



Co-funded by the  
Erasmus+ Programme  
of the European Union

**HEPMP**

HIGHER EDUCATION PAIN MEDICINE PROJECT

Strengthening Capacities for Higher Education of Pain  
Medicine in Western Balkan Countries - HEPMP

# Neuropathic pain

Jasna Jevdjic



Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia  
Podgorica, 16/Nov/2019

# DEFINICIJA NB

- poseban entitet hroničnog bola uzrokovan lezijom ili oboljenjem somatosenzornog dela centralnog i/ili perifernog nervnog sistema

*(Internacionalno udruženje za izučavanje bola- IASP)*

- Prevalenca u opštoj populaciji do 7-8%
- Umanjuje fizičke i radne sposobnosti, dovodi do poremećaja sna, anksioznosti, depresije, narušava socijalno funkcionisanje i kvalitet života

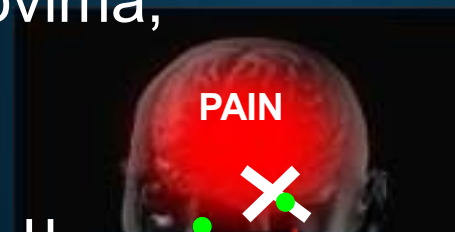


Co-funded by the  
Erasmus+ Programme  
of the European Union

**HEPMP**

HEALTH EDUCATION PROMOTION PROJECT

- Somatosenzorni sistem- percepcija dodira, pritiska, bola, temperature, položaja, pokreta i vibracija
- Receptori- u koži, mišićima, zglobovima, fascijama
- transmisija  $A\beta$ ,  $A\delta$  i C vlaknima do centralnog (sekundarnog) neurona u kičmenoj moždini
- spino-talamičkim putem do talamusa i somato-senzornog korteksa



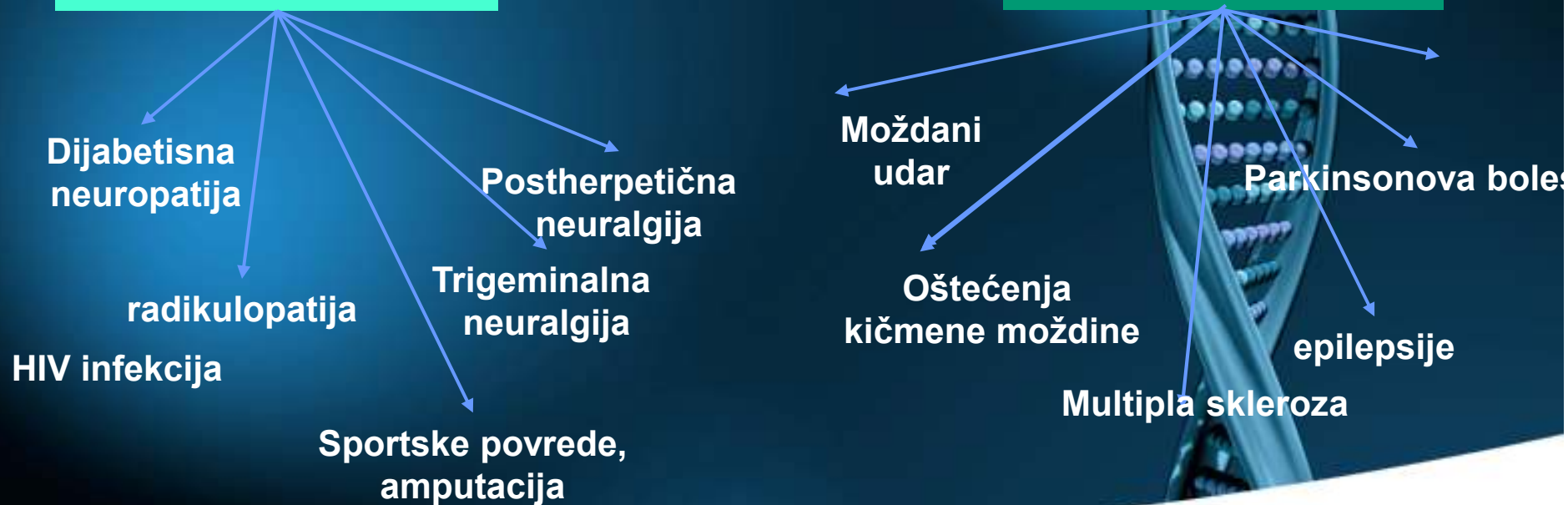
# Klinički entiteti kod kojih se javlja neuropatski bol

## Periferni NB

Oboljenja uzrokuju oštećenje senzitivnih vlakana perifernih nerva

## Centralni NB

Oboljenja oštećuju senzitivne strukture CNS





## **nociceptivni**

Direktna aktivacija  
nociceptora  
Trauma, inflamacija



## **neuropatski**

Lezija ili disfunkcija  
nervnog sistema



## **mešani**

nociceptivna i  
neuropaska  
komponenta

# Hronični bol





# Dijagnoza neuropatskog bola

## Evaluacija simptoma

- Prepoznati **karakteristike bola** tipične za neuropatski bol
  - ✓ *žarenje*
  - ✓ *pečenje,*
  - ✓ *mravinjanje,*
  - ✓ *bockanje,*
  - ✓ *probadanje,*
  - ✓ *osećaj hladnoće,*
  - ✓ *„strujnog udara“*

# Dijagnoza neuropatskog bola

## Senzorni simptomi

### POZITIVNI

- **Dizesteziya:** spontana ili evocirana neprijatna abnormalna senzacija
- **Paresteziya:** abnormalna taktilna senzacija
- **Hiperalgezija:** pojačan odgovor na stimulus koji je inače bolan
- **Alodinija:** doživljaj bola na dejstvo stimulusa koji normalno ne izaziva bol

### NEGATIVNI

- **Hipesteziya:** smanjena osetljivost na dodir ili lak pritisak
- **Hipoalgezija:** smanjen osećaj bola na draž koja normalno uzrokuje bol
- **Analgezija:** Potpuno odsustvo bolnog doživljaja na draž koja normalno uzrokuje bol

*Istovremeno, u istim delovima tela, gde je bol najjača*

# 1. Evaluacija simptoma

## Upitnik o bolu

### Ispunjavanje pacijent

<https://www.pain-detect.de/fileadmin/pa...>  
[www.pain-detect.de](https://www.pain-detect.de)

### painDETECT PAIN QUESTIONNAIRE

Date: \_\_\_\_\_ Patient: Last name: \_\_\_\_\_ First name: \_\_\_\_\_

How would you assess your pain now, at the moment?  
 0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10


How strong was the strongest pain during the past 4 weeks?  
 0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

How strong was the pain during the past 4 weeks on average?  
 0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

Mark the picture that best describes the course of your pain:

- Persistent pain with slight fluctuations
- Persistent pain with pain attacks
- Pain attacks without pain between them
- Pain attacks with pain between them

Please mark your main area of pain:



Does your pain radiate to other regions of your body?  
 yes  no  
 If yes, please draw the direction in which the pain radiates.

Do you suffer from a burning sensation (e.g., stinging nettles) in the marked areas?  
 never  hardly noticed  slightly  moderately  strongly  very strongly

Do you have a tingling or prickling sensation in the area of your pain (like crawling ants or electrical tingling)?  
 never  hardly noticed  slightly  moderately  strongly  very strongly

Is light touching (clothing, a blanket) in this area painful?  
 never  hardly noticed  slightly  moderately  strongly  very strongly

Do you have sudden pain attacks in the area of your pain, like electric shocks?  
 never  hardly noticed  slightly  moderately  strongly  very strongly

Is cold or heat (both water) in this area occasionally painful?  
 never  hardly noticed  slightly  moderately  strongly  very strongly

Do you suffer from a sensation of numbness in the areas that you marked?  
 never  hardly noticed  slightly  moderately  strongly  very strongly

Does slight pressure in this area, e.g., with a finger, trigger pain?  
 never  hardly noticed  slightly  moderately  strongly  very strongly

(To be filled out by the physician)

never  hardly noticed  slightly  moderately  strongly  very strongly

Total score  last of 33

### painDETECT SCORING OF PAIN QUESTIONNAIRE

Date: \_\_\_\_\_ Patient: Last name: \_\_\_\_\_ First name: \_\_\_\_\_

Please transfer the total score from the pain questionnaire:  
**Total score**

Please add up the following numbers, depending on the marked pain behavior pattern and the pain radiation. Then total up the final score:

- Persistent pain with slight fluctuations
- Persistent pain with pain attacks  4 marks, or
- Pain attacks without pain between them  4 marks, or
- Pain attacks with pain between them  4 marks
- Radiating pain?  4 pts

**Final score**

### Screening Result



on the presence of a neuropathic pain component

negative	unclear	positive
----------	---------	----------

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38

A neuropathic pain component is entirely absent (1-10%)     
 Result is ambiguous, however a neuropathic pain component can be present     
 A neuropathic pain component is likely (11-30%)

This sheet does not replace medical diagnostics. It is used for screening the presence of a neuropathic pain component.

 OPMS     
  pain

© Copyright © Bonn (17) QUARTER THE QUARTERLY NEWS TO BE USED WITH THE © 2007 Pain Pharma GmbH, Heister 1, 51109 Kurbad, Germany



# Evaluacija kliničkih znakova Neuropatski bol u 4 pitanja

DN4

**Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN4)**

Please complete this questionnaire by ticking one answer for each item in the four questions below. A YES score of  $\geq 4$  is diagnostic of Neuropathic Pain.

**Interview of the patient**

Question 1. Does the pain have one or more of the following characteristics?

	YES	NO
1. Burning	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Painful Cold	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Electric Shocks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 2. Is the pain associated with one or more of the following symptoms in the same area?

	YES	NO
4. Tingling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Pins and Needles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Numbness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Itching	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Examination of the patient**

Question 3. Is the pain located in an area where the physical examination may reveal one or more of the following characteristics?

	YES	NO
8. Touch Hypoaesthesia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Pricking Hypoaesthesia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 4. In the painful area, can the pain be caused or increased by:

	YES	NO
10. Brushing (e.g. socks or pyjama seams)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Patient score** \_\_\_\_\_ /10

- Dve grupe pitanja o karakteristikama bola- ukupno 7
- 2 kožna testa osetljivosti (prisustvo hipestezije ili hiperalgezije i alodinije)
- Skor  $\geq 4$  ukazuje na neuropatski bol

DN4 = Douleur neuropathique en 4 questions

Bouhassira D et al. Pain 2005; 114(1-2):29-36.

# Dijagnoza bolesti koja je u osnovi bola

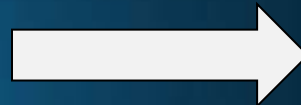
## Neurofiziološka obrada

Elektromioneurografija (EMNG), kvantitativno senzorno testiranje, somato senzorni evocirani potencijali-definitivna Dg

### Uzrok oštećenja

#### PNS i CNS

- Infekcija
- Trauma
- metabolički poremećaji
- Hemioterapija
- Hirurška intervencija
- Kompresija nerva
- Tumorska infiltracija



- Glikemija, Hba1c, KKS, CRP, serumski proteini
- Tiroidna funkcija
- B12
- titar at na Boreliju
- RF
- Imunoserologija
- Krioglobulini
- Anti Hu at
- Likvor MS i karcinomatoze
- EMNG
- Biopsija nerva i kože

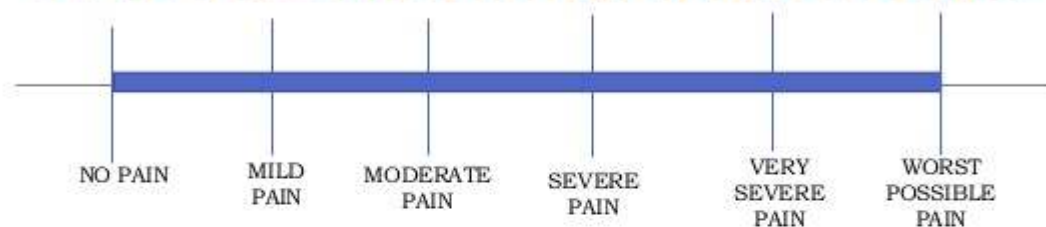


# Procena intenziteta bola

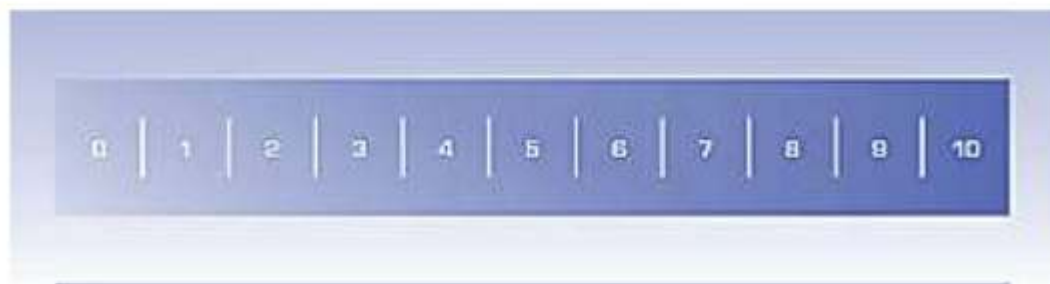
## Vizuelna analogna skala

### RATING SCALES

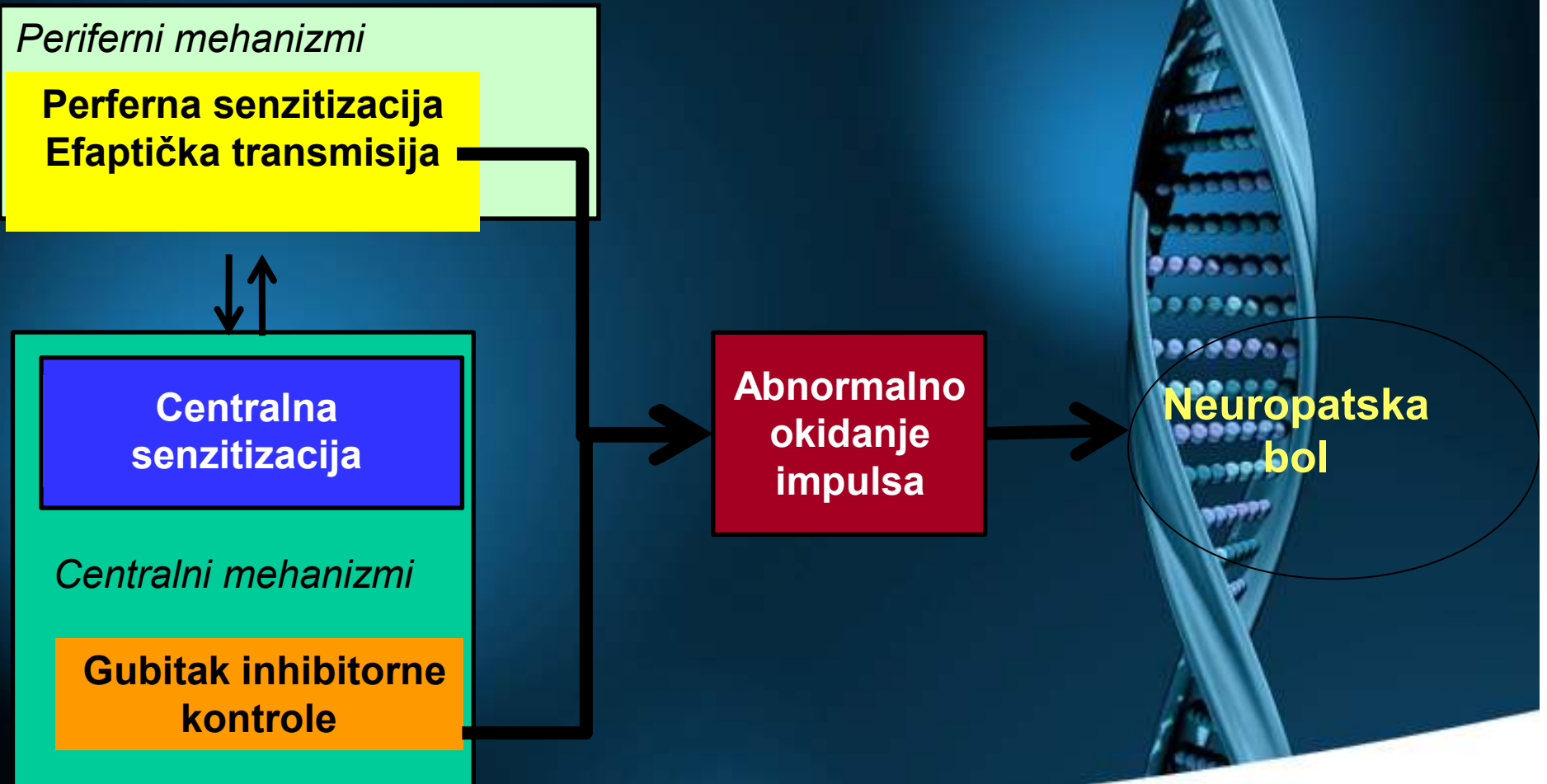
#### SIMPLE DESCRIPTIVE PAIN INTENSITY SCALE



#### NUMERIC SCALE

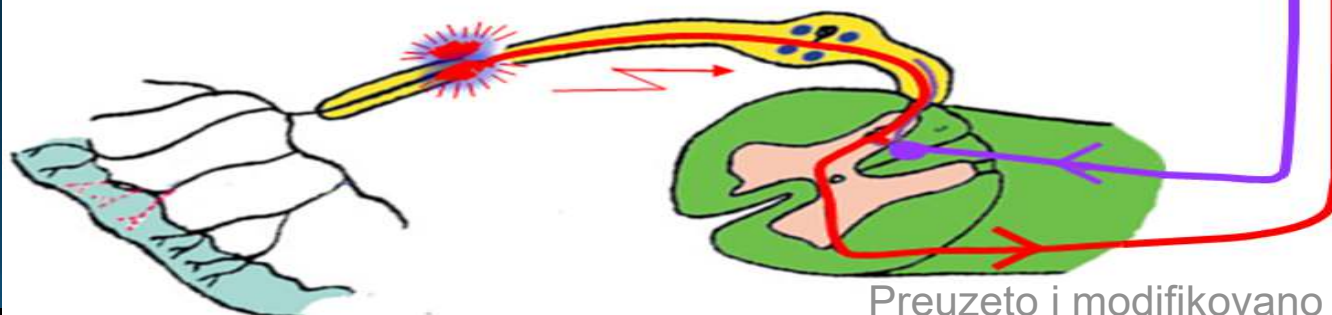


# Patofiziološki mehanizmi neuropatskog bola





## **Ektopična nervna aktivnost i periferna senzitivizacija**



Preuzeto i modifikovano sa Slideshare.net

- ektopično generisanje impulsa na mestu oštećenja perifernog neurona
- proširena ekspresija Na kanala, sa pojavom fetalnih Na kanala u oštećenim i susednim intaktnim nemijeliziranim vlaknima snižava prag nadražljivosti
- smanjena ekspresija K-kanala

Sniženje praga nadražljivosti

Spontana aktivnost neurona

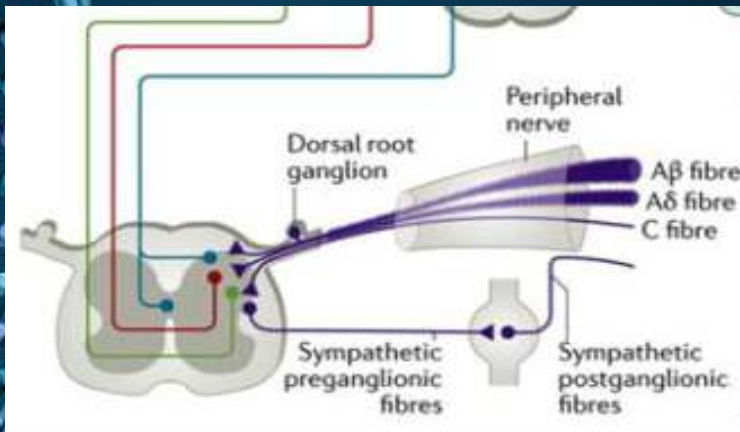
Pojačanje odgovora na primljeni stimulus- **alodinija i hiperalgezija (mehanička i termalna)-isti mehanizam**

**efaptička transmisija-** abnormalan prelazak impulsa sa jednog na drugi akson

# Periferna senzitivacija

## Inflamacija

Faktori oštećenja tkiva (nerva)- pojačana aktivnost TNF i IL1 $\beta$  u senzitivnom ganglionu zadnjeg korena- indukcija i održavanje periferne senzitivacije



## Patološko adrenergičko spajanje

Nakon povrede- stvaranje novih alfa receptora na nociceptivnim C vlaknima /urastanja simpatičkih vlakana u dorzalni ganglion- simpatička aktivnost pojačava spontani bol



# Centralna senzitivacija

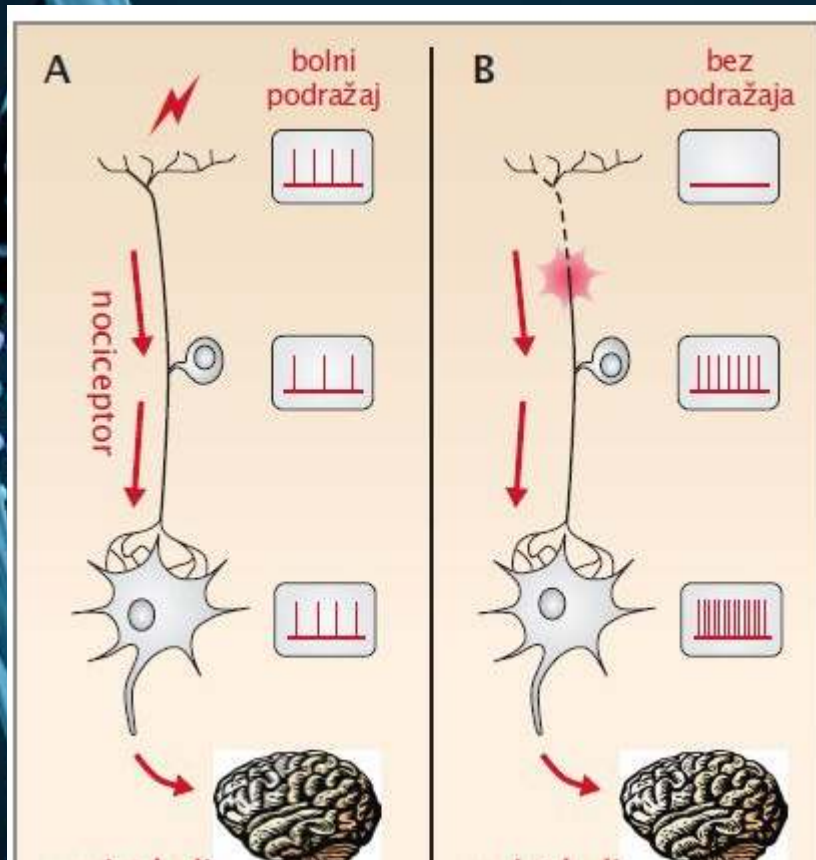
Centralna senzitivacija preko NMDA receptora  
Dezinhibicija  
Aktivacija mikroglije



Co-funded by the  
Erasmus+ Programme  
of the European Union

**HEPMP**

HEALTHY EDUCATION AND PROFESSIONAL PROJECT



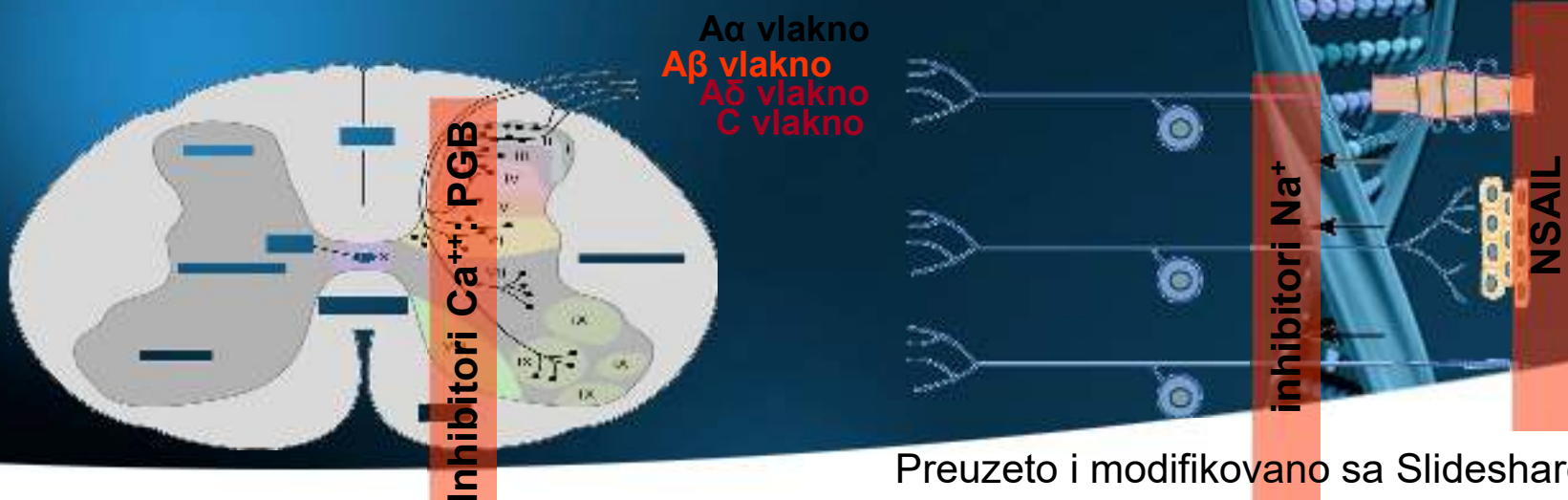
## Centralna senzitivacija

- stalno okidanje perifernog neurona - otpuštanja ekscitatornih neurotransmitera (glutamat, supstanca P)
- postsinaptičkih promena u drugom neuronu - fosforilizacije NMDA i AMPA rec (normalno neaktivni) - porast Ca-aktivacija protein kinaze - modulira se genska transkripcija i ekspresija Na kanala
- Periferni neuropatski događaj - privremene ili trajne promene u CNS (neuronska plastičnost)



# Centralna senzitivacija

- Nakon oštećenja nerva debela A beta vlakna počinju da sintetizuju **supstaciju P** koja pojačava bol i koju normalno sintetizuju samo nociceptivna C vlakna
- Nakon oštećenja C vlakana gubi se njihov centralni kraj u lamini II dorzalnih rogova, te A $\beta$ vlakna pupe i prodiru iz lamine III i IV u laminu II dorzalnih rogova- **osnova alodinije**



Preuzeto i modificovano sa Slideshare.net

# Centralna senzitivacija

## **Gubitak inhibitorne kontrole (descendentne modulacije)**

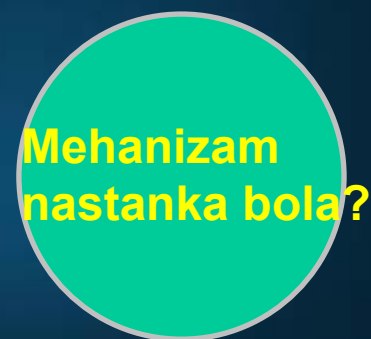
Nakon lezije perifernog nerva- gubitak inhibitornih GABAergičkih interneurona i lezija opioid senzitivnog i serotoninergičkog/noradrenergičkog descendentnog inhibitornog sistema

## **Inflamacija**

Faktori oštećenja tkiva (nerva) aktiviraju Toll-like receptore na mikrogliji- oslobađanje citokina IL-1 $\beta$ , IL-6 TNF- $\alpha$  doprinose centralnoj senzitivaciji



Tip bola



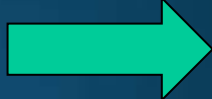
**Lečenje zasnovano na mehanizmu nastanka NB**

Utvrđiti mehanizam analizom simptoma i znaka  
Analizirati efikasnost terapije zasnovane na predpostavljenom mehanizmu


**lečenje**



# Lečenje zasnovano na mehanizmu

- Patofiziološki mehanizam NP ne zavisi od oboljenja koje je osnovni uzrok bola (isti mehanizam kod različitih oboljenja)
- Kod jednog bolesnika mogu postojati različiti mehanizmi nastanka NP, koji daju isti simptom
-  problem pri odabiru terapije





Klinička manifestacija	Mogući mehanizmi
Gubitak osećaja	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oštećenje nociceptornog sistema, perifernog ili centralnog</li></ul>
Perzistirajuća bol	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ektopična aktivnost</li><li>• Gubitak inhibicije</li></ul>
Mehanička ili termička hiperalgezija alodinija	<ul style="list-style-type: none"><li>• Centralna senzitivizacija</li><li>• Dezinhibicija</li><li>• Descendentna facilitacija</li></ul>

# Terapijski pristup neuropatskoj boli: Ektopična aktivnost



# Ektopična aktivnost :Dejstvo lekova na aktivnost jonskih kanala

<b>Na<sup>+</sup> kanali</b> (ekscitatorni)	Inhibitori Na <sup>+</sup> kanala: karbamazepin, fenitoin, lamotrigin , okskarbazepin, lidokain
<b>K<sup>+</sup> kanali</b> (inhibitorni)	Aktivatori K <sup>+</sup> kanala: 4-amino piridin (napušten), baklofen (GABA-B), retigabin(?)
<b>Ca<sup>++</sup> kanali</b> (kontroliraju oslobađanje neurotransmitera)	Gabapentin, <b>Pregabalin</b>

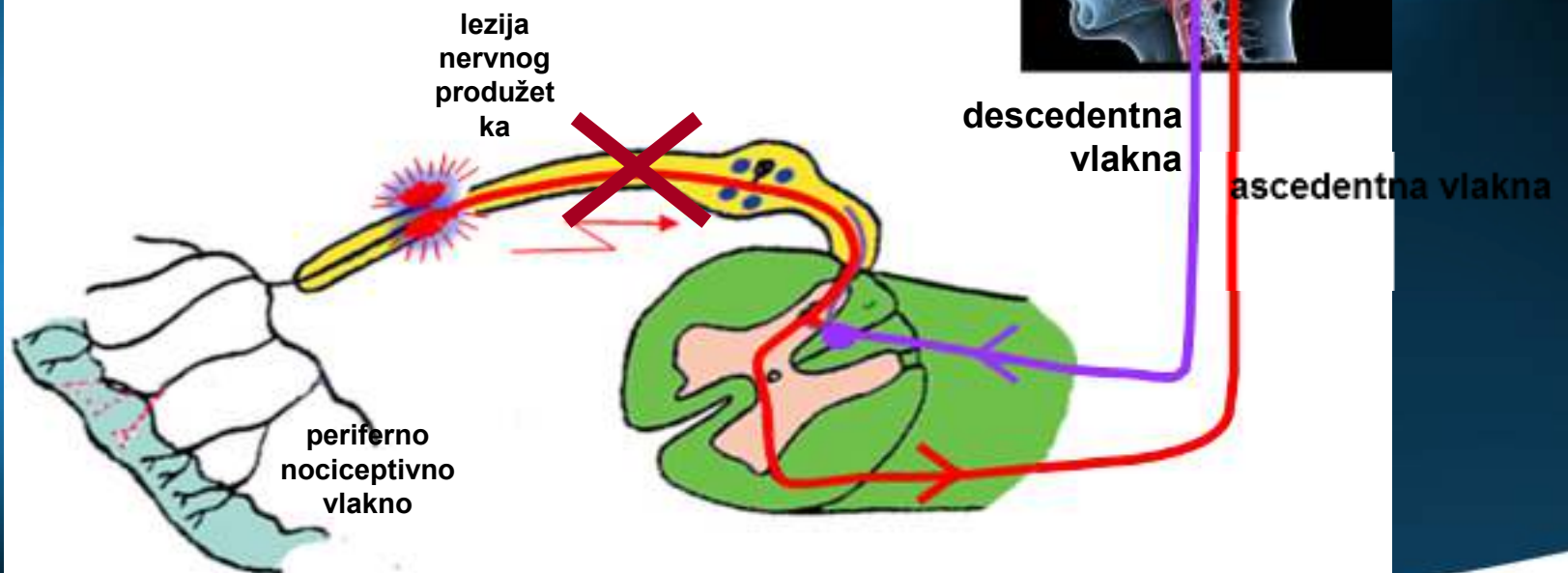
# Terapijski pristup

Ektopičko okidanje

Periferna senzitivizacija

Inhibitori Na<sup>+</sup> kanala:

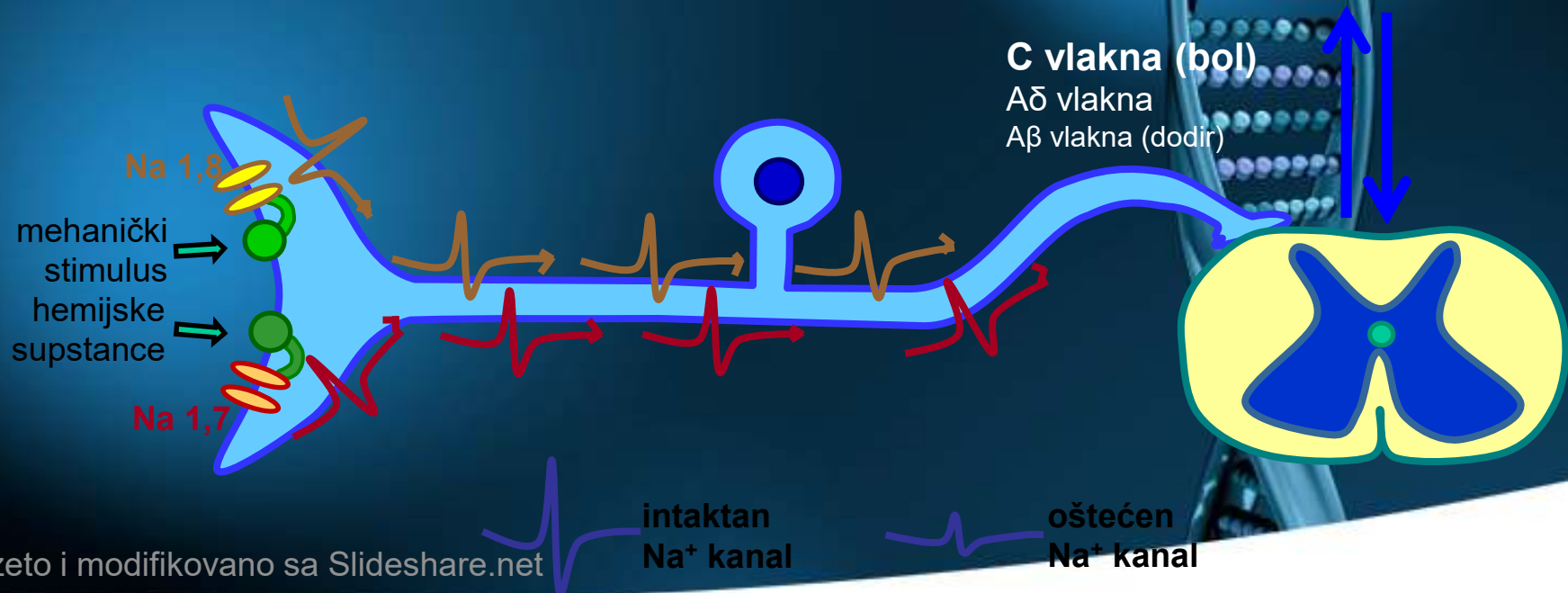
- Lidokain - lokalizovani neuropatski bol
- antikonvulzivi :karbamazepin, fenitoin, okskarbazepin- trigeminalna neuralgija





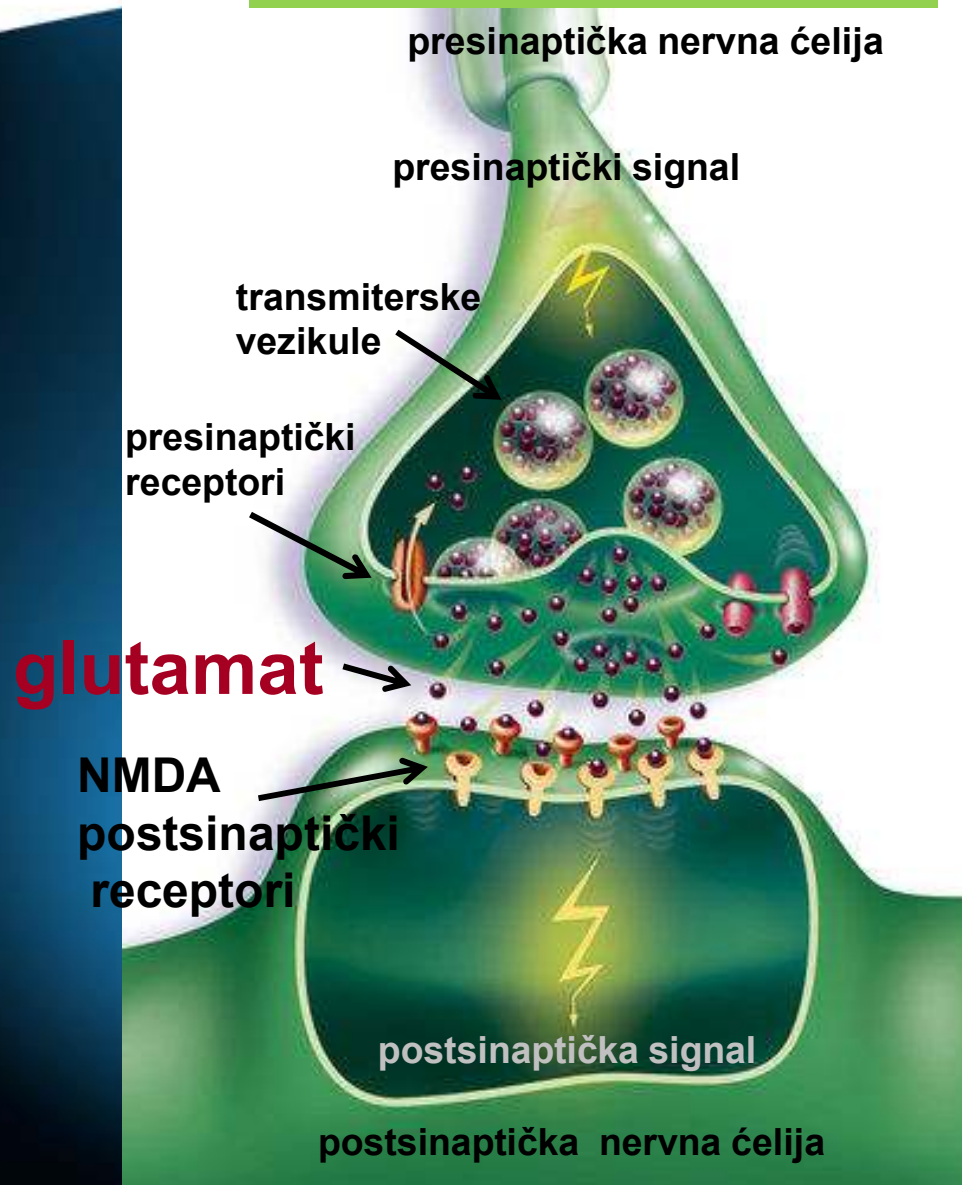
# Efikasnost inhibitora Na<sup>+</sup> kanala ?

- U normalnim uslovima bolni signali se prenose Na<sub>v</sub>1,8 i Na<sub>v</sub>1,7 kanalima: veliki afinitet za inhibitore Na<sup>+</sup> kanala
- Posle povrede živca, bolni signali se prenose Na<sub>v</sub>1,3 kanalima: mali afinitet za uobičajene inhibitore Na<sup>+</sup> kanala





## Modulatori Ca kanala

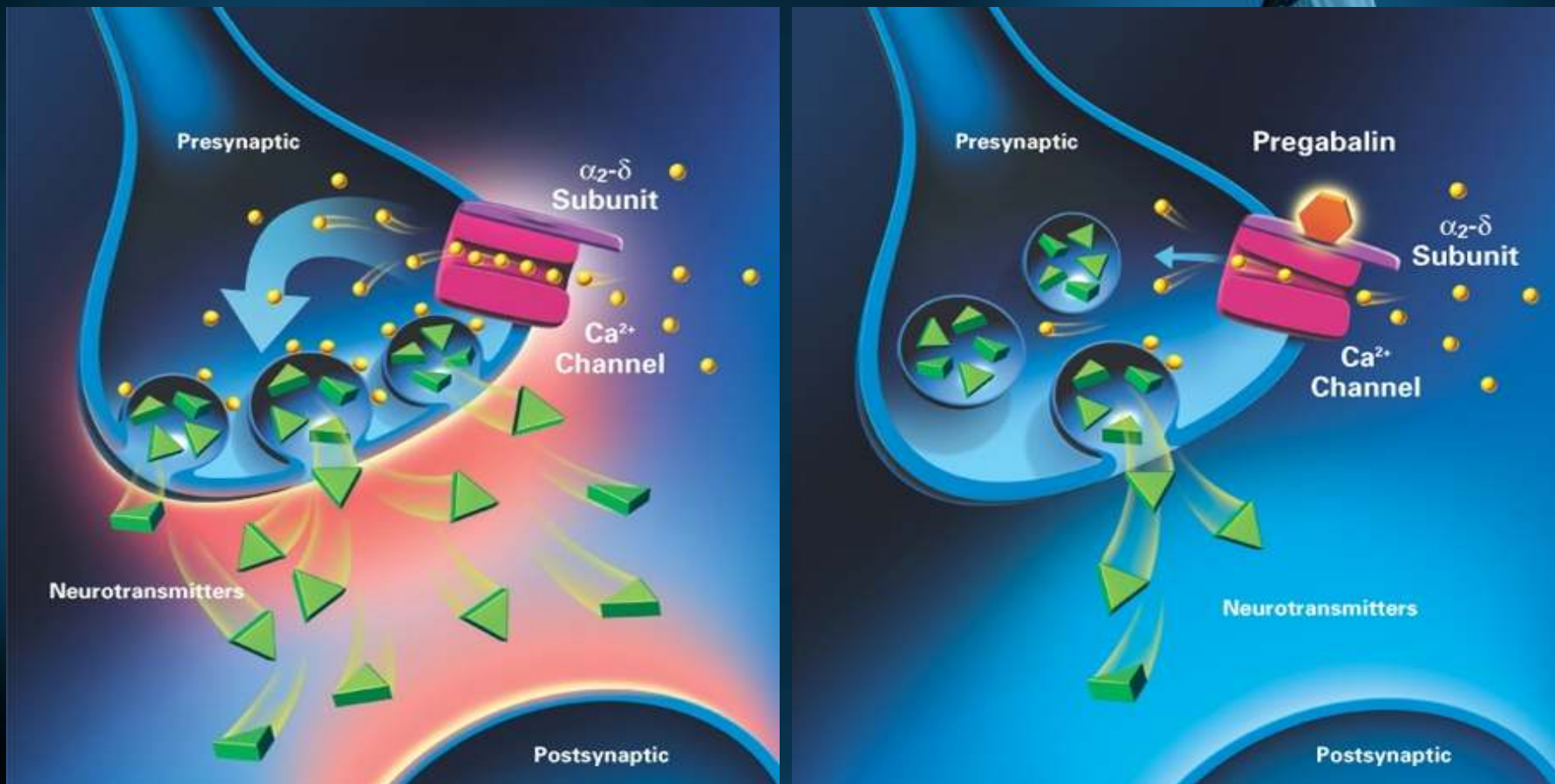


Preuzeto i modificovano sa Slideshare.net

- bolni signali ulaze u centralni nervni sistem
- ukoliko se glutamat oslobodi iz presinaptičkih vezikula i nadraže se postsinaptički NMDA (N-metil-D-asparat) receptori
- ✓ Modulatori Ca kanala

## antikonvulzivni lekovi

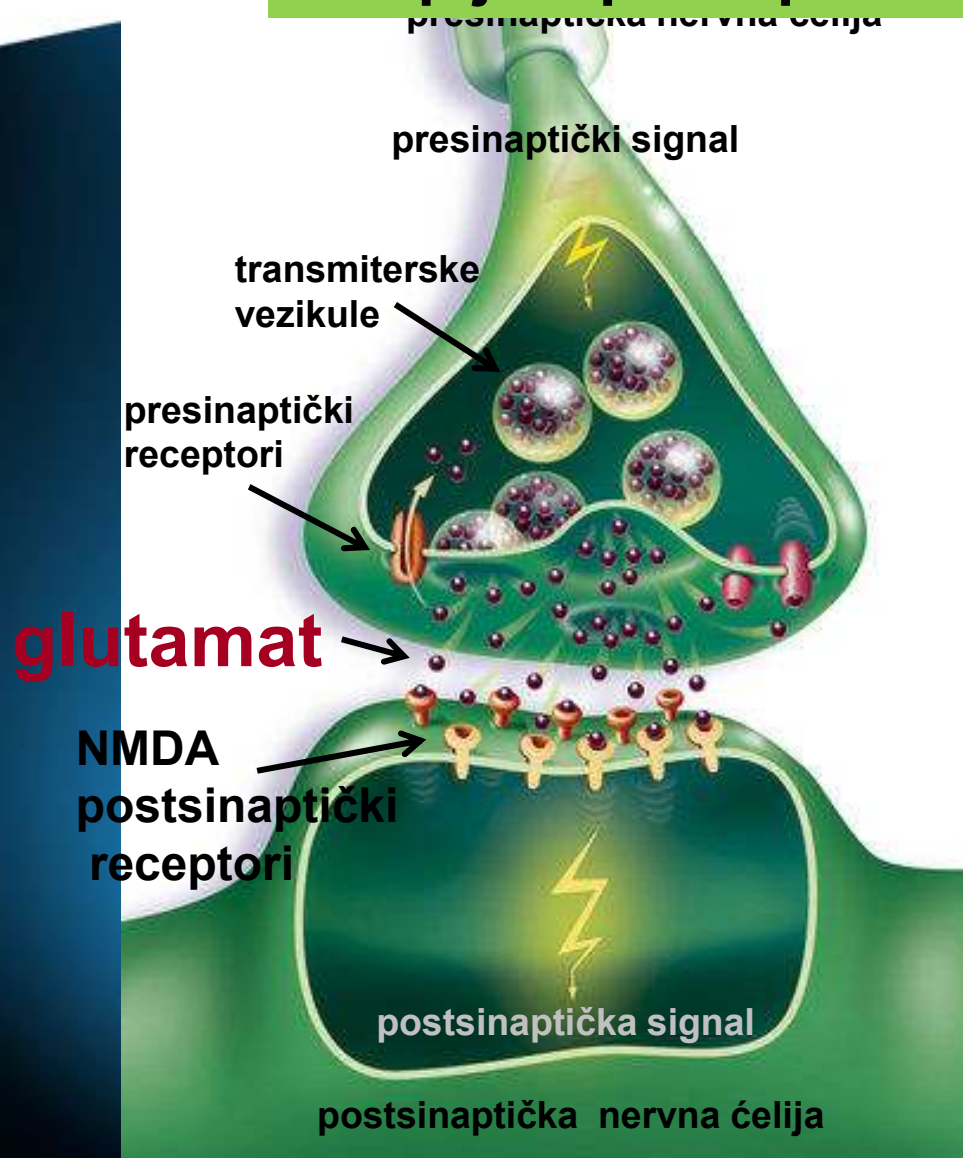
**Pregabalin I Gabapentin** deluju preko alfa2 delta subjednice presinaptičkog Ca kanala, smanjuje ulazak  $Ca^{++}$  u terminal i degranulaciju transmitterskih vezikula  
gabapentin- titracija doze 300mg do 1200-3600mg/dn  
pregabalin- istu efikasnost ali je farmakokinetksi profil bolji (odmah efikasna doza 150 mg/12h)



Preuzeto i modifikovano sa Slideshare.net



## Terapijski pristup NB: centralna senzitivacija



- bolni signali ulaze u centralni nervni sistem
- ukoliko se glutamat oslobodi iz presinaptičkih vezikula i nadraže se postsinaptički NMDA receptori
- ✓ Antagonisti NMDA (N-Metil-D-Aspartat) receptora:
  - Ketamin
  - dekstrometorfan



## Terapijski pristup neuropatskoj boli: gubitak inhibicije

- **Antidepresivi**: inhibiraju preuzimanje noradrenalina i serotonina u nervne završetke nishodnih inhibitornih puteva za bol
- **Triciklični antidepresivi** : amitriptilin, nortriptilin doksepin (neželjeni antiholinergični efekti, kontraind: srčani blokovi. Titriranje doze na 3-7d, 10-25mg na 75-150mg/dn)
- **Inhibitori preuzimanja noradrenalina i serotonina (SNRI)**: duloxetine, venlafaxin (manje neželjenih dejstava)
- **Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)?**  
(analgetska efikasnost značajno manja, nemaju neželjenih efekata)

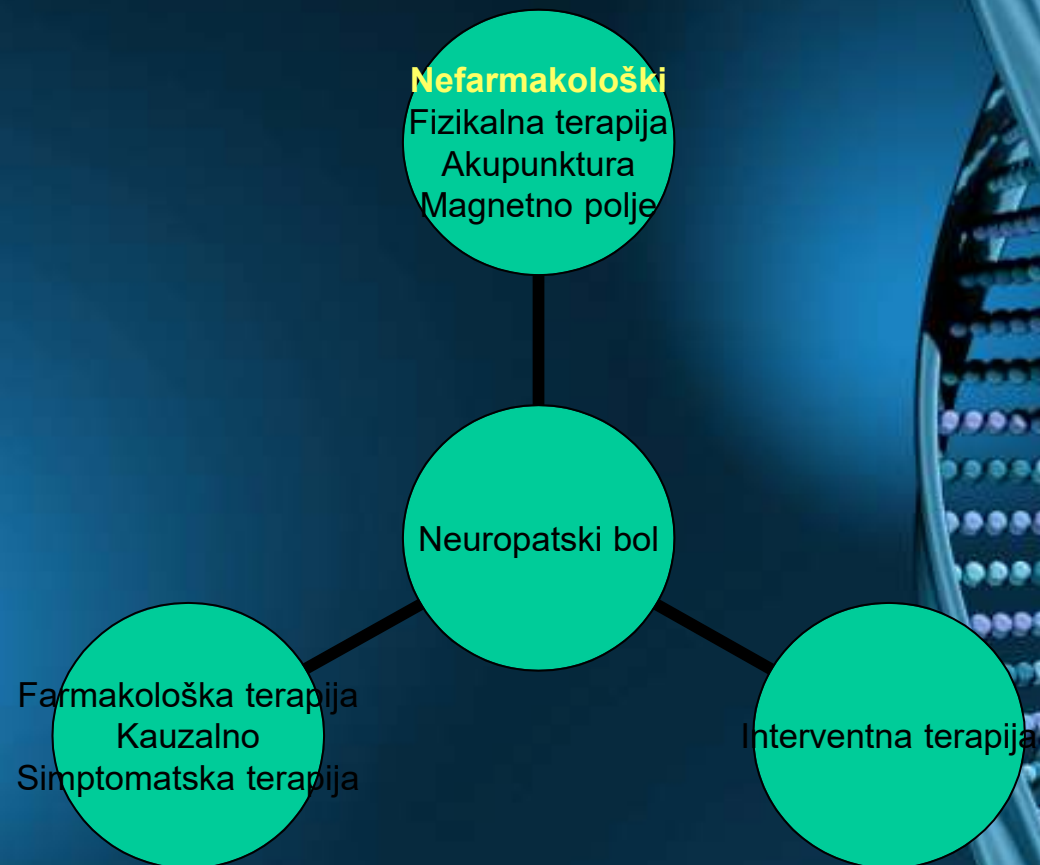


## Terapijski pristup neuropatskoj boli: gubitak inhibicije

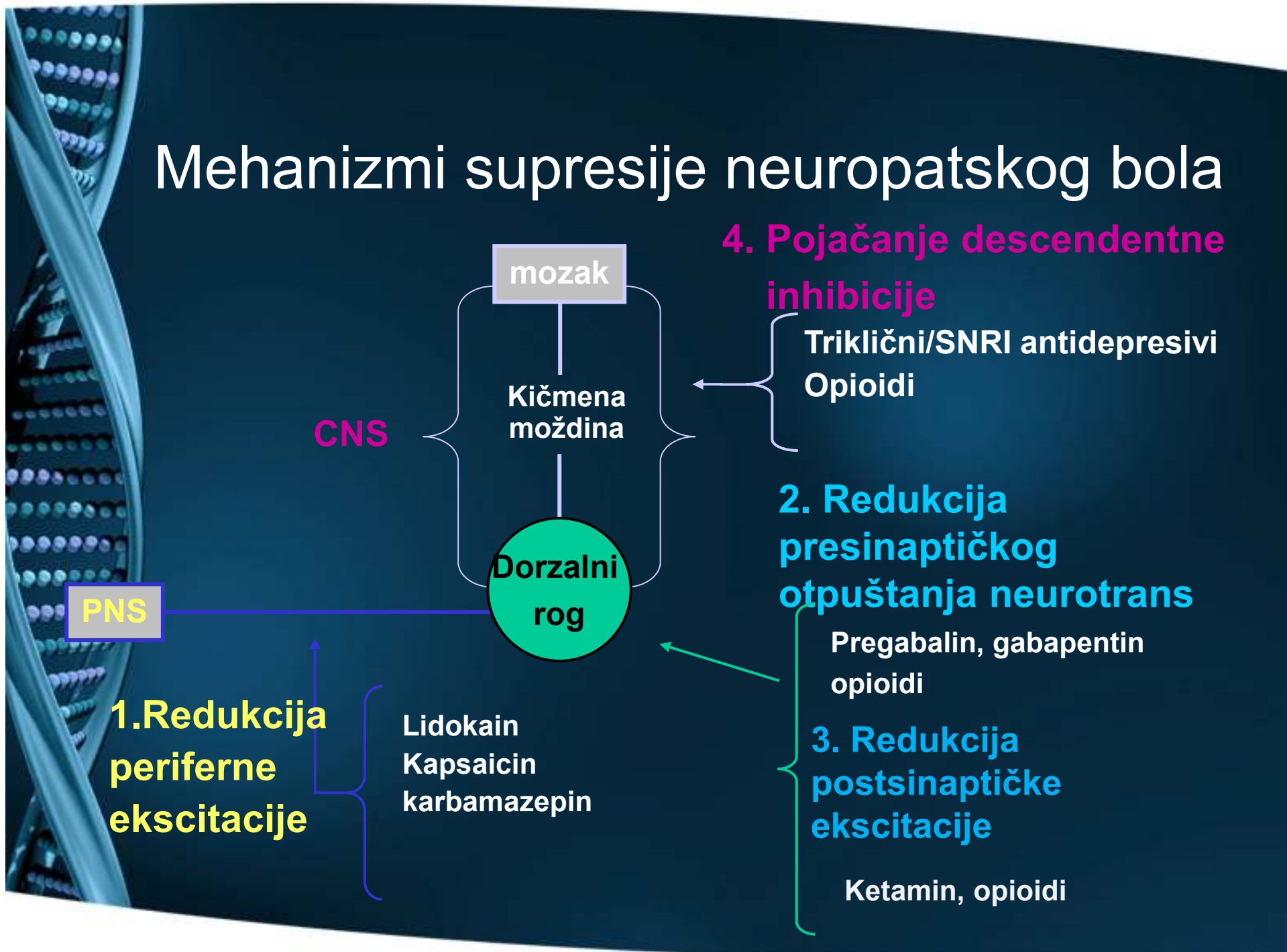
- Kada se aktiviraju neuroni lamine II oslobadjaju se endogeni morfinski **enkefalini, beta-endorfini** i dinorphini
- Zatvaraju Ca-kanale I otvaraju K-kanale-hiperpolarizacija, smanjuju nivo cAMP, koji modulira otpuštanje supstance P (inhibicija bola)
- **Agonisti opijatnih receptora**  
(morfin, metadon, fentanil)
- Tramadol- ima slab afinitet za  $\mu$ -opioidni receptor, inhibira preuzimanje noradrenalina i serotonina



# Terapija neuropatskog bola



# Mehanizmi supresije neuropatskog bola





### **1. Korak**

**Evaluirati bol i utvrdi dijagnozu neuropatske boli**

**Ustanoviti i tretirati uzrok NB**

**Utvrđiti komorbiditete (srčana, bubrežna ili jetrena bolest, depresija) koji može biti ublažen ili pogoršan terapijom NB**

**Bolesniku objasniti dijagnozu i terapijski plan , imati realna očekivanja**

### **2. Korak**

**započeti terapiju NB lekovima prvog izbora**

### **3. Korak**

**Često reevaluirati bol i kvalitet života**

**Ako je bol smanjen na 3 ili manje (od 10), nastaviti terapiju**

**Ako je bol 4 ili više (od 10) dodati još jedan od lekova prvog izbora**

**Ako nema smanjenja bola (ili je manje od 30%) započeti alternativnim lekom prvog izbora**

### **4. Korak**

**Ako su lijekovi prvog izbora u monoterapiji ili u kombinaciji negativni, razmotriti primenu drugih**



1

- **gabapentinoid**(Gabapentin, pregabalin)
- **Triciklični/SNRI antidepressivi** (nortriptilin, amitriptilin/duloksetin)
- **Topikalna Th** (5%lidokain, 8%kapsaicin)

2

- **Tramadol**
- **Kombinovana Th** (gabapentinoid+TCA; (gabapentinoid+SNRI, gabapentinoid+opioid)

3

- **SSRI**
- **Antikonvulzivi** (karbamazepin)
- **NMDA antagonisti**
- **Interventne procedure** (epiduralne injekcije, pulsna radiofrekventna tehnika, epiduralna adhezioлиза, simpatička blokada)



4

- **Neurostimulacija**  
(stimulacija kičmene  
moždine)

5

- **opioidi**
- Morfin, oksikodon,  
metadon, levorfanol

6

- **Implantacija sistema za  
intratekalnu isporuku  
lekova (morfin, zikonotid)**





Co-funded by the  
Erasmus+ Programme  
of the European Union

**HEPMP**

HIGHER EDUCATION PAIN MEDICINE PROJECT

Strengthening Capacities for Higher Education of Pain  
Medicine in Western Balkan Countries - HEPMP

## Zaključak

- Terapiju započeti što pre
- Smatra se da je terapija klinički uspešna ukoliko se postigne smanjenje bola od 30- 50%
- Medikacije prve linije to uspeva 40–50% slučajeva
- Neophodan individualizovan pristup

