



OPIS PRZYPADKU 3.

## Pacjentka • 65 lat



z neuropatią cukrzycową oraz nasileniem bólu zapalnego w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego



Pacjentka w wieku 65 lat z **cukrzycą typu 2, neuropatią cukrzycową** oraz **bólem prawego stawu kolanowego z obrzękiem, nasilonymi objawami hiperalgezji pierwotnej i bólem o natężeniu NRS 4. Dodatkowo występują objawy bólu neuropatycznego – świąd, palenie obustronne w zakresie stóp z cechami allodynii.**



Z uwagi na zgłaszane dolegliwości bólowe otrzymała od lekarza POZ zalecenie stosowania **ibuprofenu**

**3 × 400 mg dziennie**, z powodu neuropatii cukrzycowej przyjmuje **amitryptylinę w dawce dobowej 75 mg.**

Kontrola bólu neuropatycznego nieoptymalna, nadal występują upośledzające jakość życia objawy, takie jak palenie, świąd, mrowienie, cechy allodynii. Z uwagi na rozpoznaną cukrzycę pacjentka przyjmuje skojarzenie empagliflozyny 10 mg na dobę z metforminą 2000 mg na dobę.

### ► Patomechanizm bólu w opisanym przypadku

W opisywanym przypadku mamy do czynienia ze złożonym patomechanizmem bólu. Z jednej strony pacjentka podaje charakterystyczne cechy bólu neuropatycznego w przebiegu neuropatii cukrzycowej. Neuropatia cukrzycowa dotyka do 90% wszystkich chorych na cukrzycę, a około 10% ma kliniczne objawy jeszcze przed postawieniem rozpoznania cukrzycy. Za najważniejsze czynniki rozwoju tego schorzenia w przebiegu cukrzycy uważa się czas trwania choroby oraz stopień wyrównania glikemii. Patogeneza uszkodzenia nerwów w cukrzycy jest niezwykle złożona. Uszkodzenie komórek nerwowych wynika z przewlekłej hiperglikemii oraz nieprawidłowej regulacji mikrokrążenia, powodującej zwężenie światła naczyń i zmniejszenie przepływu krwi, skutkujące niedotlenieniem nerwów. Dodatkowo u chorych często występuje insulinooporność, co prowadzi do zmniejszonego

wykorzystania glukozy przez komórki organizmu i dalszego wzrostu jej stężenia we krwi. Neuropatia cukrzycowa może przebiegać skrycie lub ujawniać się w różnie długim okresie od momentu rozpoznania cukrzycy. Często pierwszym i dominującym objawem zmuszającym chorego do szukania pomocy specjalisty jest przeczulica skóry i ostry, piekący, przeszywający ból. Bólowi towarzyszy kłucie, mrowienie, oziebienie, drętwienie lub pieczenie. Przy neuropatii cukrzycowej pojawia się niedoczulica. Objawy zazwyczaj ulegają nasileniu nocą. Z drugiej strony w opisywanym przypadku mamy do czynienia z zaostrzeniem bólu receptorowego zapalnego w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych. Zastosowana farmakoterapia musi uwzględniać wszystkie elementy patomechanizmu oraz wszystkie objawy podawane przez pacjentkę.

### ► Analiza stosowanej farmakoterapii

U pacjentki zastosowano skojarzenie trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego, jakim jest amitryptylina, z uwagi na stosunek korzyści do ryzyka w dawce pułapowej, czyli 75 mg na dobę, w skojarzeniu z ibuprofenem. Ibuprofen ze względu

na profil cyklooksygenazowy, jak również penetrację do obrzęku, który towarzyszy dolegliwościom bólowym, nie jest optymalnym wyborem terapeutycznym w opisywanym przypadku.

## Uzasadnienie wyboru farmakoterapii

W terapii chorych z bólem neuropatycznym jako leki pierwszego wyboru zaleca się **trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne** (TLPD) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (ang. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*, SNRI).

Leki przeciwdepresyjne zmniejszają ból oraz nasilenie hiperalgezji i allodynii, mają także pośrednie działanie przeciwzapalne. Najlepiej poznany mechanizm leków przeciwdepresyjnych w leczeniu chorych z bólem neuropatycznym obejmuje zahamowanie zwrotnego wchłaniania monoamin (noradrenaliny, dopaminy, serotoniny) na poziomie szczeliny synaptycznej rogów tylnych rdzenia kręgowego. Powoduje to osłabienie lub zahamowanie dośrodkowej impulsacji bólowej. Inne możliwe mechanizmy analgetyczne to blokowanie kanałów sodowych oraz receptorów NMDA. W praktyce z grupy SNRI najczęściej wykorzystywana jest **duloksetyna** (w dawkach 60–120 mg na dobę), rzadziej **wenlafaksyna** (w dawkach 150–225 mg na dobę). Z kolei z grupy TLPD w Polsce najchętniej stosuje się **amitryptylinę** w dawce 25–150 mg na dobę. Aktualnie zaleca się, aby w praktyce nie przekraczać dawki amitryptyliny 75 mg na dobę, gdyż wyższa dawka znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, co więcej – coraz bardziej widoczny jest efekt antycholinergiczny amitryptyliny. Leki z grupy TLPD są u chorych z bólem neuropatycznym skuteczniejsze, ale ze względu na większe ryzyko objawów niepożądanych niż w przypadku stosowania SNRI w pierwszej kolejności rekomenduje się właśnie lek z grupy SNRI. Warto przypomnieć, że efekt analgetyczny leków przeciwdepresyjnych zależy głównie od zahamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny, a nie serotoniny, gdyż w bólu neuropatycznym układ serotoninowy może mieć także działanie torujące ból, dlatego też selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective*

*serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) nie powinny być stosowane w terapii chorych z bólem neuropatycznym.

**Wenlafaksyna** w dawce do 150 mg na dobę u dorosłych wpływa tylko na wychwyt serotoniny, natomiast do zahamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny dochodzi przy dawce większej niż 150 mg na dobę. **Duloksetyna** działa jak SNRI w całym zakresie dawek, który wynosi od 30 mg do 120 mg na dobę. U palaczy po podaniu 60 mg duloksetyny jej stężenie w osoczu może być mniejsze niż u niepalących, dlatego w tej grupie pacjentów należy zalecać stosowanie większej dawki, czyli 90 mg na dobę.

Z kolei **pregabalina** z uwagi na swój mechanizm działania zmniejsza stężenie jonów wapnia w komórkach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i hamuje tym samym nadpobudliwość neuronów w OUN. Wynikiem tego jest ograniczenie uwalniania neuroprzekaźników probólowych do szczeliny synaptycznej, zmniejszenie pobudliwości i nadwrażliwości neuronów na poziomie rdzenia i wyżej – na poziomie mózgowia. Efekt kliniczny tych mechanizmów, obserwowany u chorych z bólem neuropatycznym, powoduje redukcję bólu, hiperalgezji i allodynii. Należy przypomnieć, że pregabalina, w odróżnieniu od gabapentyny, charakteryzuje się liniowym profilem farmakokinetycznym, w związku z czym zwiększenie dawki leku wpływa na wprost proporcjonalne zwiększenie efektu analgetycznego oraz dodatkowo poprawia jakość snu. W przypadku gabapentyny wraz ze zwiększaniem dawki leku zmniejsza się jego dostępność biologiczna (dostępność biologiczna 80% dla dawki 300 mg, 33% dla dawki 3600 mg), dlatego w badaniach klinicznych dotyczących chorych z bólem neuropatycznym nie obserwowano znamiennej poprawy skuteczności gabapentyny w dawkach > 1800 mg na dobę.

## Modyfikacja farmakoterapii

**Etorykoksyb** 60 mg na dobę

**Pregabalina** początkowo od 75 mg na noc, ze stopniowym zwiększaniem dawki do dawki skutecznej; maksymalna dawka dobową to 600 mg

**Duloksetyna** początkowo od 30 mg na dobę z eskalacją dawki

**Skuteczność terapeutyczna, redukcja natężenia bólu do NRS 1.**

### Najczęstsze błędy w farmakoterapii bólu o złożonym patomechanizmie

- Brak stosowania terapii multimodalnej w przypadku bólu o złożonym patomechanizmie.
- Nieoptymalny wybór koanalgetyku.
- Przypadkowy wybór leku z grupy NLPZ, niekontekstowy w odniesieniu do charakterystyki bólu.
- Nieprawidłowe dawkowanie analgetyków i koanalgetyków.
- Brak uwzględnienia chorób współistniejących oraz innych jednocześnie stosowanych leków w odniesieniu do zastosowanej farmakoterapii bólu.

#### Najważniejsze piśmiennictwo:

1. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: the latest recommendations. *Rev Neurol (Paris)* 2019;175(1-2): 46-50.
2. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D i wsp. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17002.
3. 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(3 Suppl): S3-S14.
4. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S i wsp. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14(2): 162-173.
5. Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *Int J Mol Sci* 2017; 18(11): 2483.
6. Hayashida KI, Obata H. Strategies to treat chronic pain and strengthen impaired descending noradrenergic inhibitory system. *Int J Mol Sci* 2019; 20(4): 822.
7. 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(4): 262-271.
8. 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.
9. Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E i wsp. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? *Pain* 2013; 154(5): 690-699.
10. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN i wsp. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical use: consensus statement on clinical and research diagnostic criteria. *Neurology* 2008; 70(18): 1630-1635.