

**„Nie pozwól by ból działał Ci na nerwy
– wyzwania diagnostyczne
i terapeutyczne bólu neuropatycznego**



Małgorzata Malec-Milewska

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii CMKP, Warszawa



WARSZAWA 27.02.2020

Ból neuropatyczny to ból powstały w wyniku bezpośredniego uszkodzenia lub choroby dotyczącej somatosensorycznego układu nerwowego

IASP, 2011



- BN to rozpoznanie objawowe
- Dotyka: **7-10%** populacji
- Zapadalność i chorobowość wg. baz danych epidemiologicznych oceniana jest na: **8,2/1000/rok**
- Skuteczność terapeutyczna: **40-60%**. Sukces to już: 30-50% ulga w bólu
- Przyczyna BN może być znana (**infekcja, uraz**), lub nieznana
- Może wystąpić w następstwie lub choroby **obwodowego lub ośrodkowego UN**
- Może współistnieć z bólem receptorowym i psychogennym jako komponent neuropatyczny bólu mieszanego (**prawie 60 % chorych z bólem przewlekłym doświadcza cech bólu neuropatycznego tj.: pieczenia, drętwienia, mrowienia**)

Rice ASC i wsp: Pain and the global burden of disease. PAIN, 2016, 157, 791–796

Colloca L i wsp: Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers. 2017 March 29. doi:10.1038/nrd

Rozpoznawanie bólu neuropatycznego – rekomendacje

BN jest rozpoznaniem, które może być postawione przez lekarza na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego i jego związku z uszkodzeniem lub chorobą UN. Zaleca się określanie stopnia prawdopodobieństwa rozpoznania bólu neuropatycznego.

W przypadku znanego czynnika etiologicznego bólu rozpoznanie powinno je określać, np.:

- **cukrzycowy ból neuropatyczny**
- **popółpaścowy ból neuropatyczny**
- **poudarowy ból neuropatyczny**
- **pourazowy rdzeniowy ból neuropatyczny**

Pewne rozpoznanie bólu neuropatycznego nie zawsze jest możliwe i odpowiedzi na poniższe pytania pozwalają na poprawne określenie stopnia pewności rozpoznania:

1. Czy ból ma odrębną neuroanatomiczną lokalizację?
2. Czy wywiad pacjenta sugeruje obecność uszkodzenia struktur obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego?
3. Czy którekolwiek z powyższych ustaleń poparte jest przynajmniej jednym testem, potwierdzającym ból neuropatyczny?
4. Czy występują zaburzenia przewodnictwa nerwowego?

Jeśli odpowiedzi na wszystkie pytania są pozytywne możemy postawić rozpoznanie **definitywnego bólu neuropatycznego**.

Ból staje się prawdopodobnym, jeśli pozytywnej odpowiedzi na pytania 1 i 2 towarzyszy też pozytywna odpowiedź na pytanie 3 lub 4

Jeżeli pozytywna odpowiedź dotyczy tylko pytania 1 i 2- **ból neuropatyczny jest możliwy**.

Kliniczna ocena chorego z bólem neuropatycznym

Na początek proszę dokładnie opisać swój problem ...

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

Szczegółowy wywiad na temat czasu trwania i charakterystyki bólu (natężenie, zmienność w czasie, sposób odczuwania – pieczenie/ palenie itd.), jego zależności od innych czynników, występowania objawów towarzyszących, reakcji na zastosowane leczenie.



Ból neuropatyczny – charakter bólu

Ból neuropatyczny nie zawsze jest postrzegany jako „ból”



pieczenie



mrowienie,



kłucie igłami



rażenie
prądem



marznięcie

Kliniczna ocena chorego z bólem neuropatycznym

Kolejnym etapem jest badanie przedmiotowe, ogólne i neurologiczne, zogniskowane na ocenie czucia i jego zaburzeń

Przedmiotem badania powinno być czucie:

- dotyku
- bólu (kłucie)
- temperatury (ciepła i zimna)
- wibracji

Badanie powinno być przeprowadzone w miejscu, gdzie dolegliwości są najsilniejsze i dla porównania po stronie przeciwnej.

Badanie to ma zidentyfikować obecność **objawów negatywnych (utrata funkcji)** oraz **pozytywnych (np. hiperalgezja, alodynia)** dla jednego lub kilku rodzajów czucia powstałych najprawdopodobniej w wyniku uszkodzenia lub choroby somato-sensorycznej części układu nerwowego

Ból neuropatyczny

Uszkodzenie układu nerwowego

Objawy pozytywne (+++)
*wywołane przez narastającą
aktywność ukł. nerwowego*

ból samoistny

alodynia

hiperalgezia

dysestezje

parestezje

Objawy negatywne (- - -)
*wywołane przez zaburzenie
funkcji struktur nerwowych*

hipoestezja

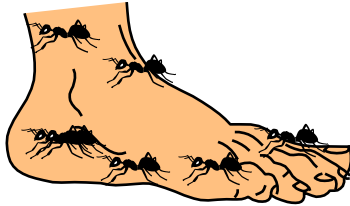
hipoalgezia

hiperpatia

anaesthesia dolorosa

zaburzenia czucia i ból

Objawy pozytywne i negatywne



Skale przesiewowe do oceny bólu neuropatycznego

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

Aparaturowa ocena bólu zalecana jest jedynie w przypadkach wątpliwych i w ośrodkach mających odpowiednie doświadczenie (badania przewodnictwa nerwowego, potencjały wywołane, badanie śródskórnej gęstości włókien nerwowych, badania obrazowe OUN).

*Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stępień A, Krajnik M, Leppert W, Woron J, Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Janecki M, Adamczyk A, Malec- Milewska M: [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.*

Table 2. Patients with or without neuropathic pain according to the individual neuropathic pain scales

Neuropathic pain scale	Patients with neuropathic pain	Patients without neuropathic pain
DN4	47 (78.5% of all the patients)	15 (24.2% of all the patients)
PainDETECT	34 (54.8% of all the patients)	38 (45.2% of all the patients)
NPQ	43 (70.5% of all the patients)	24 (29.5% of all the patients)
LANSS	30 (48.4% of all the patients)	32 (51.6% of all the patients)

Bisaga W., Dorazil M., Dobrogowski J., Wordliczek J.: A comparison of the usefulness of selected neuropathic pain scales in patients with chronic pain syndromes: a short communication. Adv. Palliat. Med., 2010, 9 (4), 117-122.

DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions)

Składa się z 7 pozycji dotyczących obecności objawów bólu:

- pieczenia
- bolesnego uczucia zimna
- bólu elektryzującego
- mrowienia
- kłucia
- drętwienia
- swędzenia

Obecność 4 lub więcej z wymienionych objawów, poparta 4 odpowiedziami twierdzącymi, kwalifikuje pacjenta do rozpoznania bólu neuropatycznego.

i trzech związanych z badaniem fizykalnym:

- osłabienia czucia dotyku
- osłabienia czucia przy nakłuciu
- bólu wywoływanego lub nasilającego się podczas dotykania pędzelkiem

KWESTIONARIUSZ DN4

Wywiad od pacjenta

Pytanie 1: Czy ból charakteryzuje się jedną lub kilkoma cechami podanymi poniżej?

	Tak	Nie
1 - Pieczenie		
2 – Bolesne uczucie zimna		
3 – Wrażenie przechodzenia prądu elektrycznego		

Pytanie 2: Czy ból jest związany z jednym lub kilkoma objawami wymienionymi poniżej, występującymi na tym samym obszarze?

	Tak	Nie
4 - Mrowienie		
5 - Kłucie		
6 - Drętwienie		
7 - Swędzenie		

Badanie pacjenta

Pytanie 3: Czy ból jest zlokalizowany w obszarze, w którym badanie wykazuje:

	Tak	Nie
8 – Osłabienie czucia dotyku		
9 – Osłabienie czucia przy kłuciu		

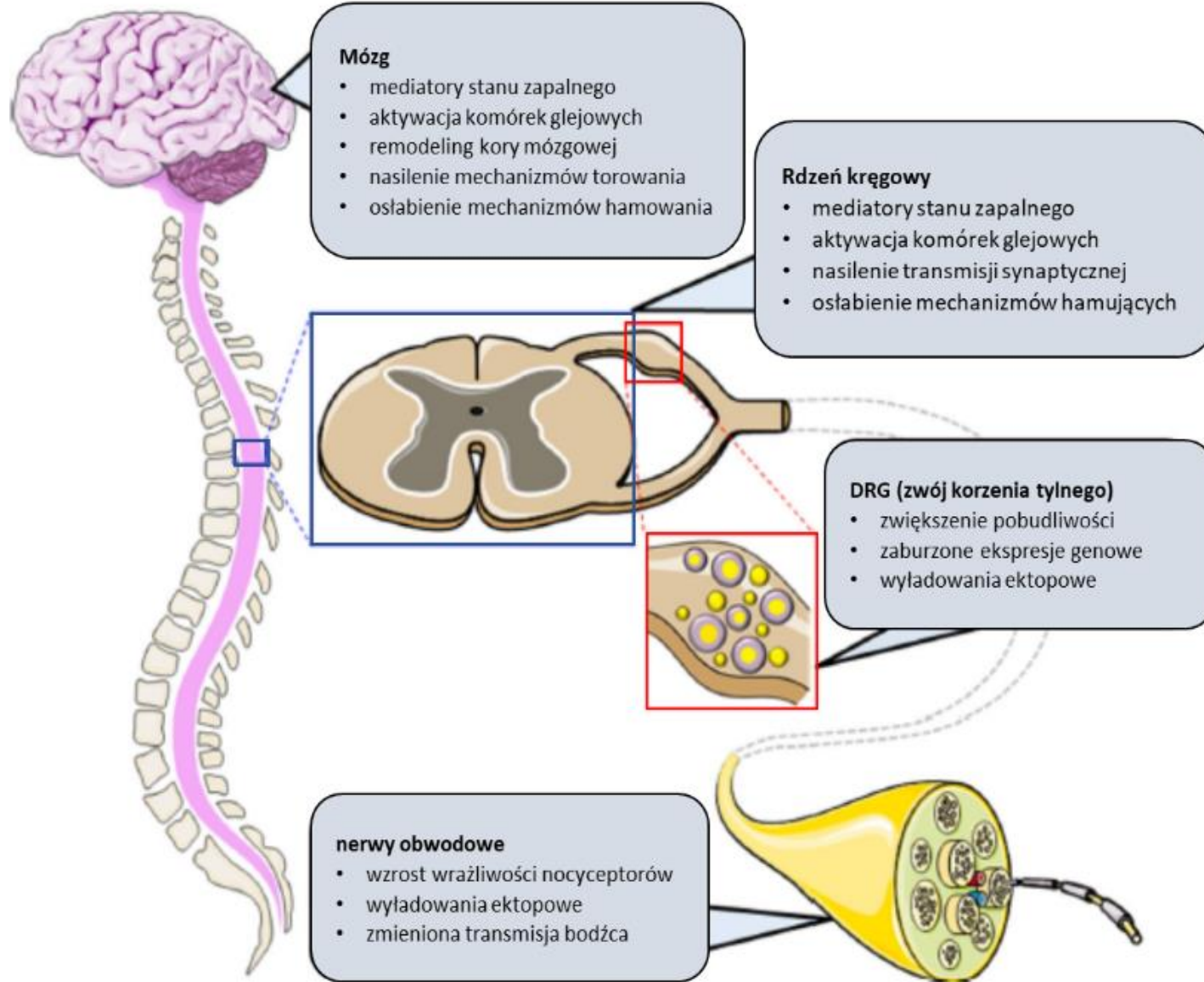
Pytanie 4: Czy ból jest wywoływany lub ulega nasileniu pod wpływem:

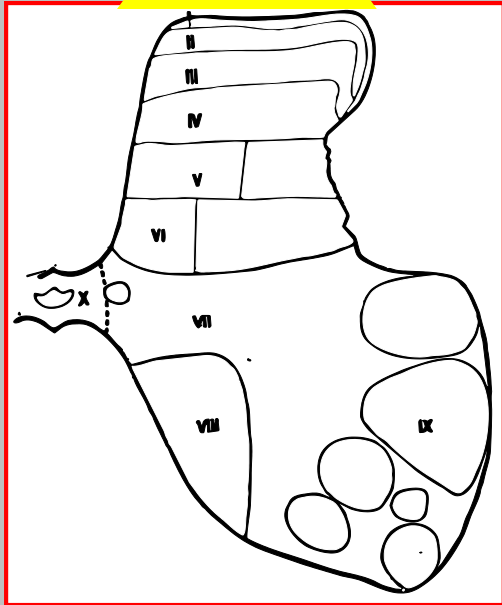
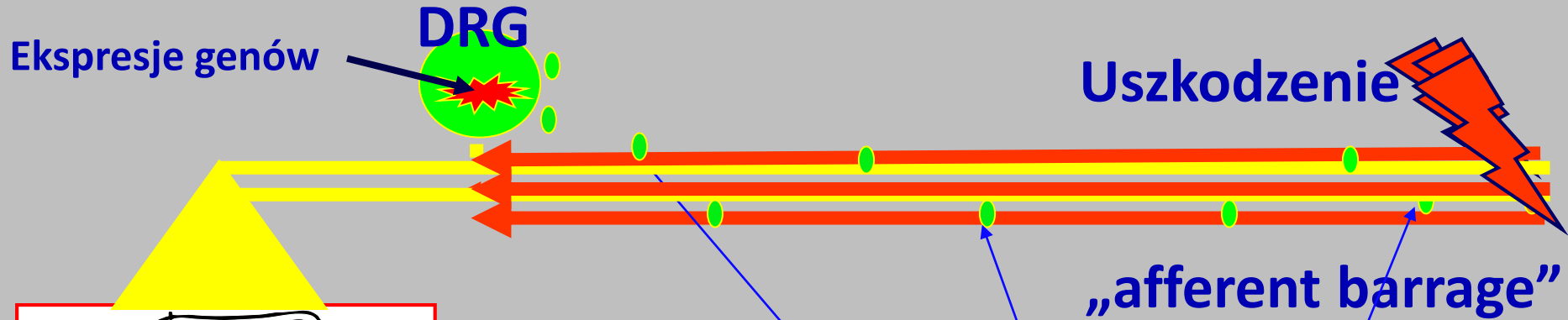
	Tak	Nie
10 – Potarcia pędzelkiem		

Pytanie dodatkowe: Czy ból jest zlokalizowany w obszarze, w którym badanie wykazuje:

	Tak	Nie
11 – Osłabienie czucia zimna		
12 – Nasilenie czucia zimna		
13 – Osłabienie czucia ciepła		
14 – Nasilenie czucia ciepła		

Mechanizmy obwodowe i ośrodkowe bólu neuropatycznego





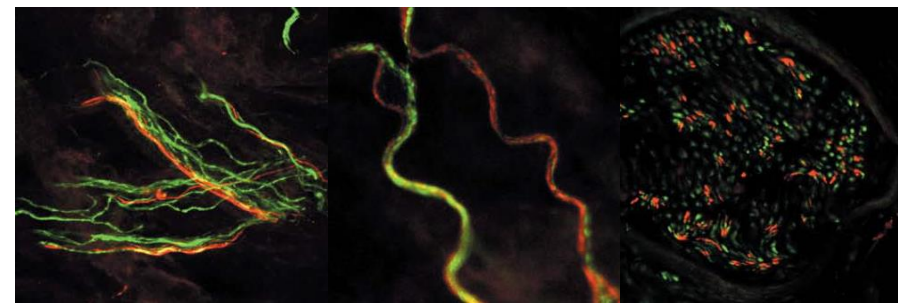
Ektopowe rozruszniki nerwów

tetrodotoksyno-oporne kanały jonowe Na⁺

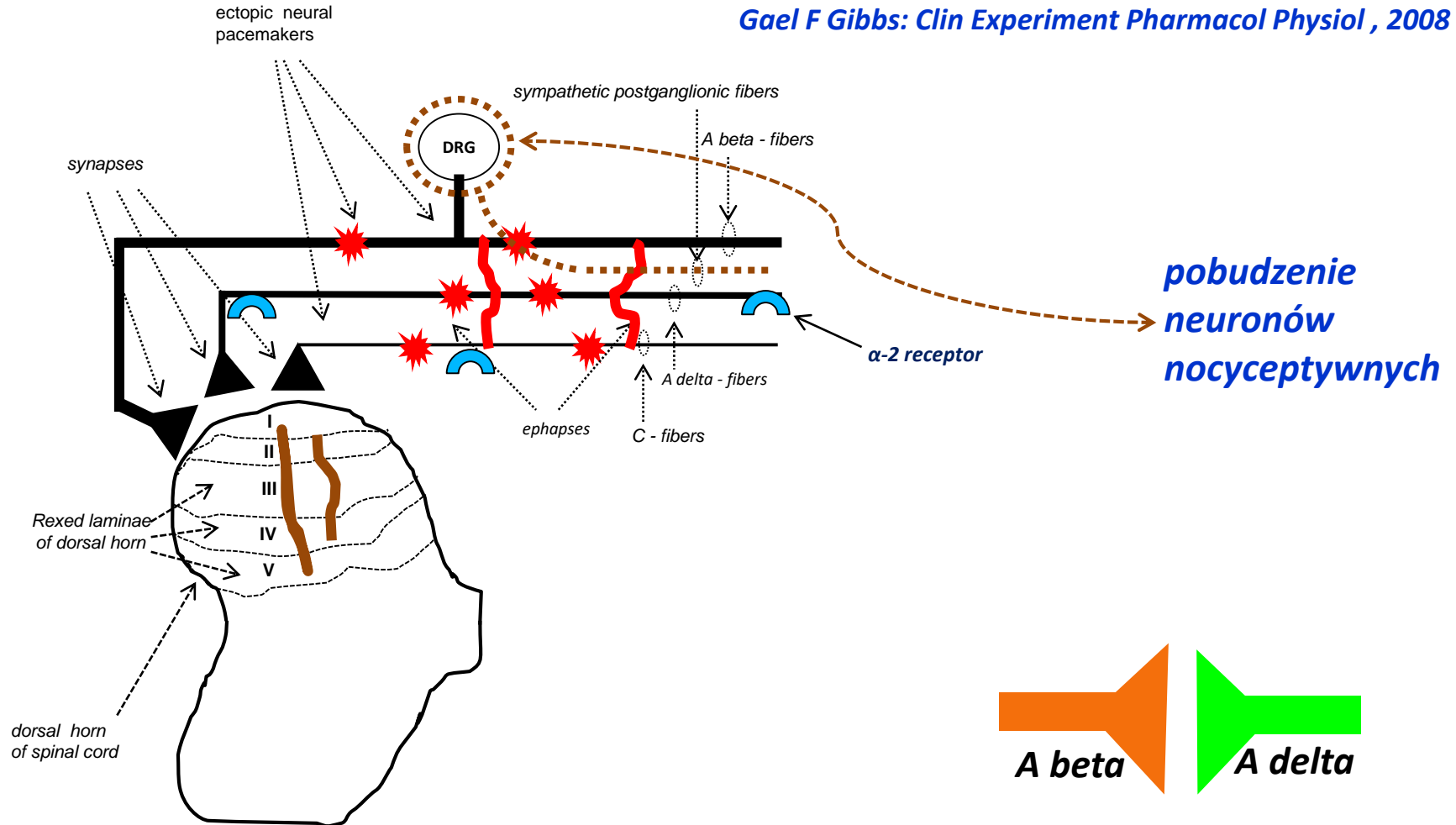
Ekspresja efaps (uszkodzenie pnia nerwu)

patologiczne połączenia pomiędzy włóknami układu nienocycyptywnego i nocycyptywnego

lub też przewodzącymi różne rodzaje czucia

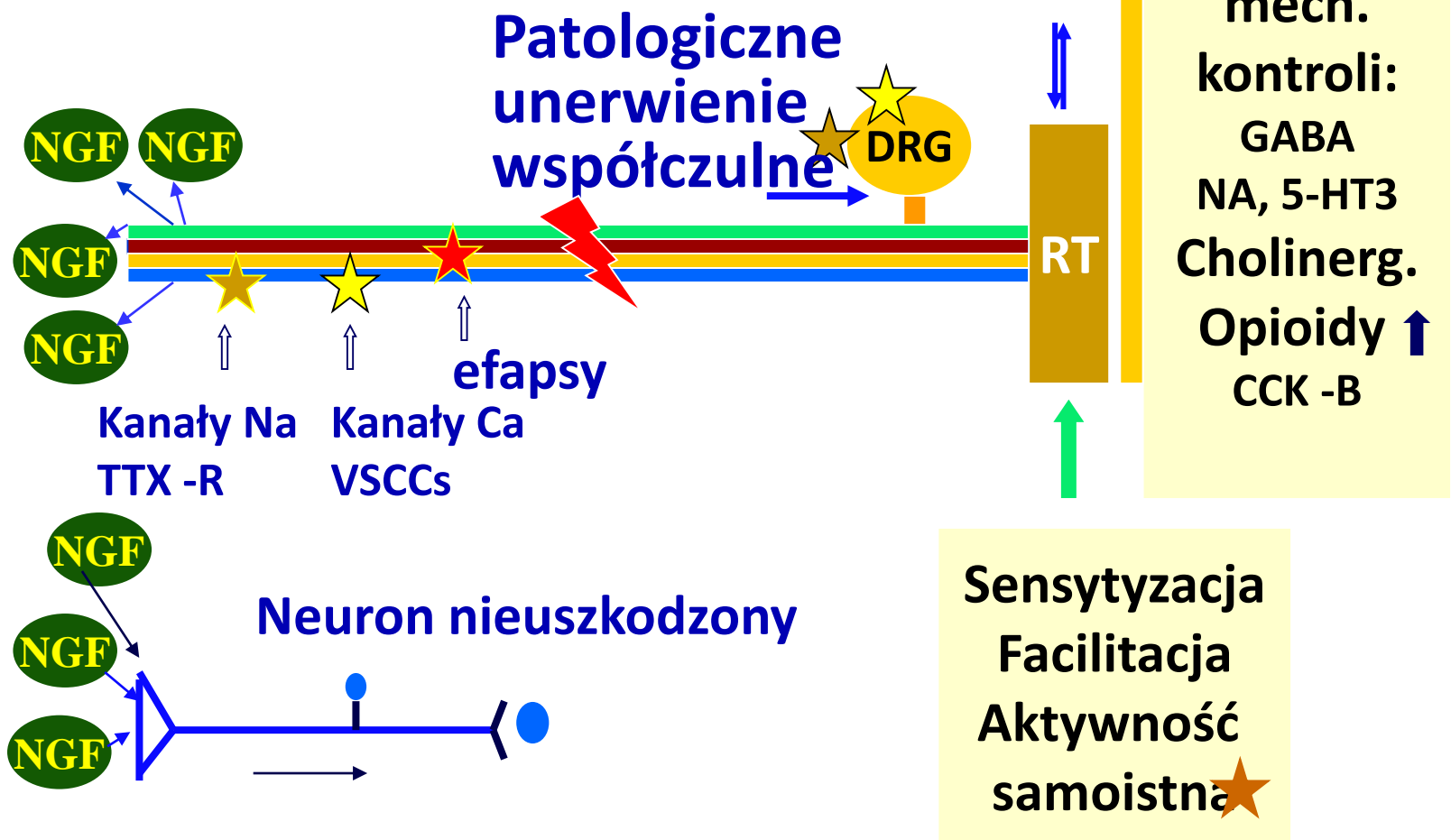


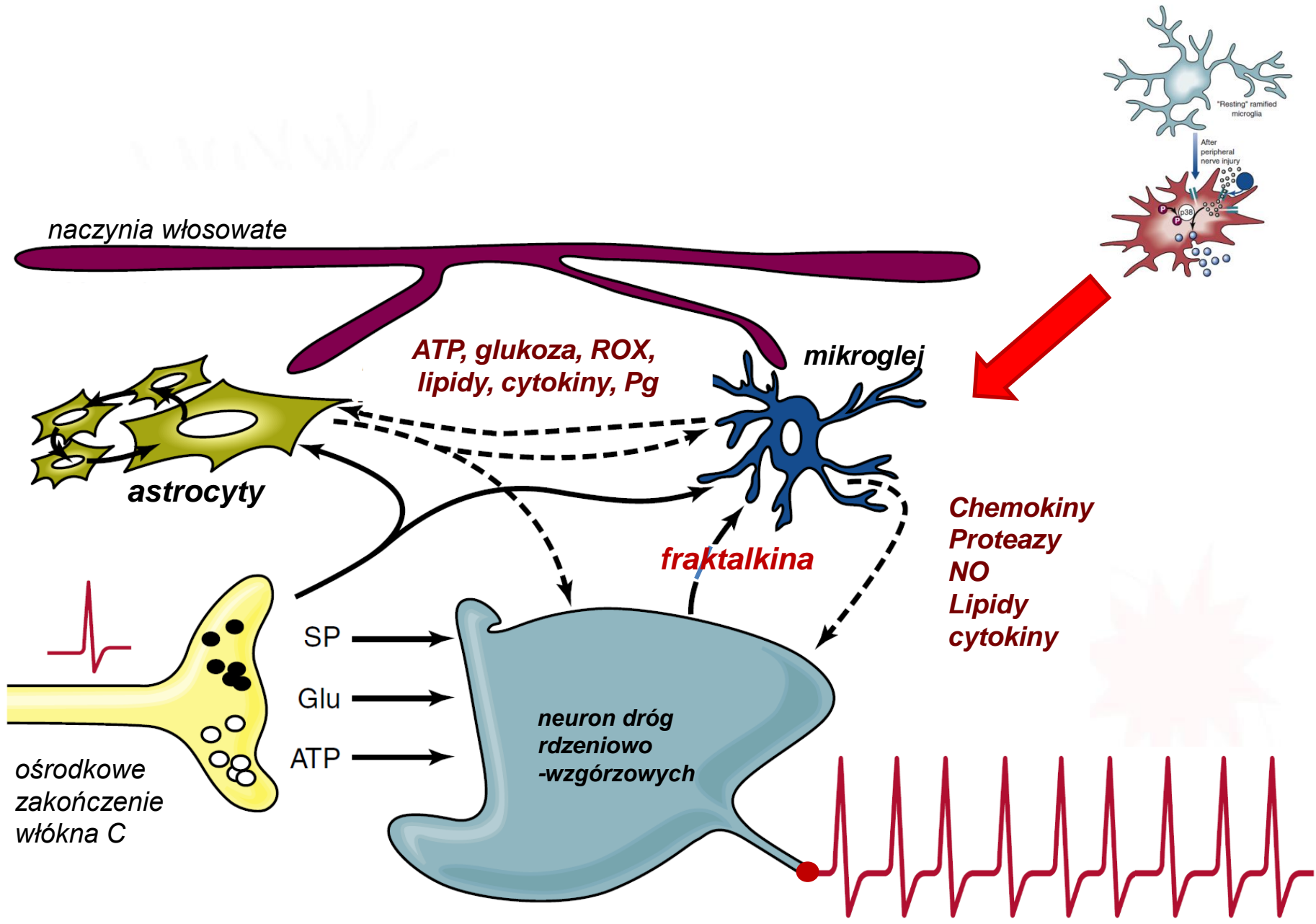
Gael F Gibbs: Clin Experiment Pharmacol Physiol, 2008



Ból neuropatyczny

Złożony mechanizm powstawania





neurovascular unit

neuroinflammation

2015, Neu PSGI

DOWODY

BÓL NEUROPATYCZNY

silne

Pregabalina
Gabapentyna

TCA
SNRI (duloksetyna)

I wybór

słabe

Tramadol

Obwodowy zlokalizowany BN:
5% lidokaina plastry
8% kapsaicyna plastry

II wybór

słabe

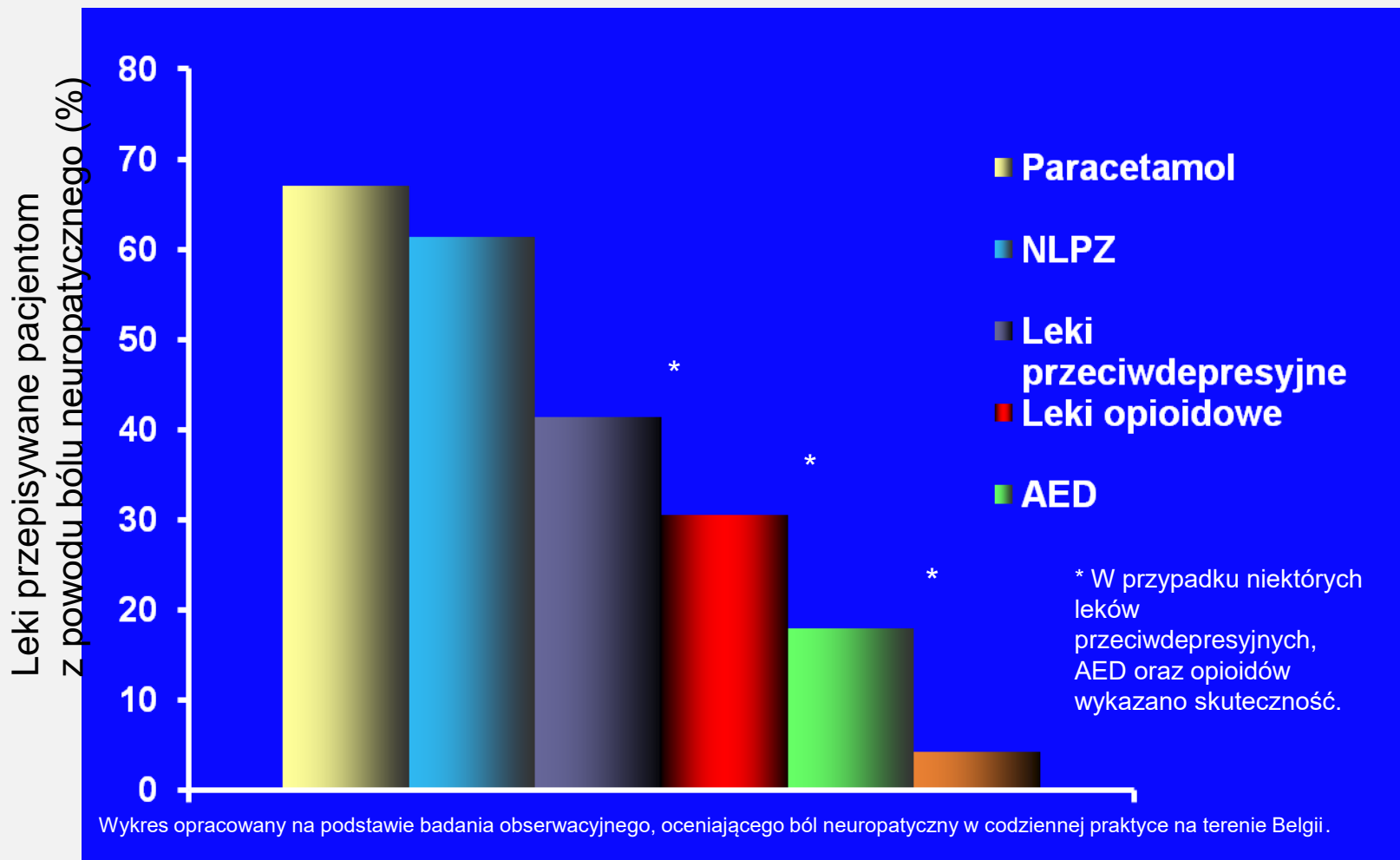
Silne opioidy

Obwodowy zlokalizowany BN:
Specjalistyczne ośrodki
Toksyna botulinowa A

III wybór

Nanna B Finnerup i wsp: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet neurol, 2015, 14, 162-173.

Większości pacjentów przepisuje się leki bez wykazanej skuteczności w przypadku NeP



NLPZ = niesteroidowe leki przeciwzapalne; AED = leki przeciwdrgawkowe (ang. anti-epileptic drugs). Na podstawie Hans G i wsp. BMC Public Health 2007;7:170

Lek	Dawka startowa	Zwiększanie dawki	Dobowa dawka maksymalna	Środki ostrożności, lub przeciwwskazania
Amitryptylina Ocena efektu terapeut. po 1 m-cu <i>Senność, wzrost masy, efekt antycholinergiczny</i>	25mg na noc	25mg, co 3-7 dni	150mg	Jaskra, ch. kardiologiczne, przerost prostaty, drgawki, jednoczesne stos. tramadolu, >65rż do 75mg (upadki, zab. pozn.)
Duloksetyna <i>Nudności, wzrost enzymów wątrobowych</i>	30 mg	30 mg, co tydzień	120 mg	Jaskra, ch. wątroby, NT, ch. kardiologiczne
Wenlafaksyna*	37,5mg, 1 lub 2 razy dziennie	75mg, co tydzień	225mg	Konieczna korekta dawki u pacjentów z niewydolnością nerek podwójny mech. dopiero > 150mg
Pregabalina Ocena efektu terapeut. po 1-2 tyg. <i>Sedacja, zaburzenia równowagi, obrzęki, wzrost masy</i>	75mg 2 razy dziennie	300mg w ciągu 3-7 dni	600mg, w 2 dawkach podzielonych	Zachować ostrożność przy niewydolności nerek
Gabapentyna Ocena efektu terapeut. po 1 m-cu <i>jw</i>	100-300mg na noc lub 100-300mg 3 razy dziennie	100-300mg, co 1-7 dni	3600mg w 3 dawkach podzielonych	Nie zaleca się stosowania u chorych z niewydolnością nerek

<p>5% lidokaina w plastrach Zaczerwienienie skóry, świąd</p>	<p>Maksymalnie 3 TTS maksymalnie przez 12 godzin na dobę</p>	<p>Zwykle nie ma konieczności wzrostu dawki</p>	<p>Maksimum 3 TTS przez 12-18 godzin na dobę</p>	<p>Możliwe miejscowe reakcje nadwrażliwości Zaczerwienienie, świąd</p>
<p>Tramadol</p>	<p>50mg 1-2 razy dziennie</p>	<p>50-100mg, co 3-7 dni</p>	<p>400mg /dobę w dawkach podzielonych, u pacjentów powyżej 75 roku życia dawka maksymalna wynosi 300mg</p>	<p>Ostrożnie w niewydolności nerek, wywiad w kierunku uzależnień i prób samobójczych, nie stosować z TLPD i SNR, obniżenie progu drgawkowego</p>
<p>Opioidy III st. (morfina, oksykodon, buprenorfina, tapentadol, metadon)</p>	<p>10-15mg morfiny, co 4 godziny lub innych opioidów w dawkach ekwianalgetycznych</p>	<p>Po ustaleniu dawki terapeutycznej należy dokonać konwersji na formę doustną o kontrolowanym uwalnianiu</p>	<p>Nie ma dawki maksymalnej</p>	<p>Możliwe zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego, konieczna profilaktyka przeciw zaparciowa i p. wymiotna, wywiad w kierunku uzależnień</p>

Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews (Review)

Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice ASC, Lunn MPT, Hamunen K, Haanpaa M, Kalso EA

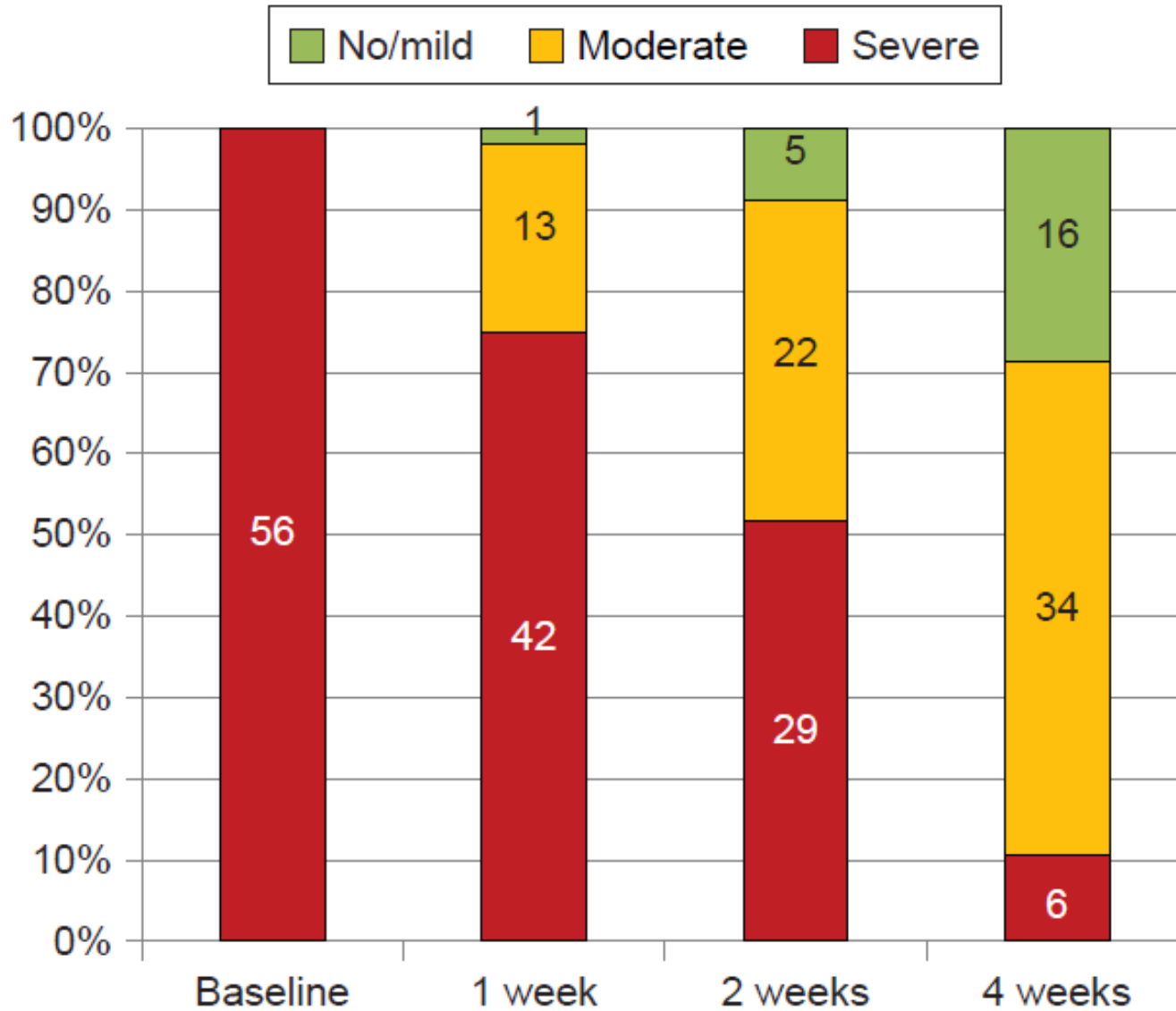
I linia

Leki przeciwpadaczkowe
(*gabapentyna lub pregabalina*)
±
Leki przeciwdepresyjne
SNRI (duloksetyna, wenlafaksyna)
lub *TLPD (amitryptylina)*

Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 11. Art. No.: CD010567.

Authors' conclusions:

- Badania kliniczne potwierdziły skuteczność **gabapentyny** i **pregabaliny** w niektórych rodzajach BN (PHN, PDN, ból ośrodkowy)
- W przypadku innych leków przeciwpadaczkowych nie było dowodów lub były one niewystarczające (wyjątek karbamazepina w NT)
- Jakkolwiek „praktyka kliniczna” potwierdza możliwość skutecznego działania innych leków przeciwpadaczkowych (niż w/w) u pacjentów z bólem neuropatycznym



De Santis S i wsp: Analgesic effectiveness and tolerability of oral oxycodone/naloxone and pregabalin in patients with lung cancer and neuropathic pain: an observational analysis. OncoTargets and Therapy 2016;9 4043–4052

Leki I/ II wyboru w wybranych sytuacjach klinicznych

Etiologia	Leki pierwszego wyboru	Leki drugiego wyboru
Neuropatia cukrzycowa	Duloksetyna (lub) Amitryptylina Pregabalina (lub) Gabapentyna	Tramadol (lub) Opioidowe leki przeciwbólowe z III stopnia drabiny WHO
Neuralgia popółpaścowa	Pregabalina (lub) Gabapentyna Duloksetyna (lub) Amitryptylina (lub) Wenlafaksyna ER Lidokaina plastry	Kapsaicyna Tramadol (lub) Opioidowe leki przeciwbólowe z III stopnia drabiny WHO
Neuralgia trójdzielna	Karbamazepina (lub) Okскарbazepina	Lamotrygina Gabapentyna (lub) Pregabalina Baklofen W przypadku braku skuteczności farmakoterapii interwencyjne metody leczenia (termolezja zwoju Gassera, Gamma Knife, leczenie operacyjne)

Porównanie gabapentyny i pregabaliny

GABAPENTYNA

- Niższa specyficzność wiązania z receptorem α -2delta kanału wapniowego
- Wskazana w obwodowym bólu neuropatycznym, brak wskazań do leczenia bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego
- Nieliniowa farmakokinetyka, wraz z przyrostem dawki brak wprost proporcjonalnego przyrostu skuteczności w bólu neuropatyczny.

PREGABALINA

- Wyższa specyficzność wiązania z receptorem α -2delta kanału wapniowego
- Wskazana zarówno w obwodowym jak i ośrodkowym bólu neuropatycznym, co ma istotne znaczenie u pacjentów z bólem towarzyszącym chorobie nowotworowej.
- Liniowa farmakokinetyka, wraz z przyrostem dawki, wprost proporcjonalny przyrost skuteczności w bólu neuropatycznym.

Porównanie gabapentyny i pregabaliny

GABAPENTYNA

- Większe ryzyko interakcji z innymi stosowanymi lekami:
 - **leki nasenne** nasilają senność i ataksję po gabapentynie
 - **leki z grupy antacida** zmniejszają wchłanianie gabapentyny z przewodu pokarmowego
 - **morfina** zwiększa stężenie osoczowe gabapentyny; ma to szczególne znaczenie w leczeniu bólu mieszanym np. u pacjentów z bólem towarzyszącym ch. nowotworowej
 - **z hydroksyzyną: majaczenie i splątanie**

PREGABALINA

- Lek nie wchodzi w klinicznie istotne interakcje z innymi stosowanymi lekami, wyjątek: lorazepam
- Małe ryzyko występowania polekowych działań niepożądanych, lek z wyboru w bólu neuropatycznym u pacjentów w podeszłym wieku z uwagi na niewielkie ryzyko indukowania objawów niepożądanych

Porównanie gabapentyny i pregabaliny

GABAPENTYNA

- Większe w porównaniu do pregabaliny ryzyko występowania działań niepożądanych, szczególnie ze strony OUN. NIE w NN
- Początek działania po 30 dniach

PREGABALINA

- Brak skuteczności działania gabapentyny w bólu neuropatycznym nie limituje skuteczności pregabaliny u tego samego pacjenta
- Początek działania po 7-10 dniach
- Działanie przeciwlękowe- pomaga w odzwyczajaniu od benzodwiazepin

Wskazaniami do zastosowania pregabaliny są:

- **Ból neuropatyczny pochodzenia obwodowego i ośrodkowego u pacjentów dorosłych**
- **Leczenie padaczki u pacjentów dorosłych**
- **Uogólnione zaburzenia lękowe u pacjentów dorosłych**
- **Odzwyczajenie od benzodwiazepin**

Jakie są przeciwwskazania do zastosowania pregabaliny?

- Nadwrażliwość na substancję czynną i/lub substancje pomocnicze
- Nie-tolerowane przez pacjenta objawy niepożądane (zawroty głowy, zaburzenia równowagi, obrzęki kończyn, bóle głowy, senność)
- Należy zachować ostrożność/ zredukować dawkę u chorych z NN
- Należy zachować ostrożność w łączeniu z opioidami (nasilenie sedacji)
- Nie łączyć z lorazepamem (interakcja na etapie sprzęgania)
- Lek nie jest przeciwwskazany u chorych z n. wątroby

Jakie powinno być dawkowanie pregabaliny?

- Leczenie pregabaliną rozpoczyna się od dawki **150 mg/24h** w dwóch lub trzech dawkach podzielonych
- Po **3-7 dniach** dawkę można zwiększyć **do 300mg/24h** w dawkach podzielonych.
Po kolejnych **7 dnach** dawkę można zwiększyć **do 600mg/24h** w dawkach podzielonych (jeśli taka potrzeba istnieje)
- W wyjątkowych sytuacjach krótkotrwałego miareczkowania skutecznej dawki lek może być stosowany 1x na dobę
- Nie zaleca się stosowania 1x dobę ze względu na krótki okres półtrwania leku

Czy możliwa jest zamiana gabapentyny na pregabalinę i w jaki sposób to robimy?

- Jeżeli powodem zamiany gabapentyny na pregabalinę są działania niepożądane to pierwszy preparat odstawiamy i zastępujemy go drugim
- Jeżeli powodem zamiany jest brak skuteczności gabapentyny nie jest błędem jeżeli leki te zastosujemy na zakładkę **7-10 dni**
- W przypadku zamiany odwrotnej nie jest błędem zastosowanie leków na zakładkę zakładkę **30 dni (choć nie jest to konieczne)**

Czy możliwe jest łączne zastosowanie pregabaliny i duloksetyny?

- Tak, ponieważ leki mają wspólną farmakokinetykę i różną farmakodynamikę (różne mechanizmy działania)

Skuteczność skojarzonej farmakoterapii w terapii bólu neuropatycznego sytuacjach klinicznych

PREGABALINA / GABAPENTYNA W POŁĄCZENIU Z:	CDC OCENA DOWODÓW NAUKOWYCH	PRAKTYKA KLINICZNA DOTYCZĄCA POŁĄCZEŃ
TCA	I + A	Połączenie dobrze udokumentowane. Większość danych dotyczących obwodowego BN. Połączenie korzystne dla większości pacjentów nietolerujących wyższych dawek, dodatkowy efekt sedatywny TCA dla poprawy zaburzeń snu
SNRIs	I/II + B/C	Połączenie dobrze udokumentowane. Stosowane przez ekspertów z dobrymi wynikami i mniejszą ilością działań niepożądanych.
SSRIs	III + C	Brak wystarczających dowodów. SSRI nie są odpowiednie do leczenia BN
Opioidami	I + B	Dobre dane potwierdzające skuteczność połączeń. Często stosowane w codziennej praktyce.
Innymi lekami przeciwpadaczkowymi – (blokerami Na ⁺ kanałów)	C	Brak wystarczających dowodów naukowych. Teoretycznie powinno działać łącząc dwa różne mechanizmy działania. Ograniczone doświadczenie kliniczne.
Plastrami przezskórnymi	I + A/C	Mieszane dane kliniczne. Dołączenie plastrów do leków doustnych stosowane przez niektórych ekspertów z dobrym rezultatem.

Antynocycyptywne działanie leków przeciwdepresyjnych

Aktywacja zstępującego układu antynocycyptywnego *poprzez: hamowanie z wrotnego wychwytu NA i/lub 5-HT*

Potencjalizacja analgezji opioidowej
p.lękowo, nasennie, obniżają napięcie mięśniowe

Działanie poprzez receptory NMDA i GABA
Działanie przeciwzapalne (anty TNF-alfa, PgE2)

Blokada kanałów jonowych dla Na⁺

Leki przeciwdepresyjne – zastosowanie w leczeniu bólu przewlekłego nie tylko neuropatycznego zwłaszcza z współistniejącą depresją

Neuralgia po półpaścu – *Tyring S. J Am Acad Dermatol 2007*

Obwodowa neuropatia cukrzycowa – *Jensen et al.. Diab Vas Dis Ris, 2006*

Ból ośrodkowy, po udarze – *Frese A et al., Clin J of Pain 2014*

Fibromialgia – *Sobów T. Psychiatra i Psych Klin 2015, 15(4):195-200*

Osteoathroza OA – *Goldenberg D Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007*

Atypowe (dysfunkcyjne) bóle twarzy – *Ikawa M et al.. J Orofac Pain 2006*

Przewlekłe bóle głowy (migrena, NBG) – *Tomkins G et al.. Am J Med. 2001*

Amitriptyline for neuropathic pain in adults (Review)

Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ

Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7.

I linia

Leki przeciwpadaczkowe
(*gabapentyna lub pregabalina*)
±
Leki przeciwdepresyjne
SNRI (*duloksetyna, wenlafaksyna*)
lub TLPD (*amitriptylina*)

Authors' conclusions:

- **Amitriptylina** była od dawna lekiem pierwszego rzutu u pacjentów z BN
- **Amitriptylina** powinna być nadal stosowana w leczeniu BN, jakkolwiek tylko niewielka grupa pacjentów osiągnie zadowalającą ulgę w bólach

Zespoły bólu neuropatycznego, w których amitryptylina ma niską skuteczność

- Polineuropatia po chemioterapii
- Neuropatia w przebiegu zakażenia HIV
- FBSS

I linia

Leki przeciwpadaczkowe
(*gabapentyna lub pregabalina*)
±
Leki przeciwdepresyjne
SNRI (duloksetyna, wenlafaksyna)
lub *TLPD (amitryptylina)*

Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia (Review)

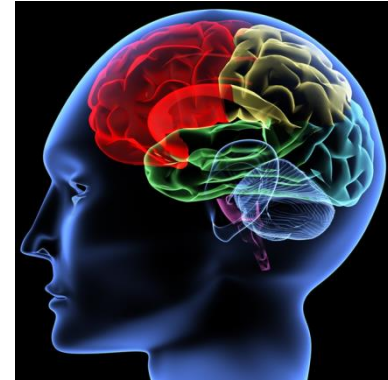
Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ

**Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.:
CD007115.**

Authors' conclusions:

- W ośmiu badaniach, stwierdzono, że **dawki 60 mg i 120 mg/d duloksetyny** są skuteczne w leczeniu bólu towarzyszącego PDN
- Niższe niż 60mg/d dawki dobowe **duloksetyny** nie są skuteczne

Duloksetyna – mechanizm działania



- Hamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny
(wzrost stężenia serotoniny i NA w odcinku krzyżowym rdzenia kręgowego – zwiększa napięcie cewki moczowej w fazie gromadzenia moczu, co prowadzi u kobiet do silniejszego zamknięcia cewki moczowej w czasie wysiłku – **korzystna w wysiłkowym nie trzymaniu moczu**)
- **Słabe hamowanie wychwyty zwrotnego dopaminy**
- **Brak powinowactwa do receptorów: histaminowych, cholinergicznyc**
i adrenergicznych
- **Normalizuje próg bólu u chorych z PDN**
- **Korzystna jako koanalgetyk w: OA, fibromialgii, bólach głowy (migrena, NBG)**

Duloksetena – farmakokinetyka

- **Wchłanianie w jelicie cienkim:** (kapsułka w powłoce kwasodpornej, lub tabletki dojelitowe, aby nie doszło do rozpadu leku w żołądku)
- **C max:** w surowicy krwi osiąga po 6 godzinach
- **T_{1/2}:** 10-12h, a względnie stałe stężenie w surowicy krwi osiąga w ciągu 3 dni (można 1x na dobę)
- **Biodostępność:** ok.50%
- **Wiązanie z białkami:** 95%
- **Metabolizowana w wątrobie:** (2-etapowo: oksydacja przy udziale **CYP1A2** i CYP2D6 i dalej metylacja lub wtórna oksydacja; nieaktywne metabolity wydalone z moczem $\frac{3}{4}$; z kałem $\frac{1}{4}$)
- **Nikotyna zwiększa ekspresję CYP1A2** – może przyspieszyć wydalanie (uwaga u palaczy ?)



DULOKSETYNA

- ✓ Brak doniesień o groźnej dla życia kardiotoksyczności
- ✓ Nie powoduje przyrostu masy ciała
- ✓ Brak konieczności dostosowywania dawki u osób w wieku podeszłym
- ✓ Nie powoduje upadków i zaburzeń chodu, zaburzeń poznawczych i dezorientacji
- ✓ UWAGA: Na enzymy wątrobowe i nudności i wymioty

68% pop.> 60 rż. cierpi z powodu chorób sercowo-naczyniowych

1. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* 2010 Mar;85(3 Suppl):S3-14. 2. Lindsay TJ, Rodgers BC, Savath V et al. Treating diabetic peripheral neuropathic pain. *Am Fam Physician.* 2010 Jul 15;82(2):151-8. 3. Mozaffarian D et al. *Circulation.* 2015;131:e29-e322. 4. Amitriptyline Tablets SmPC. 5. Duloxalta SmPC. 6. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63:2227-224.

Wskazaniami do zastosowania duloksetyny są:

- Zespoły bólu neuropatycznego np. (PHN, PDN) oraz OA, fibromialgia, bóle głowy
- Wysiłkowe nietrzymanie moczu
- Depresja

Jak często i w jakiej dawce należy stosować duloksetynę w ciągu doby?

- Lek można stosować 1x na dobę ($T_{1/2} = 10-12h$) Terapię zwykle rozpoczynamy od dawki **30mg** i zwiększamy po tygodniu **do dawki 60mg**). Podajemy go zwykle w godzinach rannych (lek nie ma działania nasennego). Wyjątkowo jeżeli chory zgłasza senność stosujemy lek wieczorem.
- Maksymalna zalecana dawka wynosi **120mg/dobę** i jest zwykle podawana w 2-ch podzielonych dawkach

Czy można duloksetynę podawać przez sondę (po otwarciu kapsułki/pokruszeniu tabletki)

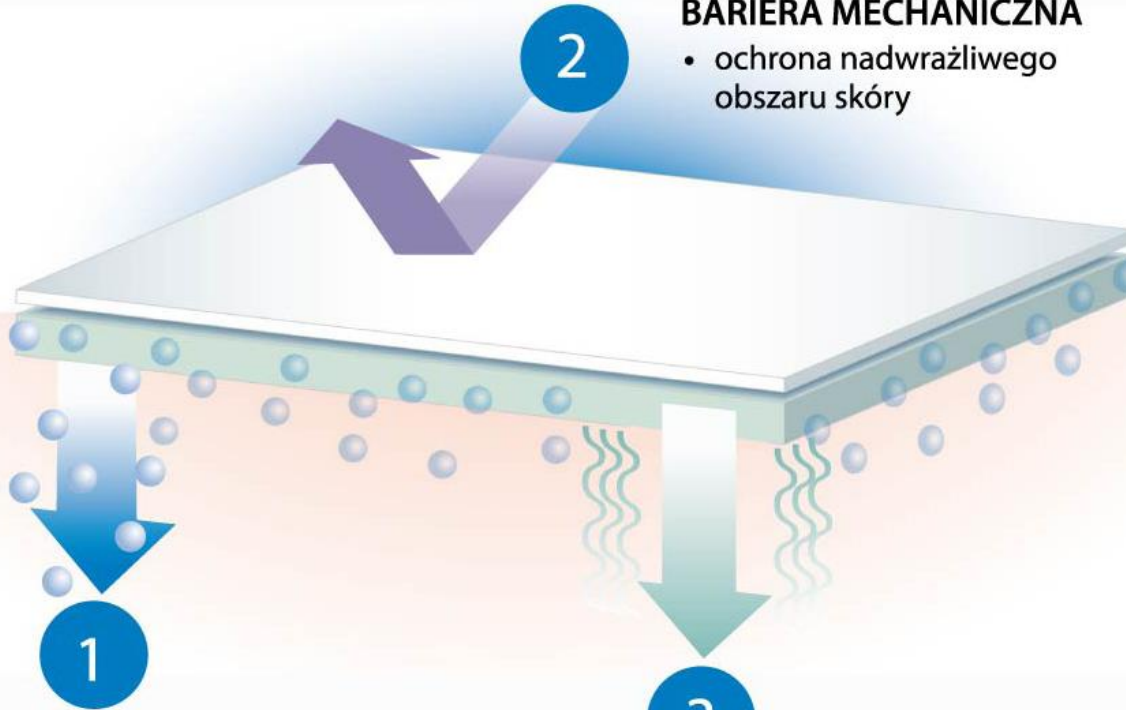
- Nie, ani kapsułki ani tabletki nie można rozkruszyć ponieważ kapsułka ma powłokę kwasoodporną, która ma zapobiegać rozpadowi leku w żołądku, a tabletki ma się rozpuścić dopiero w j. cienkim, gdzie zachodzi wchłanianie leku

5% lidokaina



BARIERA MECHANICZNA

- ochrona nadwrażliwego obszaru skóry

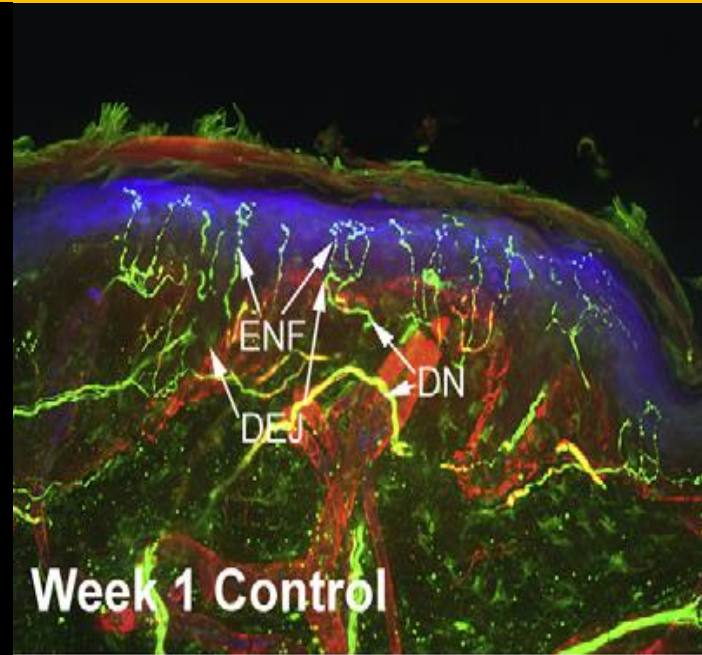
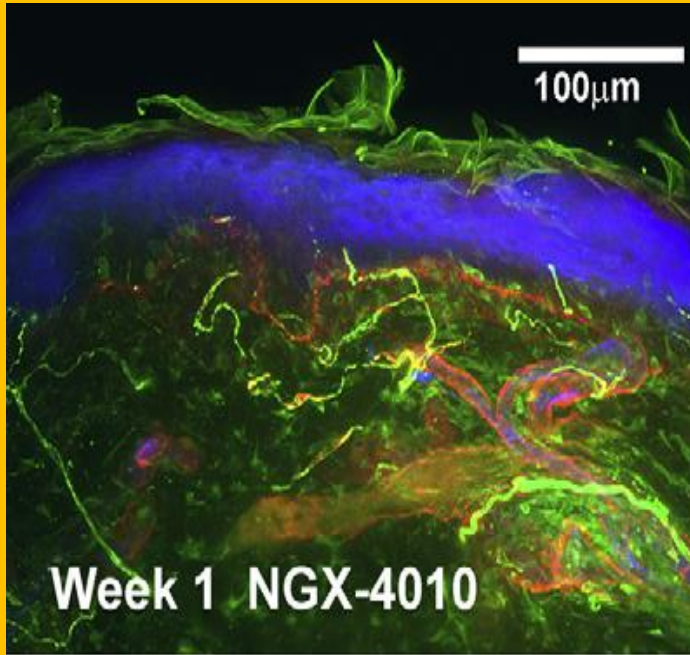
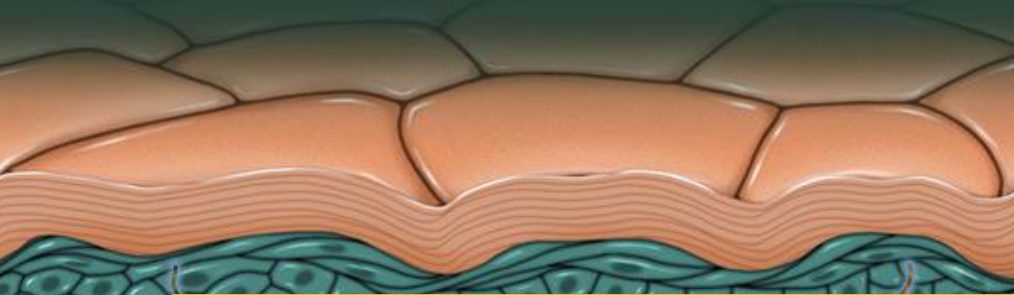


EFEKT PRZECIWBÓŁOWY

- działanie przeciwbólowe lidokainy
- zmniejszenie hiperalgezji
- zmniejszenie allodyni

EFEKT CHŁODZĄCY

- działanie hydrożelu



William R. Kennedy.: The Journal of Pain, 2010.



	Profil 1	Profil 2	Profil 3
	Oslabienie czucia	Hiperalgezja termiczna	Hiperalgezja mechaniczna
Zaburzenia czucia			
Oslabienie czucia	Oslabione czucie dotyku, bólu i temperatury	Brak oslabienia czucia	Oslabione czucie temperatury
Hiperalgezja	brak	Na ciepłe i zimne bodźce	Na klucie i ucisk
Mechaniczna alodynia	brak	Słabo nasilona	Bardzo nasilona
Paradoksalne czucie ciepła	Bardzo nasilone	Słabo nasilone	Brak
Zespół bólowy	Polineuropatie Radikulopatie Tylko u 20-30% chorych z PHN, obwodowym uszkodzeniem nerwów	Radikulopatie Obwodowe uszkodzenia nerwów U 30% chorych z PHN, polineuropatią	50% chorych z PHN Tylko u 15-20% chorych z radikulopatią, polineuropatią
Skuteczność leków			
LPD (TLPD, SNRI)	++	+	+
Gabapentyna, pregabalina	+	+	++
Leki blokujące kanały sodowe (lidokaina, leki przeciwpadaczkowe)	+	++	++
Analgetyki opioidowe	++	+	+
Antagoniści NMDA			+
Toksyna botulinowa		+	
Kapsaicyna plastry		+	

Opioidy

III linia

Opioid (*oksykodon, tapentadol, buprenorfina, metadon*)

±

Leki przeciwpadaczkowe (*gabapentyna, pregabalina, karbamazepina, okskarbazepina, kwas walproinowy, topiramid*)

±

Leki przeciwdepresyjne (*TLPD, SNRI lub SSRI – paroksetyna, fluoksetyna, escitalopram*)

±

Lidokaina we wlewie dożylnym

±

Toksyna botulinowa (*obwodowy ból neuropatyczny*)

Skuteczność opioidów w leczeniu bólu neuropatycznego potwierdzono u chorych z:

- neuralgią popółpaścową
- polineuropatią cukrzycową
- bólem po urazie rdzenia kręgowego
- po amputacji kończyny
- mieszanych zespołach bólu przewlekłego z komponentem neuropatycznym

Opioidy

III linia

Opioid (*oksykodon, tapentadol, buprenorfina, metadon*)

±

Leki przeciwpadaczkowe (*gabapentyna, pregabalina, karbamazepina, okskarbazepina, kwas walproinowy, topiramid*)

±

Leki przeciwdepresyjne (*TLPD, SNRI lub SSRI – paroksetyna, fluoksetyna, escitalopram*)

±

Lidokaina we wlewie dożylnym

±

Toksyna botulinowa (*obwodowy ból neuropatyczny*)

Z powodu obaw dotyczących bezpieczeństwa długoterminowego stosowania, analgetyki opioidowe zaliczono do leków III linii w leczeniu bólu neuropatycznego.

- Opioidy powinny być stosowane u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leki pierwszej i drugiej linii,
- Mogą być lekami z wyboru w leczeniu ostrego bólu neuropatycznego o nasileniu w skali NRS 7-10,
- oraz bólu neuropatycznego towarzyszącego chorobie nowotworowej i zaostrzeń przewlekłego bólu neuropatycznego o silnym natężeniu w skali NRS 7-10

3 Waves of the Rise in Opioid Overdose Deaths

ion
8
9
10

Other Synthetic Opioids
e.g., Tramadol and Fentanyl,
prescribed or illicitly manufactured

64 tyś.

Stosowanie opioidu ≥ 3 doby po urazie może zwiększyć ryzyko nadużywania leku

Stosowanie opioidu > 8 doby po urazie zwiększa to ryzyko u 15% pacjentów

Stosowanie opioidu > 31 doby po urazie zwiększa to ryzyko u 30% pacjentów

Koepke EJ et al.: The rising tide of opioid use and abuse: the role of the anesthesiologist. Perioperative Medicine. 2018,



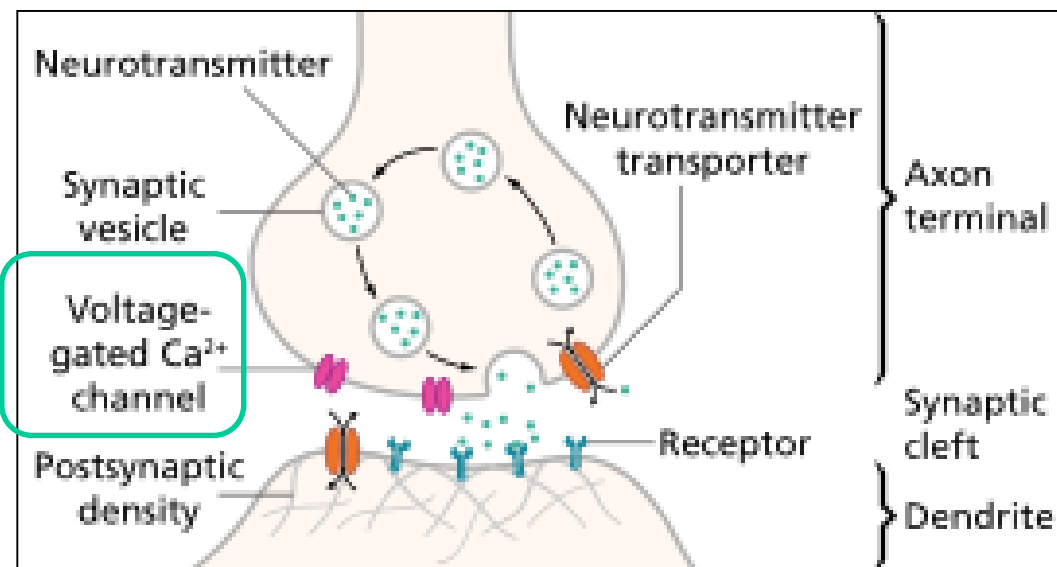
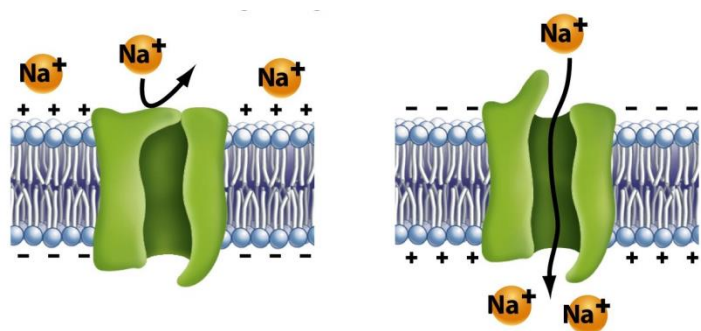
Brat GA et al.: Postsurgical prescriptions for opioid naive patients and association: The overdose and misuse: retrospective cohort study. BMJ, 2018;360:j5790, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j5790>

Biotoksyny w leczeniu bólu - przyszłość?

Jady wytwarzane przez zwierzęta drapieżne (skorpiony, węże, ślimaki, pająki, owady, żaby) i toksyny bakteryjne zawierają liczne toksyny (peptydy), działające na kanały sodowe, wapniowe i inne receptory organizmów żywych.

Zwykle blokują kanały jonowe nieodwracalnie.

Wykazują się wysoką selektywnością



Toksyna botulinowa

III linia

Opioid (*oksykodon, tapentadol, buprenorfina, metadon*)

±

Leki przeciwpadaczkowe (*gabapentyna, pregabalina, karbamazepina, okskarbazepina, kwas walproinowy, topiramet*)

±

Leki przeciwdepresyjne (*TLPD, SNRI lub SSRI – paroksetyna, fluoksetyna, escitalopram*)

±

Lidokaina we wlewie dożylnym

±

Toksyna botulinowa (*obwodowy ból neuropatyczny*)

Badania kliniczne wskazują, iż **po podskórnej lub śródskórnej iniekcji BoNT w zakresie „pola bólowego”** uzyskiwany jest skuteczny efekt przeciwbólowy u pacjentów z:

- neuralgią popółpaścową i neuralgią nerwu V (poziom wiarygodności A)
- bolesną neuropatią cukrzycową i neuralgią pourazową (poziom wiarygodności B)

Toxins (Basel), 2017, Aug 24;9(9). pii: E260. doi: 10.3390/toxins9090260.

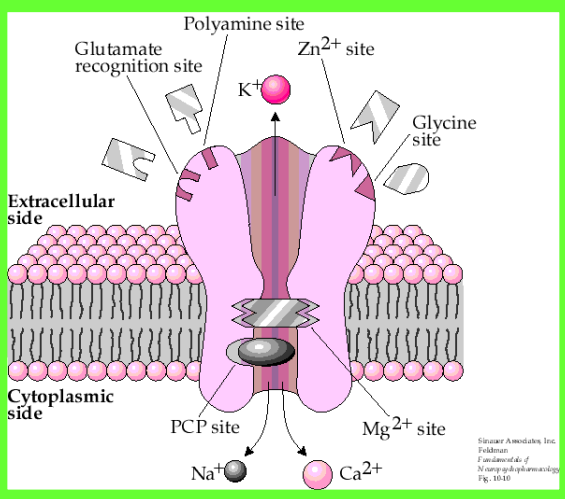
Opisano także pozytywne działanie przeciwbólowe po iniekcji BoNT u pacjentów z:

- zespołem wielobjawowego bólu miejscowego,
- zespołem cieśni nadgarstka, neuralgią nerwów potylicznych,
- bólem fantomowym
- bólem ośrodkowym po udarze
- bólem urazie rdzenia

Sem Neurol. 2016, 36, 73-83.

Clin. J. Pain 2012, 28, 108–112.

Podania BoNT w obszarach alodyni lub bólu o dużym nasileniu można łączyć z lidokainą i/lub steroidem.



IV linia

Dołącz do terapii:

Antagonistów receptora NMDA (*memantyna, dekstrometorfan, ketamina*)

Kanabinoidy

Klonidynę

Kortykosteroidy

- **Ketamina** podawana drogą doustną, w dawce 20–40 mg 4–6 razy na dobę.
- **wielokrotne dożylnie wlewy ketaminy** w dawce 0,1 – 0,5 mg/kg m.c./godzinę do całkowitej dawki 324–6800 mg, podawane przez wiele dni (niejednokrotnie wymagana hospitalizacja) długotrwale zmniejszają nasilenie przewlekłego bólu neuropatycznego (II poziom wiarygodności według EBM) [57].

Anesth Analg. 2017, 124, 661-674.

- Wykazano także skuteczność **cremu 2% ketaminy** podawanego powierzchniowo u chorych na nowotwory z neuropatią po chemio– i radioterapii.

Support Care Cancer. 2011, 19, 833–841.

Support Care Cancer. 2012, 20, 1515–1524.



Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults (Review)

Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art. No.: CD012182.

Authors' conclusions

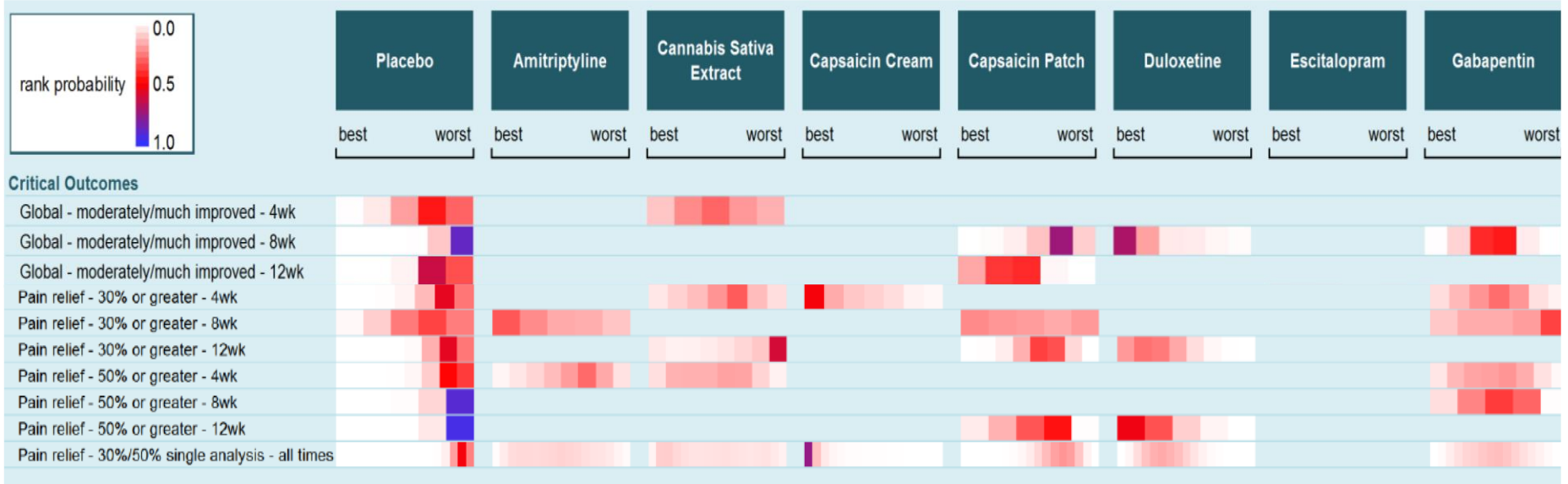
Cannabis-based medicines probably increase the number of people achieving pain relief of 30% or greater compared with placebo (39% versus 33%).
(1986 participants, 10 studies, moderate quality evidence).

Cannabis-based medicines may increase nervous system **adverse events** compared with placebo (61% versus 29%)
Psychiatric disorders occurred in 17% of participants using cannabis-based medicines and in 5% using placebo (RD 0.10 (95% CI 0.06 to 0.15).

NNT dla leków stosowanych w leczeniu bólu neuropatycznego

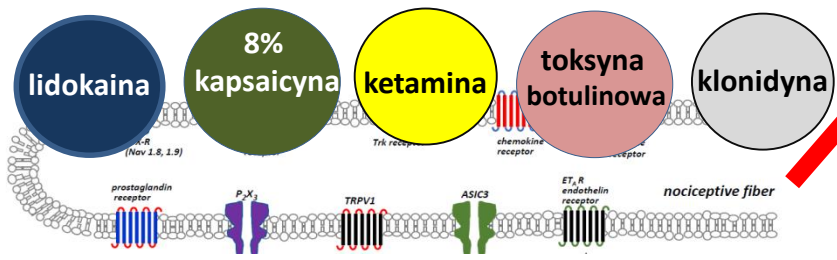
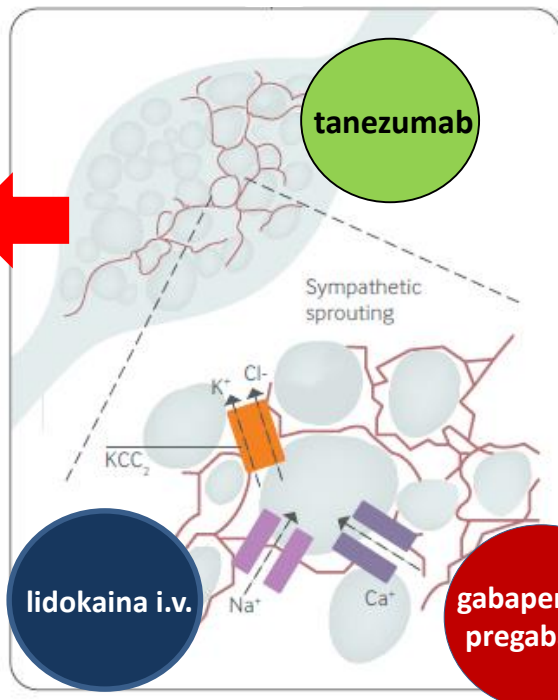
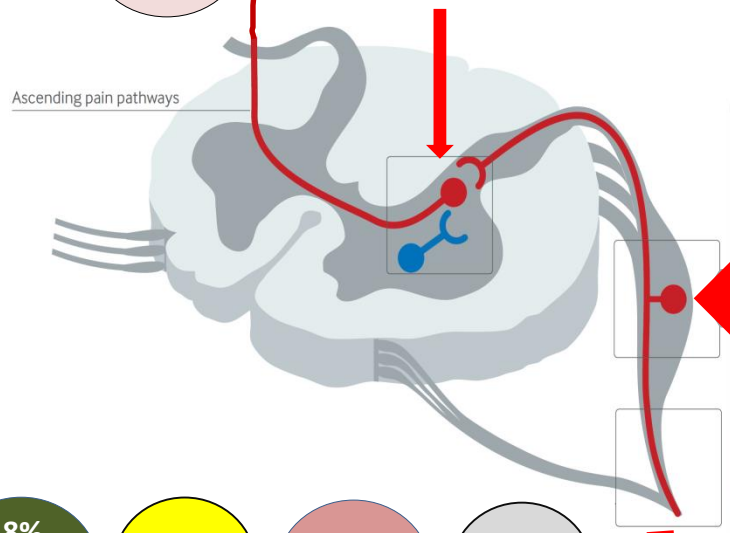
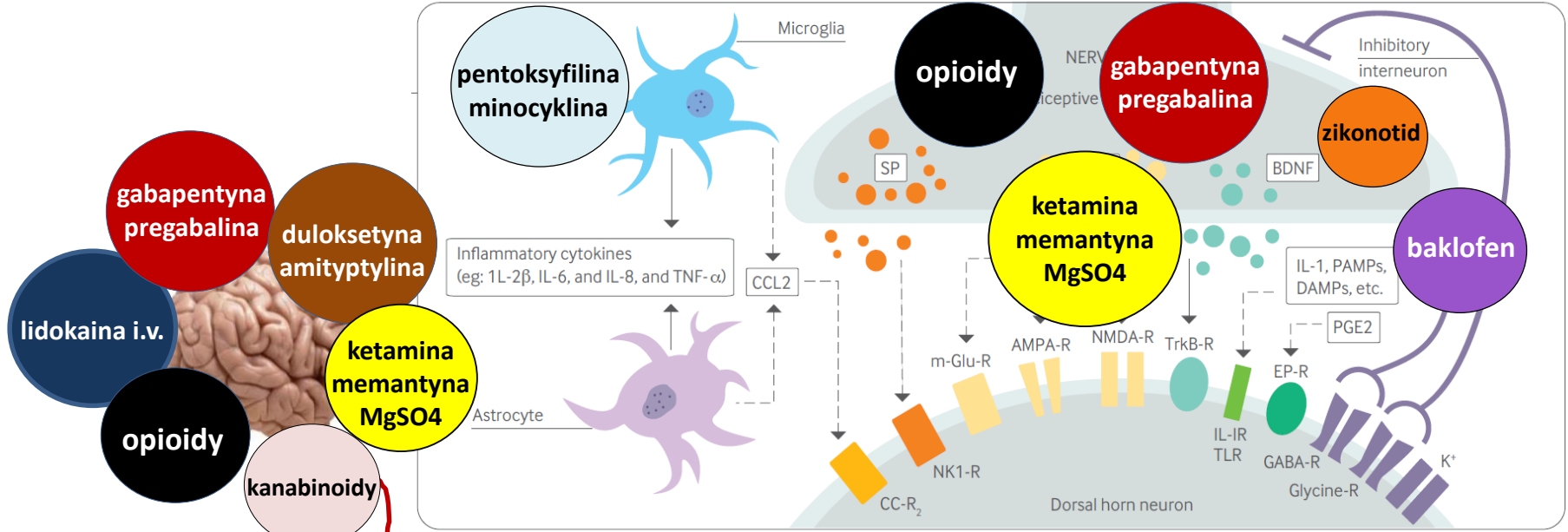
- TLPD (amitryptylina) NNT: 3,0-4,4 (3,6)
- SNRI (duloksetyna) NNT: 5,2-8,4 (6,4)
- leki p-padaczkowe (pregabalina) NNT: 6,5-9,4 (7,7)
- leki p-padaczkowe (gabapentyna) NNT: 5,0-8,4 (6,3)
- 5% lidokaina NNT: 4,4
- 8% kapsaicyna NNT: 7,4-19,0 (10,6)
- Tramadol NNT: 3,6-6,7 (4,4)
- Opioidy z III st. NNT: 3,4-5,8 (4,3)

Summary graphics table for 'all neuropathic pain'



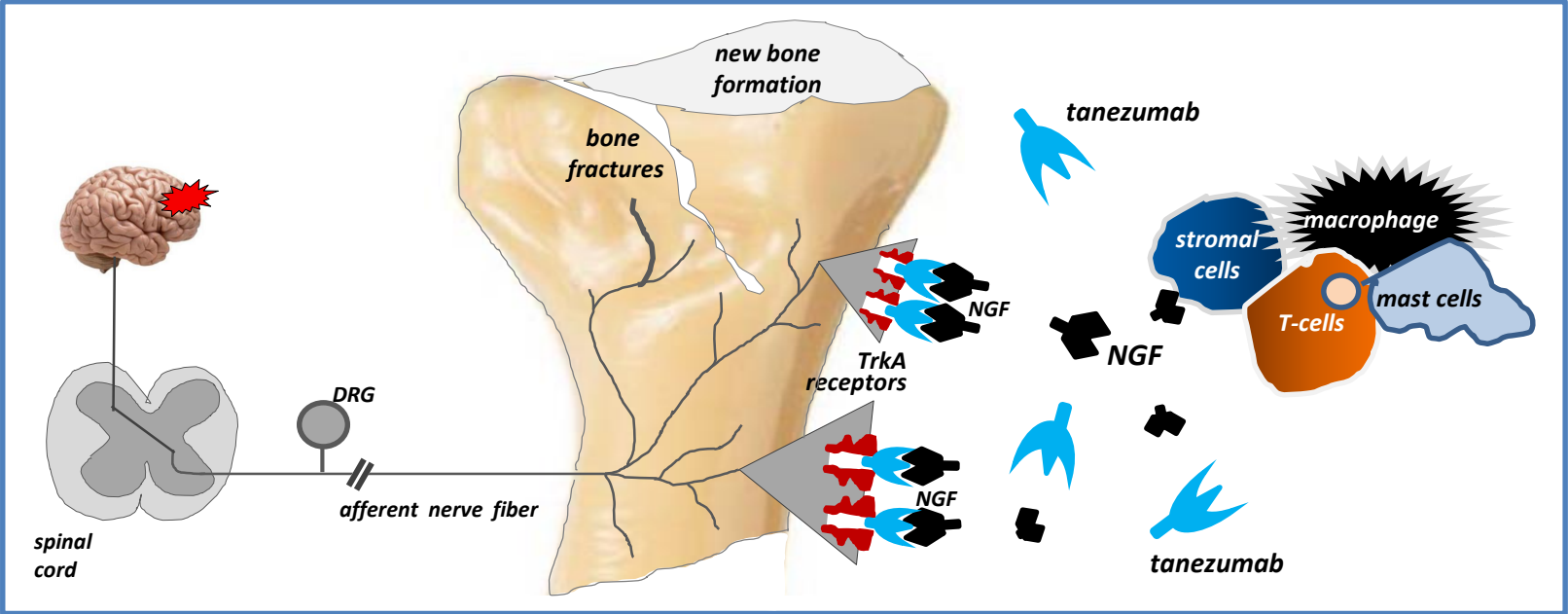
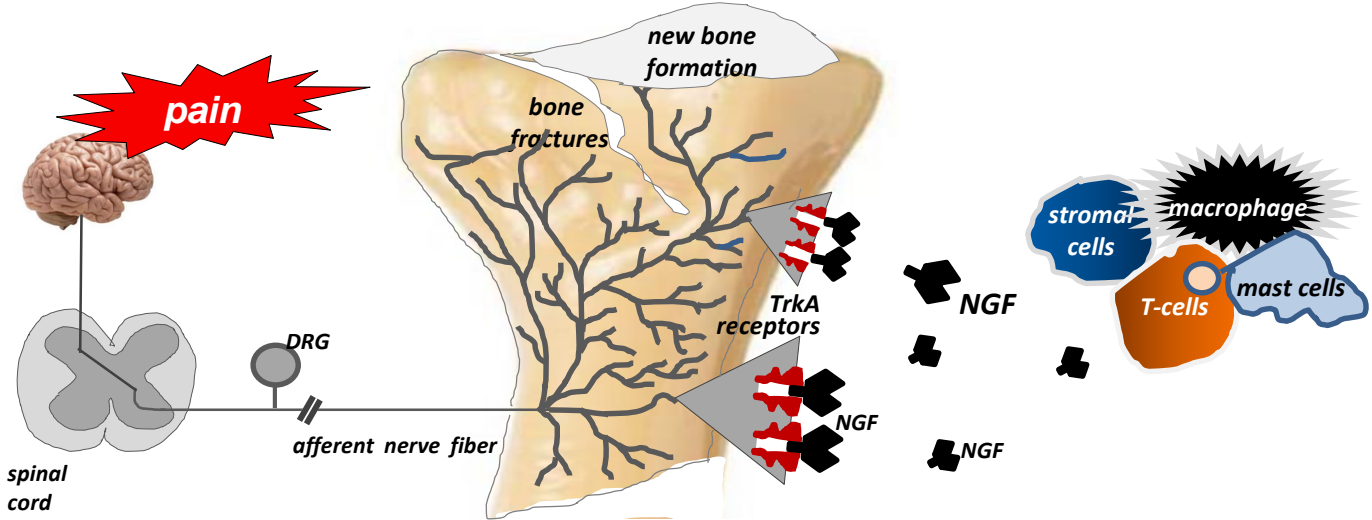
Summary graphics table for peripheral neuropathic pain





- lidokaina
- 8% kapsaicyna
- ketamina
- toksyna botulinowa
- klonidyna

Tanezumab





**Zawsze należy zastanowić
się nad mechanizmami
powstawania bólu,
kierować się przede
wszystkim dobrem chorego
oraz pamiętać, że...**

***Nadrzędnym celem leczenia jest
dobrostan chorego***