

# Mehanizmi nastanka i lečenje neuropatskog bola

Jasna Jevdjić

Fakultet medicinskih nauka  
Univerziteta u Kragujevcu  
18. februar 2020.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"*



# Hronični bol

- ▣ traje duže nego što je očekivano vreme za tkivno ozdravljenje i rezoluciju bolesti, odnosno traje duže od 3 meseca
- ▣ Posledica strukturnih i fizioloških promena nervnog sistema
- ▣ Umanjuje fizičke i radne sposobnosti, dovodi do poremećaja sna, anksioznosti, depresije, narušava socijalno funkcionisanje i kvalitet života
- ▣ Hroničan nekancerski i kancerski bol

## **nociceptivni**

Direktna aktivacija  
nociceptora  
Trauma, inflamacija



## **neuropatski**

Lezija ili  
disfunkcija  
somatosenzornog  
dela CNS ili PNS

## **mešani**

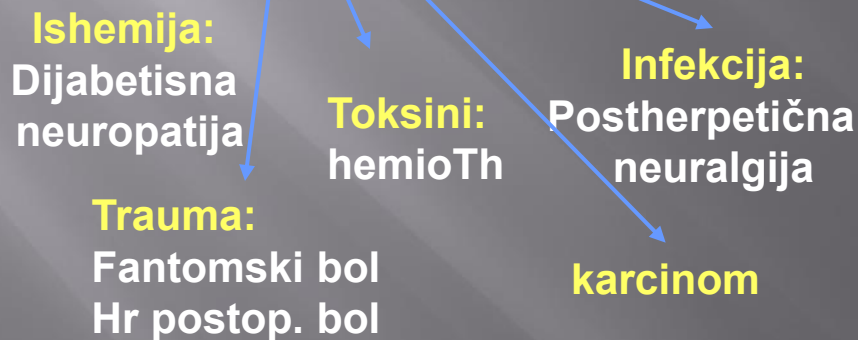
nociceptivna i  
neuropatska  
komponenta

# **Hronični bol**

# KLINIČKI ENTITETI KOD KOJIH SE JAVLJA NEUROPATSKI BOL

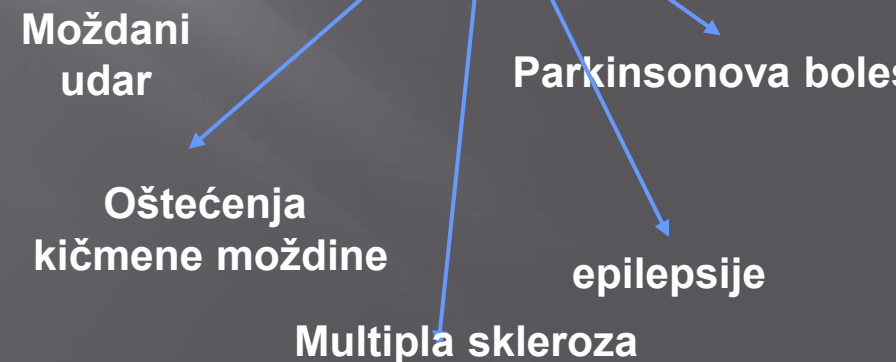
## Periferni NB

oštećenja senzitivnih vlakana perifernih nerva



## Centralni NB

Oboljenja oštećuju senzitivne strukture CNS



# Neuropatski bol komponenta mešanog bola:

- Karcinomski bol; Bol u leđima

ноцицептивни		висцерални соматски	Висцерални органи Стимулација ноцицептора
Неуропатски бол	Повреда нерва	периферни	Инфилтрација или деструкција ПНС тумором
		централни	Компресија кичмене можине тумором
			Централна сензитизација услед периферног неуропатског бола
	Компресија нерва		Стимулација Nervi nervorum
	Бол узрокован терапијом		Post-hemoterapijski Post-radiacioni Post-operativni bolni SY

# Dijagnoza neuropatskog bola

## Evaluacija simptoma

- ▣ Prepoznati **karakteristike bola** tipične za neuropatski bol
  - ✓ *Žarenje*
  - ✓ *pečenje,*
  - ✓ *mravinjanje,*
  - ✓ *bockanje,*
  - ✓ *probadanja,*
  - ✓ *osećaja hladnoće,*
  - ✓ *„strujnog udara“*

# evaluacija kliničkih znakova

## POZITIVNI

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

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

## NEGATIVNI

- ▣ **Hipestezija:** 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



# 1. Evaluacija simptoma

## Upitnik o bolu

### Ispunjiva pacijent



<https://www.pain-detect.de/fileadmin/pai...>  
[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 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	<input type="checkbox"/>
	Persistent pain with pain attacks	<input type="checkbox"/>
	Pain attacks without pain between them	<input type="checkbox"/>
	Pain attacks with pain between them	<input type="checkbox"/>

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  
 finalstud\_cuhadap/project-438/study4389final\_versionepd-qaansg.doc-3011/2007

**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	<b>0</b>	
	Persistent pain with pain attacks	<b>-1</b>	if marked, or
	Pain attacks without pain between them	<b>+1</b>	if marked, or
	Pain attacks with pain between them	<b>+1</b>	if marked
	Radiating pains?	<b>+2</b>	if yes

**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 unlikely (< 15%)	Result is ambiguous, however a neuropathic pain component can be present	A neuropathic pain component is likely (> 90%)
--	--	--

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

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

**Total score** | | **out of 35**



# Evaluacija kliničkih znakova Neuropatski bol u 4 pitanja



## Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN4)<sup>1</sup>

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  $\geq 4$  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. 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  $\geq 4$  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

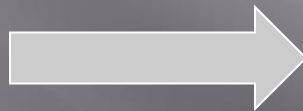
Trauma metabolički  
poremećaji

Hemioterapija

Hirurška  
intervencija

Kompresija nerva

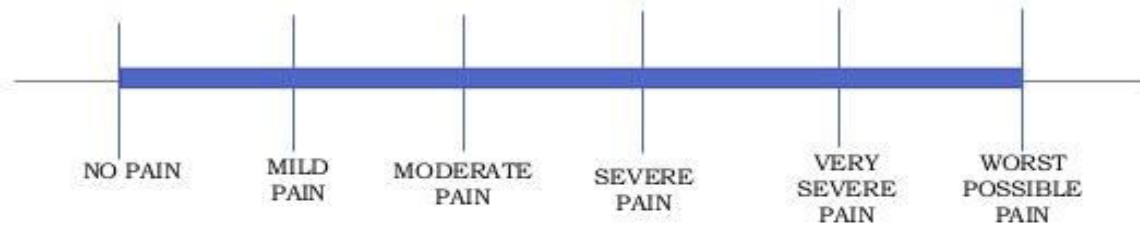
Tumorska  
infiltracija



- 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

## RATING SCALES

### SIMPLE DESCRIPTIVE PAIN INTENSITY SCALE



### NUMERIC SCALE



# Lečenje neuropatskog bola

- ▣ Neuropatski bol slabo reaguje standardnu analgetsku Th
- ▣ Putevi boli, raspoloženja i anksioznosti se prekalpaju
- ▣ psihološka i emotivna disfunkcija utiču na lečenje bola (depresija, anksioznost pojačava bol)- potreban biopsosocijalni pristup




**Lečenje zasnovano na mehanizmu nastanka NB**

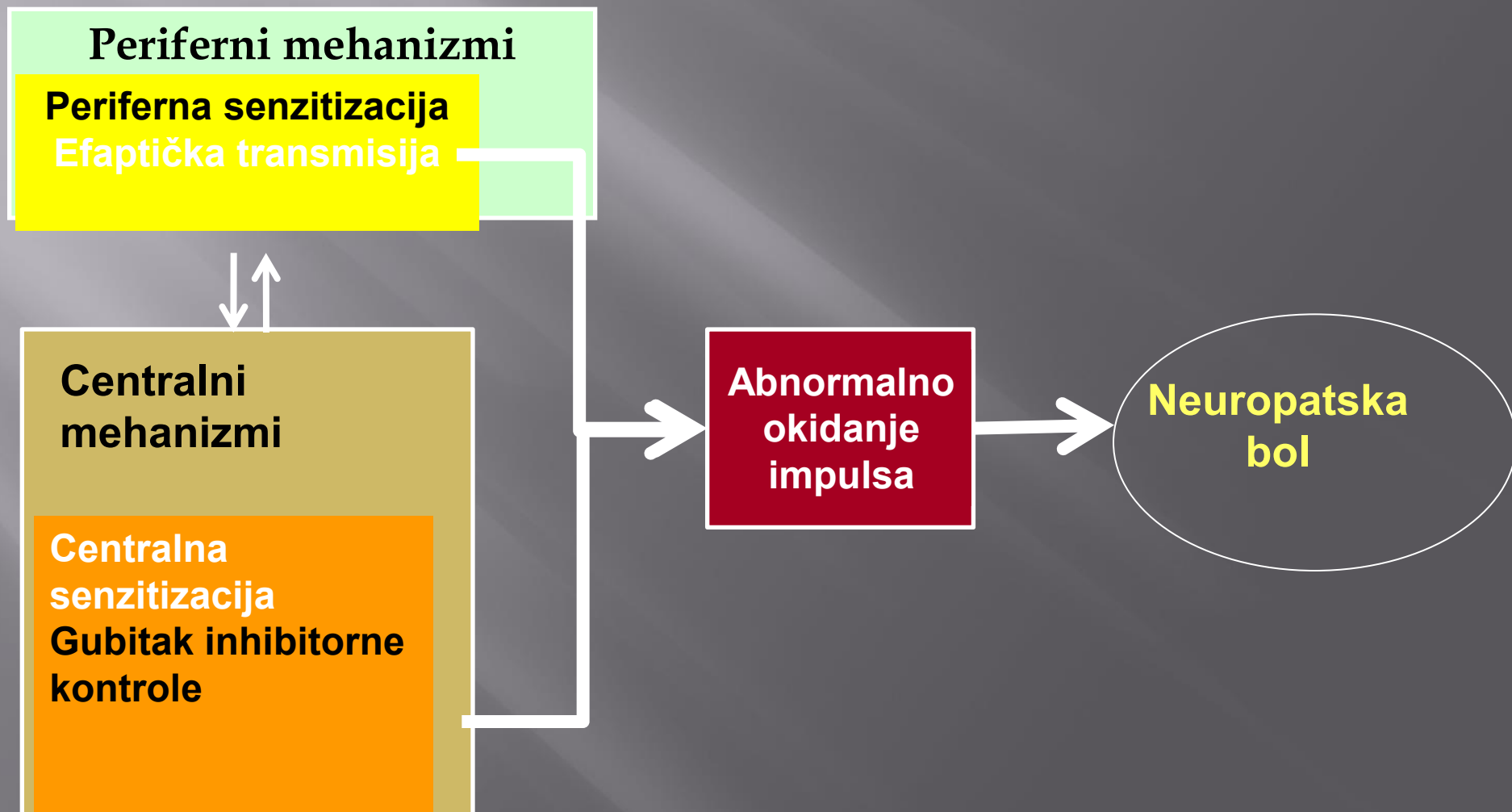
Utvrđiti mehanizam analizom simptoma i znakova  
Analizirati efikasnost terapije zasnovane na  
predpostavljenom mehanizmu

**lečenje**

# Lečenje zasnovano na mehanizmu

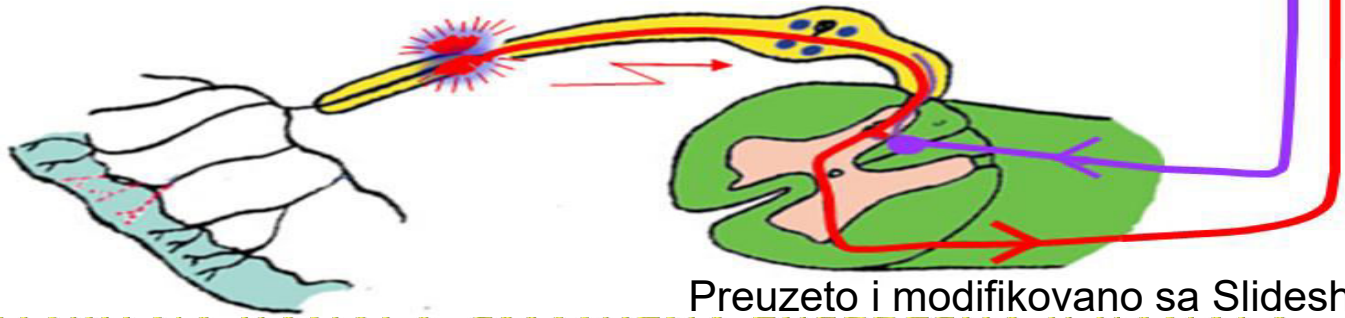
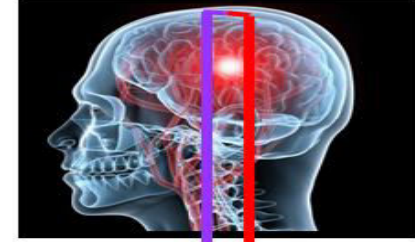
- ▣ Patofiziološki mehanizam NP ne zavisi od oboljenja koje je osnovni uzrok bola (isti mehanizam kod različitih oboljenja)
- ▣ Kod jednog bolesnika mogu postojati različiti mehanizmi nastanka NP, koji daju isti simptom
- ▣  problem pri odabiru terapije

# PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI NEUROPATSKOG BOLA





# Periferna senzitivacija



- U O  
VLAKN

Preuzeto i modifikovano sa Slideshare.net

FETALNIH NA KANALA, SMANJENA EKSPRESIJA K-KANALA  
**SNIŽENJE PRAGA NADRAŽLJIVOSTI**  
**POJAČANJE ODGOVORA NA PRIMLJENI STIMULUS- ALODINIJA I**  
HIPERALGEZIJA

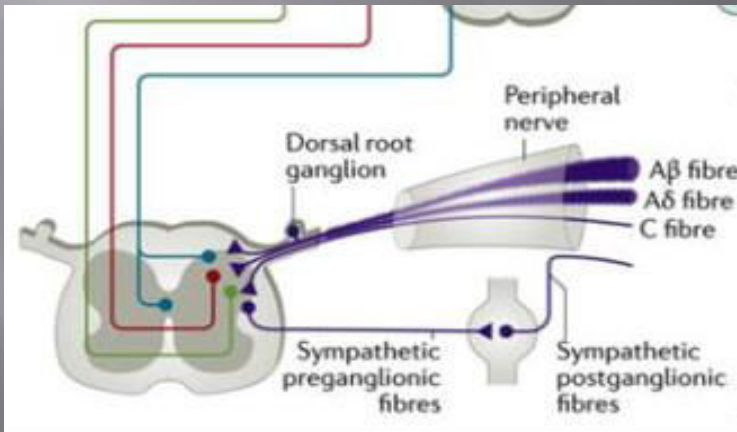
-EKTOPIČNO GENERISANJE IMPULSA NA MESTU OŠTEĆENJA  
PERIFERNOG NEURONA  
**SPONTANA AKTIVNOST NEURONA**

**EFACTIČKA TRANSMISIJA-** ABNORMALAN PRELAZAK IMPULSA SA  
JEDNOG NA DRUGI AKSON

# Periferna senzitivacija

Inflamacija indukuje i održava perifernu senzitivaciju

Faktori oštećenja tkiva-inflamatorni meidjatori-stimulušu perfirne nociceptore-oslobaju supstanciju P i druge peptide, simpatički nervni završeci -noradrenalin-  
“Senzitizirajuća supa”- smanjuje se prag aktivacije i povećava odgovor na stimuluse- **hiperalgezija**



Nakon povrede nerva- stvaranje novih alfa receptora na nociceptivnim C vlaknima -urastanje simpatičkih vlakana u dorzalni gang. **simpatička aktivnost pojačava spontani bol**

# Centralna senzitivizacija

Centralna senzitivizacija preko NMDA receptora

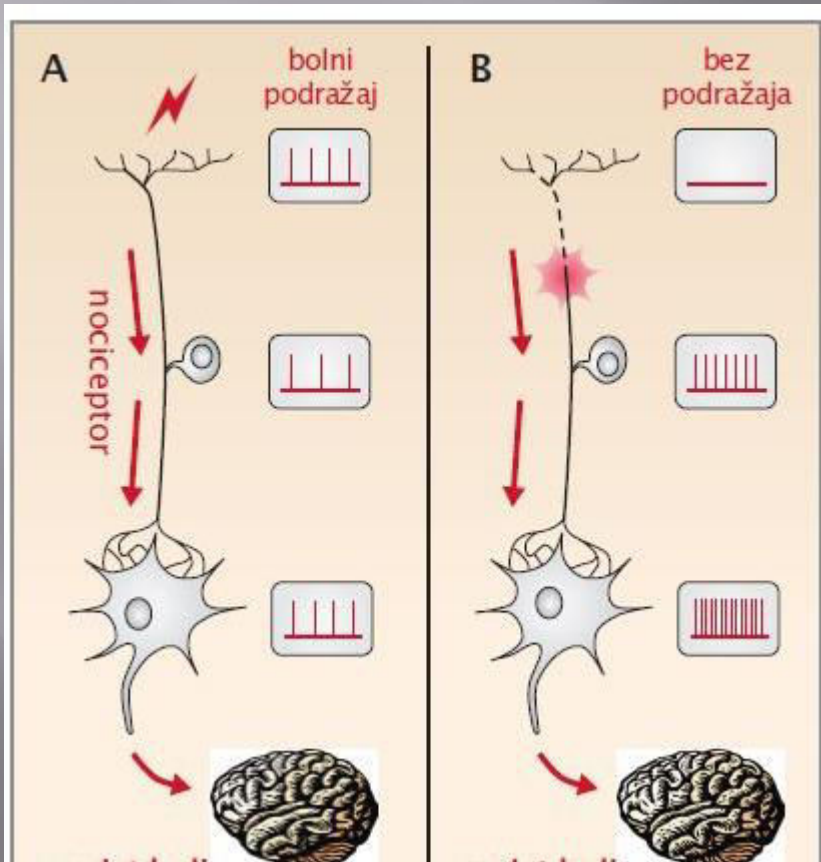
Dezinhibicija

Aktivacija mikroglije



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

**HEMP**  
HIGHER EDUCATION PAIN MEDICINE PROJECT

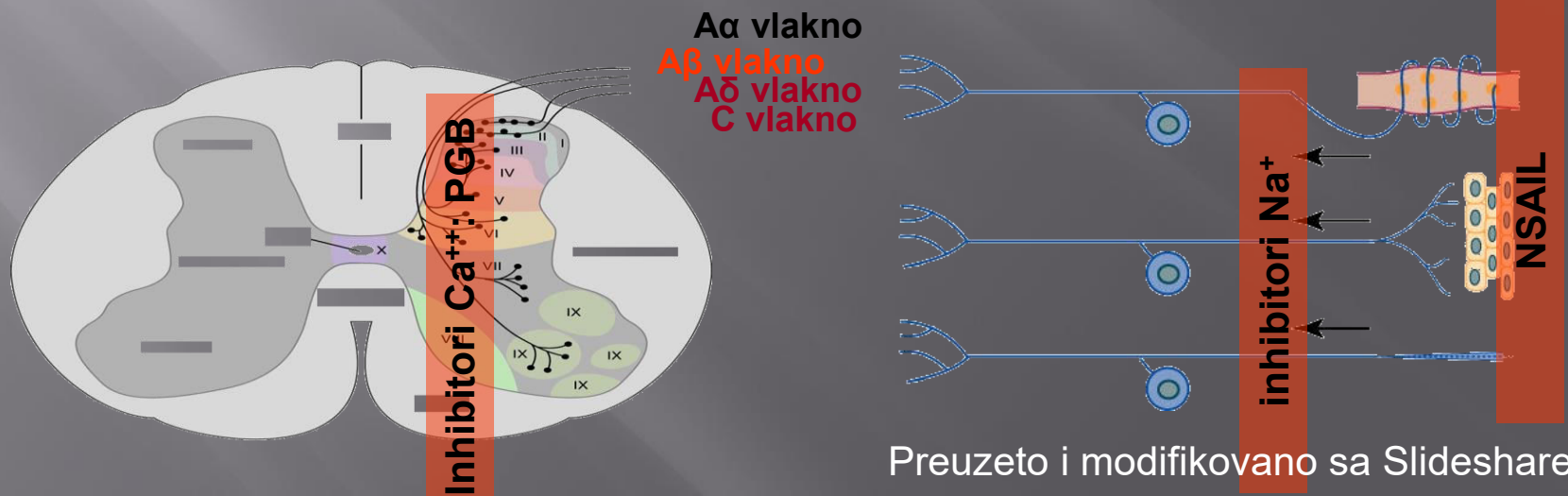


## Centralna senzitivacija

- 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 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**



# Centralna senzitivacija

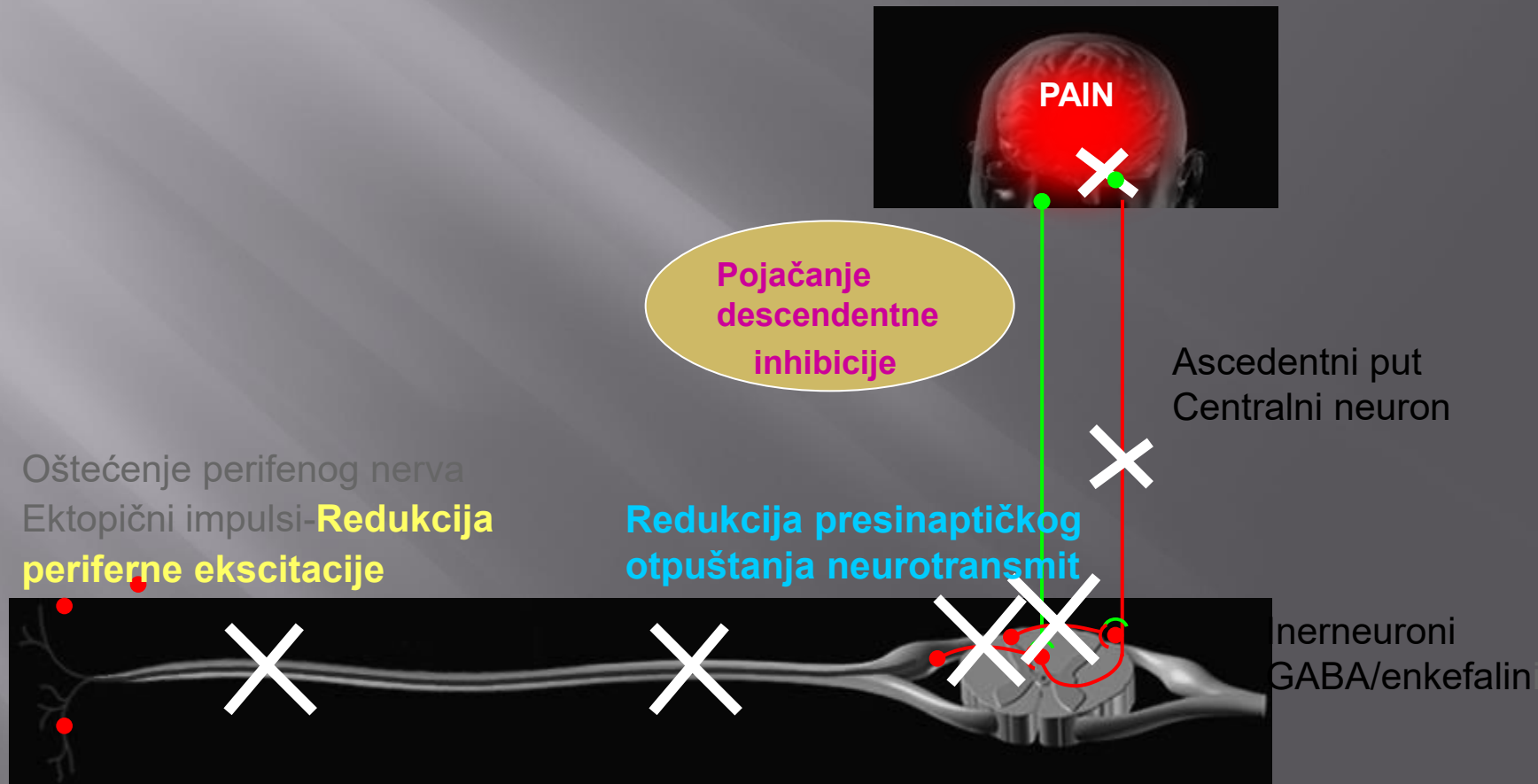
## **Gubitak inhibitorne kontrole (descendentne modulacije)**

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

## **Inflamacija**

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

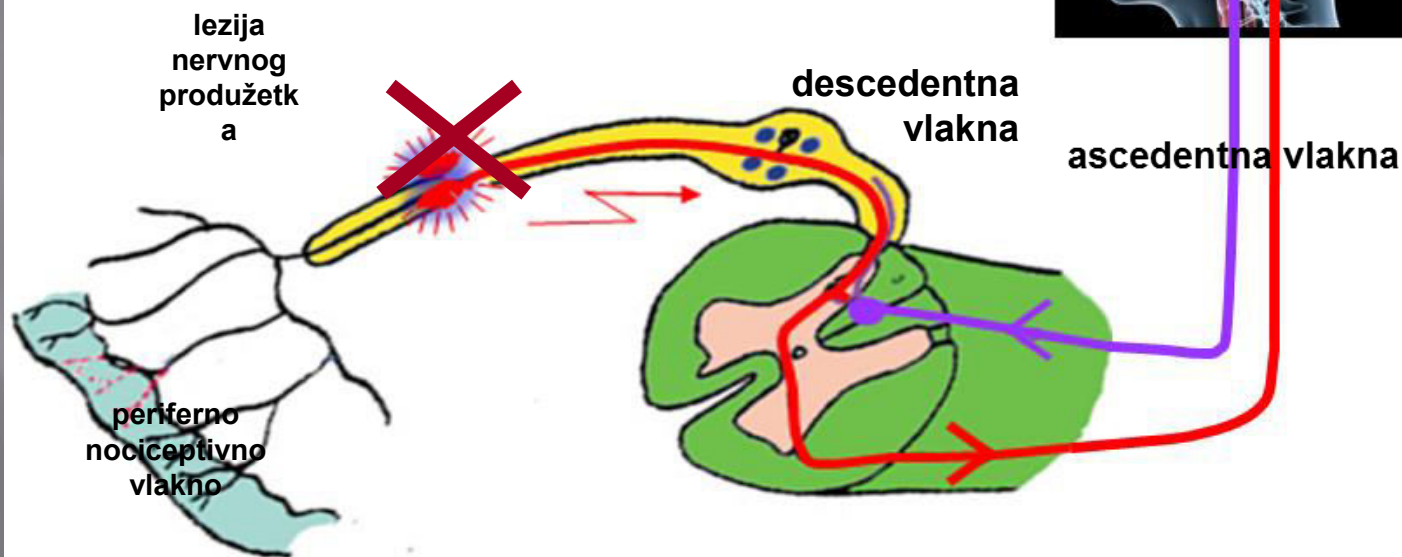
# Moguća mesta delovanja terapije u odnosu na Mehanizam nastanka neuropatskog bola





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

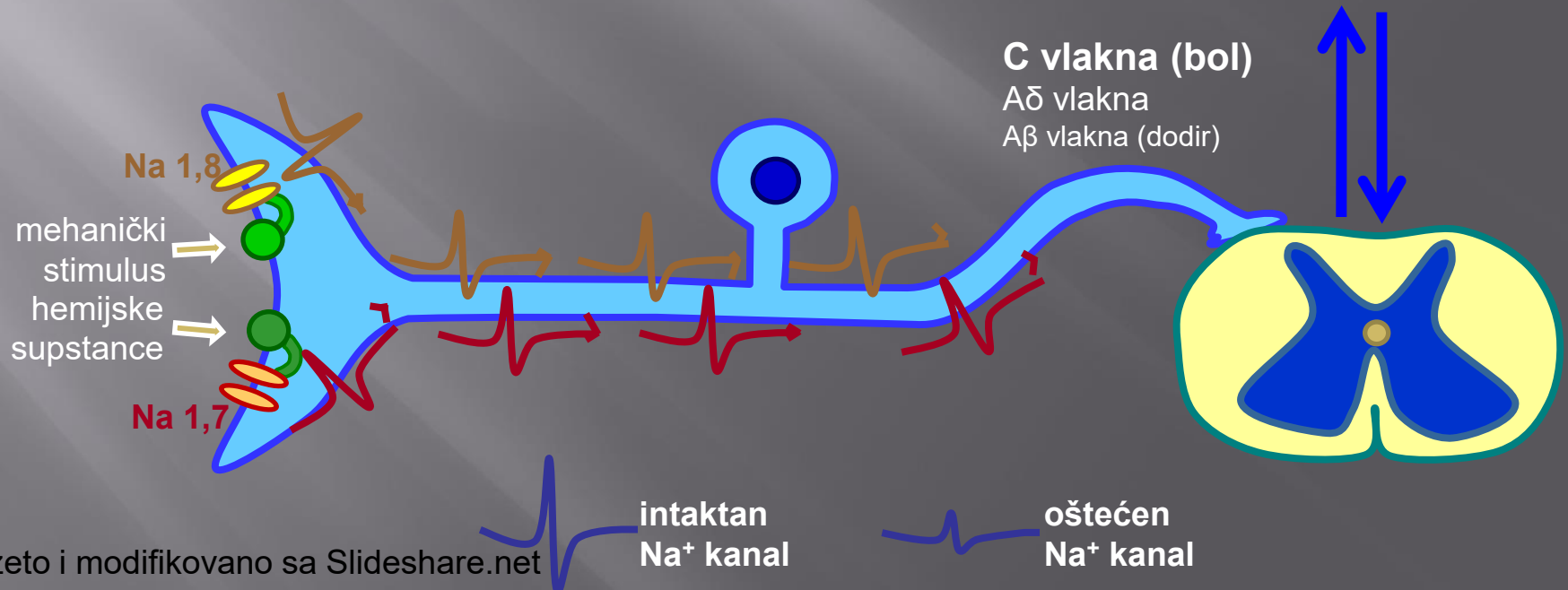
- **Lidokain** – lokalizovan bol 5% flaster (kratkotrajna iv infuzija- dugotrajno olakšanje bolova- kontraindikovana kod srčanih oboljenja)
- **Kapsaicin**-0,75 % ili 8% gel, flaster
- **Antikonvulzivi**: karbamazepin, fenitoin, okskarbazepin- trigeminalna neuralgija ,nb maligne etiologije



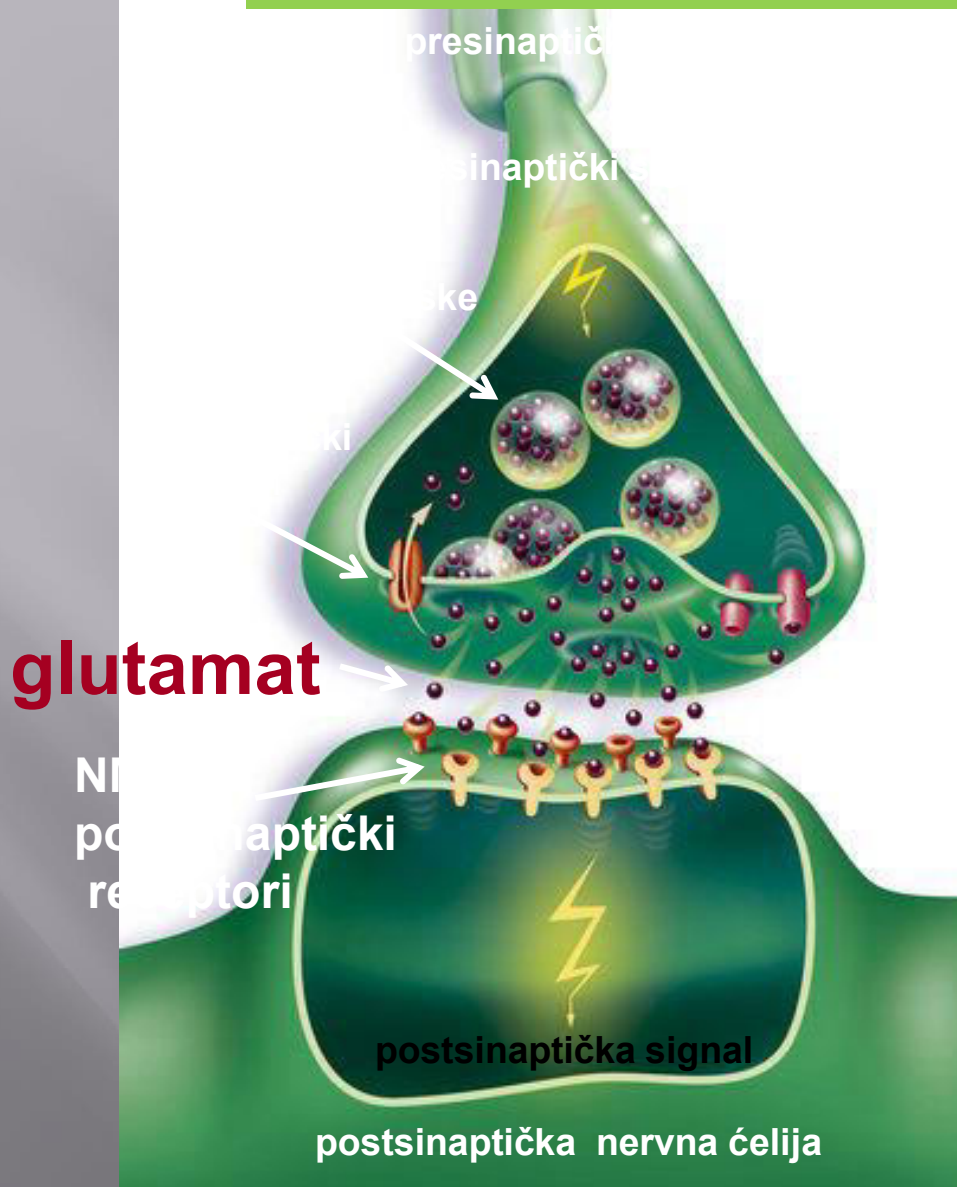
# INHIBITORA $\text{Na}^+$ KANALA ?

U normalnim uslovima bolni signali se prenose  $\text{Na}_{1,8}$  i  $\text{Na}_{1,7}$  kanalima: veliki afinitet za inhibitore  $\text{Na}^+$  kanala

Posle povrede živca, bolni signali se prenose  $\text{Na}_{1,3}$  kanalima: mali afinitet za uobičajene inhibitore  $\text{Na}^+$  kanala



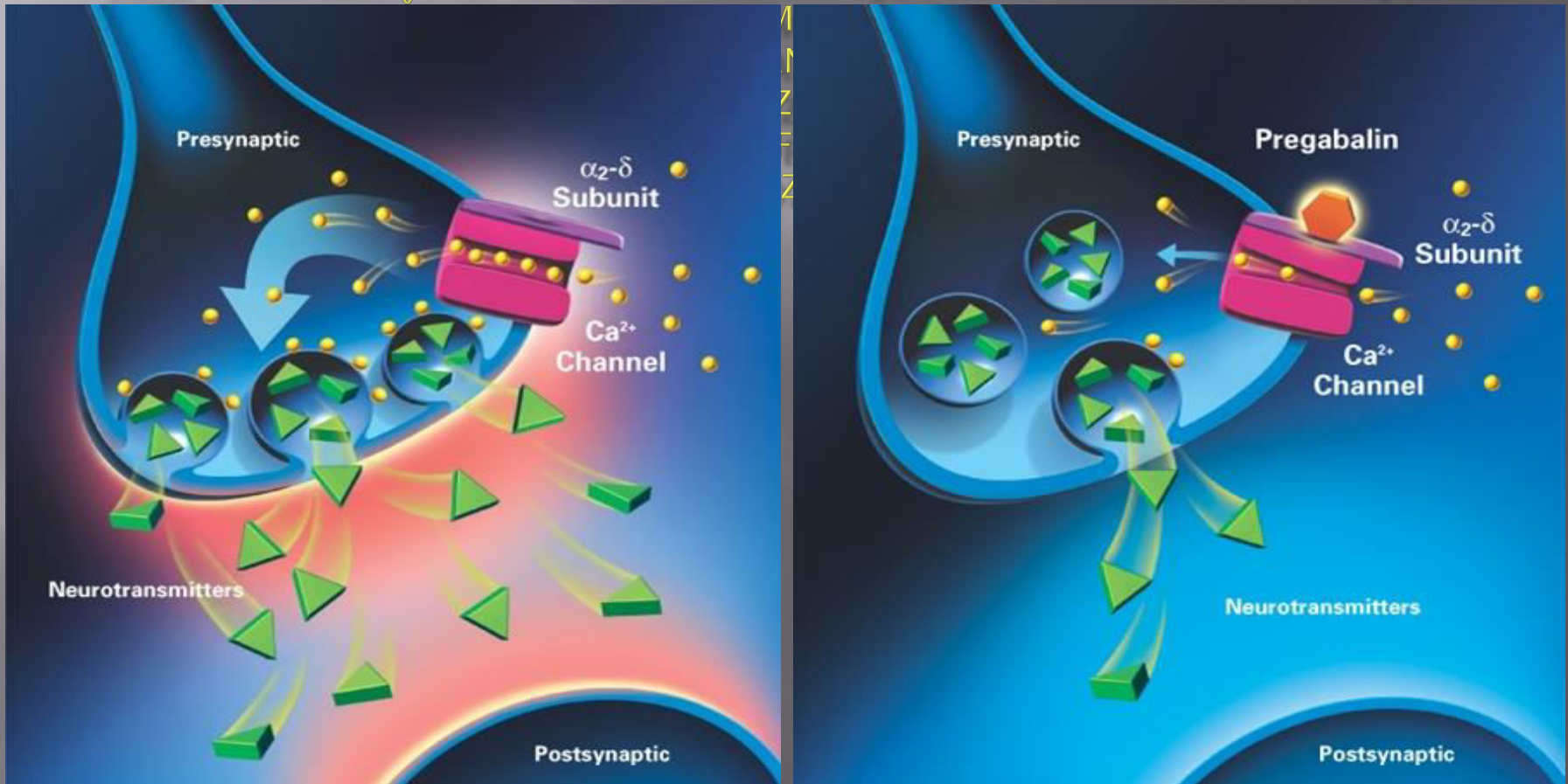
## Prenos signala na sekundarni neuron



Aktivacija sekundarnih  
neurona u zadnjem rogu  
kičmene moždine  
ulazak Ca<sup>2+</sup> u terminal  
olakšava degranulaciju  
presinaptičkih vezikula  
Supstanca P, Glutamat -  
vezuje se za **postsinaptičke**  
**NMDA (N-metil-D-asparat)**  
**receptore**

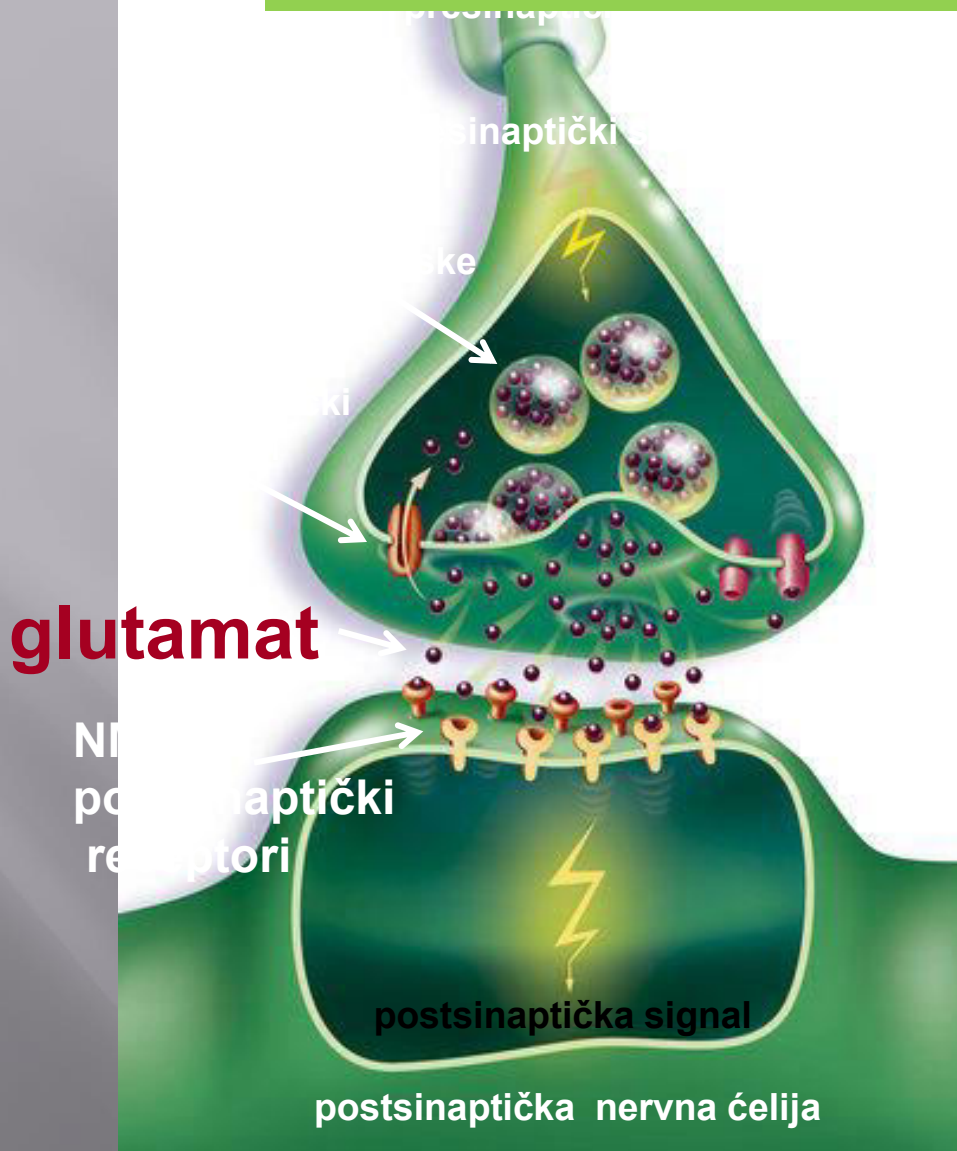
# ANTI-KONVULZIVNI LEKOVI

## PREGABALIN I GABAPENTIN DELUJU PREKO ALFA2 DELTA SUBJEDNICE





# Terapijski pristup NB: centralna senzitivacija



- ✓ Antagonisti NMDA (N-Metil-D-Aspartat) receptora:  
Ketamin  
dekstrometorfan

# Terapijski pristup neuropatskoj boli: pojačanje inhibicije

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

(analgetska efikasnost značajno manja, nemaju neželjenih efekata)

# Terapijski pristup neuropatskoj boli: pojačanje inhibicije

- ▣ Opioidi vezivanjem za  $\mu$  opioidne receptore u dorzalnim rogovima kičmene moždine-  
Zatvaraju Ca-kanale-inhibiraju oslobađanje transmitera i otvaraju K-kanale-  
hiperpolarizacija, (inhibicija prenosa bola)
- ▣ Na nivou mozga povećavaju oslobađanje NA, serotoninina i endogenih opioida
- ▣ Agonisti opijatnih receptora  
(morfin, metadon, kodein, oksikodon, fentanil, petidin)



## DUALNI MEHANIZAM DEJSTVA

**Tramadol**- dvostruki mehanizam dejstava  
ima slab afinitet za  $\mu$ -opioidni receptor,  
inhibira preuzimanje noradrenalina i serotonina

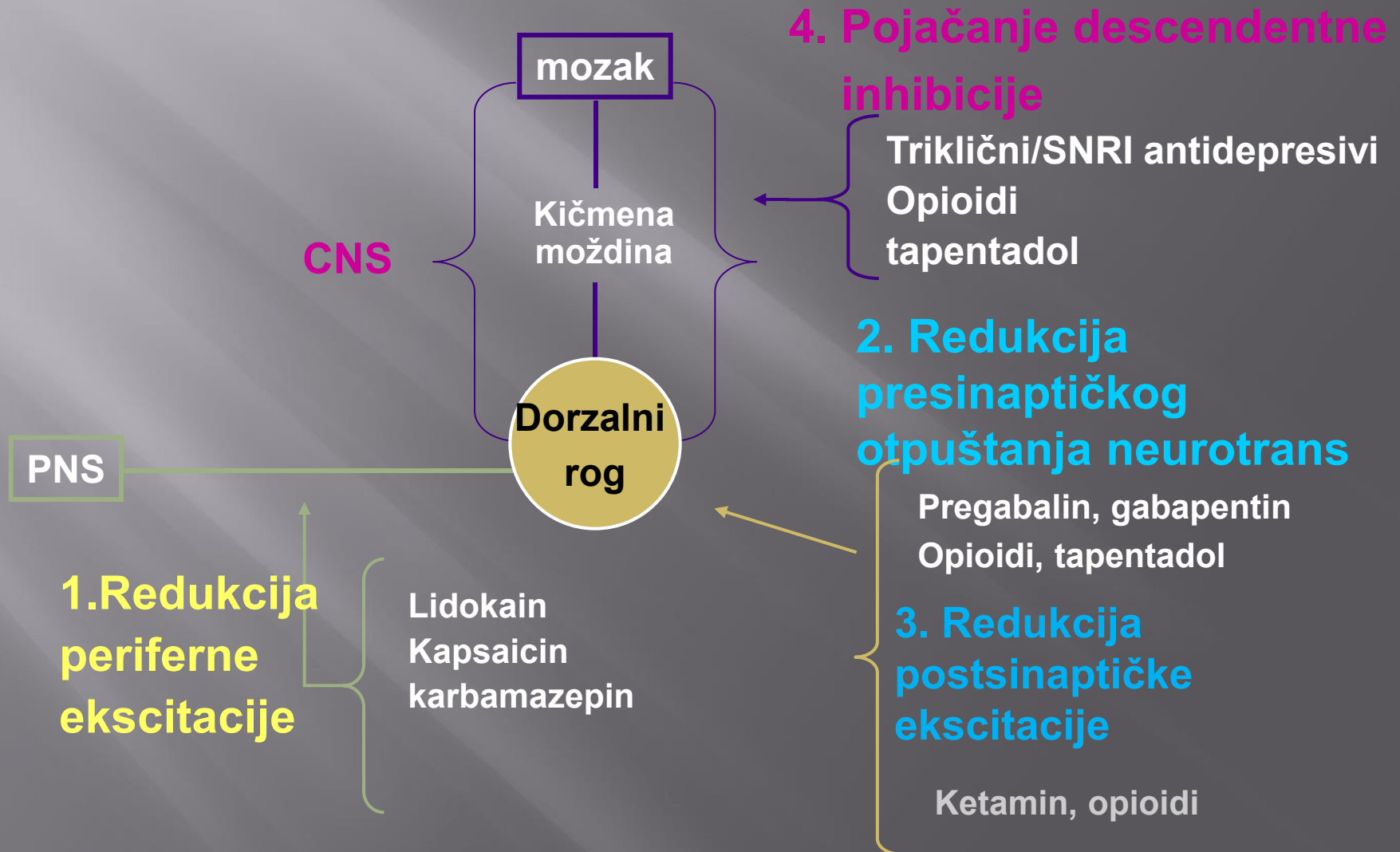
### **Tapentadol :**

snažan  $\mu$ -opioidni agonistički efekat

Inhibira ponovno preuzimanje noradrenalina, ali ne i serotonina  
(18 X manji afinitet za  $\mu$ -opioidni receptor od morfina ali samo  
2x manja analgetska potentnost zahvaljujući dualnom mehanizmu dejstva)

- Akutni i hronični postoperativni bol
- Neuropatski bol
- Karcinomski bol, bol u leđima

# Mehanizmi supresije neuropatskog bola



## **1. Korak**

**Evaluirati bol i utvrdi dijagnozu neuropatske boli**

**Ustanoviti i tretirati uzrok NB**

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

## **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

- **Tapentadol, 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)**

# 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

**bol**

