

# Neuropatska bol

## *Neuropathic Pain*

### ANTE BARADA

KB Merkur, 10000 Zagreb, Dugi dol 4a

**SAŽETAK** Neuropatska bol neugodan je osjetni i emocionalni doživljaj uzrokovan oštećenjem ili bolešću somatosenzornog dijela živčanog sustava. Procjenjuje se da 7 – 8% stanovnika Europe pati od neuropatske boli. Klasični primjeri takve boli jesu bolna dijabetička polineuropatija, postherpetička neuralgija, trigeminalna neuralgija, radikularna bol, bol nakon moždanog udara, bol zbog ozljede leđne moždine te postkirurška bol. Neuropatska bol odraz je patološkog zbivanja u živčanom sustavu, koje ima za posljedicu niz različitih patofizioloških mehanizama u nastanku boli. Bol se javlja spontano, osobito u mirovanju, a doživljava kao pečenje, žarenje, siječujuća ili oštra ubodna bol. Neuropatska je bol evocirana dodiranjem (mehanička alodinja) ili promjenom temperature (termička alodinja). Bol remeti san, izaziva tjeskobu i potištenost te smanjuje kvalitetu života bolesnika. U liječenju bolesnika s neuropatskom boli postoje dva cilja. Prvi je postavljanje ispravne dijagnoze i liječenje osnovne bolesti. Drugi je cilj definirati bolni sindrom i provesti simptomatsko liječenje boli. U liječenju neuropatske boli smjernice EFNS-a preporučuju antiepileptike (gabapentin, pregabalin), tricikličke antidepressive i SNRI (duloksetin, venlafaksin) kao lijekove prvog izbora. Druga linija liječenja uključuje opioide. Topički lidokain može biti lijek izbora kod bolesnika s mehaničkom alodinjom. Kombinirana terapija može se primijeniti u slučajevima kada se monoterapija pokaže neučinkovitom, a trebali bi se kombinirati lijekovi s međusobno dopunjujućim mehanizmima djelovanja. Transkutana električna živčana stimulacija (engl. transcutaneous electrical nerve stimulation – TENS) ima dokazani analgetski učinak i uz redovitu kineziterapiju znatno pridonosi poboljšanju funkcionalnog stanja bolesnika. Psihoterapijska potpora važna je u liječenju kronične boli. Dijagnostika i liječenje neuropatske boli zahtijevaju interdisciplinarni i multimodalni pristup.

**KLJUČNE RIJEČI:** neuropatska bol, alodinja, hiperalgezija, individualni pristup, multimodalno liječenje

**SUMMARY** Neuropathic pain is an unpleasant sensory and emotional experience caused by a lesion or a disease of the somatosensory nervous system. It is estimated to affect as much as 7-8% of the general population in Europe. Classic examples include painful diabetic polyneuropathy, postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, and central poststroke and spinal cord injury pain, although traumatic/post-surgical neuropathies and painful radiculopathies represent common conditions in the general population. Neuropathic pain is a reflection of a pathologic event in the nervous system that results in a series of pathophysiological mechanisms involved in the onset of pain. It occurs spontaneously, particularly at rest, and is experienced as a burning, shooting or sharp stabbing pain. It is provoked by touch (mechanical allodynia) or temperature change (thermal allodynia). The pain interferes with sleep and provokes anxiety and depression, reducing a patient's quality of life. There are two goals in neuropathic pain treatment: firstly, establish a correct diagnosis and treat primary disease, and secondly, define painful syndrome and treat pain symptomatically. The EFNS guidelines for the treatment of neuropathic pain recommend the use of antiepileptic drugs (gabapentin, pregabalin), tricyclic antidepressants and SNRIs (duloxetine, venlafaxine) as drugs of first choice. Second-line treatment includes opioids. Topical lidocaine may be a drug of choice in patients with mechanical allodynia. Combined therapy can be used if monotherapy proves unsuccessful, and drugs with mutually supplementary mechanisms of action should be used. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) has a proven analgesic effect and, along with regular kinesitherapy, significantly contributes to the improvement of a patient's functional state. Psychotherapeutic support is important in the treatment of chronic pain. Diagnostics and treatment of neuropathic pain require an interdisciplinary and multimodal approach.

**KEY WORDS:** neuropathic pain, allodynia, hyperalgesia, individual approach, multimodal treatment



### Uvod

Prema definiciji Svjetske udruge za izučavanje boli (IASP) neuropatska je bol neugodan osjetni i emocionalni doživljaj uzrokovan oštećenjem ili bolešću somatosenzornog dijela živčanog sustava (1). Procjenjuje se da 7 – 8% stanovnika Europe ima neuropatsku bol (2, 3). Neuropatska bol klasificira se kao centralna ili periferna prema lokalizaciji oštećenja ili bolesti (tablica 1.). Klasični primjeri neuropatske boli jesu bolna dijabetička polineuropatija, postherpetička neuralgija, trigeminalna neuralgija, radikularna bol, bol nakon moždanog udara, bol zbog ozljede leđne moždine te

postkirurška bol (2). Prema trajanju neuropatska je bol akutna (do mjesec dana), subakutna (do 3 mjeseca) i kronična (duža od 3 mjeseca). Procjenjuje se da oko 35% bolesnika s kroničnim bolnim sindromima pati od neuropatske boli (3). Mnogi kronični bolni sindromi karakterizirani su kombinacijom nociceptivne i neuropatske boli (križobolja s radikularnom boli, karpalni sindrom, maligna bol).

Distinkcija tih dviju vrsta boli presudno je važna u dijagnostičkom i terapijskom smislu (4). U tom pogledu prvi je korak poznavanje patofizioloških mehanizama u generiranju boli. Međutim, složenosti problema pridonosi činjenica

TABLICA 1. Najčešće bolesti i oštećenja s neuropatskom boli

PERIFERNA NEUROPATSKA BOL	CENTRALNA NEUROPATSKA BOL
Bolna dijabetička polineuropatija	Bol nakon moždanog udara
Postherpetička neuralgija	Multipla skleroza
Trigeminalna neuralgija	Parkinsonova bolest
Radikulopatija	Postiradijacijska mijelopatija
Paraneoplastičke neuropatije	Bol nakon ozljede leđne moždine
Polineuropatija kod kemoterapije	Postishemička mijelopatija
Postiradijacijska pleksopatija	Kompresivna mijelopatija kod spinalne stenoze
Kompresivne neuropatije	Siringomijelija
Posttraumatske neuralgije	
Fantomski bol	
Upalna demijelinizacijska poliradikuloneuropatija	
Alkoholna polineuropatija	
Kompleksni regionalni bolni sindrom	
Senzorna neuropatija kod infekcije HIV-om	

da se kod pojedinog bolesnika obično ne radi samo o jednom patofiziološkom mehanizmu, već o kompleksnim interakcijama više različitih patofizioloških mehanizama.

## Patofiziološki mehanizmi neuropatske boli

**Periferna senzitivizacija** nastaje sniženjem praga podražaja nociceptora pod utjecajem neuropeptida. Oštećena C-vlakna ektoopičnim izbijanjem generiraju akcijske potencijale koji se šire do perifernih živčanih završetaka gdje dovode do otpuštanja neuropeptida, što ima za posljedicu tzv. neurogenu upalu i senzitivizaciju nociceptora. Na perifernu senzitivizaciju nociceptora treba misliti u slučajevima hiperalgezije, mehaničke alodinije ili termalne alodinije (4). **Ektoopična neuronska izbijanja** zasnivaju se na patološkoj podražljivosti natrijskih kanalića koji se nalaze u membrani živčanih stanica. U oštećenim vlaknima dolazi do promjena koje se reflektiraju pojavom većeg broja natrijskih kanalića. Ti su novonastali kanalići prepodražljivi, što dovodi do toga da se akcijski potencijal može stvoriti i spontano, bez odgovarajućega fiziološkog podražaja ili kao rezultat podražaja koji u normalnim okolnostima ne bi doveo do znatne promjene potencijala stanične membrane. Smatra se da su ektoopična izbijanja dominantan patofiziološki mehanizam simptoma neuropatske boli koja se doživljava kao paroksizmalna, a opisuje kao bol „poput električnog udara“ ili sličnim terminima. Može se reći da su ektoopična izbijanja sigurno dokazana kod oštećenja perifernih živaca (5), no misli se da je to važan mehanizam nastanka boli i kod patoloških promjena u središnjem živčanom sustavu. **Centralna senzitivizacija i reorganizacija** nastaju zbog patoloških promjena u stražnjim rogovima leđne moždine, kao i na višim razinama središnjega živčanog sustava. Centralna senzitivizacija uvjetovana

je mnogim, vrlo složenim patofiziološkim mehanizmima. Nastaje facilitacijom boli zbog amplifikacije nociceptivnih impulsa ili njihove spontane pojave. U novijim prikazima naglasak se često stavlja na ulogu NMDA receptora (6) i patološku reorganizaciju u području stražnjih rogova leđne moždine (7). **Descendentna dezinhibicija** podrazumijeva nedostatnu endogenu inhibiciju nociceptivnog prijenosa ili njegovo patološko pojačanje. Kad se govori o descendentnom sustavu za kontrolu boli, obično se najprije pomišlja na descendentne antinociceptivne utjecaje koji djeluju na razini stražnjih rogova leđne moždine putem serotoninergičkog i noradrenergičkog prijenosa te o interakciji tog sustava s GABA-ergičnim i opioidnim interneuronima (6). Budući da se na svaki od neurotransmitora može farmakološki utjecati u smislu potenciranja njegova fiziološkog učinka, to čini teorijsku osnovu za terapiju neuropatske, ali i nociceptivne boli. U razmatranjima patofiziologije neuropatske boli naglasak se obično stavlja na mehanizme koji pridonose nastanku tog tipa boli (slika 1.). Međutim, mehanizmi nastanka boli uvijek su u interakciji s mehanizmima koji osjet boli mogu modulirati, pa rezultat modulacije boli može biti njezino ublažavanje ili pojačavanje.

## Simptomi i klinički znakovi neuropatske boli

U neuropatskoj boli javlja se mnogo senzornih simptoma. Neuropatska bol **spontana** je **bol** (bolni simptomi nisu izazvani podražajem), bolesnici je doživljavaju poput žarenja, sijevajuće boli, udara struje ili uboda igle. Neuropatska je bol i **evocirana bol** (izazvana podražajem, senzornom preosjetljivošću). Evocirana bol uključuje mehaničku preosjetljivost (mehanička alodinija) i preosjetljivost na vrućinu i hladnoću (termička alodinija). Gotovo uvijek postoji područje abnormalnog osjeta,

SLIKA 1. Temeljni patofiziološki mehanizmi neuropatske boli

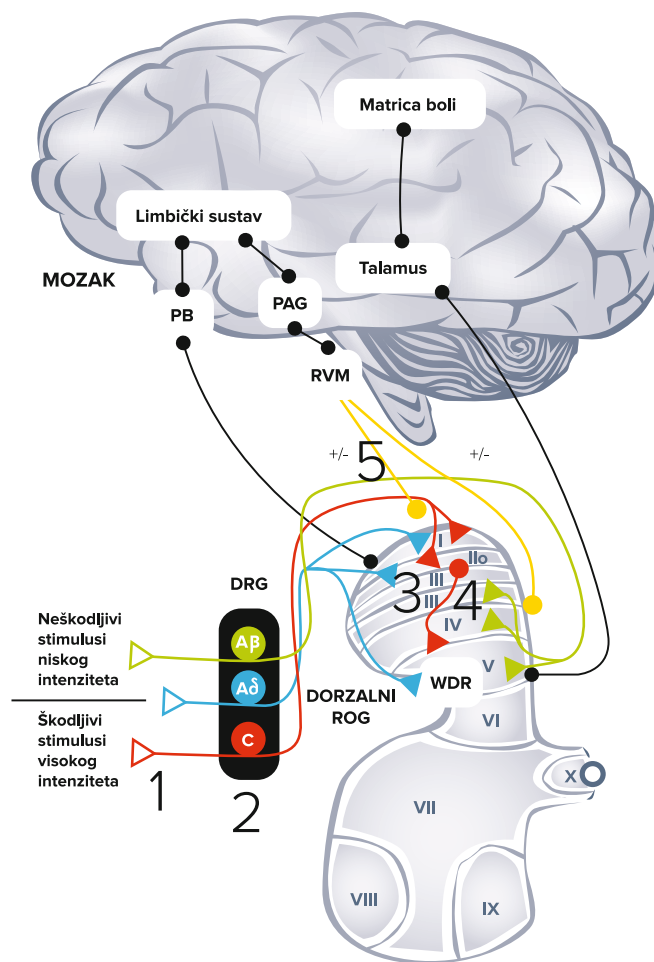
## PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI NEUROPATSKE BOLI

1. Periferna senzitivizacija
2. Ektopična izbijanja
3. Reorganizacija A $\beta$ -vlakana
4. Centralna senzitivizacija
5. Centralna dezinhibicija

a bolesnik osjeća najjaču bol u području senzornog deficita, što je važna dijagnostička pojava. U tom pogledu važni klinički znakovi jesu alodinija i hiperalgezija (4, 8 - 12). **Alodinija** označava bolnu reakciju na nenociceptivni neškodljivi podražaj, kod koje čak i nježno doticanje kože može uzrokovati snažnu bol. **Hiperalgezija** je povećana bolna osjetljivost na nociceptivni podražaj. Još jedno važno evocirano svojstvo neuropatske boli čini sumacija, a označava postupno pogoršavanje boli izazvano polaganom ponavljanom stimulacijom uz lagano škodljivi podražaj, primjerice bockanje. Premda ovi simptomi i znakovi nisu univerzalno prisutni kod neuropatske boli niti služe kao apsolutni dijagnostički pokazatelj neuropatske boli, u njihovoj je prisutnosti njezina dijagnoza vjerojatna. Neuropatska je bol izrazitija u mirovanju, intenzitetom i učestalošću remeti spavanje, umanjuje radnu energiju, narušava cjelokupnu kvalitetu života. Zbog patnje bolesnika javljaju se reaktivna tjeskoba i depresija, svojstvene kroničnoj neuropatskoj boli (neuropatska bol koja traje duže od 3 mjeseca). Time se zatvara krug kronične neuropatske boli, poremećaja spavanja, tjeskobe i depresije u kojem jedno potencira drugo. Klinička ekspresija oštećenja živaca može biti slična kod različitih bolesti, no isto tako pojedina bolest može imati više različitih jasno definiranih neuropatskih oštećenja, što ovisi o proširenosti, intenzitetu, naravi i trajanju neuralne lezije. Pri pregledu bolesnika s neuropatskom boli postoje dva cilja. Prvi je procjena mogućih etioloških čimbenika, postavljanje ispravne dijagnoze i liječenje osnovne bolesti. Drugi je cilj razmotriti bolni sindrom *per se* i provesti simptomatsko liječenje boli.

## Dijagnostika neuropatske boli

Dijagnostički je izazov identificirati ključne komponente bolnog sindroma, patofiziološke mehanizme u pozadini i procijeniti njihov utjecaj. Uz detaljnu povijest bolesti i neurostatus (osjet, MTR, GMS) preporučuje se uporaba upitnika o boli i ciljane neurofiziološka obrada (11, 12). **Upitnici o boli** (LANSS, DN4, pain Detect) vrlo su korisni u probiru neuropatske komponente boli (8 - 10). Ciljana neurofiziološka obrada neuropatske boli u svakodnevnoj kliničkoj praksi obuhvaća elektroneurografiju i kvantitativno senzorno testiranje. **Elektroneurografija** je temeljna pretraga kojom se



analizira funkcija debelih mijeliniziranih neurona (A $\alpha$  i A $\beta$ ). Pri elektroneurografiji električno se podražuje periferni živac, što izaziva akcijski potencijal. Usporenja senzornih brzina provodljivosti upućuju na distribuciju i stupanj demijelinizacije, a snižene visine amplituda evociranih neuralnih odgovora na aksonalnu leziju. **Kvantitativno senzorno testiranje** (QST) temelji se na analizi ispitanikova subjektivnog doživljaja standardiziranih i kvantificiranih podražaja različitih vrsta osjeta (vibracije, topline, hladnoće, boli proizročene vrućinom). Posebna je važnost ove metode u analizi funkcije tankih C-vlakana (13).

## Liječenje neuropatske boli

U liječenju neuropatske boli farmakoterapija je „zlatni standard“. Smjernice EFNS-a preporučuju antiepileptike (gabapentin, pregabalin), tricikličke antidepresive i SNRI (duloksetin, venlafaksin) kao lijekove prvog izbora. Druga linija liječenja uključuje opioide (tablica 2.). Topički lidokain lijek je izbora kod bolesnika s mehaničkom alodinijom zbog postherpetičke neuralgije (14, 15). Primijenjen lokalno u obliku 5%-tnoga lidokainskog medicinskog flastera, djeluje supresijom natrijevih kanala na membrani perifernih živaca uz dodatnu mehaničku zaštitu. Sagledavajući sveukupno zdravstveno stanje bolesnika, nastojimo odabranim lijekom postići željeni učinak postupno povisujući dnevnu dozu lijeka. Prilikom izbora prvog lijeka u liječenju neuropatske boli potrebno je uzeti u obzir njegovu učinkovitost

TABLICA 2. Lijekovi učinkoviti u liječenju neuropatske boli prema smjernicama EFNS-a

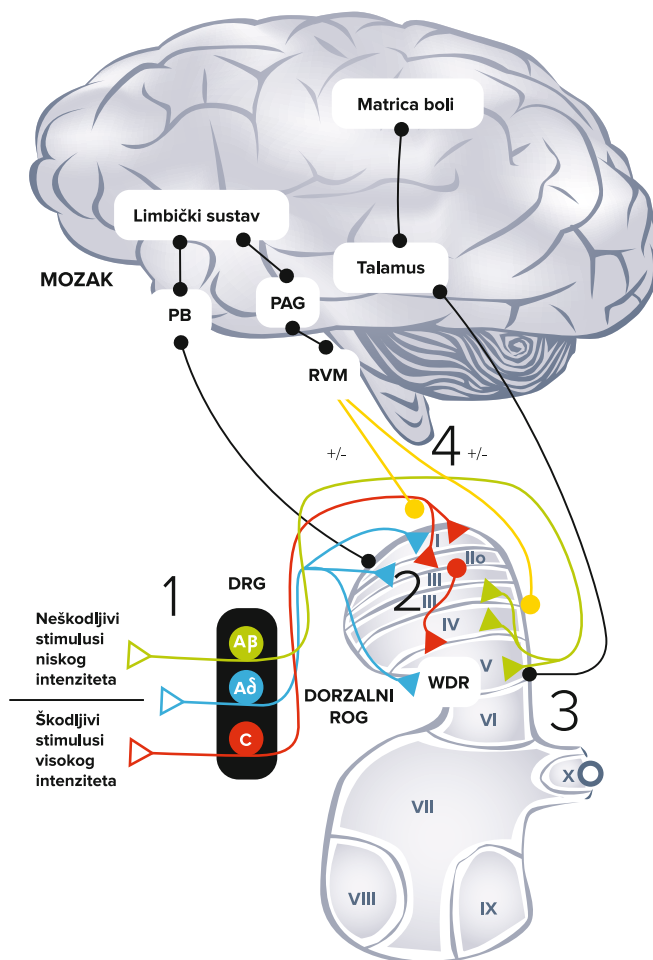
Lijekovi učinkoviti u liječenju neuropatske boli	Početna doza (mg) i interval	Standardna doza (maksimalna doza) (mg/d)	Primjedba
gabapentin	300 1. dan 0-0-1 2. dan 1-0-1 3. dan 1-1-1	900 - 3600	Sedacija, omaglica, edem, malo interakcija. Porast tjelesne težine kod viših doza
pregabalin	75 1. dan 0-0-1 2. dan 1-0-1	150 - 600	Sedacija, omaglica, edem, malo interakcija. Brz početak djelovanja. Porast tjelesne težine kod viših doza
TCA amitriptilin maprotilin	10-25 0-0-1 1-0-0	50 - 75 (150)	Cave: AV-blok, glaukom, otežano mokrenje, hipotenzija. Porast tjelesne težine
SNRI venlafaksin duloksetin	37,5 1-0-1 30 1-0-0	75 - 225 (375) 60 (120)	Mučnina, povraćanje
tramadol	50-100 1-0-1	titracija (200 - 400)	Mučnina, hipotenzija
oksikodon	10-20	titracija (10 - 99)	Kumulacija kod renalne insuficijencije, Cave: alkohol
lamotrigin	25 povisivati svaki 2. tjedan	titracija (200 - 400)	Omaglica, mučnina, glavobolja, umor, alergijski osip

SLIKA 2. Mehanizam djelovanja lijekova učinkovitih u liječenju neuropatske boli

### PRINCIPI INTERAKCIJA LIJEKOVA U SUPRESIJI NEUROPATSKE BOLI

1. Redukcija periferne ekscitacije (lidokain, kapsaicin, lamotrigin, karbamazepin)
2. Redukcija presinaptičkog otpuštanja neurotransmitora (pregabalin, gabapentin, opiodi)
3. Redukcija postsinaptičke ekscitacije (ketamin, opiodi)
4. Pojačanje descendente inhibicije (SNRI, TCA, opiodi)

SNRI = inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina  
TCA = triciklički antidepresivi



i sigurnost te komorbiditet i kvalitetu života bolesnika. Kombinirana terapija može se primijeniti u slučajevima kada se monoterapija pokaže neučinkovitom, a trebali bi se kombinirati lijekovi s međusobno dopunjujućim mehanizmima djelovanja (slika 2.). Transkutana električna živčana stimulacija (TENS) ima dokazani analgetski učinak. Ne ulazeći u fiziološke pojedinosti, možemo reći da podraživanje osjetljivih mehanoreceptora dovodi do potiskivanja boli. Taj je mehanizam najbolje poznat kao *control gate theory*. Misli se da analogni mehanizmi pridonose suzbijanju boli i kod primjene spinalne elektrostimulacije (16).

Uz navedeno redovita kineziterapija znatno pridonosi poboljšanju funkcionalnog stanja bolesnika. Psihoterapijska je potpora vrlo važna u liječenju kronične neuropatske boli. Liječenje kronične neuropatske boli zahtijeva interdisciplinarni i multimodalni pristup.

## LITERATURA

1. Jensen TS, Baron R, Haanpää M i sur. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011;152:2204–5.
2. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006;7:281–9.
3. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N i sur. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in general population. *Pain* 2008;136:380–7.
4. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9:807–19.
5. Matzner O, Devor M. Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na<sup>+</sup> channels. *J Neurophysiol* 1994;72:349–59.
6. Terman WG, Bonica JJ. Spinal mechanisms and their modulation. U: Loeser JD, ur. *Bonica's management of pain*. Lippincott Williams-Wilkins 2001;73–142.
7. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on NMDA receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991;44:293–9.

## ZAKLJUČAK

Neuropatska bol odražava patološko stanje somatosenzornoga perifernog i/ili centralnog dijela živčanog sustava uzrokovano nizom različitih bolesti i oštećenja. Vrlo je često neprepoznata i neadekvatno liječena i kao takva nanosi patnju bolesnicima i narušava im kvalitetu života. Tragajući za izvorom boli, tražimo odgovore o etiologiji (osnovnoj bolesti) i mogućim patofiziološkim mehanizmima u generiranju bolnih stanja. Učinkovitost u liječenju podrazumijeva istodobno liječenje osnovne bolesti i boli kao takve. Samo liječenje boli zahtijeva što jasniju distinkciju pojedinih vrsta boli i liječenje prema medicini utemeljenoj na dokazima. Terapijski je pristup uvijek individualan, sadržajno multimodalni i interdisciplinarni.

8. Bennett M. The LANS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001;92:147–57.
9. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H i sur. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29–36.
10. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911–20.
11. Bennett MI, Attal N, Backonja MM i sur. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127:199–203.
12. Cruccu G, Sommer C, Anand P i sur. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010;17:1010–8.
13. Rolke R, Baron R, Maier C i sur. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123:231–43.
14. Attal N, Cruccu G, Haanpää M i sur. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13:1153–69.
15. Attal N, Cruccu G, Baron R i sur. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113–e88.
16. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L i sur. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007;14:952–70.



### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prim. dr. sc. Ante Barada, dr. med.  
specijalist neurolog  
KB Merkur, Zagreb  
e-mail: ante.barada@idb.hr

### PRIMLJENO/RECEIVED:

20. 1. 2014.

### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

28. 1. 2014.

