

# Ból neuropatyczny – nowe mechanizmy działania starych leków

## Neuropathic pain: new mechanisms of action of old drugs

Zbigniew Żylicz

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Rzeszowski, Polska

### Streszczenie

Ból neuropatyczny występuje u około 7–10% ogólnej populacji i u około 30% chorych na nowotwory, spowodowany jest uszkodzeniem lub chorobą elementów układu nerwowego. Ból neuropatyczny może być skutkiem ucisku na nerw lub inną strukturę układu nerwowego. Najczęściej ból neuropatyczny wiąże się z sensytyzacją i zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym, którego struktury stają się tak wrażliwe na sygnały bólowe z obwodu, że ich aktywacja jest trwała i niezależna od zmian pierwotnych. W ostatnich latach coraz częściej ból neuropatyczny wiązany jest z aktywacją mechanizmów immunologicznych i receptorów Toll-like należących do systemu wrodzonej odporności, które są hamowane przez wiele leków. Leczenie bólu neuropatycznego, o ile jest to możliwe, polega na odbarczeniu nerwu lub na farmakologicznym łagodzeniu pobudzenia ośrodków nerwowych. Najbardziej przydatne są gabapentynoidy, które hamują transport jonów wapnia przez błony komórkowe. Leki przeciwdepresyjne z grupy SNRI, takie jak duloksetyna czy wenlafaksyna, wykazują także udokumentowane działanie w bólu neuropatycznym podobnie jak trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, te ostatnie cechują jednak znaczne działania niepożądane. W niektórych rodzajach bólu neuropatycznego korzystne efekty wykazuje 8% kapsaicyna i 5% lidokaina w plastrach, toksyna botulinowa i niektóre opioidy, nadal jednak brakuje kontrolowanych badań klinicznych. Opisanie roli receptorów Toll-like w patomechanizmie bólu neuropatycznego stanowi przełom i daje nadzieję na opracowanie nowych, skuteczniejszych metod leczenia

Słowa kluczowe: ból neuropatyczny, sensytyzacja OUN, receptory *Toll-like*, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, gabapentyna, pregabalina, opioidy

Przedrukowano za zgodą z: Palliative Medicine Practice 2019; 13 (3): 129–133

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Żylicz Z., Neuropathic pain: new mechanisms of action of old drugs.

Palliat. Med. Pract. 2019, tom 13, nr 3: 123–128. Należy cytować wersję pierwotną.

### Wstęp

Ból przewlekły występuje często lub w sposób ciągły przez okres kilku miesięcy, w ogólnej populacji jedna na pięć osób cierpi z powodu przewlekłego bólu [1]. Ze względu na patomechanizm, ból przewlekły można podzielić na ból zapalny i ból neuropatyczny (NP, *neuropathic pain*), chociaż w praktyce klinicznej stwierdza się często ból o etiologii mieszanej. Ból neuropatyczny jest spowodowany uszkodzeniem albo chorobą somato-sensorycznego układu nerwowego [2]. Na podstawie systematycznego przeglądu badań, współczynnik chorobowości dla NP w populacji

ogólnej określono na 6,9–10% [3], co oznacza, że niemal połowa osób doświadczająca przewlekłego bólu, cierpi na NP. U chorych na nowotwory częstość występowania NP, na podstawie przeglądu 29 badań, wynosi 31,2% [4], może być jednak wyższa, ponieważ w tej grupie pacjentów często stwierdza się ból mieszany, zarówno zapalny, jak i neuropatyczny [5].

Ból neuropatyczny w czystej postaci jest trudny do leczenia, ponieważ jego przyczyny są złożone i niejednokrotnie bardzo różne. Obecnie nie jest i prawdopodobnie również w przyszłości nie będzie dostępny jeden skuteczny lek w terapii wszystkich rodzajów NP, jednak wiele leków

jest stosowanych w różnych rodzajach NP. Do skutecznego leczenia NP niezbędna jest znajomość często złożonego patomechanizmu, a także różnicowanie objawów bólowych.

## Patomechanizm bólu neuropatycznego

Określenie NP dotyczy wielu zespołów bólowych, których wspólną cechą stanowi uszkodzenie nerwu lub rdzenia kręgowego, rzadziej ośrodków mózgowych. To uszkodzenie może być odwracalne, jak w przypadku neuropatii uciskowych we wczesnej fazie, ale może być trwałe i nieodwracalne, jak na przykład po przecięciu nerwu podczas zabiegu chirurgicznego. Nerwy i rdzeń kręgowy mogą być uszkodzone substancjami toksycznymi (np. chemioterapia), promieniowaniem jonizującym (np. radioterapia), zapaleniem nerwu (np. infekcja wirusem *varicella zoster*). Dodatkowo, nerw może ulec uszkodzeniu poprzez zmiany metabolizmu (np. w cukrzycy) i wiele innych czynników, z których nie wszystkie zostały do tej pory poznane. Badania nad patomechanizmem NP są trudne, gdyż modele zwierzęce (np. zaciśnięcie nerwu kulszowego u szczurów) nie w pełni odzwierciedlają patologię u człowieka [6], a także prawdopodobnie zwierzęta nie doświadczają zaburzeń emocjonalnych na skutek zabiegu. Dostępne są również inne modele zwierzęce uszkodzenia nerwu, ale trudność polega na przełożeniu danych doświadczalnych na patomechanizm i odczuwanie NP przez człowieka.

Proces powstawania NP można podzielić na trzy fazy. Faza pierwsza to uszkodzenie, faza druga to próba regeneracji nerwu [6], faza trzecia to wtórne zmiany w OUN nazywane ogólnie sensytyzacją ośrodkową [7]. Po uszkodzeniu nerwu albo innej struktury nerwowej, dochodzi do rozwoju martwicy i zaniku zarówno części dystalnej, jak i proksymalnej uszkodzonych aksonów. W ośrodkach rdzenia kręgowego i mózgu dochodzi do odpowiedzi troficznej, między innymi zwiększenia ekspresji genów i syntezy czynników wzrostowych nerwów (neurotrofin), w tym czynnika wzrostu nerwów (NGF, *nerve growth factor*) [7]. Neurotrofiny i ich prekursorzy są odpowiedzialne za regenerację aksonów, które, jeżeli jest to możliwe, wrastają w istniejące osłonki nerwów. Jednocześnie neurotrofiny, między innymi NGF, aktywują makrofagi i komórki mikrogleju i stanowią element procesu zapalenia neurogennego [8], który jest odpowiedzialny za utrwalenie, czyli chronifikację bólu [9].

Najczęściej dochodzi do skutecznej regeneracji nerwu, a objawy hiperalgezji i drętwienia ustępują po kilku miesiącach, w zależności od długości aksonu. Regeneracja najdłuższych nerwów w stopie może być znacząco dłuższa, w porównaniu z nerwem skórny na tułowiu przeciętego przez chirurga, na przykład podczas przeprowadzania operacji jamy brzusznej. Jeżeli dochodzi do całkowitej regeneracji nerwu, proces zapalenia neurogennego stopniowo ustępuje. W niektórych przypadkach proces regeneracji może być niecałkowity albo zaburzony, na przykład w cuk-

rzycy [6], co sprzyja chronifikacji bólu i utrzymywaniu się zapalenia neurogennego. Co więcej, proces ten może się rozszerzać i być coraz bardziej intensywny. Jeżeli aksony nie są w stanie wrosnąć w istniejące osłonki nerwowe albo na swojej drodze napotykają przeszkody, takie jak blizna lub koniec nerwu jest amputowany, aksony rosną chaotycznie w postaci niewielkiego guzka – nerwiaka (*neuroma*), który jest bardzo wrażliwy na uraz mechaniczny i może być przyczyną nasilonego bólu [10, 11].

W ostatnich latach zwrócono uwagę na rolę receptorów *Toll-like* [12] znajdujących się na powierzchni komórek mikrogleju w rdzeniu kręgowym. U człowieka stwierdzono 10 różnych rodzajów tych receptorów i jedynie niektóre (najbardziej znane to TLR-2 i TLR-4) związane są z chronifikacją bólu, w tym NP [13–15]. Receptory te stanowią bardzo istotny element systemu odporności wrodzonej (*innate immunity*), przy czym w organizmie człowieka szybko reagują na zmiany w środowisku wewnętrznym i zewnętrznym. Po infekcji na przykład bakteriami tyfusu, do OUN wysyłane są sygnały z flory jelitowej poprzez lipopolisacharydy (LPS) pochodzenia bakteryjnego, które ulegają wiązaniu z receptorami i powodują kaskadę reakcji polegającą na produkcji cytokin zapalnych [16], które są odpowiedzialne za zneutralizowanie i usunięcie z organizmu bakterii (zapalenie neurogenne). W niektórych warunkach, na przykład przy zaburzeniach mikrobiomu w jelicie grubym, dochodzi do ciągłej stymulacji receptorów *Toll-like* [17]. Tego rodzaju procesy odpowiedzialne są, po latach, za niemal wszystkie choroby neurodegeneracyjne [18–20], depresję psychiczną [21], rozwój tolerancji i hiperalgezji wywołanej opioidami [22].

Receptory *Toll-like* są interesujące również dlatego, że reagują z różnymi lekami. Metabolit morfiny, morfino-3-glukuronid, reaguje z TLR-4 i powoduje wzmocnienie produkcji cytokin prozapalnych, co z kolei wywołuje działanie pronocyceptywne (osłabienie analgezji) [23, 24]. Powyższe może wyjaśnić rozwój hiperalgezji indukowanej opioidami, w tym przypadku wywołanej podaniem morfiny. Receptory *Toll-like* reagują także z innymi opioidami, takimi jak fentanyl [25], co wyjaśnia krótkotrwały efekt leku w terapii NP [26] i zmniejszenie jego skuteczności z upływem czasu na skutek aktywacji zapalenia neurogennego i działania przeciwanalgetycznego [27]. Receptory *Toll-like* reagują także z naloksonem (zarówno lewo-, jak i prawoskrętnym), co prowadzi do zahamowania rozwoju zapalenia neurogennego [28]. Jest to istotne, ponieważ (+) nalokson, który jest nieaktywny, jako antagonistą opioidowy, okazał się skuteczny w leczeniu NP u zwierząt [15]. Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne hamują aktywację receptorów *Toll-like* [29], co może wyjaśniać ich działanie przeciwbólne w NP.

Innym receptorem, który odgrywa istotną rolę w rozwoju sensytyzacji i hiperalgezji jest receptor glutaminowy NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) [30]. Receptor ten, a właściwie kanał jonowy, reaguje na połączenie z kwasem glutaminowym

uwolnieniem jonu magnezu, który kanał blokuje. Niedobór magnezu powoduje „otwarcie”, czyli uaktywnienie kanału jonowego, podczas kiedy siarczan magnezu podany drogą parenteralną jest skutecznym, choć w mniejszym stopniu niż ketamina, inhibitorem receptora NMDA [31]. Efekty podania ketaminy są prawdopodobnie również związane z interakcją z receptorami *Toll-like* [32].

Zahamowanie sensytyzacji OUN powoduje hamowanie kanałów wapniowych po podaniu gabapentyny i pregabaliny (gabapentynoidy), które zmniejszają wrażliwość rogów tylnych rdzenia kręgowego poprzez kilka mechanizmów [33]. Leki z tej grupy hamują transport wapnia i blokują uwalnianie pronocyceptywnych neurotransmiterów poprzez zahamowanie podjednostki  $\alpha 2\delta-1$  i aktywują wychwyty glutaminianu przez białka transporterów aminokwasów pobudzających [34]. Inne mechanizmy działania gabapentynoidów obejmują wpływ na sferę emocji, istotną dla odczuwania bólu, dlatego pregabalina coraz częściej wykorzystywana jest w psychiatrii [35]. W medycynie paliatywnej gabapentynoidy stosowane są także w leczeniu objawów, takich jak: kaszel, zespół niespokojnych nóg, świąd i czkawka, których wystąpienie jest skutkiem sensytyzacji OUN [36].

## Rozpoznanie bólu neuropatycznego

Kliniczne rozpoznanie NP ustala się na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego. Chory cierpiący na NP może odczuwać spontanicznie bóle kłujące, przeszywające, „ból jak po impulsie elektrycznym”, drętwienie, strzelanie, rwanie i palenie. Pacjent może używać innych słów i opisu bólu niż podane powyżej. Liczne kwestionariusze mogą być pomocne w ustaleniu rozpoznania NP [37], jednak ich stosowanie jest pracochłonne i używane są częściej w badaniach naukowych niż w praktyce klinicznej, kiedy zwłaszcza w kontekście długotrwałego leczenia bólu, bardziej przydatne są skale oceny natężenia bólu [15].

W badaniu przedmiotowym najważniejszą rolę odgrywa badanie czucia powierzchownego na skórze, którego zaburzenia określane są jako dyzestezje. Czucie może być osłabione (hipoestezja) lub chory może być nadwrażliwy, nie tylko na impulsy naturalnie bolesne (hiperalgezja), ale także na dotknięcie wacikiem lub opuszką palca (allodynia). Badanie przeprowadza się specjalnymi, tępymi igłami lub rozgiętym spinaczem biurowym, a także wacikiem. Ważne jest ustalenie, czy obserwowane zmiany dotyczą obszaru zaopatrywanego przez jeden nerw czy korzeń nerwowy (dermatom). W pierwszym przypadku hiperalgezja (test tępymi igłami) w obszarze jednego nerwu będzie sugerowała zajęcie lub ucisk nerwu na obwodzie. Jeżeli obszar hiperalgezji będzie się pokrywał z dermatomem, sugerowane jest uszkodzenie na poziomie segmentu rdzenia kręgowego i korzenia nerwowego. W takim przypadku wskazane jest wykonanie badania obrazowego, na przykład MRI kręgosłupa. Ból spowodowany uciskiem na nerw można sprowokować uci-

skiem lub palpacją okolicy przebiegu nerwu, co niekiedy wywołuje promieniowanie bólu wzdłuż uciśniętego nerwu. Lekarz leczący powinien także dokonać dokładnego opisu zjawiska bólowego wraz z oceną natężenia bólu w skali *Numeric Rating Scale* (NRS) [15], odczuwanego zarówno spontanicznie, jak i po stymulacji, co odgrywa istotną rolę w późniejszej ocenie skuteczności leczenia.

## Leczenie bólu neuropatycznego

Najprostsze jest leczenie neuropatii nieutrwalonych spowodowanych uciskiem na nerw. Bardzo ważne jest odbarczenie nerwu poprzez wykonanie zabiegu chirurgicznego. Leczenie farmakologiczne często obejmuje stosowanie kortykosteroidów (najczęściej podawany jest deksametazon drogą doustną lub parenteralną), które wykazują działanie przeciwzapalne i przeciwobrzękowe, przydatne także w terapii podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego i ucisku na rdzeń kręgowy. W przypadku ucisku guza na strukturę nerwową (np. splot nerwowy) kortykosteroidy można stosować w połączeniu z radioterapią albo chemioterapią. W praktyce opieki paliatywnej często występuje nasilony ból spowodowany uciskiem pojedynczego nerwu o krawędź kostną, ścięgno lub uwięźnięcie nerwu w bardzo napiętym mięśniu – najlepiej zastosować wówczas miejscowe ostrzykiwanie nerwu mieszaniną metylprednizolonu i bupiwakiny [38].

Niestety, większość chorych odczuwających NP zgłasza się do lekarza późno z nieodwracalnymi zmianami, celem leczenia jest wówczas ograniczenie sensytyzacji OUN. Dotychczas sądzono, że w leczeniu NP skuteczne są leki wpływające na zwrotny wychwyty monoamin, a także blokujące kanały sodowe. Obecnie nie jest jasne, czy rzeczywiście wymienione mechanizmy są najważniejsze, gdyż okazało się, że trójcykliczne leki przeciwdepresyjne mogą oddziaływać przez receptory *Toll-like*, a leki przeciwdepresyjne hamujące zwrotny wychwyty serotoniny (SSRI) są nieskuteczne w leczeniu NP.

Skuteczność trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (TCA) jest wystarczająco ustalona [39]. Mechanizm działania tej grupy leków nie został dokładnie poznany, powodują jednak wiele działań niepożądanych, które u pacjentów z zaawansowaną chorobą i u osób starszych mogą być bardzo uciążliwe. Za działania niepożądane odpowiedzialny jest głównie efekt cholinolityczny, który nie jest niezbędny dla uzyskania efektu przeciwbólowego. Liczba chorych wymagających leczenia, aby u jednego pacjenta uzyskać przynajmniej 50% zmniejszenia natężenia bólu (NNT, *number needed to treat*) wynosi 3,6 (3,0–4,4) [39]. Amitryptylina jest najbardziej znanym lekiem, ale powoduje także wiele działań niepożądanych. Pod tym względem znacznie lepiej tolerowane są, niestety trudno dostępne w Polsce, imipramina i nortryptylina. Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne należy podawać zwykle raz dziennie przed snem, zaczynając od małych dawek, nie należy nagle przerywać leczenia.

Jak już wspomniano, TCA hamują aktywność receptorów *Toll-like* i być może ten mechanizm jest odpowiedzialny za efekty przeciwbólowe w NP. Ponieważ receptory *Toll-like* nie są stereospecyficzne, prawoskrętne enancjomery leków mogą wykazywać efekt hamujący na receptory *Toll-like*, jednocześnie posiadają inny profil działań niepożądanych [28]. Obecnie brak wiedzy, jaką rolę odgrywa mechanizm hamowania zapalenia neurogennego w skuteczności tej grupy leków.

Nowsze leki przeciwdepresyjne, o podobnym jak TCA mechanizmie działania, to duloksetyna i wenlafaksyna (SNRI). Leki te powodują znacznie mniej działań niepożądanych, w porównaniu z TCA. Dla tej grupy leków NNT wynosi 6,4 (5,2–8,4). Działania niepożądane obejmują nudności, wymioty i zaparcia stolca, a także wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Leki należy podawać w mniejszych dawkach u chorych z niewydolnością wątroby i niewydolnością serca, a także nie łączyć z tramadolem, z powodu ryzyka wywołania zespołu serotoninowego [40].

Obecnie najczęściej stosowane są gabapentynoidy: gabapentyna i pregabalina, które hamują kanały wapniowe i przyczyniają się do zmniejszenia sensytyzacji OUN. Leki te są zwykle dobrze tolerowane, a działania niepożądane zwykle o niewielkim nasileniu. Chociaż NNT dla gabapentyny wynosi 6,3 (5,0–8,4), a dla pregabaliny 7,7 (6,5–9,4) [39], leki zalicza się do najbardziej skutecznych w leczeniu NP.

Plastry zawierające 5-procentową lidokainę, która hamuje kanały sodowe, stosowane są miejscowo, jeżeli ból jest ograniczony do niewielkiej powierzchni skóry. Do tej pory nie ustalono NNT [39], ale działania niepożądane są bardzo niewielkie, lek nie jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami serca. Niestety, leki antyarytmiczne podawane drogą doustną okazały się mało skuteczne i obciążone poważnymi działaniami niepożądanymi. Innym leczeniem miejscowym jest 8-procentowa kapsaicyna stosowana w plastrach, która hamuje receptory waniloidowe typu 1 (TRPV1) w skórze. NNT wynosi 10,6 (7,4–19) [39], jednak do tej pory przeprowadzono zbyt mało kontrolowanych badań klinicznych, aby jednoznacznie ustalić skuteczność leczenia [39]. Lek jest bardzo drogi i dość trudny w stosowaniu. Bezpieczne leczenie jest możliwe w specjalistycznych poradniach leczenia bólu, w których pracują przeszkoleni w tym zakresie lekarze i pielęgniarki. Kapsaicyna podana w tym stężeniu, przy kontakcie z rogówką oka, może spowodować ślepotę [41].

Innym miejscowo działającym lekiem, o wysokiej skuteczności, NNT 1,9 (1,5–2,4) [39] jest toksyna botulinowa typu A. Po wstrzyknięciu w okolicę bolesną hamuje wyrzut acetylocholino i zmniejsza aktywność mięśni poprzecznie prążkowanych. Lek jest bardzo przydatny w leczeniu uwięźnięcia nerwu w bardzo napiętym mięśniu, na przykład w neuropatii uciskowej nerwu potylicznego większego, powodującej silne, napadowe bóle głowy [38].

Stosowanie opioidów w leczeniu NP jest dość kontrowersyjne, zwłaszcza w bólu pochodzenia nienowotworowego [42]. Z jednej strony NNT dla opioidów jest dość niskie 4,3 (3,4–5,8) [39], jednak podczas leczenia obserwuje się więcej działań niepożądanych i stosunkowo szybki rozwój tolerancji, w porównaniu z leczeniem innych rodzajów bólu [42]. Najlepsze wyniki uzyskiwane są w leczeniu bólu o charakterze mieszanym zapalnym i neuropatycznym [43]. Z drugiej strony, tradycyjnie uważa się, że niektóre opioidy posiadają specyficzne własności korzystne w leczeniu NP. Przykładowo metadon posiada dodatkowe działanie przeciwbólowe poprzez zahamowanie receptora NMDA przez prawoskrętny izomer D-metadonu [44], jednak w kontrolowanych badaniach klinicznych większa skuteczność metadonu w leczeniu NP nie została potwierdzona [45].

Innym opioidem o „specjalnych” własnościach w leczeniu NP jest buprenorfina, najczęściej stosowana w plastrach [46], która wykazuje działania podobne do leków miejscowo znieczulających, czyli blokowanie kanałów sodowych [47], jednak brakuje dowodów klinicznych na takie działanie leku. W dziesięciu kontrolowanych badaniach nie wykazano skuteczniejszego efektu analgetycznego buprenorfiny w NP [48]. Buprenorfinę najczęściej stosuje się w połączeniu z gabapentyną lub pregabalina, można ją podawać u chorych z niewydolnością nerek. Opioidem o „specjalnych” własnościach w NP jest tramadol [49], „słaby” opioid o złożonym mechanizmie działania przeciwbólowego. Dla tramadolu NNT wynosi 4,7 (3,6–6,7) [39], podczas kiedy dla innych „silnych” opioidów jest on niższy, jednak liczba dowodów na skuteczność tramadolu w leczeniu NP jest ograniczona [49].

Tradycyjnie, w leczeniu NP stosowane są inne leki, które w świetle uzyskanych dowodów klinicznych, uzyskały jedynie ograniczone rekomendacje [39]. Niestety, tapentadol do tej pory nie okazał się przełomem; pomimo obiecujących wyników niektórych badań [50], dostępnych jest zbyt mało niezależnych danych klinicznych potwierdzających skuteczność tapentadolu w leczeniu NP. Inne niż gabapentynoidy leki przeciwdrgawkowe nie znajdują szerszego zastosowania w leczeniu bólu neuropatycznego. Karbamazepina stosowana jest jedynie w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego z powodu licznych działań niepożądanych i interakcji z innymi lekami [51]. Pochodna karbamazepiny – okskarbazepina jest lekiem mniej toksycznym, ale dowody na jej skuteczność są także ograniczone [52]. Ketamina, inhibitor receptorów NMDA, tradycyjnie od wielu lat stosowana w leczeniu bólu u chorych na nowotwory, w tym NP, w badaniach kontrolowanych porównujących lek podawany drogą doustną z placebo, okazała się nieskuteczna [53].

## Podsumowanie

Utrwalony NP jest trudny do leczenia, a jego patomechanizm jest bardzo różnorodny i nadal słabo poznany.



W wielu przypadkach silnego NP wskazane jest łączenie różnych leków. Typowym dla leczenia NP jest metoda „prób i błędów”, kiedy u jednego pacjenta leki zmieniane są wielokrotnie, co negatywnie wpływa na psychikę chorego, a także na zaufanie do lekarzy leczących. Wielu chorych samodzielnie używa innych leków, które potencjalnie mogą okazać się szkodliwe.

Na podstawie coraz lepszej znajomości patomechanizmu NP można oczekiwać w najbliższej przyszłości nowych, bardziej skutecznych leków. Coraz większe znaczenie receptorów *Toll-like* w patomechanizmie NP posiada jeszcze inne aspekty. Leki, które okazały się skuteczne w leczeniu NP, takie jak amitryptylina, być może działają w zupełnie inny sposób niż dotychczas sądzono. Ponieważ receptory *Toll-like* nie są stereo-wybiórcze, a większość leków podawanych chorym to mieszaniny enancjomerów (racematy), warto rozważyć, czy enancjomery, które zawsze uważano za nieaktywne, nie są odpowiedzialne za działanie farmakologiczne [14, 15], przynajmniej u zwierząt doświadczalnych, co otwiera zupełnie nowe możliwości badań nad nowymi lekami.

### Piśmiennictwo

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006; 10(4): 287–333, doi: [10.1016/j.ejpain.2005.06.009](https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009), indexed in Pubmed: [16095934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16095934/).
- Jensen T, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011; 152(10): 2204–2205, doi: [10.1016/j.pain.2011.06.017](https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.06.017).
- van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014; 155(4): 654–662, doi: [10.1016/j.pain.2013.11.013](https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.013), indexed in Pubmed: [24291734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24291734/).
- Roberto A, Deandrea S, Greco MT, et al. Prevalence of Neuropathic Pain in Cancer Patients: Pooled Estimates From a Systematic Review of Published Literature and Results From a Survey Conducted in 50 Italian Palliative Care Centers. *J Pain Symptom Manage*. 2016; 51(6): 1091–1102.e4, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2015.12.336](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.336), indexed in Pubmed: [27017920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27017920/).
- Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth*. 2013; 111(1): 105–111, doi: [10.1093/bja/aet208](https://doi.org/10.1093/bja/aet208), indexed in Pubmed: [23794652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23794652/).
- Scheib J, Höke A. Advances in peripheral nerve regeneration. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9(12): 668–676, doi: [10.1038/nrneurol.2013.227](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.227), indexed in Pubmed: [24217518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24217518/).
- Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009; 10(9): 895–926, doi: [10.1016/j.jpain.2009.06.012](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012), indexed in Pubmed: [19712899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19712899/).
- Williams KS, Killebrew DA, Clary GP, et al. Differential regulation of macrophage phenotype by mature and pro-nerve growth factor. *J Neuroimmunol*. 2015; 285: 76–93, doi: [10.1016/j.jneuroim.2015.05.016](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.05.016), indexed in Pubmed: [26198923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26198923/).
- DeLeo JA, Yezierski RP. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain*. 2001; 90(1-2): 1–6, doi: [10.1016/s0304-3959\(00\)00490-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(00)00490-5), indexed in Pubmed: [11166964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11166964/).
- Singson RD, Feldman F, Slipman CW, et al. Postamputation neuromas and other symptomatic stump abnormalities: detection with CT. *Radiology*. 1987; 162(3): 743–745, doi: [10.1148/radiology.162.3.3809488](https://doi.org/10.1148/radiology.162.3.3809488), indexed in Pubmed: [3809488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3809488/).
- Salemis NS. Traumatic neuroma as a rare cause of intractable neuropathic breast pain following cancer surgery: Management and review of the literature. *Intractable Rare Dis Res*. 2018; 7(3): 185–190, doi: [10.5582/irdr.2018.01041](https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01041), indexed in Pubmed: [30181939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30181939/).
- De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine*. 2015; 74(2): 181–189, doi: [10.1016/j.cyto.2015.02.025](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.02.025), indexed in Pubmed: [25846205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25846205/).
- Jurga AM, Rojewska E, Piotrowska A, et al. Blockade of Toll-Like Receptors (TLR2, TLR4) Attenuates Pain and Potentiates Buprenorphine Analgesia in a Rat Neuropathic Pain Model. *Neural Plast*. 2016; 2016: 5238730, doi: [10.1155/2016/5238730](https://doi.org/10.1155/2016/5238730), indexed in Pubmed: [26962463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26962463/).
- Lewis SS, Loram LC, Hutchinson MR, et al. (+)-naloxone, an opioid-inactive toll-like receptor 4 signaling inhibitor, reverses multiple models of chronic neuropathic pain in rats. *J Pain*. 2012; 13(5): 498–506, doi: [10.1016/j.jpain.2012.02.005](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.02.005), indexed in Pubmed: [22520687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22520687/).
- Hutchinson MR, Zhang Y, Brown K, et al. Non-stereoselective reversal of neuropathic pain by naloxone and naltrexone: involvement of toll-like receptor 4 (TLR4). *Eur J Neurosci*. 2008; 28(1): 20–29, doi: [10.1111/j.1460-9568.2008.06321.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06321.x), indexed in Pubmed: [18662331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18662331/).
- Harrison NA, Brydon L, Walker C, et al. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biol Psychiatry*. 2009; 66(5): 407–414, doi: [10.1016/j.biopsych.2009.03.015](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.03.015), indexed in Pubmed: [19423079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19423079/).
- Moresco EM, LaVine D, Beutler B. Toll-like receptors. *Curr Biol*. 2011; 21(13): R488–R493, doi: [10.1016/j.cub.2011.05.039](https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.05.039), indexed in Pubmed: [21741580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741580/).
- Velasquez-Manoff M. Gut microbiome: the peacekeepers. *Nature*. 2015; 518(7540): S3–11, doi: [10.1038/518S3a](https://doi.org/10.1038/518S3a), indexed in Pubmed: [25715278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25715278/).
- Doorn KJ, Moors T, Drukarch B, et al. Microglial phenotypes and toll-like receptor 2 in the substantia nigra and hippocampus of incidental Lewy body disease cases and Parkinson's disease patients. *Acta Neuropathol Commun*. 2014; 2: 90, doi: [10.1186/s40478-014-0090-1](https://doi.org/10.1186/s40478-014-0090-1), indexed in Pubmed: [25099483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25099483/).
- Fitzpatrick JMK, Downer EJ. Toll-like receptor signalling as a cannabinoid target in Multiple Sclerosis. *Neuropharmacology*. 2017; 113(Pt B): 618–626, doi: [10.1016/j.neuropharm.2016.04.009](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.04.009), indexed in Pubmed: [27079840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27079840/).
- Rich T, Zhao F, Cruciani RA, et al. Association of fatigue and depression with circulating levels of proinflammatory cytokines and epidermal growth factor receptor ligands: a correlative study of a placebo-controlled fatigue trial. *Cancer Manag Res*. 2017; 9: 1–10, doi: [10.2147/CMAR.S115835](https://doi.org/10.2147/CMAR.S115835), indexed in Pubmed: [28203105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28203105/).
- Grace P, Maier S, Watkins L. Opioid-Induced Central Immune Signaling: Implications for Opioid Analgesia. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015; 55(4): 475–489, doi: [10.1111/head.12552](https://doi.org/10.1111/head.12552).
- Due MR, Piekarz AD, Wilson N, et al. Neuroexcitatory effects of morphine-3-glucuronide are dependent on Toll-like receptor 4 signaling. *J Neuroinflammation*. 2012; 9: 200, doi: [10.1186/1742-2094-9-200](https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-200), indexed in Pubmed: [22898544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22898544/).
- Lewis SS, Hutchinson MR, Rezvani N, et al. Evidence that intrathecal morphine-3-glucuronide may cause pain enhancement via toll-like receptor 4/MD-2 and interleukin-1beta. *Neuroscience*. 2010; 165(2):

- 569–583, doi: [10.1016/j.neuroscience.2009.10.011](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.10.011), indexed in Pubmed: [19833175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19833175/).
25. Hutchinson MR, Zhang Y, Shridhar M, et al. Evidence that opioids may have toll-like receptor 4 and MD-2 effects. *Brain Behav Immun*. 2010; 24(1): 83–95, doi: [10.1016/j.bbi.2009.08.004](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.08.004), indexed in Pubmed: [19679181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19679181/).
  26. DelleMijn PL, Vanneste JA. Randomised double-blind active-placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet*. 1997; 349(9054): 753–758, doi: [10.1016/S0140-6736\(96\)09024-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09024-1), indexed in Pubmed: [9074573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9074573/).
  27. Bleeker CP, Bremer RC, Dongelmans DA, et al. Inefficacy of high-dose transdermal fentanyl in a patient with neuropathic pain, a case report. *Eur J Pain*. 2001; 5(3): 325–9; discussion 329, doi: [10.1053/eujp.2000.0220](https://doi.org/10.1053/eujp.2000.0220), indexed in Pubmed: [11558988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11558988/).
  28. Wang X, Zhang Y, Peng Y, et al. Pharmacological characterization of the opioid inactive isomers (+)-naltrexone and (+)-naloxone as antagonists of toll-like receptor 4. *Br J Pharmacol*. 2016; 173(5): 856–869, doi: [10.1111/bph.13394](https://doi.org/10.1111/bph.13394), indexed in Pubmed: [26603732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26603732/).
  29. Hutchinson MR, Loram LC, Zhang Y, et al. Evidence that tricyclic small molecules may possess toll-like receptor and myeloid differentiation protein 2 activity. *Neuroscience*. 2010; 168(2): 551–563, doi: [10.1016/j.neuroscience.2010.03.067](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.03.067), indexed in Pubmed: [20381591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20381591/).
  30. Suarez-Roca H, Silva JA, Arcaya JL, et al. Role of mu-opioid and NMDA receptors in the development and maintenance of repeated swim stress-induced thermal hyperalgesia. *Behav Brain Res*. 2006; 167(2): 205–211, doi: [10.1016/j.bbr.2005.09.006](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.09.006), indexed in Pubmed: [16214233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16214233/).
  31. Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, et al. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain*. 1996; 64(2): 283–291, doi: [10.1016/0304-3959\(95\)00113-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00113-1), indexed in Pubmed: [8740606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8740606/).
  32. Mei XP, Zhou Y, Wang W, et al. Ketamine depresses toll-like receptor 3 signaling in spinal microglia in a rat model of neuropathic pain. *Neurosignals*. 2011; 19(1): 44–53, doi: [10.1159/000324293](https://doi.org/10.1159/000324293), indexed in Pubmed: [21389680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21389680/).
  33. Chincholkar M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2018; 120(6): 1315–1334, doi: [10.1016/j.bja.2018.02.066](https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.02.066), indexed in Pubmed: [29793598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29793598/).
  34. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol*. 2006; 6(1): 108–113, doi: [10.1016/j.coph.2005.11.003](https://doi.org/10.1016/j.coph.2005.11.003), indexed in Pubmed: [16376147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16376147/).
  35. Berlin RK, Butler PM, Perloff MD. Gabapentin Therapy in Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015; 17(5), doi: [10.4088/PCC.15r01821](https://doi.org/10.4088/PCC.15r01821), indexed in Pubmed: [26835178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26835178/).
  36. Żylicz Z, Krajnik, M., : The effect of gabapentin and pregabalin on symptoms other than pain and seizures. A review of the evidence. *Adv Pall Med*. 2008; 4: 179–184.
  37. Loblaw DA, Perry J, Chambers A, et al. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol*. 2005; 23(9): 2028–2037, doi: [10.1200/JCO.2005.00.067](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.067), indexed in Pubmed: [15774794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15774794/).
  38. Żylicz Z. Diagnosis and treatment of nerve entrapment neuropathies in Palliative Medicine. *Ból*. 2018; 19(1): 37–41, doi: [10.5604/01.3001.0012.5930](https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.5930).
  39. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2019; 175(1-2): 46–50, doi: [10.1016/j.neurol.2018.08.005](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.08.005), indexed in Pubmed: [30318260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318260/).
  40. Park SH, Wackernah RC, Stimmel GL. Serotonin syndrome: is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants? *J Pharm Pract*. 2014; 27(1): 71–78, doi: [10.1177/0897190013504957](https://doi.org/10.1177/0897190013504957), indexed in Pubmed: [24153222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24153222/).
  41. van Nooten F, Treur M, Pantiri K, et al. Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2017; 39(4): 787–803.e18, doi: [10.1016/j.clinthera.2017.02.010](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.02.010), indexed in Pubmed: [28365034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365034/).
  42. Suchorzewski M, Wujtewicz M. Opioidy w leczeniu bólu neuropatycznego. *Medycyna Paliatywna w Praktyce*. 2007; 1(2): 49–53.
  43. Bechakra M, Moerdijk F, van Rosmalen J, et al. Opioid responsiveness of nociceptive versus mixed pain in clinical cancer patients. *Eur J Cancer*. 2018; 105: 79–87, doi: [10.1016/j.ejca.2018.09.036](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.09.036), indexed in Pubmed: [30439627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30439627/).
  44. Davis AM, Inturrisi CE. d-Methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate-induced hyperalgesia. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999; 289(2): 1048–1053, indexed in Pubmed: [10215686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10215686/).
  45. McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Methadone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 5: CD012499, doi: [10.1002/14651858.CD012499.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012499.pub2), indexed in Pubmed: [28514508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28514508/).
  46. Induru RR, Davis MP. Buprenorphine for neuropathic pain—targeting hyperalgesia. *Am J Hosp Palliat Care*. 2009; 26(6): 470–473, doi: [10.1177/1049909109341868](https://doi.org/10.1177/1049909109341868), indexed in Pubmed: [19666890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19666890/).
  47. Butler S. Buprenorphine—Clinically useful but often misunderstood. *Scand J Pain*. 2013; 4(3): 148–152, doi: [10.1016/j.sj-pain.2013.05.004](https://doi.org/10.1016/j.sj-pain.2013.05.004), indexed in Pubmed: [29913911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29913911/).
  48. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Buprenorphine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(9): CD011603, doi: [10.1002/14651858.CD011603.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011603.pub2), indexed in Pubmed: [26421677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26421677/).
  49. Duehmkne RM, Derry S, Wiffen PJ, et al. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 6: CD003726, doi: [10.1002/14651858.CD003726.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003726.pub4), indexed in Pubmed: [28616956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28616956/).
  50. Galiè E, Villani V, Terrenato I, et al. Tapentadol in neuropathic pain cancer patients: a prospective open label study. *Neurol Sci*. 2017; 38(10): 1747–1752, doi: [10.1007/s10072-017-3035-1](https://doi.org/10.1007/s10072-017-3035-1), indexed in Pubmed: [28699105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28699105/).
  51. Yang Mi, Zhou M, He Li, et al. Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(1): CD004029, doi: [10.1002/14651858.CD004029.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004029.pub3), indexed in Pubmed: [21249658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21249658/).
  52. Zhou M, Chen N, He Li, et al. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017, doi: [10.1002/14651858.cd007963.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd007963.pub3).
  53. Fallon MT, Wilcock A, Kelly CA, et al. Oral Ketamine vs Placebo in Patients With Cancer-Related Neuropathic Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4(6): 870–872, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.0131](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0131), indexed in Pubmed: [29621378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29621378/).