bólu ośrodkowego jest złożony. Udokumentowano udział wielu mechanizmów, np. dezorganizacji połączeń międzykomórkowych po uszkodzeniu układu nerwowego, hipofunkcji hamującego układu GABA-ergicznego, aktywizacji mikrogleju [51,106]. Za wystąpienie bólu w konkretnych chorobach układu nerwowego, takich jak stwardnienie rozsiane (SM), ośrodkowy ból poudarowy czy choroba Parkinsona, odpowiedzialne są również specyficzne dla tych chorób mechanizmy, np. neuralgia nerwu trójdzielnego czy dyzestezje w SM, deficyty funkcji dróg rdzeniowo-wzgórzowych w udarze mózgu, czy dystonia i sztywność mięśniowa w chorobie Parkinsona.

W typowych przypadkach ból ośrodkowy pojawia się z pewnym opóźnieniem, po kilku tygodniach lub miesiącach od wy-

stąpienia pierwszych objawów ostrego okresu choroby, np. udaru czy urazu, lub po wielu latach trwania przewlekłej choroby, np. choroby Parkinsona. Na początku ma zwykle niewielkie nasilenie lub występuje niestale, ale z biegiem kolejnych tygodni i miesięcy stopniowo się nasila. Ból jest często odczuwany jako ostry, kłujący i przeszywający, a nierzadko także piekący i palący. Towarzyszą mu bolesne parestezje (dyzestezje). Zwykle nie dochodzi do samowyleczenia, ból jest stały i często trwa do końca życia.

Ryzyko pojawienia się bólu ośrodkowego nie wiąże się z wielkością i lokalizacją uszkodzenia, chociaż w niektórych zespołach, np. w jamistości rdzenia ból wiąże się z większym uszkodzeniem rdzenia.

Najlepiej opisanym bólem wynikającym z uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego jest **ośrodkowy ból poudarowy** (*central post-stroke pain*, CPSP). Stanowi on jeden z wielu możliwych rodzajów przewlekłego bólu poudarowego, obok bólu barku, bolesnej spastyczności i napięciowego bólu głowy. Ocenia się, że różne formy przewlekłego bólu poudarowego występują u 11-55% chorych, podczas gdy CPSP według różnych statystyk występuje u 1-12% chorych po udarze [66].

Ból ośrodkowy w chorobie Parkinsona wiąże się z udziałem układu dopaminergicznego w powstawaniu bólu przewlekłego. Skargi na ból w chorobie Parkinsona występują znacznie częściej niż w populacji ogólnej w tym samym wieku i częściej niż w innych chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera [11]. Ból w chorobie Parkinsona może mieć bezpośredni związek z chorobą (np. większe nasilenie bólu w stanach „off” niż w stanach „on”, ból dystoniczny) lub być spowodowany schorzeniami pochodnymi np. ból mięśniowo-szkieletowy jako następstwo wzmożonego napięcia i zaburzeń postawy, czy ból korzeniowy.

Są dowody na włączenie jąder podstawy w wiele aspektów procesowania bólu, zarówno w jego wymiarze czuciowo-dyskryminacyjnym, jak i emocjonalno-afektywnym oraz poznawczym, a także w procesy modulacji bólu. Świadczą o tym również badania czynnościowego neuroobrazowania u ludzi. Jądra podstawy są aktywowane zarówno w bólu ostrym, jak i przewlekłym, a aktywność ta ulega zmianie po podaniu leków przeciwbólowych. W badaniach u ludzi i na modelach zwierzęcych udokumentowano, że próg bólu w chorobie jest obniżony, a podanie lewodopy wyraźnie go podnosi [18].

Szczególnie częstym występowaniem bólu ośrodkowego charakteryzuje się pourazowe uszkodzenie rdzenia, czyli tzw. **rdzeniowy ból pourazowy** (*spinal cord injury pain*). Ból po uszkodzeniu rdzenia kręgowego występuje aż u 60-70% badanych osób, a u 30% jego nasilenie oceniane jest jako bardzo duże i trwające dłużej niż rok. Przyczyną bólu w tych przypadkach może być mechaniczna niestabilność rdzenia (powodująca jego przesuwanie się i ucisk przez struktury kostne), kurcz mięśni, ale także ucisk na korzeń rdzeniowy

i różne inne patologie prowadzące do bólu neuropatycznego, takie jak uszkodzenie ogona końskiego, jamistość rdzenia lub segmentarny **ból** deafferentacyjny. Odróżnienie rdzeniowego bólu pourazowego od innych, wymienionych wyżej bólów neuropatycznych na podstawie obrazu klinicznego nie jest możliwe, za wyjątkiem bólu o określonej lokalizacji świadczącej o jego korzeniowym czy segmentarnym pochodzeniu.

Ból w SM, chociaż nie tak częsty jak po urazie rdzenia czy w chorobie Parkinsona, jest przyczyną cierpienia i pogorszenia jakości życia u znacznej części chorych. Różne formy bólu przewlekłego w SM stwierdza się u ponad 20% badanych, najczęściej u osób po 60. roku życia i po wielu latach trwania choroby [82]. Szczególnie częste są bolesne piekące dyzestezje i inne formy bólu napadowego, jak neuralgia trójdzielna czy bolesne kurcze mięśniowe. U wielu pacjentów występuje kombinacja różnych zespołów bólowych, np. dyzestezje, bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe, szczególnie w okolicy krzyżowej. Dla celów terapeutycznych występujący u chorych z SM warto skategoryzować jako: bezpośrednio związany z chorobą ból neuropatyczny, ból pośrednio związany z chorobą, ból wynikający z leczenia i **ból nie mający związku z SM** [90].

Leczenie

Zalecenia specyficznie ukierunkowane na ból ośrodkowy (ośrodkowy ból neuropatyczny) sformułowane zostały przez kilka grup ekspertów, m.in. EFNS [5] i działającą w ramach IASP Grupę Specjalnego Zainteresowania Bólem Neuropatycznym (*Neuropathic Pain Special Interest Group*, NeuPSIG) [38]. Ostatnie publikacje tych grup ukazały się w 2010 roku i są bardzo podobne. Eksperti *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) jako leki pierwszej linii w leczeniu bólu ośrodkowego uznali: pregabalinę (poziom rekomendacji A), gabapentynę (poziom rekomendacji B, chociaż A w innych bólach neuropatycznych) i amitryptylinę (poziom rekomendacji B, chociaż A w innych bólach neuropatycznych). Jako lek drugiej linii uznany został tramadol (poziom rekomendacji B). Silne leki opioidowe (poziom rekomendacji B) polecono w drugiej i trzeciej linii tylko wtedy, gdy nie ma konieczności długotrwałego leczenia. Lamotrygina może być stosowana w CPSP lub w rdzeniowym bólu pourazowym jeśli uszkodzenie rdzenia jest niekompletne lub występuje allodynia na bodźce dotykowe (poziom rekomendacji B). Kanabinoidy mogą być stosowane w bólu w przebiegu SM jeśli inne formy leczenia zawodzą (poziom rekomendacji A). Leki takie jak kwas walproinowy czy meksyletyna w bólu ośrodkowym zostały uznane za nieskuteczne [5].

W 2012 roku ukazały się zalecenia grupy ekspertów z Południowej Afryki, które w bólu ośrodkowym w pierwszej linii zalecają pregabalinę i amitryptylinę, wskazując w pierwszej kolejności na pregabalinę ze względu jej udokumentowaną skuteczność, małą liczbę przeciwwskazań i lepszy wskaźnik porównania ryzyka i skuteczności. Amitryptylina lub

inny TLPD, po uwzględnieniu przeciwwskazań, może być jednak lekiem z wyboru u osób z towarzyszącą depresją, lękiem i bezsennością. Po 2-4 tygodniowym okresie oceny, w przypadku braku odpowiedzi lub złej tolerancji leku pregabalina powinna być zmieniona na amitryptylinę lub odwrotnie. Dalszy brak powodzenia terapii jest wskazaniem do wyboru kolejnej opcji, tramadolu a następnie silnego leku opioidowego [24]. Nieliczne wyniki randomizowanych badań klinicznych, jakie ukazały się w ostatnich latach, nie zmieniają przedstawionych wyżej zaleceń.

Piśmiennictwo

- [1] Abraham R, Marouani N, Weinbroum A. Dextromethorphan mitigates phantom pain in cancer amputees. *Annals of Surgical Oncology* 2003; 10: 268-274.
- [2] Abuaisa BB, Costanzi JB, Boulton AJ. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998; 39: 115-21.
- [3] Alviar MJ, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 12: CD006380.
- [4] 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: 810-833.
- [5] Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113-1123.
- [6] 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: 1153-1169.
- [7] Bandyk DF, Johnson BL, Kirkpatrick AF et al. Surgical sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy syndromes. *J Vasc Surg* 2002; 35: 269-277.
- [8] Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med.* 2009; 26: 1019-26.
- [9] Barbano RL, Herrman DN, Hart-Gouleau S.: Effectiveness, tolerability and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2004; 61: 914-918.
- [10] Batoz H, Verdank O, Pellerin C. et al.: The analgesic properties of scalp infiltrations with ropivacaine after intracranial tumor resection. *Anesth Analg* 2009; 109: 240-244.
- [11] Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. Pain in Parkinsons disease: prevalence and characteristics. *Pain* 2009; 141:173-177.
- [12] Benzoni HT, Chekka K, Darnule A, Chung B, Wille O, Malik K.: Evidence-based case report: the prevention and management of postherpetic neuralgia with emphasis on interventional procedures. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 514-521.
- [13] Binder A. Complex regional pain syndroms. In: *Wals and Melzack's Textbook of Pain*, Elsevier 2014: 961-977.
- [14] Blaes F, Tschernatsch M. Paraneoplastic neurological disorders. *Exp Rev Neurother* 2010; 10: 1559-1568.
- [15] Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Region Anesth Pain Med* 2002; 27: 481-486.
- [16] Borsook D. Neurological diseases and pain. *Brain* 2012; 135: 320-344.
- [17] Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956-962.
- [18] Brefel-Courbon C. Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quélven I, Chollet F, Montastruc JL, Rascol O. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: A clinical and positron emission tomography study. *Mov Dis* 2005; 20: 1557-1563.
- [19] Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011; 76: 1758-1765.
- [20] Brown S, Simpson DM, Moyle G. et al. NGX-4010, a capsaicin 8% patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy: integrated analysis of two phase III, randomized, controlled trials. *AIDS Res Ther* 2013; 10: 15.
- [21] Caraceni A, Hanks G, Kaasa S. et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-e68.
- [22] Cepeda MS, Lau J, Carr DB. Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. *Clin J Pain* 2002; 18: 216-233.
- [23] Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11, 7: CD008943.
- [24] Chetty S, Baalbergen E, Bhigjee AI et al. Clinical practice guidelines for management of neuropathic pain: expert panel recommendations for South Africa. *S Afr Med J* 2012; 102: 312-325.
- [25] Childs EA, Lyles RH, Selnes OA. et al.: Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology* 1999; 52: 607-613.
- [26] Colding, A.: The effect of regional sympathetic blocks in the treatment of herpes zoster: a survey of 300 Cases. *Acta Anaesthesiol Scand* 1969; 13: 133-141.
- [27] Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol.* 2008; 15: 1013-1028.
- [28] Cruccu G, Truini A. Refractory trigeminal neuralgia: non-surgical treatment options. *CNS Drugs* 2013; 27: 91-96.
- [29] Czech A, Tatorń J, Bernas M. *Kompendium Diabetologii. Via Medica*, 2000.
- [30] De Jong JR, Vlaeyen JW, Onghena P, Cuyppers C, den Hollander M, Ruijgrok J. Reduction of pain-related fear in complex regional pain syndrome type I: the application of graded exposure in vivo. *Pain* 2005; 116: 264-275.
- [31] Detlef C, Constanze M, Wilfried V, Matthias H, Neundorfer B. Assessment of diabetic neuropathy: definition of norm and discrimination of abnormal nerve function. *Muscle Nerve* 1993; 16: 757-768.
- [32] Dobrogowski J, Wordliczek J. Terapia bólu neuropatycznego. *Nowa Medycyna* 2002; 5: 10-16.
- [33] Dorfman D, George MC, Schnur J. et al. Hypnosis for treatment of HIV neuropathic pain: a preliminary report. *Pain Med* 2013; 14: 1048-1056.
- [34] Dropcho EJ. Neurotoxicity of radiation therapy. *Neurol Clin* 2010; 28: 217-234.
- [35] Durand JP, Deplanque G, Montheil V. et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2012; 23: 200-205.

- [36] Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC. et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch.Neurol* 2003; 60: 1524-1534.
- [37] Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J. et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1-26.
- [38] 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 (suppl 3): S3-S14.
- [39] 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: 237-251.
- [40] 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. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 2013; 154: 2249-2261.
- [41] Dworkin RH, Portenoy RK.: Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain* 1996; 67: 241-251.
- [42] Eichenberger U, Neff F, Svetcic G, Bjorgo S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L. et al.: Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesthesia & Analgesia* 2008; 106: 1265-1273.
- [43] Estanislao L, Carter K, McArthur J. et al. A randomized controlled trial of 5% lidocaine gel for HIV-associated distal symmetric polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37: 1584-1586.
- [44] Fallon MT.: Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth* 2013; 111: 105-111.
- [45] Farquhar-Smith P.: Chemotherapy-induced neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011; 5: 1-7.
- [46] Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C. et al. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002; 95: 985-991.
- [47] Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254- 263.
- [48] Griffo Y, Obbens EA.: Neurological complications. In: Walsh D. (ed.). *Palliative Medicine*. Saunders-Elsevier 2009: 1237-1240.
- [49] Grigoras A, Lee P, Sattar F, Shorten G. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Clin J Pain* 2012; 28: 567-572.
- [50] Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology*. 2008; 71 :1183-90.
- [51] Gwak YS, Hulsebosch CE. GABA and central neuropathic pain following spinal cord injury. *Neuropharmacology*. 2011; 60: 799-808.
- [52] Hahn K, Arendt G, Braun JS. et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251: 1260-1266.
- [53] Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007; 8: 326-31.
- [54] Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RS, Richardson K, Swan M, Barthel J, Costa B, Graciosa JR, Bruehl S. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med* 2013; 14: 180-229.
- [55] Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19(3): CD003726.
- [56] Hsu ES.: Practical management of complex regional pain syndrome. *Am J Ther* 2009; 16: 147-154.
- [57] Hsu E, Cohen SP.: Post-amputation pain: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Journal of Pain Research* 2013; 6: 121-136.
- [58] Huse E, Larbig W, Flor H. et al. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001; 90: 47-55.
- [59] Jaggi AS, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology* 2012; 291: 1-9.
- [60] Janjan N, Lin E, Mc Cutcheon I, Perkins G, Das P, Krishnan S. et al. Vertebral metastases and spinal cord compression. In: Walsh D, ed. *Palliative Medicine*. Saunders-Elsevier 2009: 1247-1260.
- [61] Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for post-herpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62: 1545-1551.
- [62] Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH. et al.: Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. *Anesth Analg* 2006; 103: 703-718.
- [63] Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy. A randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care*. 2011; 34: 818-822.
- [64] Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367: 1618-1625.
- [65] Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijkis CP, Furnee CA. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000; 343: 618-624.
- [66] Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurology* 2009; 8: 857-868.
- [67] Knotkova H, Cruciani RA, Tronnier VM, Rasche D. Current and future options for the management of phantom-limb pain. *J Pain Res* 2012; 5: 39-49.
- [68] Koopman JS, de Vries LM, Dieleman JP, Huygen FJ, Stricker BH, Sturkenboom MC. A nationwide study of tree invasive treatments for trigeminal neuralgia. *Pain* 2011; 152: 507-513.
- [69] Koopman JS, Dieleman JP, Huygen FJ, de Mos M, Martin CG, Strukenboom MC. Incidence of facial pain in the general population. *Pain* 2009; 147: 122-127.
- [70] Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005; 103: 813-820.
- [71] Lee BH, Scharff L, Sethna NF, McCarthy CF, Scott-Sutherland J, Shea AM. Physical therapy and cognitive-behavioral treatment for complex regional pain syndromes. *J Pediatr* 2002; 141: 135-140.
- [72] Malec-Milewska M, Woron J. (ed). *Kompedium leczenia bólu*. Medical Education 2012.
- [73] Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y, Depreux G, Devogelaer JP. Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3690-3697.
- [74] Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD008242.
- [75] Moseley CL.: Is successful rehabilitation of complex regional pain syndrome due to sustained attention to the affected limb? A randomised clinical trial. *Pain* 2005; 114: 54-61.
- [76] Makharita MY, Amr YM, El-Bayoumy Y. Effect of early stellate ganglion blockade for facial pain from acute herpes zoster and incidence of postherpetic neuralgia. *Pain Physician* 2012; 15: 467-474.
- [77] Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, Rana SPS, Upadhyaya SP. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Med* 2012; 29: 177-182.
- [78] Nguyen JP, Lefaucheur JP, Raoul S. et al. Motor cortex stimulation for the treatment of neuropathic pain. In: Krames ES, Peckham PH, Rezaei AR. (ed.). *Neuromodulation*, 1st ed. Amsterdam: Elsevier Science 2009: 515-526.
- [79] Nikolajsen L, Hansen C, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen T. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 1996; 67: 69-77.
- [80] Nikolajsen L.: Phantom limb pain. Stannard C, Kalso E, Ballantyne J.

- (ed.). Evidence-based chronic pain management. Blackwell Publishing 2010: 237-247.
- [81] Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T, Goris RJ. Evaluation of three methods to rate impairment in patients with complex regional pain syndrome I of one upper extremity. *Clin Rehabil* 2000; 14: 331-339.
- [82] Osterberg A, Boivie J, Tuomas KA. Central pain in multiple sclerosis: prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain* 2005; 9: 531-542.
- [83] Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmander KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-2284.
- [84] Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 89-94.
- [85] Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy. *BMJ* 2014; 348:g1799. doi: 10.1136/bmj.g1799.
- [86] Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, Thomassen-Hilgersome IL, Zuurmond WW, Rosenbrandt KCJ, Gertzen J.: Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type I. *BMC Neurology* 2010; 10: 20. doi: 10.1186/1471-2377-10-20.
- [87] Perkins F, Ballantyne J.: Postsurgical pain syndromes. W: Stannard CF, Kalso E, Ballantyne J. (ed.). Evidence-based chronic pain management. Wiley-Blackwell, 2010: 194-203.
- [88] Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in chronic pain states – maybe it is all in their head. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011; 25: 141–154.
- [89] Pollack IF, Jannetta PJ, Bissonette DJ. Bilateral trigeminal neuralgia: a 14-year experience with microvascular decompression. *J Neurosurg*. 1988; 68: 559.
- [90] Pollmann W, Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2008; 22: 291-324.
- [91] Raptus E. et al.: Pregabalin vs opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study. *Pain Pract* 2014; 14: 32-42.
- [92] Richter RW, Portenoy R, Sharma M. Relief of painful diabetic neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Pain* 2005; 6: 253-260.
- [93] Robinson LR, Czerniecki JM., Ehde DM. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 1-6.
- [94] Rosenstock J, Tuchman M, La Moreau L. Pregabalin for the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-634.
- [95] Senturk M, Ozcan PE, Talu GK. et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2002; 94: 11-15.
- [96] Simpson DM, McArthur JC, Olney R. et al.: Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1508-1514.
- [97] Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB. et al. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010; 74: 413-420.
- [98] Smith D, Ehde D, Hanley M, Campbell K, Jensen M, Hoffman A. et al. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *Journal of Rehabilitation Research & Development* 2005; 42: 645-654.
- [99] Smith EM, Pang H, Cirrincione C. et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1359-1367.
- [100] Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Desai P, Jalundhwala Y, Botteman M.. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for pain associated with postherpetic neuralgia and less common neuropathic conditions. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 900-918.
- [101] Subcommittee on Taxonomy IASP. Classification of chronic pain; Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain* 1986; suppl. 3: S218.
- [102] Sunder RA, Toshniwal G, Dureja G. Ketamine as an adjuvant in sympathetic blocks for management of central sensitization following peripheral nerve injury. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* 2008; 25(3): 22.
- [103] Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 629–638.
- [104] The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in the insulin dependent mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977- 986.
- [105] Thyregood HG, Rowbotham MC, Peters M, Possehn J, Berro M, Petersen KL. Natural history of pain following herpes zoster. *Pain* 2007; 128: 148-156.
- [106] Trang T, Beggs S, Salter MW. Brain-derived neurotrophic factor from microglia: a molecular substrate for neuropathic pain. *Neuron Glia Biol*. 2011; 7: 99-108.
- [107] Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-1635.
- [108] Vadivelu N, Schreck M, Lopez J, Kodumudi G, Narayan D. Pain after mastectomy and breast reconstruction. *Am Surg* 2008; 74: 285-296.
- [109] Verma A. Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2001; 6: 8-13.
- [110] Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S. Postamputation pain and sensory changes in treatment-naive patients: characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology* 2005; 103: 619-628.
- [111] Winnie AP, Hartwell PW.: Relationship between time of treatment of acute herpes zoster with sympathetic blockade and prevention of postherpetic neuralgia: clinical support for a new theory of the mechanism by which sympathetic blockade provides therapeutic benefit. *Reg Anesth* 1993; 18: 277-82.
- [112] Wu CL, Agarwal S, Tella PK, Klick B, Clark MR, Haythornthwaite JA. et al. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008; 109: 289-296.
- [113] Wu CL, Tella P, Staats P, Vaslav R, Kazim D, Wesselmann U. et al. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain. *Anesthesiology* 2002; 96: 841-848.
- [114] Zakrzewska JM.: Diagnosis and differential diagnosis of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 2002; 18: 14-21.
- [115] Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Breederveld RS. Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? A randomized, controlled, multicenter dose-response study. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 1424-1431.
- [116] Zychowska M, Rojewska M, Przewlocka B, Mika J. Mechanisms and pharmacology of diabetic neuropathy – experimental and clinical studies. *Pharmacological Reports* 2013; 65: 1601-1610.

Adres do korespondencji/Address for correspondence

Małgorzata Malec-Milewska
 Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Medyczne
 Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
 Tel: +48 502-622-052
 e-mail: lmilewski@post.pl

Tables: –
Figures: –
References: 116

otrzymano/received: 08-08-2014
zaakceptowano/accepted: 11-08-2014