

W pracy przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczący neuropatii bólowej wywołanej talidomidem i bortezomibem u chorych na szpiczaka mnogiego. Neuropatia wywołana przez te leki ma charakter aksonopatii o typie wstecznego obumierania aksonów i jest zależna od sumarycznej dawki leku. U niektórych chorych stopień nasilenia dolegliwości bólowych jest przyczyną przerwania leczenia cytostatycznego. Mechanizm rozwoju neuropatii bólowej indukowanej chemioterapią jest mało poznany i prawdopodobnie różni się od mechanizmów uruchamiających ból w bolesnej neuropatii czuciowej (DPN) i neuralgii po przebytej infekcji wirusem *herpes zoster* (PHN). Wydaje się jednak, że wobec ograniczonej możliwości ratowania aksonów i neurocytów w nerwach obwodowych przed toksycznymi skutkami chemioterapii można podjąć próbę leczenia następstwa tego uszkodzenia, tj. bólu neuropatycznego, na podstawie wyników leczenia w innych ciężkich zespołach bólowych. Autorzy przedstawiają przegląd współczesnych farmakologicznych metod leczenia bólu neuropatycznego, sugerując ich wykorzystanie w terapii polekowej neuropatii. Współczesne opcje leczenia farmakologicznego bólu neuropatycznego obejmują leki z grupy antydepresantów, leków przeciwpadaczkowych, opioidów, antagonistów receptora NMDA oraz kabinoidów.

Słowa kluczowe: talidomid, bortezomib, polineuropatia – leczenie.

Polineuropatia wywołana talidomidem i bortezomibem u chorych na szpiczaka mnogiego, możliwości leczenia bólu neuropatycznego. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej

*Thalidomide- and bortezomib-induced neuropathy in multiple myeloma, possibility of treatment of neuropathic pain.
Recommendations of the Polish Myeloma Study Group*

Małgorzata Bilińska¹, Lidia Usnarska-Zubkiewicz², Anna Dmoszyńska³

¹Katedra i Klinika Neurologii, Akademia Medyczna we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Akademia Medyczna we Wrocławiu

³Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Wprowadzenie do leczenia szpiczaka mnogiego (SzM) talidomidu i bortezomibu spowodowało wystąpienie poważnego problemu terapeutycznego, jakim są polineuropatie obwodowe będące jednym z najważniejszych działań niepożądanych tych leków. Szczególną predylekcją na uszkodzenie wykazują włókna czuciowe nerwów obwodowych, co ujawnia się zespołem symptomów w postaci parestezji, bólów i/lub kurczów mięśniowych o różnym, zwykle ciężkim, nasileniu. Badaniem fizykalnym stwierdza się dysfunkcję włókien czuciowych wszystkich lub wybranych modalności [1–3]. W ostatnich latach uzyskano zadowalające wyniki leczenia bólu neuropatycznego w ciężkich zespołach bólowych, takich jak bolesna neuropatia cukrzycowa (ang. *diabetic painful neuropathy* – DPN) oraz neuralgia po przebytej infekcji wirusem *herpes zoster* (ang. *postherpetic neuralgia* – PHN) [4–8]. Mechanizm rozwoju neuropatii bólowej indukowanej chemioterapią jest mało poznany i prawdopodobnie różni się od mechanizmów uruchamiających ból w DPN czy PHN. Wydaje się jednak, że wobec ograniczonych możliwości ratowania aksonów i neurocytów w nerwach obwodowych przed toksycznymi skutkami chemioterapii, można podjąć próbę leczenia następstwa tego uszkodzenia, tj. bólu neuropatycznego, na podstawie wyników leczenia w innych ciężkich zespołach bólowych. Należy również pamiętać, że objawy polineuropatii występują u ok. 13%, a neurograficznie nawet u 39% chorych na SzM przed rozpoczęciem leczenia cytostatycznego, co potwierdziły badania zarówno z lat 70. ubiegłego wieku, jak i współczesne [9, 10].

Ocenę stopnia ciężkości bólów neuropatycznych po chemioterapii przeprowadza się przy użyciu kryteriów tzw. czuciowej neuropatii toksycznej (ang. *sensory National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria* – sNCI-CTC) (tab. 1.) [11].

W niniejszym opracowaniu autorzy przedstawili kliniczno-elektrofizjologiczną charakterystykę neuropatii polekowej u chorych na SzM wraz z zestawieniem leków uznawanych za skuteczne w terapii bólu neuropatycznego.

Neuropatia wywołana talidomidem

Polineuropatia wywołana talidomidem rozwija się zwykle w 1–8 mies. od rozpoczęcia leczenia [12]. Najczęściej przybiera postać neuropatii czucio-

The authors on the basis of literature present clinical and electrophysiological data concerning thalidomide and bortezomib-induced neuropathy. Treatment-induced peripheral nerve lesion represents dose-dependent sensorimotor length-dependent axonal neuropathy. In some cases the degree of painful paresthesias and numbness result in discontinuation of cytostatic treatment. The pathology of chemotherapy-induced painful neuropathy is not well known yet and presumably differs from pain initiating mechanisms in diabetic painful neuropathy (DPN) as well as postherpetic neuralgia (PHN). The authors suggest that in the situation of limited possibilities for rescuing axons and neurocytes in peripheral nerves from the consequences of toxic chemotherapy, it is indicated to treat neuropathic pain on the basis of experience in other severe pain syndromes. Current pharmacological regimens leading to prevention of neuropathic pain are presented in this paper, including antidepressant and antiepileptic agents, opioids, NMDA receptor antagonists and cannabinoids. The authors postulate introduction of these methods in the treatment of painful, treatment-induced neuropathy in multiple myeloma.

Key words: thalidomide, bortezomib, neuropathy treatment.

Tabela 1. Skala ciężkości bólów neuropatycznych wg kryteriów tzw. czuciowej neuropatii toksycznej (sNCI-CTC) [11]

Table 1. Grading of neuropathic pain according to toxic sensory neuropathy criteria

Stopień	Charakter bólu
0.	brak dolegliwości
1.	parestezje nieupośledzające funkcji, bez zmian w odruchach głębokich
2.	parestezje, zaburzenia czucia upośledzające funkcje bez wpływu na aktywność dnia codziennego
3.	zniesienie czucia i parestezje zmieniające aktywność dnia codziennego
4.	trwałe upośledzenie funkcjonowania

wej, rzadziej czuciowo-ruchowej dystalnej, symetrycznej. Wśród symptomów dominują parestezje w postaci drętwień i mrowień, rzadziej objawy bólowe. Początkowo lokalizacja symptomów ogranicza się do dystalnych obszarów stóp, gdzie dolegliwości są największe, a następnie dłoni [12, 13]. Kliniczne objawy dysfunkcji włókien czuciowych w postaci dystalnie, symetrycznie umiejscowionej niedoczulicy czy obszarów hyperpatii oraz zaburzeń czucia głębokiego z obecnością zaburzeń chodu i objawu Romberga pojawiają się później. Badanie przewodnictwa nerwowego (elektro-neurografia) potwierdza aksonopatię, głównie dotyczącą włókien czuciowych, co przejawia się spadkiem amplitudy potencjałów czuciowych [14]. Redukcja amplitud odpowiedzi mięśniowych, uzyskiwanych przy stymulacji nerwów ruchowych, jest w porównaniu ze zmianami we włóknach czuciowych niewielka i ogranicza się do nerwów kończyn dolnych (nerw strzałkowy) [14, 15]. Nie ma istotnych zmian szybkości przewodzenia w nerwach, incydentalnie w zapisie elektromiograficznym rejestrowane są potencjały odnerwienia [14–16].

Opisany obraz polineuropatii odpowiada rozpoznaniu aksonopatii, w której objawy uszkodzenia wynikają ze wstecznego obumierania aksonów (ang. “dying – back”, “length – dependent axonopathy”). Aksonopatia tego typu jest najczęstszym rodzajem neuropatii wywołanej talidomidem w SzM [10, 14, 17–19]. Rzadziej opisywano potalidomidową ganglionopatię, cechującą się pierwotnym zajęciem komórek czuciowych rogów tylnych rdzenia z następowym rozprzestrzenianiem się zmian na gałąź obwodową (nerw) i ośrodkową (sznury tylne rdzenia kręgowego) [17, 20, 21].

Częstość wywołanej talidomidem neuropatii i jej wpływ na leczenie chorych na szpiczaka nawrotowego/opornego

Mileshkin wykazał obecność neuropatii u 41% (39/75) chorych po 6 mies. od rozpoczęcia terapii talidomidem w dawkach wzrastających (mediana dawki – 373 mg/dobę), w tym u 15% (11/75) leczenie przerwano z powodu znacznego nasilenia dolegliwości bólowych (3° wg NCI-CTC) [18]. W badaniach Offidani spośród 59 chorych leczonych talidomidem (100–400 mg/dobę) z mel-falanem lub bez niego, neuropatię odnotowano u 23 (39%) osób [19]. Wystąpiła ona po 13 lub 23 mies. leczenia talidomidem w dawce odpowiednio powyżej i poniżej 150 mg/dobę. U 5 chorych (9%) neuropatia osiągnęła 3° wg NCI-CTC. Tosi wykazał neuropatię po roku stosowania talidomidu (200–400 mg/dobę) aż u 75% (30/40) chorych [22]. U 32,5% chorych neuropatia osiągnęła 2° wg NCI-CTC i dawkę leku zredukowano, u 27,5% chorych ból neuropatyczny oceniono na 3° wg NCI-CTC i lek odstawiono. Za związkem przyczynowo-skutkowym rozwoju bólu neuropatycznego po talidomidzie przemawia badanie Isoardo [17]. Spośród 6 chorych na SzM, u których rozwinęła się bolesna neuropatia przy skumulowanej dawce leku 18–90 g, redukcja dawki (3 chorych) nie spowodowała ustąpienia parestezji, natomiast odstawienie leku (kolejnych 3 chorych) zmniejszyło lub spowodowało ich ustąpienie w ciągu 2 mies. Jedynie Laaskonen nie wykazał istotnego wpływu talidomidu na roz-

wój bolesnej neuropatii u chorych stosujących lek w dawce 200–800 mg/dobę, średnio 10 mies. [14].

Wystąpienie neuropatii w przebiegu leczenia talidomidem zależy od czasu trwania terapii i stosowanej dawki leku [18, 19, 23]. Tosi natomiast wykazał, że dla chorych z 2° i 3° neuropatii indukowanej talidomidem czynnikiem predysponującym do jej wystąpienia był czas trwania choroby (od zdiagnozowania do momentu rozpoczęcia leczenia talidomidem), przy czym dłuższy czas nie oznaczał ani większej liczby stosowanych terapii, ani też istotnie większych dawek leków działających neurotoksycznie [22].

Wyniki badań nad związkiem pomiędzy obrazem neurograficznym a symptomami i/lub klinicznymi objawami dysfunkcji nerwów czuciowych nie są jednoznaczne. Laaksonen, inaczej niż w badaniach Tosiego, nie wykazał korelacji pomiędzy symptomami czuciowymi a parametrami neurograficznymi przewodnictwa czuciowego w nerwach obwodowych [14, 22].

Neuropatia w przebiegu leczenia bortezomibem

Neuropatia wywołana bortezomibem ma charakter symetrycznej, dystalnej neuropatii czuciowej, z dominującymi symptomami bólowymi, często o typie kauzalgi [24, 25]. Cała na podstawie ilościowej i jakościowej oceny zaburzeń czucia po bortezomibie wykazał obecność dolegliwości bólowych na opuszkach palców oraz parestezji w zakresie dłoni i stóp [26]. Ilościowe badanie czucia oceniające próg czucia dotyku, bólu i temperatury ujawniło w obszarach zmienionej percepcji czucia zaburzenia odczuwania bodźców wszystkich modalności. Nie wykazano korelacji pomiędzy skumulowaną dawką leku i/lub czasem trwania terapii (liczba cykli bortezomibu) a wystąpieniem dolegliwości bólowych. Elektroneurograficznie uszkodzenie nerwów obwodowych po terapii bortezomibem ma charakter aksonalnej neuropatii czuciowej z predylekcją do uszkodzania włókien cienko lub niezmieliniowanych (A delta i C) [27].

Częstość wywołanej bortezomibem neuropatii i jej wpływ na leczenie chorych na szpiczaka nawrotowego/opornego

W wielośrodkowym, otwartym badaniu fazy II (SUMMIT) neuropatia w trakcie leczenia bortezomibem pojawiła się lub objawy jej narosły u 63/202 (31%) chorych [28]. W grupie z objawami neuropatii u 60% chorych jej nasilenie było łagodne (1° i 2° wg NCI-CTC), a u 40% (25/63 chorych) – znaczne (3° wg NCI-CTC). Łączna, retrospektywna ocena badań SUMMIT i CREST wykazała, że podczas leczenia bortezomibem neuropatia wystąpiła lub uległa progresji u 90/256 (35%) chorych, spośród których 14 (16%) przerwało leczenie, a u 31 (34%) zredukowano dawkę leku [29]. Analiza końcowa dowiodła, że w grupie 35 chorych z neuropatią $\geq 3^\circ$ wg NCI-CTC i/lub neuropatią o niższym stopniu nasilenia, u których przerwano leczenie, aż u 25 chorych (71%) nastąpiło istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych w 1–529 dni (mediana – 47 dni). W badaniach Badros z 2007 r. zarejestrowano pojawienie się lub nasilenie neuropatii w trakcie stosowania leku u 52% pacjentów [30]. W porównaniu z wynikami sprzed leczenia, zmniejszył się odsetek chorych z neuropatią w 1° (61 vs 28%), wzrósł od-

setek chorych z neuropatią w 2° i 3° (15 vs 45%), a także pojawiła się neuropatia 4° (8%). Objawy neuropatii zmniejszyły się po odstawieniu leku lub redukcji dawki, a czas do osiągnięcia poprawy zależał od stopnia ciężkości tego powikłania i wynosił 3–8 mies. Wyniki badań Polskiej Grupy Szpiczakowej opublikowane w 2006 r. przeprowadzone w grupie 64 chorych wykazały obecność neuropatii w 37,5% chorych, w tym u 9% pacjentów nasilenie neuropatii było powodem przerwania leczenia [31].

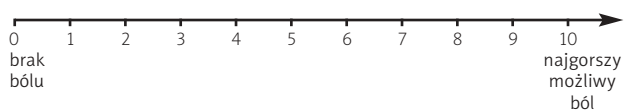
Analiza czynników predysponujących do wystąpienia neuropatii indukowanej bortezomibem wg Badros wskazuje na znaczenie obecności klinicznych cech neuropatii przed leczeniem i współistnienie cukrzycy [30]. Nie wykazano natomiast, by na rozwój neuropatii wpływał wiek chorych, płeć, wcześniejsze kuracje talidomidem ani też czy bortezomib jest podawany jako jedyny lek czy w połączeniu z deksametazonem, talidomidem lub innymi cytostatykami (cisplatyna, dokсорubicyna, cyklofosamid, etopozyd). Richardson dowiódł, że istnieje związek polineuropatii z dawką dzienną leku (1,0 mg/m² vs 1,3 mg/m², częstość neuropatii wynosiła odpowiednio 21 vs 37%) i całkowitą dawką skumulowaną [29]. Wraz ze wzrostem dawki całkowitej do 30 mg/m² wzrastała częstość neuropatii, by następnie podczas kolejnych cykli utrzymywać się na stałym poziomie.

Podobnie jak w przypadku leczenia talidomidem wskazana jest obiektywizacja zmian w układzie nerwowym badaniem neurograficznym [29]. Jakkolwiek wystąpienie lub nasilenie neuropatii w trakcie leczenia bortezomibem nie wiązało się z obecnością neuropatii w neurografii przed leczeniem, to jednak w grupie chorych z neuropatią po bortezomibie wykazano trend w kierunku redukcji amplitud odpowiedzi czuciowych nerwów obwodowych.

Leczenie bólu neuropatycznego

Leczenie bólu neuropatycznego, w tym bólu wywołanego stosowaniem talidomidu i bortezomibu u chorych na SzM, stanowi poważny problem terapeutyczny. Nie są poznane w pełni mechanizmy powstawania bólu, stąd ogromna różnorodność leków stosowanych w jego zwalczaniu. Współczesne opcje leczenia farmakologicznego obejmują leki z grupy antydepresantów, leków przeciwpadaczkowych, opioidów, antagonistów receptora NMDA, leków antyarytmicznych oraz kanabinoidów [32]. Do oceny bólu stosuje się wiele skal analizujących różne aspekty tego zjawiska. Jedną z nich, prostą dla pacjenta i w związku z tym szeroko stosowaną, jest 11-stopniowa skala Likerta (ryc. 1) [33, 34].

Większość badań z randomizacją dotyczących terapii bólu neuropatycznego z kontrolą *placebo* przeprowadzono w PDN i PHN. Należy zwrócić uwagę na fakt, że efekt prze-



Redukcja bólu na tej skali o 30% oznacza znaczną poprawę [35].

Ryc. 1. Nasilenie bólu w ocenie pacjenta w skali wg Libberta [34]
Fig. 1. Intensity of pain in patient's estimation in the Libbert's scale [34]

Tabela 2. Leki najczęściej rekomendowane w terapii bólu neuropatycznego
Table 2. The most often recommended agents in neuropathic pain pharmacotherapy

Grupa leków	Lek	Dawkowanie	Czas do osiągnięcia efektu przeciwbólowego	Najczęściej występujące działania niepożądane
leki przeciwpadaczkowe	GBP	start: 100–300 mg/noc, następnie co 1–7 dni zwiększać dawkę o 100 lub 300 mg; dawka terapeutyczna 1800–3600 mg	2–4 tyg. zwiększanie do dawki docelowej 3–8 tyg.	zawroty głowy, senność, obrzęki; wymaga redukcji dawki względem klirensu kreatyniny
	PG	150–600 mg/dobę, w dawkach podzielonych 2–3 razy dziennie	1–2 tyg. dawkę zwiększa się stopniowo w ciągu pierwszych 7 dni	senność, zawroty głowy, obrzęki, przyrost masy ciała; wymaga redukcji dawki względem klirensu kreatyniny
trójpierścieniowe leki antydepresyjne	ami-tryptylina	start: 10–25 mg przed snem; zwiększać o 10–25 mg co 3–7 dni do dawki 75–150 mg	6–8 tyg.	działanie antycholinergiczne, przeciwhistaminowe i kardiotoksyczne; obniżają próg pobudliwości drgawkowej, mają niski wskaźnik terapeutyczny; aminotryptyliny nie stosować u ludzi starszych
leki antydepresyjne	duloksetyna	60–120 mg	1 tydz.	
leki o działaniu opiatowym	tramadol	start: 50 mg 1–2 razy dziennie, zwiększać o 50–100 mg co 3–7 dni do ustąpienia bólu lub dawki końcowej – 400 mg	4 tyg.	nudności, senność, zawroty i bóle głowy, zaparcia

ciwbólony uzyskany w ww. jednostkach chorobowych nie musi mieć bezpośredniego przełożenia na wynik leczenia przeciwbólowego w innych zespołach neuropatycznych. Współczesne dane wskazują, że spośród leków przeciwpadaczkowych najlepsze efekty przeciwbólone wykazują gabapentyna (GBP) oraz pregabalina (PG), a z leków antydepresyjnych – duloksetyna (DL). Niezmiennie dobry efekt przeciwbólony uzyskuje się, stosując tramadol. Najczęściej rekomendowane leki w terapii bólu neuropatycznego, ich dawkowanie i najczęstsze działania niepożądane przedstawiono w tab. 2.

Gabapentyna (GBP) wykazuje strukturalne podobieństwo do kwasu γ -aminomasłowego (GABA) – hamującego neuroprzekaźnika w układzie nerwowym [35]. Efekt przeciwbólony jest najprawdopodobniej wynikiem zmniejszenia się napływu jonów wapnia do zakończeń nerwowych i redukcji uwalniania pobudzających neurotransmiterów [36, 37]. Gabapentyna nie łączy się z białkami osocza, okres półtrwania wynosi 6–7 godz., u chorych z niewydolnością nerek konieczna jest redukcja dawki [38]. Backonja i wsp. oceniali efekt przeciwbólony GBP stosowanej w monoterapii przez 8 tyg. u chorych z PDN, z klirensem kreatyniny >60 ml/min [5]. Leczenie rozpoczynano od dawki 900 mg/dobę, zwiększając co tydzień o kolejne 900 mg do dawki docelowej 3600 mg/dobę. Po 8 tyg. wykazano znamiennej redukcję natężenia bólu w porównaniu z grupą *placebo*, co było już widoczne w 2. tyg. leczenia. Dodatkowo wykazano normalizujący wpływ leku na zaburzenia snu. Podobne wyniki przedstawił Rowbotham u chorych z rozpoznaniem PHN [7].

Patomechanizm przeciwbólowego działania pregabaliny (PG), podobnie jak GBP, wiąże się z redukcją pobudzających neurotransmiterów [39]. Okres półtrwania wynosi 6 godz., lek nie wiąże się z białkami osocza, dawka leku musi być dostosowana do klirensu kreatyniny [40, 41]. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leku przy dochodzeniu do dawki optymalnej (600 mg) drogą stopniowego zwiększania dawki lub szybkiego wysycenia analizował Freynhagen [42]. Zwrócono uwagę na fakt, że w grupie leczonej z szybkim dochodzeniem do dawki optymalnej (600 mg), istotne zmniejszenie odczuwania bólu osiągnięto już w pierwszym tygodniu leczenia w grupie ze stopniowym, wolniejszym zwiększaniem dawki efekt przeciwbólony notowano później, tj. w 2. tyg. Rosenstock ocenił skuteczność leczenia przeciwbólowego PG u chorych z PDN i klirensem kreatyniny >60 ml/min, w dawce 300 mg/dobę, włączonej od pierwszego dnia terapii [4]. Po 8 tyg. wykazano znamiennej redukcję bólu w grupie leczonej PG w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie *placebo*. Dworkin analizował skuteczność przeciwbólową dwóch dawek PG (300 i 600 mg) u chorych z PHN [8]. Wielkość dawki dobowej uzależniano od klirensu kreatyniny (grupa A z klirensem kreatyniny >30 ml/min i <60 ml/min i grupa B – >60 ml/min). W obu grupach z różnymi docelowymi dawkami leku znamiennej redukcja bólu wystąpiła w 1. tyg. leczenia. Lesser porównywał efektywność leczenia przeciwbólowego 2 dawkami: 300 i 600 mg u chorych z PDN, u których klirens kreatyniny był większy od 60 ml/min [41]. Badania wykazały 70-procentową redukcję bólu u 27% chorych z większą dawką dobową leku, w porównaniu z 16% chorych leczonych mniejszą dawką. Freynhagen wykazał częstsze od-

stąpienie od leczenia u chorych z dawką docelową 600 mg/dobę, u których tę dawkę wprowadzono bez początkowego stopniowego jej zwiększania (25 vs 17%) [42]. Dodatkową korzyścią leczenia PG jest poprawa jakości snu [4, 8, 42].

Trójpierścieniowe leki antydepresyjne (TCA) stanowią kolejną grupę leków, które w badaniach z randomizacją, z kontrolą *placebo* u chorych z PDN i PHN istotnie redukują ból neuropatyczny [43–46]. Leki z tej grupy wzmagają w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) aktywność zarówno neuronów adrenergicznych (NA), jak i serotoninerгіcznych (5-HT), co wpływa modulującą na segmentarne i nadsegmentarne układy nocyceptywne.

Amitryptylina nie powinna być stosowana w leczeniu bólu neuropatycznego u ludzi starszych, a mniejsze objawy uboczne i lepszą tolerancję uzyskuje się, stosując w terapii **nortryptylinę** lub **dezypraminę** [47].

W ostatnich latach zwrócono uwagę na analgetyczny efekt **leku antydepresyjnego – duloksetyny** w neuropatiach bólowych o różnym podłożu [48]. W badaniach doświadczalnych wykazano, że lek ten hamuje wychwyt zwrotny 5-HT i NA, oba neurotransmitery są włączone w regulację procesów nocyceptywnych w OUN [49, 50]. Duloksetyna wiąże się z białkami osocza w 96%, jest metabolizowana w wątrobie, a okres półtrwania wynosi ok. 12 godz. [51]. Przeciwbólowe działanie duloksetyny w neuropatii bólowej w PDN oceniał m.in. Goldstein [52]. W 12-tygodniowym okresie obserwacji duloksetyna w dawce 60 lub 120 mg dziennie powodowała znamiennej redukcję bólu, w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie *placebo*, już po 1. tyg. leczenia i efekt analgetyczny utrzymywał się przez cały okres badania. Z uwagi na zbliżony efekt analgetyczny obu dawek oraz wyższy odsetek AE przy dawce 120 mg stosowanie dawki 60 mg/dobę wydaje się bardziej uzasadnione.

Pośród leków o działaniu opiatowym w terapii bólu neuropatycznego szeroko stosowany jest **tramadol**. Mechanizm działania analgetycznego obejmuje agonistyczne działanie na receptory opioidowe μ oraz, podobnie jak w przypadku trójpierścieniowych leków antydepresyjnych, wpływ na system monoaminergiczny (hamowanie wychwyty zwrotnego NA i 5-HT) [53]. W odróżnieniu od typowych opioidów, tramadol charakteryzuje się niskim potencjałem wywołania lekozależności i rozwoju tolerancji [54–56]. Jednoczesne podawanie leku z inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny, zwłaszcza selektywnymi, oraz inhibitorami MAO może prowadzić do rozwoju zespołu serotoninowego, a łączne podawanie tramadolu z neuroleptykami, lekami antydepresyjnymi zwiększa pobudliwość drgawkową. Badanie z randomizacją skuteczności tramadolu w zwalczaniu bólu neuropatycznego u chorych z PDN przeprowadził Harati [56]. Dawkę leku stopniowo zwiększano od 50 mg/dobę do dawki 400 mg/dobę w 14. dniu badania i utrzymywano ją przez następnych 14 dni. Redukcję bólu wykazano u 25/28 chorych leczonych tramadolem i tylko u 12/33 z grupy *placebo*. W badaniach Sindrupa leczeniu tramadolem poddano chorych z bólem neuropatycznym o różnym podłożu, oceniano redukcję bólu, parestezji i allodyni (ból wywołany pobudzeniem mechanoreceptorów) po 4 tyg. stosowania leku w dawce od 200 do 400 mg/dobę [6]. Wykazano znamiennej poprawę trzech badanych modalności w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej.

Mechanizm zaburzeń prowadzących do rozwoju bólu neuropatycznego jest złożony i nie w pełni poznany, a obecnie zalecane leki do jego zwalczania redukują doznania bólowe, działając poprzez wielorakie systemy regulacyjne oddziałujące na układ nocyceptja/antynocyceptja.

Piśmiennictwo

- Hilkens PH, Verweij J, Stoter G, Vecht CH, Putten WLJ, van den Bent MJ. Peripheral neurotoxicity induced by docetaxel. *Neurology* 1996; 46: 104-8.
- Gardner-Medwin JM, Smith NJ, Powell RJ. Clinical experience with thalidomide in the management of severe oral and genital ulceration in conditions such as Behcet disease: use of neurophysiological studies to detect thalidomide neuropathy. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 828-32.
- Gao WQ, Dybal N, Shinsky N, et al. Neurotrophin-3 reverses experimental cisplatin-induced peripheral sensory neuropathy. *Ann Neurol* 1995; 38: 30-7.
- Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trials. *Pain* 2004; 110: 628-38.
- Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentin in the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280: 1831-6.
- Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomized, double-blind, controlled trials. *Pain* 1999; 83: 85-90.
- Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-42.
- Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-83.
- Walsh JC. The neuropathy of multiple myeloma. An electrophysiological and histological study. *Arch Neurol* 1971; 25: 404-14.
- Plasmati R, Pastorelli F, Cavo M, et al. Neuropathy in multiple myeloma treated with thalidomide. *Neurology* 2007; 69: 573-81.
- Stillman M, Cata J. Management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2006; 10: 279-87.
- Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, Freimer M, Simmons-O'Brien E, Vogelsang G. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology* 2002; 59: 1872-5.
- Molloy FM, Floeter MK, Syed NA, et al. Thalidomide neuropathy in patients treated for metastatic prostate cancer. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1050-7.
- Laaksonen S, Remes K, Koskela K, Voipio-Pulkki LM, Falck B. Thalidomide therapy and polyneuropathy in myeloma patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2005; 45: 75-86.
- Hess CW, Hunziker T, Kupfer A, Ludin HP. Thalidomide-induced neuropathy. A prospective clinical, neurophysiological and pharmacogenetic evaluation. *J Neurol* 1986; 233: 83-9.
- Ochonisky S, Verroust J, Bastuji-Garon S, Gherardi R, Revuz J. Thalidomide neuropathy incidence and clinicoelectrophysiologic findings in 42 patients. *Arch Dermatol* 1994; 130: 66-9.
- Isoardo G, Bergui M, Durelli L, et al. Thalidomide neuropathy: clinical, electrophysiological and neuroradiological features. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 188-93.
- Mileshkin L, Stark R, Day B, Seymour JF, Zeldis JB, Prince HM. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4507-14.
- Offidani M, Corvatta L, Marconi M, et al. Common and rare side-effects of low-dose thalidomide in multiple myeloma: focus on the dose-minimizing peripheral neuropathy. *Eur J Haematol* 2004; 72: 403-9.
- Laguena A, Rommel A, Vignolly B, Taieb A, Vendeaud-Busquet M, Doutre MS, Julien J. Thalidomide neuropathy: an electrophysiologic study. *Muscle Nerve* 1986; 9: 837-44.

21. Giannini F, Volpi N, Rossi S, Passero S, Fimiani M, Cerase A. Thalidomide-induced neuropathy: a ganglionopathy? *Neurology* 2003; 60: 877-8.
22. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, et al. Neurological toxicity of long-term (>1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2005; 74: 212-6.
23. Richardson P, Schlossman R, Jagannath S, et al. Thalidomide for patients with relapsed multiple myeloma after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: results of an open-label multicenter phase 2 study of efficacy, toxicity, and biological activity. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 875-82.
24. Umaphathi T, Chaudhry V. Toxic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 574-80.
25. van den Bent MJ. Prevention of chemotherapy-induced neuropathy: leukemia inhibitory factor. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1691-3.
26. Cata JP, Weng H-R, Burton AW, Villareal H, Giralt S, Dougherty PM. Quantitative sensory findings in patients with bortezomib-induced pain. *J Pain* 2007; 8: 296-306.
27. Stubblefield MD, Slovin S, MacGregor-Cortelli B, et al. An electrodiagnostic evaluation of the effect of pre-existing peripheral nervous system disorders in patients treated with the novel proteasome inhibitor bortezomib. *Clin Oncol* 2006; 18: 410-8.
28. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *NEJM* 2003; 348: 2609-17.
29. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3113-20.
30. Badros A, Golubeva O, Dalal JS, et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer* 2007; 110: 1042-8.
31. Walter-Croneck A, Dmoszyńska A, Skotnicki A i wsp. Skuteczność i bezpieczeństwo bortezomibu w leczeniu opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego – doświadczenia Polskiej Grupy Szpiczakowej. *Acta Haematol Pol* 2006; 37 suppl. 1: 125-34.
32. Gidal B, Billington R. New and emerging treatment options for neuropathic pain. *Am J Manag Care* 2006; 12: S269-78.
33. Melzack R. The short – form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987; 30: 191-7.
34. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94: 149-58.
35. Goa KL, Sorkin EM. Gabapentin: review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. *Drugs* 1993; 46: 409-27.
36. Rose MA, Kam PC. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002; 57: 451-62.
37. Field MJ, Oles RJ, Lewis AS, McCleary S, Hughes J, Singh L. Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 1513-22.
38. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995; 45: 1115-21.
39. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 108-13.
40. Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin: in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Drugs* 2004; 64: 2813-20.
41. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104-10.
42. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-63.
43. Gomez-Perez FJ, Rull JA, Dies H, Rodriguez-Rivera JG, Gonzalez-Barranco J, Lozano-Castañeda O. Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. A double-blind cross-over study. *Pain* 1985; 23: 395-400.
44. Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, Meister B, Gracely RH, Smoller B, Dubner R. Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain* 1991; 45: 3-9.
45. Kishore-Kumar R, Max MB, Schafer SC, et al. Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 305-12.
46. Watson CP, Evans RJ, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1982; 32: 671-3.
47. Watson CPN, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology* 1998; 51: 1166-71.
48. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389-400.
49. Iyengar S, Webster AA, Hemrick-Luecke SK, Xu JY, Simmons RM. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in persistent pain models in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311: 576-84.
50. Fields HL, Heinrich MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci* 1991; 14: 309-29.
51. Westanmo AD, Gayken J, Haight R. Duloxetine: a balanced and selective norepinephrine and serotonin reuptake inhibitor. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 2481-90.
52. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-18.
53. Raffa RB, Friderichs F, Reimann W, Shank RB, Codd EE, Vaught JL. Opioid and non-opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 275-85.
54. Osipova NA, Novikoy GA, Beresnev VA, Loseva NA. Analgesic effect of tramadol in cancer patients with chronic pain: a comparison with prolonged action morphine sulfate. *Curr Ther Res* 1991; 50: 812-21.
55. Preston KL, Jasinski DR, Testa M. Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drug Alcohol Depend* 1991; 27: 7-17.
56. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842-6.

Adres do korespondencji

prof. nadzw. **Lidia Usnarska-Zubkiewicz**
 Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku
 Akademia Medyczna
 ul. Pasteura 4
 50-367 Wrocław
 e-mail: lidiauz@wp.pl