

OPIS PRZYPADKU/CASE REPORT

Otrzymano/Submitted: 01.10.2014 • Poprawiono/Corrected: 29.11.2014 • Zaakceptowano/Accepted: 03.12.2014

© Akademia Medycyny

Oksykodon w leczeniu bólu w przebiegu polineuropatii cukrzycowej – opis przypadku
Use of oxycodone in the management of neurotic pain in diabetes – case report**Małgorzata Czernichowska-Kotiuszko**

Oddział Neurologii, 1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Lublinie

**Streszczenie**

Wstęp. Do głównych powikłań neurologicznych cukrzycy należą neuropatie nerwów obwodowych. Wśród powikłań cukrzycy najczęściej występuje symetryczna dystalna polineuropatia cukrzycowa. Neuropatia cukrzycowa definiowana jest jako możliwe do udokumentowania, jawne zaburzenia kliniczne lub subkliniczne, które pojawiają się w przebiegu cukrzycy, przy nieobecności innych przyczyn uszkodzenia obwodowego układu nerwowego, a zmiany obejmują objawy w zakresie somatycznej i/lub autonomicznej części obwodowego układu nerwowego. **Opis przypadku.** Opisany przypadek dotyczy mężczyzny leczącego się z powodu cukrzycy, który skarży się na uporczywy ból w obrębie obu dłoni i stóp. Pacjent skarżył się na pojawiający się głównie w nocy silny ból o natężeniu 7-8/10 w skali numerycznej (NRS). Ból istotnie pogarszał jakość życia pacjenta. Bólu nie udało się opanować przy pomocy NLPZ czy tramadolu. Zastosowano leczenie oksykodonom o kontrolowanym uwalnianiu w dawce 40 mg na dobę w połączeniu z wenlafaksyną w dawce 75 mg na dobę. Uzyskano zadowalającą kontrolę bólu określanego w skali NRS < 2/10. Podczas przyjmowania oksykodonu CR nie stwierdzono występowania działań niepożądanych. Tolerancja leków była bardzo dobra. U pacjenta terapia jest pomyślnie kontynuowana. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 403-406.*

Słowa kluczowe: oksykodon, cukrzyca, ból neuropatyczny, wenlafaksyna, politerapia

Abstract

Background. Neuropathies of peripheral nerves belong to main neurological complications of diabetes. A symmetrical distal diabetic polyneuropathy most often appears among complications of diabetes. The diabetic neuropathy is being defined as clinical or subclinical disorders possible to substantiate, open which are turning up at the course of diabetes, at absence of other reasons for damaging the peripheral nervous system, and changes include manifestations in the somatic and/or autonomous part of the peripheral nervous system. **Case report.** Our case concerns a man with diabetes, who complains of persistent pain in the both hands and feet, which occurs mainly at night. The patient reported severe pain intensity 7-8/10 on a numerical scale (NRS). The pain significantly affected quality of life of the patient. Pain wasn't controlled with the help of NSAIDs or tramadol and the patient was given controlled-release oxycodone 40 mg daily plus venlafaxin at a dose of 75 mg daily. Good control of pain - NRS < 2/10 - was obtained. During oxycodone CR treatment, no significant adverse events appeared. Drug tolerance was very good. The therapy is successfully continued. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 403-406.*

Keywords: oxycodone, diabetes, neurotic pain, venlafaxin, politherapy

Wstęp

Do głównych powikłań neurologicznych cukrzycy należą neuropatie nerwów obwodowych. Grupa ta obejmuje mononeuropatie (nerwów obwodowych i czaszkowych), polineuropatię, neuropatię układu autonomicznego, radikulopatię i neuropatię z ucisku (dotyczącą nerwów pośrodkowego, łokciowego i strzałkowego) [1].

Wśród powikłań cukrzycy najczęściej występuje symetryczna dystalna polineuropatia cukrzycowa. Neuropatia cukrzycowa definiowana jest jako możliwe do udokumentowania, jawne zaburzenia kliniczne lub subkliniczne, które pojawiają się w przebiegu cukrzycy, przy nieobecności innych przyczyn uszkodzenia obwodowego układu nerwowego, a zmiany obejmują objawy w zakresie somatycznej i/lub autonomicznej części obwodowego układu nerwowego. Ocenia się, że cukrzyca typu 2 występuje u 5,6% populacji polskiej. W tej grupie chorych roczna zapadalność na neuropatię jest szacowana na 2%. Ujawnia się z równą częstością zarówno w cukrzycy typu 1, jaki i typu 2 oraz w cukrzycy wtórnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia neuropatii wzrasta proporcjonalnie do podwyższonego stężenia glukozy na czczo oraz stopnia jej wyrównania mierzonego stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) [2].

Początek objawów jest stopniowy, a ich charakter zależy od typu zajętych włókien obwodowych [1,3]. Charakterystyczne objawy, odczuwane głównie w stopach, ale także w dłoniach to mrowienie, drętwienie, cierpienie, kłucie, uczucie porażenia prądem i odczucie zimnych, a czasem bardzo gorących stóp; chorzy mogą odczuwać również pieczenie i parzenie. W zaawansowanej chorobie występuje piekący, przeszywający ból. Objawy nasilają się w nocy, po położeniu się do łóżka. Pacjenci często się odkrywają, bo „pościel ich uraża”. Przyczyną jest przeczulica – lekki dotyk odczuwany jest jako bardzo nieprzyjemny.[4] Obwodowym zaburzeniom czucia może towarzyszyć ból, odruchy ścięgniste są zwykle zniesione. W diagnostyce polineuropatii cukrzycowej pomocne jest badanie przewodzenia nerwowego, które wskazuje na mieszaną neuropatię aksonalno-demielinizacyjną. Zawartość białka w płynie mózgowo-rdzeniowym jest zwykle podwyższona, lecz może być prawidłowa [1,3,5].

Leczenie polineuropatii cukrzycowej, zwłaszcza w zaawansowanych przypadkach, jest trudne i często nieskuteczne. Całkowite ustąpienie bólu lub redukcję

jego natężenia o połowę udaje się uzyskać środkami farmakologicznymi jedynie u połowy chorych[2]. Leczenie farmakologiczne obejmuje stosowanie leków przeciwdrgawkowych i przeciwdepresyjnych oraz opioidów [6]. Obecnie za opioid pierwszego rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego uważany jest oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu (CR) [7]. Oksykodon charakteryzuje się wysoką biodostępnością po podaniu doustnym, korzystnym profilem farmakokinetycznym i stosunkowo małą częstością występowania objawów niepożądanych. Obecnie nie są dostępne badania kliniczne oceniające skuteczność połączenia oksykodonu i wenlafaksyny w leczeniu bólu neuropatycznego.

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 57, z rozpoznaną 7 lat temu cukrzycą typu 2, zgłosił się do Poradni Neurologicznej z powodu zaburzeń czucia powierzchniowego w obrębie obu dłoni i stóp oraz uporczywego bólu w ich zakresie, który pojawia się głównie w nocy. Ból miał charakter piekący, kłujący i znaczne natężenie, które pacjent określał na 7-8 punktów w 11-stopniowej skali oceny bólu (*numeric rating scale* – NRS; gdzie „0” oznacza brak bólu a „10” najsilniejszy wyobraźalny ból). Ponadto pacjent skarżył się na ciągłe mrowienie i uczucie obrzęku dłoni i stóp. Wykonano podstawowe badania laboratoryjne, których wyniki pozostawały w normie. Badanie MRI głowy nie wykazało odchyień od normy. Pacjent leczony był gabapentyną 1800 mg dziennie w dwóch dawkach podzielonych, amitryptyliną w dawce 75 mg wieczorem i tramadolem retard 2 x 200 mg/24 h. Ze względu na utrzymujące się silne dolegliwości bólowe pomimo stosowania maksymalnych dawek leków, podjęto próbę modyfikacji leczenia. Odstawiono amitryptylinę i włączono wenlafaksynę w dawce 75 mg na dobę. Udało się uzyskać częściową poprawę kontroli bólu 5-6/10 pkt w skali NRS. Po 21 dniach stosowania powyższego schematu leczenia dolegliwości bólowe ponownie narosły (NRS 6-7 pkt). Pojawiły się również działania niepożądane związane ze stosowaniem wysokiej dawki tramadolu. Pacjent odczuwał nadmierną senność, spowolnienie oraz zawroty głowy. Objawy te znacznie upośledzały codzienne funkcjonowanie. Podjęto próbę zmniejszenia dawki dobowej tramadolu. Niestety skutkowało to znacznym zwiększeniem natężenia bólu do 8-9 pkt w skali NRS. Zdecydowano o zastosowaniu oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu w dawce

20 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych co 12 godzin. Po 3 dniach stosowania powyższego schematu leczenia nie udało się skutecznie kontrolować bólu. Zwiększono dawkę oksykodonu do 40 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Już w 2 dobie stosowania obserwowano zmniejszenie częstości pojawiania się bólu oraz zmniejszenie natężenia bólu do poziomu 2-3/10 pkt w skali NRS. Pacjent zaczął normalnie funkcjonować. Komfort życia znacznie się poprawił. Pacjent jest nadal pod stałą kontrolą Poradni Neurologicznej, nie obserwowano działań niepożądanych oksykodonu.

Omówienie

Leczenie opioidami odgrywa jeszcze ograniczoną rolę w leczeniu neuropatii cukrzycowej, po części ze względu na obawy związane z reakcją bólu neuropatycznego na leczenie tymi lekami, po części ze względu na obawy dotyczące działań niepożądanych. Badania kliniczne przynoszą jednak pozytywne wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oksykodonu w leczeniu bólu neuropatycznego o różnej etiologii. W badaniu Gimbel (2003) [8] oceniano skuteczność i bezpieczeństwo oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu (CR) u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim bólem wywołanym neuropatią cukrzycową. W tym wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu do grup równoległych włączono 159 pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego bólem z powodu neuropatii cukrzycowej. Leczenie rozpoczęto od jednej tabletki po 10 mg oksykodonu CR (n = 82) lub placebo (n = 77) przyjmowanej co 12 godzin. Dawka mogła być zwiększana co 3 dni, maksymalnie do 6 tabletek co 12 godzin (120 mg oksykodonu CR na dobę). Leczenie trwało do 6 tygodni. Podstawowym wykładnikiem skuteczności było średnie dzienne natężenie bólu podczas trwania badania w dniach od 28 do 42. Średnia dawka oksykodonu CR - 37 (21) mg na dobę (zakres od 10 do 99 mg/d) zapewniła lepszy efekt przeciwbólowy niż placebo (p = 0,002) w grupie badanej. Od dnia 28 do 42 całkowita średnia intensywność bólu oceniana u pacjentów z wykorzystaniem numerycznej skali NRS, gdzie 0 to brak bólu a 10 to ból tak silny, jak tylko można sobie wyobrazić wynosiła $4,1 \pm 0,3$ u pacjentów leczonych oksykodonem CR oraz $5 \pm 0,3$ u osób otrzymujących placebo. Ogólnie u 80 (96%) z 82 badanych, którzy otrzymywali oksykodon CR i 52 (68%) z 77 pacjentów, którzy otrzymywali placebo, odnotowano działania niepożądane. Najczęstszymi

działaniami niepożądanymi były efekty typowe dla grupy opioidów.

W tym 6-tygodniowym badaniu oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu był skuteczny w leczeniu umiarkowanego do silnego bólu związanego z neuropatią cukrzycową. Działania niepożądane związane były jedynie z typowymi objawami po opioidach.

W otwartym, prospektywnym, wielośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją (Gatti 2009) [10] porównano skuteczność leczenia oksykodonem CR, pregabaliną oraz terapią skojarzoną tymi lekami. W 90-dniowym badaniu wzięło udział 409 pacjentów z bólem neuropatycznym umiarkowanym do silnego, utrzymującym się pomimo przyjmowania leków przeciwbólowych. Oceniano redukcję natężenia bólu mierzonego w jedenastostopniowej skali numerycznej (NRS 0–10). Zarówno połączenie oksykodonu CR z pregabaliną, jak i monoterapia oksykodonem CR okazały się skuteczniejsze niż monoterapia pregabaliną, dając redukcję natężenia bólu odpowiednio o 80%, 76% i 46% do poziomów odpowiednio NRS 1,49, 1,96 oraz 3,04. Terapia skojarzona wiązała się z istotnie statystycznie większą poprawą jakości życia we wszystkich mierzonych parametrach BPI: ogólnej aktywności, nastroju, zdolności do chodzenia, pracy, relacji z innymi ludźmi, snu i zadowolenia z życia. Jako „skuteczną” lub „bardzo skuteczną” określiło terapię 91,2% pacjentów leczonych oksykodonem CR z pregabaliną oraz 95,6% pacjentów na monoterapii oksykodonem. W przeciwieństwie do tego mniej niż 20% pacjentów leczonych pregabaliną oceniło terapię pozytywnie. Ważne, także z punktu widzenia potencjalnych działań niepożądanych i aspektu ekonomicznego, było zmniejszenie dawek obu leków: o 22% oksykodonu CR oraz o 51% pregabalinę, w porównaniu z monoterapią. Skojarzenie oksykodonu i pregabalinę okazało się dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa był nawet lepszy niż monoterapii zarówno oksykodonem, jak i pregabaliną. Najczęstsze zgłaszane działania niepożądane dla pregabalinę to senność i obrzęki obwodowe, a dla oksykodonu CR senność i zaparcia. Dla terapii skojarzonej najczęściej zgłaszane były zaparcia. Ponad 40% pacjentów leczonych oksykodonem lub oksykodonem z pregabaliną nie miało żadnych działań niepożądanych. Z badania wycofało się 5,9% pacjentów poddanych terapii skojarzonej w porównaniu z 10,4% leczonych oksykodonem i 19,0% pregabaliną. Skojarzenie tych dwóch leków spowodowało zatem nie tylko poprawę skuteczności, ale też poprawę profilu bezpieczeństwa i obniżenie

kosztów leczenia [9,10].

Skuteczność klasycznych leków przeciwbólowych, w tym najpowszechniej stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w bólu w neuropatii cukrzycowej jest znikoma. Opioidowe leki przeciwbólowe mogą być przydatne jako część wielokierunkowego leczenia u chorych z dolegliwościami bólowymi opornymi na standardową terapię. Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne znajdują zastosowanie w leczeniu różnych postaci bólu, w tym także w polineuropatii cukrzycowej. Łączne podawanie opioidu i leku przeciwdepresyjnego pacjentom z bólem neuropatycznym skutkuje zmniejszeniem dawek obu stosowanych leków, co w konsekwencji zmniejsza ich działania niepożądane, a także poprawia jakość życia leczonych chorych.

Klasyczne leki opioidowe są rzadziej stosowane w bólu pochodzenia nienowotworowego niż leki przeciwdepresyjne czy przeciwdrgawkowe ze względu na obawę przed uzależnieniem psychicznym i przed objawami niepożądanymi, obawy te nierzadko są wyolbrzymiane. U opisywanego pacjenta nie obserwowano

działań niepożądanych związanych ze stosowaniem oksykodonu. Pacjent dobrze tolerował wszystkie zastosowane dawki leku. Uwzględniając wyniki aktualnych badań z oksykodonem można stwierdzić, że jest to lek o udowodnionej skuteczności także w bólu neuropatycznym. Opisany przypadek potwierdza, że kliniczny ból neuropatyczny może być dobrze kontrolowany przy zastosowaniu oksykodonu w połączeniu z wenlafaksyną.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Małgorzata Czernichowska-Kotiuszko

Oddział Neurologii,

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką

Al. Raławickie 23; 20-049 Lublin

☎ (+48 81) 718 32 03

✉ gczernichowska@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Harati Y. Diabetes and the nervous system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:325-59.
2. Stępień A. Kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M, Woron J (red.). Warszawa: Medical Education; 2012. s.: 251-257.
3. Mooradian A. Pathophysiology of central nervous system complications of diabetes mellitus. *Clin Neurosci* 1997;4:322-6.
4. Witek P, Ktra B. Neuropatia cukrzycowa. <http://cukrzyca.mp.pl/powiklania/show.html?id=66537>.
5. Rowland LP. *Neurologia Merritta*. Tom 3. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2008. s.: 1068-1069.
6. Misiólek H, Woron J, Zajczkowska R. Oksykodon w leczeniu bólu. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2012. s.:25-42.
7. Dobrogowski J, Zajczkowska R, Wordliczek J. Neuropatyczne zespoły bólowe. Leczenie bólu. Wordliczek J, Dobrogowski J (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2011. s.: 356-363.
8. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomised controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-34.
9. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Oksykodon – lek pierwszego rzutu w leczeniu silnego bólu nowotworowego. *Med Paliat* 2010;3:123-31.
10. Gatti A, Sabato AF, Occhioni R i wsp. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009;61:129-37.