

Neuropathic pain

Prof Nebojša Ladjević

School of Medicine,
University of
Belgrade

2.2. Development of HEPMP content and teaching material/ 15-19.04.2019.

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"



NEUROPATSKI BOL

Prof. dr sc. med. Nebojša Lađević

Ass. dr sc. med. Suzana Bojić

DEFINICIJA-IASP 2011

- **Neuropatski bol** je bol prouzrokovan lezijom ili oboljenjem somatosenzornog nervnog sistema
- **Centralni** neuropatski bol je bol prouzrokovan lezijom ili oboljenjem **centralnog** somatosenzornog nervnog sistema
- **Periferni** neuropatski bol je bol prouzrokovan lezijom ili oboljenjem **perifernog** somatosenzornog nervnog sistema
- **Kombinovani** = centralni + periferni
- Definicija se odnosi isključivo na somatosenzorni nervni sistem jer lezije drugih delova nervnog sistema mogu uzrokovati druge tipove bola koji se ne sme zameniti sa neuropatskim bolom (npr. bol kod spastične hipertonijske ili rigora nastaje aktivacijom nociceptora u mišićima)

KAKO PREPOZNATI NEUROPATSKI BOL?

- Pozitivni simptomi Spontani: Paraesthesia
Paroksizmalni bol
Površni bol
Evocirani: Alodinija
Hiperalgezija
- Negativni simptomi: Hypoaesthesia
Hypoalgesia

OSNOVNI TERMINI

- Hypoaesthesia: smanjena osetljivost na nadražaje (osim čula)
- Hyperaesthesia: povećana osetljivost na nadražaje (osim čula)
- Hypoalgesia: smanjena osetljivost na inače bolni nadražaj (hypoaesthesia)
- Hyperalgesia: povećana osetljivost na inače bolni nadražaj (hyperaesthesia)

- Allodynia: draž koja nije bolna se percipira kao bolna (hyperaesthesia)
- Paresthesia: spontana ili provocirana abnormalna senzacija

NEGATIVNI SIMPTOMI I ZNACI

- Hypoaesthesia: smanjena osetljivost na nadražaje (osim čula)
- Hypoalgnesia: smanjena osetljivost na bolni nadražaj
- Palhypoaesthesia: smanjena osetljivost na vibracijske draži
- Thermhypoaesthesia: smanjena osetljivost na termičke draži

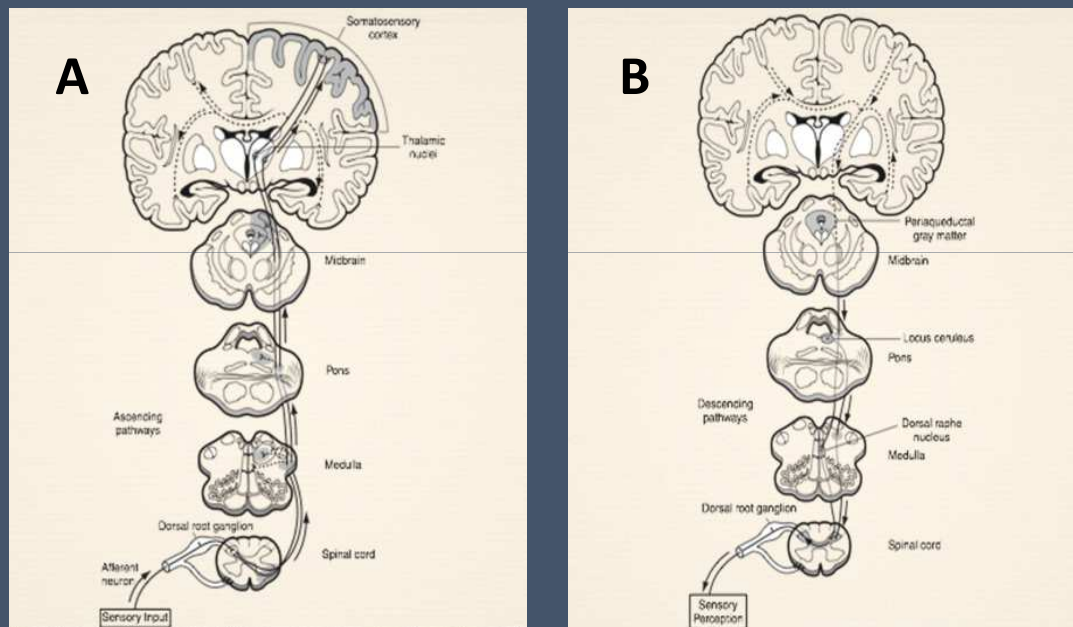
POZITIVNI SIMPTOMI I ZNACI-SPONTANI

- Paraesthesia: bezbolni abnormalni osećaj trnjenja ili mravinjanja
- Paroksizmalni bol: udarni kratkotrajni osećaj strujanja poput električnog udara
- Površni bol: bolni površni osećaj pečenja ili žarenja

POZITIVNI SIMPTOMI I ZNACI-EVOCIRANI

| | |
|--|---|
| Mehanička dinamička alodinija | Osećaj bola na kretanje lake bezbolne draži po koži |
| Mehanička statička hiperalgezija | Osećaj bola na normalni bezbolni blagi pritisak na kožu |
| Mehanička tačkasta hiperalgezija na dodir i ubod | Osećaj bola na bockanje bezbolnim dražima |
| Vremenska sumacija | Povećanje osećaja bola pri repetitivnoj primeni identičnih pojedinačnih stimulusa |
| Hiperalgezija na hladne i tople draži | Osećaj bola pri draženju normalno hladnim ili toplim bezbolnim dražima |
| Mehanička duboka somatska hiperalgezija | Osećaj bola pri normalnom bezbolnom pritisku dubokih tkiva |

ZAŠTO IMAMO OVE SIMPTOME I ZNAKE?



Ascendentni (A) i descendentni (B) nervni putevi
za prenos i modulaciju bola

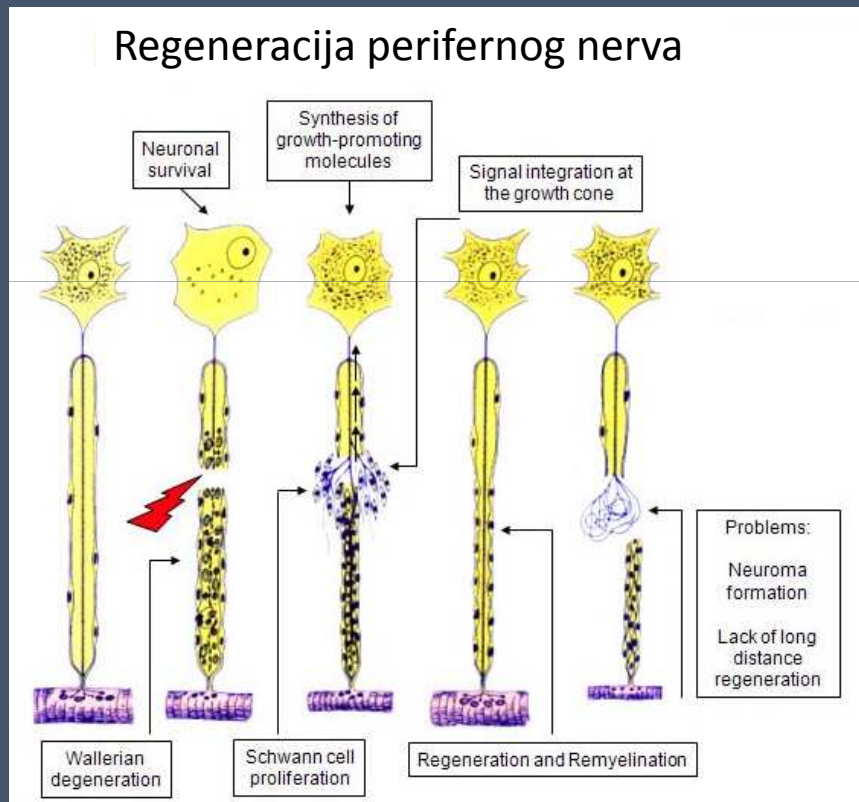
Modifikovano iz Barash, Clinical Anesthesia, 6th Ed. 2009)

I neuropatski i nociceptivni bol „putuju“
istim nervnim putevima

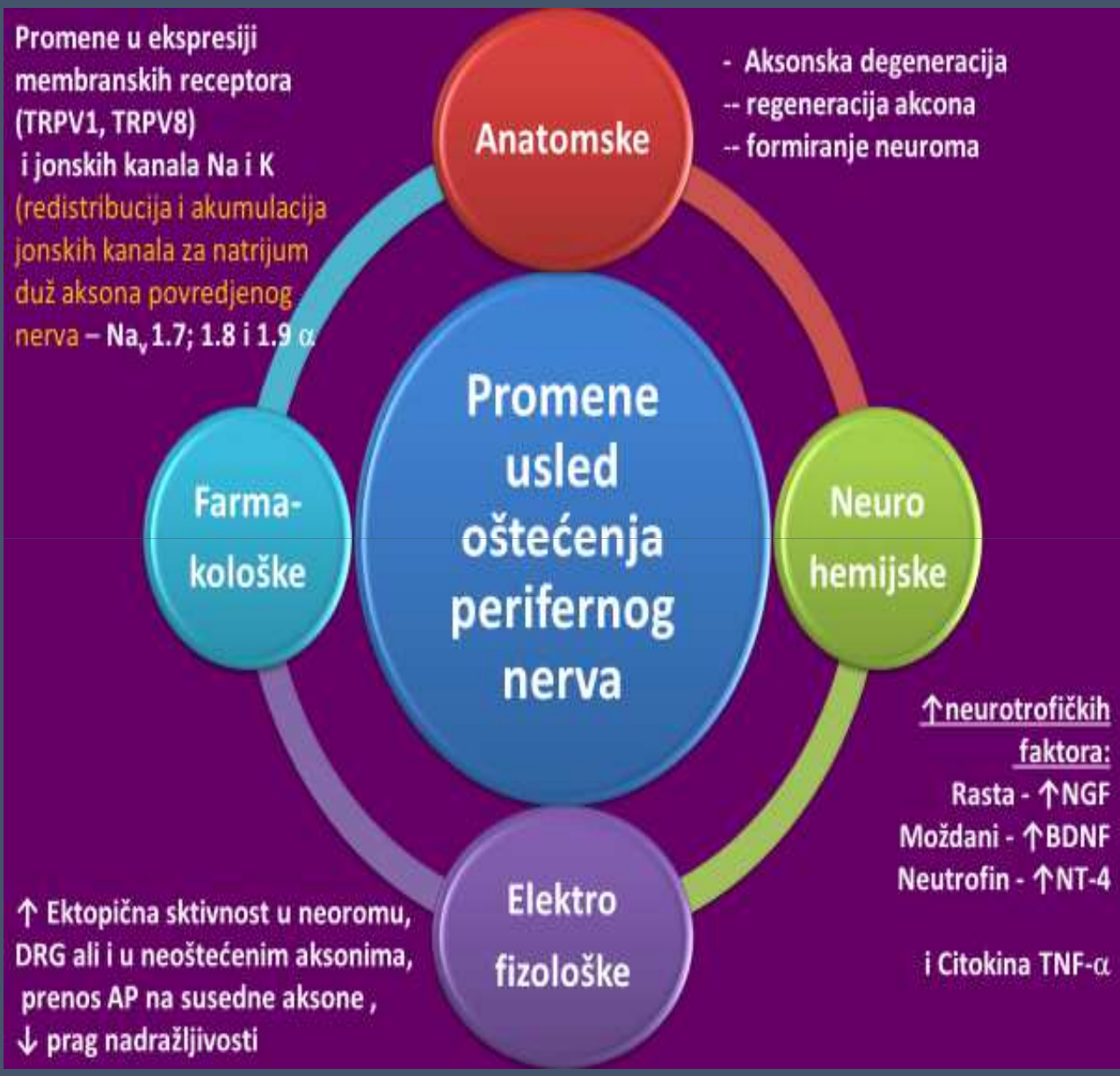
ZAŠTO SE ONDA RAZLIKUJU?

Zato što su **promene na nivou nerava koje nastaju kao posledica oštećenja nerava** ono što uzrokuje simptome i znake neuropatskog bola

ZAŠTO IMAMO OVE SIMPTOME I ZNAKE?



- Na membrani normalnog aksona postoji ravnoteža u broju i funkciji Na i K kanala.
- Oštećenje nerva dovodi do poremećaja ove ravnoteže u smislu hipoekscitabilnosti (negativni simptomi) ili hiperekscitabilnosti (pozitivni simptomi).
- Za hiperekscitabilnost su najvažniji Na kanali čiji se broj ali i tip menjaju u pokušaju saniranja povrede.
- Duž povredjenih aksona i na neuromima dolazi do translokacije, insercije i grupisane akumulacije $Na_v1.8$ i 1.9α subjedinica kao i do ekspresije embrionalne subjedinice $Na_v1.3 \alpha$ subjedinice.
- Ektopično izbijanje akcionih potencijala senzitivnih vlakana se ostvaruje preko sujedinice $Na_v1.3 \alpha$.



Nervna vlakna u neuromima su ekstremno lako podražljiva

Efaptička kondukcija: ektopična aktivnost oštećenog neurona dovodi do depolarizacije neoštećenog-bitno kod povezivanja sa ANS

KRITERIJUMI ZA STEPENOVANJE VEROVATNOĆE POSTOJANJA NEUROPATSKOG BOLA

1. Jasna i tačna neuroanatomska distribucija bola (perif. nerv, dermatom, polineuropatija...).
2. Vremensko poklapanje bola sa odgovarajućom lezijom ili oboljenjem somatosenzornog sistema (anamneza).
3. Najmanje jedan neurološki znak koji potvrđuje jasni i tačnu neuroanatomsku distribuciju bola (neurološki pregled).
4. Najmanje jedan test kojim se potvrđuje odgovarajuća lezija ili oboljenje somatosenzornog sistema (laboratorija, EMNG, CT, MRI...).

Interpretacija:

- zadovoljena sva četiri kriterijuma: definitivni neuropatski bol
- 1. i 2. + 3. ili 4.: verovatni neuropatski bol
- 1. i 2.: mogući neuropatski bol

DIJAGNOZA-UPITNICI

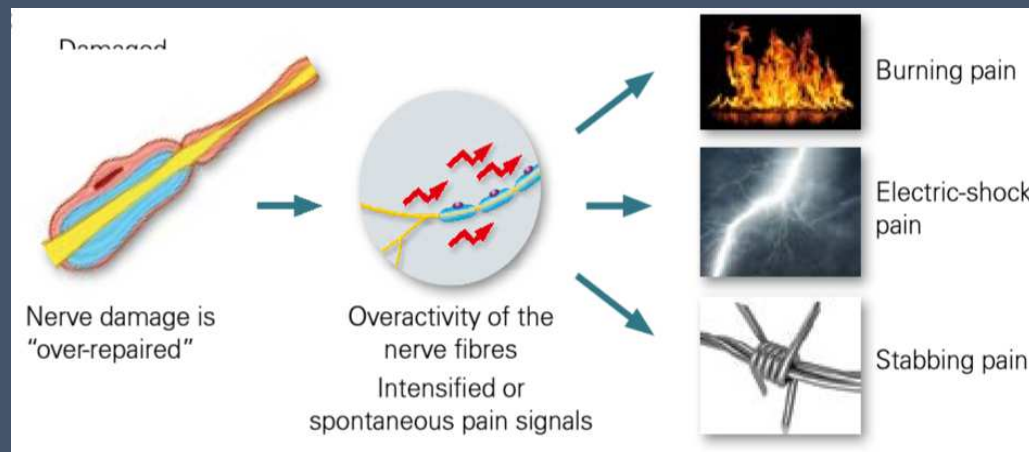
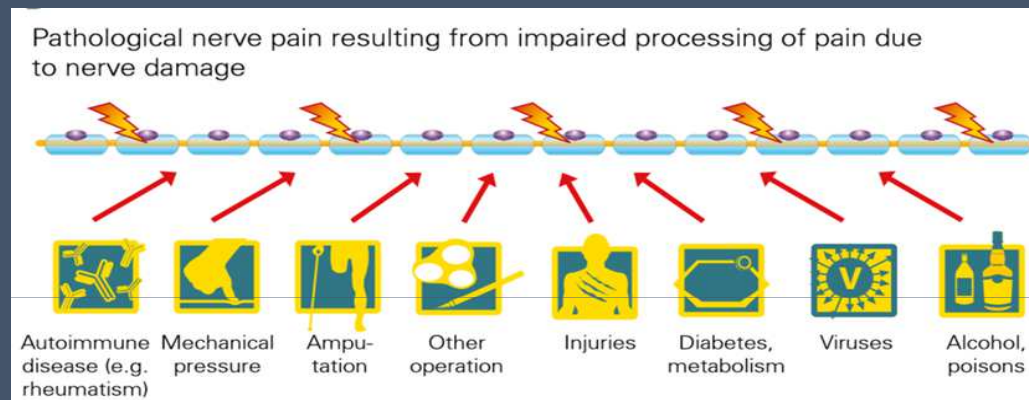
Dijagnoza neuropatskog bola

- Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) Scale
- DN4 Pain Questionnaire
- Neuropathic Pain Questionnaire
- Neuropathic Pain Scale

Intenzitet i karakteristike (neuropatskog) bola

- Pain Visual Analog Scale
- Pain Likert Scale
- McGill Pain Questionnaire
- McGill Pain Questionnaire
- Neuropathic Pain Symptom Inventory
- Brief Pain Inventory (BPI)

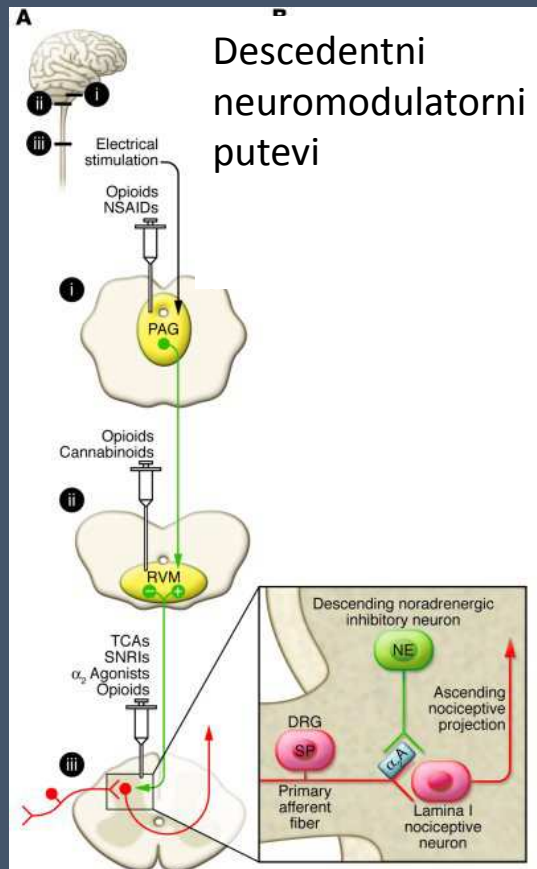
Kako objasniti pacijentu?



FARMAKOTERAPIJA

- Triciklični antidepresivi (TCA): amitriptilin, nortriptilin
- Ligandi $\alpha 2\delta$ kalcijumskih kanala: pregabalin, gabapentin
- SNRI: duloksetin
- Opioidi: morfin, tramadol, metadon, oksikodon
- Blokatori Na kanala: lidokain i antiepileptici (karbamazepin, fenitoin, lamotrigin)
- Kapsaicin

FARMAKOTERAPIJA



PAG (Periaqueductal gray), produžena moždina

- Opioidni Rp
- Opiodi, NSAID
- Antinociceptivni

RVM (Rostromedial medulla), produžena moždina

- Sastoji se iz nucleus raphe magnus (NRM), nucleus reticularis gigantocellularis-pars alpha i nucleus paragiganto-cellularis lateralis
- Serotoninergički, GABAergički i glicininergički neuroni
- On i Off ćelije → pro i antinociceptivni efekti

Noradrenergički descendentni putevi, pons

- Sastoji se iz A5, locus coeruleus (A6) i nucleus Kölliker-Füse (A7)
- α -2 Rp
- Antinociceptivni

Triciklični antidepresivi (TCA)

- Amitriptilin, nortriptilin.
- Aktiviraju descedentne inhibitorne puteve i to u dozama manjim nego za lečenje depresije (nezavisno do antidepresivnog efekta).
- Antiholinergički efekat+interakcija sa MAOI+mala terapijska širina.
- Nisu registrovani u ALIMSu.
- Oprezno kod bolesti KVS, glaukoma i BHP zbog interakcije sa ostalim lekovima.
- Krenuti sa 10-25 mg/dan pa titrirati do 50-100 mg/dan.

$\alpha 2\delta$ ligandi Ca kanala

- Gabapentin (Neurontin) and pregabalin (Lyrica)
- Strukturni analozi GABA ali se ne vezuju za GABA receptore već za $\alpha 2\delta$ subjedinicu kalcijumskih kanala.
- Smanjuju aktivnost presinaptičkih Ca kanala pa smanjuju oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera.
- **Prva linija za neuropatski bol osim trigeminalne neuralgije.**
- U ALIMSu registrovan samo Pregabalin[®] kapsule od 75 i 150 mg.
- Početi sa 50mg x 3 ili 75 mg x 2 pa titrirati na bar 3 dana do 600mg/dan.
- Neželjeni efekti česti: vrtoglavica, pospanost, poremećaji vida, suvoća usta, tremor, edem.

Inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI)

- Deluju aktivacijom descedentnih inhibitornih puteva.
- Duloksetin (Duloksetin Teva[®]) kapsule od 30 i 60 mg.
- Započeti sa 20 mg 1x dnevno pa do 60 mg 1x dnevno, titracija na 1-2 nedelje.
- Neželjeni efekti: pospanost, mučnina, zatvor ali se bolje toletišu od TCA...generalno bezbedniji
- Sta je sa SSRI?

Blokatori Na kanala

- Karbamazepin (Tegretol®): prvi izbor za trigeminalnu neuralgiju, MS
početi sa 100mg x 2 do max 1200 mg/dan
- Fenitoin: monitoring koncentracije u krvi
- Lamotrigin (Lamictal®): manje vrtoglavice i pospanosti
- Uvek početi sa manjim dozama
- Neželjeni efekti: vrtoglavice, pospanost, ospa

Kapsaicin

- Kapsaicin je prirodni alkaloid.
- U kontaktu sa kožom dovodi do žarećeg bola.
- Neposredno nakon topikalne aplikacije dovodi do oslobađanja supstance P što uzrokuje vazodilataciju i lokalnu iritaciju.
- Hronična primena dovodi do podizanja praga bola usled deplecije depoa supstance P.
- Nije registrovan u ALIMSu.
- 8% flaster koji se aplicira na prethodno anesteziranu kožu, dovodi do smanjenja bola i do 3 meseca
- Krem, losion, mast...manje koncentracije, nanosi se i do nekoliko puta na dan



Opiodi

- Aktiviraju descedentni inhibitorni sistem inhibicijom preuzimanja monoamina.
- Opiodi su lekovi treće linije u terapiji neuropatskog bola zbog male efikasnosti i mogućnosti zloupotrebe.
- Treba ih razmotri kada su preostale terapijske mogućnosti iscrpljene.
- Tramadol, metadon, oksikodon, morfin...ni jedan nije čist μ -agonista.
- Kombinacija tramadola i paracetamola odobrena u Japanu.

Da se pravimo važni...

- Lidokain-topikalno 5% i infuzija
- Ketamin-infuzija
- Kanabinoidi
- Botox
- MDMA i LSD u mikrodozama
- Invazivne procedure...

NICE vodič za lečenje neuropatskog bola na nespecijalističkom nivou

- Za sve tipove neuropatskog bola osim za trigeminalnu neuralgiju:

1. Odabrati 1 od 4: amitriptilin, duloksetin, pregabalin, gabapentin
2. Ako lečenje tim lekom nije uspešno ili su izraženi neželjeni efekti, lek zameniti jedim od preostala 3. Isto ponavljati dok se ne isprobaju sva 4 leka.
3. Tramadol dati samo kao kratkotrajnu rescue terapiju.
4. Razmotriti kapsaicin krem za ljude koji imaju lokalizovan bol ili ne žele/mogu da uzimaju per os Th.
5. Ostale lekove ordinira samo specijalista za terapiju bola.

- Za trigeminalnu neuralgiju:

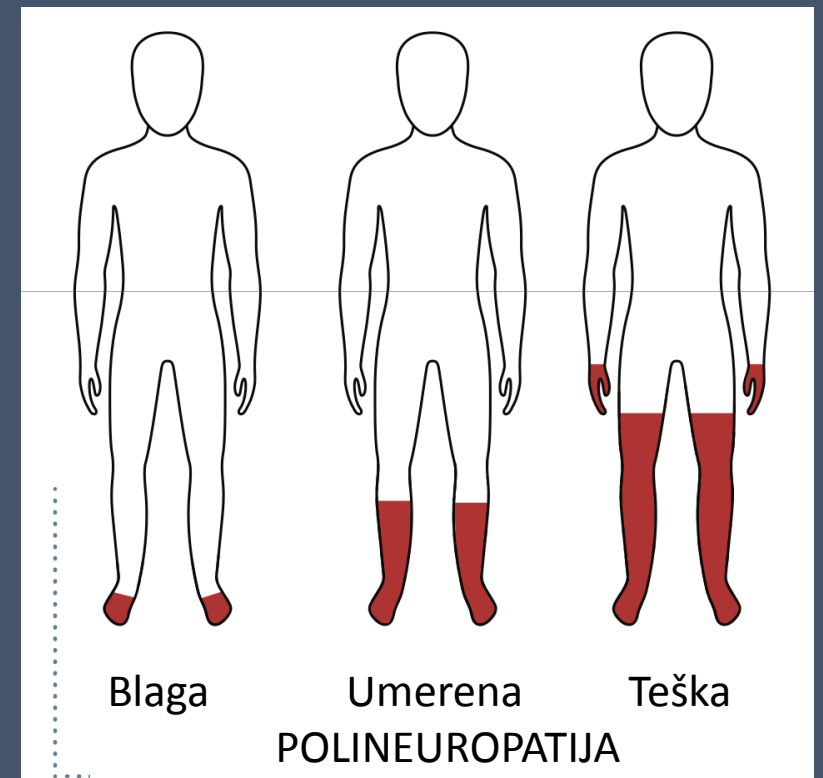
1. Dati karbamazepin kao inicijalnu terapiju.
2. Ako ova Th nije uspešna uputiti specijalisti za terapiju bola.

Primer 1

- M, 73 godine
- Žali se na žareći bol u stopalima koji se pogoršava noću jaćine 6/10, nokturija, negira DM
- Pregled: snižen osećaj za vibracije, alodinija na tabanima, sniženi refleksi stopala
- Testovi: ENMG-polineuropatija, HgA1c = 9.5

Primer 1: Dijabetična periferna neuropatija

- Često se pogoršava noću
- Neretko se javi i pre postavljanja Dg DM
- Težina neurološkog deficita ne korelira sa intenzitetom bola
- Bol može da se smanji sa progresijom bolesti
- Kontrola glikemije je esencijalna!



Primer 2

- Ž, 47 godina, postraumatska amputacija noge
- Bol patrljka koji traje 9 meseci, jačine 3-8/10, ometa korišćenje proteze
- Pregled: dobro zarasla rana, jedna diskretno bolna tačka
- Testovi: Dopler krvnih sudova patrljka uredan

Primer 2: Fantomski bol

- Češći ako je bol pre amputacije bio jak
- Konstantan ili povremen
- Izvor funkcionalnog ograničenja
- Često rezistentan na Th

Primer 3

- Ž, 54 godina, EPI, F-ra loco tipico desnog radijusa prilikom pada.
- Žali se na žareći bol, crvenilo i oticanje desne ruke.
- Pregled: trofičke promene (tanka, sjajna koža) i otok desne ruke, alodinija, hiperalgezija.
- Testovi: RTG zrasla fraktura, demineralizacija kostiju desne ruke.

Primer 3: Kompleksni regionalni bolni sy (CRPS)

- CRPS I: simptomima prethodi povreda tkiva, najčešće ekstremiteta, u odsustvu povrede nerva
- CRPS II: javlja se posle povrede perifernog nerva
- Vrlo često udružena sa lokalizovanim promenama od strane simpatikusa
- Trijada: bol, trofičke promene, vazomotorni poremećaji



Preuzeto i modifikovano sa Slideshare.net

Primer 4

- M, 85 godina, Ca pluća, pre 3 meseca imao Herpes zoster
- Nakon što su lezije prošle, ostao je jak žareći bol na mestu lezija
- Pregled: hiperalgezija, alodinija na mestu koje odgovara ospi

Primer 4: Postherpetična neuragija (PHN)

- Kod čak 50% starijih od 70 godina koji su imali Herpes zoster
- U prvih 72 h od izbijanja lezija dati antivirisnu Th
- Lečenje posle tog perioda je kompleksno
- Razmotriti topikalni kapsaicin (ne na lezije) ili lidokain (može na lezije)



Preuzeto i modificovano sa Slideshare.net



That's all Folks!