



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

Neuropatski bol

Jasna Jevdjic



DEFINICIJA NB

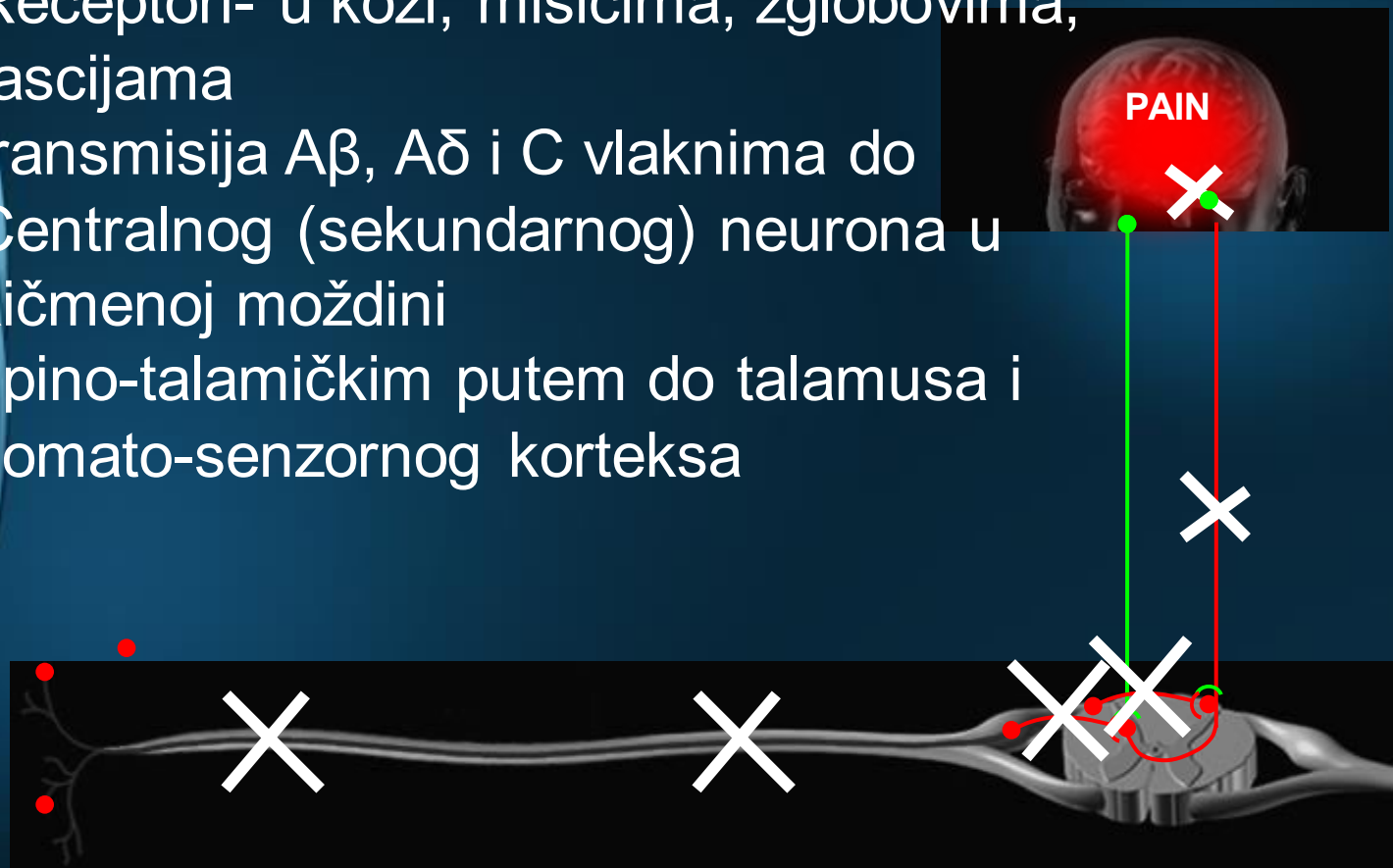
- poseban entitet hroničnog bola uzrokovan lezijom ili oboljenjem somatosenzornog dela centralnog i/ili perifernog nervnog sistema

(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



- 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,*
 - ✓ *probadanja,*
 - ✓ *osećaja hladnoće,*
 - ✓ *„strujnog udara“*

Dijagnoza neuropatskog bola

Senzorni simptomi

POZITIVNI

- **Dizesteziya:** spontana ili evocirana neprijatna abnormalna senzacija
- **Parestezija:** abnormalna taktilna senzacija
- **Hiperalgizija:** 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
- **Hipoalgizija:** 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

Ispunjava pacijent

<https://www.pain-detect.de/fileadmin/pai...>
www.pain-detect.de

painDETECT PAIN QUESTIONNAIRE

Date: _____ Patient: Last name: _____ First name: _____

How would you assess your pain **now**, at this moment?
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 none max.

How strong was the **strongest** pain during the past 4 weeks?
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 none max.

How strong was the pain during the past 4 weeks **on average**?
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 none max.

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 (bath 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

x 0 = 0 x 1 = x 2 = x 3 = x 4 = x 5 =

Total score out of 35

Total score out of 35

R. Freyhagen, R. Baron, U. Gockel, T. R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920 © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, Germany

FinInstStu.ctfadae/project-438/study/389/finl_versio/epd-qaasng.doc-3011/1/2007

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 0

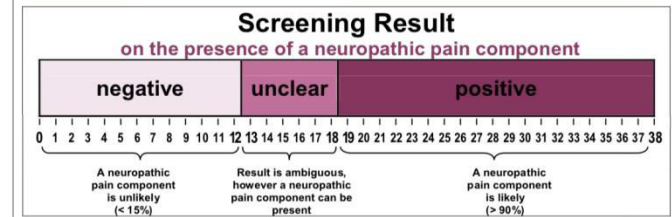
Persistent pain with pain attacks -1 if marked, or

Pain attacks without pain between them +1 if marked, or

Pain attacks with pain between them +1 if marked

Radiating pains? +2 if yes

Final score



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

DFNS

R. Freyhagen, R. Baron, U. Gockel, T. R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920 © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, Germany

Evaluacija kliničkih znakova Neuropatski bol u 4 pitanja

DN4



Neuropathic Pain Diagnostic

Questionnaire (DN4)¹

Patient Name _____
Gender M F Date of Birth _____
Date _____ Time _____

Please complete this questionnaire by ticking one answer for each item in the four questions below. A YES score of ≥ 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. using a hair brush or comb)	<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 ≥ 4 ukazuje na neuropatski bol

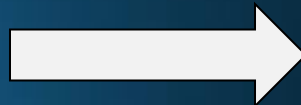
Dijagnoza bolesti koja je u osnovi bola

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

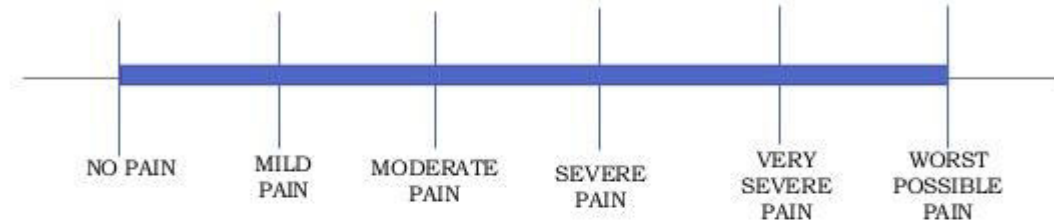


Procena intenziteta bola

Vizuelna analogna skala

RATING SCALES

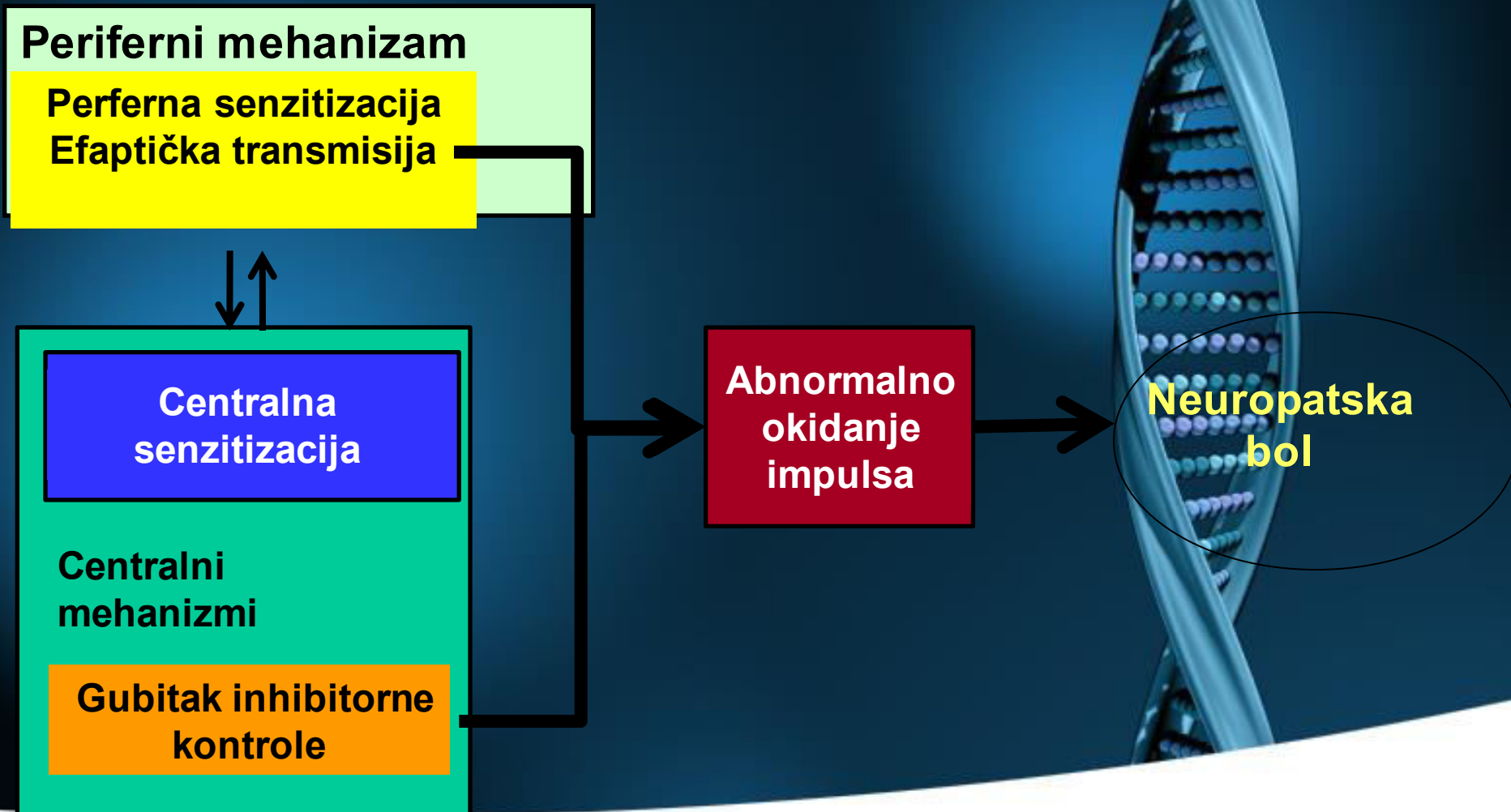
SIMPLE DESCRIPTIVE PAIN INTENSITY SCALE



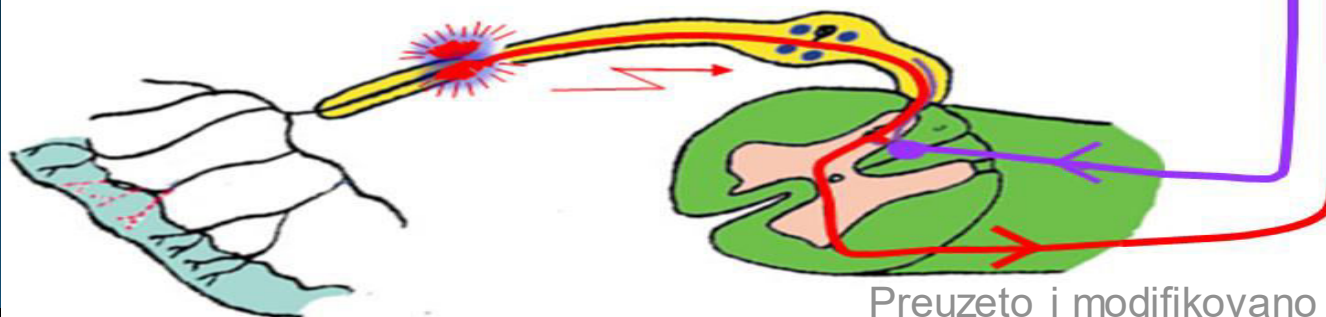
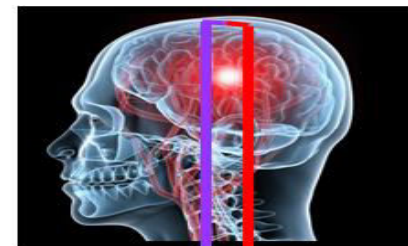
NUMERIC SCALE



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

Spontana aktivnost neurona

Sniženje praga nadražljivosti

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

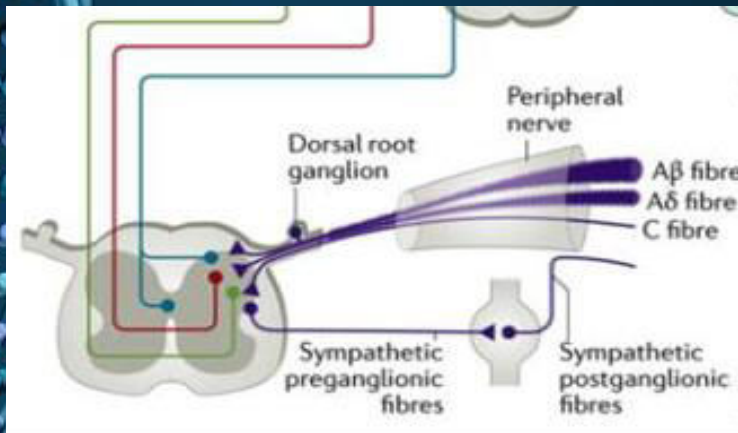
-**Inflamacija** nakon oštećenja nerva- inflamatorni citokini- uloga u nastanku i održavanju senzitivizacije

efaptička transmisija- abnormalan prelazak impulsa sa jednog na drugi akson

Periferna senzitivacija

Inflamacija

Faktori oštećenja tkiva (nerva)- pojačana aktivnost TNF i IL1 β 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

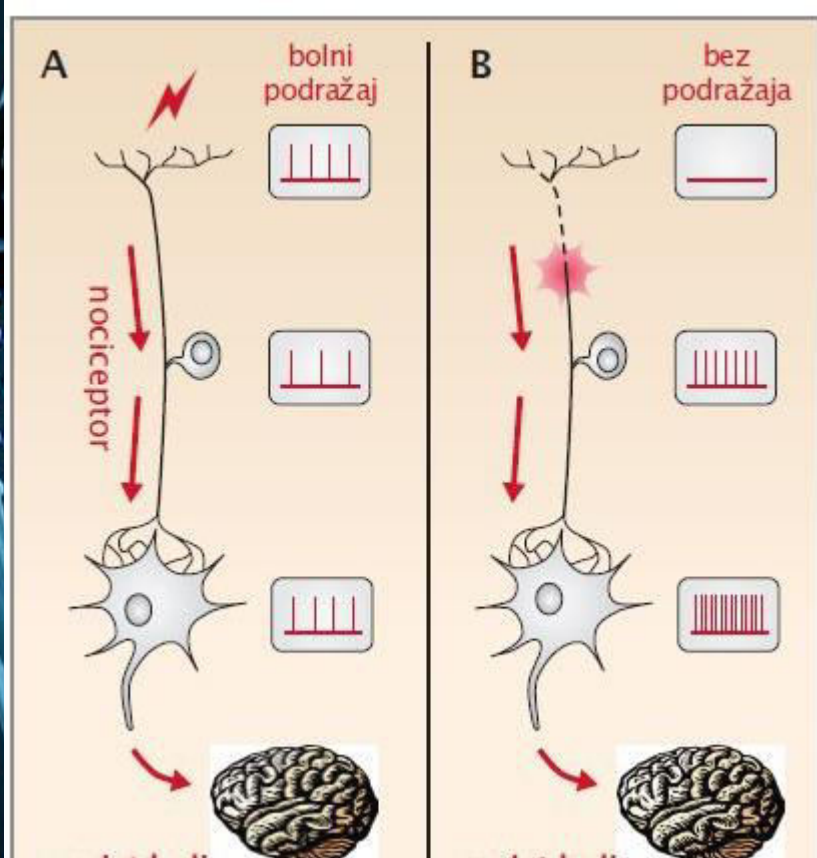
Dezinhibicija

Aktivacija mikroglije



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

HEPMP
HIGHER EDUCATION PAIN MEDICINE PROJECT

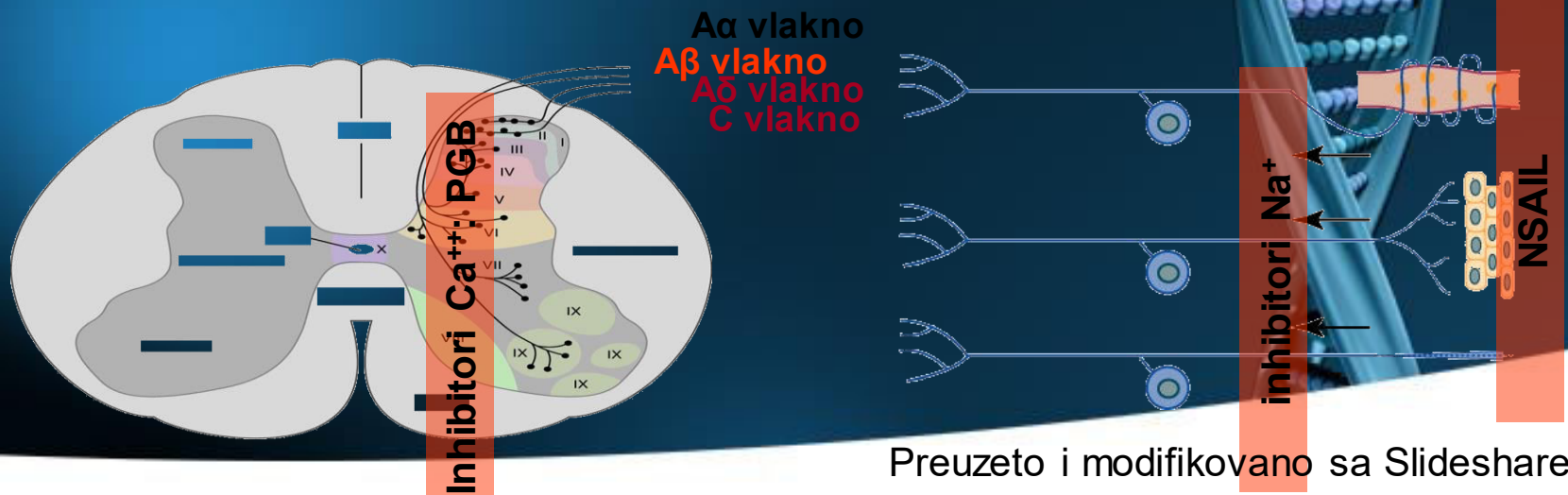


Centralna senzitivacija

- 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 sintetišu **supstaciju P** koja pojačava bol i koju normalno sintetišu samo nociceptivna C vlakna
- Nakon oštećenja C vlakana gubi se njihov centralni kraj u lamini II dorzalnih rogova, te A β vlakna pupe i prodiru iz lamine III i IV u laminu II dorzalnih rogova- **osnova alodinije**



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 β , IL-6 TNF- α doprinose centralnoj senzitivaciji



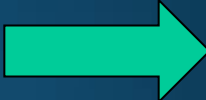
Lečenje zasnovano na mehanizmu nastanka NB


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">• Oštećenje nociceptornog sistema, perifernog ili centralnog
Perzistirajuća bol	<ul style="list-style-type: none">• Ektopična aktivnost• Gubitak inhibicije
Mehanička ili termička hiperalgezija alodinija	<ul style="list-style-type: none">• Centralna senzitivacija• Dezinhibicija• Descendentna facilitacija

Terapijski pristup neuropatskoj boli: Ektopična aktivnost



Ektopična aktivnost :Dejstvo lekova na aktivnost jonskih kanala

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

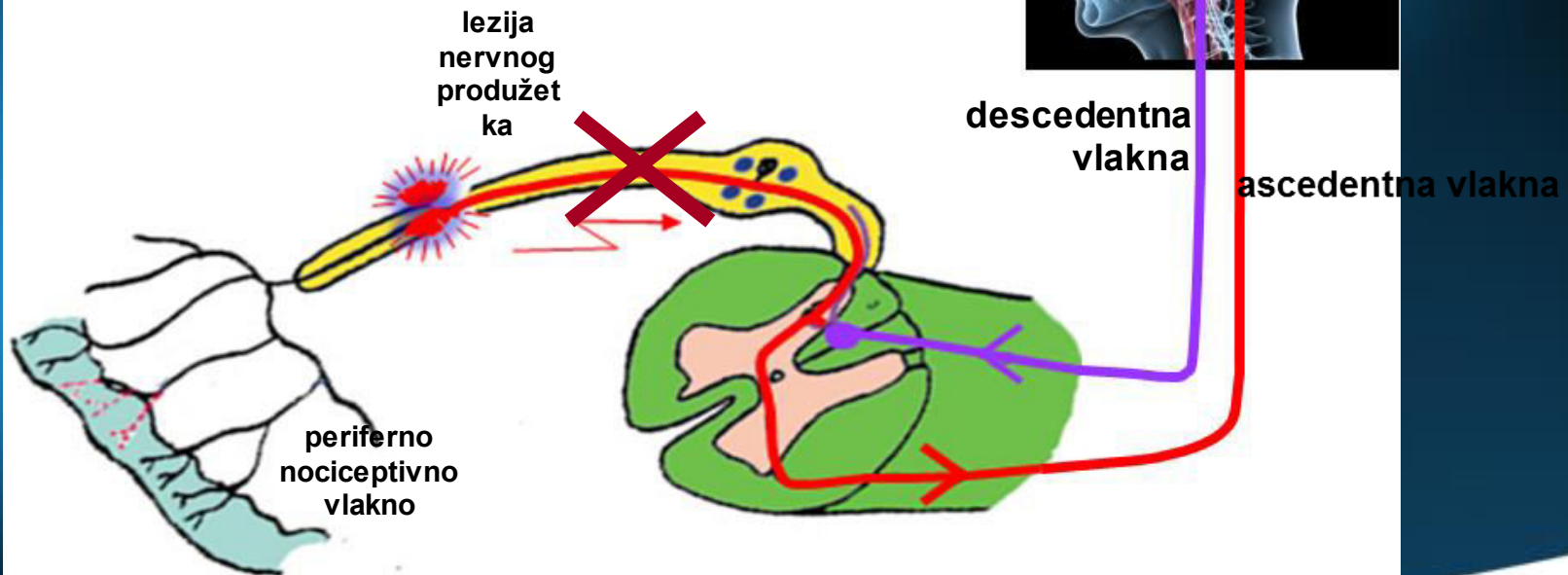
Terapijski pristup

Ektopičko okidanje

Periferna senzitivizacija

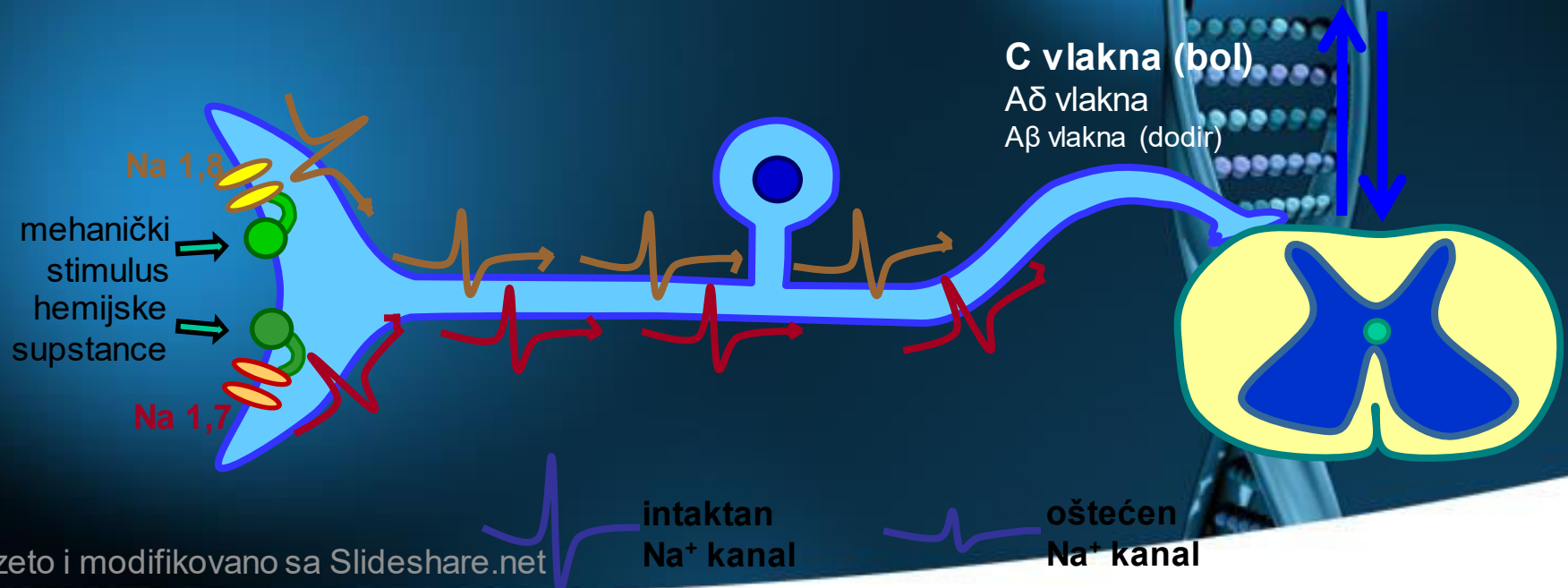
Inhibitori Na⁺ kanala:

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

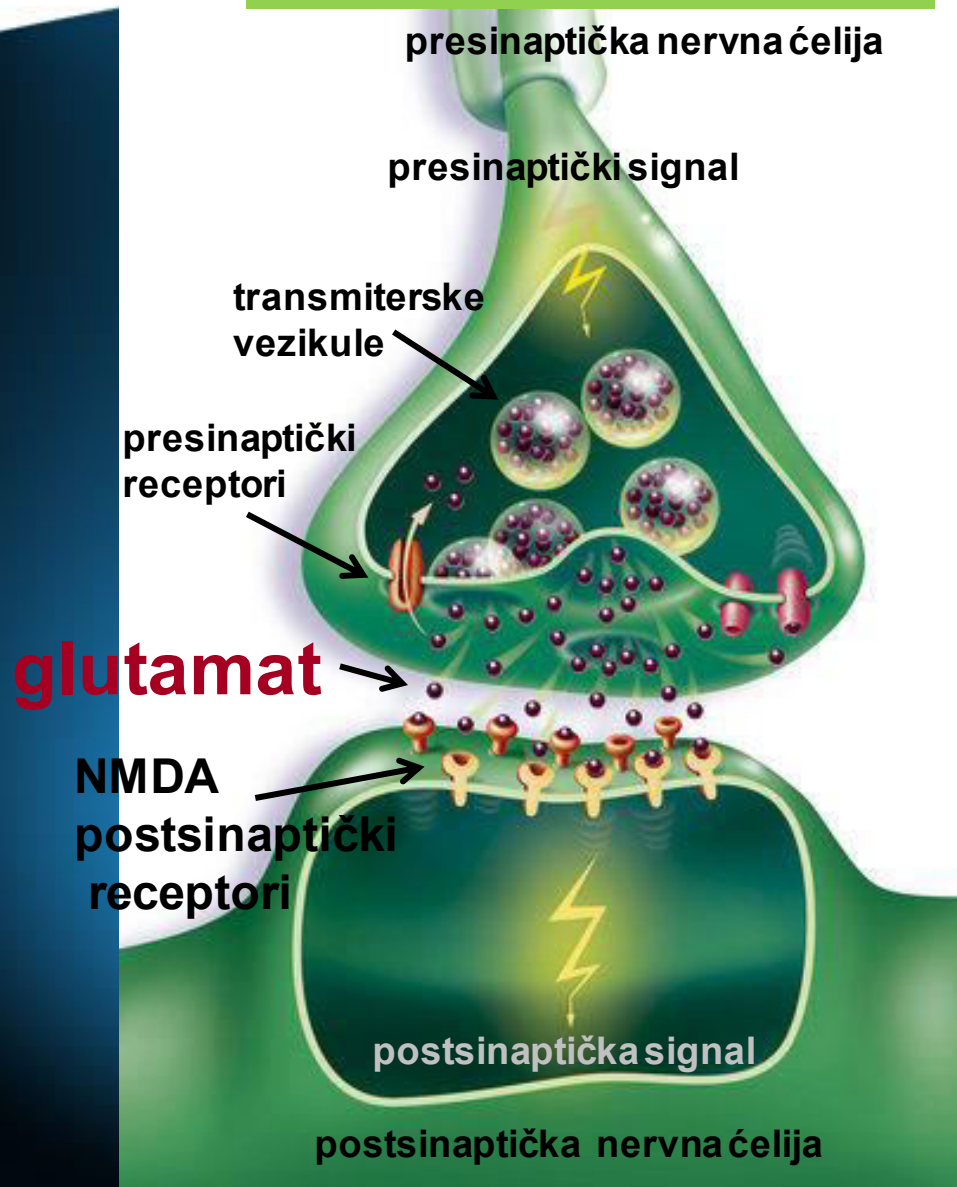


Efikasnost inhibitora Na⁺ kanala ?

- U normalnim uslovima bolni signali se prenose Na_v1,8 i Na_v1,7 kanalima: veliki afinitet za inhibitore Na⁺ kanala
- Posle povrede živca, bolni signali se prenose Na_v1,3 kanalima: mali afinitet za uobičajene inhibitore Na⁺ kanala



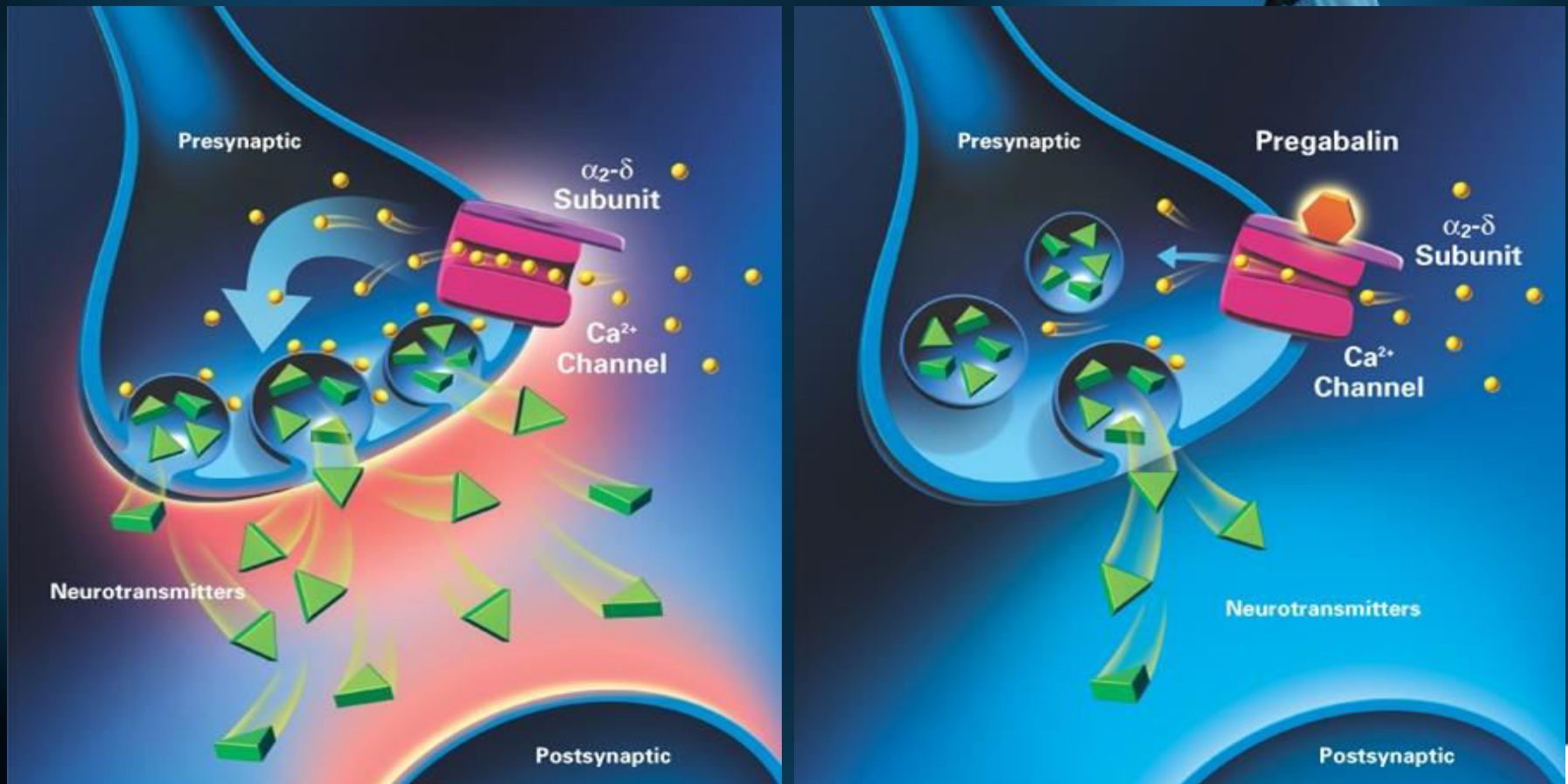
Modulatori Ca kanala



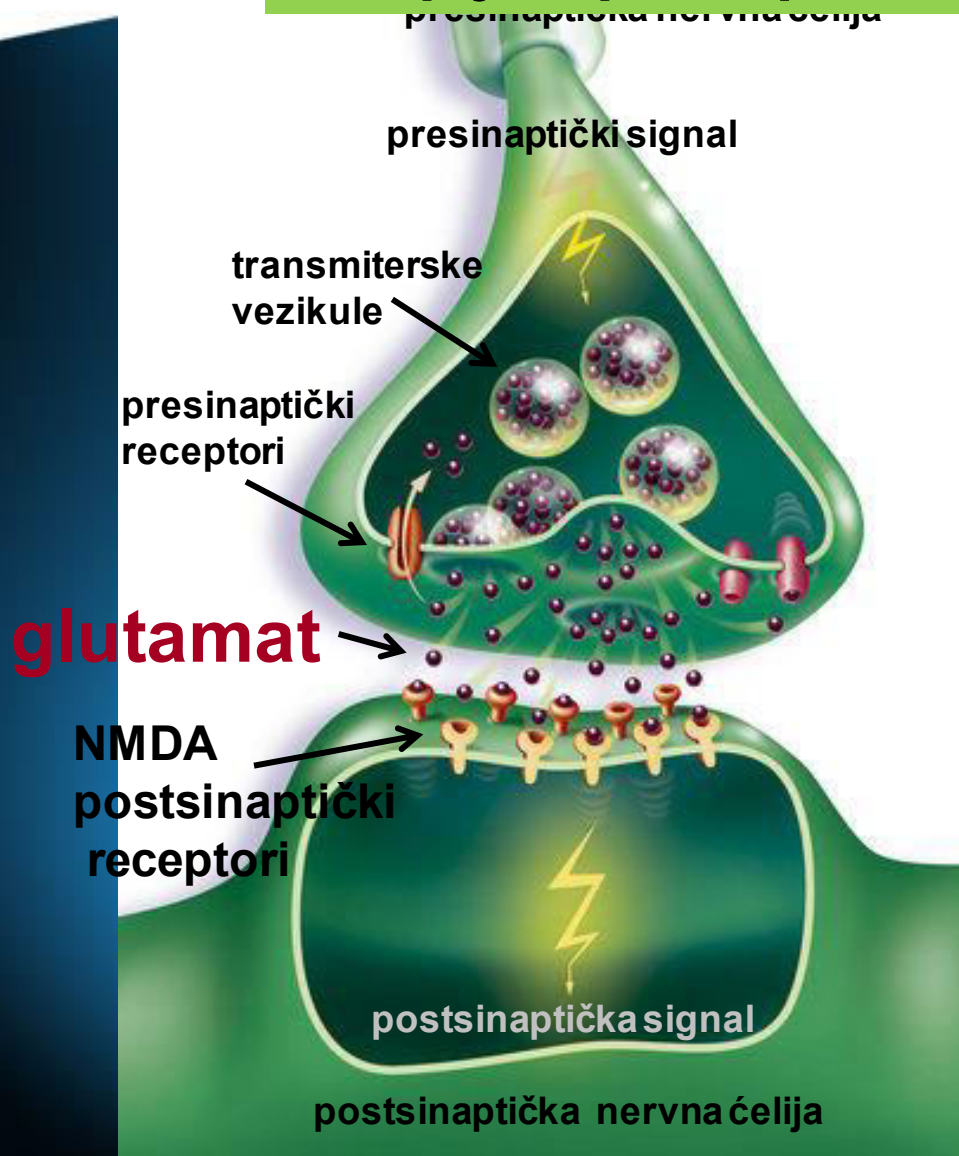
- **bolni signali ulaze u centralni nervni sistem**
- **ukoliko se glutamat oslobodi iz presinaptičkih vezikula i nadraže se postsinaptički NMDA (N-metil-D-asparat) receptori**
- ✓ **Modulatori Ca kanala**

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)



Terapijski pristup NB: centralna senzitivizacija



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



Terapijski pristup neuropatskoj boli: gubitak inhibicije

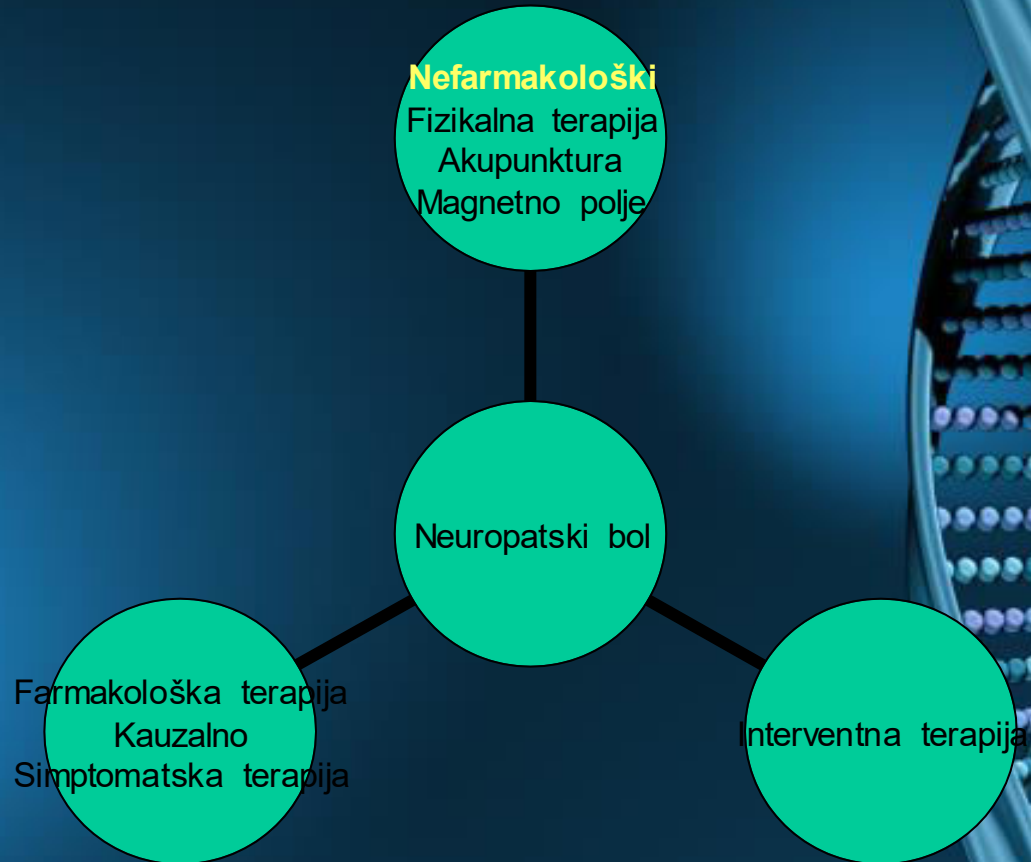
- **Antidepresivi**: inhibiraju preuzimanje noradrenalina i serotonina u nervne završetke nishodnih **inhibitornih puteva za bol**
- **Triciklični antidepresivi** : **amitriptilin**, nortriptilin doksepin (neželjeni antiholinergični efekti, kontraind: srčani blokovi. Titiranje doze na 3-7d, 10-25mg na 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)



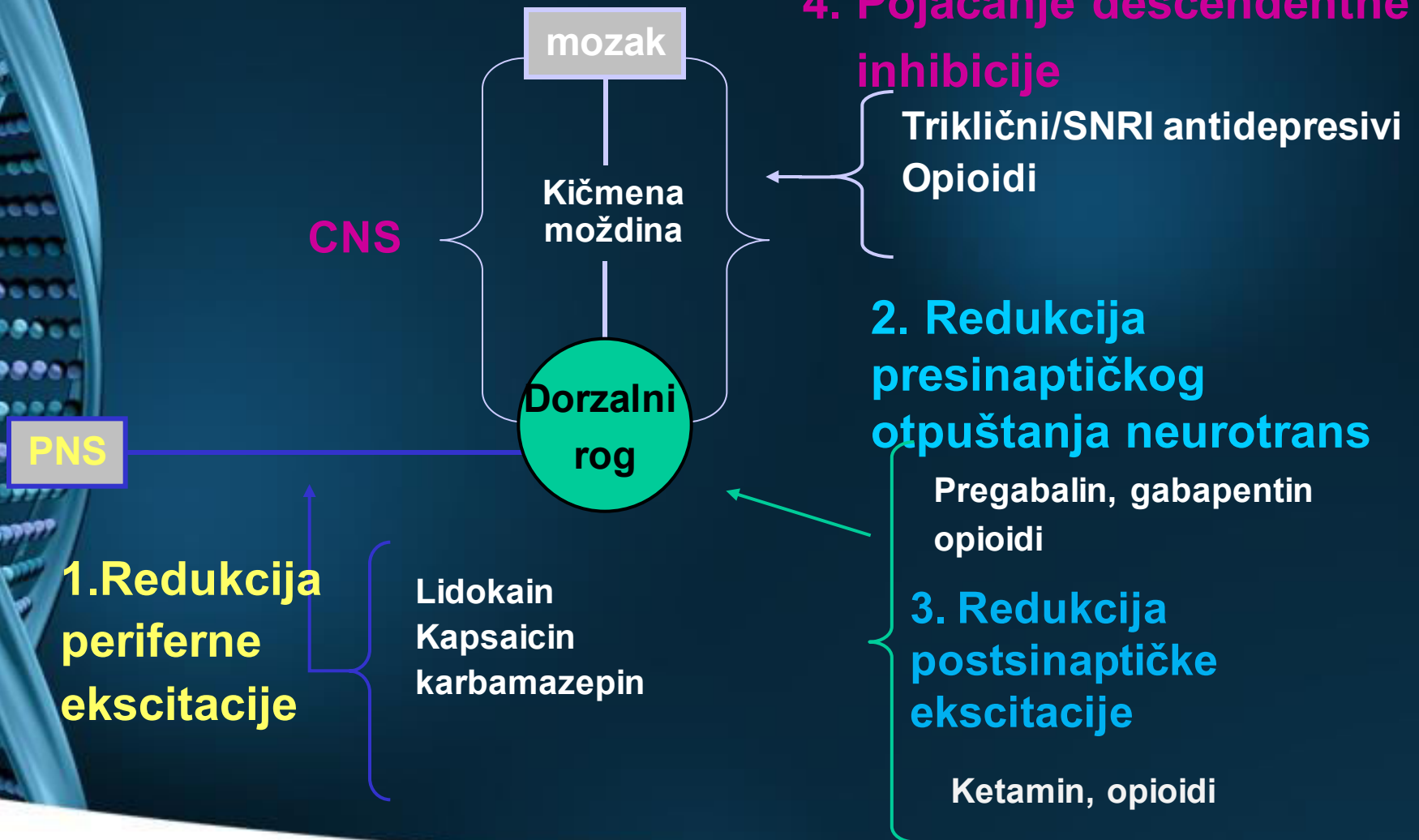
Terapijski pristup neuropatskoj boli: gubitak inhibicije

- Kada se aktiviraju neuroni lamine II oslobadaju se endogeni morfini **enkephalini**, **Beta-endorphini** 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 μ -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 adhezioliza, 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

