



Pristup bolesniku s neuropatskom boli u palijativnoj medicini

D. Petravić, D. Mahović, B. Ribarić

SAŽETAK - Palijativna medicina podrazumijeva skrb o bolesnicima u uznapredovaloj, odnosno terminalnoj fazi onkoloških, ali i drugih kroničnih bolesti. Cilj palijativne skrbi je kontrola simptoma i na taj način podizanje kvalitete života bolesnika. Bol je jedan od čestih simptoma u uznapredovaloj fazi mnogih kroničnih bolesti uključujući i neurološke.

Neuropatska bol uzrokovana oštećenjem odnosno bolešću nocicepcijskog sustava, čija je prevalencija u općoj populaciji Europe 8%, zahtijeva specifično liječenje koje često izostaje ili se provodi neadekvatno. Prikazuje mo današnje principe u kliničkom pristupu i terapiji neuropatske boli kod bolesnika u palijativnoj skrbi.

Ključne riječi: palijativna medicina, neuropatska bol, farmakološko liječenje

UVOD

Palijativna medicina danas podrazumijeva skrb o bolesnicima u uznapredovaloj odnosno terminalnoj fazi ne samo onkoloških nego i drugih kroničnih bolesti. Cilj palijativne skrbi je kontrola simptoma i na taj način podizanje kvalitete života bolesnika, ali i njegove uže obitelji.

Bol je jedan od čestih simptoma u uznapredovaloj i terminalnoj fazi mnogih kroničnih bolesti uključujući i neurološke. Neuropatska bol uzrokovana je oštećenjem odnosno bolešću nocicepcijskog sustava (1). Mnoge česte bolesti, ozljede, ali i medicinske intervencije uzrokuju neuropatsku bol oštećujući somatosenzorne puteve u perifernom ili središnjem živčanom sustavu (tablica 1) (2).

Neki od perifernih odnosno centralnih mehanizama nastanka neuropatske boli prikazani su u tablici 2 (3). Kao takva, neuropatska bol zahtijeva specifično liječenje koje često izostaje ili se neadekvatno provodi.

Provedena epidemiološka istraživanja pokazala su da se prevalencija kronične boli u općoj populaciji Europe kreće od 31,7% do 48%, dok je prevalencija kronične boli s predominantno neuropatskim karakteristikama između 6,9% i 8% (4,5).

Neuropatska bol ima dokazano negativan učinak na kvalitetu života, fizičko funkcioniranje i emo-

Zavod za spinalne bolesti, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Tablica 1. *Uzroci neuropatske boli [modificirano prema O Connor (2)]*

<i>Periferna neuropatska bol</i>	<i>Centralna neuropatska bol</i>
Sindrom karpalnog kanala	Cerebralni infarkt
Kompleksni regionalni bolni sindrom	Multipla skleroza
Bolna dijabetička polineuropatija	Trauma medule spinalis
Herpes zoster	Siringomijelija
Postherpetička neuralgija	
HIV senzorna polineuropatija	
Neuropatija kod kompresije ili infiltracije tumorom	
Kompresivna radikulopatija	
Trigeminalna i glosofaringealna neuralgija	
Traumatska neuropatija, uključujući post-operativnu	
Fantomski ud	
Kemoterapijom inducirana polineuropatija	

Tablica 2. *Periferni i centralni mehanizmi nastanka neuropatske boli*

<i>Periferni mehanizmi - periferna senzitivizacija</i>
Promjene funkcije i ekspresije ionskih kanala i receptora
Upalne i imunološke promjene (aktivacija glija stanica)
Ektopična izbijanja
Kolaterale regenerirajućih aksona
Efaptička komunikacija
<i>Centralni mehanizmi - centralna senzitivizacija</i>
Augmentirana facilitacija
Atenuirana inhibicija (redukcija: receptora, neurotransmitera, interneurona, inhibitornih descendentnih supraspinalnih neurona)
Reorganizacija sinaptičke povezanosti

cionalni status bolesnika, a društvu generira i značajne troškove (2,6). Istraživanja pokazuju da se neuropatska bol nedovoljno dijagnosticira u primarnoj i sekundarnoj zdravstvenoj skrbi, terapija se provodi neadekvatnim lijekovima, a kada je uključena specifična medikamentna terapija, često je hipodozirana (2).

Prikazujemo danas prihvaćene osnovne principe u kliničkom pristupu i specifičnoj terapiji neuropatske boli primjenjive kod bolesnika u palijativnoj skrbi.

KLINIČKI PRISTUP BOLESNIKU S NEUROPATSKOM BOLI U PALIJATIVNOJ MEDICINI

Klinički pristup bolesniku s neuropatskom boli u palijativnoj skrbi uključuje anamnezu i pregled kako bi se bol karakterizirala i kvantificirala u cilju planiranja adekvatne terapije (7). Nadalje, potrebno je posebnu pozornost obratiti identifikaciji i terapiji koegzistirajućih poremećaja - depresiji, anksioznosti, poremećaju sna.

Opisi bolesnika uključuju žareći odnosno probadajući, lancinirajući karakter boli neuropatske geneze. Bol može biti kontinuirana ili intermitentna, spontana ili provocirana podražajem. Bolesnik se može nadalje tužiti na alodiniju, hiperalgeziju, hi-

Tablica 3. *Kliničke karakteristike neuropatske boli*

Alodinija	bol provocirana nebolnim podražajem (npr. odjeća, posteljina, vjetar)
Hiperalgezija	pojačan osjet boli provociran bolnim podražajem
Hiperpatija	odgođen i pojačan osjet boli provociran bolnim podražajem
Analgezija	ugašen osjet boli
Hipoalgezija	oslabljen osjet boli provociran bolnim podražajem
Parestezije	spontane ili provocirane bezbolne, abnormalne senzacije (npr. mravinjanje)
Dizestezijska	spontane ili provocirane neugodne senzacije (npr. mravinjanje)

Tablica 4. *Klinička evaluacija somatosenzornog sustava*

Tip vlakana	Senzorni modalitet	Tehnika
A beta	fini dodir / vibracija	vata / glazbena vilica (128 Hz)
A delta	oštra bol / hladnoća	igla / hladna glazbena vilica
C	toplina	topla glazbena vilica

Tablica 5. Klinička evaluacija bolesnika kod sumnje na neuropatsku bol.

Modalitet evocirane boli	Metoda
Mehanička alodinija - <i>statička</i>	blagi, konstantni mehanički pritisak (npr. tupi kraj olovke) na bolno područje tijekom 10-ak sekundi
Mehanička alodinija - <i>dinamička</i>	podraživanje bolnog područja povlačenjem malim kistom
Alodinija hladnoća	podraživanje tijekom 10 sekundi glazbenom vilicom hlađenom na ledu 15 sekundi, kap alkohola ili acetona
Hiperalghezija	ubodi zatupljenom iglom, učestalost 0,5 Hz
Temporalna sumacija	ubodi zatupljenom iglom bolnog područja tijekom 60 sekundi, učestalost veća od 3 Hz

perpatiju, analgeziju, hipoalgheziju, parestezije ili dizestezije (tablica 3) (1).

Klinički pregled može pokazati disfunkciju mijeliniziranih i/ili nemijeliniziranih vlakana (tablica 4).

Detaljni pregled somatosenzornog sustava uz krevet bolesnika može ukazati na prisutnost anestezije, hipoestezije, hiperalghezije, hiperpatije i alodinije (tablica 5).

Kvantifikacija neuropatske boli korištenjem ocjenskih ljestvica ključna je kako u inicijalnom pregledu bolesnika tako i tijekom daljnjeg praćenja liječenja. Ljestvice mogu biti jedno- i multidimenzionalne. Jednodimenzionalne ocjenske ljestvice, prikladne za svakodnevnu upotrebu, uključuju numeričke i verbalne ljestvice te vizualno analognu ljestvicu. Na primjer, od bolesnika se traži da ocjeni intenzitet boli od 0 (odsutnost boli) do 10 (bolesniku najjača zamisliva bol) ili da opiše bol kao odsutnu, blagu, umjerenu, jaku ili nepodnošljivu. Ljestvice se mogu koristiti tijekom pregleda, ali i kao dio dnevnika boli koji bolesnik sam vodi između pojedinih kontrolnih pregleda.

MEDIKAMENTNA TERAPIJA BOLESNIKA S NEUROPATSKOM BOLI U PALIJATIVNOJ MEDICINI

Kod bolesnika u palijativnoj skrbi, u cilju poboljšanja kvalitete života, ključna je kontrola simptoma uključujući i boli. Neuropatska bol zahtijeva specifično liječenje. Prvim izborom u terapiji neuropatske boli konzistentno se smatraju tri skupine lijekova: antidepresivi i to triciklički, duloksetin i venlafaksin, od antiepileptika gabapentin i pregabalin te topički lidokain za lokaliziranu, perifernu neuropatsku bol (8,9). Učinkovitost navedenih lijekova kod neuropatske boli dokazana je kliničkim, placebo kontroliranim studijama.

Publicirane međunarodne smjernice preporučuju postupni pristup u medikamentnoj terapiji neuropatske boli (8,9). Liječenje započinje jednim od lijekova prvog izbora, uzimajući u obzir njegove nuspojave i interakcije te komorbiditet prisutan u bolesnika, u terapijskom pokušaju adekvatnog trajanja. Ako nema odgovora na preporučenu dozu, započinje se postupno podizanje doze lijeka do maksimalne, ako to bolesnik tolerira. Terapijski odgovor zahtijeva do nekoliko tjedana primjene pojedinog lijeka. Kod bolesnika koji ne postignu redukciju boli lijekom u adekvatnom terapijskom pokušaju (ili ga ne podnose) započinje se terapiju drugim lijekom prvog izbora. Bolesnik koji ima djelomični odgovor na preporučene doze lijeka prvog izbora, a koji ga dobro podnosi, može imati koristi od uvođenja u terapiju i drugog lijeka prvog izbora (tablica 6).

Nuspojave tricikličkih antidepresiva (amitriptilin) uključuju sedaciju, antikolinergičke učinke (suhoća usta, opstipacija, retencija urina) te porast tjelesne težine. Njihovu primjenu treba izbjegavati u bolesnika s ishemijskom bolesti srca. Primjenjuju se jednom dnevno, u najnižoj učinkovitoj dozi, najbolje večernjoj. Duloksetin je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina. Placebom kontrolirane studije dokazale su učinkovitost duloksetina u bolnoj dijabetičkoj polineuropatiji. Mučnina je najčešća nuspojava njegove primjene. Venlafaksin u nižim dozama selektivno inhibira ponovnu pohranu serotonina, a u višim dozama i serotonina i noradrenalina. Placebom kontrolirane studije dokazale su učinkovitost venlafaksina u bolnoj dijabetičkoj polineuropatiji.

Gabapentin i pregabalin vežu se za $\alpha 2$ - δ podjedinicu o naponu ovisnog kalcijevog kanala u presinaptičkoj membrani smanjujući otpuštanje glutamata, noradrenalina i tvari P. Pokazuju i pozitivan učinak na različite aspekte raspoloženja.

Tablica 6. *Postupni pristup u medikamentoznoj terapiji neuropatske boli (NpB) kod bolesnika u palijativnoj skrbi. [modificirano prema Dworkin RH (8)]*

1. korak
<p>Evaluirati bol i utvrdi dijagnozu neuropatske boli (NpB). Ustanoviti i tretirati uzrok NpB, ako je prikladno. Identificirati relevantni komorbiditet (srčana, bubrežna ili jetrena bolest, depresija) koji može biti ublažen ili pogoršan terapijom NpB. Bolesniku i obitelji objasniti dijagnozu i terapijski plan te uspostaviti realistična očekivanja.</p>
2. korak
<p>Započeti terapiju NpB jednim od: – antidepresiva: amitriptilin, duloksetin, venlafaksin – antiepileptika: gabapentinom ili pregabalinom – topičkim lidokalinom za lokaliziranu perifernu NpB Za akutnu NpB, karcinomsku NpB ili kada je poželjan brzi analgetski učinak za vrijeme titracije lijeka prvog izbora koristiti tramadol sam ili u kombinaciji s lijekom prvog izbora.</p>
3. korak
<p>Često reevaluirati bol i kvalitetu života. Ako je redukcija boli značajna [prosječna bol reducirana na 3 ili manje (od 10)], a nuspojave lijeka su tolerabilne, nastaviti terapiju. Ako je bol reducirana [prosječna bol 4 ili više (od 10)] nakon adekvatnog terapijskog pokusa, dodati još jedan od lijekova prvog izbora. Ako nema redukcije boli (ili je redukcija manja od 30%) nakon adekvatnog terapijskog pokusa započeti alternativnim lijekom prvog izbora.</p>
4. korak
<p>Ako su terapijski pokusi lijekova prvog izbora u monoterapiji ili u kombinaciji negativni, razmotriti primjenu drugih lijekova.</p>

Tablica 7. *Propisivanje lijekova prvog izbora i tramadola u terapiji neuropatske boli.*

Lijek	Početna doza Dnevno	Titriranje Porast doze	Maksimalna doza	Trajanje terapijskog pokusa
TCA* amitriptilin	25 mg uvečer	25 mg svakih 3-7 dana	150 mg	2 tjedna maks. doze
SSNRI** duloksetin venlafaksin	30 mg 1 ili 2 x 37,5 mg	30 – 60 mg/tjedan 75 mg/tjedan	2 x 60 mg 225 mg	4 tjedna 4-6 tjedana
Ligandi $\alpha 2$ - δ podjed. o naponu ovisnog kalcijevog kanala gabapentin	3 x 100 mg	100–300 mg svakih 1-7 dana	3 x 1200 mg	2 tjedna maks. doze
pregabalin	2 x 75mg	150 mg svakih 3-7dana	2 x 300 mg	4 tjedana
Agonist μ -opioid. rec. Tramadol	1-2 x 50 mg	50–100 mg/dan svakih 3-7dana	4 x 100 mg	4 tjedana

*TCA triciklički antidepresivi, **SSNRI selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

Nuspojave, ovisne o dozi, uključuju sedaciju, smetnje ravnoteže i periferne edeme. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom potrebna je redukcija doze.

Tramadol je slabi agonist μ -opioidnih receptora, ali inhibira i ponovnu pohranu noradrenalina i serotonina. Nuspojave uključuju somnolenciju, opstipaciju, smetnje ravnoteže, mučninu i ortostatsku

hipotenziju. U bolesnika s oštećenom bubrežnom i jetrenom funkcijom potrebna je redukcija doze.

Način propisivanja (početne i maksimalne doze, titriranje i trajanje terapijskog pokusa) navedenih lijekova prikazan je u tablici 7 (8,9).

Bitno je znati da mnogi bolesnici ne postignu dobru kontrolu boli ni s adekvatnim dozama lijekova prvog izbora; u randomiziranim, kontroliranim kliničkim pokusima i manje od polovice bolesnika. Individualni odgovor na specifičnu terapiju znatno varira; bolesnik može imati loš terapijski odgovor na jedan od lijekova prvog izbora, ali dobar na drugi. Na žalost, to ima često za posljedicu dugotrajni proces pokušaja i pogreške u traženju najboljeg tretmana za specifičnog bolesnika. Nadalje, bitno je napomenuti da su svi navedeni lijekovi registrirani u Republici Hrvatskoj, ali se trenutno ne nalaze na listi HZZO za indikaciju neuropatske boli.

ZAKLJUČAK

Kod bolesnika u palijativnoj skrbi, u cilju poboljšanja kvalitete života, ključna je kontrola simptoma uključujući i bol. Bol je među čestim simptomima u uznapredovaloj i terminalnoj fazi kroničnih bolesti uključujući i neurološke. Neuropatska bol uzrokovana oštećenjem odnosno bolešću nocicepcijskog sustava, čija je prevalencija u općoj populaciji 8%, zahtijeva specifično liječenje.

Klinički pristup bolesniku s neuropatskom boli u palijativnoj skrbi čine anamneza i pregled kako bi se bol karakterizirala i kvantificirala u cilju planiranja adekvatne terapije.

Lijekovi prvog izbora u različitim neuropatskim bolnim stanjima su triciklički antidepresivi, gabapentin i pregabalin osim kod trigeminalne neuralgije za koju su lijekovi prvog izbora karbamazepin i okskarbazepin. Nadalje, lijekovi prvog izbora u simptomatskom liječenju bolne dijabetičke polineuropatije uključuju duloksetin i venlafaksin te postherpetičke neuralgije lidokain naljepak, posebno u starijih bolesnika.

Lijek drugog izbora u različitim neuropatskim stanjima je tramadol osim kod postherpetičke neu-

ralgije gdje je indicirana primjena kapsaicinske kreme.

LITERATURA

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN *et al.* Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purpose. *Neurology* 2008; 70: 1630-5.
2. O Connor AB. Neuropathic pain: a review of the quality of life impact, costs, and cost-effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009; 2: 95-112.
3. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32: 1-32.
4. 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; 4: 281-9.
5. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Toubold C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136: 380-7.
6. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implication. *Neurology* 2007; 15: 1178-82.
7. Cruccu G, Sommer C, Anand P *et al.* EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1010-18.
8. Dworkin RH, O'Connor AS, Backonja M *et al.* Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-51.
9. Attal N, Cruccu G, Baroin R *et al.* EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: revised 2010. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113-23.

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Damir Petravić, dr. med., Zavod za spinalne bolesti, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska, e-pošta: damir.petravic1@zg.htnet.hr