

Jarosław Woron

Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1, Centrum Urazowe Medycyny Ratunkowej i Katastrof, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

Pregabalina i duloksetyna w leczeniu bólu neuropatycznego – dlaczego stosowanie leków *off-label* jest zgodne ze standardami postępowania i aktualną wiedzą medyczną

Pregabalin and duloxetine in the treatment of neuropathic pain – why the use of off-label drugs is consistent with the standards of management and current medical knowledge

Streszczenie

Ból neuropatyczny to rozpoznawanie objawowe. Przyczyna bólu neuropatycznego może być znana, najczęściej jest nią infekcja lub uraz, jednak bardzo często przyczyna jest nieznaną. Ból neuropatyczny charakteryzuje się zmienioną reaktywnością neuronów na wielu poziomach układu nerwowego – od obwodowych włókien nerwowych aż do kory mózgowej. Wybór poszczególnych leków powinien wynikać z obrazu klinicznego choroby, lokalizacji i natężenia bólu, a także uwzględniać choroby współistniejące oraz inne leki stosowane przez pacjenta. Znaczna część leków wykorzystywanych w terapii bólu neuropatycznego stosowanych jest *off-label*, dlatego istotne jest uświadomienie pacjentowi roli leków przeciwpadaczkowych i przeciwdepresyjnych w jego leczeniu.

Słowa kluczowe

ból neuropatyczny, farmakoterapia, stosowanie *off-label*

Abstract

Neuropathic pain is a symptomatic diagnosis. The cause of neuropathic pain may be known and is usually an infection or injury. However, its cause is very often unknown in neuropathic pain. Neuropathic pain is characterised by altered reactivity of neurons at many levels of the nervous system – from peripheral nerve fibres to the cerebral cortex. The choice of individual drugs should result from both the clinical picture of the disease, the location and intensity of pain, comorbidities and other drugs used by the patient.

A significant proportion of drugs used in the treatment of neuropathic pain is used off-label; hence, it is important to make the patient aware of the role of antiepileptic and antidepressant drugs in the treatment of neuropathic pain.

Key words

neuropathic pain, pharmacotherapy, *off-label* use

Według najnowszej definicji zaproponowanej przez ekspertów i zaakceptowanej przez Komitet ds. Taksonomii *International Association for the Study of Pain* (IASP) ból neuropatyczny to ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą somatosensorycznej części układu nerwowego.

Ból neuropatyczny to rozpoznawanie objawowe. Przyczyna bólu neuropatycznego może być znana, najczęściej jest nią infekcja lub uraz, jednak bardzo często przyczyna jest nieznana. Ból może dotyczyć ośrodkowego układu nerwowego (ośrodkowy ból neuropatyczny) lub obwodowego układu nerwowego (obwodowy ból neuropatyczny). Ból neuropatyczny może występować samodzielnie lub łącznie z bólem receptorowym i/lub bólem psychogennym, jako jedna ze składowych tzw. bólu mieszanego. Najczęstsze zespoły obwodowego bólu neuropatycznego to:

- neuropatia cukrzycowa,
- neuralgia popółpaścowa,
- neuralgia trójdzielna,
- ból fantomowy,
- przetrwały ból pooperacyjny,
- ZWBM (zespół wielobjawowego bólu miejscowego),
- ból neuropatyczny w przebiegu choroby nowotworowej,
- ból neuropatyczny w przebiegu zakażenia HIV.

Badania epidemiologiczne dotyczące bólu neuropatycznego są trudne do przeprowadzenia ze względu na złożony, subiektywny charakter bólu, różnorodność objawów w poszczególnych zespołach bólowych i brak jednolitych klinicznie standardów jego rozpoznawania [1–6].

Większość ostatnich badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Europie wskazuje, że ból neuropatyczny występuje u 6–8% populacji. W niektórych jednostkach chorobowych częstość występowania bólu o charakterze neuropatycznym jest dużo wyższa. Przykładowo w cukrzycy w chwili rozpoznania ból neuropatyczny występuje już u 8% chorych, a w zaawansowanym okresie choroby pojawia się nawet u 30–60% pacjentów. Pacjenci z bólem neuropatycznym w odróżnieniu od chorych z bólem receptorowym mają zwykle wyższy stopień natężenia bólu, znacząco niższą jakość życia, stosują więcej leków przeciwbólowych, zgłaszają mniejszą ulgę w dolegliwościach oraz zdecydowanie większą częstość objawów niepożądanych. Około 50% chorych, u których zastosowano właściwe leczenie, uzyskuje zadowalającą, ale zwykle tylko częściową (30–50%) ulgę w dolegliwościach. U wielu chorych

z bólem neuropatycznym stosowane są leki o niedowodnionej skuteczności, takie jak paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [1, 7–10]. Ból neuropatyczny charakteryzuje się zmienioną reaktywnością neuronów na wielu poziomach układu nerwowego – od obwodowych włókien nerwowych aż do kory mózgowej. Uszkodzenie nerwu obwodowego generuje informację, która jest przekazywana wzdłuż włókna nerwowego do ciała macierzystego neuronu w zwoju rdzeniowym (DRG). Dochodzi tam do aktywacji ekspresji genowych i produkcji drobin białkowych, które są transportowane śródaksonalnie do miejsca uszkodzenia, co prowadzi do powstawania nerwiaka. Część tych drobin pozostaje w centralnej części komórki w zwoju DRG, a część układa się na przebiegu włókna nerwowego. Drobiny te są opornymi na tetrodotoksynę kanałami sodowymi. W wyniku ekspresji genowych dochodzi również do zmian dotyczących innych kanałów jonowych, takich jak kanały potasowe i wapniowe, oraz do tworzenia nowych receptorów adrenergicznych α_2 . Nowo powstałe receptory stają się źródłem samoistnych pobudzeń, mają również zdolność transdukcji, czyli zamiany każdego rodzaju bodźca (mechanicznego, termicznego, chemicznego) na impuls elektryczny. Dodatkowo są one wrażliwe na działanie amin katecholowych. Następstwem tych zmian jest powstanie bólu samoistnego i napadowego. Ta spontaniczna aktywność dotyczy nie tylko uszkodzonych neuronów, lecz także obszarów pierwotnie nieuszkodzonych. Najprawdopodobniej dochodzi do tego w wyniku ekspozycji na mediatory zapalenia uwalniane z komórek Schwanna i komórek układu immunologicznego. Uszkodzenie nerwu prowadzi także do powstania patologicznych połączeń pomiędzy różnymi rodzajami włókien nerwowych, tzw. efaps. Zmiany te są jedną z przyczyn pojawienia się allodynii (w następstwie połączenia włókien przewodzących dotyk z włóknami przewodzącymi czucie bólu – dotyk generuje wrażenia bólowe).

W powstawaniu bólu neuropatycznego obok strukturalnego uszkodzenia nerwu dużą rolę odgrywa również proces zapalny. W miejscu uszkodzenia nerwu dochodzi do uwalniania z tkanek i naczyń takich substancji, jak: bradykinina (BK), serotonina (5-HT), jony wodorowe, prostanoidy, cytokiny i wolne rodniki [11–14]. W efekcie następuje napływ komórek układu immunologicznego, przesięk surowicy i obniżenie progu pobudliwości zakończeń nerwowych nerwów unerwiających pnie nerwowe. Procesy zapalne mogą doprowadzić do powstania

bólu neuropatycznego nawet bez strukturalnego uszkodzenia nerwu. W ostatnich latach podkreślana jest również rola pobudzenia komórek gleju, komórek układu immunologicznego i zwiększonego uwalniania prozapalnych cytokin w powstawaniu przewlekłych zespołów bólowych zarówno po uszkodzeniu rdzenia kręgowego, jak i nerwów obwodowych. Opisana reakcja immunologiczna przebiega na wielu poziomach.

Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za nasilenie doznań bólowych po uszkodzeniu struktur układu nerwowego i rozszerzanie się obszaru odczuwania bólu oraz jego przewlekły charakter jest powstanie nadwrażliwości neuronów rdzenia kręgowego i wyższych pięter ośrodkowego układu nerwowego, zwane ośrodkową sensytyzacją. Ważną rolę w regulacji uwalniania neurotransmiterów odgrywają regulowane napięciem kanały wapniowe. Zaobserwowano zwiększoną produkcję podjednostek $\alpha 2\sigma 1$ kanałów wapniowych po urazie nerwu, a gabapentyna/pregabalina, której mechanizm działania wynika z interakcji z tą podjednostką, skutecznie redukuje nadwrażliwość neuronów DRG oraz zmniejsza uwalnianie neurotransmiterów w synapsach rogów tylnych rdzenia kręgowego. W bólu neuropatycznym dochodzi również do zahamowania wszystkich zstępujących mechanizmów kontroli bólu (opiodowego, noradrenergicznego, serotonergicznego, cholinergicznego, GABA-ergicznego, kannabinoidowego i adenozyiny) [1, 7, 11].

Standardy leczenia bólu neuropatycznego wskazują na konieczność indywidualizacji terapii.

Zgodnie z zaleceniami w leczeniu bólu neuropatycznego mogą być stosowane:

- leki przeciwdepresyjne (leki trójpierścieniowe, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – SNRI),
- leki przeciwdrgawkowe (karbamazepina, okskarbazepina, lamotrygina, topiramát, pregabalina, gabapentyna, mirogabalina, kwas walproinowy),
- analgetyki opiodowe (tramadol, tapentadol, oksykodon, buprenorfina, morfina, metadon),
- leki tropikalne (5% lidokaina, 8% kapsaicyna),
- antagoniści receptora NMDA (ketamina, dekstrometorfan, amantadyna, memantyna),
- toksyna botulinowa.

Wybór poszczególnych leków powinien wynikać z obrazu klinicznego choroby, lokalizacji i natężenia bólu, a także uwzględniać choroby współistniejące oraz inne leki stosowane przez pacjenta. W tabeli 1 przedstawiono klasyfikację leków rekomendowanych w leczeniu bólu neuropatycznego z podziałem na leki i metody postępowania stosowane w pierwszej i drugiej linii terapii w najczęściej występujących zespołach bólu neuropatycznego [12–20]. Skuteczność leków stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego jest skorelowana z zastosowaną dawką. W tabeli 2 zebrano informacje dotyczące dawek początkowych, zasad ich zwiększania oraz

Tabela 1. Klasyfikacja leków rekomendowanych w leczeniu bólu neuropatycznego

Etiologia	Leki pierwszego wyboru	Leki drugiego wyboru
neuropatia cukrzycowa	duloksetyna pregabalina gabapentyna amitryptylina, dezipramina, nortryptylina wenlafaksyna ER	opiodowe leki przeciwbólne z III stopnia drabiny analgetycznej tramadol
neuralgia popółpaścowa	pregabalina gabapentyna duloksetyna amitryptylina, dezipramina, nortryptylina lidokaina TTS	kapsaicyna opiodowe leki przeciwbólne z III stopnia drabiny analgetycznej tramadol
neuralgia nerwu trójdzielnego	karbamazepina okskarbazepina gabapentyna pregabalina lamotrygina baklofen	chirurgiczne odbarczenie konfliktu naczyniowo-nerwowego termolezja zwoju Gassera <i>gamma knife</i>
ból centralny	pregabalina duloksetyna amitryptylina, dezipramina, nortryptylina	lamotrygina opiodowe leki przeciwbólne z III stopnia drabiny analgetycznej tramadol kannabinoidy (dotyczy stwardnienia rozsianego)

Tabela 2. Informacje dotyczące dawkowania leków w terapii bólu neuropatycznego

Lek	Dawka początkowa	Zwiększanie dawki	Dawka maksymalna	Środki ostrożności, jakie należy zachować podczas stosowania leku
amitryptylina	25 mg na noc	25 mg co 3–7 dni	150 mg	znaczny efekt antycholinergiczny leku, nie stosować u pacjentów z chorobami układu krążenia, jaskrą i rozrostem gruczołu krokowego
duloksetyna	30 mg	60 mg (dawkę można zwiększyć po tygodniu stosowania)	120 mg w 2 dawkach podzielonych	nie stosować u pacjentów z jaskrą i rozrostem gruczołu krokowego
wenlafaksyna	37,5 mg raz lub 2 razy na dobę	75 mg tygodniowo	225 mg (uwaga: wenlafaksyna jest SNRI tylko w zakresie dawek dobowych 150–225 mg)	konieczna korekta dawki u pacjentów z niewydolnością nerek
pregabalina	50 mg 3 razy na dobę lub 75 mg 2 razy na dobę	300 mg w ciągu 3–7 dni	600 mg na dobę podzielone na 2–3 dawki	zachować ostrożność przy niewydolności nerek
gabapentyna	100–300 mg na noc lub 100–300 mg 3 razy na dobę	100–300 mg co 1–7 dni	3600 mg w 3–4 dawkach podzielonych	dawkę należy zmniejszyć przy upośledzonej funkcji nerek
lidokaina TTS	maksymalnie 3 TTS maksymalnie przez 12 godzin na dobę	zwykle nie ma konieczności zwiększania dawki	maksymalnie 3 TTS przez 12–18 godzin na dobę	możliwe miejscowe reakcje nadwrażliwości
tramadol	50 mg raz lub 2 razy na dobę	50–100 mg co 3–7 dni	400 mg na dobę w dawkach podzielonych (u pacjentów powyżej 75. roku życia dawka maksymalna wynosi 300 mg)	ostrożnie stosować w niewydolności nerek
opioidy z III stopnia drabiny analgetycznej (tapentadol, morfina, oksykodon, metadon)	10–15 mg morfiny co 4 godziny lub innych opioidów w dawkach ekwianalgetycznych	po ustaleniu dawki terapeutycznej należy dokonać konwersji na formę doustną o kontrolowanym uwalnianiu	nie ma dawki maksymalnej	możliwe zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego, konieczna profilaktyka przeciwzaparciowa

dawek zalecanych w leczeniu bólu neuropatycznego.

W praktyce klinicznej problem zaczyna się w sytuacji, gdy lekarz zgodnie z aktualną wiedzą medyczną zaleca jako koanalgetyki leki przeciwdepresyjne i/lub przeciwpadaczkowe, które w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) nie mają wpisanego wprost wskazania do stosowania w bólu neuropatycznym. Pacjenci wnikliwie czytający ulotki

dołączone do leków nierzadko mają wątpliwości i zgłaszają się do lekarza z pytaniami, dlatego mają przyjmować leki wskazane w padaczkę lub depresję, skoro nie ustalono u nich takiego rozpoznania. Warto pamiętać, że w związku z postępowaniem naukowym coraz więcej leków jest stosowanych *off-label*, co nie oznacza, że nie istnieją wskazania do ich podania. Każdy lekarz ma obowiązek postępować zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, a ChPL

jest tylko jednym z jej elementów. Co więcej, bez leków stosowanych *off-label* nie ma możliwości skutecznego i zgodnego z aktualnymi zaleceniami postępowania w bólu neuropatycznym. Pacjent przed przepisaniem leków stosowanych w bólu neuropatycznym powinien otrzymać od lekarza wyczerpujące informacje na temat wybranej farmakoterapii, gdyż jak udowodniono w licznych badaniach, taka rozmowa poprawia dyscyplinę w stosowaniu leków. Warto także zwrócić uwagę, że pregabalina, gabapentyna czy mirogabalina z uwagi na swój mechanizm działania są jednymi z najskuteczniejszych leków i najbardziej wybiórczych w stosunku do podjednostki $\alpha_2\sigma$ kanału wapniowego. To wapń powoduje aktywację czynnościową ognisk ekstopowych w neuronach i aktywację fali czynnościowej, czego konsekwencją są dolegliwości bólowe. Co więcej, leki te poprzez hamowanie napływu jonów wapnia do ośrodkowego układu nerwowego przy udziale receptora NMDA zmniejszają hiperalgezę i stabilizują funkcję komórek nerwowych. Podobnie jak u pacjentów z padaczką nie powinno być zatem jakichkolwiek wątpliwości co do racjonalności stosowania pregabaliny, gabapentyny i mirogabaliny u pacjentów z bólem neuropatycznym.

Podobnie leki z grupy SNRI (duloksetyna, wenlafaksyna, milnacipran) wykazują korzystny wpływ u pacjentów z bólem neuropatycznym. W zstępujących szlakach kontroli bólu przekąźnikami, które odpowiadają za efekt analgetyczny, są noradrenalina i serotonina. Dlatego u pacjentów z bólem bez objawów depresji wymienione leki mają wskazania kliniczne do stosowania, zgodne z aktualną wiedzą medyczną. Noradrenalina, której wychwyty zwrotny zostaje przez leki zahamowany, ma zdolność do łączenia się z receptorami układu noradrenergicznego, które są obecne m.in. w części presynaptycznej, czego skutkiem jest wystąpienie hiperpolaryzacji i zahamowanie wydzielania mediatorów probólowych. Efekt ten jest niezależny od działania przeciwdepresyjnego tych leków. W tabeli 3 zebrano

Tabela 3. Działanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

- działanie w drogach zstępujących modulujących ból na poziomie rdzeniowym i nadrženiowym poprzez wzrost synaptycznego stężenia noradrenaliny (NA) i serotoniny (5-HT)
- hamowanie aktywności neuronalnych kanałów sodowych
- hamowanie aktywności receptora NMDA
- zmniejszenie aktywności TNF- α , prostaglandyny E2 (PGE2)
- nasilenie aktywności hamującej GABA

działania leków z grupy SNRI, z których wynika ich efekt terapeutyczny w bólu neuropatycznym.

Należy przypomnieć, że u pacjentów z bólem neuropatycznym i z fibromialgią przeciwwskazane są inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Serotonina w części obwodowej wywołuje efekt pronocyceptywny, który może także wystąpić w przypadku uszkodzenia neuronów. Leki z grupy SSRI mogą zmienić fenotyp bólu, co więcej – mogą indukować dolegliwości bólowe.

Piśmiennictwo

1. American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management; American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology* 2010; 112: 810-833.
2. Attal N, Bennet D, Treede RD. Neuropathic pain update: from basic mechanisms to clinical management. In: Tracey I (ed.). *Pain 2012 – Refresher Courses 14th World Congress on Pain*. IASP Press, Seattle 2012: 85-110.
3. Attal N, Cruccu G, Baron R i wsp. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113-1123.
4. Bennett MI, Attal N, Backonja MM i wsp. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007; 127: 199-203.
5. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N i wsp. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136: 380-387.
6. Chaparro LE, Wiffen P, Moore RA i wsp. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD008943.
7. Chetty S, Baalbergen E, Bhigjee AI i wsp. South African Expert Panel: Clinical practice guidelines for management of neuropathic pain: expert panel recommendations for South Africa. *S Afr Med J* 2012; 102: 312-325.
8. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J i wsp. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (suppl): S3-S14.
9. Fallon MT, Laird BJ. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: an EPCRC opioid guideline project. *Palliat Med* 2011; 25: 597-603.
10. Haanpää M, Attal N, Backonja M i wsp. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011; 152: 14-27.
11. Hansson P, Haanpää M. Diagnostic work-up of neuropathic pain: computing, using questionnaires or examining the patient? *Eur J Pain* 2007; 11: 367-369.
12. Langley PC. The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 463-480.
13. Malec-Milewska M, Woron J. *Kompendium leczenia bólu*. Wyd. III poprawione. Medical Education, Warszawa 2017.
14. Meradante S, Porzio G, Ferrera P i wsp. Tapentadol in cancer pain management: a prospective open-label study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1775-1779.

15. Smith BH, Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16: 191-198.
16. Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J i wsp. Diagnosis and management of neuropathic pain: Review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society – Part one. *Neurol Neurochir Pol* 2014; 48: 262-271.
17. Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J i wsp. 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. *Neurol Neurochir Pol* 2014; 48: 323-435.
18. Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E i wsp. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? *Pain* 2013; 154: 690-699.
19. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN i wsp. Redefinition of neuropathic pain and a grading system for clinical use: consensus statement on clinical and research diagnostic criteria. *Neurology* 2008; 70: 1630-1635.
20. Wordliczek J, Dobrogowski J. *Leczenie bólu*. PZWL, Warszawa 2017.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Jarosław Woron
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Śniadeckich 10
31-531 Krakow
e-mail: j.woron@medi-pharm.pl;
farmakologiawpraktyce@woron.eu