

Sesja 19. Zespoły bólowe

Przewodniczą: prof. Adam Stępień, prof. Teofan Domżał

Czy najnowsze badania zmieniają obowiązujące wytyczne leczenia bólu neuropatycznego?

Adam Stępień 124

Ból neurogeny w praktyce klinicznej

Teofan M. Domżał 125

Bolesna polineuropatia cukrzycowa

Jan Kochanowski 127

Czy najnowsze badania zmieniają obowiązujące wytyczne leczenia bólu neuropatycznego?

Adam Stępień

Klinika Neurologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Ból neuropatyczny jest definiowany jako ból powstający w następstwie uszkodzenia lub dysfunkcji układu nerwowego. Przyjmuje różne postacie kliniczne, wyróżnia się swoim charakterem oraz znacznym stopniem upośledzenia sprawności chorego. Szacuje się, że z tego powodu cierpi około 1,5% populacji. Najczęściej powstaje w przebiegu cukrzycy, infekcji wirusem półpaśca, ale wielokrotnie, jak to ma miejsce w neuralgii trójdzielnej, jego przyczyna pozostaje nieznana. Liczne badania wskazują, że chorzy z tym rodzajem bólu mają istotnie obniżoną jakość życia. Mimo że w ostatnich latach ukazało się wiele badań randomizowanych i kontrolowanych placebo, oceniających skuteczność nowych leków, wyniki leczenia nie są satysfakcjonujące. Blisko połowa chorych nie odczuwa poprawy po żadnym ze stosowanych leków. Jedynie u połowy chorych leczonych z powodu występującego u nich bólu neuropatycznego udaje się zredukować jego natężenie o połowę dostępnymi środkami farmakologicznymi [1]. Ostatnie badania randomizowane przeprowadzane były w grupach chorych podzielonych według przyczyn wywołujących ból. Większość z nich dotyczyło chorych z bolesną neuropatią cukrzycową i neuralgią popółpaścową. Dowodzą one, że jedynie kilka leków posiada rzeczywistą skuteczność terapeutyczną, tzn. NNT dla tych leków wynosi $< 5,0$ [2]. Mając na uwadze doświadczenie kliniczne, z pewnym prawdopodobieństwem można ekstrapolować wyniki tych badań także na inne postacie bólu neuropatycznego.

Pierwsze wytyczne dotyczące leczenia bólu neuropatycznego opracowane zostały przez ekspertów z IASP w 2005 roku. Brak wystarczających danych z badań klasy A był znacznym mankamentem tych zaleceń. Podkreślono w nich, że najniższe NNT w leczeniu bólu neuropatycznego posiadają TLPD. Rok później (2006) ukazały się zalecenia ekspertów amerykańskich [3]. Równocześnie ukazały się wytyczne grupy ekspertów EFNS, w których oprócz skuteczności działania leków uwzględniono dane dotyczące jakości życia, wpływu leczenia na sen i chorób współistniejących. Wytyczne te obejmują bolesną polineuropatię obwodową (w tym cukrzycową), neuralgię po przebytym półpaścu, nerwoból trójdzielny oraz ból neuropatyczny ośrodkowy.

Skuteczność klasycznych leków przeciwbólowych, w tym najpowszechniej stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) jest stosunkowo niewielka. Z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych wynika, że aż 52,9% chorych otrzymuje z tego powodu opioidy, 39,7% — NLPZ, 21,1% — benzodiazepiny, 14,3% — selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), 11,1% — leki przeciwpadaczkowe (LPP), a 11,3% — trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). W krajach europejskich odsetek chorych otrzymujących przedstawione grupy leków nie różni się istotnie, poza mniejszą ilością chorych leczonych opioidami. Wraz z występowaniem samego bólu istotnym problemem staje się walka z objawami mu towarzyszącymi, szczególnie

w jego postaci przewlekłej. U ponad połowy chorych stwierdza się zaburzenia snu, apatię, zaburzenia koncentracji, lęk, depresję oraz inne objawy upośledzające normalne funkcjonowanie społeczne chorych [4]. Leczenie bólu neuropatycznego jest zatem problemem interdyscyplinarnym. W leczeniu niezbędne jest postępowanie wielokierunkowe i wielospecjalistyczne z uwzględnieniem farmakoterapii, rehabilitacji oraz terapii behawioralnej z zastosowaniem technik wspomagających. W piśmiennictwie nie ma badań porównawczych, które z metod wspomagających wykazują wyższość nad pozostałymi. Ponadto nie wiadomo, która z metod leczenia dodana do farmakoterapii przynosi choremu najwięcej korzyści.

Omawiając zagadnienie leczenia bólu neuropatycznego kilka kwestii pozostaje otwartych. Należą do nich pytania: Czy można ustalić leki pierwszego rzutu? Jakie zastosować kryteria doboru leku? Czy jest nim czas trwania bólu czy też jego charakter? Oddzielnym zagadnieniem jest bezpieczeństwo i tolerancja przez chorego ordynowanych leków oraz rzeczywisty koszt leczenia. Stosowane są one bowiem przewlekłe, wiele miesięcy, a nawet lat. Wszystko to powoduje, że obecnie dobór leku jest najczęściej indywidualny i wynika ze wspólnych ustaleń lekarza i pacjenta. W leczeniu farmakologicznym bólu neuropatycznego skuteczne okazały się leki przeciwpadaczkowe i przeciwdepresyjne, przy czym klasyczne trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne są skuteczniejsze niż selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy i opioidy znajdują zastosowanie jedynie w ograniczonym zakresie, najczęściej stosowane okresowo. Jako leki uzupełniające stosuje się leki miejscowo znieczulające i opioidy. Mechanizm korzystnego działania wielu zalecanych preparatów w leczeniu bólu neuropatycznego nie został poznany. Często stosowane są kombinacje różnych leków o odmiennych mechanizmach działania. Ich dobór zależy w dużej mierze od wiedzy i doświadczenia leczącego. Leki przeciwpadaczkowe znajdują zastosowanie w terapii bólu neuropatycznego od wielu lat i przez wielu autorów uznawane są za leki pierwszego rzutu. Współczynnik NNT dla leków przeciwpadaczkowych pierwszej generacji wynosi średnio 2,7 (2,2–3,8) [5]. W tej grupie leków znajdują się związki o odmiennych mechanizmach działania. Jedynie nieliczne leki z tej grupy były poddane nowoczesnym badaniom skuteczności klinicznej. Związki takie jak fenytoina, kwas walproinowy, lewetiracetam, zonisamid nie były oceniane lub oceny skuteczności nie są miarodajne. Z tego powodu leki te nie są zalecane w leczeniu bólu neuropatycznego. Ugruntowaną, wysoką pozycję w terapii bólu neuropatycznego ma **gabapentyna**, która jest obecnie najczęściej stosowanym na świecie lekiem przeciwpadaczkowym w jego leczeniu. Gabapentyna działa na podjednostkę α -2- δ drożyny białka G napięciowego kanału wapniowego, co powoduje hiperpolaryzację błony komórkowej [6]. Dysponujemy licznymi badaniami randomizowanymi z zastosowaniem placebo wykazującymi korzystne działanie leku w różnych postaciach bólu neuropatycznego, w tym w przebiegu cukrzycy, w neuralgiach, w bólu fantomowym, pourazowym i w zespole Guillaina-Barrégo oraz w bólu ośrodkowym [7]. W wielu badaniach skuteczność leku przewyższała wartość placebo o 20–33% [8]. Skuteczność gabapentyny jest porównywana z skutecznością trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

W badaniu oceniającym skuteczność gabapentyny w dawce 1800 mg w porównaniu z amitryptyliną w dawce 75 mg w bolesnej neuropatii cukrzycowej obydwie leki cechowała zbliżona skuteczność i częstość występowania objawów ubocznych [9]. W badaniu porównawczym skuteczność leku była wyższa niż wenlafaksyny w leczeniu neuropatii cukrzycowej [10]. Jej analog, **pregabalina** również jest z powodzeniem stosowana w leczeniu bólu neuropatycznego [11]. Skuteczność leku została potwierdzona w licznych badaniach kontrolowanych z zastosowaniem placebo, w których brało udział ponad 6000 chorych [12, 13]. Mechanizm działania pregabaliny i gabapentyny jest zbliżony, wykazuje ona jednak mniej działań niepożądanych i silniejszy efekt analgetyczny. Lek okazał się wysoce skuteczny w neuralgii popółpaścowej i bolesnej neuropatii cukrzycowej. Poza zniesieniem doznań bólowych znacząco poprawiał sen i nastrój chorych [14, 15]. W jednym z badań odsetek chorych, u których odnotowano redukcję bólu o ponad 30 i 50%, ponad 2-krotnie przekraczał efekt placebo — 68 v. 25% i 50 v. 20%; $p = 0,001$ [16]. Wskaźnik NNT dla tego leku przy dawce 600 mg wynosi 4,2 (3,4–5,4), a NNH 11,7 (8,3–19,9).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne znajdują od wielu lat zastosowanie w leczeniu różnych postaci bólu neuropatycznego. Działanie przeciwbólowe leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bólu przewlekłego występuje bez względu na to, czy towarzyszą mu objawy depresyjne [17]. Po ich zastosowaniu efekt przeciwbólowy występuje zdecydowanie wcześniej niż efekt przeciwdepresyjny, a stosowane dawki są niższe niż w leczeniu depresji. Współcześnie wielu autorów uważa je za leki z wyboru w leczeniu bólu przewlekłego o NNT 2,1 i balansującym w przedziale 1,8–3,9 [18]. W piśmiennictwie zdecydowana większość prac ocenia skuteczność przeciwbólową amitryptyliny, mniej opracowań dotyczy innych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych [19]. W wielu opracowaniach podkreślone są ograniczenia w stosowaniu amitryptyliny oraz częste występowanie objawów ubocznych. W zalecanych dawkach z reguły są one łagodne i ustępują po pewnym czasie.

Wytyczne EFNS opracowane w 2004 roku jako lek pierwszego wyboru w bolesnej polineuropatii cukrzycowej i w neuralgii popółpaścowej zalecają gabapentynę.

W bólu neuropatycznym klasyczne opioidy stosowane są rzadziej niż leki przeciwdepresyjne i przeciwpadaczkowe, głównie u chorych ze znacznym nasileniem bólu i opornością na stosowane wcześniej leki. Skuteczność opioidów w leczeniu bólu neuropatycznego została udowodniona w badaniach kontrolowanych i nie wiąże się z uzależnieniem chorych, nie jest jednak uznawana przez część autorów [20, 21]. Stosowana jest zarówno morfina, jak i fentanyl oraz oksykodon [22]. Polecany jest zwłaszcza fentanyl w formie plastrów transdermalnych o powolnym uwalnianiu leku.

Piśmiennictwo

1. Dworkin R.H., Backonja M., Rowbotham M.C. i wsp. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 1524–1534.
2. Hempenstall K., Nurmikko T.J., Johnson R.W. i wsp. Analgesic therapy in post-herpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *Public Library Sci.–Med.* 2005; 2: 628–644, e164.
3. Consensus Guidelines: Treatment Planning and Options. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81 (supl. 4): 12–25.
4. Meyer-Rosenberg i wsp. *Eur. J. Pain* 2001; 5: 379–389.

5. Raskin P., Donofrio P.D., Rosenthal N.R. i wsp.; for the CAPSS=141 Study group. *Neurology* 2004; 63: 865–873.
6. Taylor C.P. Mechanisms of action of gabapentin. *Drugs Today* 1998; 34: 3–11.
7. Mellegers M.A., Furlan A.D., Milis A. Gabapentin for neuropathic pain: systemic review of controlled and uncontrolled literature. *Clin. J. Pain* 2001; 17: 284–295.
8. Backonja M., Glanzman R.L. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo controlled clinical trials. *Clin. Ther.* 2003; 25: 81–104.
9. Morello C.M., Leekband S.G., Stoner C.P., Moorehouse D.F., Sahagian G.A. Randomized double-blind study comparing efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 1931–1937.
10. Simpson D.A. Gabapentin and venlafaxine for treatment of painful diabetic neuropathy. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2001; 3: 53–62.
11. Field M.J., Oles R.J., Lewis A.S. i wsp. Gabapentin (neurontin) and 3-(+)-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agent. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 121: 1513–1522.
12. 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.
13. Selak I. Pregabalin (Pfizer). *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2001; 2: 828–834.
14. Sabatowski R., Galvez R., Cherry D.A. i wsp. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26–35.
15. Richter R.W., Portenoy R., Dharma U., Lamoreaux L., Bockbrader H., Knap L.E. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo controlled trial. *J. Pain* 2005; 6: 4: 253–260.
16. Dworkin R.H., Corbin A.E., Young J.P. i wsp. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274–1283.
17. Pilowsky J., Bassett D.L. Pain and depression. *Br. J. Psychiatry* 1982; 141: 30.
18. Sindrup S.H., Otto M., Finnerup N.B., Jensen T.S. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2005; 96: 399–409.
19. McQuay H.J., Tramer M., Nye B.A. A systemic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217–227.
20. Foley K.M. Opioids and chronic neuropathic pain. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1279–1281.
21. Dellempijn P. Are opioids effective in relieving neuropathic pain? *Pain* 1999; 80: 453–462.
22. Gimbel J.S., Richards P., Portenoy R.K. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 927–934.

Ból neurogeny w praktyce klinicznej

Teofan M. Domżał

Klinika Neurologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Nauka o bólu dokonała ogromnego postępu w zakresie anatomii i patofizjologii tego powszechnego objawu. Dziś wyróżnia się dwa główne rodzaje bólu, ból receptorowy (nocyceptywny) i pozareceptorowy, czyli **neurogeny**, nazywany przez badaczy bólem neuropatycznym. Ten zasadniczy podział anatomiczno-fizjologiczny ma podstawowe znaczenie zarówno dla diagnostyki, jak i dla leczenia. Ból neurogeny, jak sama nazwa wskazuje, jest domeną neurologa, jednak lekarz każdej specjalności może spotkać się w swojej praktyce z takim rodzajem bólu.

Ból receptorowy powstaje na skutek działania bodźców szkodliwych, zewnętrznych i wewnętrznych spoza układu nerwowego, i jest odbierany za pomocą receptorów, a przewodzony przez prawidłowy, nieuszkodzony układ nerwowy do ośrodków wyższych. Jest to naturalny, fizjologiczny sposób odbioru i przewodzenia, stąd czasem używana nazwa — ból fizjologiczny. Ból receptorowy jest jednym z rodzajów czucia somatycznego — czucie bodźców szkodliwych, inaczej czucie nocyceptywne (nazwę wprowadził Sherrington od słowa *nocere* — łac. 'szkodzić'), podobnie jak czucie dotyku, temperatury, którego brak jest

kalectwem, a życie jest wówczas bardzo niebezpieczne. Ból receptorowy w praktyce klinicznej jest najczęstszym rodzajem dolegliwości i stanowi ponad 90% wszystkich odczuwanych przez człowieka bólów. W klinice najczęściej spotykanym bólem receptorowym jest ból szkieletowo-mięśniowy i narządowy. W neurologii ból receptorowy występuje w bólach głowy, mięśni i niespecyficznych bólach krzyża.

Ból neurogeny jest odbierany z uszkodzonego włókna nerwowego bez udziału receptorów. Jest to ból patologiczny, świadczący o uszkodzeniu układu nerwowego i generowany z miejsca uszkodzenia neuronu w sposób „nie-normalny” z pominięciem receptorów. Pojęcie bólu neurogenego obejmuje zarówno ból obwodowy z I neuronu, jak i ból ośrodkowy z II i III neuronu. Badacze bólu nazwali to zjawisko bólem neuropatycznym, patomechanizm bólu jest jednakowy zarówno na obwodzie, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym. Spowodowało to w neurologii pewne pomieszenie pojęć klinicznych, gdzie dotychczas za ból neuropatyczny uważano tylko obwodowy ból występujący w neuropatiach, czyli w chorobach nerwów obwodowych. Tymczasem do bólu neuropatycznego włączono także ból ośrodkowy, będący dla neurologa pod względem klinicznym całkiem innym zespołem. Z tego powodu lepszą nazwą jest **ból neurogeny**.

Ból związany z neuronem obwodowym ma dwa różne obrazy kliniczne, dlatego z neurologicznego punktu widzenia należy odróżnić ból neuropatyczny od nerwobólu. **Nerwoból**, czyli **neuralgia** (grec. *algos* — ‘ból’), jest nazwą używaną dla przeciwstawienia nazwie „neuropatia”, która oznacza chorobę nerwu (grec. *pathos*). Definicję nerwobólu (neuralgii) podał w 1911 roku Oppenheim; mówi ona, że jest to ból nerwu bez objawów jego uszkodzenia. Ten termin jest bardzo przydatny w klinice, gdyż pozwala odróżnić neuralgię — bez objawów uszkodzenia nerwu, rozpoznawaną na podstawie wywiadu, od neuropatii, którą cechują objawy uszkodzenia nerwu. Inaczej leczy się ból neuropatyczny, a inaczej neuralgiczny.

Reasumując, z praktycznego punktu widzenia należy w ramach bólu neurogenego wyróżnić ból obwodowy z I neuronu, a w nim ból **neuropatyczny i neuralgiczny**, oraz ból **ośrodkowy** z II i III neuronu — ból mózgowy, wzgórzowy, pniowy i rdzeniowy. Ból **psychogeny**, jak nazwa wskazuje, ma źródło w psychice, jednak jego mechanizm jest zwykle obwodowy. W celu uporządkowania omawianych pojęć w tabeli 1 przedstawiono różnice między bólem receptorowym i pozareceptorowym. Różnice między bólem neuropatycznym a neuralgicznym przedstawiono w tabeli 2.

Medyczna historia **bólu neuropatycznego** zaczęła się w Ameryce w XIX wieku, kiedy to lekarz wojskowy Silas Weir Mitchel, w czasie Wojny Secesyjnej, obserwował żołnierzy z ranami kończyn i uszkodzeniami nerwów, u których rozwinął się bardzo silny i dokuczliwy ból o charakterze piekącym, nazwany przez autora kaulgą. Powstanie takiego bólu tłumaczył impulsacją współczulną na skutek urazowego „spięcia” nerwów współczulnych z nerwami czuciowymi. Był to pierwszy opis bólu neuropatycznego z próbą wyjaśnienia jego patomechanizmu z udziałem układu współczulnego. Pojęcie bólu neuropatycznego weszło na stałe do literatury medycznej i kliniki, a w ciągu ostatnich lat stało się bardzo popularne. Niemal na każdym zjeździe neurologów, anestezjologów, a zawsze

Tabela 1. Ból receptorowy i pozareceptorowy/neurogeny

Receptorowy	Cecha	Neurogeny
Spoza układu nerwowego	Bodziec	Z układu nerwowego
Prawidłowy	Układ nerwowy	Uszkodzony
Ból mięśniowo-szkieletowy	Kliniczne postacie	Neuropatie i neuralgie
Ból skórny i narządowy		Ból ośrodkowy

Tabela 2. Ból neuralgiczny i neuropatyczny

Neuralgia	Cecha	Neuropatia
Zwykle napadowy	Ból	Ciągły z napadami
Rwący	Charakter	Piekący, palący
Nigdy	Ubytek czucia	Zawsze
Niezmienione	Odruchy	Zniesione lub osłabione
W punktach spustowych	Alodynia	Zawsze
Nigdy	Zaburzenia ruchowe	Często
Tylko w napadzie	Zaburzenia autonomiczne	Często
Nigdy	Zmiany troficzne	Często
Najczęściej nieznaną	Przyczyna	Najczęściej znana
Karbamazepina	Leki z wyboru	Przeciwdrgawkowe Przeciwdepresyjne

na zjazdach i sympozjach Międzynarodowego (IASP) i Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, jest to jeden z głównych tematów. Jako przykład bólu neuropatycznego podaje się zwykle neuropatię cukrzycową i po półpaściu, co potwierdza odniesienie nazwy do neuronu obwodowego.

Ból neuropatyczny można rozpoznać na podstawie lokalizacji odpowiadającej unerwieniu przez nerwy lub korzenie i obecności klinicznych objawów uszkodzenia nerwu. Przyczyną jest zazwyczaj aktualna choroba obwodowego układu nerwowego — neuropatia lub polineuropatia, albo przebyta choroba bądź uraz nerwu. Badania pomocnicze mogą służyć wykryciu przyczyny bólu lub potwierdzeniu uszkodzenia w nerwie, natomiast o rozpoznaniu decyduje obraz kliniczny.

Najczęściej spotykanymi w praktyce zespołami bólu neuropatycznego są: neuropatia cukrzycowa, neuropatia po półpaściu, polineuropatia alkoholowa, rwa korzeniowa spowodowana dyskopatią i nerwoból trójdzielny — tylko wtedy, gdy są objawy uszkodzenia nerwu, częściej jednak jest to neuralgia niż ból neuropatyczny. Ból neuropatyczny obejmuje obszar unerwienia uszkodzonego nerwu lub korzenia i ma charakter pieczenia, palenia, swędzenia, czasem rwania. Ból jest ciągły z napadami ostrego bólu występującymi samoistnie lub wywołanymi dotykiem albo innymi bodźcami niebólowymi (zjawisko alodyni). W zakresie unerwienia przez uszkodzony nerw jest upośledzone czucie dotyku, ze wzmożoną wrażliwością na inne bodźce. Często obserwuje się zaburzenia autonomiczne i naczynioruchowe. Jeśli uszkodzony jest nerw mieszany, obecne są także objawy ruchowe w postaci zaniku mięśni, niedowładu, ograniczenia ruchów w stawie i zniesienia odruchów głębokich. Zmiany troficzne wskazują na uszkodzenie układu autonomicznego. Badanie przewodnictwa nerwowego potwierdza rozpoznanie.

Ból neuralgiczny, inaczej — nerwoból, rozpoznaje się na podstawie wywiadu, gdyż nie ma przedmiotowych

objawów uszkodzenia nerwu, a przyczyna jest najczęściej nieznana. Czasem wystąpienie nerwobólu jest początkowym objawem neuropatii (np. po półpaścu). Ból pojawia się w obszarze unerwienia danego nerwu, zwykle napadowo, często samoistnie lub jest prowokowany różnymi bodźcami. Neuralgie najczęściej dotyczą nerwów czaszkowych, głównie nerwu trójdzielnego i jego gałęzi. Mogą występować także w kończynach (rwa barkowa, rwa kulszowa), rzadziej w obszarze tułowia (nerwoból międzybrowy). Często stwierdza się punkty bolesne, znamienne dla bólów mięśniowych, co może sprawiać kłopoty diagnostyczne. Rozpoznanie nerwobólu stawiane jest głównie w oparciu o dobrze zebrany wywiad i przeprowadzone badania wykluczające inne pochodzenie bólu. Czasem wymaga to potwierdzenia specjalnymi badaniami elektrofizjologicznymi. Sam ból pochodzenia nerwowego charakteryzuje się wieloma cechami klinicznymi, które można dokładniej poznać uzyskując od chorego jak najwięcej informacji o tym zjawisku. Jeśli nerwoból jest dominującym objawem i towarzyszą mu dodatkowe objawy kliniczne wskazujące na ewidentną przyczynę, należy mówić raczej o zespole bólowym.

Zespół bólowy może być bardzo znamieny dla konkretnej przyczyny i może sugerować kierunek jej poszukiwania, jak ma to np. miejsce w zespole Pancoasta. Wykrycie przyczyny może być w praktyce bardzo trudne, mimo charakterystycznego dla niej zespołu. W części przypadków pozostaje ona do końca zagadką, której nie wyjaśnia nawet autopsja. Tylko tam, gdzie nie stwierdza się żadnej przyczyny, uzasadnione jest rozpoznanie nerwobólu.

Ból ośrodkowy powstaje w wyniku uszkodzenia II lub III neuronu czuciowego w obrębie rdzenia kręgowego, pnia lub półkul mózgowych. Zawsze są obecne inne objawy neurologiczne wskazujące na miejsce uszkodzenia, często pozwalające na rozpoznanie przyczyny uszkodzenia. W odróżnieniu od bólu neuropatycznego — obwodowego, ból ośrodkowy czasem ustępuje po usunięciu przyczyny (np. ból w padaczkę czy w guzach mózgu lub rdzenia kręgowego).

Ból ośrodkowy może być napadowy lub ciągły, obejmuje zwykle duże obszary po jednej stronie, nieodpowiadające mapie unerwienia obwodowego. Często ból ośrodkowy, a szczególnie rdzeniowy, jest tępy, rozpierający i trudny do lokalizacji.

Kryteria diagnostyczne dla bólu ośrodkowego są następujące (wg IASP): obecne objawy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego potwierdzone laboratoryjnie, ból obejmuje znaczną część ciała (np. połowę), bodziec zewnętrzny nasila ból, brak związku z zaburzeniami ruchowymi i psychicznymi. Klinicznymi postaciami bólu ośrodkowego są: ból poudarowy, ból w padaczkę, w chorobie Parkinsona, w stwardnieniu rozsianym, w jamistości, w guzach i po urazach rdzenia.

Zarówno ból neuropatyczny obwodowy, jak i ośrodkowy, są zwykle przewlekłe i bardzo odporne na leczenie, bardziej ból neuropatyczny niż ośrodkowy. Ostre bóle albo poddają się leczeniu, albo samoistnie ustępują wraz z przyczyną, albo też przechodzą w ból przewlekły, który uważany jest obecnie przez wielu klinicystów za oddzielną chorobę.

Ból neurogeny może być ostry lub przewlekły. Ból przewlekły jest zjawiskiem dość powszechnym. Badania epidemiologiczne w Izraelu i krajach europejskich szacują występowanie bólu przewlekłego w populacji na 19%, ale

rozpiętość wynosi 10–30%. W Polsce każdego roku 34 miliony ludzi cierpi z powodu bólu, z tego 7 milionów ma ból nawracający, przewlekły, z tego 43% ma bóle kręgosłupa, 30% — bóle reumatyczne, a 3% — ból neuropatyczny (dane Polskiego Towarzystwa Badania Bólu).

Ból neurogeny w odróżnieniu od bólu receptorowego jest trudny w leczeniu i wciąż pozostaje dużym wyzwaniem dla medycyny.

Bolesna polineuropatia cukrzycowa

Jan Kochanowski

Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Polineuropatia jest częstym powikłaniem cukrzycy. Wyniki badań epidemiologicznych nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, jak często występuje polineuropatia ani jak często występują jej różne odmiany.

Stosunkowo precyzyjne dane z 2005 roku pochodzące ze Stanów Zjednoczonych wskazują, że 20,8 miliona obywateli cierpi z powodu cukrzycy, co stanowi około 7% populacji. Widać wyraźny wzrost zachorowań na tę chorobę na przestrzeni 25 lat, bowiem w 1980 roku w Stanach Zjednoczonych na cukrzycę chorowało zaledwie 5,8 miliona osób. W 2005 roku stwierdzano cukrzycę u 176 500 młodych osób poniżej 20. rż. Jeśli do tej grupy doda się pacjentów z nietolerancją glukozy, których liczbę ocenia się na 16 milionów, a badania oceniające prognozy zachorowań wskazują, że 41 mln Amerykanów jest w okresie zagrożenia cukrzycą, to skala problemu nie budzi wątpliwości.

W oparciu o dane amerykańskie ocenia się, że z powodu polineuropatii cukrzycowej cierpi około 66% pacjentów. Uwzględniając podział na cukrzycę typu 1 i 2, odsetek pacjentów z polineuropatią cukrzycową ma się odpowiednio jak 54% i 45%.

Natomiast wyraźne objawy związane z polineuropatią obserwuje się odpowiednio u 15% i 13% chorych. Rozpiętość danych dotyczących postaci bólowej jest stosunkowo duża. Ocenia się, że około 20% chorych na cukrzycę ma objawy bólowe, ale tylko 6% pacjentów z cukrzycą typu 1 i 1–2% z cukrzycą typu 2 ma objawy ostrego bólu. Wcześniejsze prace sugerowały, że ostrym bólem dotkniętych jest 10–20% chorych na cukrzycę.

Postać bólowa neuropatii jest stosunkowo częsta. Ocenia się, że w Stanach Zjednoczonych występuje ona u około 600 000–3,6 mln chorych.

Definicja neuropatii cukrzycowej pochodzi z 1997 roku. Polineuropatią cukrzycową określamy występowanie objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych dysfunkcji obwodowego układu nerwowego u pacjenta z cukrzycą, po wykluczeniu innych możliwych przyczyn. Ta definicja uczuła nas na fakt, że u pewnej grupy chorych z cukrzycą może występować polineuropatia o innej przyczynie niż cukrzyca.

Jest wiele podziałów polineuropatii cukrzycowej. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne, w zależności od nasilenia, dzieli ją na cztery grupy. Pierwsza oznaczona symbolem N0 to polineuropatia bez obiektywnych objawów neuropatii, druga — N1 to polineuropatia objawowa, podzielona na dwie podgrupy — N1a — w której nie stwierdza się objawów w badaniu przedmiotowym i podmioto-

wym, natomiast występują nieprawidłowości w badaniach dodatkowych, i N1b, w której nieprawidłowości obserwuje się zarówno w badaniu przedmiotowym, jak i dodatkowych.

Grupa N2 to neuropatia objawowa z dwoma podgrupami. W podgrupie N2a nieprawidłowości stwierdza się w badaniu podmiotowym, przedmiotowym i dodatkowych, w N2b — dodatkowo stwierdza się osłabienie zgięcia grzbietowego stopy, natomiast ostatnia grupa N3 to polineuropatia powodująca niesprawność. Zacytowany podział jest rzadko spotykany w polskim piśmiennictwie. Jest jeszcze wiele innych podziałów.

Ból neuropatyczny w cukrzycy występuje w ostrej polineuropatii czuciowej (postać bólowa), która może przyjmować postać neuropatii włókien cienkich (tzw. insulinowe zapalenie nerwów) oraz neuropatii włókien grubych. W obu postaciach podstawowym objawem jest ból, zwykle ciągły, piekący, poza tym dyskomfort stóp, przeczulica, uczucie kłucia. Rzadziej pacjenci określają objawy jako swędzenie, uczucie rwania lub porównują je do bólu zębów. Najczęściej określają dolegliwości bólowe jako pobolewania.

Natężenie bólu jest średnie, czasami średnio ostre. Bóle nasilają się zwykle nocą. Często towarzyszy im utrata masy ciała oraz zaburzenia erekcji. Uważa się, że główną przyczyną tej postaci polineuropatii cukrzycowej jest zła kontrola glikemii. Jest to jednak postać odwracalna polineuropatii i po stabilizacji glikemii w ciągu około roku objawy wycofują się. Zwraca uwagę fakt, że zaburzenia czucia są minimalne, a odchylenia w badaniach elektrofizjologicznych w tej postaci polineuropatii bolesnej są niewielkie.

Odrębnym zjawiskiem są objawy współlistniejące z bólem neuropatycznym. Są one na tyle ważne, że bez ich uwzględnienia trudno o właściwy efekt terapeutyczny. Do najważniejszych należy zaliczyć: zaburzenia snu, uczucie ogólnego osłabienia, lęk, depresję, a także owrzodzenia stóp. Również znamiennie często obserwuje się retinopatię oraz nefropatię.

Diagnostyka kliniczna bólu neuropatycznego opiera się na ocenie jego intensywności, czasu trwania oraz jego charakterystycznych objawach. W następnej kolejności należy zróżnicować, czy ból jest wynikiem uszkodzenia nerwów obwodowych, korzeni oraz czy objawy występują symetrycznie.

Do oceny nasilenia dolegliwości służy wiele skal. Do najczęściej stosowanych należą: skala bólu neuropatycznego (służy do oceny skuteczności leczenia), kwestionariusz bólu neuropatycznego (służy także do oceny leczenia), skala wizualno-analogowa (do oceny subiektywnej poprawy), kwestionariusz bólu Mc Gila, skale Likerta i wiele innych.

W leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu polineuropatii cukrzycowej trzeba pamiętać o dwóch zasadach. Po pierwsze należy kontrolować prawidłowy przebieg leczenia cukrzycy. Niektóre postaci bolesnej polineuropatii poprawiają się po uzyskaniu prawidłowego poziomu cukru. W przebiegu nieprawidłowo leczonej cukrzycy, a także w początkowym jej okresie, gwałtowna stabilizacja poziomu cukru może objawiać się przemijającym bólem neuropatycznym.

Leczenie bólu neuropatycznego w cukrzycy jest stosunkowo trudne i wymaga stosowania właściwych leków. Wiele badań potwierdza, że w leczeniu bólu neuropatycznego nie zawsze kierowano się właściwymi zasadami. Badanie przeprowadzone u 56 686 pacjentów z bolesną polineuropatią, wśród których 6000 pacjentów miało

stwierdzaną bolesną polineuropatię cukrzycową. W blisko 54% przypadków ból leczony był krótko działającymi i długo działającymi opioidami, blisko 40% pacjentów bez efektu leczonych było niesteroidowymi lekami przeciwpalnymi. Benzodiazepiny stosowano u ponad 20% chorych, a leki przeciwdepresyjne (inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny) u blisko 14%. Badania wskazują, że najrzadziej stosuje się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. W innych badaniach wykazano, że blisko 25% pacjentów nie jest w ogóle leczonych.

Ważnym elementem leczenia bólu neuropatycznego w przebiegu polineuropatii u chorych na cukrzycę jest stosowanie właściwych leków, skutecznie eliminujących ból. Pamiętać należy, że nieleczony ból jest zjawiskiem dynamicznym, a powstające w tym czasie zmiany zarówno czynnościowe, jak i strukturalne nasilają przewodnictwo bólowe.

Sposób leczenia zarówno postaci ostrej bolesnej neuropatii cukrzycowej, jak i przewlekłej jest najczęściej efektem wieloletnich doświadczeń. Chociaż poszczególne zalecenia towarzystw różnią się między sobą, to ogólne zasady pozostają niezmiennie. W wielu przypadkach niezachowanie właściwej kolejności etapów postępowania terapeutycznego oraz stosowanie zbyt niskich dawek leków może sprawiać, że leczenie jest nieskuteczne.

W leczeniu postaci bolesnej polineuropatii cukrzycowej, według wskazań opublikowanych przez Klinikę Mayo, stosowane leki można podzielić na cztery grupy w zależności od liczby i jakości badań, które potwierdzają ich skuteczność.

Pierwsza to leki preferowane, do których zaliczamy pregabalinę (przez FDA dopuszczona do leczenia neuralgii popółpaścowej i cukrzycowej), duloksetynę, oksykodon CR oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Grupa druga to leki sprawdzone, do której zaliczono gabapentynę (przez FDA dopuszczoną do leczenia neuralgii popółpaścowej), karbamazepinę (przez FDA dopuszczona do leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego), tramadol i wenlafaksynę ER. Trzecia grupa to leki działające miejscowo: kapsaicyna oraz lidokaina. Grupa czwarta to inne leki, o skuteczności których są pojedyncze doniesienia. W tej grupie wymieniono: bupropion, citalopram, metadon, paroksetynę, fenytoinę, topiramát. Jeśli prześledzić wskazania rekomendowane przez polskie towarzystwa, to nie różnią się one w sposób istotny. Za leki rekomendowane uznano amitrypylinę, karbamazepinę, pregabalinę oraz gabapentynę. Za leki drugiego wyboru uznano lamotryginę, kwas walproinowy, topiramát (przez FDA uznany za niedziałający w bólu neuropatycznym), tramadol oraz leki z grupy SSRI.

W leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu polineuropatii cukrzycowej, jak wspominałem powyżej, ważne są dawki leków. Dla przykładu przytoczę kilka z grupy leków przeciwdrgawkowych. Karbamazepina powinna być stosowana w dawce 400–1800 mg, pregabalina — 300–600 mg, gabapentyna — 900–3600 mg, okskarbazepina — 600–2400 mg, a lamotrygina — 25–600 mg. Zbyt niskie dawki leków mogą być nie tylko nieskuteczne, zabierają również nadzieję pacjentowi na możliwość skutecznego leczenia bólu neuropatycznego.

Na zakończenie należy wspomnieć o skuteczności i właściwej politerapii. Jest ona wskazana, ponieważ wyraźnie poprawia skuteczność leczenia. Jednym z takich przykładów, popartym badaniami klinicznymi, może być łączenie gabapentyny i morfiny.