

Prikaz slučaja

Case report

PROBLEMI LEČENJA NEUROPASKOG BOLA U ZEMLJAMA U RAZVOJU (Lečenje neuropatskog bola)

Jelena Jovičić¹, Ljubiša Volaš¹, Tatjana Brkić¹,
Branka Terzić¹, Aleksandra Garić¹, Branka Gvozdić¹,
Vesna Antonijević¹

¹Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Srbije,
Beograd

Sažetak

Uvod: Neuropatski bol je primarno prouzrokovan oštećenjem ili disfunkcijom perifernog ili centralnog nervnog sistema. Centralni tip neuropatskog bola najčešće podrazumeva talamički bolni sindrom, bol povezan sa multiplom sklerozom, bol nakon cerebrovaskularnog insulta i povrede kičmene moždine. Nakon povrede kičmene moždine, kod oko 60% pacijenata dolazi do nastanka neuropatskog bola, koji zahteva dugotrajno lečenje i veliko socio-ekonomsko angažovanje jedne društvene zajednice. **Prikaz slučaja:** Muškarac star 56 godina, prethodno zdrav, pregledan je u Kabinetu za terapiju bola Kliničkog centra Srbije zbog bolova u nogama i osećaja stezanja u predelu trupa. Bol je prisutan u mirovanju, a pogoršava se prilikom kretanja, jakog intenziteta 7/10 prema NRS. Tokom 2008. godine, prilikom skoka u bazen, došlo je do nastanka kompersivne frakture C7 pršljenkog tela i posledične kvadriplegije. Operisan je, podvrgnut intenzivnom fizikalnom tretmanu, nakon čega se u potpunosti oporavila motorna funkcija ruku sa delimičnim senzornim deficitom. Detaljnim neurološkim pregledom je utvrđeno prisustvo neuropatskog bola u predelu trupa, sa najizraženijim simptomima hiperalgezije, disestezije i hiperpatije u predelu T4-L1 dermatoma, uz minimalno očuvan senzibilitet. Samo je transdermalna primena fentanila imala pozitivan terapijski efekat, sa tendencijom povećanja doze, ali sa perzistiranjem bezbolnog osećaja stezanja. Takođe, primenjena je infuzija kombinacije lidokaina i ketamina, sa privremeno dobrim terapijskim učinkom. Sada, pacijent i dalje bol kupira transdermalnim fentanilom, baklofen tabletama i fizikalnim tretmanom. **Diskusija:** Lečenje neuropatskog bola predstavlja veliko socio-ekonomsko opterećenje i za razvijene države, zbog toga što ne postoji dobar dugotrajni terapijski učinak konvencionalne farmakoterapije. Terapija neuromo-

Autor za korespondenciju: Jelena Jovičić, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju KCS, Resavska 51, 11000 Beograd, e-mail: jovicicjelenaj@gmail.com, telefon: 064/554 94 56,

OPSTACLES IN NEUROPATHIC PAIN TREATMENT IN THE DEVELOPING COUNTRY (Neuropathic pain treatment)

Jelena Jovičić¹, Ljubiša Volaš¹, Tatjana Brkić¹,
Branka Terzić¹, Aleksandra Garić¹, Branka Gvozdić¹,
Vesna Antonijević¹

¹Centre of Anaesthesia and Resuscitation, Clinical Centre of Serbia,
Belgrade

Summary

Introduction: Neuropathic pain is initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the peripheral or central nervous system. The central neuropathic pain includes thalamic pain syndrome, pain related to multiple sclerosis, poststroke pain, post spinal cord injury pain. Almost 60% of patients with spinal cord injuries have neuropathic pain whose treatment requires great socioeconomic support for a long time. **Case Report:** Male, 56 years old, previously healthy, was examined at the Outpatient pain Clinic, Clinical Centre of Serbia. He complained about a strong pain in both legs and a sense of tightening around the trunk. The pain was present on rest and getting worse on mobilization, intensity 7–10/10 by NRS. In 2008, after falling into the shallow water, he sustained comminuted C7 fracture resulting in quadriplegia. He was operated and regained motor skills in both arms with some residual sensory deficits. Detailed neurological examination diagnosed the presence of neuropathic pain in the trunk (T4-L1 dermatome being the worst pain with hyperalgesia, dysesthesia, hyperpathia), with sensitivity fairly preserved. Regarding therapy, only fentanyl patches helped with the dose increase but tightening sense persisted. Combined lidocaine and ketamine infusion was applied – the response was temporarily good. The patient still feels pain and uses fentanyl patches, baclofen and physical therapy. **Discussion:** Treatment of neuropathic pain represents a great socioeconomic problem even for developed countries because there is no benefit of conventional pharmacologic therapy in long-term use. Also, neuromodulatory therapy methods provide the most benefits for this group of patients but demand trained personnel and use of expensive equipment. **Conclusion:** This case is a good example

Corresponding author: Jelena Jovičić, Centre of Anaesthesia and Resuscitation, Clinical Centre of Serbia, 51 Resavska Street, 11000 Belgrade, e-mail:jovicicjelenaj@gmail.com; phone:+38164 554 94 5

dulacijom je za sada pokazala najbolje terapijske učinke, ali zahteva dobro obučeno medicinsko osoblje i materijalna sredstva za proizvodnju, upotrebu i servisiranje neuromodulatora. **Zaključak:** Ovaj prikaz slučaja je dobar primer problema lečenja neuropatskog bola u zemlji u razvoju: ograničen izbor i učinak farmakoterapije, nedostatak dovoljno obučenog osoblja za primenu metode neuromodulacije, visoka cena uređaja za neuromodulaciju.

Gljučne reči: neuropatski bol; kvadriplegija; dermatom; senzorni deficit

of difficulties regarding treatment of this type of chronic pain in a developing country: limits of pharmacotherapy, no trained doctors for implantation of neuromodulatory devices, high price of neuromodulatory devices.

Key words: neuropathic pain; quadriplegia; dermatome; sensory deficit

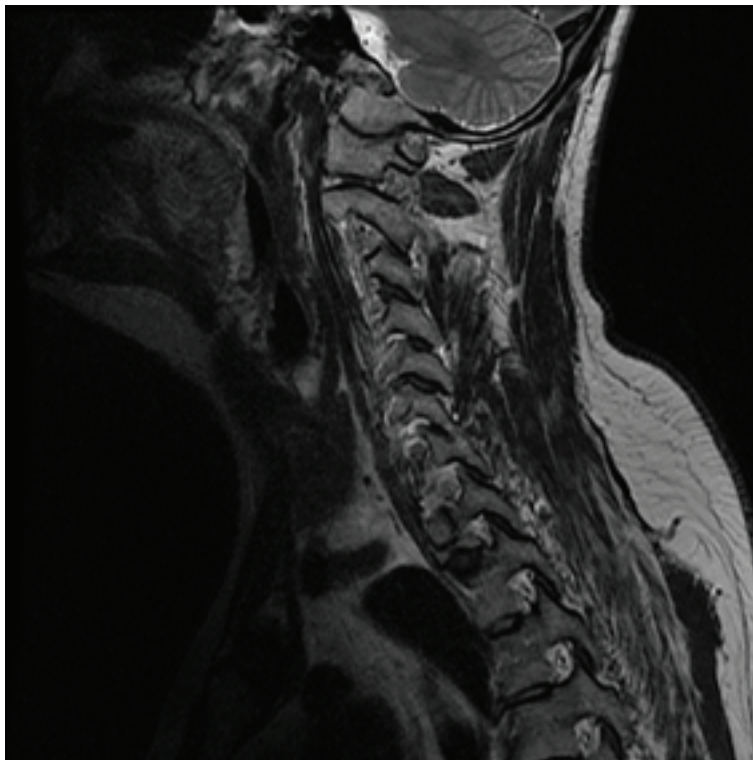
Uvod

Neuropatski bol je poseban entitet hroničnog bola koji nije posledica stimulacije nociceptora, već je direktno prouzrokovan lezijom ili oboljenjem somatosenzornog dela centralnog ili perifernog nervnog sistema¹. Patofiziološki mehanizam nastanka centralnog neuropatskog bola podrazumeva: formiranje fenomena periferne i centralne senzitivacije, kao posledice ponavljane aktivacije nociceptora; smanjenje praga za nastanak akcionog potencijala (povećan broj i frekvencija otvaranja voltažno-zavisnih natrijumovih kanala) i povećanu frekvenciju aktivacije neurona zadnjih rogova sive mase kičmene moždine (ZRKM), posredovanu supstancom P iz aferentnih nervnih vlakana. Posledično, sledi oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera (glutamata i aspartata), koji aktiviraju AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazolpropionska kiselina) i NMDA (n-metil-d-aspartat) receptore na postsinaptičkoj membrani neurona ZRKM. Aktivacija ove grupe receptora je odgovorna za povećanu ekscitabilnost neurona ZRKM i kliničko ispoljavanje neuropatije. Klinički, neuropatski bol može da bude: spontan (kontinuiran) ili izazvan (evociran). Spontana manifestacija neuropatije je najčešće opisana kao bockanje, pečenje, žarenje, stezanje, mravinjanje, dok se evocirani neuropatski simptomi najčešće manifestuju kao bol na draži koje normalno nisu bolne (alodinija) i kao pojačan odgovor na draži koje su normalno bolne (hiperalgezija). Pored ovih pozitivnih simptoma i znakova, neuropatiju odlikuju i negativni simptomi i znaci u vidu senzornog i motornog deficita u oštećenoj regiji. Centralni tip neuropatskog bola najčešće podrazumeva talamički bolni sindrom, bol povezan sa multiplom sklerozom, bol nakon cerebrovaskularnog insulta i povrede kičmene

moždine². Nakon povrede kičmene moždine, kod oko 60% pacijenata dolazi do nastanka neuropatskog bola, koji zahteva dugotrajno lečenje i veliko socio-ekonomsko angažovanje jedne društvene zajednice³. Epidemiološke studije su pokazale da veliki broj pacijenata sa neuropatskim bolom ne prima adekvatnu terapiju, a kao uzroci se navode nizak nivo preciznosti dijagnostičkih postupaka, nedostatak i neadekvatna primena sistemskih farmakoloških postupaka^{4,5}.

Prikaz slučaja

Muškarac star 56 godina je pregledan u Kabinetu za terapiju bola Kliničkog centra Srbije zbog jakih bolova u nogama i osećaja stezanja u predelu trupa. Prema medicinskoj dokumentaciji, 2008. godine, nakon akcidentalnog skoka u plitku vodu, zadobio je kominutivnu frakturu C7 pršljena, sa rezidualnom kvadriplegijom. Operisan je (Decompresio canalis spinalis, Stabilisatio C6-T1) i podvrgnut intenzivnom fizikalnom tretmanu, nakon čega je u potpunosti oporavljena funkcija ruku i sfinktera, omogućen hod u trendmilu uz prisutan spasticitet mišića nogu i diskretno očuvan senzibilitet trupa (Slika 1). Oko šest meseci nakon povrede, spontano dolazi do pojave bola od mamila naniže, uz pojačanu osetljivost na sve draži, najintenzivnije T4-L1 dermatoma, šireći se i u predeo nogu. Detaljnim neurološkim pregledom je ustanovljen jasan nivo za genezu neuropatskog bola u predelu trupa T4-L1 dermatoma, po tipu hiperestezije, dizestezije i hiperpatije (Slika 2). U predelu nogu – spastička hipertoničnost, klonus oba stopala, puna snaga svih ekstenzora, Babinski refleks pozitivan obostrano, neuropatski bol po tipu hiperalgezije u oba stopala. U kontroli neuropatskog bola su primenjivani pregabalin u maksimalnim dozama, karbamazepin, baklofen, botoks u pre-

Slika 1: NMR pregled vratnog dela kičme nakon operativne procedure

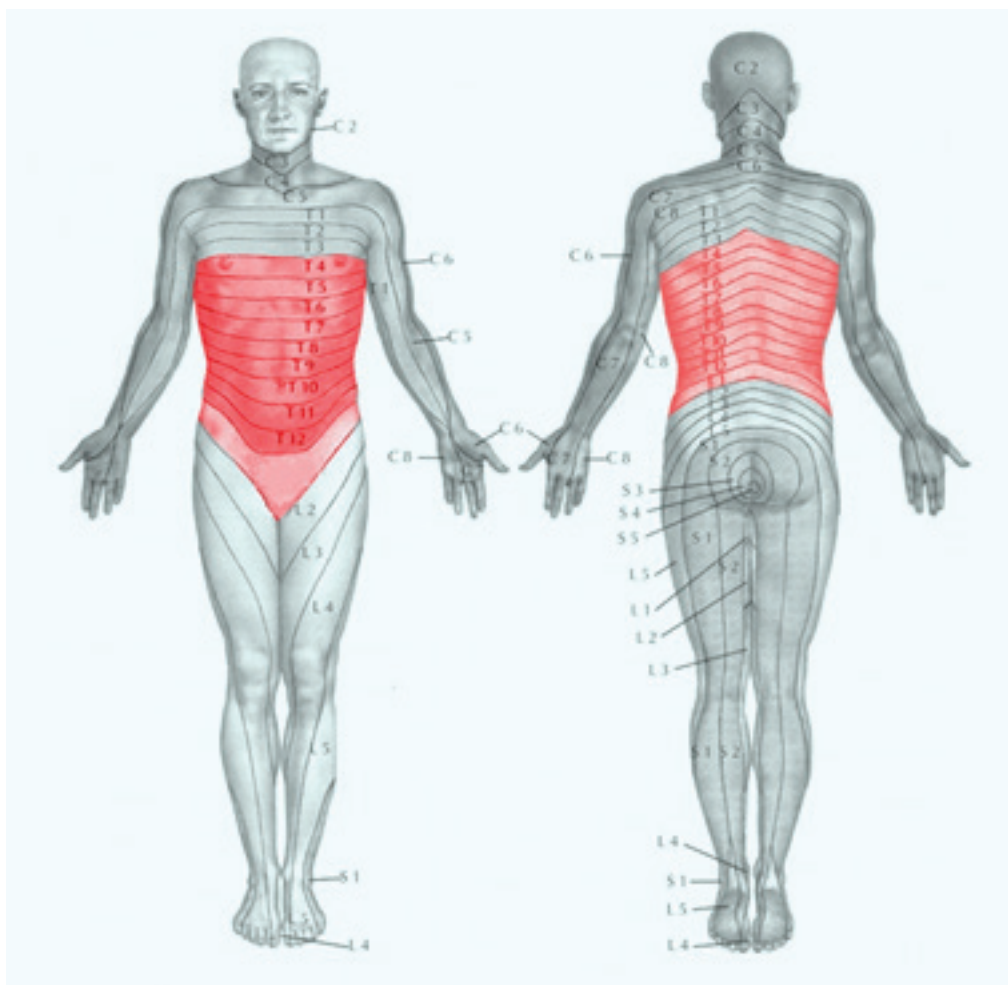
delu aduktora natkolenice – bez efekta ili sa minimalnim i privremenim efektom. Pozitivan i dugotrajn terapijski efekat postoji kod transdermalne primene fentanila, koji uspešno kupira bolove, ali ne i osećaj stezanja. Prema rečima pacijenta, u poslednje vreme dominira bol u nogama, prisutan tokom celog dana, tokom mirovanja, intenzivira se u pokretu, prosečnog intenziteta 7/10 prema NRS. Konstantno je prisutan manje bolan osećaj stezanja u predelu trupa, poput obruča. Kreće se isključivo pomoću kolica. Kliničkim pregledom je utvrđena u potpunosti očuvana snaga miškulature ruku i potpun obim pokreta u svim zglobovima, blaga hipoestezija u predelu regije hipotenara, obostrano, u projekciji C8 dermatoma. Mišićna snaga nogu omogućuje stajanje, ali ne i samostalan hod, pasivni pokreti su očuvani u punom obimu, prisutni su znaci hiperalgezije u predelu oba stopala. U predelu trupa, od nivoa T4 do nivoa L1 dermatoma, prisutna je hiperestezija. Pacijent navodi da u potpunosti kontroliše sfinktere. Otkako je povećana doza transdermalnog fentanila na 75 mcg/h, izvođenje vežbi tokom fizikalnog tretmana je postalo otežano. Pažljivom analizom prethodno propisivane farmakološke terapije, konsultacijom literature i stručnjaka iz oblasti terapije bola iz ino-

stranstva, izdvojile su se dve terapijske mogućnosti – farmakomodulatorna i neuromodulatorna terapija. Uz saglasnost pacijenta, a kao jedina dostupna, primenjena je farmakomodulatorna terapija u vidu jednočasovne intravenske infuzije ketamina 0,3 mg/kg i lidokaina 5 mg/kg, koja je imala odličan, ali kratkotrajni efekat, uz blage vizuelne halucinacije tokom primene. Infuzija nije ponavljena. Pacijent i dalje aplikuje transdermalne fentanilske flastere u dozi od 150 mcg/h, tablete baklofena 50 mg i fizikalnu terapiju radi redukcije bolova.

Diskusija

Lečenje neuropatskog bola, naročito centralnog tipa, predstavlja izazov i veliki problem i za države sa naprednim ekonomskim i zdravstvenim sistemom⁶. Literaturno, neuropatski bol je veoma zastupljen kao komponenta mešovitog tipa bola maligne i nemaligne etiologije, predstavlja upravo komponentu koja otežava kontrolu mešovitog bola⁷. Stoga, jasno je da postoje mnogobrojni pokušaji sistematizacije protokola terapije ove vrste bola, rukovođeni patofiziološkom osnovom^{2,3}. Kako patofiziološki supstrat za nastanak bola perzistira, tako je neophodna i perzistentna primena

Slika 2: Zone distribucije centralnog tipa neuropatskog bola



terapije bola. Prilikom izbora terapijskog režima, treba da se razmišlja o neželjenim efektima primenjenih terapeutika. Tako se nameće opcija nefarmakološkog multimodalnog tretmana neuropatskog bola, koja je kao terapijska opcija izuzetno efikasna, ali je ekonomski izuzetno opterećujuća⁸. Jedan od novijih farmakoloških protokola je predstavljen u revijalnom radu NeuPSIG grupe (Special Interest Group on Neuropathic Pain) i razmatra rezultate 229 studija objavljenih od 1966. godine⁹. Za razliku od prethodnih preporuka za lečenje neuropatskog bola ove grupe istraživača iz 2011. godine, u novim preporukama se kao lekovi prvog izbora preporučuju gabapentin i duloksetin, sa visokim nivoom dokaza. Kao lek drugog izbora ističu lidokain, naročito zbog njegovog uticaja na voltažno-zavisne natrijumove kanale, eksprimirane na oštećenim nervnim vlaknima, zaduženim za ektopičnu kondukciju. Jaki opioidi se sada smatraju lekovima trećeg izbora, zbog ozbiljnih neželjenih efekata koje sa sobom nose njihova dugotrajna

upotreba: mogućnosti predoziranja i iznenadnih smrti i zloupotrebe, naročito u Sjedinjenim Američkim Državama, Velikoj Britaniji i Kanadi^{10,11,12}, ali tramadol je jedini slab opioid koji je u 14% razmatranih studija pokazao pozitivan terapijski učinak, verovatno zbog neselektivnog opioidnog efekta i agonističkog efekta na serotoninske i noradrenalinne receptore. Ketamin, antagonist n-metil-d-aspartatnih receptora (NMDA), u mnogim studijama je istaknut kao dobra privremena terapijska mogućnost neuropatskog bola¹³. Primenjen u subanestetičkim dozama, 0,1–0,3 mg/kg, ostvaruje modulatorni efekat na NMDA receptorima, koji su izuzetno zaslužni za genezu neuropatije i kliničko ispoljavanje simptoma i znakova. Kako ističu Maher i sardnici u revijalnoj studiji¹⁴, predloženo trajanje infuzije u većini studija je do jednog sata, uz pozitivan efekat koji je varijabilnog trajanja, od 3 sata do 2 nedelje. Kako navode isti autori, infuzija može da bude i produženog trajanja, do 72 sata, kada je zabeležen pozitivan efekat i do

6 meseci trajanja. Međutim, kako ističu isti autori, uprkos tome što ketamin antagonizuje funkciju ključnih receptora u genezi neuropatije, ipak kod izvesnog broja pacijenata neće biti čak ni kratkotrajnog pozitivnog efekta. Kvanstrom i saradnici ističu kombinovanu primenu ketamina i lidokaina u kratkotrajnoj infuziji kod pacijenata sa centralnim tipom neuropatskog bola, nastalim kao posledica povrede kičmene moždine¹⁵. Simultana primena lidokaina i ketamina, kako navodi ova grupa autora, pokazala se efikasnijom od pojedinačne, pri lečenju ove vrste bola. Kao terapijska metoda novijeg datuma, stimulacija dorzalnog gangliona kičmene moždine (spinal cord stimulation, SCS), posredstvom implantacije stimulišućih elektroda u predelu dorzalnog gangliona, somatotopski organizovane strukture različitih nivoa kičmene moždine, prouzrokuje nefarmakološki neuromodulatorni efekat, utičući na simptome neuropatije¹⁶. Ovi uređaji se implantiraju pažljivo slektovanoj oboleloj populaciji, u lokalnoj anesteziji, sa minimalnim rizikom za nastanak komplikacija, ukoliko se procedura izvodi od strane dobro obučenog lekara¹⁷. Ova metoda je veoma uspešna u kontroli bola, ali vremenom dolazi do redukcije efekta, zbog migracije stimulišućih elektroda. Takođe, u nekim zemljama primenjuju se daleko invazivnije operativne metode (Deep brain stimulation, DBS), kojima se stimulišu određeni delovi somatosenzornog korteksa i talamusa, u kojima se percipiraju i oblikuju ektopični signali¹⁸.

Zaključak

Ekonomska cena lečenja neuropatskog bola je prevelika, ali je još veća cena koju plaćaju oboleli, osuđeni da ostatak života provedu boreći se sa bolom – i danju i noću. Centralni tip neuropatskog bola, rezistentan na sistemsku primenu farmakoterapije, ostavlja prostor za primenu isključivo modulatora bola – farmakomodulacije i neuromodulacije. Ovaj prikaz slučaja je dobar primer problema lečenja neuropatskog bola u zemlji u razvoju: ograničen izbor i učinak farmakoterapije, nedostatak dovoljno obučenog osoblja za primenu metode neuromodulacije, visoka cena uređaja za neuromodulaciju. Farmakomodulatorna terapija je lako dostupna, jednostavna i bezbedna za primenu. Neuromodulacija, u vidu implantacije elektroda u određene delove somatosenzornog korteksa i talamusa (Deep brain stimulation, DBS) ili u epidural-

ni prostor (spinal cord stimulation, SCS), daleko je invazivnija terapijska metoda, koja zahteva izuzetna materijalna ulaganja u obuku kadrova i kupovinu neophodne opreme. Ona ostaje terapijski izbor za obolele u ekonomski moćnim državama.

Literatura

1. Benzon H, Raja S, Liu S, Fishman S, Cohen S. Essentials in pain medicine. Elsevier 2011; 3rd Edition:63–64.
2. Finnerup NB, Norrbrik C, Trok K et al. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. *J Pain* 2014;40–48.
3. Haanpaa M, Attal N, Backonja M et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011; 152:14–27.
4. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B et al. The specific disease burden of neuropathic pain: results of French nationwide survey. *Pain* 2011; 152:2836–43.
5. Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E et al. Neuropathic pain in community: more undertreated than refractory? *Pain* 2013; 154:690–99.
6. Langley PC, Van Litsenberg C, Capelleri JC, Carroll D. The burden associated with neuropathic pain in Western Europe. *J Med Econ* 2013; 16:85–95.
7. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9:807–19.
8. Turk D, Wilson H, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet* 2011; 377:2226–35.
9. Finnerup N, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14:162–73.
10. Fisher B, Jones W, Urbanoski K et al. Correlations between prescription opioid analgesic dispensing levels and related mortality and morbidity in Ontario, Canada, 2005–2011. *Drug Alcohol Rev* 2014; 33:19–26.
11. Bohnert AS, Ilgen MA, Trafton JA et al. Trends and regional variations in opioid overdose mortality among veterans health administration patients, fiscal years 2001–2009. *Clin J Pain* 2013; 30:605–12.
12. Giraudon I, Lowitz K, Dargan PI et al. Prescription opioid abuse in the UK. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76:823–24.
13. Jovičić J, Gvozdić B, Volaš Lj, Brkić T, Petrović N, Lađević N. Stari lekovi – novi lekovi. *SJAIT* 2017; 39:159–166.
14. Maher D, Chen L, Mao J. Intravenous ketamine infusion for neuropathic pain management: a promising therapy in need of optimization. *Anesth Analg* 2017; 124:661–74.
15. Kvanstrom A, Karlsten R, Quiding H, et al. The analgesic effect of intravenous ketamine and lidocaine on pain after spinal cord injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:498–506.
16. Bendersky D, Yampolsky C. Is spinal cord stimulation safe? A review of its complication. *Neurosurgery* 2014; 82:1359–68.
17. Liem L, Russo M, Huygen F et al. One year outcomes of spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion in the treatment of chronic neuropathic pain. *Neuromodulation* 2015; 18:41–49.
18. Boccard S, Pereira E, Aziz T. Deep brain stimulation for chronic pain. *J Clin Neuroscience* 2015; 22:1537–43.