

# Ból neuropatyczny u pacjentów objętych opieką paliatywną

## *Neuropathic pain in palliative care patients*

Tomasz Dzierżanowski<sup>1</sup>, Aleksandra Ciałkowska-Rysz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospicjum Onkologiczne św. Krzysztofa w Warszawie

<sup>2</sup>Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Streszczenie

Ból neuropatyczny występuje często u pacjentów objętych opieką paliatywną i stanowi znaczne wyzwanie terapeutyczne. Ból nowotworowy udaje się opanować w przeważającej części przypadków, jednakże skuteczność leczenia bólu neuropatycznego wielokrotnie jest jedynie umiarkowana. Większość dostępnych wyników badań oraz algorytmów postępowania dotyczy modeli bólu neuropatycznego nienowotworowego i przekładanie wniosków z tych badań na populację pacjentów objętych opieką paliatywną wymaga ostrożności. Omówiono epidemiologię, patomechanizm, dostępne środki lecznicze i metody nefarmakologiczne. Porównano skuteczność poszczególnych leków w monoterapii według dostępnych wysokiej jakości przeglądów systematycznych. Za najlepszą w chwili obecnej strategię leczenia uznano politerapię, zgodnie z zaleceniami drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), najczęściej lekiem opioidowym (morfina, oksykodon) z koanalgetykiem: trójcyklicznym lekiem przeciwdepresyjnym lub przeciwdrgawkowym (pregabalina, gabapentyna).

**Słowa kluczowe:** ból nowotworowy, ból neuropatyczny.

### Abstract

Neuropathic pain is present in meaningful part of palliative care patients and appears therapeutic challenge. Cancer pain is successfully controlled in the vast majority of cases, however the effectiveness of the neuropathic pain treatment is many times only moderate. Most of available data and algorithms apply to non-cancer neuropathic pain and extrapolating the conclusions onto the palliative care population should be done with caution. There has been discussed epidemiology, patomechanism, available medications and non-pharmacological methods. The effectiveness of particular monotherapies has been compared, based on the available high quality systematic reviews. The best therapeutic strategy at this moment is politherapy according to WHO's pain ladder, mainly using opioid (morphine, oxycodone) and co-analgetics: tricyclic antidepressant or anticonvulsant (pregabalin, gabapentin).

**Key words:** cancer pain, neuropathic pain.

Adres do korespondencji:

Tomasz Dzierżanowski, Hospicjum Onkologiczne św. Krzysztofa w Warszawie,  
ul. Pileckiego 105, 02-781 Warszawa, tel. +48 601 334 001; e-mail: praktyka@adiutus.pl

### WPROWADZENIE

Zgodnie z mianownictwem zaproponowanym przez *International Association for the Study of Pain* (IASP) [1, 2] wyróżnia się:

- ból neurogeny – spowodowany lub wywołany pierwotnym uszkodzeniem, dysfunkcją lub przemijającym zaburzeniem w obwodowym lub ośrodkowym układzie nerwowym,

- ból neuropatyczny (BN) – spowodowany lub wywołany pierwotnym uszkodzeniem lub dysfunkcją w obwodowym lub ośrodkowym układzie nerwowym.

Tak zdefiniowane przez IASP pojęcia spotykały się wielokrotnie z zarzutem nieścisłości. Dlatego, w celu uproszczenia, uznana obecnie przez ekspertów definicja BN obejmuje ból spowodowany pierwotnym uszkodzeniem w obwodowym lub ośrodkowym układzie nerwowym [3–5].

Przyczyną BN jest uraz lub choroba obejmująca obwodowy lub ośrodkowy układ nerwowy.

Ból i inne objawy neuropatii mogą mieć przebieg zmienny, zależny od postępu choroby, nastroju, lęku, a nawet warunków pogodowych. Ból neuropatyczny może być spontaniczny (niezależny od bodźca) – epizodyczny (np. neuralgia nerwu trójdzielnego lub językowo-gardłowego), lub ciągły. Opisany jest przez pacjentów jako drętwienie, mrowienie, igły, palenie, pieczenie, szarpanie, rozrywanie czy przechodzenie prądu elektrycznego.

Ból neuropatyczny może być również wywołany bodźcem powodującym masową aktywację ektopowych wyładowań czuciowych w drogach czuciowo-ruchowych. Przykładem są takie objawy kliniczne, jak objaw Lhermitte’a, Lasègue’a czy Spurlinga. Może też być wywołany zwykłą stymulacją zakończeń nerwowych, która w pewnych sytuacjach uruchamia sekwencję napadów spontanicznych, nadmiernych w stosunku do czasu i siły bodźca. Dyzestezja i hiperalgezia są spowodowane prawdopodobnie mechanizmami obwodowymi: sensytyzacją nocyceptorów, czynnością ektopową i zwielokrotnioną impulsacją. Alodynia natomiast polega na bolesnym odczuwaniu bodźców poniżej progu bólowego i jest oznaką sensytyzacji ośrodkowej, poprzez zaburzenie hamowania w drogach rdzeniowo-wzgórzowych. Wówczas impulsy, odczytywane zwykle jako bezbolesne i wymagające sumowania przestrzennego i czasowego, aby przekroczony został próg bólu, stają się bodźcami bólowymi.

W diagnostyce, obok wywiadu lekarskiego i badania przedmiotowego, wykorzystuje się graficzne obrazowanie lokalizacji przez pacjenta, a także badania pomocnicze: elektromiograficzne, przewodzenia nerwowego czy badanie potencjałów wywołanych.

Aż 80% pacjentów w schyłkowym okresie choroby nowotworowej doznaje bólu [6], przy tym w 36–51% tych przypadków przebiega on z komponentą neuropatyczną. Rzadko ból neuropatyczny występuje w postaci izolowanej, bez komponenty nocyceptywnej (5–10%) [7, 8]. Dane te są zgodne z raportem IASP z 1999 r., wg którego 39,7% bólu nowotworowego ma mechanizm neuropatyczny [9].

Liczne badania dowodzą, że BN prowadzi do obniżenia jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), dodatkowo obciąża system opieki zdrowotnej, generując koszty społeczne i ekonomiczne [10–15]. Należy zaznaczyć, że większość doniesień na temat bólów neuropatycznych dotyczy pacjentów z bólem o etiologii nienowotworowej (neuralgia popółpaścowa, polineuropatia cukrzycowa), jednakże wnioski są przekładane na populację pacjentów objętych opieką paliatywną. Nie rodzi to z reguły zastrzeżeń i zostało podtrzymane podczas *Fifth Bristol Opioid Conference* 8-9.02.2010, Bristol UK.

Ból neuropatyczny stanowi wyzwanie terapeutyczne, u wielu pacjentów jest bowiem oporny na leczenie przeciwbólowe. Jedynie u połowy z nich udaje się osiągnąć znaczącą ulgę. Dodatkowo pacjenci ci doświadczają działań niepożądanych lub źle tolerują leki stosowane w BN.

## PATOMECHANIZM

### Bezpośrednie działanie guza nowotworowego

Do wystąpienia BN prowadzi bezpośrednio działanie guza, polegające na ucisku lub naciekaniu z następczym uszkodzeniem pni, splotów i korzeni nerwowych. We wczesnych fazach dochodzi do podrażnienia osłonek nerwowych (*perineurium*) lub opon mózgowo-rdzeniowych [16]. Wówczas skuteczne są jeszcze niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz opioidy. W miarę postępu uszkodzenia błony aksonu pojawiają się typowe objawy bólu BN.

Klasycznym przykładem jest neuralgia nerwu trójdzielnego w przebiegu nowotworów głowy i szyi, szczególnie w okolicy tylnego lub środkowego dołu czaszkowego. Najczęściej naciekanie kości i opon mózgowych powoduje silny stały ból z nakładającymi się napadami przypominającymi wstrząsy elektryczne. W miarę postępu uszkodzenia aksonów pojawia się głęboki palący ból, połączony z utratą czucia i objawami ogniskowymi.

Podobnie częsty jest ból w przebiegu przerzutów do żeber, który powstaje wskutek naciekania i ucisku nerwów obwodowych. Po okresie głębokiego silnego bólu w klatce piersiowej pojawia się stałe poczucie palenia z nakładającymi się epizodami bólu rozrywającego, do których dołączają się zaburzenia czucia.

### Pleksopatie

Uszkodzenie splotów nerwowych w przebiegu nowotworu następuje wskutek naciekania lub ucisku przez nowotwór, rozsiew poprzez drogi chłonne, jatrogenne uszkodzenie chirurgiczne i po radioterapii. Przykładem jest pierwotne lub przerzutowe zajęcie splotu szyjnego w przebiegu guzów głowy i szyi. W przypadku pleksopatii splotu ramiennego u pacjentów z chłoniakami, rakiem sutka i płuca, tępy ból w okolicy podłopatkowej i ramienia poprzedza o wiele miesięcy pieczenie w okolicy pachowej. Najczęściej dochodzi do zajęcia części podobojczykowej, np. przez guz szczytowej części płuca, co prowadzi do rozwoju zespołu Pancoasta. W badaniu przedmiotowym stwierdza się ubytki czuciowe w zakresie nerwów międzybrowo-ramiennych, a w badaniu rezonansu magnetycznego oraz tomografii komputerowej wykrywa się nowotwór, przy z reguły prawidłowym obrazie rentgenowskim.

W zaawansowanej fazie może wystąpić zespół Hornera oraz ogniskowe osłabienie, atrofia, ubytki czucia w ręce, a także ciężkie zaburzenia elektromiograficzne w zakresie korzeni C7–Th1.

Zajęcie nadobojczykowej części splotu ramiennego (w zakresie korzeni C4–C6) jest rzadsze i towarzyszy przerzutom raka sutka oraz chłoniakom.

Bolesna pleksopatia lędźwiowo-krzyżowa w przebiegu nowotworów zlokalizowanych w miednicy objawia się bólami pośladków z promieniowaniem do kończyn dolnych. Typowy BN poprzedzony jest kurczowym bólem nocyceptywnym o podstępym przebiegu.

### Radikulopatie

Bolesne radikulopatie są konsekwencją bezpośredniego ucisku lub zajęcia korzeni nerwowych przez nowotwory lub przerzuty do kręgów. Wówczas wzdłuż zaopatrywania uszkodzonego korzenia pojawia się ból mieszany, nocyceptywno-neuropatyczny.

### Neuralgia popółpaścowa

U osób z obniżoną odpornością, np. w przebiegu nowotworu, szczególnie chłoniaka, nierzadkie są infekcje *herpes zoster*, z zajęciem dermatomów śród-kowo-piersiowych i gałęzi ocznej nerwu trójdzielnego [17].

### Polineuropatia paraneoplastyczna

Do bolesnej obwodowej polineuropatii paraneoplastycznej dochodzi na skutek reakcji immunologicznej przeciwko komórkom nowotworowym oraz pośrednio poprzez cytokiny produkowane przez guz oraz w odpowiedzi na nowotwór. Często objawy, takie jak mrowienie czy drętwienie kończyn, zaburzenia czucia w obrębie tułowia, twarzy i kończyn, o wiele tygodni poprzedzają rozpoznanie guza. Najczęściej bywa to drobnokomórkowy rak płuca lub rzadziej – rak sutka.

Wśród bolesnych zaburzeń paranowotworowych wymienić należy zespół Guillaina-Barrégo, towarzyszący czasem drobnokomórkowemu rakowi płuca lub chłoniakom, obejmujący włókna czuciowe i ruchowe.

### Jatrogeny ból neuropatyczny

Jatrogeny BN u pacjentów onkologicznych może być konsekwencją radioterapii, chemioterapii lub uszkodzenia chirurgicznego nerwu.

### Radioterapia

Wysokie dawki promieniowania mogą spowodować uszkodzenia nerwów obwodowych lub bolesną

mielopatię. Uszkodzenie powstaje w mechanizmie bezpośrednim lub pośrednim, na drodze zawału splotu ramiennego wskutek zatoru tętnicy podobojczykowej i jej gałęzi.

### Chemioterapia

Obwodowa polineuropatia jest częstym powikłaniem chemioterapii, szczególnie jeśli w terapii wykorzystywane są: cisplatyny, winkrystyny lub taksany. Uszkodzenie nerwów jest proporcjonalne do dawki chemioterapeutyków. Charakterystyczne są parestezje i dyzestezje rękawiczkowe i skarpetkowe, połączone z bólem palącym i alodynią.

### Neuropatie pooperacyjne

Tego typu neuropatie dotyczą 2,5–5% pacjentów po zabiegach chirurgicznych. Związane są z chirurgicznym przecięciem nerwu, niedokrwieniem okołoperacyjnym, uciskiem oraz zaciśnięciem przez bliznę.

## POSTĘPOWANIE

Trudności i często nieskuteczność terapii skłoniły towarzystwa naukowe do opracowania wytycznych postępowania. *International Association for the Study of Pain* (IASP) powołało Specjalną Grupę ds. Bólu Neuropatycznego (NeuPSIG), która opracowała wytyczne oparte na zasadach *Evidence Based Medicine* [18]. Równoległe podobne wytyczne opracowały *European Federation of Neurological Societies* [19] oraz *Canadian Pain Society* [20]. Zalecenia tych trzech towarzystw, choć różnią się między sobą, to wyróżniają leki pierwszego i kolejnych rzutów [21] oraz wskazują na wyższą skuteczność politerapii. Nie można jednakże literalnie przenieść tych wytycznych na grunt medycyny paliatywnej ze względu na najczęściej mieszany model bólu, zasadnicze miejsce opioidów w strategii leczenia oraz stosunkowo krótki średni czas przeżycia chorych.

Trzeba wziąć pod uwagę, że większość badań, na których oparto ich tworzenie, przeprowadzono u pacjentów z neuralgią popółpaścową i bolesną obwodową neuropatią cukrzycową, a wnioski odnoszone są do BN zarówno o etiologii obwodowej, jak i ośrodkowej [22]. Należy podkreślić, że niemal we wszystkich próbach klinicznych wykluczeni zostali pacjenci z bólem nowotworowym, ponieważ najczęściej jest on bólem typu mieszanego, z komponentą zapalną – receptorową, co mogłoby zaburzać ocenę skuteczności zastosowanej terapii w stosunku do komponenty neuropatycznej. Nie można zatem bezkrytycznie przekładać wyników tych badań na populację pacjentów z bólem nowotworo-

wym i z innym niż neuralgia popółpaścowa oraz neuropatia cukrzycowa bólem neuropatycznym. Niektóre typy BN wydają się szczególnie odporne na leczenie. Przykładem jest bolesna neuropatia związana z HIV, w której nieskuteczne okazały się starsze leki (amitryptylina [23, 24], lidokaina [25]). Innym przykładem jest obwodowa neuropatia po chemioterapii, w której wykazano ograniczoną skuteczność zarówno amitryptyliny, jak i gabapentyny [26, 27]. Podobnie umiarkowanie skuteczny okazał się topiramát w radikulopatii lędźwiowo-krzyżowej, przy jednoczesnym częstym występowaniu działań niepożądanych [28].

Dodatkowym ograniczeniem istniejących badań jest ich krótki okres trwania. Nie ma więc pewności co do skuteczności rekomendowanego postępowania w leczeniu długoterminowym.

Ograniczeniem dostępnych badań, na podstawie których opracowano współczesne rekomendacje, jest również to, że o ile w fazach doświadczalnych działanie nowych leków sprawdza się na zwierzęcych modelach neuropatii pourazowej, o tyle skuteczność ich badana jest następnie w neuropatiach obwodowych – neuralgii popółpaścowej i bolesnej neuropatii cukrzycowej. Dlatego też wielokrotnie substancje potencjalnie przydatne w BN okazywały się nieskuteczne [29].

W wielu próbach klinicznych nie udało się także wykazać skuteczności w BN w stosunku do placebo, często z powodu zbyt małej wielkości badanej grupy czy nadmiernego efektu placebo [21].

Obserwowana w rutynowej praktyce oraz opisywana w wyżej wymienionych badaniach nieskuteczność monoterapii leków pierwszego rzutu, a także dowody na lepsze efekty politerapii nakazują łączenie leków o różnym działaniu. Uznany zaleceniem jest połączenie leku opioidowego z adiuwantowym, zgodnie z drabiną analgetyczną WHO [30]. W przypadku ucisku nerwu przez guz skuteczne są niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz sterydy [6], poprzez zmniejszenie obrzęku guza i w następstwie złagodzenie ucisku. Dolegliwości wynikające z dalszego uszkodzenia włókna nerwowego są trudne do leczenia i rzadko reagują na terapię jednym lekiem.

## LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

Skuteczność trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) została udowodniona wielokrotnie. Dodatkowym atutem tej grupy leków jest skuteczność wobec depresji, która często towarzyszy bólowi przewlekłemu, jednakże należy podkreślić, że ich skuteczność nie wynika z działania przeciwdepresyjnego [31]. Trzeba pamiętać o działaniach niepożądanych, związanych z antycholinergicznym działaniem

TLPD, takich jak suchość w ustach, hipotensja ortostatyczna, zaparcie stolca i zatrzymanie moczu. Aby im zapobiec, leczenie należy rozpoczynać od małych dawek podawanych na noc, zwiększanych stopniowo. Szczególnej ostrożności wymagają pacjenci z chorobą niedokrwienną serca, z powodu kardiotoksyczności TLPD. W tej grupie chorych dawki leków obniża się do poniżej 100 mg/dobę.

Amitryptylina jest podstawowym lekiem tej grupy. Dawka początkowa wynosi 25 mg na noc, a następnie zwiększa się co 3–7 dni o 25 mg w dawkach 2–3 razy na dobę do dawki dobowej 150–225 mg osiąganą zwykle po 4–6 tygodniach. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi trójcyklicznymi antydepresantami [32].

Wenlafaksyna wykazała skuteczność w polineuropatiach, w tym bolesnej polineuropatii cukrzycowej, ale nie w neuralgii popółpaścowej [17].

Dowody na skuteczność przeciwbólową selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI) są niepewne. Nie udowodniono wyższej skuteczności fluoksetyny w porównaniu z placebo [33], a skuteczność paroksetyny [34], citalopramu [35] oraz escitalopramu [36] okazała się umiarkowana.

## LEKI PRZECIWDRGAWKOWE

Gabapentyna i pregabalina są to ligandy  $\alpha 2\text{-}\delta$  kanałów wapniowych, które po przyłączeniu się do podjednostek  $\alpha 2\text{-}\delta$  bramkowanych napięciem kanałów wapniowych hamują uwalnianie neurotransmiterów. Leki te wykazały skuteczność w stosunku do placebo. Rzadko wchodzi w interakcje z innymi lekami. Mogą jednak powodować zawroty głowy i sedację, ale można temu zapobiec, zaczynając od niskich, stopniowo zwiększanych dawek. W przypadku gabapentyny należy zacząć od 300 mg na noc pierwszego dnia,  $2 \times 300$  mg w drugim i  $3 \times 300$  mg w trzecim dniu terapii. Następnie lek należy miaręcznie zwiększać do dawki skutecznej lub do wystąpienia działań niepożądanych, nie przekraczając 3600 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych.

Pregabalinę należy stosować, rozpoczynając od dawki  $2 \times 75$  mg, zwiększając w razie potrzeby do  $2 \times 150\text{--}300$  mg. W przypadku stosowania pregabaliny z lekiem opioidowym można zacząć od dawek niższych ( $2 \times 50$  mg). Nie stwierdzono istotnego podwyższenia skuteczności poprzez zwiększanie dawki powyżej 300 mg na dobę. Zarówno dawka gabapentyny, jak i pregabaliny powinny być zmniejszone w przypadku niewydolności nerek.

Skuteczność i bezpieczeństwo pregabaliny są bardzo dobrze udowodnione w wysokiej jakości badaniach z randomizacją. W 2009 r. *the Cochrane Collaboration* opublikowała przegląd systematyczny [37] zastosowania pregabaliny w bólu neuropatycz-

nym, neuropatii i fibromialgii, w dawkach 150–600 mg na dobę. Punktami końcowymi był stopień ulgi o wartości co najmniej 30%, co najmniej 50% oraz określanej jako znaczna i bardzo znaczna poprawa. Autorzy przeglądu zwracają uwagę na nieskuteczność dawki 150 mg/dobę i konieczność stosowania wyższych dawek. W przypadku dawki 600 mg/dobę skuteczność w zmniejszaniu bólu o co najmniej 50% we wszystkich rodzajach BN określono na NNT 3,9 (95% CI: 3,1–5,1), a wobec bólu ośrodkowego 5,6 (95% CI: 3,5–14). Zaznaczono, że niewielu pacjentów uzyska znaczącą ulgę dzięki monoterapii pregabalina, w większości będzie to skutek umiarkowany. Jest to jednak zbieżne z innymi obserwacjami odnośnie do monoterapii bólu neuropatycznego i skłania do stosowania co najmniej dwóch leków jednocześnie.

Obecnie zarówno gabapentyna, jak i pregabalina stanowią leki pierwszego rzutu w leczeniu BN. Stosowanie starszych preparatów, takich jak karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina czy topiramata, zalecane jest jedynie w przypadku nieskuteczności leków pierwszego rzutu [21]. Z kolei nowy lek przeciwdrgawkowy, lakozamid, nie spełnił pokładanych w nim nadziei i w przeprowadzonych badaniach nie wykazano jego skuteczności istotnie statystycznie wyższej od placebo [38].

## OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE

Opioidy są szeroko stosowane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu ostrego BN, zaostrzeń BN oraz z wyboru w leczeniu BN w przebiegu nowotworu. Znacznie wyższą skuteczność wykazują silne opioidy, takie jak morfina i oksykodon. Główne typowe działania niepożądane obejmują zaparcia, nudności, zawroty głowy, senność i sedację, które z wyjątkiem zaparć są przemijające.

### Tramadol

Tramadol jest często stosowany i skuteczny w leczeniu mniej nasilonego BN [39]. Stosuje się dawki 50–400 mg na dobę, najlepiej w postaci preparatów o kontrolowanym uwalnianiu, podawanych 1 lub 2 razy na dobę. U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby dawka powinna być zredukowana. Ze względu na stosunkowo słabą siłę działania bywa nadużywany w dawkach ponadmaksymalnych. Wprawdzie dopuszczalna dawka wynosi 600 mg/dobę, jednak efekt pułapowy obserwuje się już przy dawce 400 mg/dobę i dalsze zwiększanie dawki tramadolu jest bezcelowe. Dodatkowo, tramadol obniża próg drgawkowy, a także może wchodzić w interakcje z innymi lekami przeciwdepresyjnymi (z grupy SSRI i SSNRI, np. z ser-

tralina), powodując rzadki w praktyce klinicznej, niemniej groźny dla życia, zespół serotoninowy. Pozostałe działania niepożądane są typowe dla innych opioidów (zaparcia, nudności).

### Morfina

Zastosowanie morfiny w bólu neuropatycznym jest niekwestionowane, aczkolwiek badań potwierdzających jej skuteczność jest niewiele. W badaniu porównującym morfinę z gabapentyną i placebo udział wzięło 57 pacjentów, ukończyło zaś 41. Średnie dzienne natężenie bólu w skali NRS (0–10) wynosiło początkowo 5,72, a po 5 tygodniach leczenia morfiną 3,7, gabapentyną 4,15 oraz placebo 4,49. Dla kombinacji morfiny z gabapentyną uzyskano końcową wartość średniego dziennego natężenia bólu 3,06 ( $p < 0,05$  w stosunku do monoterapii i placebo) [40]. W strategii leczenia BN powinno się rozważyć połączenie morfiny z gabapentyną lub pregabalina.

### Oksykodon

Oksykodon ma dobrze udokumentowaną skuteczność wobec bólu neuropatycznego [41]. W badaniu z randomizacją metodą grup naprzemiennych z udziałem 50 pacjentów z neuralgią popółpaścową, spośród których badanie ukończyło 38 osób, oceniono skuteczność oksykodonu w stosunku do placebo [42]. Po 4 tygodniach leczenia zaobserwowano redukcję bólu w 6-punktowej skali redukcji bólu (0 – ból gorszy, 1 – brak ulgi, 2 – lekka ulga, 3 – umiarkowana ulga, 4 – znaczna ulga, 5 – zupełna ulga) po oksykodonie  $2,9 \pm 1,2$  oraz  $1,8 \pm 1,1$  ( $p = 0,0001$ ). Podobnie dobre wyniki uzyskano w grupie pacjentów z neuropatią cukrzycową [43], w badaniu z randomizacją z udziałem 36 chorych. Po 4 tygodniach leczenia oksykodonem CR w dawkach do 40 mg/12 godz. lub placebo zaobserwowano istotnie niższe natężenie średniego dziennego bólu w skali VAS (0–100 mm)  $21,8$  vs  $48,6$  mm ( $p = 0,0001$ ), NNT wyniósł zaś 2,6.

### Fentanyl

Doniesienia na temat skuteczności fentanylu w BN są nieliczne. Nie ma badań z randomizacją. W badaniu otwartym oceniono skuteczność fentanylu transdermalnego w dawkach 25–150 µg/godz. (średnia 105,6 µg/godz.) w bólu neuropatycznym. Spośród 53 pacjentów badanie ukończyło 40. Zaobserwowano redukcję bólu średnio o 33,7% oraz zwiększenie aktywności dziennej o 37,4% [44].

### Buprenorfina

Brakuje kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją u ludzi. W doświadczalnych mode-

lach zwierzęcych potwierdzono skuteczność tego leku zarówno w modelach bólu receptorowego, jak i neuropatycznego [45]. Wyniki niektórych badań otwartych i opisy przypadków potwierdzają skuteczność buprenorfiny, co związane jest prawdopodobnie z jej działaniem antyhiperalgetycznym [46, 47]. W otwartym wieloośrodkowym badaniu retrospektywnym przeanalizowano dane 237 pacjentów z nienowotworowym BN, u których zastosowano buprenorfinę TTS. Po 8 tygodniach leczenia u 70% pacjentów obserwowano redukcję średniego nasilenia bólu o 55% [48].

## Metadon

Działanie przeciwbólowe metadonu polega na aktywacji receptorów  $\mu$  oraz na zablokowaniu receptorów *N*-metylo-*D*-asparaginianowych (NMDA). W badaniach na zwierzętach potwierdzono, że w przypadku BN efekt przeciwbólowy wynika częściowo z antagonistycznego działania przeciwko receptorom NMDA, będącym modulatorami BN [49]. Istnieją zatem teoretyczne przesłanki możliwej wyższej skuteczności metadonu w stosunku do czystych agonistów opioidowych, poprzez hamowanie przewodnictwa bólu. W przeglądzie systematycznym *the Cochrane Collaboration* nie stwierdzono jednak jakiegokolwiek korzyści w porównaniu z morfiną, natomiast zauważono, że przy długotrwałym stosowaniu (powyżej 28 dni) wzrasta ryzyko kumulacji leku i w następstwie zwiększa się ryzyko depresji oddechowej [50].

## POLITERAPIA

Monoterapia BN przynosi najczęściej jedynie częściową ulgę, a zwiększanie dawek ograniczone jest nasileniem działań niepożądanych. Zwykle więc stosuje się co najmniej 2 leki o działaniu addytywnym, o różnych punktach uchwytu, obniżając ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Obecnie pojawia się coraz więcej badań z grupą kontrolną mających na celu określenie skuteczności różnych kombinacji leków, zgodnie z zaleceniami drabiny analgetycznej.

W badaniu gabapentyny w połączeniu z morfiną o kontrolowanym uwalnianiu, u pacjentów z neuralgią popółpaścową i bolesną neuropatią cukrzycową stwierdzono większą ulgę w bólu, przy jednocześnie niższych dawkach obydwu leków, bez korzystnego wpływu na redukcję działań niepożądanych [51]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu kontrolowanym placebo, dołączając oksykodon o powolnym uwalnianiu do gabapentyny u pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową [52].

Odrębnego omówienia wymaga kombinacja oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu z pregabalina. W opublikowanym niedawno wieloośrodkowym, otwartym, prospektywnym badaniu [53] na grupie 409 pacjentów leczonych oksykodonom (OxyContin®) z pregabalina (Lyrica®) w bólu neuropatycznym w porównaniu z pregabalina i oksykodonom w monoterapii 91,2% pacjentów określiło terapię kombinowaną jako „skuteczną” lub „bardzo skuteczną”. Obniżenie natężenia bólu dla takiego połączenia leków wyniosło 80%, istotnie więcej ( $p = 0,003$ ) niż dla oksykodonu w monoterapii (76%) oraz pregabaliny w monoterapii (46%). Uzyskano obniżenie dawki obu leków – o 22% dla oksykodonu oraz o 51% dla pregabaliny. Zaobserwowano również istotnie większą poprawę jakości życia przy zastosowaniu terapii kombinowanej w porównaniu z monoterapią ( $p = 0,0009$ ). Należy podkreślić, że z badania zostali wykluczeni pacjenci z bólem nowotworowym, ponieważ najczęściej jest on bólem typu mieszanego, z komponentą zapalną – receptorową, co mogłoby zaburzać ocenę skuteczności zastosowanej terapii w stosunku do komponenty neuropatycznej.

## INNE ŚRODKI I METODY

### Lidokaina

Lidokaina podawana zewnętrznie, w formie plastrów o stężeniu 5% lub żelu – 5%, wykazała skuteczność w alodynii w przebiegu neuralgii popółpaścowej [54]. Zaletą jej jest brak ogólnoustrojowych działań niepożądanych, ze względu na nieznaczące wchłanianie systemowe, a działania miejscowe są łagodne. Lek ten może być zastosowany wyłącznie w przypadku dobrze zlokalizowanego bólu obwodowego i nie nadaje się do leczenia BN o etiologii ośrodkowej.

### Kapsaicyna

Receptory waniloidowe TRPV 1 (*transient receptor potential vanilloid type 1*) są nieselektywnymi kanałami jonowymi szczególnie dobrze przepuszczalnymi dla jonów wapnia. Ich ekspresję stwierdza się m.in. na cienkich włóknach czuciowych, takich jak niezmielinizowane włókna A $\delta$  i C [55]. Receptory te ulegają pobudzeniu przez wysokie temperatury, niskie pH środowiska oraz cytokiny zapalne. Kapsaicyna podana w okolicach włókien sensorycznych powoduje nagłe wydzielanie neuropeptydów (zapalenie neurogenne). Powtarzalna ekspozycja włókien czuciowych na wysokie dawki kapsaicyny powodowała ich degenerację. W modelach doświadczalnych bólu zapalnego oraz neuropatyczne-

go antagoniści TRPV1 znosili objawy nadwrażliwości mechanicznej i termicznej [56].

U ludzi kapsaicynę podawaną w plastrach o wysokim stężeniu substancji czynnej stosuje się w leczeniu neuralgii popółpaścowej oraz bolesnej neuropatii związanej z infekcją HIV. Wyniki badań nad jej skutecznością są jednakże niejednoznaczne [57, 58], niemniej po jednorazowym zastosowaniu wykazano skuteczność przez 8, a nawet 12 tygodni, co wiąże się z miejscowym odnerwieniem [59] i zaburzeniami czucia bólu i ciepła [60]. Nie prowadzi się obecnie badań nad bezpieczeństwem długotrwałego stosowania kapsaicyny.

### Antagoniści NMDA

Dane z przeglądów systematycznych wskazują na niejednakowe znaczenie poszczególnych antagonistów NMDA. Ketamina, antagonistą *N*-metylo-*D*-asparaginianowy, zastosowana parenteralnie znosi krótkotrwale ból neuropatyczny i może być pomocna w opanowaniu epizodycznego BN w przypadku niepowodzenia leczenia konwencjonalnego [61]. Warto zwrócić uwagę, że w przeprowadzonym przeglądzie *Cochrane* nie udało się ustalić korzyści i szkód dodania ketaminy do silnych leków przeciwbólowych w bólu nowotworowym, z powodu braku badań z randomizacją lub niskiej jakości metodologii tych badań [62]. Wyniki przeprowadzonych badań otwartych wskazują, że u około dwóch trzecich pacjentów parenteralne dodanie ketaminy zmniejsza nasilenie bólu i obniża zapotrzebowanie na opioidy [63].

W polskim raporcie (Kotlińska-Lemieszek, Łuczak 2004) zaproponowano sposób postępowania w przypadku leczenia bólu opornego, z zastosowaniem ketaminy. Autorzy proponują bolus 2,5–5 mg *i.v./s.c.* lub 20 mg *p.o.*, następnie 0,6–0,8 mg/kg/dobę *p.o./s.c.* oraz miareczkowanie 25–30% w celu ustalenia dawki skutecznej. Jednocześnie włącza się midazolam/haloperidol w celu kontroli działań niepożądanych (koszmarny senne) [64].

Nie udało się potwierdzić istotnej statystycznie wyższej skuteczności memantyny od placebo w BN w dawkach tolerowanych [65].

### Metody niefarmakologiczne

W leczeniu bólu neuropatycznego stosuje się chemiczną lub chirurgiczną sympatektomię, aczkolwiek dowody na jej skuteczność są słabe, a powikłania z nią związane znaczące [66]. W niektórych rodzajach neuralgii nerwu trójdzielnego uznana metodą jest dekompresja mikronaczyniowa [67]. Zabiegi neurodestrukcyjne w przypadku uszkodzenia nerwu nie są zalecane, gdyż mogą nasilić natężenie bólu. Przezskórna stymulacja elektryczna ner-

wu (*transcutaneous electrical nerve stimulation* – TENS) wydaje się skuteczna, choć nadal brakuje potwierdzenia w badaniach [68, 69].

### PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI LEKÓW W BÓLU NEUROPATYCZNYM

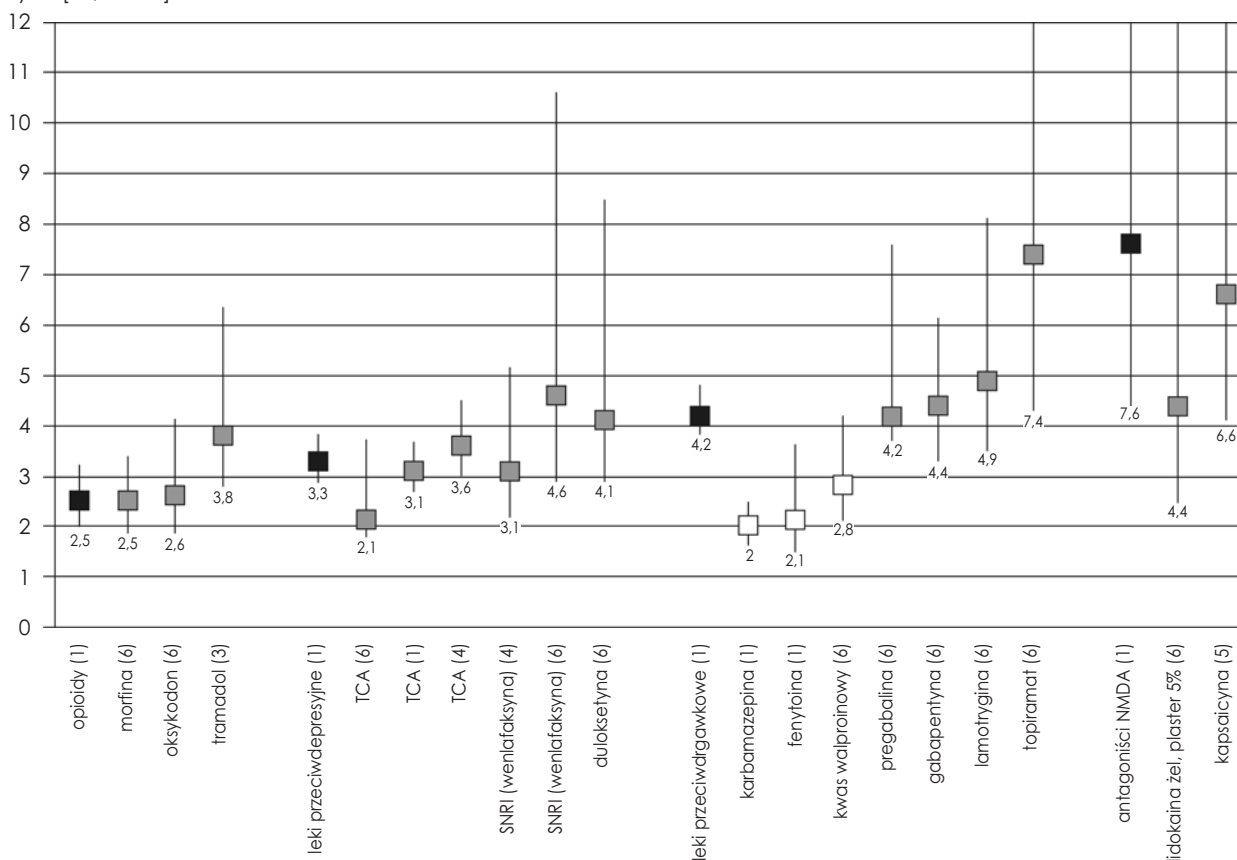
Skuteczność leków w BN jest przedmiotem wielu przeglądów systematycznych. Jako parametr porównywany przyjmuje się najczęściej NNT (*number-needed-to-treat*) (czyli liczbę pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu) w celu osiągnięcia średnio co najmniej 50-procentowego zmniejszenia bólu w stosunku do stanu wyjściowego. Zestawienia tego typu mają jednak wiele mankamentów, pomimo staranności przygotowania. Poszczególne próby kliniczne mają różny czas obserwacji, co ma wpływ na porównywanie parametru NNT. W przypadku przeglądów systematycznych BN niektóre analizy dotyczą wybranej postaci (np. dla karbamazepiny – w neuralgii twarzowej), dlatego też nie można przenosić bezkrytycznie wniosków na wszystkie postaci BN. Niewątpliwym ograniczeniem jest wielkość grup badanych, co ma wpływ na znaczny rozstęp wartości NNT w niektórych przypadkach. Jednakże mając na uwadze wszystkie powyżej wymienione uwarunkowania, zestawienie NNT dla różnych leków w BN jest cenną wskazówką opcji terapeutycznych pierwszego i drugiego rzutu.

Same wartości NNT nie są z punktu widzenia strategii leczenia najistotniejsze, ponieważ dotyczą monoterapii, a podstawą strategii leczenia BN u pacjentów objętych opieką paliatywną, zgodnie z zasadami drabiny terapeutycznej WHO, jest dołączenie do leku opioidowego terapii adiuwantowej [30]. Biorąc pod uwagę, że przy zachowaniu zasad drabiny analgetycznej aż w 88% [70] ból nowotworowy jest dobrze kontrolowany, strategię taką należy uznać za skuteczną.

Na podstawie przeglądów systematycznych dobrze zaplanowanych badań z grupą kontrolną oraz badań otwartych obalono niektóre błędne przekonania, jak choćby o wyjątkowej skuteczności metadonu i ketaminy. Nie można jednakże wykluczyć, że w połączeniu z innymi lekami adiuwantowymi antagonistyczne działanie wobec receptora NMDA może mieć znaczenie hiperaddytywne.

Spośród dostępnych przeglądów wybrano najnowszy. W przypadku karbamazepiny, fenytoiny i kwasu walproinowego dane odnoszą się do wybranych postaci BN i powinny być przyjmowane z ostrożnością.

**Ryc. 1.** Skuteczność poszczególnych leków i grup terapeutycznych mierzona NNT (number-needed-to-treat) stosowanych w celu osiągnięcia co najmniej 50-procentowej ulgi w bólu na podstawie dostępnych przeglądów systematycznych [54, 71–75]



(1) Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J., Jensen T.S., Sindrup S.H. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289-305.

(2) Wiffen P.J., McQuay H.J., Edwards J.E., Moore R.A. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jul 20; (3): CD005452.

(3) Hollingshead J., Dühmke R.M., Comblath D.R. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19; 3: CD003726.

(4) Saarto T., Wiffen P.J. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17; (4): CD005454.

(5) Dery S., Lloyd R., Moore R.A., McQuay H.J. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7; (4): CD007393.

(6) Freynhagen R., Bennett M.I. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ* 2009; 339: b3002.

## PODSUMOWANIE

Leczenie bólu neuropatycznego jest trudnym wyzwaniem. Wielokrotnie udaje się uzyskać jedynie umiarkowany efekt przeciwbólowy. Znakomita większość dostępnych wyników badań dotyczy modeli bólu neuropatycznego nienowotworowego i przekładanie wniosków z tych badań na populację pacjentów objętych opieką paliatywną wymaga ostrożności. Efektywne dawki leków są często trudne do uzyskania z powodu efektów niepożądanych. Najlepszą w chwili obecnej strategią leczenia jest politerapia, najczęściej będąca połączeniem leku opioidowego, trójcyklicznego leku przeciwdepresyjnego i przeciwdrgawkowego, co pozwala na osiągnięcie wyższych stopni ulgi w bólu oraz stosowanie

mniejszych dawek leków. Spośród leków opioidowych najlepiej udowodnioną skutecznością odznaczają się morfina i oksykodon. Leki przeciwdrgawkowe pierwszego rzutu to pregabalina i gabapentyna. Nie ma istotnych różnic pomiędzy lekami w grupie trójcyklicznych antydepresantów. Istnieje potrzeba ustalenia rekomendacji leczenia bólu neuropatycznego u pacjentów w schyłkowym okresie choroby.

## PIŚMIENNICTWO

- Merskey H., Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Seattle: IASP Press, 1994; 222.
- <http://www.iasp-pain.org> (20.05.2010)



3. Textbook of Palliative Medicine. Hodder Arnold 2009; 482-492.
4. Max M.B. Clarifying the definition of neuropathic pain. *Pain* 2002; 96: 406-407.
5. Backonja M.M. Defining neuropathic pain. *Anesth Analg* 2003; 97: 785-790.
6. Vecht C.J. Cancer pain: a neurological perspective. *Curr Opin in Neur* 2000; 13: 649-653.
7. Grond S., Radbruch L., Meuser T. i wsp. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 1999; 79: 15-20.
8. Cherny N.I., Thaler H.T., Friedlander-Klar i wsp. Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neuropathic or nociceptive mechanisms: a combined analysis of controlled, single-dose studies. *Neurology* 1994; 44: 857-861.
9. Caraceni A., Portenoy R.K. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain. *Pain* 1999; 82: 263-274.
10. Oster G., Harding G., Dukes E. i wsp. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with post-herpetic neuralgia: results from a population-based survey. *J Pain* 2005; 6: 356-363.
11. Gore M., Brandenburg N.A., Hoffman D.L. i wsp. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspectives. *J Pain* 2006; 7: 892-900.
12. McDermott A.M., Toelle T.R., Rowbotham D.J. i wsp. The burden of neuropathic pain: results of a cross-sectional survey. *Eur J Pain* 2006; 10: 127-135.
13. Jensen M.P., Chodroff M.J., Dworkin R.H. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology* 2007; 68: 1178-1182.
14. O'Connor A.B. Neuropathic pain: a review of the quality of life impact, costs, and cost-effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 95-112.
15. Berger A., Dukes E.M., Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain* 2004; 5: 143-149.
16. Asbury A.K., Fields H.L. Pain due to peripheral nerve damage: An hypothesis. *Neurology* 1984; 34: 1587-1590.
17. Rusthoven J.J., Ahlgren P., Elhakim T. i wsp. Varicella-Zoster Infection in Adult Cancer Patients. A Population Study. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1561-1566.
18. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Backonja M. i wsp. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-251.
19. Attal N., Cruccu G., Haanpää M. i wsp. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153-1169.
20. Moulin D.E., Clark A.J., Gilron I. i wsp. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2007; 12: 13-21.
21. O'Connor A.B., Dworkin R.H. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009; 122: S22-S32.
22. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. i wsp. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: S3-S14.
23. Kiebert K., Simpson D., Yiannoutsos C. i wsp. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. *Neurology* 1998; 51: 1682-1688.
24. Shlay J.C., Chaloner K., Max M.B. i wsp. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1590-1595.
25. Estanislao L., Carter K., McArthur J. i wsp. A randomized controlled trial of 5% lidocaine gel for HIV-associated distal symmetric polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37: 1584-1586.
26. Kautio A.L., Haanpää M., Saarto T., Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 31-39.
27. Rao R.D., Michalak J.C., Sloan J.A. i wsp. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer* 2007; 110: 2110-2118.
28. Khoromi S., Patsalides A., Parada S. i wsp. Topiramate in chronic lumbar radicular pain. *J Pain* 2005; 6: 829-836.
29. Rice A.S., Cimino-Brown D., Eisenach J.C. i wsp. Animal models and the prediction of efficacy in clinical trials of analgesic drugs: a critical appraisal and call for uniform reporting standards. *Pain* 2008; 139: 243-247.
30. World Health Organization. Cancer pain relief. WHO, Geneva. 1995 (2. ed.)
31. Max M.B., Culnane M., Schafer S.C. i wsp. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-596.
32. McQuay H.J., Tramèr M., Nye B.A. i wsp. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217-227.
33. Max M.B., Lynch S.A., Muir J. i wsp. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-1256.
34. Sindrup S.H., Gram L.F., Brösen K. i wsp. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990; 42: 135-144.
35. Sindrup S.H., Bjerre U., Dejgaard A. i wsp. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 547-552.
36. Otto M., Bach F.W., Jensen T.S. i wsp. Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Pain* 2008; 139: 275-283.
37. Moore R.A., Straube S., Wiffen P.J. i wsp. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3.
38. UCB, Inc. Clinical study summary (CSS) template, Study No. SP743. [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_8250\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_8250_0.pdf). (20.05.2010)
39. Norrbrink C., Lundeberg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2009; 25: 177-184.
40. Gilron I., Bailey J.M., Tu D. i wsp. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-1334.
41. Eisenberg E., McNicol E.D., Carr D.B. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 2006; 10: 667-676.
42. Watson C.P., Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain. A randomized trial in postherpetic neuralgia *Neurology* 1998; 50: 1837-1841.
43. Watson C.P., Moulin D., Watt-Watson J. i wsp. Controlled release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71-78.
44. Agarwal S., Polydefkis M., Block B. i wsp. Transdermal fentanyl reduces pain and improves functional activity in neuropathic pain states. *Pain Med* 2007; 8: 554-562.
45. Christoph T., Kögel B., Schiene K. i wsp. Broad analgesic profile of buprenorphine in rodent models of acute and chronic pain. *Eur J Pharmacol* 2005; 507: 87-98.
46. Koppert W., Ihmsen H., Körber N. i wsp. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005; 118: 15-22.
47. Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat Med* 2006; 20 Suppl 1: s25-30.

48. Rodriguez-Lopez M. Transdermal buprenorphine in the treatment of neuropathic pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: S11-S21.
49. Sotgiu M.L., Valente M., Storchi R. i wsp. Cooperative N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonism and mu-opioid receptor agonism mediate the methadone inhibition of the spinal neuron pain-related hyperactivity in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacol Res* 2009; 60: 284-290.
50. Nicholson A.B. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17; (4):CD003971.
51. Otto M., Bach F.W., Jensen T.S. i wsp. Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Pain* 2008; 139: 275-283.
52. Hanna M., O'Brien C., Wilson M.C. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008; 12: 804-813.
53. Gatti A., Sabato A.F., Occhioni R. i wsp. Controlled release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009; 61: 129-137.
54. Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J. i wsp. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289-305.
55. Caterina M., Schumacher M., Tominaga M. i wsp. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-824.
56. Walker K.M., Urban L., Medhurst S.J. i wsp. McIntyre The VR1 antagonist capsazepine reverses mechanical hyperalgesia in models of inflammatory and neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 56-62.
57. Simpson D.M., Brown S., Tobias J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008; 70: 2305-2313.
58. European Medicines Agency. CHMP assessment report for Qutenza. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Qutenza/H-909-en6.pdf>. (20.05.2010).
59. Polydefkis M., Hauer P., Sheth S. i wsp. The time course of epidermal nerve fibre regeneration: studies in normal controls and in people with diabetes, with and without neuropathy. *Brain* 2004; 127 (pt 7): 1606-1615.
60. Magerl W., Fuchs P.N., Meyer R.A., Treede R.D. Roles of capsaicin-insensitive nociceptors in cutaneous pain and secondary hyperalgesia. *Brain* 2001; 124 (pt 9): 1754-1764.
61. Mercadante S., Arcuri E., Tirelli W. i wsp. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 246-252.
62. Bell R., Eccleston C., Kalso E. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1).
63. Bell R.F., Eccleston C., Kalso E. Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 867-875.
64. Kotlinska-Lemieszek A., Luczak J. Subanesthetic ketamine: an essential adjuvant for intractable cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 100-102.
65. Maier C., Dertwinkel R., Mansourian N. i wsp. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain – results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 103: 277-283.
66. Mailis A., Furlan A. Sympathectomy for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD002918.
67. Kuncz A., Voros E., Barzo P. i wsp. Comparison of clinical symptoms and magnetic resonance angiographic (MRA) results in patients with trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain. Medium-term outcome after microvascular decompression of cases with positive MRA findings. *Cephalalgia* 2005; 26: 266-276.
68. Cruccu G., Aziz T.Z., Garcia-Larrea L. i wsp. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007; 14: 952-970.
69. Pittler M.H., Ernst E. Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: systematic review. *Clin J Pain* 2008; 24: 731-733.
70. Zech D.F., Grond S., Lynch J. i wsp. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65-76.
71. Wiffen P.J., McQuay H.J., Rees J., Moore R.A. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.
72. Duehmke RM, Hollingshead J, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3.
73. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4.
74. Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4.
75. Freynhagen R., Bennett M.I. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ* 2009; 339: b3002.