

# Skrb za bolesnika s neuropatskom boli u obiteljskoj medicini

---

**Strabić, Adrijana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:542794>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Adrijana Strabić**

**Skrb za bolesnika s neuropatskom boli u obiteljskoj  
medicini**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Ksenije Kranjčević, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA

IASP	engl. <i>International Association for the Study of Pain</i> , Međunarodna udruga za proučavanje boli
EFNS	engl. <i>European Federation of Neurological Societies</i> , Europska federacija neuroloških društava
WHO	engl. <i>World Health Organization</i> , Svjetska zdravstvena organizacija
VAS	engl. <i>Visual analogue scale</i> , Vizualno-analogni ljestvica
IDF	engl. <i>International Diabetes Federation</i> , Međunarodna dijabetička federacija
CroDiab	engl. <i>Croatian diabetes registry</i> , Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću
WFSA	engl. <i>World Federation of Societies of Anaesthesiologists</i> , Svjetska federacija društava anesteziologa
NMDA receptor	engl. <i>N-methyl-D-aspartate receptor</i> , N-metil-D-aspartatni receptor
GABA	engl. <i>gamma aminobutyric acid</i> , gama-aminomaslačna kiselina
EMNG	engl. <i>Electromyoneurography</i> , elektromioneurografija
QST	engl. <i>Quantitative sensory testing</i> , kvantitativno senzorno testiranje
SSR	engl. <i>Sympathetic skin response</i> , simpatički kožni odgovor

LANNS	engl. <i>The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs</i> , Leedsova procjena neuropatskih simptoma i znakova
NPS	engl. <i>Neuropathic Pain Scale</i> , ljestvica neuropatske boli
TENS	engl. <i>Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation</i> , transkutana električna stimulacija živaca
HALMED	engl. <i>Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices</i> , Agencija za lijekove i medicinske proizvode
TCA	engl. <i>Tricyclic antidepressants</i> , triciklički antidepresivi
SNRI	engl. <i>serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors</i> , inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina
ADA	engl. <i>American Diabetes Association</i> , Američko udruženje za dijabetes
MAOI	engl. <i>Monoamine oxidase inhibitors</i> , inhibitori monoaminooksidaze
mg	miligram
NICE	engl. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> , Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost
CPS	engl. <i>Canadian Pain Society</i> , Kanadsko društvo za bol

# SADRŽAJ

Sažetak

Summary

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Definicija neuropatske boli</b> .....	1
<b>1.3. Etiologija neuropatske boli</b> .....	2
1.3.1. Dijabetička neuropatija.....	3
1.3.2. Kompresivna radikulopatija .....	4
<b>1.4. Patofiziologija neuropatske boli</b> .....	5
<b>1.5. Podjela neuropatske boli</b> .....	7
<b>1.6. Simptomi i klinički znakovi neuropatske boli</b> .....	8
<b>1.7. Dijagnostika neuropatske boli</b> .....	9
<b>2. LIJEČENJE NEUROPATSKE BOLI</b> .....	11
<b>2.1. Farmakološki pristup liječenju neuropatske boli</b> .....	11
2.1.1. Antidepresivi .....	13
2.1.1.1. Triciklički antidepresivi .....	13
2.1.1.2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina .....	15
2.1.2. Antiepileptici.....	16
2.1.3. Opioidni analgetici.....	17
<b>2.2. Nefarmakološki pristup liječenju neuropatske boli</b> .....	18
<b>2.3. Prevencija i liječenje neuropatske boli u ordinaciji obiteljske medicine</b> ...	21
<b>3. ZAKLJUČAK</b> .....	23
<b>4. ZAHVALE</b> .....	24
<b>5. LITERATURA</b> .....	25
<b>6. ŽIVOTOPIS</b> .....	33

## Sažetak

### Skrb za bolesnika s neuropatskom boli u obiteljskoj medicini

**Adrijana Strabić**

Međunarodna udruga za proučavanje boli (engl. IASP, *International Association for the Study of Pain*) definira neuropatsku bol kao kroničnu bol koja nastaje kao posljedica oštećenja ili disfunkcije središnjeg ili perifernog živčanog sustava bez aktivacije nociceptora. Incidencija neuropatske boli je u neprekidnom porastu te se procjenjuje da od nje pati 7-8 % stanovnika Europe i prema svojoj pojavnosti se ona nalazi na trećem mjestu učestalosti među različitim oblicima kronične boli u Europi. S obzirom na to koji dio živčanog sustava je zahvaćen, dijeli se na središnju i perifernu neuropatsku bol. Uzroci mogu biti razni, međutim u ordinacijama obiteljske medicine liječnici su najčešće uključeni u skrb i liječenje pacijenata koji boluju od dijabetičke polineuropatije te lumbalne i cervikalne radikulopatije. Patofiziologija nastanka neuropatske boli je kompleksna i danas postoji nekoliko različitih teorijskih modela mehanizma njenog nastanka pri čemu svi u podlozi imaju neku patološku promjenu u strukturama koje su odgovorne za prijenos i obradu informacija o boli. Pacijenti se mogu, uz oštru bol, prezentirati različitim senzacijama kao što su parestezije, alodinija, hiperalgezija itd., a postavljanje dijagnoze temelji se, uz anamnezu i klinički pregled, na elektromioneurografiji (EMNG-u). U liječenju neuropatske boli farmakoterapija je „zlatni standard“ pri čemu su, prema smjernicama EFNS-a (engl. *European Federation of Neurological Societies*), lijekovi prvog izbora duloksetin i pregabalin, a drugog izbora opioidi. Treća linija liječenja odnosi se na nefarmakološke metode i postupke.

**Ključne riječi:** neuropatska bol, obiteljska medicina, zdravstvena skrb

## Summary

### Treatment of patients with neuropathic pain in family medicine

**Adrijana Strabić**

The International Association for the Study of Pain (IASP) defines neuropathic pain as chronic pain that occurs as a result of damage or dysfunction of the central or peripheral nervous system without activation of nociceptors. The incidence of neuropathic pain is continuously increasing, and it is estimated that 7-8% of the population of Europe suffers from it, and according to its incidence, it ranks third among chronic pain in Europe. Depending on which part of the nervous system is affected, it is divided into central and peripheral neuropathic pain. The causes can be various, however, in family medicine offices, doctors are most often responsible for the care and treatment of patients suffering from diabetic polyneuropathy and lumbar and cervical radiculopathy. The pathophysiology of the occurrence of neuropathic pain is complex and today there are several different theoretical models of the mechanism of its occurrence, all of which are based on some pathological change in the structures that are responsible for the transmission and processing of information about pain. Patients may present, in addition to sharp pain, with various sensations such as paresthesia, allodynia, hyperalgesia etc., and the diagnosis is based, along with anamnesis and clinical examination, on electromyoneurography (EMNG). In the treatment of neuropathic pain, pharmacotherapy is the „gold standard“, whereby, according to EFNS (European Federation of Neurological Societies) guidelines, the drugs of first choice are duloxetine and pregabalin, and the second choice are opioids. The third line of treatment refers to non-pharmacological methods and procedures.

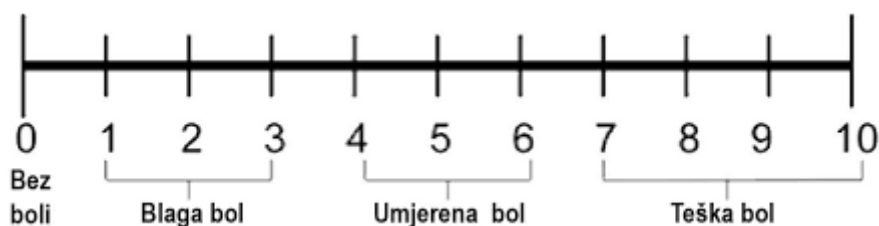
**Key words:** neuropathic pain, family medicine, health care



## 1. UVOD

### 1.1. Definicija neuropatske boli

Međunarodna udruga za proučavanje boli (IASP) definira neuropatsku bol kao kroničnu bol koja nastaje kao posljedica oštećenja ili disfunkcije somatosenzornog dijela središnjeg ili perifernog živčanog sustava bez aktivacije nociceptora, dakle bez perifernog oštećenja tkiva. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO; engl. *World Health Organization, WHO*) proglasila je bol za peti vitalni znak čime se želi naglasiti važnost boli kao simptoma. Budući da se radi o subjektivnom simptomu, doživljaj boli individualnog je karaktera te se prag boli može mijenjati npr. u depresiji ili strahu. Također, bol je jedan od najčešćih razloga dolaska pacijenta k liječniku. Podaci navode da se čak 70 % pacijenata javlja zbog boli, što je čini vodećim simptomom u ordinacijama obiteljske medicine. Nažalost, liječenje boli je nezadovoljavajuće, a najčešći razlozi tome jesu neadekvatna dijagnostika, nerazumijevanje mehanizama uključenih u nastanak boli te neprepoznavanje depresije, anksioznosti i ostalih komorbiditeta koji pojačavaju bolna stanja. Postoji nekoliko različitih metoda za procjenu jačine boli, od kojih je danas najpoznatija vizualno-analoga skala (VAS) na kojoj pacijenti na ljestvici duljine 10 cm označe jakost boli kao što je prikazano na slici (Slika 1) (1-3).



**Slika 1. Vizualno analoga skala**

Preuzeto iz literaturnog izvora 3.

## **1.2. Epidemiologija neuropatske boli**

Učestalost neuropatske boli postaje svakim danom sve veća i, prema nekim projekcijama, smatra se da će u budućnosti postati javnozdravstveni problem, a njeno liječenje izazov za društvenu zajednicu. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije 22 % ukupnog čovječanstva pati od kronične boli, od čega je incidencija u ambulantama obiteljske medicine čak 80 %. Neuropatska bol se, prema svojoj pojavnosti, nalazi na trećem mjestu učestalosti među različitim oblicima kronične boli u Europi te od nje pati 7-8 % stanovnika, što u brojevima iznosi 3,5 milijuna ljudi. U SAD-u neuropatska bol pogađa gotovo 4 milijuna ljudi (4,5).

## **1.3. Etiologija neuropatske boli**

Uzroci neuropatske boli mogu biti razni, u osnovi sve što može dovesti do oštećenja perifernog i središnjeg živčanog sustava, a prema njihovom nastanku mogu se podijeliti u nekoliko skupina. Tako postoje nasljedne neuropatije, autoimunosne neuropatije, one koje se javljaju u sklopu metaboličkog poremećaja, alkoholizma, maligne bolesti, idiopatske neuropatije, one koje nastaju kao posljedica traumatske ozljede ili izlaganja nekim toksinima i lijekovima, koje se javljaju u sklopu infekcije itd. Najčešći uzrok općenito u populaciji, ali i u ordinacijama obiteljske medicine jest šećerna bolest tip 2 kod koje dolazi do razvoja dijabetičke neuropatije. Osim nje, češći su i slučajevi kompresivne neuropatije gdje dolazi do kompresije živca najčešće na mjestima gdje oni prolaze blizu kosti ili površine tijela. Neki od ostalih, rjeđih uzroka pojave neuropatske boli mogu biti trovanje olovom, infekcija HIV-om ili virusom herpesa zostera nakon čega se može razviti postherpetična neuralgija, bol nakon moždanog udara ili ozljede kralježničke moždine, postkirurška bol i dr. (1, 6).

### 1.3.1. Dijabetička neuropatija

Dijabetička neuropatija jedna je od najčešćih kroničnih komplikacija šećerne bolesti. Poznato je da čak 40 % osoba oboljelih od šećerne bolesti ima neki tip neuropatije. Šećerna bolest tip 2 je progresivna, kronična bolest koja nastaje kao posljedica poremećaja metabolizma glukoze uzrokovanog manjkavom funkcijom gušterače i, najčešće, neosjetljivošću stanica na inzulin. U današnje vrijeme ta je bolest poprimila pandemijske razmjere, u prvom redu zbog promjene načina života u smislu većeg unosa visokokalorične hrane i smanjene tjelesne aktivnosti. Prema podacima Međunarodne dijabetičke federacije (engl. *IDF, International Diabetes Federation*) iz 2021. godine, 537 milijuna ljudi u svijetu, u dobi između 20 i 79 godina, boluje od šećerne bolesti (7). U Republici Hrvatskoj, prema podacima CroDiab registra, u 2022. godini registrirano je 388 213 osoba sa dijagnozom šećerne bolesti te je zabilježeno 58 050 prijava novo oboljelih (8). Dijabetička neuropatija je oštećenje perifernog živčanog sustava u sklopu šećerne bolesti, dakle bez drugih uzroka periferne neuropatije i predstavlja subkliničko ili kliničko oštećenje autonomnog i/ili somatskog dijela perifernog živčanog sustava. Klinički se može klasificirati u tri skupine, a to su: dijabetička polineuropatija koja je i najčešća, fokalne i multifokalne neuropatije u koje spadaju proksimalna dijabetička neuropatija, kompresivne neuropatije, neuropatije moždanih živaca i trunkalna radikuloneuropatija te autonomna neuropatija. U slučajevima dijabetičke polineuropatije dolazi do karakterističnog simetričnog oštećenja neurona perifernih živaca dominantno distalno, a kasnije se tegobe sa napretkom bolesti šire proksimalno. Patološkim promjenama značajnije su zahvaćena osjetna nego motorna živčana vlakna te se ona javlja u oba tipa šećerne bolesti. Kod dijabetičke polineuropatije najčešće se u početku javlja aksonalni poremećaj nakon kojeg slijede demijelinizacijska oštećenja, koja posljedično uzrokuju usporenje

provodnosti živaca. Pacijenti se liječnicima obiteljske medicine najčešće žale na neugodne senzacije poput utrnuća, obamrlosti, hladnoće, žarenja, bockanja i probadajućih bolova koji su najizraženiji noću i u mirovanju. Kod posjeta pacijenta liječniku, obaveznim kliničkim pregledom se može naći simetrično oštećenje osjeta koje je najizraženije na distalnim segmentima nogu, a oštećenja živaca se mogu dokazati uporabom EMNG-a. Također, dolazi do postupnog slabljenja, i u konačnici gubitka miotatskih refleksa te hipotrofije malih mišića stopala i potkoljenica. U liječenju bolne periferne dijabetičke neuropatije najvažnija je regulacija glikemije, dakle liječenje osnovne bolesti, a zatim simptomatska terapija odnosno liječenje neuropatske boli farmakološkim (adjuvantni analgetici) i nefarmakološkim postupcima (1, 9, 10).

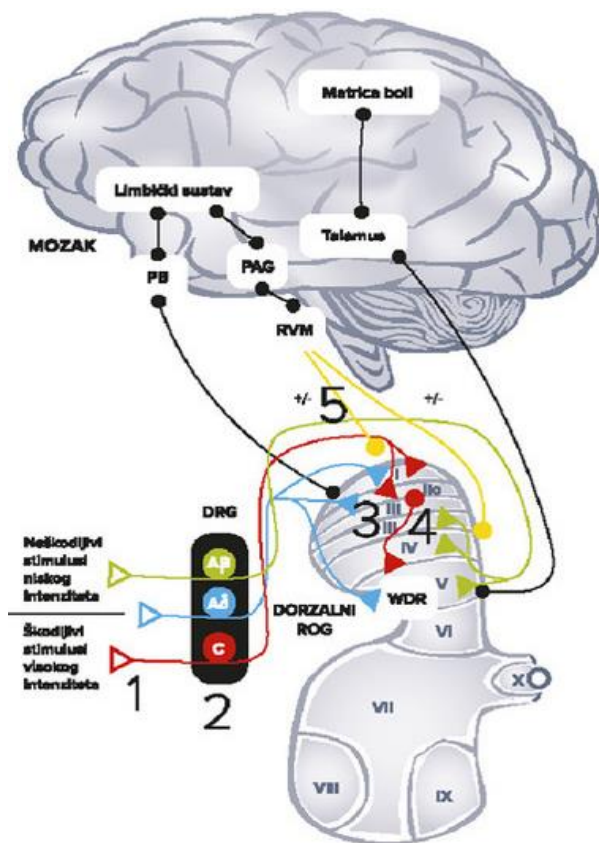
### 1.3.2. Kompresivna radikulopatija

Jedan od najčešćih uzroka neuropatske boli s kojim se liječnici obiteljske medicine susreću je kompresivna radikulopatija. Taj se pojam odnosi na oštećenja uzrokovana kompresijom spinalnog korijena. Oštećenje spinalnih korijena slično je oštećenjima perifernih živaca, samo je distribucija oštećenja različita tako da poremećaji zahvaćaju cijelo inervacijsko područje komprimiranog spinalnog korijena. To se područje naziva dermatom. Osjetni se poremećaji najčešće manifestiraju bolom ili parestezijama, ali i hipoestezijom ili čak anestezijom u inervacijskom području spinalnog korijena. S druge strane, oštećenja prednjeg motoričkog korijena mogu dovesti do motoričkih ispada. U ordinacijama obiteljske medicine najčešće su radikulopatije uzrokovane prolapsom diska u lumbalnoj kralježnici pa govorimo o lumbosakralnoj radikulopatiji. Posljedično se javlja jaka bol lancinirajućeg karaktera koja se širi u nogu, može biti paroksizmalna ili kontinuirana, a uobičajeno je i antalglično

držanje donjih udova. U najvećem broju slučajeva zahvaćen je peti lumbalni korijen (L5) gdje se kod bolesnika karakteristično može vidjeti peronealni („pijetlov“) hod i otežani hod na peti. Od osjetnih poremećaja u početku su prisutne parestezije duž vanjske strane noge, preko dorzuma stopala sve do palca, da bi se kasnije razvila periferna neuropatska bol koja je jača noću i ne smanjuje se nakon primjene paracetamola ili nesteroidnih protuupalnih lijekova. Sljedeći najčešće zahvaćen korijen je S1, a njegova se kompresija klinički očituje otežanim hodom na prstima te se u bolesnika nalazi pozitivan Lasegueov znak. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničkog pregleda, MSCT-a i EMNG-a, a liječenje je kirurško (1,16,17).

#### **1.4. Patofiziologija neuropatske boli**

Patofiziološki mehanizmi nastanka neuropatske boli su još i danas predmet brojnih istraživanja radi svoje kompleksnosti. Ipak, u posljednja tri desetljeća postignut je velik napredak u njihovom razumijevanju prvenstveno zahvaljujući razvoju molekularne biologije te pokusima na animalnim modelima. Postoje četiri različita teorijska modela mehanizama nastanka neuropatske boli koji se kod pacijenata mogu međusobno ispreplitati kao što je prikazano na slici, a to su: periferna senzitivacija, ektopična neuronska izbijanja, centralna senzitivacija i reorganizacija te descendenta dezinhibicija (Slika 2) (6).



### PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI NEUROPATSKE BOLI

1. Periferna senzitivacija
2. Ektopična izbijanja
3. Reorganizacija Aβ-vlakana
4. Centralna senzitivacija
5. Centralna dezinhibicija

**Slika 2. Patofiziološki mehanizmi neuropatske boli**

Preuzeto iz literaturnog izvora 6.

Periferna senzitivacija se odnosi na pojavu kad nociceptori, receptori koji reagiraju na štetne podražaje, postanu preosjetljivi, odnosno kada im se snizi prag podražaja koji je potreban da bi došlo do stvaranja akcijskih potencijala koji prenose informaciju o boli. Uzrok tome su oštećena C-vlakna na čijim živčanim završecima dolazi do povećanog otpuštanja neuropeptida što ima za posljedicu senzitivaciju nociceptora (12,18).

Ektopična neuronska izbijanja jedan su od najvažnijih mehanizama nastanka neuropatske boli, a zasnivaju se na prevelikoj podražljivosti natrijskih kanalića koji se nalaze uklopljeni u membranu živčanih stanica. Naime, kao posljedica oštećenja živčanog vlakna dolazi do povećanja broja natrijskih kanalića koji su prepodražljivi zbog čega dolazi do izbijanja akcijskih potencijala na minimalan ili nikakav podražaj (13).

Centralna senzitivacija i reorganizacija podrazumijeva mehanizam nastanka neuropatske boli zbog različitih patoloških promjena u stražnjim rogovima kraljezničke moždine ili višim razinama CNS-a. Iako je ovaj mehanizam i danas dosta neistražen, smatra se da najveću ulogu ovdje imaju NMDA receptori te patološka reorganizacija u području stražnjih rogova kraljezničke moždine (15,18).

Descendentna dezinhibicija se odnosi na nedostatnu endogenu inhibiciju nociceptivnog prijenosa. Na razini stražnjih rogova kraljezničke moždine djeluju serotoninergički i noradrenergički antinocicepcijski sustavi koji interagiraju s GABA-ergičnim i opioidnim interneuronima. S obzirom da se na svaki od navedenih sustava može farmakološki djelovati, to čini osnovu za terapiju neuropatske boli (11,12,14).

## **1.5. Podjela neuropatske boli**

Neuropatska bol se može podijeliti na središnju i perifernu ovisno o tome je li došlo do oštećenja središnjeg ili perifernog živčanog sustava. Središnja neuropatska bol nastaje pri oštećenjima različitih razina kraljezničke moždine, moždanog debla, talamusa ili njegovih projekcija prema moždanoj kori. Nasuprot tome, oštećenja moždane kore i bijele tvari ne karakterizira bol, već dolazi do pojave hipalgezije što

podrazumijeva smanjenu osjetljivost na bol. Periferna neuropatska bol se još naziva i somatskom, a nastaje u različitim stanjima koja zahvaćaju pojedine periferne živce ili više njih. Ona se prema proširenosti, lokalizaciji i obrascu oštećenja perifernog živca dijeli u nekoliko skupina, kao što su: mononeuropatija kad je zahvaćen jedan živac, multifokalna neuropatija kad patološki proces zahvaća više perifernih živaca na različitim područjima, fokalna neuropatija kad je oštećen jedan živac na jednom mjestu te polineuropatija kada je simetrično zahvaćeno više perifernih živaca. Te se pak neuropatije dijele dalje ovisno o tome jesu li selektivno zahvaćena osjetna, motorička ili autonomna živčana vlakna, međutim, u kliničkoj praksi najčešće se radi o senzomotoričkoj neuropatiji. Nadalje, ukoliko je zahvaćena ovojnica živca, periferne se neuropatije dijele na demijelinizacijske, a ako je zahvaćen akson na aksonalne. Prema trajanju neuropatska se bol može podijeliti na akutnu, subakutnu i kroničnu (19, 20).

## **1.6. Simptomi i klinički znakovi neuropatske boli**

Neuropatska bol može biti spontana bol koja nastaje bez podražaja ili evocirana bol koja je uzrokovana senzornom ili mehaničkom preosjetljivošću, a bolesnici je doživljavaju poput žarenja, uboda igle ili lancinirajuće boli. Karakteristično je da je ona jača noću i u mirovanju te remeti spavanje, umanjuje radnu energiju i narušava cjelokupnu kvalitetu života. Zbog patnje bolesnika javljaju se reaktivna tjeskoba i depresija, svojstvene kroničnoj neuropatskoj boli (neuropatska bol koja traje dulje od 3 mjeseca). Kod bolesnika uvijek postoji područje abnormalnog osjeta i on osjeća najjaču bol u području senzornog deficita. U neuropatskoj boli javlja se mnogo senzornih simptoma, stoga je njeno glavno obilježje prisutnost parestezija, osjetnih doživljaja bez odgovarajućih vanjskih ili unutarnjih podražaja. Također, tipični klinički



znakovi neuropatske boli jesu alodinja i hiperalgezija. Alodinja 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. Iako svi navedeni simptomi i klinički znakovi ne moraju biti izraženi kod svakog bolesnika i nisu apsolutni dijagnostički pokazatelji, u njihovom prisustvu velika je vjerojatnost dijagnoze neuropatske boli (21-23).

### **1.7. Dijagnostika neuropatske boli**

U dijagnozi neuropatske boli, kao i kod većine drugih bolesti i stanja, na početku je važno detaljno ispitivanje anamneze i kliničkog statusa, osobito neurološkog statusa. Temeljna pretraga u neurofiziološkoj evaluaciji funkcije perifernih živaca jest elektromioneurografija (EMNG). Njome se evaluira funkcija debelih mijeliniziranih vlakana te je moguće utvrditi radi li se primarno o aksonalnoj ili demijelinizacijskoj leziji. Pri EMNG-u električno se podražuje periferni živac, što izaziva akcijski potencijal. Usporenje brzine provodljivosti živca upućuje na demijelinizaciju, dok smanjenje visine amplitude evociranog akcijskog potencijala upućuje na aksonalnu leziju. Međutim, budući da debela mijelinizirana vlakna čine svega 25 % živčanih vlakana perifernog živca, kako bi analiza funkcije većine tipova neurona perifernog živca bila potpuna, potrebno je učiniti i kvantitativno senzorno testiranje (engl. *Quantitative Sensory Testing, QST*) i analizu simpatičnog kožnog odgovora radi procjene funkcije tankih nemijeliniziranih vlakana. Kvantitativno senzorno testiranje temelji se na analizi bolesnikovog subjektivnog doživljaja standardiziranih i kvantificiranih podražaja različitih vrsta osjeta, stoga se ovdje ubraja termotest i vibrometrija. Simpatički kožni odgovor (engl. *Sympathetic Skin Response, SSR*) mjeri promjenu električnog

potencijala kože, a koristi se za procjenu autonomnih disfunkcija kod ozljede leđne moždine, moždanog udara itd. Uz sve navedeno, preporučuje se i upotreba validiranih upitnika za detekciju neuropatske boli kao što su LANSS (engl. *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*), DN4 (engl. *Douleur Neuropathique 4*), painDETECT (Slika 3) i NPS (engl. *Neuropathic Pain Scale*) (12, 24-28).

The image shows the painDETECT questionnaire, which is used to assess neuropathic pain. It consists of two main parts: a questionnaire and a result interpretation section.

**UPITNIK O BOLI (Questionnaire):**

- Header:** painDETECT logo, "UPITNIK O BOLI", and "Vrednovanje rezultata upitnika o boli".
- Form Fields:** Datum, Bolesnik, Prezime, Ime.
- Scale 1:** "Kako bi ocijenili Vašu bol sada, u ovom trenutku?" (0-10 scale, 0=bez boli, 10=najjača bol).
- Scale 2:** "Koliko jaka je bila najjača bol u zadnja 4 tjedna?" (0-10 scale, 0=bez boli, 10=najjača bol).
- Scale 3:** "Koliko je prosječno bila jaka bol u zadnja 4 tjedna?" (0-10 scale, 0=bez boli, 10=najjača bol).
- Scale 4:** "Označite sliku koja najbolje opisuje prirodu Vaše boli:" with four options:
  - Trajna bol s blagim oscilacijama (checkbox)
  - Trajna bol s bolnim napadajima (checkbox)
  - Bolni napadaji bez prisutne boli između napadaja (checkbox)
  - Bolni napadaji uz prisutnu bol između napadaja (checkbox)
- Scale 5:** "Širi li se Vaša bol u druga područja tijela?" (da/ne) and "Ukoliko da, molimo označite strelicom smjer kuda se bol širi." (with human figure).
- Scale 6:** "Patite li u označenim područjima od osjećaja pečenja (žarenja)?" (5-point scale: nikada, jedva primjetno, blago, srednje, jako, vrlo jako).
- Scale 7:** "Imate li u području boli osjećaj trnaca ili bockanja (poput mravinjanja, peckanja struje)?" (5-point scale).
- Scale 8:** "Je li lagani dodir ovog područja (npr. odjećom, pokrivačem) bolan?" (5-point scale).
- Scale 9:** "Imate li u području boli iznenadne bolne napadaje nalik udaru struje?" (5-point scale).
- Scale 10:** "Je li primjena topline ili hladnoće (npr. voda za kupanje) u ovom području ponekad bolna?" (5-point scale).
- Scale 11:** "Patite li od osjećaja utrnulosti u područjima koja ste označili?" (5-point scale).
- Scale 12:** "Izaziva li lagani pritisak ovog područja, npr. prstom, bol?" (5-point scale).
- Scale 13:** "Ispunjava liječnik" (checkbox).
- Scale 14:** "Ukupani zbroj bodova" (0-35 scale).

**Vrednovanje rezultata upitnika o boli (Result Interpretation):**

- Header:** painDETECT logo, "Vrednovanje rezultata upitnika o boli".
- Form Fields:** Datum, Bolesnik, Prezime, Ime.
- Scale 15:** "Molimo prenesite ukupni zbroj bodova iz upitnika o boli: Ukupani zbroj" (0-35 scale).
- Scale 16:** "Molimo zbrojite sljedeće brojeve, već prema označenom obrascu prirode i širenja boli. Izračunajte konačni zbroj:"
  - Trajna bol s blagim oscilacijama: 0
  - Trajna bol s bolnim napadajima: -1 (ukoliko je označeno, ili)
  - Bolni napadaji bez prisutne boli između napadaja: +1 (ukoliko je označeno, ili)
  - Bolni napadaji uz prisutnu bol između napadaja: +1 (ukoliko je označeno)
  - Bol koja se širi: +2 (ukoliko je prisutna)
- Scale 17:** "Konačni zbroj bodova" (0-35 scale).
- Scale 18:** "Rezultat probira na prisutnost komponente neuropatske boli" (negativno, nejasno, pozitivno).
- Scale 19:** "Komponenta neuropatske boli vjerojatno nije prisutna (< 15%)", "Rezultat je neodređen, međutim komponenta neuropatske boli može biti prisutna", "Komponenta neuropatske boli je vjerojatna (> 90%)".
- Scale 20:** "Ovaj upitnik nije zamjena za liječnički pregled! On služi samo kao probir na prisutnost komponente neuropatske boli." (DFNS logo).

Slika 3. painDETECT

Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru 28.

## **2. LIJEČENJE NEUROPATSKE BOLI**

### **2.1. Farmakološki pristup liječenju neuropatske boli**

Neuropatsku bol vrlo je teško liječiti zbog heterogenosti njezine etiologije, simptoma i temeljnih patofizioloških mehanizama koji su u podlozi njenog nastanka. Pacijenti sa sličnim stanjem i simptomima bolesti često različito reagiraju na isti tip liječenja, a učestala prisutnost anksioznosti, depresije i lošeg sna u bolesnika s kroničnom neuropatskom boli dodatno otežava pronalazak odgovarajućeg liječenja i negativno utječe na kvalitetu života. Optimalno liječenje kronične neuropatske boli zahtijeva iscrpnu evaluaciju te multidisciplinarni pristup. U liječenju neuropatske boli farmakoterapija je „zlatni standard“. Osnovni je cilj farmakoterapije uspostavljanje nociceptivne homeostaze koja se postiže različitim grupama lijekova, a sukladno mogućim patofiziološkim mehanizmima. Različiti mehanizmi djelovanja farmakoterapije uključuju: redukciju periferne ekscitacije, redukciju presinaptičkog otpuštanja neurotransmitora, redukciju postsinaptičke ekscitacije i pojačanje descendente inhibicije.

Hrvatsko društvo za liječenje boli (HDLB), rukovodeći se preporukama Europske federacije neuroloških društava (EFNS), prihvatilo je smjernice EFNS-a za farmakološko liječenje neuropatske boli. Prema tim smjernicama, lijekovi prvog izbora za liječenje neuropatske boli uključuju antiepileptike (gabapentin, pregabalin), tricikličke antidepresive (amitriptilin) i selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) (duloksetin, venlafaksin). Druga linija liječenja uključuje opioide. Glavni lijekovi za liječenje neuropatske boli i njihovi prevladavajući mehanizmi djelovanja prikazani su u tablici (Tablica 1) (1, 12, 29-31).

**Tablica 1. Prevladavajući mehanizam djelovanja glavnih lijekova u liječenju neuropatske boli**

LIJEK	PREVLADAVAJUĆI MEHANIZAM DJELOVANJA
Amitriptilin	TCA (triciklički antidepresiv), uravnotežuje inhibiciju ponovnog unosa monoamina serotonin i noradrenalina
Klomipramin	TCA, uravnotežuje inhibiciju ponovnog unosa monoamina
Imipramin	TCA, uravnotežuje inhibiciju ponovnog unosa monoamina
Dezipramin	TCA, inhibira ponovni unos noradrenalina
Duloksetin	SNRI (selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina i serotonin)
Venlafaksin	SNRI (selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina i serotonin)
Karbamazepin	Blokira natrijeve ionske kanale
Okskarbazepin	Blokira natrijeve i kalcijeve ionske kanale
Lamotrigin	Inhibira natrijeve ionske kanale i tako smanjuje oslobađanje presinaptičkih neurotransmitora
Valproat	Povećava razinu GABA-e u mozgu i pojačava odgovor posredovan GABA-om
Topiramant	Blokira natrijeve ionske kanale i inhibira otpuštanje glutamata djelovanjem na aktivnost AMPA receptora
Gabapentin i pregabalin	Vežu se na $\alpha 2\delta$ podjedinicu presinaptičkih, na električni napon osjetljivih, kalcijevih ionskih kanala i posljedično inhibiraju otpuštanje presinaptičkih neurotransmitora
Tramadol	Agonist $\mu$ -opioidnih receptora i inhibitor ponovnog unosa monoamina
Oksikodon	Agonist $\mu$ -opioidnih receptora
Tapentadol	Agonist $\mu$ -opioidnih receptora i inhibitor ponovne pohrane noradrenalina
Memantin	Antagonist NMDA receptora
Nortriptilin	Inhibira ponovni unos noradrenalina
Kapsaicin (topikalni)	Depolarizira membrane neurona putem vaniloidnih receptora tipa 1, početno stimulira, a zatim blokira živčana vlakna
Lidokain (topikalni)	Blokira periferne natrijeve ionske kanale, a time i ektopično izbijanje

Preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru 30.

Prilikom izbora prvog lijeka u liječenju neuropatske boli potrebno je uzeti u obzir njegovu učinkovitost i sigurnost te komorbiditet i kvalitetu života bolesnika, ali i etiologiju i pretpostavljeni mehanizam nastanka neuropatske boli. Kombinirana terapija može se primijeniti u slučajevima kada se monoterapija pokaže neučinkovitom, a trebali bi se kombinirati lijekovi s međusobno dopunjujućim mehanizmima djelovanja (32, 33).

#### 2.1.1. Antidepresivi

Antidepresivi su najbolje istraženi adjuvantni, odnosno pomoćni analgetici. Koriste se u liječenju brojnih kroničnih bolnih sindroma uključujući neke oblike glavobolja, kroničnu malignu i nemalignu bol, fibromialgiju i bol kod artritisa te u konačnici, neuropatsku bol. Prema nekim istraživanjima oni su najučinkovitiji lijekovi za liječenje neuropatske boli i odobreni su od strane Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Dvije glavne skupine antidepresiva koje se primjenjuju jesu triciklički antidepresivi (TCA) i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) (34).

##### 2.1.1.1. Triciklički antidepresivi

Triciklički antidepresivi su neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina (serotonina i noradrenalina), čime povećavaju njihovu koncentraciju u sinapsama, a učinak postižu kompetitivnim vezanjem za transportne proteine na živčanim

završecima. Najveće su prednosti tricikličkih antidepresiva njihova niska cijena, doziranje jednom dnevno te blagotvorni učinak na depresiju koja je česti komorbiditet uz neuropatsku bol. Ipak, smatra se da imaju jednaki analgetski učinak kako na depresivne, tako i na nedeprativne bolesnike s neuropatskom boli. Najveći nedostatak im je povećani rizik od razvoja antikolinergičkih nuspojava kao što su suha usta, opstipacija i retencija urina. Najpoznatiji predstavnik ove skupine je amitriptilin (35,36).

Amitriptilin je snažan inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina u presinaptičke živčane završetke, antagonist  $\alpha$ 1-adrenergičkih receptora, muskarinskih i histaminskih H1-receptora, zbog čega uzrokuje antikolinergičke učinke i sedaciju. Indiciran je za liječenje depresije, noćnog mokrenja u krevet u djece u dobi iznad 6 godina, profilaksu kronične tenzijske glavobolje i migrene u odraslih te za liječenje neuropatske boli u odraslih. Preporučena početna doza za liječenje neuropatske boli iznosi 10 - 25 mg navečer te se doza postupno povećava do max. 75 mg kroz 6-8 tjedana. Ukoliko je amitriptilin učinkovit, ali previše sedativan, može se zamijeniti s nortriptilinom u istoj dozi te nastaviti s terapijom. Od nuspojava, osim navedenih može uzrokovati ortostatsku hipotenziju, kardiovaskularne komplikacije i debljanje. Kontraindiciran je kod pacijenata koji uzimaju lijekove iz skupine inhibitora monoaminoksidaze (MAO inhibitori), ako se oporavljaju od infarkta miokarda, ako imaju poremećaj srčanog ritma, srčani blok ili koronarnu bolest ili tešku bolest jetre. S obzirom da većina starijih pacijenata boluje od navedenih bolesti i stanja, amitriptilin danas nije lijek prvog izbora za liječenje neuropatske boli (37).

### 2.1.1.2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) jesu novija generacija lijekova od tricikličkih antidepresiva. U današnje se vrijeme oni češće propisuju za liječenje neuropatske boli jer, u odnosu na tricikličke antidepresive, imaju minimalni muskarinski, histaminski i adrenergički učinak. Najpoznatiji i najčešće propisivani predstavnik ove skupine je duloksetin (38).

Duloksetin je kombinirani inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, slabi inhibitor ponovne pohrane dopamina, a ne pokazuje značajan afinitet za histaminske, dopaminske, kolinergičke ni adrenergičke receptore. Smatra se da je inhibitorno djelovanje duloksetina na bol rezultat potenciranja descendnih putova koji inhibiraju bol u središnjem živčanom sustavu. Prema smjernicama Američkog udruženja za dijabetes (engl. *American Diabetes Association, ADA*), duloksetin je jedan od lijekova prvog izbora za liječenje bolne dijabetičke periferne neuropatije (39). Osim toga, indiciran je za liječenje velikog depresivnog poremećaja i generaliziranog anksioznog poremećaja. Početna doza i preporučena dnevna doza održavanja prilikom liječenja bolne periferne dijabetičke neuropatije je 60 mg jednom dnevno, a nakon 2 mjeseca liječenja potrebno je ocijeniti terapijski odgovor. Učinkovitost lijeka potrebno je redovito ocjenjivati svaka 3 mjeseca. Neke od najčešćih nuspojava su probavne smetnje poput smanjenog apetita i hiperglikemije (posebno kod osoba sa šećernom bolesti), nesanica, agitacija, smanjen libido, omaglica, letargija, zamućenje vida, tinitus, palpitacije, tahikardija, povišen krvni tlak, crvenilo uz osjećaj vrućine, periferna hladnoća, ortostatska hipotenzija, bol u trbuhu, proljev ili konstipacija, suha usta, pojačano znojenje, osip, itd. Kontraindiciran je u istodobnoj primjeni sa neselektivnim, ireverzibilnim inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI), u pacijenata s

oštećenjem jetre, teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) i nekontroliranom hipertenzijom (40).

### 2.1.2. Antiepileptici

Antiepileptici se također, uz antidepresive, koriste u liječenju kronične neuropatske boli. Analgetski učinak im se zasniva na kočenju prijenosa živčanih podražaja kroz natrijske i kalcijске ionske kanale na membranama živčanih vlakana i stanica u središnjem i perifernom živčanom sustavu. Nadalje, neki antikonvulzivi kao što je gabapentin podižu i razinu inhibirajućeg neurotransmitora GABA-e. Najpoznatiji predstavnik ove skupine lijekova, uz duloksetin, odobren kao prva linija liječenja periferne dijabetičke neuropatije od strane Američkog udruženja za dijabetes (ADA) zove se pregabalin (41).

Pregabalin je strukturni analog GABA-e, a veže se na pomoćnu  $\alpha 2\delta$  podjedinicu presinaptičkih, o naponu ovisnih, kalcijevih ionskih kanala u središnjem živčanom sustavu (42). Indiciran je za liječenje periferne i centralne neuropatske boli, epilepsije i generaliziranog anksioznog poremećaja. Liječenje neuropatske boli može se započeti dozom od 150 mg na dan, podijeljenom u dvije ili tri doze. Ovisno o odgovoru i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, doza se nakon razdoblja od 3 do 7 dana može povećati na 300 mg na dan te, po potrebi, nakon dodatnih 7 dana na maksimalnu dozu od 600 mg dnevno. Neke od najčešće zabilježenih nuspojava ovog lijeka su glavobolja, omamljenost i omaglica koje mogu uzrokovati češće padove u starijih bolesnika, poremećaj pažnje, pojačan tek, porast tjelesne težine, suha usta, zatvor, povraćanje, vjetrovi, proljev, mučnina, zamagljen vid, dvoslike, grlobolja, grčevi u



mišićima, poteškoće s erekcijom i dr. U slučaju pojave bilo koje od navedenih nuspojava, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka i odmah potražiti liječničku pomoć (43,44).

### 2.1.3. Opioidni analgetici

U nekoliko visokokvalitetnih randomiziranih kliničkih studija utvrđeno je da su opioidni analgetici učinkoviti u liječenju bolesnika s različitim vrstama neuropatske boli. Međutim, prema EFNS smjernicama, oni se koriste kao druga linija terapije i preporučuju se samo onim pacijentima koji nisu odgovorili na lijekove prvog izbora. Razlozi tome jesu nemogućnost njihove dugotrajne primjene i češće izazivanje nuspojava. Također, ne može se zanemariti povećani rizik od zloupotrebe opioida i razvoja ovisnosti u bolesnika koji pate od kronične neuropatske boli (45). Iz ove skupine lijekova najčešće se primjenjuju tramadol i tapentadol.

Tramadol i tapentadol su opioidni analgetici centralnog djelovanja koji svoje analgetsko djelovanje ostvaruju dvojnim mehanizmom, agonističkim djelovanjem na opioidne receptore te inhibicijom ponovnog unosa noradrenalina i serotonina. Tramadol je slabi, neselektivni čisti agonist  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  opioidnih receptora s većim afinitetom prema  $\mu$  receptorima, antagonist je NMDA receptora te agonist TRPV1 receptora (kapsaicinski receptor ili vaniloidni receptor tipa 1). S druge strane, tapentadol ima veći afinitet za noradrenalinski receptor zbog čega ima značajniji inhibicijski učinak na ponovnu pohranu noradrenalina, a slabiji afinitet za  $\mu$ -opioidne receptore (42). Indicirani su za liječenje srednje jake do jake boli. Doziranje je potrebno prilagoditi intenzitetu bolova i individualnoj osjetljivosti bolesnika. U načelu, treba se odabrati najniža djelotvorna doza. Maksimalna dnevna doza tramadola iznosi 400 mg,

a tapentadola 600 mg i ne smiju se prekoračiti bez izričite napomene liječnika. Najčešće prijavljene nuspojave ovih lijekova su u probavnom i središnjem živčanom sustavu te uključuju mučninu, povraćanje, omaglicu, somnolenciju i glavobolju, a mogu uzrokovati i anksioznost, poremećaje spavanja, iscrpljenost, suha usta, hiperhidrozu itd. Ne smiju se uzimati zajedno s MAO-inhibitorima, alkoholom, tabletama za spavanje i drugim lijekovima koji djeluju depresorno na središnji živčani sustav. Tramadol također ne bi trebali uzimati bolesnici koji boluju od epilepsije jer on može inducirati konvulzije i povećati potencijal izazivanja konvulzija selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i drugih lijekova koji snižavaju prag za izazivanje konvulzija. Tapentadol pak ne smiju uzimati bolesnici koji imaju paralizu crijeva ili astmu i dišu opasno sporo i plitko. Ne postoji dovoljno dokaza o sigurnosti ovih lijekova tijekom trudnoće u ljudi, stoga se oni ne smiju primjenjivati u trudnica (46 - 49).

## **2.2. Nefarmakološki pristup liječenju neuropatske boli**

Kronična neuropatska bol može dovesti do razvoja depresije, anksioznosti, smanjene produktivnosti, društvenog funkcioniranja i u konačnici do opadanja kvalitete života. Stoga su kombinacije farmakoterapije i nefarmakoloških procedura najbolji model u planiranju individualne strategije liječenja bolesnika s kroničnom neuropatskom boli. Ovdje je važno spomenuti i redovitu kineziterapiju koja znatno pridonosi poboljšanju funkcionalnog stanja bolesnika. Psihoterapijska je potpora također vrlo važna u liječenju kronične neuropatske boli zbog anksioznosti i depresije koje ju često prate.

U svakodnevnom liječenju neuropatske boli, komplementarne metode liječenja postale su dio uobičajene kliničke prakse. Na taj se način znatno smanjila potrošnja analgetika, a i neželjene nuspojave. Nefarmakološkim se postupcima aktivira sustav endogene modulacije boli, a mogu se podijeliti na invazivne i neinvazivne. Najraširenije i najčešće upotrebljavane nefarmakološke stimulirajuće tehnike u liječenju neuropatske boli su transkutana električna stimulacija živaca (TENS), akupunktura, magnetoterapija s netermičkim učinkom i laser (50-52).

Transkutana električna stimulacija živaca (TENS) je najčešće primjenjivana nefarmakološka metoda u liječenju neuropatske boli. To je jednostavna, neinvazivna i lako primjenjiva metoda. Odnosi se na terapijsku primjenu transkutane električne stimulacije i prvenstveno se koristi za kontrolu boli u širokom rasponu stanja akutne i kronične boli. Dakle, aplicira se struja putem elektroda na određene segmentne kože koja stimulira živčane završetke u koži te time blokira signale boli prije no što dođu u mozak. Teorija koja objašnjava analgetski učinak TENS-a otkrivena je još 1965. godine, a poznata je pod nazivom „*the gate control theory*“. Stimulacija velikih mijeliziranih vlakana ( $A\beta$ ) zatvara ulaz primarnim nociceptivnim (C) vlaknima te se na taj način, s jedne strane, izaziva presinaptička inhibicija, a s druge strane otpuštanje endorfina koji djeluje kao prirodni analgetik u tijelu. S obzirom na intenzitet i frekvenciju razlikuju se konvencionalni, pulsni i TENS sličan akupunkturi. Komplikacije TENS-a koje se mogu razviti su sinkopa i laringospazam (53,54).

Akupunktura također pripada komplementarnim metodama u liječenju neuropatske boli i ima važnu ulogu u kontroli boli, prevenciji i funkcionalnom poboljšanju. Kod nas se prakticira tzv. europska, zapadna varijanta akupunktura koja je prihvaćena od strane Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) 1979. godine. Sastoji se u ubadanju igala u određene osjetne točke na tijelu, a smatra se da njen mehanizam

djelovanja počiva na podizanju praga za bol, pojačanju descendente inhibicije i oslobađanju endogenih opioda. Liječenje akupunkturuom je veoma sigurna i efikasna metoda, a komplikacije su, zahvaljujući upotrebi jednokratnih iglica, izuzetno rijetke. Ipak, neke od mogućih komplikacija uključuju krvarenja, stvaranje hematoma, punkciju organa, pojavu infekcije, pneumotoraks itd. U liječenju kronične boli se ona provodi svaki drugi dan, deset tretmana u slijedu, a trajanje jednog tretmana iznosi 20-25 minuta. Ukoliko dođe do pogoršanja boli, potrebno je skratiti vrijeme stimulacije te koristiti manje iglice (55,56).

Magnetoterapija u liječenju neuropatske boli odnosi se na korištenje magnetnog polja s netermičkim učinkom, a ti se učinci očituju u djelovanju na vegetativni i središnji živčani sustav te na žlijezde s unutrašnjim izlučivanjem. Ukratko, primjena magnetnog polja dovodi do normalizacije razlike električnog potencijala i poboljšanja ionske dinamike na površinama stanica, a to rezultira boljom potrošnjom kisika te stvaranjem ATP-a. To je posebno važno za tkiva koja se opskrbljuju difuzijom kao što je npr. intervertebralni disk. Magnetoterapijom povećava se protok krvi u kapilarama, odstranjuje se mliječna kiselina i drugi upalni produkti iz tkiva što smanjuje bol i upalu. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je izdala preporuke za liječenje magnetoterapijom 2006. godine (12).

Primjena lasera male snage u liječenju akutne i kronične boli poznata je unatrag 30 godina. Lasersko svjetlo, kao elektromagnetska energija, u stanici se najprije pretvara u kemijsku energiju (ATP), a potom i u električnu. To u živčanoj stanici rezultira hiperpolarizacijom membrane, provođenjem podražaja, inaktiviranjem podražaja i smanjenjem osjeta boli. Za kroničnu bol povoljna je frekvencija od 4 do 60 Hz (57).

Osim navedenih neinvazivnih nefarmakoloških postupaka, u liječenju neuropatske boli mogu se primijeniti i invazivne metode električne stimulacije SŽS-a. One se izvode samo u bolesnika u kojih su prethodno iscrpljene sve mogućnosti medikamentne terapije, a pretpostavljeni mehanizam djelovanja im počiva na stimulaciji descendnog antinociceptivnog sustava. Ovdje se ubrajaju stimulacija kralježničke moždine, duboka moždana stimulacija te stimulacija senzomotoričkog korteksa. U invazivne metode spadaju i kirurški postupci u liječenju boli koji uzrokuju trajno oštećenje živčanog tkiva te se primjenjuju samo kao posljednja mogućnost oslobađanja od neizdrživih boli. Temelje se na presijecanju puteva kojima se bolni podražaj širi i uključuju rizotomiju, neurolizu živčanih vlakana pomoću neuroolitika (alkohola ili fenola), kordotomiju i talamotomiju (58-61).

### **2.3. Prevencija i liječenje neuropatske boli u ordinaciji obiteljske medicine**

Liječnik obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj djeluje na primarnoj razini zdravstvene zaštite te osigurava dostupnost zdravstvene skrbi bolesnicima kao zdravstveni djelatnik prvog kontakta unutar zdravstvenog sustava. Također, njegova mu dostupnost te kontinuitet skrbi omogućuju da najčešće viđa i najbolje poznaje pacijente u skrbi, uključujući njegovu obiteljsku, socijalnu i ekonomsku situaciju. Stoga pacijenti često iskazuju veliko povjerenje u obiteljskog liječnika, pri čemu odnos temeljen na povjerenju liječnika i pacijenta predstavlja prvi i ključan korak prema uspješnom liječenju i optimalnim ishodima skrbi. Sve navedeno obiteljskog liječnika čini zdravstvenim djelatnikom odgovornim za liječenje brojnih bolesti i stanja u pacijenata na primarnoj razini zdravstvene zaštite, uključujući neuropatsku bol.

U ordinacijama obiteljske medicine daleko najčešći uzrok nastanka neuropatske boli u pacijenata jest šećerna bolest. Smatra se da čak 40 % pacijenata s šećernom bolešću ima neki oblik neuropatije, a najčešća je periferna polineuropatija. Prvi i najvažniji korak je prevencija razvoja dijabetičke neuropatije, a to se postiže kontrolom glikemije i promjenom životnih navika (62). U tome obiteljski liječnik igra važnu ulogu, njegov zadatak je da pacijentu objasni važnost promjene prehrambenih navika i povećanja tjelesne aktivnosti. Budući da se najčešće radi o starijim bolesnicima, potrebno je to objasniti na jednostavan način, dati im primjere i upozoriti ih da oni možda neće odmah uočiti rezultate, no dugoročno takav način života ima blagotvoran učinak na bolest. Liječnik treba pronaći način da motivira svoje pacijente i biti im podrška.

Ukoliko su se simptomi dijabetičke neuropatije već razvili, važno ih je što ranije prepoznati i postaviti dijagnozu. Potrebno je uzeti detaljnu anamnezu pri čemu, ukoliko pacijent navodi da je bol najjača u mirovanju i noću te ga ponekad probudi iz sna, liječniku takav iskaz govori da se gotovo sigurno radi o neuropatskoj boli. Također, svim pacijentima koji boluju od šećerne bolesti, obavezno je tijekom kliničkog pregleda pregledati stopala i potkoljenice te ispitati osjet. Ukoliko postoji sumnja na dijabetičku neuropatiju, liječnik šalje bolesnika na elektromioneurografiju (EMNG) kojom se ona potvrđuje.

Postoji više smjernica za liječenje dijabetičke neuropatije i neuropatske boli općenito, uključujući *International Association for the Study of Pain (IASP)*, *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* i *Canadian Pain Society (CPS)* (63). U svima se kao prva linija liječenja koriste SNRI (duloksetin, venlafaksin) i antiepileptici (pregabalin, gabapentin). Među njima prednost ima pregabalin, zbog provedenih brojnih kliničkih istraživanja i

pozitivnih rezultata te zbog prihvatljivije farmakokinetike u odnosu na gabapentin (64). Triciklički antidepresivi (amitriptilin) također su jednako učinkoviti, no imaju brojne kontraindikacije, a kod starijih pacijenata češće izazivaju različite nuspojave stoga se ne ubrajaju u lijekove prvog izbora. Kao druga linija liječenja primjenjuje se tramadol, a ukoliko on ne djeluje jači opioidi. Ovi lijekovi nisu prvi izbor zbog rizika razvoja ovisnosti, sedacije i zloupotrebe te se uvode u terapiju tek kad prva linija lijekova nije dostatna za ublažavanje boli (45). U konačnici, kao treća linija liječenja ako se ni na koji način ne može postići ublažavanje boli, poseže se za nefarmakološkim metodama i postupcima.

### **3. ZAKLJUČAK**

Neuropatska bol definira se kao kronično bolno stanje koje nastaje kao posljedica ozljede ili disfunkcije nastale u perifernom i/ili središnjem živčanom sustavu. Uzroci nastanka neuropatske boli mogu biti razni: virusne infekcije, mehaničke ozljede, određeni lijekovi, a može nastati i tijekom metaboličkih i autoimunih bolesti. Najčešći oblik neuropatske boli s kojim se susreću liječnici obiteljske medicine zove se dijabetička polineuropatija u bolesnika koji boluju od šećerne bolesti tipa 2. Budući da je incidencija te bolesti u porastu, razumno je očekivati kako će se povećavati i broj bolesnika s razvijenim komplikacijama te bolesti, a time i potreba za njihovom skrbi. U kliničkoj praksi prvi i najvažniji korak je prepoznati neuropatsku bol. Utvrđivanje neuropatske boli i njenog uzroka vodit će ispravnom odabiru odgovarajućeg farmakoterapeutika. Također, bitno je i daljnje brižno praćenje bolesnika s obzirom da je poznato kako kronična neuropatska bol značajno utječe na kvalitetu života bolesnika te sa sobom nosi rizik od razvoja nesаницe, depresije i anksioznosti.

#### **4. ZAHVALE**

Veliku zahvalnost, u prvom redu, dugujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Kseniji Kranjčević na ukazanom povjerenju, uloženom trudu i vremenu te savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Posebnu zahvalnost iskazujem cijeloj svojoj obitelji i prijateljima koji su me uvijek podržavali i bili uz mene. Na kraju, najveću zahvalu i zaslugu dajem svojim roditeljima koji su mi sve ovo omogućili i bez kojih danas ne bih bila to što jesam.



## 5. LITERATURA

1. Brinar V i suradnici. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
2. Jensen TS, Baron R, Haanpää M i sur. A new definition of neuropathic pain. Pain 2011;152:2204–5.
3. Klobučar Ž. Procjena boli, vizualno-analogna skala [slika s interneta]. [pristupljeno 25.3.2023.]. Dostupno na <https://repositorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef:2031>
4. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. Revue Neurol. January - February 2019; 175(1-2): 16-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.09.016>
5. 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.
6. Barada A. Temeljni patofiziološki mehanizmi neuropatske boli [slika s interneta]. 28.1.2014. [pristupljeno 27.3.2023.]. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/127309>
7. International Diabetes Federation (IDF): Diabetes facts and figures 2021. Dostupno na: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html> [pristupljeno 05.04.2023.]
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ): Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab 2022. Izvješće za 2022. godinu. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2023/03/Izvjesce\\_za\\_2022\\_godinu.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2023/03/Izvjesce_za_2022_godinu.pdf) [pristupljeno 05.04.2023.]

9. Fajfarić M. Istraživanja i evaluacija terapije neuropatske boli u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 u javnoj ljekarni. 2020. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:130989> [pristupljeno 05.04.2023.]
10. Barada A, Vučković R.S. Neurološke komplikacije u šećernoj bolesti. *Medix* 2009; 80/81: 158-163.
11. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, patophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807–19. doi: [10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5)
12. Fingler M, Braš M. Neuropatska bol patofiziologija, dijagnostika i liječenje. Osijek: Grafika d.o.o.; 2006.
13. Matzner O, Devor M. Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na<sup>+</sup> channels. *J Neurophysiol* 1994; 72: 349–59. doi: [10.1152/jn.1994.72.1.349](https://doi.org/10.1152/jn.1994.72.1.349)
14. Pasero C. Pathophysiology of neuropathic pain. *Pain Management Nursing* 2004; 5: 3-8.
15. 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.
16. Berry JA, Elia C, Miulli DE, Saini HS. A Review of Lumbar Radiculopathy, Diagnosis, and Treatment. *Cureus* 2019; 11(10): 5934.
17. Fager CA. Identification and management of radiculopathy. *Neurosurg Clin N Am* 1993; 4(1): 1-12.

18. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep* 2017; 21: 28. doi: <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0629-5>
19. Artemiadis AK, Zis P. Neuropathic Pain in Acute and Subacute Neuropathies: A Systematic Review. *Pain Physician* 2018; 21:111-120.
20. Kumar A, Kaur H, Singh A. Neuropathic Pain models caused by damage to central or peripheral nervous system. *Pharmacol Rep* 2018; 70(2): 206-216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.09.009>
21. Chen H, Lamer TJ, Rho RH, Marshall KA, Sitzman BT, Ghazi SM, Brewer RP. Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(12): 1533-1545.
22. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004; 110(1-2): 461-469. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.04.034>
23. Jensen TS, Gottrup H, Bach FW, Sindrup SH. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 429(1-3): 1-11. doi: [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01302-4](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01302-4)
24. Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and Treatment of Neuropathic Pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25(5): S4-S11. doi: [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(03\)00064-2](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(03)00064-2)
25. Pfau DB, Geber C, Birklein F, Treede RD. Quantitative sensory testing of neuropathic pain patients: potential mechanistic and therapeutic implications. *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16(3): 199-206.

26. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001; 92 (1-2): 147-157.
27. 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.
28. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. PainDETECT [slika s interneta]. 29.08.2006. [pristupljeno 12.04.2023.]. Dostupno na: [10.1185/030079906X132488](https://doi.org/10.1185/030079906X132488)
29. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17(9): 1113-1188.
30. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006,13:1153–1169. [pristupljeno 15.04.2023.] Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2006.01511.x>
31. Attal N. [Drug treatment for neuropathic pain]. *Presse Med* 2008; 37(2): 346-353. doi: [10.1016/j.lpm.2007.07.023](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.07.023)
32. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of Recent Guidelines. *Am J Med* 2009; 122(10): S22-S32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.04.007>
33. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An Evidence-Based Algorithm for the Treatment of Neuropathic Pain. *Med Gen Med* 2007; 9(2): 36.

34. Sansone RA, Sansone LA. Pain, Pain, Go Away. *Psychiatry (Edgmont)* 2008; 5(12): 16-19.
35. Mattia C, Paoletti F, Coluzzi F, Boanelli A. New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review. *Minerva Anestesiol.* 2002; 68(3): 105-114.
36. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 96(6): 399-409.
37. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) : Sažetak opisa svojstava lijeka Amitriptilin Sandoz 10 mg tablete 2022. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/Amitriptilin-Sandoz-PIL.pdf> . Pristupljeno: 18.4.2023.
38. Lee YC. A review of SSRIs and SNRIs in neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11(17): 2813-2825.
39. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Gibbons CH, Giurini JM, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Sun JK, Gabbay RA. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2023. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2023; 46(1): S203–S215. doi : <https://doi.org/10.2337/dc23-S012>
40. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) : Sažetak opisa svojstava lijeka Duloksetin STADA 30 mg tvrde želučanootporne kapsule 2022. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Duloksetin-Stada-SPC.pdf> . Pristupljeno: 18.4.2023.
41. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic Drugs for Neuropathic Pain and Fibromyalgia. *JAMA* 2014; 312(2): 182-183.

42. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
43. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) : Sažetak opisa svojstava lijeka Pregabalin Pliva 25,75,150,350 mg tvrde kapsule 2023. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/Pregabalin-Pliva-PIL.pdf> . Pristupljeno: 19.4.2023.
44. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019 (1) : CD007076.
45. Smith HS. Opioids and Neuropathic Pain. Pain Physician 2012; 15(3S): ES93-ES110. ISSN 2150-1149.
46. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) : Sažetak opisa svojstava lijeka Tramadol Krka 100,150,200 mg tablete s produljenim oslobađanjem 2021. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/Tramadol-Krka-PIL.pdf> . Pristupljeno: 19.4.2023.
47. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) : Sažetak opisa svojstava lijeka PALEXIA (tapentadol) 50,75,100 mg filmom obložene tablete 2023. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/Palexia-film-tbl-PIL.pdf> . Pristupljeno: 20.4.2023.
48. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017(6): CD003726.
49. Freo U, Romualdi P, Kress HG. Tapentadol for neuropathic pain: a review of clinical studies. J Pain Res. 2019; 12: 1537–1551. doi: [10.2147/JPR.S190162](https://doi.org/10.2147/JPR.S190162)
50. Moisset X, Bouhassira D, Couturier JA, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, Minet ML, Lefaucheur JP, Mick G, Piano V, Pickering G, Piquet E, Regis C, Salvat E, Attal N. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain:

Systematic review and French recommendations. *Rev. Neurol* 2020; 176(5): 325-352.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.361>

51. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, Simpson BA, Taylor RS. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007; 14(9): 952-970.

52. Norrbrink Budh C, Lundeberg T. Non-pharmacological pain-relieving therapies in individuals with spinal cord injury: a patient perspective. *Complement Ther Med* 2004; 12(4): 189-197.

53. Gibson W, Wand BM, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017(9): CD011976.

54. Vance CG, Dailey DL, Sluka KA, Rakel BA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Manag* 2014; 4(3): 197-209.

55. Ju ZY, Wang K, Cui HS, Yao Y, Liu SM, Zhou J, Chen TY, Xia J. Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017(12): CD012057. doi: [10.1002/14651858.CD012057.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012057.pub2)

56. Ma X, Chen W, Yang NN, Wang L, Hao XW, Tan CX, Li HP, Liu CZ. Potential mechanisms of acupuncture for neuropathic pain based on somatosensory system. *Front Neurosci* 2022; 16: 940343.

57. Šklebar I, Berić Lerotić S, Šklebar T. Patofiziološke osnove i indikacijsko područje primjene lasera male snage u liječenju akutne i kronične boli. *Lijec Vjesn* 2020; 142(11-12): 410-413.

58. Nizard J, Raoul S, Nguyen JP, Lefaucheur JP. Invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain. *Discov Med*. 2012; 14(77): 237-246.
59. Galafassi GZ, Simm Pires de Aguiar PH, Simm RF, Franceschini PR, Filho MP, Pagura JR, Pires de Aguiar PH. Neuromodulation for Medically Refractory Neuropathic Pain: Spinal Cord Stimulation, Deep Brain Stimulation, Motor Cortex Stimulation, and Posterior Insula Stimulation. *World Neurosurg*. 2021; 146: 246-260.
60. Stadler JA 3rd, Ellens DJ, Rosenow JM. Deep brain stimulation and motor cortical stimulation for neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2011; 15(1): 8-13.
61. Decrouy-Duruz V, Christen T, Raffoul W. Evaluation of surgical treatment for neuropathic pain from neuroma in patients with injured peripheral nerves. *J Neurosurg*. 2018; 128(4): 1235:1240.
62. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL i sur. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136-154.
63. Cruccu G, Truini A. A review of neuropathic pain: From guidelines to clinical practice. *Pain Ther* 2017; 6: 35-42.
64. Athanasakis K, Petrakis I, Karampli E, Vitsou E, Lyras L, Kyriopoulos J. Pregabalin versus gabapentin in the management of peripheral neuropathic pain associated with post-herpetic neuralgia and diabetic neuropathy: a cost effectiveness analysis for the Greek healthcare setting. *BMC Neurol*. 2013; 13: 56.



## 6. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 3. studenog 1998. godine u Zagrebu.

Završila sam Osnovnu školu Janka Leskovara u Pregradi s odličnim uspjehom te Srednju školu Pregrada, smjer opće gimnazije, također s odličnim uspjehom i kao najbolja učenica generacije.

Dobitnica sam stipendije za izvrsnost Krapinsko-zagorske županije.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2017. godine i sve ispite položila u redovnom roku. U studenom 2022. godine sudjelovala sam na Stevo Julius konferenciji o prehipertenziji, hipertenziji i kardiovaskularnoj protekciji.

Također, učlanila sam se 2022. godine u studentsku sekciju za hipertenziju te sam sudjelovala u javno-zdravstvenoj akciji „Lov na tihog ubojicu“ u sklopu čega sam prošle godine dobila Rektorovu nagradu za kategoriju društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici.