

NEVROPATSKA BOLEČINA

NEUROPATHIC PAIN

AVTOR / AUTHOR:

Doc. dr. Neli Vintar, dr. med.

*Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno
terapijo operativnih strok,*

Ambulanta za terapijo bolečine, UKC Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

nvintar@gmail.com

1 UVOD

Po podatkih evropskih in ameriških epidemioloških študij trpi zaradi nevropatske bolečine kar 6 do 10 % ljudi (1). Sproži jo bolezen ali poškodba v osrednjem ali perifernem živčevju. Nevropatska bolečina nima nobene varovalne ali svarilne vloge in je zato bolezen sama po sebi. Mehanizmi nevropatske bolečine se prekrivajo in prepletajo z mehanizmi nekaterih nevroloških obolenj in z mehanizmi bolečine, ki ni nevropatska. Zato je zdravljenje nevropatske bolečine zelo zahtevno in pogosto neučinkovito (2). Nevropatska bolečina močno poslabša kakovost življenja.

2 ZNAČILNOSTI NEVROPATSKE BOLEČINE

Občutimo jo kot pekočo bolečino ali občutek hladu, kot mravljinčenje, občutek nenehnega zbadanja s številnimi iglicami ali občutek električnih sunkov. Prizadeti del je lahko ob tem v celoti manj občutljiv, otrpel. Pojavlja se lahko kot nenormalen, boleč občutek na sicer neboleč dražljaj, ko bolečino sproži že blag dotik (alodinija). Dražljaj, ki bi nor-

POVZETEK

Nevropatsko bolečino sproži poškodba ali bolezen v osrednjem ali perifernem živčevju. Centralna nevropatska bolečina se lahko pojavi po možganski kapi, ob multipli sklerozi ali po poškodbi hrbtenjače. Periferno nevropatsko bolečino lahko sproži okužba, metabolna motnja ali bolezen, ali pa toksična okvara, bolezen imunskega sistema in poškodba živca. Zdravljenje nevropatske bolečine predstavlja velik, še vedno nerešen problem. Z zdravili in drugimi metodami lahko nevropatsko bolečino le delno olajšamo.

KLJUČNE BESEDE:

nevropatska bolečina (centralna, periferna), mehanizmi nastanka, zdravljenje

ABSTRACT

Neuropathic pain is caused by damage or disease affecting the central and peripheral nervous system. Central neuropathic pain is found in spinal cord injury, multiple sclerosis and some strokes. Common causes of peripheral neuropathies are infection, some metabolic conditions, immune deficiency, toxins and trauma. Neuropathic pain treatment represents a major, still unsolved problem. Different drugs and other approaches achieve only partial neuropathic pain relief.

KEY WORDS:

neuropathic pain (central, peripheral), mechanisms, treatment

malno povzročil blago bolečino, lahko sproži zelo hudo ali neznosno bolečino (hiperalgezija). Bolečina je lahko stalna ali pa prihaja v navalih in napadih. Pogosto je nevropatska bolečina hujša ponoči in povzroča hude motnje spanja.

3 MEHANIZEM NASTANKA NEVROPATSKE BOLEČINE

Nevropatsko bolečino sproži poškodba ali bolezen somatosenzornega živčevja, ki neposredno prizadene živčevje, da samodejno sproži ektopične dražljaje, ki zaobidejo normalno prevajanje po živcu, zaradi česa se živčevje lahko vzdraži brez aktivacije nociceptorja z bolečinskim dražljajem.



4 FIZIOLOŠKI IN PATOLOŠKI MEHANIZMI PREVAJANJA BOLEČINSKEGA SIGNALA

4.1 PERIFERNA SENZITIZACIJA

Poškodba živca aktivira proces vnetja in zdravljenja, ki vodita v stanje prekomerne vzdražnosti, kar imenujemo periferna senzitivizacija. Večinoma se takšno stanje preneha, ko se poškodba pozdravi. Dolgotrajna bolezen, ki nenehno sproža vnetni proces in nociceptivno draženje (npr. sladkorna bolezen), pa lahko povzroči trajne spremembe na prizadetem nevronu. Razvije se neprekinjena prekomerna vzdražnost (hiperekscitabilnost), ki se kaže kot znižan prag vzdražnosti za bolečino in večja frekvenca impulzov, ki jih dražljaj sproži.

4.2 CENTRALNA SENZITIZACIJA

Ob normalni stimulaciji se v zadajšnjem rogu hrbtenjače aktivirajo receptorji, ki signal posredujejo naprej po spino-talamični progi. V mehanizmu nastanka nevropatske bolečine je vključena spremenjena aktivnost receptorjev v zadajšnjem rogu hrbtenjače. N-metil-D-aspartatni (NMDA) receptorji se ob normalni transmisiji ne aktivirajo. V primeru, da je dražljaj dovolj močan in ne preneha, se zaradi različnih dejavnikov ti receptorji aktivirajo. Ob nenehni spontani aktivnosti iz perifernih nevronov se v spino-talamičnem traktu ohranja stalna povečana bazalna aktivnost in ti receptorji ostajajo nenehno vzdraženi. S časom se poveča tako število kot odziv nociceptivnih nevronov, zato se razširi občutljivo področje in se poveča občutljivost za signale iz periferije do te mere, da postane boleč že dražljaj dotika. Ko spremembe postanejo ireverzibilne, se proces nadaljuje tudi po prenehanju stimulacije iz periferije (2,3).

4.3 NEVROPLASTIČNOST

Možgani so dinamičen organ, ki se nenehno spreminja ob odzivu na notranja in zunanja dogajanja. Spremembe na živčnih poteh in sinapsah so dokazali v hrbtenjači in različnih delih možganov po telesnih poškodbah, tudi po psihičnih travmah in spremembah okolja. Dokazali so časovno in prostorsko ojačan odgovor na ponavljajoče se nociceptivne dražljaje (časovna in področna sumacija) in povečano vzdražnost aferentnih nevronov na celotni nociceptivni poti. Spremembe so lahko prehodne – modulacijske ali trajne – modifikacijske.

4.4 DESCENDENTNA MODULACIJA

Descendentna modulacija je proces, v katerem informacije, ki potujejo po živčnih poteh iz možganov v hrbtenjačo,

spremenijo prihajajočo (afarentno) somatosenzorično informacijo in s tem spreminijo zaznavanje in doživljanje bolečine ter reakcijo na bolečino. Bolečino lahko ojačajo ali oslabijo.

4.5 EKTOPIČNO PRAŽENJE

Ektopično praženje je pojav spontanega sproščanja salv električnih impulzov iz poškodovanega živca brez zunanjega dražljaja na poškodovanih in tudi na normalnih predelih.

4.6 DEAFERENTACIJSKA BOLEČINA

Huda travmatska ali ishemična poškodba somatosenzoričnih poti, ki je povzročila izgubo sensorike in s tem prenehanje aferentnih impulzov iz prizadetega uda, lahko povzroči takšno reorganizacijo v osrednjem živčevju, da nevroni v spino-talamičnem traktu začnejo spontano prožiti električne impulze, kar sproži patološko bolečino. Takšen primer sta fantomska bolečina v amputiranem udu in bolečina v roki po avulziji (iztrganju) brahialnega pleteža.

4.7 EFATIČNO PREVAJANJE

Efatično prevajanje je pojav, pri katerem dva povsem ločena živca razvijeta medsebojno komunikacijo preko nove sinapse, ki je nastala po poškodbi izolacijske plasti mielinske ovojnice, ki običajno preprečuje takšno prevajanje med sosednjima živcema.

5 ALI JE NEVROPATSKA BOLEČINA RES POVSEM DRUGAČNA OD NOCICEPTIVNE?

Nevropatsko in nociceptivno bolečino ločujeta dva dejavnika:

- Nociceptivna bolečina potrebuje transdukcijo, proces, ki neelektrični bolečinski dražljaj (toploto, kemični in mehanski dražljaj) prevede v električni impulz, medtem ko nevropatsko bolečino sproži neposredna stimulacija živca.
- Prognoza je različna: nociceptivna bolečina izzveni, ko se poškodba pozdravi, medtem ko nevropatska bolečina po poškodbi večjega živca pogosto vztraja.

Nevroznanstveniki uporabljajo za preučevanje nociceptivne in nevropatske bolečine različne eksperimentalne modele, ki odražajo najrazličnejše možne vzroke za nastanek bolečine. In vendar nastopajo pri obeh vrstah bolečine isti nevrottransmiterji, neuropeptidi, citokini in encimi. NMDA receptorji naj bi imeli pomembno vlogo v procesih centralne senzitivizacije kot mehanizmu nevropatske bolečine in anta-

gonisti NMDA receptorjev do določene mere lajšajo nevropatsko bolečino. Predklinične in klinične študije pa dokazujejo, da so antagonisti NMDA receptorjev učinkoviti tudi pri lajšanju nociceptivne bolečine.

Številni strokovnjaki nasprotujejo strogemu ločevanju nevropatske in nociceptivne bolečine, ker se mehanizmi pri obeh vrstah bolečine pogosto prekrivajo in prepletajo (2). Obe vrsti bolečine naj bi si predstavljali kot različni točki na isti premici.

6 KLINIČNI PRIMERI

Po **možganski kapi** se lahko razvije centralna nevropatska bolečina po poškodbi talamusa in parietalnega režnja. Bolniki imajo hude bolečine v predelih, ki jih ne čutijo ali pa jih le malo čutijo. Po kapi se lahko pojavi tudi periferna nevropatska bolečina zaradi spremenjene senzitivnosti perifernih živcev in pogostih mišičnih krčev.

Ob **multipli sklerozi** se pogosto razvije nevropatska bolečina, ker bolezen neposredno prizadene osrednje živčevje. Bolečine povzročajo tudi mišični krči. Bolniki imajo ob tem še nociceptivne bolečine zaradi splošne oslabelosti mišic (v hrbtu in sklepih).

Po **poškodbi hrbtenjače** imajo bolniki lahko hude bolečine v predelih telesa, ki jih čutijo normalno, kot tudi v tistih delih, ki jih sploh ne čutijo. Tudi pri teh bolnikih se ob centralni nevropatski bolečini pojavljajo še mišično skeletne bolečine zaradi mišičnih krčev in kasnejših sprememb v sklepih.

Nevropatska bolečina **v križu in vratu** se razvije zaradi pritiska na živec ob napredovalih degenerativnih spremembah hrbtenice ali ob zdrsu medvretenčnih ploščic in pogosto spremlja nociceptivne bolečine.

Številne metabolne bolezni povzročajo širok spekter obolenj perifernih živcev. **Metabolno nevropatijo** in posledično nevropatske bolečine med drugim povzročajo: sladkorna bolezen, hipotiroidizem, jetrna okvara, uremija, amiloidoza, porfirija, motnje v metabolizmu maščob, mitohondrijske motnje, pomanjkanja vitaminov. Naštete bolezni presnove spremenijo zgradbo in funkcijo mielinskih ovojnica in aksonov. **Alkoholna nevropatija** je posledica toksične okvare perifernih živcev zaradi dolgotrajnega uživanja večjih količin alkohola.

Periferna nevropatija in posledična **nevropatska bolečina pri okužbi z virusom HIV** je najpogostejši nevrološki zaplet te bolezni. Nevropatijo pa lahko povzročijo tudi toksični učinki virostatikov za zdravljenje HIVa.

Nevralgija trovejnega živca je neznosna nevropatska obrazna bolečina, ki je lahko omejena na enkratno epizodo, večinoma pa gre za ponavljajoča se obdobja bolečin z nekaj mesečnimi presledki. Nevropatsko bolečino naj bi povzročala okvara ali izguba mielinske ovojnice, včasih pa je vzrok mehansko draženje žilne formacije.

Nevropatska bolečina po okužbi z virusom Herpes Zoster nastane kot posledica okvare senzoričnih živcev, ki jih virus prizadene. Postherpetična nevralgija je pogostejša pri starejših in pri bolnikih z okvaro imunskega sistema.

Nevropatska bolečina po okužbi z bakterijo Borrelia Burgdorferi je pogost zaplet te bolezni in je posledica periferne nevropatije. Zgodnja diagnostika in zdravljenje zmanjšata zaplete po okužbi z Borrelia.

Nevropatska bolečina zaradi rakave bolezni je posledica rakave bolezni same ali pa je zaplet zdravljenja. Mehanizmi bolečine so različni, gre za vnetno, ishemično in nevropatsko komponento zaradi vraščanja in pritiskanja tumorske mase. Poleg tega sprožijo nevropatsko bolečino tudi nevtoksični kemoterapevtiki.

7 ZDRAVLJENJE NEVROPATSKE BOLEČINE

Za zdravljenje nevropatskih bolečin obstajajo različne tuje smernice, slovenske smernice pa pripravljamo v okviru Slovenskega združenja za zdravljenje bolečin. V vseh smernicah poudarjajo stopenjsko izbiro zdravil in pristope brez zdravil, ki lahko pomembno izboljšajo kakovost življenja. Izmed nemedikamentoznih so ključne fizikalne in gibalne terapije ter različni psihološki pristopi.

Posebna skupina za nevropatsko bolečino pri Mednarodnem združenju za raziskovanje bolečine (The Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain (IASP)) je oblikovala **smernice farmakološkega zdravljenja** nevropatske bolečine (4,5). Nesteroidni antirevmatiki in opiodi so praviloma neučinkoviti.

Zdravila prvega izbora, ki jih po analizi objavljenih študij lahko priporočajo z močno stopnjo jakosti priporočila, so triciklični antidepresivi (amitriptilin), zaviralci ponovnega priv-



zema serotonina in noradrenalina (duloksetin), $\alpha 2$ - δ ligandi kalcijevih kanalčkov (gabapentin in pregabalin).

Zdravila drugega izbora s šibko stopnjo jakosti priporočila so lidokainski obliži, visoko koncentriran kapsaicin (8%) v obližu in tramadol.

Zdravila tretjega izbora s šibko jakostjo priporočila so močni opiodi, predvsem oksikodon in morfin, in botulinum toksin.

Na osnovi podatkov iz objavljene literature pa niso mogli oblikovati jasnih priporočil za uporabo kanabinoidov, tapentadola ter drugih antepileptikov in antidepresivov (4). Podobne smernice je izdalo tudi evropsko združenje nevroloških združenj European Federation of Neurological Societies (EFNS guidelines) (6) in ameriška organizacija National Institut for Health and Care Excellence (NICE), ki je izdala smernice (CG173) za zdravljenje nevropatskih bolečin, namenjene družinskim zdravnikom.

8 NAŠE IZKUŠNJE

V Protibolečinski ambulanti (PBA) UKC Ljubljana zdravimo nevropatske bolečine v skladu z navedenimi smernicami.

Pri diabetični polinevropatiji in pri postzosterični nevropatski bolečini poskusimo lajšati bolečino tudi topično z nanašanjem manj koncentrirane kapsaicinske kreme (0,05%, 0,1% ali 0,2% kapsaicin), ki jo za potrebe PBA izdeluje Lekarna UKC Ljubljana.

Pri rezistentni postherpetični nevralgiji imamo dobre uspehe z aplikacijo 8% kapsaicinskega obliža.

Od marca 2015 predpisujemo tudi medicinsko konopljo za zdravljenje nevropatskih bolečin pri multipli sklerozi in po možganski kapi v primeru, da vse ostale terapije niso bile uspešne.

Pri hudi nevropatski bolečini prihajajo pacienti v PBA na intravenske infuzije lidokaina in tudi ketamina. Infuzije tečejo praviloma 3 do 4 ure.

V PBA lajšamo nevropatsko bolečino, spremljajoče motnje spanja in anksioznost tudi z akupunkturnimi stimulacijami.

9 ZAKLJUČEK

Nevropatska bolečina je posledica okvare centralnega ali perifernega živčevja. Nevropatsko bolečino povzročajo in vzdržujejo zelo številni nevrotransmiterji in substance. Ti hkrati povzročajo še druga nevrobiološka obolenja, ki pogosto spremljajo nevropatsko bolečino: motnje spanja, anksiozna in depresivna motnja. Zdravila in metode, ki učinkovito zdravijo ta stanja, zato lajšajo tudi nevropatske bolečine.

Nevropatska bolečina se razlikuje od nociceptivne. Nevropatsko bolečino povzroči neposredna okvara in draženje živca, pri nociceptivni pa je potrebno nociceptivni dražljaj najprej prevesti v električnega. Prognoza nociceptivne bolečine je dobra: ko se poškodba pozdravi, bolečina izzveni. Nevropatska bolečina pa vztraja in je bolezen sama po sebi. Vendar vse več strokovnjakov poudarja, da nevropatske bolečine ne moremo strogo ločevati od nociceptivne, ker se pogosto prekrivajo in prepletajo mehanizmi nastanka in tudi metode zdravljenja. Obe vrsti bolečine naj bi si predstavljali kot različni točki na isti premici.

Nevropatska bolečina izrazito poslabša kakovost življenja. Za učinkovito zdravljenje in izboljšanje življenjske kakovosti je potrebno tako farmakološko zdravljenje kot fizikalne, gibalne terapije in psihološki pristopi.

10 LITERATURA

1. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014; 155: 654-62.
2. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications *BMJ* 2014; 348: f7656.
3. Toni J. Patofiziološki vidiki bolečine. *Farm Vestn* 2012; 1: 3-5.
4. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 2015; 14(2): 162-173.
5. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17:1113-e88.
6. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J et al. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update; *Mayo Clin Proc* 2010; 85(3 Suppl): S3-S14.