

Waldemar Fryze

Zespoły bólowe występujące u chorych ze stwardnieniem rozsianym

Pain syndromes in multiple sclerosis patients

Oddział Neurologiczny i Leczenia Udarów Mózgu
Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Kopernika w Gdańsku
II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Zespoły bólowe są częstym zjawiskiem u chorych ze stwardnieniem rozsianym. Ich wpływ na jakość życia, jak i rehabilitację jest znaczny. Zespoły bólowe występują, u co najmniej połowy chorych, wg części autorów nawet do 83% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Występowanie zespołów bólowych wiąże się w literaturze najczęściej z uszkodzeniem układu nerwowego przez proces chorobowy i ma charakter bólu neuropatycznego. Wg podziału WHO dolegliwości bólowe występujące u chorych ze stwardnieniem rozsianym można podzielić na bóle neuropatyczne, somatyczne i psychogenne. Częściej spotykanym podziałem jest jednak podział na zespoły ostre i przewlekłe. Dokonano przeglądu literatury oraz przedstawiono występowanie poszczególnych zespołów bólowych oraz metody ich współczesnego leczenia. Podkreślono, że wybór odpowiedniego leczenia może mieć wpływ na stopień sprawności ruchowej, jak i ściśle związaną z tym rehabilitację.

Summary

Pain syndromes are common in multiple sclerosis patients. Pain has significant influence for disability, quality of life and rehabilitation. Pain syndromes have been found in as many as at least half of patient population but may range as high as 83%. Based on the review of literature the pain syndromes are caused predominantly by damage of central nervous system and they have neurogenic pain nature. According to WHO classification pain syndromes were divided into neuropathic pain, somatic pain and psychogenic pain, but much often pain was classified according to a temporal course of symptom for acute and chronic syndromes. We present literature review and show the frequency of pain syndromes and current treatment as well. Therapy must be individualised for each patient and each pain syndrome and can influence disability and rehabilitation process.

Słowa kluczowe: ból, leczenie, stwardnienie rozsiane

Key words: pain, treatment, multiple sclerosis

Zespoły bólowe są częstym zjawiskiem u chorych ze stwardnieniem rozsianym, mają wpływ na jakość życia, leczenie oraz rehabilitację pacjentów.

Pierwszym, który zwrócił uwagę na występowanie zespołów bólowych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym był Charcot, który w 1872 roku opisał

występujące w tej chorobie bóle w obrębie obręczy barkowej i biodrowej. Z kolei Lhermitte w 1924 roku opisał charakterystyczny dla tej choroby objaw „przechodzenia prądu”, najczęściej wzdłuż kręgosłupa i z reguły prowokowany przyginaniem głowy do klatki piersiowej.

Częstość występowania dolegliwości bólowych u chorych ze stwardnieniem rozsianym (SM) różni się w wielu opracowaniach, od „sporadycznie występujących” do 82% badanych chorych ze stwardnieniem rozsianym (5). Na podstawie badań epidemiologicznych przyjmuje się, że bóle występują, u co najmniej połowy chorych ze stwardnieniem rozsianym.

Większość dotychczasowych prac dotyczących zespołów bólowych u chorych ze stwardnieniem rozsianym było badaniami retrospektywnymi jak praca Clifforda i Trottnera (1), którzy po przeanalizowaniu 317 historii choroby pacjentów ze stwardnieniem rozsianym ocenili, że ból w stwardnieniu rozsianym występuje z częstością 28,8%. Z kolei Moulin i wsp. (6) na podstawie analizy 182 historii choroby stwierdzili występowanie zespołów bólowych u 55% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Inni autorzy w swoich badaniach posługiwali się metodą kwestionariuszową rozsyłając ankiety do pacjentów zarejestrowanych na danym obszarze. Do najciekawszych tego typu badań należy praca Kristiny Bacher Svendsen i wsp. (10), autorzy stwierdzili u 39,6% pacjentów bóle mięśniowe, a u 41,9% bóle stawowe. Uważają oni, że bóle stawowo-mięśniowe są częstsze u pacjentów z SM niż w grupie kontrolnej. We wcześniejszych doniesieniach stwierdzano występowanie bólów stawowo-mięśniowych jedynie u 20% pacjentów. Uważa się, że ból w obrębie mięśni i stawów może być związany z dolegliwościami mięśniowo-szkieletowymi, ale może także być odbiciem bólu centralnego. Pozostałe zespoły bólowe u chorych ze stwardnieniem rozsianym występowały, co prawda z podobną częstotliwością jak w grupie kontrolnej, jednak ich natężenie, konieczność leczenia, a także ich wpływ na jakość życia znacznie różniły się między grupą chorych na SM, a grupą kontrolną. Nie stwierdzono związku między dolegliwościami bólowymi, a czasem trwania choroby. Wykazano również, że pacjenci w wieku powyżej 40 r.ż. częściej zgłaszali dolegliwości bólowe niż młodszy.

Najczęściej spotykanym podziałem zespołów bólowych występujących u chorych na stwardnienie rozsiane jest podział na zespoły bólowe ostre i przewlekłe. Uważa się, że większość ostrych zespołów bólowych związana jest z istotą choroby, dyskusowany jest jednak poziom uszkodzenia. Patofizjologia tego bólu wiąże się ze zmianami najczęściej umiejscowionymi w moście, pniu mózgu lub w samym nerwie. Wśród zespołów bólowych o charakterze ostrym autorzy najczęściej wyróżniają napadowe piekące bóle kończyn dolnych, bolesne kurcze toniczne kończyn oraz bolesny zespół Lhermitte’a. Do najczęściej występujących należy bolesny zespół Lhermitte’a, który wg naszych badań występuje u ponad 26% pacjentów (3). Mniej częste są napadowe skurcze toniczne kończyn, czy napadowe piekące bóle kończyn. Wg naszej oceny neuralgia nerwu trójdzielnego nie jest częstym zjawiskiem u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, chociaż część autorów uważa, że występuje ona u 2% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, co jest wielokrotnie częstsze niż w populacji ogólnej.

Wśród przewlekłych zespołów bólowych najczęściej stwierdza się bolesne dyzestezie kończyn oraz bóle kręgosłupa. Zespoły przewlekłe są często związane z nieprawidłową postawą, współistniejącą niewydolnością statyczno-dynamiczną kręgosłupa jak i zmianami zwyrodnieniowymi czy osteoporetycznymi w wyniku przewlekłej kortykoterapii.

Według T. Domżała (2) dolegliwości bólowe u chorych ze stwardnieniem rozsianym podzielić można na spowodowane chorobą – bóle pochodzenia nerwowego, bóle mieszane – związane z chorobą i będące następstwem choroby oraz bóle współistniejące z chorobą. Autor uważa, że do najczęstszych bólów związanych z chorobą należą bolesne kurcze kończyn, bóle korzeniowe, objaw Lhermitte'a oraz bolesne dyzestezie kończyn. Potwierdza on również, że nerwoból nerwu trójdzielnego jest spotykany u 2% pacjentów. Wg autora częstym bólem jest także ból w obrębie gałki ocznej występujący u ponad 90% chorych z zapaleniem nerwu wzrokowego.

Z kolei część autorów przyjmuje podział dolegliwości bólowych, zgodnie z klasyfikacją WHO, na bóle neuropatyczne, somatyczne i psychogenne. Z reguły autorzy nie oceniają wówczas częstotliwości występowania bólów głowy, bólów związanych z zapaleniem nerwu wzrokowego czy zapaleniem stawów.

U chorych ze stwardnieniem rozsianym większość dolegliwości bólowych ma charakter bólu neuropatycznego. Podstawowym założeniem w powstawaniu dolegliwości bólowych o typie neuropatycznym jest uszkodzenie integralności układu nerwowego jako całości. W przypadku uszkodzeń obwodowych istotną rolę może odgrywać wzrost wrażliwości receptorów bólowych oraz zmiany czynności kanałów sodowych, w wyniku, których pojawiają się zaburzenia o charakterze allodyni. Również obecność spontanicznych wyładowań ekotopowych w zwojach nerwów rdzeniowych może przyczyniać się do pojawienia się dolegliwości bólowych. W przypadkach uszkodzeń ośrodkowych (rdzenia i mózgowia) ból neuropatyczny powstaje w wyniku: zwiększenia pola receptorowego drugiego neuronu czuciowego, nieprawidłowej modulacji docierających impulsów czuciowych, zmiany aktywności receptorów opioidowych oraz powstania we włóknach czuciowych tzw. zjawiska *wind up*, zbliżonego do kindlingu obserwowanego w ogniskach padaczkorodnych, a odpowiedzialnego za powstanie nieprawidłowych wyładowań. Proces ten blokowany jest przez antagonistów receptora NMDA. Dodatkowym mechanizmem, którego istnienie jest również rozważane w patogenezie bólu neuropatycznego jest zjawisko nadmiernego „uczulenia” OUN na bodźce czuciowe – zwłaszcza dróg rdzeniowo-wzgórzowych, w których powstaje nadmierna, nieproporcjonalna do siły bodźca i przedłużona czynność bioelektryczna. Jeżeli zjawisko bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego rozpatrujemy w odniesieniu do lokalizacji uszkodzeń, to najczęściej znajdują się one w okolicy kory ruchowej i czuciowej, kory przedruchowej, przedniej części zakrętu obręczy, we wzgórzu i podwzgórzu. Uważa się, że część tych zmian może występować obustronnie.

Istotnym problemem jest również leczenie zespołów bólowych zarówno ostrych jak i przewlekłych, tym bardziej, że nie istnieje jednolity schemat postępowania. Większość naszych chorych pozytywnie reagowała na niesterydowe leki przeciwpalne, leki przeciwdepresyjne oraz przeciwpadaczkowe, co jest zgodne

z doniesieniami innych autorów. Leki przeciwpadaczkowe są często stosowane w farmakoterapii zespołów bólowych u chorych ze stwardnieniem rozsianym. Najczęściej stosowana jest karbamazepina (CBZ), nieco rzadziej kwas walproinowy (VPA), czy fenytoina (PH). Znaczące miejsce w terapii zajmuje również gabapentyna (GBP). Ostatnio pojawiły się także doniesienia, że levetiracetam (LEV) może być również skuteczny w leczeniu zespołów bólowych. Opisano zastosowanie tego leku w leczeniu spastyczności, szczególnie bolesnych kurczów tonicznych czy klonusów. Kathleen Hawker i wsp. (4) zastosowali LEV u 12 pacjentów ze spastycznością, autorzy zaobserwowali korzystny efekt zwłaszcza w przypadku leczenia spastyczności tonicznej. Lek był dobrze tolerowany w przeciwieństwie do klasycznego leczenia baklofenem czy benzodwiazepinami, które mogą powodować sedację, zaburzenia funkcji poznawczych, a także zaburzenia równowagi, jak i hepatotoksyczność. Spastyczność jak wiadomo ogranicza sprawność ruchową pacjentów, zwiększa ryzyko upadków, nasila zaburzenia równowagi, jest również przyczyną dolegliwości bólowych, a także nasila uczucie zmęczenia oraz powoduje zaburzenia snu. Mechanizm działania LEV nie jest znany, przypuszcza się, że może mieć on wpływ na modulacje receptorów glicynowych, GABA oraz wpływ hamujący na kanały wapniowe. Lek daje stosunkowo mało objawów ubocznych, co zachęca do stosowania go u pacjentów ze spastycznością. W pracy, w której autorzy dokonali przeglądu historii choroby pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których zastosowano LEV w średniej dawce 1583,3 + 633,7 mg dziennie pozytywny efekt leczenia zaobserwowano u wszystkich pacjentów, 3 chorych podało również zmniejszenie współistniejących dolegliwości bólowych.

Stosując leki przeciwpadaczkowe należy zwrócić uwagę na wnioski wynikające z pracy, która ukazała się w ub. roku. Autorzy (8) opisali pogorszenie się objawów stwardnienia rozsianego u 5 pacjentów podczas kuracji niewielkimi dawkami CBZ, lekiem używanym powszechnie w leczeniu zespołów bólowych. U jednego z pacjentów po włączeniu CBZ w dawce 300 mg/dobę nasiliły się objawy osłabienia kończyn dolnych, uniemożliwiające samodzielne poruszanie się (wcześniej chodził przy pomocy trójkąta), a nagłe pogorszenie stanu zdrowia zostało uznane jako kolejne zaostrzenie choroby i włączono do leczenia metylprednisolon nie uzyskując jednak poprawy. Zaobserwowano, że po zaprzestaniu leczenia CBZ stan zdrowia powrócił do stanu wyjściowego. W większości opisanych przypadków CBZ była stosowana z powodu neuralgii nerwu trójdzielnego. Autorzy uważają, że w przebiegu stwardnienia rozsianego dochodzi do przebudowy osłonki mielinowej i aby zachować właściwe przewodnictwo nerwowe musi być zmobilizowana większa ilość kanałów sodowych, a ten mechanizm może być zniesiony poprzez blokadę kanałów sodowych wywołanych CBZ.

U ponad 80% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym występuje spastyczność najczęściej związana z dolegliwościami bólowymi. Wg Kernsa wartość ta jest nieco niższa, uważa on, że około 65% pacjentów zgłasza dolegliwości bólowe związane ze spastycznością.

W ostatnich latach wiele kontrowersji wzbudzają próby zastosowania marihuany w leczeniu spastyczności, jak i zespołów bólowych czy męczliwości u chorych ze

stwardnieniem rozsiałym. W 2003 roku Jon Zajicek i wsp. na łamach czasopisma „Lancet” (11) przedstawili wyniki badania CAMS (*Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multi-centre randomized placebo-controlled trial*).

W badaniu udział wzięło 667 pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym, u których stwierdzono znaczną spastyczność. Pacjenci po zrandomizowaniu otrzymywali wyciąg z konopi indyjskich lub placebo, czas badania wynosił 15 tygodni, a głównym celem badania było obniżenie napięcia mięśniowego ocenianego w skali Ashwortha. Na podstawie przeprowadzonego badania autorzy uważają, że zaproponowane leczenie nie przynosi zmniejszenia spastyczności ocenianej w skali Ashwortha, tym niemniej zauważono, że pacjenci, którzy otrzymywali to leczenie zgłaszali poprawę wynikającą głównie ze zmniejszenia dolegliwości bólowych, zaburzeń snu, a także poprawę sprawności ruchowej. Na uwagę zasługuje również fakt, że 35% pacjentów otrzymujących placebo zgłosiło poprawę w postaci zmniejszenia dolegliwości bólowych. Jest to wartość zbliżona do liczby popraw w badaniach pacjentów z migreną.

Autorzy uważają, że ok. 1–4% chorych ze stwardnieniem rozsiałym w Wielkiej Brytanii używa alkaloidów konopi do złagodzenia dolegliwości, zwłaszcza bólowych. W 2002 roku w „Neurology” ukazała się podobna praca J. Killenstein i wsp., którzy również nie wykazali efektu stosowania alkaloidów konopi u pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym.

Bóle o charakterze przewlekłym są częstym problemem pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym i najczęściej są związane z kurczami tonicznymi. Dla złagodzenia tych dolegliwości niektórzy autorzy proponują podawania toksyny botulinowej. Nie jest jasny mechanizm działania toksyny botulinowej w złagodzeniu dolegliwości bólowych i czy ma on związek ze zmniejszeniem spastyczności, czy bezpośredni efekt na receptory bólowe.

Częstotliwość występowania bólów głowy u chorych ze stwardnieniem rozsiałym jest różnie przedstawiana przez autorów. W pracy Watkinsa i Espira oceniono, że 27% pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym miało bóle głowy o charakterze migrenowym w przeciwieństwie do 12% z grupy kontrolnej. Z kolei w grupie pacjentów opisanych przez Rolaka i Brona aż 55% pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym zgłaszało bóle głowy, w tym 21% o charakterze migrenowym (9). Wg naszej oceny (3) częstotliwość migreny u pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym jest niższa, a w analizowanej przez nas populacji wynosiła ona 8%, co jest poniżej częstotliwości występowania migreny w Polsce (12%). Nie stwierdziliśmy również wysokiej częstotliwości występowania bólów napięciowych, które występowały u 28% badanych chorych. W ostatnich latach zwrócono uwagę na fakt, że bóle głowy mogą nasilać się w trakcie terapii interferonem beta. Wg W. Pollmanna i wsp. (7) częstość i czas trwania bólu głowy nasiliła się u 18% pacjentów, w tym u 35% chorych z istniejącymi wcześniej bólami głowy. Autorzy nie zaobserwowali podobnego efektu w czasie kuracji octanem glatirameru. Ocena bólów głowy może być jednak mało precyzyjna i nieco zniekształcona przez występujące w czasie podawania interferonu objawy rzekomo grypowe, tym niemniej w badaniu

PRISM-4 stwierdzono występowanie bólów głowy, które wcześniej nie występowały w grupie chorych, którzy przez pierwsze 2 lata otrzymywali placebo.

Częstym zespołem bólowym u chorych ze stwardnieniem rozszianym jest również ból w obrębie gałki ocznej występujący u ponad 90% chorych z zapaleniem nerwu wzrokowego.

Podsumowując należy podkreślić, że częstość występowania objawów bólowych u chorych na stwardnienie rozsiane jest znaczna i stwarza poważne problemy terapeutyczne. Zarówno ostre zespoły bólowe, jak i przewlekłe obniżają jakość życia pacjentów i mają negatywny wpływ na stan psychiczny pacjenta, utrudniając prowadzenie właściwej terapii w tym rehabilitacji.

Piśmiennictwo

1. Clifford D.B., Trotter J.L.: Pain in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1984, 41, 1270–1272.
2. Domżał T.: Ból w stwardnieniu rozszianym. *Ogólnopolska Konferencja Stwardnienia rozszianego, Dźwirzyno, 2004, Streszczenia.*
3. Fryze W., Zaborski J., Członkowska A.: Ból w przebiegu stwardnienia rozszianego. *Neur. Neurochir. Pol.* 2002, 36, 275–284.
4. Hawker K., Frohman E., Racke M.: Levetiracetam for phasic spasticity in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2003, 60, 1772–1774.
5. Kwolek A., Śpiwak D.: Ból w stwardnieniu rozszianym – badania własne. *Post. Reh.* 1998; 12, 1, 173–183.
6. Moulin D.E., Foley K.M., Ebers G.C.: Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology* 1988, 38, 1830–1834.
7. Pollman W., Erasmus L.P., Feneberg W., Then Bergh F., Straube A.: Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. *Neurology* 2002, 59, 636–639.
8. Ramsaransing G., Zwanikken C., Keyser de J.: Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. *BMJ.* 2003, 20, 1113.
9. Rolak L., Brown S.: Headache and multiple sclerosis a clinical study and review of the literature. *J. Neurol.* 1990, 237, 300–302.
10. Svendsen K.B., Jensen T.S., Overvald K., Hansen H.J., Koch-Henriksen N., Bach F.W.: Pain in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2003, 60, 1089–1094.
11. Zajicek J., Fox P., Sanders H., Wright D., Vickery J., Nunn A., Thompson A.: Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003, 362, 1517–1526.