

Ból przewlekły – koncepcja leczenia w oparciu o mechanizm powstawania

Chronic pain – the idea of mechanism orientated treatment

Magdalena Kocot-Kępska¹, Renata Zajączkowska², Jan Dobrogowski¹,
Anna Przeklasa-Muszyńska¹

¹Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

²Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

STRESZCZENIE: Poznanie mechanizmów neurobiologicznych leżących u podstawy przewlekłych zespołów bólowych jest ogromnym postępem we współczesnej medycynie bólu. Zrozumienie podstawowych różnic pomiędzy procesami bólu ostrego a bólu przewlekłego, poznanie mechanizmów przejścia bólu ostrego w przewlekły pozwala na zmianę podejścia do leczenia pacjentów z obecnie najczęściej stosowanego podejścia empirycznego na bardziej racjonalne leczenie w oparciu o mechanizm powstawania. W wielu przypadkach pacjentów z bólem przewlekłym, terapia empiryczna, nieuwzględniająca mechanizmów powstawania bólu, nie jest w pełni skuteczna. Często również podczas planowania farmakoterapii nie jest uwzględniana aktualna wiedza na temat etiologii i mechanizmów chronifikacji bólu. Leczenie w oparciu o znane już mechanizmy powstawania, z zastosowaniem racjonalnej farmakoterapii i metod nefarmakologicznych, może poprawić jakość i skuteczność terapii przeciwbólowej.

SŁOWA KLUCZOWE: ból przewlekły, chronifikacja, neuroplastyczność, leczenie bólu

ABSTRACT: Understanding the neurobiological mechanisms underlying chronic pain syndromes is a significant progress in modern pain medicine. Understanding the basic differences between acute and chronic pain processes, learning about the mechanisms of transition from acute to chronic pain, allows us to change the approach to pain management from commonly used empirical approach to more rational mechanism-oriented pain treatment. In many patients with chronic pain, empiric therapy, which does not consider the mechanisms of pain, is not fully effective. Often, when planning pharmacotherapy, current knowledge about the pain etiology and mechanisms of pain chronification is not considered. Management based on already known mechanisms of pain, using rational pharmacotherapy and non-pharmacological methods, may improve the quality and effectiveness of pain management.

KEY WORDS: chronic pain, chronification, neuroplasticity, pain treatment

WSTĘP

Ból, niezależnie od przyczyny, jest doświadczeniem wielowymiarowym, co odzwierciedla aktualna definicja IASP zaproponowana w 2016 roku: ból jest przykrym doznaniem, związanym z aktualnie występującym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek, z komponentą czuciową, emocjonalną, poznawczą oraz socjalną [36]. W kategoriach czasowych ból klasyfikowany jest zwykle jako ostry lub przewlekły. Zgodnie z definicją, ból ostry to normalna,

przewidywalna fizjologiczna reakcja organizmu w odpowiedzi na szkodliwy bodziec chemiczny, termiczny lub mechaniczny, związany z zabiegiem operacyjnym, urazem lub ostrym schorzeniem. Ból ostry ma oczywistą funkcję ostrzegawczo-obronną [4]. Ból przewlekły wg definicji IASP to ból bez oczywistej wartości biologicznej, trwający dłużej niż wynosi normalny czas gojenia tkanek (zwykle około 3 miesiące). W przeciwieństwie do bólu ostrego, ból przewlekły nie ma funkcji ostrzegawczo-obronnej [13, 34]. Zwyczajowe klasyfikowanie bólu na ostry i przewlekły

odnosi się jedynie do aspektu czasowego doznań bólowych, natomiast nie odnosi się w żaden sposób do podstawowych i istotnych różnic w mechanizmach powstawania bólu ostrego (ból fizjologiczny) i przewlekłego (ból patologiczny), a także procesów przejścia bólu ostrego w ból przewlekły (tzw. chronicfikacja) [9, 17]. Klasyfikacja bólu ze względu na jego nasilenie również nie odnosi się do patomechanizmów powstawania. Nasilenie bólu jedynie odzwierciedla stopień aktywności neurobiologicznych procesów nocycepcji.

W nowoczesnej medycynie bólu podkreśla się obecnie konieczność uwzględniania w procesie diagnostyki i leczenia pacjentów z bólem przewlekłym stosunkowo dobrze poznanych już mechanizmów neurobiologicznych, gdyż tylko takie podejście może poprawić skuteczność stosowanej farmakoterapii.

Ze względu na mechanizm powstawania ból klasyfikowany jest jako [38]:

- receptorowy (nocyceptywny) – fizjologiczna reakcja na szkodliwy bodziec;
- zapalny – powstaje na skutek uszkodzenia tkanek i stanu zapalnego;
- neuropatyczny – powstaje w wyniku bezpośredniego uszkodzenia lub choroby dotyczącej somatosensorycznej części układu nerwowego;
- funkcjonalny – nadwrażliwość na bodźce, wynikająca z zaburzeń aktywności ośrodkowych procesów kontroli bólu.

Ból receptorowy uważany jest za rodzaj bólu fizjologicznego, natomiast ból zapalny, neuropatyczny czy funkcjonalny uważany jest za ból patologiczny, zwykle o charakterze przewlekłym. Wiadomo obecnie, że u jednego pacjenta mogą współistnieć różne patomechanizmy bólu przewlekłego z zaangażowaniem w różnym stopniu mechanizmów obwodowych i ośrodkowych. Typowym przykładem są chorzy na nowotwór, u których ból ma najczęściej charakter mieszany receptorowo-neuropatyczny. Ze względu na złożony mechanizm powstawania, ból przewlekły jest więc uważany za specyficzną, neurologiczną jednostkę chorobową [7].

By lepiej zrozumieć różnice pomiędzy patomechanizmami bólu ostrego a przewlekłego należy przypomnieć w uproszczeniu, jak przebiega proces nocycepcji i w jaki sposób jest kontrolowany. W fizjologicznym procesie nocycepcji ostry bodziec bólowy przewodzony jest dośrodkowo szlakiem trójneuronalnym [2]:

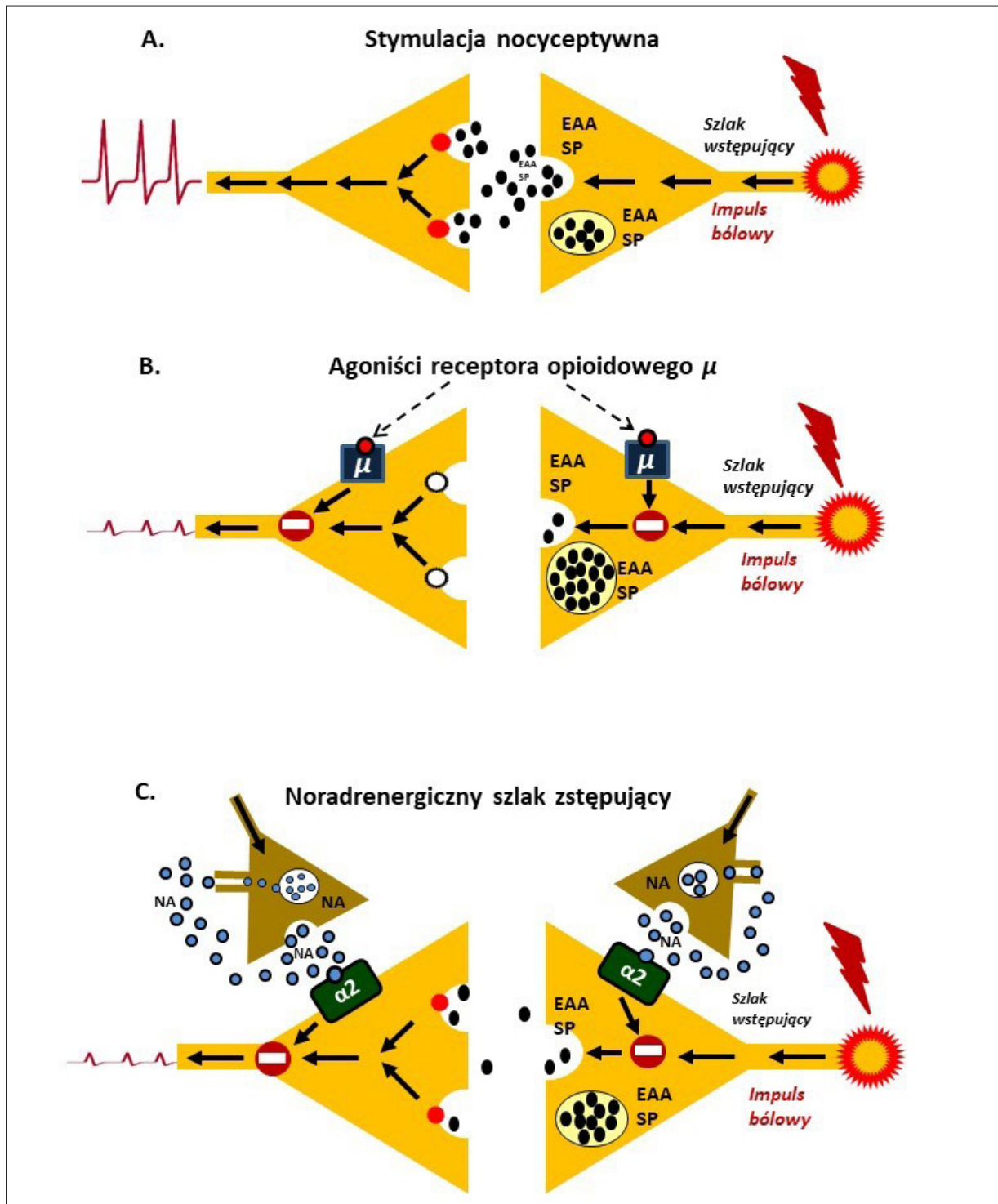
1. neuron 1-rzędowy (włókna A- δ i C) – przewodzący impulsy od tkanek obwodowych do rogów tylnych rdzenia kręgowego, gdzie tworzy synapsy z neuronami 2-rzędowymi;
2. neuron 2-rzędowy – neurony rogów tylnych rdzenia kręgowego tworzące głównie dośrodkowe drogi rdzeniowo-wzgórzowe;
3. neuron 3-rzędowy – przewodzący impulsy z neuronów 2-rzędowych do struktur kory mózgowej.

Bodziec bólowy docierający do pnia mózgu i wyższych ośrodków natychmiast uruchamia zstępujące układy antynocyceptywne,

które szczególnie na poziomie rogów tylnych rdzenia kręgowo modulują nasilenie i charakterystykę doznania bólowego. Na poziomie synaps rdzeniowych zstępujące układy antynocyceptywne powodują uwalnianie m.in. endogennych opioidów, noradrenaliny, serotoniny oraz kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), a substancje te kontrolują przewodzenie impulsu pomiędzy neuronem 1-rzędowym a 2-rzędowym. Układ noradrenergiczny jest jednym z najbardziej istotnych układów hamujących dośrodkowe przewodzenie bodźców bólowych i dlatego, obok układów opioidowych, odgrywa ważną rolę w zjawisku indukowanej stresem analgezji (*stress induced analgesia*, SIA). Układ serotoninerгіczny może mieć działanie zarówno hamujące, jak również torujące. To między innymi prawidłowe funkcjonowanie zstępujących układów antynocyceptywnych powoduje, iż wraz z gojeniem się tkanek ból ostry stopniowo zanika po upływie kilku-kilkunastu dni [27].

Mechanizm powstawania bólu przewlekłego jest zdecydowanie bardziej złożony i jak dotychczas nie udało się w pełni odpowiedzieć, dlaczego u pewnego odsetka pacjentów po epizodzie bólu ostrego np. ostro faza półpaśca, ostry ból krzyża, zabieg operacyjny, nie dochodzi do wygaszania mechanizmów bólu, pomimo prawidłowego wygojenia tkanek, i rozwija się ból przewlekły. Próba znalezienia odpowiedzi na to pytanie są modele zwierzęce bólu, w których u zwierząt laboratoryjnych sztucznie wywoływany jest ból o znanym mechanizmie powstawania (np. ból neuropatyczny, ból zapalny). Oczywistym jest, iż nie można danych uzyskanych w modelach zwierzęcych całkowicie i bezkrytycznie przekładać na praktykę kliniczną, niemniej jednak istnieją możliwości translacji pewnych spostrzeżeń wynikających z tych badań i stopniowego wykorzystania ich w praktyce klinicznej.

Z badań eksperymentalnych u zwierząt wiadomo, że w odpowiedzi na bodziec zewnętrzny w układzie nerwowym zachodzą zmiany neuroplastyczne. W modelu bólu zapalnego już po kilku godzinach trwania bólu dochodzi do modyfikacji czynnościowej struktur układu nocyceptywnego. Procesy plastyczności układu nerwowego polegają na zmianie funkcji nocyceptorów obwodowych w odpowiedzi na czynniki chemiczne uwalniane z tkanek (zwiększenie wrażliwości i obniżenie pobudliwości nocyceptorów obwodowych – tzw. sensytyzacja obwodowa), ale gdy stan zapalny ustępuje w ciągu kilku dni, zmiany czynnościowe również ustępują. W przypadku dłuższej trwającej impulsacji bólowej dochodzi do zmian czynnościowych również w obrębie synaps rogów tylnych rdzenia kręgowego i mózgowia (sensytyzacja ośrodkowa – wzmocnienie synaptyczne, uaktywnienie nieczynnych synaps), ale te zmiany również mogą być odwracalne w przypadku ustąpienia impulsacji bólowej (np. skuteczna analgezja). Jednakże wraz z czasem trwania impulsacji bólowej dochodzi do powstania nie tylko zmian czynnościowych, ale również strukturalnych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) pod postacią pączkowania neuronów, proliferacji (np. gleju), a nawet obkurczania czy apoptozy neuronów (np. rdzeniowe interneurony hamujące) [20]. Niestety zmiany strukturalne są już znacznie trudniejsze do odwrócenia. Jak widać z badań



Ryc. 1. Transmisja i modulacja bodźca bólowego.

EAA – pobudzające aminokwasy; SP – Substancja P; NA – noradrenalina; $\alpha 2$ – receptor alfa 2 adrenergiczny; μ – receptor opioidowy mi.

eksperymentalnych, w miarę czasu trwania impulsacji bólowej, początkowe zmiany czynnościowe ulegają utrwaleniu i dochodzi do powstania zmian strukturalnych. Zmniejsza się także znaczenie mechanizmów obwodowych, a wzrasta znaczenie mechanizmów ośrodkowych w podtrzymywaniu bólu [2, 12, 16]. Istotne znaczenie mechanizmów ośrodkowych również widoczne jest w warunkach klinicznych, gdzie

u niektórych pacjentów z bólem przewlekłym np. mięśniowo-szkieletowym, obserwuje się stopniowe zmniejszanie skuteczności analgetycznej niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) wraz z czasem trwania choroby, a bardziej skuteczne stają się leki działające na procesy ośrodkowe np. leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) [7, 18].

Istotnym aspektem jest zrozumienie, kiedy i dlaczego dochodzi u niektórych pacjentów do przejścia bólu ostrego, nocycyptycznego (np. ostry ból krzyża, uraz) w ból przewlekły. Proces ten nazywany jest chronifikacją i zależy od czynników genetycznych, środowiskowych i biopsychospołecznych [21].

Proces chronifikacji bólu u ludzi opiera się na naturalnej neuroplastyczności układu nerwowego, ma jednak charakter maladaptacyjny, nieprawidłowy, początkowo obejmuje zmiany czynnościowe, potencjalnie odwracalne, a następnie zmiany strukturalne w obrębie układu nerwowego, powodujące zjawisko sensytyzacji ośrodkowej [8]. Sensytyzacja ośrodkowa polega na zmianie funkcji synaps na poziomie rdzenia i ponadrdzeniowym (uaktywnienie nieczynnych połączeń, wzmocnienie synaptyczne, nadwrażliwość i obniżenie progu pobudliwości neuronów 2- i 3-rzędowych, pączkowanie włókien i poszerzenie neuronalnych pól odbioru) na skutek nasilonej impulsacji z tkanek obwodowych. Efektem zmian na poziomie receptorów i kanałów jonowych jest szybsze dośrodkowe przewodzenie i wzmocnienie bodźca bólowego, co klinicznie objawia się wydłużeniem czasu trwania, nasileniem, zwiększeniem obszaru odczuwanego bólu i nadwrażliwością na bodźce bólowe i niebólowe. Zjawisko sensytyzacji ośrodkowej sprawia, iż ból przewlekły nie jest już ściśle związany z obecnością czy stopniem nasilenia obwodowej stymulacji bólowej. Co więcej, sensytyzacja powoduje, że normalny bodziec niebólowy może być nieprawidłowo zinterpretowany przez OUN jako ból. Typowym przykładem takiego zjawiska jest fibromialgia i inne zespoły bólu funkcjonalnego, gdzie jednym z mechanizmów powstawania bólu są właśnie mechanizmy ośrodkowe [22, 29, 37].

Podobnie jak w modelach bólu, również u chorych z osteoartrozą wraz z czasem trwania dolegliwości bólowych i stopniem nasilenia bólu zaobserwowano oznaki rozwoju sensytyzacji ośrodkowej, takie jak obniżenie progu bólu dla bodźców uciskowych oraz termicznych, rozlaną hiperalgezię w obszarach odległych od pierwotnego źródła bólu i obszary bólu rzutowanego [1].

Oprócz zjawiska sensytyzacji ośrodkowej, w badaniach eksperymentalnych w modelu osteoartrozy udowodniono także zaangażowanie mechanizmów bólu neuropatycznego pod postacią patologicznej reorganizacji i pączkowania włókien czuciowych i współczulnych wokół miejsca zwyrodnienia [14]. Nie wiadomo jednak, na ile i czy w ogóle taka patologiczna reorganizacja przyczynia się do podtrzymywania bólu przewlekłego u pacjentów z osteoartrozą.

Maladaptacyjna neuroplastyczność może również prowadzić do zmniejszenia aktywności układów hamujących w stosunku do nadmiernej impulsacji bólowej płynącej z obwodu. Zstępujące układy kontroli bólu, biorące początek ze struktur ponadrdzeniowych (ośrodkowe korowe, substancja okołowodociągowa szara – *periaqueductal grey matter*, PAG, ogonowa część brzuszno-przysrodkowego rdzenia przedłużonego – *rostral ventromedial medulla*, RVM), wpływają na aktywność synaptyczną neuronów rogów tylnych rdzenia kręgowego, hamując przewodzenie bodźca bólowego. Główne układy hamujące to

układ opioidowy i noradrenergiczny. Endogenne i egzogenne opioidy (analgetyki opioidowe) hamują bezpośrednio dośrodkowe przewodzenie impulsu bólowego poprzez działanie na pre- i postsynaptyczne receptory opioidowe. Noradrenalina, uwolniona ze zstępujących szlaków neuronalnych, hamuje dośrodkowe przewodzenie bodźca bólowego poprzez działanie na pre- i postsynaptyczne receptory α_2 adrenergiczny, może również nasilać inhibicyjne działanie interneuronów hamujących na poziomie rdzeniowym i hamować aktywność interneuronów torujących. Zahamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny przez leki np. tapentadol lub amitryptylinę powoduje zwiększenie stężenia noradrenaliny w szczelinie synaptycznej i w konsekwencji nasila hamowanie dośrodkowego przewodzenia impulsu. Wiadomo obecnie, iż serotonina może wykazywać działanie torujące, zwłaszcza w późnych fazach chronifikacji, i tym samym może działać pro-nocycyptycznie [24, 25]. Zarys działania układów hamujących na poziomie rogów tylnych rdzenia kręgowego przedstawiono na rycinie 1.

Diagram A przedstawia dośrodkowe przewodzenie impulsu bólowego. Diagram B przedstawia antynocycyptyczny mechanizm działania agonistów receptora opioidowego μ . Diagram C przedstawia antynocycyptyczny mechanizm działania układu noradrenergicznego. Zaadaptowano według [40].

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że prawidłowo działające zstępujące układy antynocycyptyczne, głównie noradrenergiczny, zapobiegały powstawaniu bólu neuropatycznego [12]. Zaobserwowano również, iż w modelach bólu ostrego większe znaczenie w kontroli bólu miał układ opioidowy, natomiast w modelach bólu przewlekłego bardziej istotne było prawidłowe działanie układu noradrenergicznego [28]. Osłabienie skuteczności układu opioidowego w kontroli bólu może być wynikiem zmniejszenia ekspresji receptorów opioidowych, co wykazano w modelach bólu neuropatycznego [23, 35].

Podobnie jak w modelach eksperymentalnych, również u osób z bólem przewlekłym zachodzą zmiany neuroplastyczne w obrębie szlaków hamujących. Mogą to być zmiany czynnościowe, polegające na relatywnym ich osłabieniu w stosunku do nasilonej impulsacji i wyczerpywaniu się mechanizmów hamowania, wraz ze stopniem nasilenia i czasem trwania impulsacji bólowej. Podejrzewa się także, iż mogą zachodzić zmiany strukturalne, polegające na obumieraniu ponadrdzeniowych neuronów, dających początek układom hamującym, oraz rdzeniowych interneuronów hamujących [8, 25]. Zmiany czynnościowe i strukturalne zachodzące w obrębie OUN potwierdzono w badaniach z zastosowaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego u osób z bólem przewlekłym (osteoartroza, przewlekłe bóle krzyża, bóle miednicy mniejszej u kobiet, fibromialgia). Obserwowane zmiany to zmniejszenie gęstości i objętości substancji szarej, podobnie jak w procesie starzenia się OUN [3, 10, 15]. U pacjentów z fibromialgią każdy rok trwania bólu powoduje prawie 10-krotnie szybszą utratę substancji szarej niż w przypadku fizjologicznego

Tab. 1. Czynniki sprzyjające procesowi chronifikacji bólu u ludzi [21, 39].

Czynniki neurobiologiczne	Czynniki socjologiczne	Czynniki związane z charakterystyką bólu ostrego
<ul style="list-style-type: none"> • Czynniki epigenetyczne • Zaburzone mechanizmy kontroli bólu • Funkcjonowanie układu neuroendokrynnego • Funkcjonowanie układu autonomicznego • Przeważające procesy prozapalne • Indywidualny profil genetyczny 	<ul style="list-style-type: none"> • Płeć żeńska • Starszy wiek pacjenta • Niższy stopień wykształcenia • Zły ogólny stan zdrowia • Depresja • Wysoki poziom lęku • Stres • Katastrofizowanie • Unikanie lękowe • Poczucie krzywdy i niesprawiedliwości • Sprawy rentowe i odszkodowawcze • Negatywne przekonania nt. bólu • Traumatyczne przeżycia 	<ul style="list-style-type: none"> • Duże nasilenie bólu ostrego • Długi czas trwania bólu ostrego • Duży stopień uszkodzenia tkanek • Częste występowanie epizodów bólu ostrego

procesu starzenia się [8]. Zmiany strukturalne w OUN mogą mieć jednak charakter odwracalny, co zaobserwowano u chorych z przewlekłymi bólami krzyża, którzy przeszli skuteczne przyczynowe leczenie bólu [30].

Końcowym efektem procesów sensytyzacji ośrodkowej i osłabienia zstępujących układów antynocyceptywnych u ludzi jest powstanie i podtrzymywanie bólu przewlekłego. Nie udało się jednak zidentyfikować konkretnego czynnika, który zmieniłby adaptacyjną neuroplastyczność u ludzi prowadzącą do naturalnego wygaszania bólu w proces nieprawidłowy, maladaptacyjny, prowadzący do powstania bólu przewlekłego [26]. Jest to raczej proces wieloczynnikowy, gdzie, prócz mechanizmów neurobiologicznych, należy uwzględnić czynniki demograficzne, psychologiczne i socjalne, a także charakterystykę bólu ostrego. Najważniejsze czynniki przedstawiono w tabeli nr 1.

Zmiany neuroplastyczne zachodzące w OUN pod wpływem bodźców bólowych mają oczywiste implikacje kliniczne. Biorąc pod uwagę procesy stale zachodzące w OUN jasny dla klinicystów jest fakt, że rozpoznanie bólu przewlekłego nie powinno się opierać jedynie na 3-miesięcznym kryterium czasowym. Należy raczej poszukiwać u pacjentów symptomów i oznak nieprawidłowej neuroplastyczności, która prowadzi do rozwoju bólu przewlekłego. Mogą to być: rozlany ból wykraczający poza pierwotne miejsce uszkodzenia i niepokrywający się z obszarem unerwienia, następujące po sobie epizody coraz silniejszego bólu, brak reakcji na proste analgetyki i zabiegi fizykalne w przypadku bólu mięśniowo-szkieletowego, rozlana nadwrażliwość na bodźce np. uciskowe, nieadekwatność charakteru bólu w stosunku do stopnia uszkodzenia tkanek [8, 21]. Objawy takie świadczą o zaangażowaniu w proces podtrzymywania bólu ośrodków rdzeniowych i ponadrdzeniowych (m.in. sensytyzacja ośrodkowa), ze stopniowo zmniejszającym się znaczeniem patologii w tkankach obwodowych.

W praktyce klinicznej można zaobserwować 3 fazy progresji bólu ostrego w przewlekły [8, 21]:

- ból ostry – ograniczone w czasie, zlokalizowane dolegliwości bólowe; nasilenie bólu proporcjonalne do stopnia uszkodzenia; ból somatyczny reaguje na proste analgetyki nieopioi-dowe. Pomimo, iż taki epizod bólu może ustąpić samoistnie, to nie należy go lekceważyć, gdyż może być czynnikiem wyzwalającym progresję bólu;
- narastający, nawracający ból – przejście bólu ostrego w przewlekły charakteryzuje się nawracającymi epizodami bólu o coraz większym nasileniu, okresy pomiędzy napadami bólu mogą przebiegać bezbólowo lub z bólem o niewielkim nasileniu. Na tym etapie można również zaobserwować poszerzenie obszaru bólu i nadwrażliwość, co jest spowodowane procesami nieprawidłowej neuroplastyczności i rozwoju sensytyzacji ośrodkowej. Ból w tym etapie prawdopodobnie może być jeszcze skutecznie wyleczony, ale kluczowe jest wdrożenie odpowiedniego leczenia nie tylko patologii tkanek obwodowych (np. osteoartroza), ale także leczenia ukierunkowanego na procesy w OUN;
- ból przewlekły – na tym etapie zmiany neuroplastyczne w układzie nocycepcji ulegają utrwaleniu, a ból z objawu staje się chorobą samą w sobie. Procesy transmisji i kontroli bólu przebiegają w sposób patologiczny, a utrwalenie zmian sprawia, iż ból przewlekły jest trudny do kontroli i leczenia.

Aby zapobiec rozwojowi bólu przewlekłego i leczyć go skutecznie, istotna jest dokładna ocena kliniczna pacjenta, w której należy zwrócić uwagę na:

- charakter i rodzaj bólu z uwzględnieniem patomechanizmu – cechy bólu zapalnego, neuropatycznego, funkcjonalnego;
- obecność czynników ryzyka chronifikacji bólu (czynniki demograficzne, socjalne, psychologiczne);
- objawy kliniczne świadczące o zaangażowaniu mechanizmów ośrodkowych – rozlany ból wykraczający poza pierwotne miejsce uszkodzenia i niepokrywający się z obszarem unerwienia, epizody coraz silniejszego bólu, brak reakcji na standardowe leczenie, rozlana nadwrażliwość na bodźce

niebólówce i bólowe, nieadekwatność charakteru bólu w stosunku do stopnia uszkodzenia tkanek, zaburzenia nastroju, snu i poznaczce.

Kolejnym etapem jest wdrożenie odpowiedniego leczenia z uwzględnieniem patomechanizmu powstawania i podtrzymywania bólu.

W przypadku przewidywalnego ostrego bólu pooperacyjnego postępowanie powinno rozpocząć się przed zabiegiem operacyjnym, co ma na celu zapobieganie bólowi ostremu. W dostępnej literaturze ograniczona jest jednak wiarygodność dowodów na temat skuteczności farmakologicznych metod zapobiegania bólowi pooperacyjnemu u dorosłych [5]. Natomiast wiadomo, iż prawidłowe uśmierzanie bólu pooperacyjnego zmniejsza ryzyko jego chronifikacji [39].

W przypadku bólu ostrego niemożliwego do przewidzenia (uraz, ostre schorzenie) konieczne jest natychmiastowe zastosowanie metod uśmierzenia bólu, zarówno farmakologicznych, jak i niefarmakologicznych, tak by zmniejszyć ryzyko chronifikacji bólu. Na tym etapie skuteczne będą proste analgetyki nieopiodowe, opioidy i inne metody terapeutyczne skierowane na patologię w tkankach obwodowych, np. metody fizykalne [8, 21].

W fazie, gdy ból postępuje i staje się przewlekły, leczenie powinno być wielokierunkowe, dostosowane do indywidualnych cech pacjenta i obrazu klinicznego, ale jednocześnie powinno uwzględniać patomechanizmy bólu. Takie postępowanie jest bardziej racjonalne i może znacząco poprawić jakość leczenia bólu. Uwzględnienie patomechanizmów nie odnosi się jedynie do zróżnicowania, czy jest to ból zapalny czy neuropatyczny, ale przede wszystkim powinno się odnosić do znanych już mechanizmów neuroplastyczności, prowadzących do rozległych zmian na poziomie rdzenia i struktur ponadrdzeniowych [8]. Optymalnym działaniem byłoby wychwycenie momentu zmiany charakteru bólu ostrego i jego progresji w fazę bólu narastającego. Należałoby wówczas rozważyć wdrożenie także leków działających na mechanizmy ośrodkowe, tak by nie dopuścić do rozwinięcia i utrwalenia zmian neuroplastycznych w OUN. Jest to jednak sytuacja idealna, która rzadko występuje w praktyce klinicznej. Większość pacjentów z różnorodnymi epizodami bólu ostrego nie jest leczona przez lekarzy mających odpowiednią wiedzę na temat mechanizmów bólu, a do specjalistycznych poradni leczenia bólu zwykle pacjenci trafiają już z utrwaloną bólem przewlekłym. Stąd też krytyczny moment chronifikacji bywa zwykle przeoczony.

W nowoczesnej farmakoterapii bólu przewlekłego powinny być stosowane leki o wielokierunkowych mechanizmach działania, modulujące procesy nocycepcji na różnych piętrach OUN, o dobrym profilu bezpieczeństwa, modyfikujące przebieg choroby i zapobiegające nieprawidłowej neuroplastyczności czynnościowej i strukturalnej. Przykładowo u osób z osteoartrozą racjonalna farmakoterapia, oparta

o mechanizm powstawania bólu, powinna uwzględnić leki hamujące obwodowe mechanizmy bólu i stanu zapalnego (np. NLPZ), leki wpływające na ośrodkowe procesy nocycepcji oraz leki hamujące strukturalne uszkodzenie stawów. Jest to przykład multimodalnego i multimechanistycznego podejścia do terapii bólu [8].

W codziennej praktyce klinicznej stosowane są już leki, które wpływają na ośrodkowe mechanizmy powstawania bólu. Leki te, o różnych i poznanych już mechanizmach działania, wpływają na procesy nocycepcji na poziomie rdzeniowym i ponadrdzeniowym. Do środków tych zaliczamy głównie leki przeciwdepresyjne z grupy trójcyklicznych (TCA – amitryptylina) oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI – duloksetyna, wenlafaksyna), leki przeciwpadaczkowe (głównie ligandy podjednostki $\alpha_2\delta$ kanałów wapniowych – gabapentyna, pregabalina), opioidy oraz rzadziej stosowanych antagonistów receptora NMDA. Skuteczność powyższych leków została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych dotyczących bólu przewlekłego o różnej etiologii, zarówno w bólu neuropatycznym, zapalnym i funkcjonalnym, co następnie zostało uwzględnione w zaleceniach ekspertów. U chorych z bólem neuropatycznym zalecane są w pierwszej kolejności leki przeciwpadaczkowe (pregabalina, gabapentyna) i przeciwdepresyjne (amitryptylina, duloksetyna), w drugiej kolejności silne analgetyki opiodowe [32, 33]. Podobnie w farmakoterapii fibromialgii w pierwszej linii zalecane są leki przeciwpadaczkowe (pregabalina) i przeciwdepresyjne (amitryptylina, duloksetyna) [31]. U chorych z osteoartrozą i u chorych z przewlekłym bólem krzyża zaleca się na kolejnym etapie leczenia objawowego zastosowanie duloksetyny [6, 19]. Tak więc widać, iż coraz częściej w zaleceniach, zwłaszcza dotyczących bólu mięśniowo-szkieletowego uważanego za ból typowo receptorowy, mają swoje miejsce leki działające nie na mechanizmy obwodowe (stan zapalny), a właśnie działające na mechanizmy ośrodkowe. Potwierdza się tym samym teza o znaczeniu mechanizmów ośrodkowych w każdym rodzaju bólu przewlekłego. Niestety, ból u ludzi jest zjawiskiem na tyle złożonym, iż nawet optymalnie dobrana farmakoterapia nie zawsze jest skuteczna. Poważnym ograniczeniem farmakoterapii są związane z nią objawy niepożądane i bezpieczeństwo leczenia. Odnosi się to głównie do silnych analgetyków opiodowych, choć również leki przeciwpadaczkowe i przeciwdepresyjne nie są w pełni bezpieczne.

Jednym z nowoczesnych analgetyków stosowanych w praktyce klinicznej jest tapentadol, wpisujący się swoim mechanizmem działania w koncepcję leczenia bólu w oparciu o mechanizm powstawania.

Tapentadol, agonista receptora opiodowego μ (MOR) i inhibitor zwrotnego wychwyty noradrenaliny (NRI), jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy analgetyków o działaniu ośrodkowym (MOR-NRI), łączącym w jednej cząsteczce dwa mechanizmy działania, kluczowe dla kontroli bólu. Ze względu na mechanizmy działania jest to więc lek, który może zapobiegać i hamować nieprawidłowe procesy neuroplastyczne w obrębie OUN. Zahamowanie wychwyty zwrotnego

noradrenaliny nasila działanie zstępującego noradrenergicznego układu antynocycyptynowego, co wiemy obecnie – kluczowego mechanizmu kontroli bólu. Z kolei działanie tapentadolu na receptor opioidowy μ hamuje dośrodkowe przewodzenie bodźca bólowego do OUN zarówno w bólu ostrym, jak i przewlekłym. Synergizm obydwu mechanizmów pozwala na lepszą kontrolę bólu i lepsze bezpieczeństwo leczenia, gdyż aktywacja każdego z mechanizmów MOR i NRI może być mniejsza w celu osiągnięcia tego samego efektu przeciwbólowego. Jak wynika z badań eksperymentalnych, wraz z progresją bólu i większym stopniem jego chroniczności układ opioidowy traci swoje znaczenie w kontroli bólu, a większe znaczenie ma prawidłowo funkcjonujący układ noradrenergiczny [11, 28], dlatego tapentadol może dzięki podwójnemu mechanizmowi działania „dopasować się” do patomechanizmu bólu i nasilić aktywność układu, który na danym etapie choroby u pacjenta ulega osłabieniu.

Poznanie mechanizmów neurobiologicznych leżących u podstawy każdego z rodzajów bólu jest ogromnym postępowaniem w współczesnej medycynie bólu, a uwzględnienie tej wiedzy może poprawić jakość leczenia oferowanego pacjentom. Wiemy obecnie, iż ból przewlekły ma najczęściej mieszany charakter i w jego powstawanie zaangażowane są różne patomechanizmy. Poznajemy również procesy zachodzące w OUN, które prowadzą do progresji bólu ostrego w przewlekły. Jako klinicyści mamy także świadomość, iż ocena pacjenta z bólem powinna być wielokierunkowa i obejmować nie tylko nasilenie bólu, ale także uwzględnić patomechanizm i cechy chroniczności. Tylko w oparciu o tak uzyskane informacje możemy zaplanować racjonalną farmakoterapię bólu i tym samym poprawić jakość leczenia. W praktyce klinicznej są także dostępne leki, mogące wpływać na różne mechanizmy bólu i zapobiegać maladaptacyjnej neuroplastyczności OUN.

Piśmiennictwo

- [1] Bartley E.J., King C.D., Sibille K.T., Cruz-Almeida Y., Riley J.L. 3rd, Glover T.L., Goodin B.R., Sotolongo A.S., Herbert M.S., Bulls H.W., Staud R., Fessler B.J., Redden D.T., Bradley L.A., Fillingim R.B.: Enhanced pain sensitivity among individuals with symptomatic knee osteoarthritis: potential sex differences in central sensitization. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 472-480.
- [2] Basbaum A.I., Bautista D.M., Scherrer G., Julius D.: Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 2009, 16; 139 (2): 267–284. doi:10.1016/j.cell.2009.09.028.
- [3] Brawn J., Morotti M., Zondervan K.T., Becker C.M., Vincent K.: Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 737-747.
- [4] Carr D.B., Goudas L.C.: Acute pain. *Lancet* 1999; 353: 2051-8.
- [5] Chaparro L.E., Smith S.A., Moore R.A., et al.: Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD008307.
- [6] Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Weimer M., Fu R., Dana T., Kraegel P., Griffin J., Grusing S.: Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4; 166 (7): 480-492. doi: 10.7326/M16-2458. Epub 2017 Feb 14.
- [7] Coluzzi F., Berti M.: Change pain: changing the approach to chronic pain. *Minerva Med* 2011; 102: 289-307.
- [8] Coluzzi F., Fornasari D., Pergolizzi J., et al.: From acute to chronic pain: tapentadol in the progressive stages of this disease entity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 1672-83.
- [9] Fine P.G.: Long-term consequences of chronic pain: mounting evidence for pain as a neurological disease and parallels with other chronic disease states. *Pain Med* 2011; 12: 996-1004.
- [10] Fritz H.C., McAuley J.H., Wittfeld K., Hegenscheid K., Schmidt C.O., Langner S., Lotze M.: Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and anterior insular gray matter: results from a population-based cohort study. *J Pain* 2016; 17: 111-118.
- [11] Hartrick C.T., Rozek R.J.: Tapentadol in pain management: a mu-opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs* 2011; 25: 359-370.
- [12] Hughes S.W., Hickey L., Hulse R.P., Lumb B.M., Pickering A.E.: Endogenous analgesic action of the pontospinal noradrenergic system spatially restricts and temporally delays the progression of neuropathic pain following tibial nerve injury. *Pain* 2013; 154: 1680-1690.
- [13] International Association for the Study of Pain (IASP). Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl* 1986; 3: S1-S226.
- [14] Jimenez-Andrade J.M., Mantyh P.W.: Sensory and sympathetic nerve fibers undergo sprouting and neuroma formation in the painful arthritic joint of geriatric mice. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R 101.
- [15] Kuchinad A., Schweinhardt P., Seminowicz D.A., Wood P.B., Chizh B.A., Bushnell M.C.: Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci* 2007; 27: 4004-4007.
- [16] Kuner R.: Central mechanisms of pathological pain. *Nat Med* 2010; 16: 1258-1266.
- [17] Kyranou M., Puntillo K.: The transition from acute to chronic pain: might intensive care unit patients be at risk? *Ann Intensive Care* 2012; 2: 36.
- [18] Lluch E., Torres R., Nijs J., Van Oosterwijck J.: Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: a systematic literature review. *Eur J Pain*. 2014 Nov; 18 (10): 1367-75. doi: 10.1002/j.1532-2149.2014.499.x. Epub 2014 Apr 3.
- [19] McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. i wsp.: OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 22 (2014); 363-388.
- [20] Mika, J., Zychowska, M., Popiolek-Barczyk, K., Rojewska, E., Przewlocka, B.: Importance of glial activation in neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.*, 2013, 716: 106-119.
- [21] Morlion B., Coluzzi F., Aldington D. i wsp.: Pain chronification: what should a non-pain medicine specialist know? *Current Medical Research and Opinion*, 2018, doi: 10.1080/03007995.2018.1449738.
- [22] Nijs J., Torres-Cueco R., van Wilgen C.P., Girbes E.L., Struyf F., Roussel N., van Oosterwijck J., Daenen L., Kuppens K., Vanwerwee L., Hermans L., Beckwee D., Voogt L., Clark J., Moloney N., Meeus M.: Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician* 2014; 17: 447-457.
- [23] Obara I., Parkitna J.R., Korostynski M., Makuch W., Kaminska D., Przewlocka B., Przewlocki R.: Local peripheral opioid effects and expression of opioid genes in the spinal cord and dorsal root ganglia in neuropathic and inflammatory pain. *Pain*. 2009 Feb; 141 (3): 283-91. Epub 2009 Jan 14.
- [24] Ossipov M.H., Dussor G.O., Porreca F.: Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010; 120: 3779-3787.
- [25] Ossipov M.H., Morimura K., Porreca F.: Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014; 8: 143-51.
- [26] Pelletier R., Higgins J., Bourbonnais D.: Is neuroplasticity in the

- central nervous system the missing link to our understanding of chronic musculoskeletal disorders? *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 25.
- [27] Pertovaara A.: The noradrenergic pain regulation system: a potential target for pain therapy. *Eur J Pharmacol* 2013; 716: 2-7.
- [28] Schröder W., Vry J.D., Tzschentke T.M., Jahnel U., Christoph T.: Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain* 2010; 14: 814-821.
- [29] Seifert F., Maihofner C.: Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 515-23.
- [30] Seminowicz D.A., Wideman T.H., Naso L., Hatami-Khoroushahi Z., Fallatah S., Ware M.A., Jarzem P., Bushnell M.C., Shir Y., Ouellet J.A., Stone L.S.: Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci.* 2011; 31: 7540-7550.
- [31] Sommer C. i wsp.: Pharmacological treatment of fibromyalgia syndrome. Systematic review and meta-analysis. *Schmerz* 2012. doi: 10.1007/s00482-012-1172-2.
- [32] Szczudlik A., Dobrogowski J., Wordliczek J. i wsp.: Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część pierwsza. *Ból* 2014; T. 15, nr 2, s. 8-18.
- [33] Szczudlik A., Dobrogowski J., Wordliczek J. i wsp.: Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część druga. *Ból* 2014; T. 15, nr 3, s. 8-21.
- [34] Treede R.D., Rief W., Barke A., et al.: A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015; 156: 1003-7.
- [35] Uchida H., Ma L., Ueda H.: Epigenetic gene silencing underlies C-fiber dysfunctions in neuropathic pain. *J Neurosci.* 2010; 30: 4806-4814.
- [36] Williams AC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain* 2016; 157: 2420-3.
- [37] Woolf C.J.: Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152 (3Suppl): S2-S15.
- [38] Woolf C.J.: Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern ed.* 2004; 140: 441-51.
- [39] Young Casey C., Greenberg M.A., Nicassio P.M., et al.: Transition from acute to chronic pain and disability: a model including cognitive, affective, and trauma factors. *Pain* 2008; 134: 69-79.
- [40] Zajączkowska R., Przewłocka B., Kocot-Kępska M., Mika J., Leppert W., Wordliczek J.: Tapentadol-A representative of a new class of MOR-NRI analgesics. *Pharmacol Rep.* 2018 Jan 31. pii: S1734-1140(17)30613-8. doi: 10.1016/j.pharep.2018.01.005.

Liczba znaków: 31 119 Liczba stron: 8 Tabele: 1 Ryciny: 1 Piśmiennictwo: 40

Historia: Otrzymano: 10.08.2018 Zrecenzowano: 26.08.2018 Zaakceptowano: 30.08.2018

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Prawa autorskie: Copyright © 2018 Polskie Towarzystwo Badania Bólu. Published by Index Copernicus Sp. z o. o. All rights reserved.

Autor do korespondencji: Dr Magdalena Kocot-Kępska; Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii; Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński; Śniadeckich 10, 31-501 Kraków; e-mail: makoco@wp.pl

Cytowanie pracy: Kocot-Kępska M. Ból przewlekły – koncepcja leczenia w oparciu o mechanizm powstawania. *Ból* 2018; 19(1): 42–49

Spis treści numeru: <https://bolczasopismo.pl/issue/11664>