

Leczenie bólu neuropatycznego  
w oparciu o rekomendacje PTN i PTBB  
2014

*Prof. Adam Stępień  
Klinika Neurologii,  
Wojskowy Instytut Medyczny  
Warszawa*

## Definicja bólu neuropatycznego - IASP

---

„Ból spowodowany przez uszkodzenie lub chorobę w układzie somatosensorycznym”

Jensen et al. 2011

# Mechanizm bólu

---

**Stymulacja - reakcja, 1650**



**Specyfika, 1950**

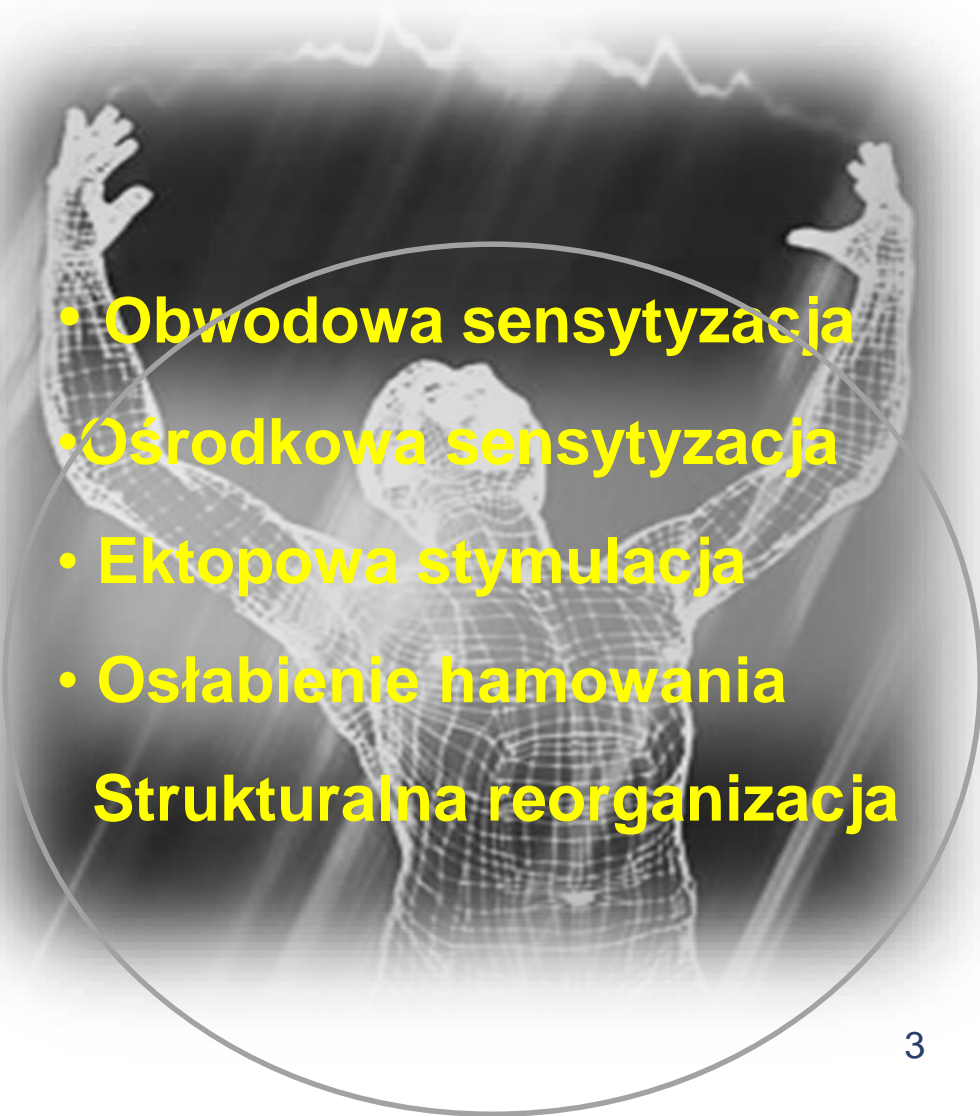


**Wzorzec, 1960**



**Bramkowanie, 1970**



- 
- **Obwodowa sensytyzacja**
  - **Ośrodkowa sensytyzacja**
  - **Ektopowa stymulacja**
  - **Oslabienie hamowania**
  - **Strukturalna reorganizacja**

# Rodzaje bólu

---

**Nocyceptywny**  
odpowieź na zapalny i  
niezapalny bodziec  
uszkodzający

**Uszkodzenie tkanki**

**Uogólniony ból**  
Bez uszkodzenia  
tkanki lub nerwu

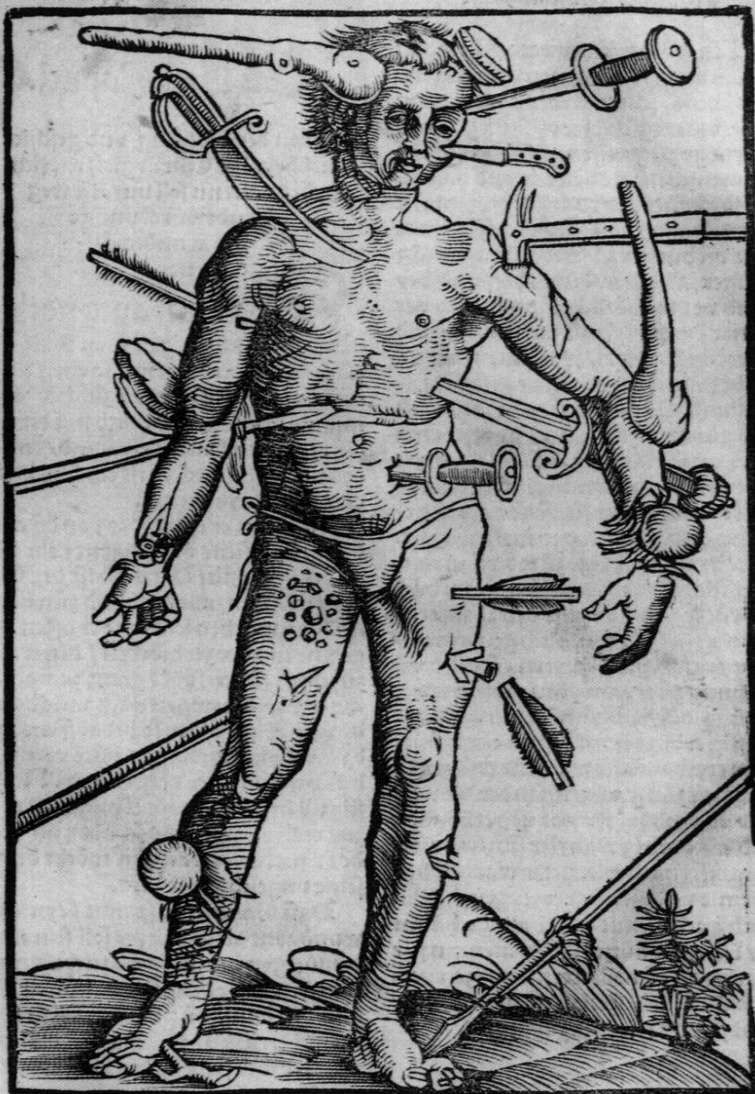
**Ból  
mieszany**

**Neuropatyczny**  
Ból wywołany lub  
spowodowany przez  
pierwotne uszkodzenie lub  
chorobę obwodowego  
układu nerwowego

**LBP, Ból nowotworowy**

Wiewol ich bin vol strach vñ stich/  
Zermorcht/verwundet sâmerlich/

Doch hoff ich Gott/künstlich ârzney  
Schylhans der werd mir helfen frei.



## Objawy:

### Podmiotowe

- Parestezje i dysestezje na rękach i stopach
- Bolesne kurcze mięśniowe
- Napady bólu

### Przedmiotowe

- Ubytki czucia
- Powierzchniowego i głębokiego
- Osłabienie siły mięśniowej
- Osłabienie lub brak odruchów
- Zmiany troficzne
- Zaburzenia autonomiczne

# Epidemiologia bólu neuropatycznego

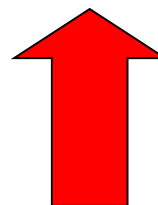
– dane z kwestionariuszy od chorych z bólem przewlekłym

**Table 6** Comparison of currently published studies examining prevalence of chronic pain with neuropathic features

Citation	Subjects Studied	Methodology	Outcome Measures	Results—Chronic Pain with Neuropathic Features	Greatest Limitations in Generalization of Results
Bouhassira et al. [15]	23,712 subjects	Mailed questionnaires	Chronic pain prevalence, DN4	6.9% prevalence	Lack of pain syndrome identification, Pre-determined survey audience
Dieleman et al. [35]	1,116,215 person years	General patient database assessment	Incidence of new cases of NeP	0.82% yearly incidence of new cases of NeP	Retrospective database search, no identification of subjects outside of medical system, no formal definition of NeP
Gustorff et al. [14]	7,707 subjects	Internet inquiry survey	LANSS and characteristic NeP items	3.3% prevalence	Pre-determined pool of registered subjects, potential technological limitations, screening for only major etiologies of NeP
Torrance et al. [5]	6,000 subjects	Mailed questionnaires to patients in family practices	LANSS	8.2% prevalence	No identification of subjects outside of medical system
Toth et al. (current study)	1,207 subjects	Randomized telephone survey	Chronic pain prevalence, DN4	17.9% prevalence	Lack of pain syndrome identification, potential identification of pain syndromes unlikely to be NeP

Direct comparisons of these studies are limited by methodological differences as outlined. NeP = neuropathic pain; LANSS = Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs.

*Występowanie 3-18 % !!*



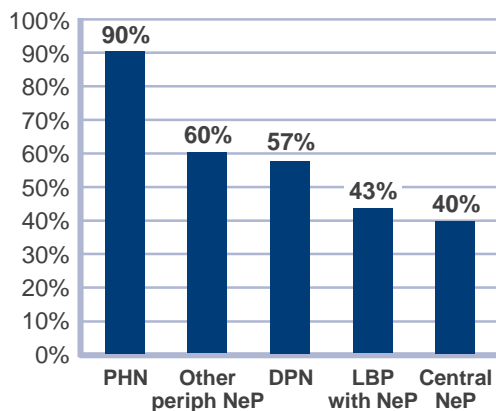
# Dlaczego należy mówić o BN

## Obszar który należy poprawić

### Diagnoza NeP

- Podstawowe znaczenie ma prawidłowe rozpoznanie...

#### Poprawność rozpoznania NeP



### Nowoczesne leczenie

- Stosowanie bardziej nowoczesnych leków (Szczególnie ważne w DPN; zmniejszenie radikulopatii)
- Wciąż zbyt często stosuje się NSAIDs, TCAs, opioidy, alpha-lipoiowy kwas, itd.
- Nowo dostępne publikacje poprawiają znajomość tematu wśród lekarzy

### Adherencja

- Zbyt często leczenie nie jest prowadzone dostatecznie długo
- Powody niskiej adherencji to:
  - Tolerancja leku
  - Sub-optimalna skuteczność leków
  - Pacjent/lekarz brak wytłumaczenia i zrozumienia istoty choroby

# Leczenie oparte na rekomendacjach



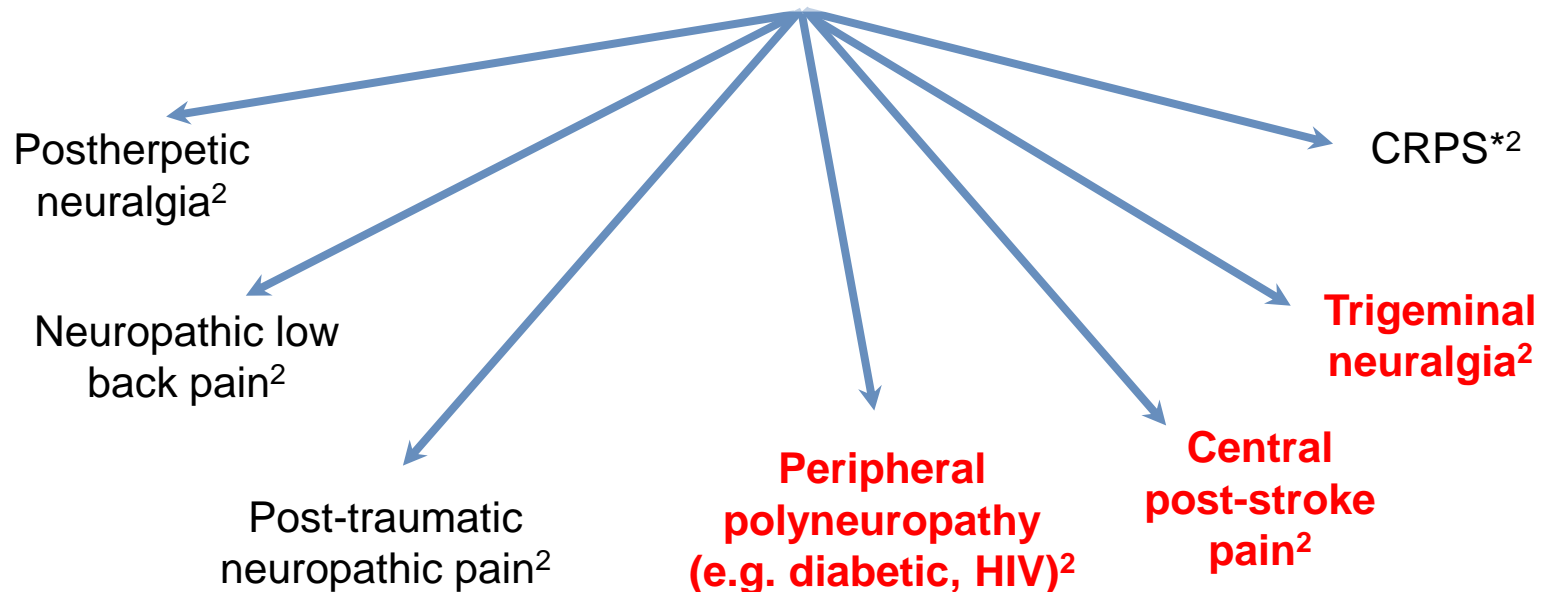
<i>Finnerup et al 2005, 2010 Pain</i>	<i>Attal et al 2006, 2010 Eur J Neurol</i>	<i>Dworkin et al 2007 Pain</i>	<i>The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non- specialist settings</i>	<i>Brill et al 2011 Neurology Muscle Nerve</i>	Dobrogowski J Wordliczek Szcudlik A Stępień A i wsp. Neurol. Neuroch. Pol. 2014
Meta- analizy	EFNS Etiologia powodująca NeP	NeuPsig (IASP) Neuropathic pain	NICE Neuropathic pain	American Academy of Neurology Diabetic painful neuropathy	Polskie Tow. Neurol. Polskie Tow. Badania Bólu



# Rodzaje bólu neuropatycznego

---

## Ból spowodowany uszkodzeniem układu somatosensorycznego<sup>1</sup>



\*Complex regional pain syndrome

1. T Jensen, IASP 2011

2. McMahon SB, Koltzenburg M, editors. Textbook of Pain, 5th ed. Elsevier Churchill Livingstone; 2006.

# Polineuropatia cukrzycowa

---

- Cukrzyca może uszkodzić każdy nerw, i w każdym zakresie
- Istnieje bezpośredni związek pomiędzy częstością występowania polineuropatii, a czasem trwania cukrzycy, wiekiem chorego, występowaniem otyłości, zaburzeń lipidowych oraz współistnieniem chorób układu naczyniowego
- Najczęstszą postacią neuropatii cukrzycowej jest dystalna, symetryczna polineuropatia czuciowo-ruchowa.

# Kliniczne postaci neuropatii cukrzycowej

---

- Symetryczne
  - Dystalna symetryczna polineuropatia czuciowo-ruchowo-autonomiczna
  - Proksymalna symetryczna neuropatia ruchowa (amiotroficzna)
  
- Ogniskowe neuropatie
  - Neuropatie czaszkowe (III, V, VII)
  - Neuropatia udowa
  - Neuropatia innych nerwów
  
- Przewlekła neuropatia bólowa
  
- Neuropatia autonomiczna

# Rozpoznanie

---

- O rozpoznaniu neuropatii cukrzycowej decyduje badanie podmiotowe, w którym istotne są skargi chorego na zmiany w układzie czucia, badanie przedmiotowe w tym czucia wibracji oraz badania neurofizjologiczne wykazujące upośledzenie szybkości przewodzenia.
- W badaniu EMG oceniana jest szybkość przewodzenia we włóknach nerwowych, amplituda potencjału oraz latencja końcowa

# Leczenie DPN

---

- Decydującą rolę odgrywają działania profilaktyczne: wykrywanie cukrzycy i jej wyrównanie metaboliczne, przestrzeganie właściwej diety, leczenie insuliną lub lekami doustnymi zabezpieczające stałe utrzymywanie się poziomu glikemii w granicach normy, a także odpowiedni tryb życia.
- Ścisła kontrola glikemii, stosowanie inhibitorów reduktazy aldolazy, immunoglobulin, przyczynia się do zwolnienia postępu choroby.
- W profilaktyce zaleca się unikanie infekcji, narażenia na środki toksyczne i urazy kończyn, palenia tytoniu i picia alkoholu

# Leczenie

---

- Dowody skuteczności leków przeciwpadaczkowych pierwszej generacji (np. karbamazepiny czy fenytoiny) są ograniczone i pochodzą głównie z małych badań jednośrodkowych nie kontrolowanych *placebo*.
- Tym nie mniej zgodnie z opinią ekspertów są lekami sprawdzonymi w praktyce i stosowanie ich oparte jest na zasadzie dobrej praktyki klinicznej.

# Leczenie

---

- Nowe leki, których skuteczność potwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych uznane zostały w wielu opracowaniach za leki pierwszego wyboru.
- Skuteczność pregabaliny została potwierdzona w licznych badaniach kontrolowanych z zastosowaniem *placebo*..
- W dwóch badaniach wykazano, że pregabalina jest skuteczniejsza niż gabapentyna. Wskaźnik NNT dla pregabaliny wynosi 4,7 (4,0 – 5,6), a NNH wynosi 17,8 (12-30).
- Dawka gabapentyny dobierana jest indywidualnie i waha się od 900mg do 3600mg/dobę

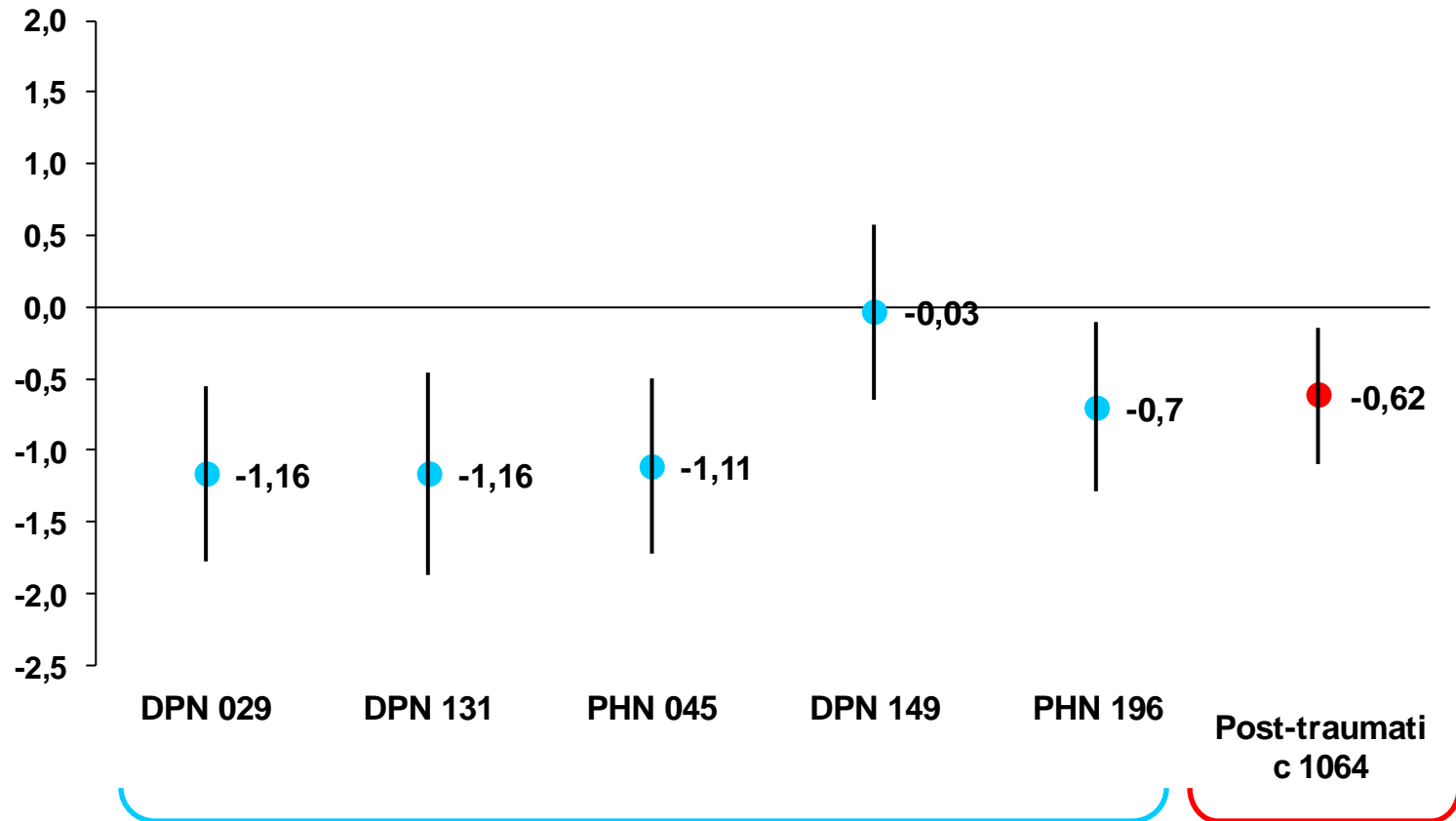
## Objawy niepożądane

---

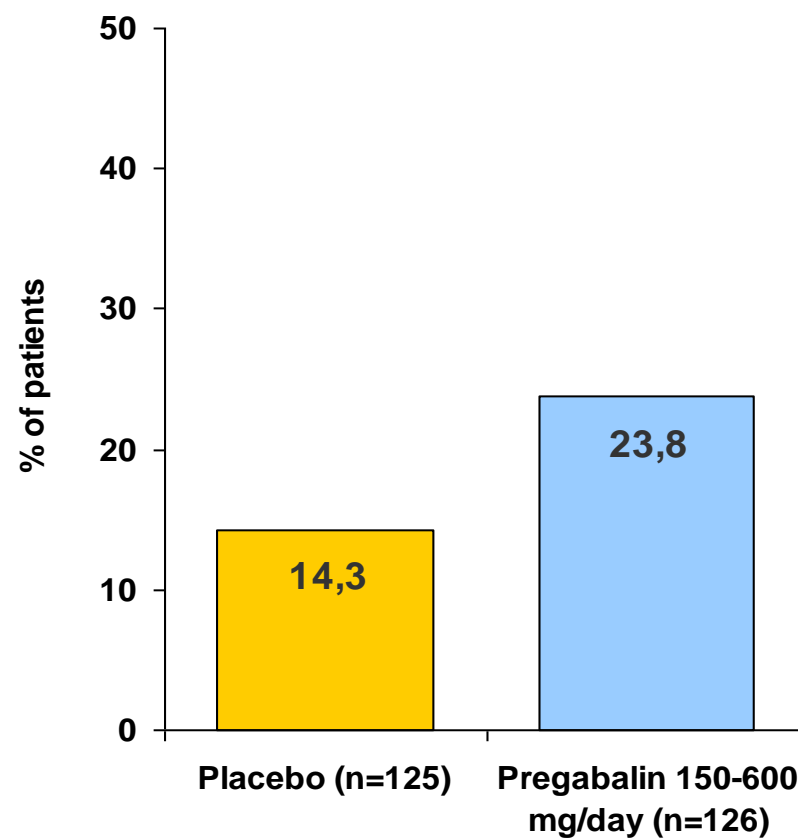
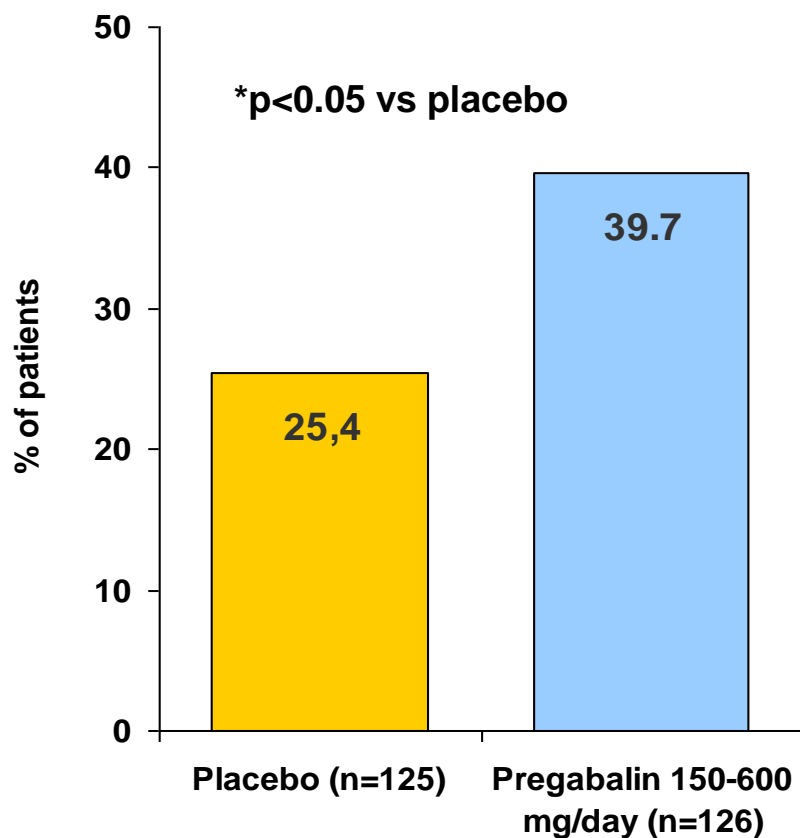
- Głównymi objawami niepożądanymi pregabaliny są zawroty głowy, senność, bóle głowy, biegunka, splątanie i nudności.
- Pregabalina jest trzykrotnie silniejszym lekiem niż gabapentyna i może być podawana dwa razy dziennie do dawki 600 mg.
- Klinicznie skuteczne okazały się dawki niższe od 150 do 300 mg.



# Zmniejszenie natężenia bólu vs. Placebo po Pregabalinie 300 mg/d w DPN & PHN vs P4



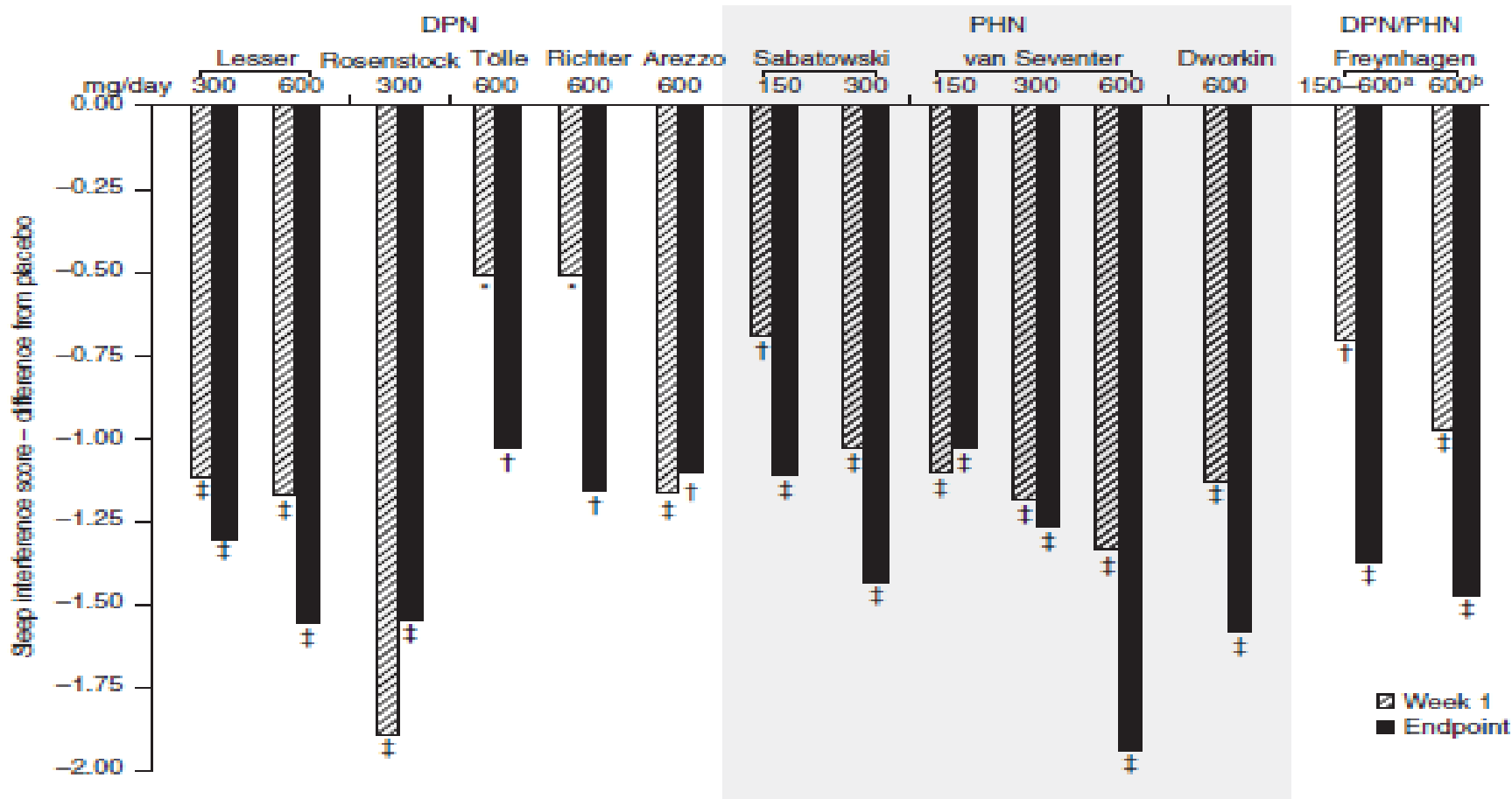
## Wskaźnik odpowiedzi: $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$ zmniejszenie bólu



End point (8 weeks, LOCF).

van Seventer R, et al. Eur J Neurol. 2010;17(8):1082-9.

# Pregabalina, ból i sen w 9 badaniach klinicznych



## Leczenie DPN

---

- W leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu cukrzycy zastosowanie znajdują także: okskarbazepina, walproinian sodu, lamotrygina i topiramata.
- Leki te mają jedynie pojedyncze badania przeprowadzane na małych grupach chorych dowodzące ich skuteczności klinicznej.

# Leczenie DPN

---

- TLPD znajdują zastosowanie w leczeniu polineuropatii cukrzycowej. Współcześnie wielu autorów uważa je za leki z wyboru (NNT 2,1 i balansującym w przedziale od 1,8 do 3,9).
- **Amitryptylina** - 10-25mg, do dawki 50-150 mg/dobę.
  - Korzystne działanie amitryptyliny w tej jednostce chorobowej ujawnia się szybko, już po pierwszym tygodniu leczenia. O braku skuteczności i zmianie preparatu można mówić jednak dopiero po trzech, czterech tygodniach stosowania stabilnej dawki leku.

# Rekomendacje PTN i PTBB

---

Leki pierwszego wyboru	Leki drugiego i trzeciego wyboru
pregabalina duloksetyna gabapentyna TLPD wenlafaksyna ER*	opioidy SNRI tramadol lamotrygina

- ✓ zmiana na inny lek I wyboru, najlepiej o innym mechanizmie działania,
- ✓ zmiana na lek II wyboru (również najlepiej na lek o innym mechanizmie działania),

# Neuralgia trójdzielna

---

- Najczęściej spotykany nerwoból w obrębie twarzy
- Częstość występowania określana jest na 3-6 przypadków na 100.000 ludności i wzrasta wraz wiekiem
- Cechą znaną NT jest obecność stref lub punktów spustowych, czyli punktów lub okolic, których nawet lekkie dotknięcie wywołuje napad bólu.
- Najczęściej występuje kilka lub kilkanaście napadów bólu w ciągu doby, ale z czasem ich częstotliwość zwiększa się i chory może odczuwać ból jako ciągły.

## Rekomendacje PTN i PTBB

---

- W leczeniu NT najskuteczniejsza jest karbamazepina, która uważana jest za lek pierwszego wyboru (w dawkach stopniowo zwiększających się rozpoczynając od 100, dochodząc do 1200mg/dobę w dawkach podzielonych).
- W przypadku złej tolerancji lub braku poprawy po karbamazepinie zalecane są gabapentyna, pregabalina i lamotrygina
- Można stosować także klonazepam w dawce do 6 mg/dobę. Mniejszą skutecznością od leków przeciwdrgawkowych cechuje się baklofen w dawce od 10 do 50mg/dobę.

■



## Rekomendacje PTN i PTBB

---

- W przypadkach opornych na farmakoterapię zalecana jest termolezja zwoju Gassera lub leczenie chirurgiczne.
- Skuteczność klasycznych leków przeciwbólowych, w tym NLPZ jest stosunkowo niewielka.
- TLPD posiadają znikomą skuteczność w leczeniu neuralgii.

# Ból ośrodkowy

---

- „ bólem, który powstaje jako bezpośrednie następstwo uszkodzenia lub choroby dotyczącej ośrodkowego układu somatosensorycznego”
- Współczesne dane epidemiologiczne wskazują, że ból, szczególnie przewlekły, jest częstym objawem pierwotnych chorób układu nerwowego, występuje u 20-40% chorych, a w niektórych chorobach, np. w chorobie Parkinsona nawet u 40-60% chorych

# Ból ośrodkowy

---

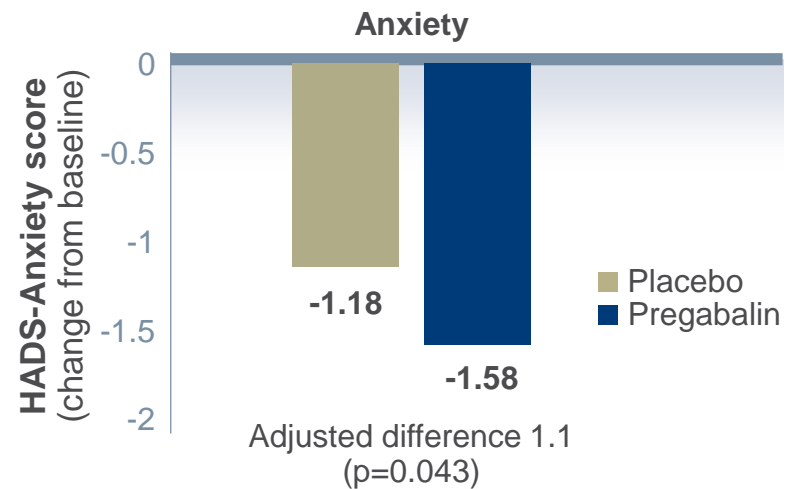
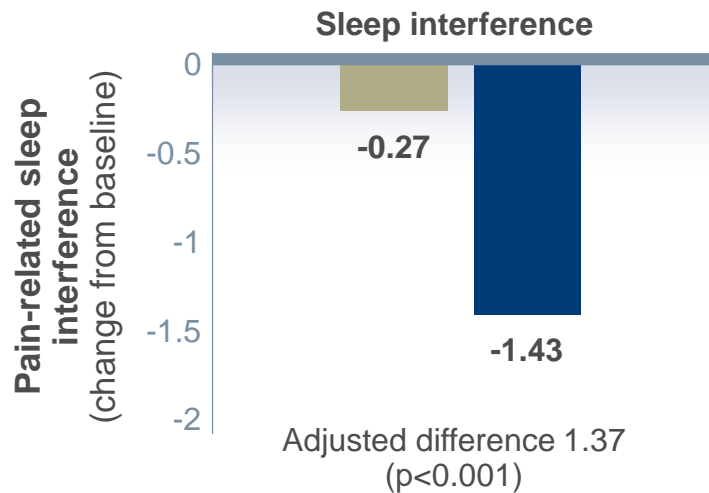
- Ze względu na dominujący udział ośrodkowych mechanizmów bólu w powstawaniu, a przede wszystkim utrzymywaniu się bólu, niektórzy badacze uważają, że wiele częstych zespołów bólowych, traktowanych dotychczas jako obwodowe, takich jak fibromialgia, zespół nadwrażliwego jelita czy napięciowy ból głowy, powinno być uznanych za ból ośrodkowy i zgodnie z tym leczonych
- Nie ma jednak jednoznacznych dowodów pozwalających łączyć te zespoły z pierwotną dysfunkcją lub uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego.

## Rekomendacje PTN i PTBB

---

- Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu bólu ośrodkowego jest pregabalina.
- U osób z depresją, lękiem i bezsennością, po uwzględnieniu przeciwwskazań, lekiem z wyboru może być amitryptylina lub inny TLPD.
- Brak powodzenia terapii jest wskazaniem do wyboru kolejnej opcji, tramadolu a następnie silnego leku opioidowego

# Ból ośrodkowy



- Pregabalina istotnie redukuje objawy współistniejące (vs placebo)

# Analiza rekomendacji

Medication Class	NeuPSIG Guidelines	CPS Guidelines	EFNS Guidelines
<b>Tricyclic antidepressants</b>	<b>First line</b>	<b>First line</b>	<b>First line PPN, PHN, and CP</b>
<b>Calcium channel <math>\alpha_2\text{-}\delta</math> ligand (gabapentin and pregabalin)</b>	<b>First line</b>	<b>First line</b>	<b>First line PPN, PHN, and CP</b>
<b>SSNRIs (duloxetine and venlafaxine)</b>	<b>First line</b>	<b>Second line</b>	<b>First line PPN (Venlafaxine ER)</b>
<b>Topical lidocaine</b>	<b>First line for localized peripheral NP</b>	<b>Second line for localized peripheral NP</b>	<b>First line for PHN in the elderly</b>
<b>Opioid analgesics</b>	<b>Second line<sup>†</sup></b>	<b>Third line</b>	<b>Second-third-line PPN, PHN, and CP</b>
<b>Tramadol</b>	<b>Second line<sup>†</sup></b>	<b>Third line</b>	<b>Second-third-line PPN<sup>††</sup> and CP (SCI)</b>

**<sup>†</sup>First-line options in the following circumstances: acute NP, episodic exacerbations of severe NP, neuropathic cancer pain, and during titration of a first-line medication in patients with substantial pain**

**<sup>††</sup> 1st line in patients with acute exacerbations of pain, especially for the tramadol/acetaminophen combination**

\*Excluding trigeminal neuralgia.

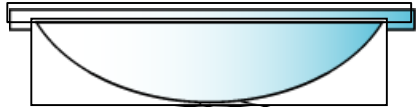
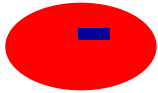
CP- central pain; CPS- Canadian Pain Society; EFNS-European Federation of Neurological Societies; ER – Extended Release –

SCI – Spinal Cord Injury NeuPSIG-Neuropathic Pain Special Interest Group; NP- neuropathic pain; PHN- postherpetic neuralgia; PPN-painful polyneuropathy.

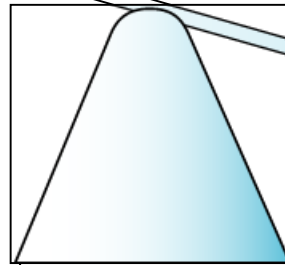
# Czego rekomendacje nas uczą ?

---

Salicylany  
Paracetamol  
NSAIDs  
SSRI  
Benzodiazepiny  
Neuroleptyki



TLPD  
SNRI antidepressants  
Alpha2delta agoniści  
(pregabalin, gabapentin)  
lidokaina/kapsaicyna  
Opioidy/tramadol



## Czego rekomendacje nam nie mówią?

---

- Pozycji leczenia złożonego
- Pozycji farmakoterapii w odniesieniu do leczenia niefarmakologicznego
- Dostarczają informacji o skuteczności w bólu spontanicznym (punkt końcowy badań potrzebny do rejestracji leku)





***Dziękuję za uwagę***