

Medical sciences (2019) 1–12



## Chronic neuropathic pain and capabilities of treatment

*Dovilė Geštautaitė<sup>1</sup>, Monika Kairytė<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences. Academy of Medicine. Faculty of Medicine.*

### ABSTRACT

Neuropathic pain is caused by damage affecting either somatosensory central system or peripheral nervous system. Chronic neuropathic pain is a major issue within the healthcare system which is closely related to a significant deterioration in the quality of patients' lives as well as increased government spending. Epidemiological studies show that a high percentage of patients suffering from neuropathic pain are being treated inefficiently. Therefore, in order to effectively decrease the pain, multimodal therapy should be considered. This article discusses the relevance of chronic neuropathic pain as well as its etiology and developmental mechanism. In addition, the article provides a detailed analysis into the treatment possibilities for such type of pain.

**Keywords:** chronic pain, chronic neuropathic pain, treatment for chronic neuropathic pain.

# Lėtinis neuropatinis skausmas ir jo gydymo galimybės

*Dovilė Geštautaitė<sup>1</sup>, Monika Kairytė<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

## SANTRAUKA

Neuropatinis skausmas atsiranda dėl somatosensorinės centrinės ar periferinės nervų sistemos pažeidimo. Lėtinis neuropatinis skausmas yra labai didelė sveikatos priežiūros sistemos problema, susijusi su ženkliai pablogėjusia pacientų gyvenimo kokybe bei didelėmis valstybės finansinėmis išlaidomis. Epidemiologinių tyrimų duomenimis didelė dalis pacientų, kenčiančių lėtinį neuropatinį skausmą yra gydomi neveiksmingai. Todėl, siekiant veiksmingai malšinti tokį skausmą turi būti atsižvelgta į multimodalinio gydymo galimybes. Straipsnyje aptariamas lėtinio neuropatinio skausmo aktualumas, etiologija ir jo išsivystymo mechanizmai, išsamiai aptariamos galimybės gydant tokio pobūdžio skausmą.

**Raktažodžiai:** lėtinis skausmas, lėtinis neuropatinis skausmas, lėtinio neuropatinio skausmo gydymas.

## Įvadas

Tarptautinė skausmo studijų asociacija (angl. International Association for the Study of Pain, IASP) neuropatinį skausmą apibrėžia kaip skausmą, kuris kyla dėl pirminės pažeidos somatosensorinėje centrinėje ar periferinėje nervų sistemoje [17]. Toks nervinio audinio pažeidimas kliniškai pasireiškia įvairiais neuropatinio skausmo sindromais [25]. Lėtinis ar persistuojantis skausmas gali būti apibūdinamas kaip nuolatinis ar pasikartojantis skausmas, kuris trunka ilgiau nei įprasta ūminė liga ar traumos gijimas. Toks skausmas tęsiasi ilgiau nei 3 -6 mėnesiai, net pašalinus skausmą sukėlusią priežastį, ir neigiamai veikia žmogaus gyvenimo kokybę [1]. Įprastai, žalojančiam veiksniai paveikus nocicepsinius receptorių yra sukeliama normali fiziologinė reakcija – skausmas. Išsiskiria įvairūs neuromediatoriai (medžiaga P, leukotrienai, interleukinai ir t.t), sukiantys aplinkinių audinių pažeidimą [6]. Nociceptoriuose kilęs skausmo jutimas dirgina greta esančias juntamąsias galūnes, kuriomis impulsas plinta į centrinę nervų sistemą. Dėl užsitęsusio nocicepsinio poveikio audiniuose sukeliama periferinė ir centrinė

sensibilizacija. Lėtinio neuropatinio skausmo (LNS) mechanizmų tyrimai parodė, kad esant tokiam skausmui vyksta ženklaus neuroplastiniai pokyčiai nervų sistemoje – vis daugiau nervinių ląstelių, įprastai nedalyvaujančių skausmo perdavime, įtraukiamos į jį. Skausmą slopinančios sistemos efektyvumas mažėja, todėl išsivysto patologinis skausmas, apibūdinamas kaip atskira, savarankiška liga [25]. Dėl poveikio limbinei sistemai LNS didina psichinių sutrikimų pasireiškimą, sumažina darbingumą [2], todėl blogina pacientų gyvenimo kokybę taip pat jis siejamas su didesniu mirtingumu [3]. Būtent, todėl kenčiantiems tokio pobūdžio skausmą, svarbu laiku jį diagnozuoti ir skirti tinkamą gydymą. LNS gydymas yra multimodalinis, susidedantis ne tik iš farmakoterapijos ar nefarmakoterapinių metodų bet ir įvairių intervencinių priemonių [8,9,10]. Efektyviai gydant šį sutrikimą ne tik sumažėja skausmo pojūtis, bet kontroliuojamos ir kitos su lėtiniu skausmu susijusios patologijos tokios kaip nuovargis, depresija ir miego sutrikimai [4,5].

### Epidemiologija ir aktualumas

Neuropatinis skausmas – dažna patologija, bendrojoje populiacijoje pasireiškianti 6 - 8 proc. [10]. Tarptautinės skausmo asociacijos Monrealio deklaracijoje pabrėžiama, jog visi žmonės, kenčiantys skausmą turėtų būti informuoti apie jo valdymo galimybes ir būdus [37]. 2009 metais Lietuvoje atlikus nacionalinę apklausą nustatyta, jog lėtinis skausmas vargina 20,9 proc. suaugusiųjų. Šio tyrimo duomenimis 20 proc. žmonių toks skausmas sukelia depresiją, 25 proc. žmonių sutrikdo tarpasmeninius santykius, 15 proc. skatina norą žudyti, taip pat 7 kartus padidina nedarbo riziką [38]. Skausmo epidemiologinių tyrimų duomenimis LNS dažniau jaučia vyresni žmonės, taip pat jis būdingesnis labiau moterims nei vyrams [39]. LNS valdymui reikalingi dideli valstybės finansiniai kaštai [11]. 2000 metais Jungtinėse Amerikos Valstijose atlikto tyrimo duomenys parodė, jog sveikatos priežiūros išlaidos skirtos pacientams, kenčiantiems LNS yra tris kartus didesnės nei skirtos kontrolinės pacientų grupės gydymui [12]. Šį skausmą išgyvenantys pacientai dažnai nesulaukia tinkamo gydymo [13,15]. To

priežastis gali būti nepakankama diagnostika bei neefektyvus gydymas, kuomet neatsižvelgiama į individualiai tinkamus skausmo valdymo metodus [7].

### Etiologija ir klasifikacija

Neuropatinį skausmą gali sukelti įvairios nervų sistemos ligos, kurios labai skiriasi savo etiologija [12]. Priklausomai nuo mechanizmo, pažeidžiančio nervinį audinį, neuropatinis skausmas gali kilti dėl mechaninio suspaudimo, traumų, infekcinių ar genetinių susirgimų, taip pat ligų, pasireiškiančių metaboliniais, išeminiais pakitimais. Neuropatinis skausmas yra skirstomas į periferinį ir centrinį skausmą, priklausomai nuo nervų sistemos pažeidimo lokalizacijos. Centrinio pobūdžio neuropatinis skausmas pasireiškia esant galvos ar nugaros smegenų trauminiam pažeidimui, persirgus galvos smegenų insultu arba sergant tokiomis ligomis kaip išsėtinė sklerozė ar Parkinsono liga. Periferinio pobūdžio neuropatinis skausmas taip pat gali būti sukeltas traumos, pažeidusios periferinę nervų sistemą, sergant diabetine neuropatija, radikulopatija, fibromialgija, postherpetine neuralgija, alkoholinė polineuropatija bei kitomis ligomis [12, 16, 34]. LNS struktūroje trišakė neuralgija nustatoma 4,1 proc. pacientų,

**1 lentelė**

**Neurologinio skausmo klasifikacija priklausomai nuo pažeidimo lokalizacijos ir mechanizmo [12, 16]**

Pažeidimomechanizmas	Periferinė nervų sistema	Nugaros smegenys	Galvos smegenys
Genetinis	Fabryneuropatija	Syringomielija	Syringobulbija
Metabolinis	Diabetinė neuropatija	B12 mielopatija	
Trauminis	Nervos užalojimas	Nugaros smegenų sužalojimas	
Kraujagyslinis	Kraujagyslinė neuropatija	Nugaros smegenų infarktas	Galvos smegenų infarktas
Neoplastinis	Kompresinė neuropatija	Kompresinė neuropatija	Kompresinė neuropatija
Imunologinis	Guillain – Barre sindromas	Išsėtinė sklerozė	Išsėtinė sklerozė
Toksinis	Alkoholinė neuropatija		
Infekcinis	Postherpetinė neuralgija	Infekcinis mielitas	Encefalitas

išsėtinės sklerozės sukeltas LNS 2,5 proc., skausmas po galvos smegenų insulto – 2,2 proc. Dažniausiai klinikinėje praktikoje nustatoma LNS priežastis – diabetinė neuropatija, kuri pasireiškia 22,6 proc. pacientų. Radikulopatija nustatoma 18,5 proc., fibromialgija 7,6 proc., postherpetinė neuralgija 7,4 proc. pacientų, kurie kreipiasi dėl lėtinio neuropatinio skausmo [33]. Ligos, galinčios sukelti tokio pobūdžio skausmą, nurodomos 1 lentelėje [12, 16].

### Skausmo mechanizmai

Siekiant efektyvaus LNS gydymo, svarbu ne tik etiologinis, bet ir patogeneziniu mechanizmu paremtas gydymas. Skausmo kelių supratimas žmogaus organizme padeda tinkamai parinkti efektyvias priemones šio skausmo kontrolei.

**Periferinė sensitizacija.** Įprastai įvairūs mechaniniai, terminiai ir cheminiai dirgikliai sensoriniame neurone sukelia tam tikrus jonų kanalų potencialo pokyčius. Esant nervo pažeidimui išsiskiria citokinai, nervo augimo faktorius (*angl. nerve growth factor, NGF*) dėl to, vykstant periferinei sensitizacijai pakinta natrio ir kalio jonų kanalų veikimas – natrio jonų kiekis ląstelėje padidėja, kalio – sumažėja [34, 35, 40]. TRPV1 yra neselektyvus katijonų kanalas, kuris turi svarbų vaidmenį esant periferiniam uždegiminiam skausmui. Pažeidus nervą pakinta TRPV1 ekspresija, jonų pernaša per šį kanalą. Neuropatinio skausmo gydymui naudojamas kapsaicinas yra šių receptorių agonistas, kuris prisijungęs prie receptorių depoliarizuoja membraną, to pasekoje išsiskiria mažiau uždegiminių mediatorių ir skausmas slopsta [40]. Sergant diabetine neuropatija pastebėta koreliacija tarp TRPV1 ekspresijos ir terminės hiperalgezijos ar hipoalgezijos. Blokuojant TRPV1 aktyvumą sumažėja neuropatinė hiperalgezija [35].

### Ektopinė aktyvacija

Įvykus pažeidimai pokyčiai vyksta ne tik tiesiogiai pažeistame neurone, bet ir greta esančiose nervinėse

ląstelėse – daugėja jonų kanalų, todėl mažėja veikimo potencialo slenkstis į skausmą, nesant įprastam stimuliui. Spontaninio skausmo arba paroksizminio šaudymo pobūdžio skausmas, nesant jokio išorinio stimulo, yra sukeltas ektopinės aktyvacijos, kuri veikia per nociceptinius kelius [35, 40].

### Centrinė sensitizacija

Tai yra pirminės nervo pažeidimo ir ektopinės aktyvacijos pasekmė [40]. Centrinėje sensitizacijoje svarbios šios presinapsinės struktūros – opioidiniai receptoriai, kalcio kanalai bei postsinapsinės struktūros – glutamato, AMPA, GABA receptoriai, natrio kanalai. Sveikame organizme tarpinis neuronas, išskiriantis GABA neuromediatorių, slopina skausmo signalus gaunamus iš pirminio nociceptinio neurono. Esant nervo pažeidimui periferinėmis aferentėmis nuolat siunčiami signalai į užpakalinius nugaros smegenų ragus. Šie signalai lemia pokyčius antriniame nociceptiniame neurone – NMDA ir AMPA fosforilinimą ir įtampos natrio kanalų ekspresiją. Visa tai sukelia betarpišką CNS jaudrumą. Centrinė sensitizacija pasireiškia tokiais požymiais kaip antrinė alodiniacija ir hiperalgezija. Pažeidus nervą slopinamas ne tik tarpinis neuronas nugaros smegenyse, bet ir nusileidžianti moduliuojanti skausmo sistema. Sutrinka ryšiai tarp skausmą palaikančių ir slopinančių neuronų. Centrinės sensitizacijos išsivystymas byloja apie atsirandantį besitęsiantį ir lėtinį skausmą [34, 35].

### Klinikinis pasireiškimas

Neuropatinis skausmas gali pasireikšti labai įvairiais požymiais ir klinicine išraiška (žr. 2 lentelė) [25]. Jis gali būti nuolatinis arba intermituojantis, pasireikšti „pozityviaisiais“ ir „negatyviaisiais“ simptomais [16]. „Pozityvieji“ simptomai apima skausmą bei parestezijas [18], jie savo ruožtu yra skirstomi į nuo stimulo nepriklausomus ir nuo stimulo priklausomus, tokius kaip alodiniacija (skausmas, sukeltas įprastai

neskausmingo stimulo, pvz., prisilietimo) ir hiperalgezija (padidėjęs skausmo jutimas įprastai skausmingiems dirgikliams, pvz., adatėlės dūris). „Negatyvieji“ simptomai gali pasireikšti hipostezijs (jautrumo sumažėjimu), giliųjų sausgyslių refleksų praradimu [16]. Lėtinio neuropatinio skausmo pobūdis gali būti deginantis, badantis adatėlėmis, tirpinantis, šaudantis, geliantis [6]. Dėl stipraus ryšio su limbine sistema LNS siejamas su depresija, nerimu, kitais psichoemociniais sutrikimais, taip pat nemiga ir sutrikusia socialine integracija [3,4].

### Gydymo principai

Dažniausiai LNS pradedamas gydyti konservatyviomis medikamentinėmis priemonėmis ir tik tuo atveju, kai pastarasis metodas neefektyvus, sprendžiama dėl galimų intervercinių priemonių panaudojimo skausmo slopinimui [16]. 2017 metais Jungtinėse Amerikos Valstijose atlikto tyrimo duomenimis, net 44,2 proc. (n=24925) apklaustųjų teigė vartoję nesteroidinius priešuždegiminius vaistus LNS slopinimui [14]. Pacientai, kenčiantys neuropatinio pobūdžio skausmą dažnai vartoja netinkamus vaistus, pvz., nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, todėl skausmo patofiziologiniai mechanizmai nėra blokuojami ir skausmas tęsiasi [19]. Siekiant išvengti gydymo klaidų ir kuo efektyviau suvaldyti skausmą, gydymas kiekvienam pacientui turi būti taikomas individualiai, atsižvelgiant į LNS sukėlusią priežastį ir galimus patofiziologinius mechanizmus.

### Pagrindinės vaistų grupės naudojamos LNS gydymui.

#### Antidepresantai

Tai vieni dažniausių vartojamų medikamentų gydant LNS. Analgezinis šių vaistų veiksmingumas nepriklauso nuo jų antidepresinio poveikio [16]. Slopinant neuropatinio pobūdžio skausmą, dažniausiai vartojami tricikliai antidepresantai (TCA), jų atstovas

<b>2 lentelė</b>	
<b>Neuropatinio skausmo simptomų ir požymių charakteristikos bei klinikinė išraiška [25]</b>	
<b>Požymiai; simptomai</b>	<b>Klinikinė išraiška</b>
<b>Negatyvieji</b>	
Hipoastezijs	Sumažėjęs jutimas neskausminiam dirgikliui, aptirpimas
Hipoalgezija	Sumažėjęs jutimas skausminiam dirgikliui, aptirpimas
Terminė hipostezijs	Sumažėjęs jutimas šaltam ar karštam dirgikliui
<b>Pozityvieji – nuo stimulo nepriklausantys</b>	
Parestezijos	Neskausmingi dilgčiojimai
Paroksizminis skausmas	„Šaudančio“ pobūdžio skausmas, trunkantis kelias sekundes
Paviršinis skausmas	Besitęsiantis, deginantis skausmas
<b>Pozityvieji – priklausantys nuo stimulo</b>	
Alodinija	Aštrus, deginančio pobūdžio skausmas, sukeltas įprastai neskausmingo judančio dirgiklio
Hiperalgezija	Aštrus ar bukas skausmas, sukeltas įprastai neskausmingo statiško dirgiklio
Sumacija	Stiprėjantis, gilus skausmas, dėl kartotinės stimuliacijos

amitriptilinas, taip pat selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), jų atstovas fluoksetinas bei serotonino -norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI), jų atstovas duloksetinas [27]. Skausmo valdyme TCA yra efektyvūs veikiant daugelį skausmo moduliavimo

kelių - jie ne tik slopina serotonino ir norepinefrino reabsorbcija į presinapsinį neuroną, bet ir blokuoja natrio kanalų veikimą, kai kurių autorių duomenimis, aktyvina endogeninius opioidinius receptorius [16, 20]. Slopinant LNS, antidepresantai yra naudingi ne tik moduluojant skausmo patofiziologinius mechanizmus, bet ir gydant emocinius, nuotaikos sutrikimus, pasireiškusius dėl lėtinio skausmo [16, 8].

### **Vaistai nuo epilepsijos**

Antra vaistų grupė, dažniausiai vartojama LNS gydymui yra vaistai nuo epilepsijos (VNE) [36]. Daugelyje studijų buvo tirtas šių vaistų poveikis gydant LNS, tačiau tik  $\alpha$ -2- $\delta$  ligandų kalcio kanalų antagonistai – gabapentinas, pregabalinas parodė reikšmingą efektyvumą valdant LNS. Šie medikamentai yra priskiriami prie pirmo pasirinkimo gydymo [8,16]. Blokuodami kalcio kanalus, šie VNE sumažina tokių neurotransmiterių, kaip medžiagos P, norepinefrino, glutamato išsiskyrimą, tokiu būdu slopindami neuronų jaudrumą ir skausmo kelią [23,27,40].

### **Pirmos eilės gydymas**

Daugumai pacientų LNS gydymas pradedamas antidepresantais ar kalcio kanalų  $\alpha$ -2- $\delta$  ligandais [8,16,22]. 2015 metų Tarptautinės skausmo studijų asociacijos (*angl. International Association for the Study of Pain, IASP*) apžvalgoje minima, kad kalcio kanalų  $\alpha$ -2- $\delta$  ligandai (pregabalinas, gabapentinas) yra vartojami tiek centrinio, tiek periferinio LNS gydymui, o jų efektyvumas tolygus tricikliams antidepresantams. Šie preparatai išskirtinai pasižymi saugumu ir maža sąveika su kitais medikamentais [27]. Neseniai atliktoje studijoje nustatyta, kad duloksetinas, kuris dažniausiai vartojamas diabetinės polineuropatijos gydymui yra efektyvus gydant ir kitos etiologijos sukeltą LNS [27]. Lokalizuotam skausmui kartu su šiais medikamentais yra skiriami vietinio veikimo anestetikai (lidokaino pleistras), bei kapsaicinas [7,16]. Atliktų studijų duomenimis,

nustatyta jog lidokaino pleistras efektyviausias gydant postherpetinę neuralgiją, tačiau gali būti naudojamas ir kitos etiologijos LNS malšinimui [27]. Kapsaicinas yra gana efektyvus tiek postherpetinės neuralgijos gydymui, tiek diabetinei neuropatijai, tačiau pasižymi trumpalaikiu poveikiu, todėl yra nepatogus vartoti [28].

### **Antros eilės gydymas**

Antros pakopos gydymo pagrindą sudaro opioidai, tramadolis ir tam tikrais atvejais vaistai nuo epilepsijos (valproinė rūgštis, karbamazepinas, topiramatas). Šie vaistai vartojami tuomet, kai nėra atsako į pirmos eilės gydymą, sunkaus LNS paūmėjimo atvejais bei navikinio proceso sukeltam neuropatiniam skausmui malšinti [20]. Atliktose meta-analizėse nustatytas reikšmingas opioidų poveikis gydant skausmą po atliktos galūnės amputacijos, nugaros smegenų pažeidimo, gydant diabetinę neuropatiją ir postherpetinę neuralgiją. Tačiau šių preparatų vartojimas yra ribotas dėl sisteminio šalutinio poveikio [30]. Dėl didesnio neigiamo nei teigiamo poveikio, minėti vaistai nuo epilepsijos LNS kontroliuoti vartojami rečiau [26], tačiau pavyzdžiui, karbamazepinas yra pirmo pasirinkimo vaistas gydant trišakę neuralgiją [27].

### **Trečios eilės gydymas**

Nesant efektyviam pirmos ar antros eilės gydymui gali būti skiriami stiprūs opioidai (oksikodonas, morfinas) [16], kurie vartojami rečiau dėl išreikšto neigiamo sisteminio poveikio bei greitai išsivystančios tolerancijos šiems medikamentams [27]. Taip pat, NMDA antagonistai (dekstrometorfanas, ketaminas) [22], kurių monoterapija pagal GRADE rekomendacijas (*angl. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) yra vertinama prieštarinai, tačiau gali būti vartojami kombinuojant kartu su pirmos ir antros eilės gydymui skirtais medikamentais [7]. 2009 metais Vokietijoje atliktoje studijoje, nustatyta, kad kiek mažiau nei 50

proc. pacientų neuropatinio skausmo valdymas taikant monoterapiją buvo nepakankamas [22]. Esant neveiksmingai monoterapijai minėtais medikamentais gali būti taikomas kombinuotas farmakoterapinis gydymas, tačiau trūksta tyrimų patvirtinančių šios gydymo taktikos efektyvumą ir saugumą [22, 16].

### **Intervenciniai gydymo metodai**

Esant neefektyviam medikamentiniam gydymui gali būti taikomi įvairūs intervenciniai gydymo metodai, tokie kaip: 1) botulino toksino injekcijos - šis gydymo būdas yra veiksmingas gydant postherpetinę, trišakę bei trauminės kilmės neuralgiją [31] 2) perkutaninės gliukokortikoidų ar vietinių anestetikų injekcijos tiesiai į skausmingą vietą 3) neurolizė – tai nervo abliacija (sunaikinimas) radiodažniu ar cheminėmis priemonėmis. 2015 metais Amerikoje atlikto tyrimo duomenimis, nustatytas reikšmingas šio metodo efektyvumas gydant trišakę neuralgiją [32] 4) periferinio nervo blokados – šis metodas gali būti naudojamas veido, galvos, galūnių srities LNS malšinimui, taip pat yra veiksmingas gydant lėtinę tarpšonkaulinę neuralgiją bei kompleksinį regioninio skausmo sindromą (atliekant simpatinio nervo blokadą) [26] 5) spinalinės injekcijos – epidurinės steroidų injekcijos yra dažniausias intervencinis gydymo metodas pacientams, kenčiantiems lėtinį apatinės nugaros dalies skausmą [22]. Visgi, intervenciniai metodai dažniausiai sukelia trumpalaikį gydymo efektyvumą. Trūksta tyrimų, įrodančių ilgalaikį tokio gydymo poveikį [16]. Be to, šie metodai nėra pirmas pasirinkimas gydant LNS, dėl galimų komplikacijų, susijusių su procedūros atlikimu [26].

### **Nefarmakologiniai gydymo metodai**

Visos anksčiau aptartos farmakologinės priemonės vienaip ar kitaip yra įrodę savo efektyvumą gydant LNS. Tačiau Jungtinėse Amerikos Valstijose atlikto tyrimo duomenimis apie 25 – 30 proc. pacientų, kurie gydėsi neuropatinį skausmą vien farmakologinėmis

priemonėmis, šis gydymas buvo nepakankamas [23]. Todėl reikėtų nepamiršti apie nefarmakologines gydymo galimybes. Dažniausiai literatūroje minimi šie metodai: transkutaninė elektrinė nervo stimuliacija (TENS), didelės įtampos galvaninė stimuliacija, lazeroterapija, akupunktūra, fizinis aktyvumas bei psichoterapija. Gydant LNS ir siekiant ilgalaikio efektyvumo, nefarmakologinės priemonės turėtų būti derinamos kartu su medikamentiniu gydymu [24].

### **Dažniausių neuropatinio skausmo sindromų gydymas.**

#### **Diabetinė neuropatija**

Diabetinės neuropatijos (DN) paplitimas tarp cukriniu diabetu sergančių žmonių siekia 43 proc. iš kurių net 56 proc. jaučia tokį skausmą, kuris sutrikdo jų kasdienę veiklą ir blogina gyvenimo kokybę [41]. Jungtinių Amerikos Valstijų maisto ir vaistų administracijos (*angl. Food and Drug administration, FDA*) atlikto tyrimo duomenimis, duloksetinas parodė ženklų efektyvumą lyginant su placebo terapija, gydant diabetinės neuropatijos sukeltą skausmą. Tačiau Cochrane apžvalgų duomenimis, norint pasiekti tinkamą efektą reikia skirti pakankamą vaisto dozę t.y. ne mažesnę nei 60mg [42]. Europos Neurologų draugijų asociacijos (*angl. European Federation of Neurological Societies, EFNS*) duomenimis duloksetinas taip pat rekomenduojamas kaip pirmasis medikamentas DN skausmo gydymui. Atliktų tyrimų duomenimis šios patologijos skausmo kontrolei taip pat efektyvūs tokie vaistai kaip amitriptilinas, gabapentinas, pregabalinas. Esant labai intensyviui skausmui EFNS rekomenduoja tramadolį arba stiprius opioidus [43]. Šios patologijos skausmą taip pat padeda suvaldyti kitos priemonės – kapsaicino preparatai, transkutaninė elektrinė nervų stimuliacija (TENS) [42].

#### **Radikuliopatija**

Tai yra skausmas kliniškai pasireiškiantis pažeistos nervo šaknelės dermatome. Šis sindromas yra viena dažniausių neuropatinio skausmo priežasčių, kurio valdymas yra didelis iššūkis klinikinėje praktikoje. Daugelio klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų duomenimis dažniausiai vartojami, pirmaeiliai medikamentai neuropatinio skausmo valdymui, malšinant radikuliopatijos sukeltą skausmą, buvo mažiau efektyvūs, nei slopinant kitos priežasties sukeltą lėtinį neuropatinį skausmą. Tačiau, nepaisant to, pacientai, kenčiantys radikuliopatijos sukeltą skausmą gydomi pagal neuropatinio skausmo gydymo principus, kartu taikant nemedikamentines priemones (kineziterapija, fizioterapija). Neretai šio skausmo valdymui tenka imtis intervencinių priemonių, dažniausios jų – epidūrinė steroidų injekcija ar nervo šaknelės blokada. Klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų duomenimis šie intervenciniai metodai sukelia trumpalaikį teigiamą efektą (iki 6 sav.), [44] taip pat siejami su nemaža komplikacijų rizika (infekcija, kraujavimas, nervo pažeidimas, kt.), todėl taikant šiuos metodus reikėtų apsvarstyti naudos ir žalos santykį paciento sveikatai [45].

### **Fibromialgija**

Tai yra liga, kuriai yra būdingi ilgalaikiai išplitę judamojo aparato bei minkštųjų audinių skausmai. Neurologinė šios ligos koncepcija gindžiama tuo, jog pacientams sergantiems fibromialgija padidėja medžiagos P, bei sumažėja serotonino galvos ir nugaros smegenų skystyje [50]. Dažniausiai fibromialgijos sukeltam skausmui malšinti vartojami TCA. Cochrane duomenys ir keletas kitų sisteminių apžvalgų parodė, jog pregabalinas bei duloksetinas taip pat turi gerą analgetinį poveikį pacientams, kurie serga fibromialgija [48]. Amerikoje atlikus aštuonių savaičių dvigubai aklą tyrimą (n=529) nustatytas teigiamas pregabalino efektyvumas – ilgalaikis skausmas sumažėjo daugiau negu 50 proc., taip pat ženkliai pagerėjo gyvenimo kokybė bei psichinė

savijauta [9]. Amerikos maisto ir vaistų asociacija (FDA) fibromialgijos gydymui šiuo metu yra patvirtinusi tris preparatus – duloksetiną, pregabalina bei milnacipraną (tai norepinefrino ir serotonino reabsorbcijos inhibitorių grupės vaistas, kuris veikia labiau slopindami norepinefrino, o ne serotonino reabsorbciją), tačiau Europos vaistų agentūra (*angl. European Medicines Agency, EMA*) nesuteikė šiam preparatui rinkodaros teisės dėl nepakankamų veiksmingumo įrodymų Europos populiacijai. Atliktos studijos bei apžvalgos parodė, jog nemažą efektyvumą malšinant fibromialgijos skausmą turi ir nemedikamentinės priemonės tokios kaip fiziniai pratimai, minčių ir kūno terapija, akupunktūra, todėl siekiant geriausio efekto, reiktų nepamiršti ir alternatyvių gydymo būdų [46,47].

### **Postherpetinė neuralgija**

Postherpetinė neuralgija (PHN) tai neuropatinio skausmo sindromas, atsiradęs po Herpes zooster sukulto bėrimo, kuris gali trukti mėnesius arba net keletą metų. Pagal dabartines PHN gydymo gaires pirmojo pasirinkimo medikamentai šio sindromo gydymui yra: TCA (amitriptilinas, nortriptilinas – šiuos preparatus derėtų atsargiau skirti senyvo amžiaus žmonėms, taip pat sergantiems širdies ligomis, epilepsija ar glaukoma), kalcio kanalų  $\alpha_2$ - $\delta$  ligandai (pregabalinas, gabapentinas – siekiant numalšinti vidutinio stiprumo ir stiprų PHN skausmą, kai gydymas TCA yra neveiksmingas arba kontraindikuotinas), arba vietiniai lidokaino pleistrai. Įdomu tai, jog atlikus retrospektyvinę analizę su vyresnio amžiaus pacientais, lidokainio 5 proc. pleistro aplikacijos ne tik sumažino skausmą, bet ir skausmingo ploto dydį. Autoriai spėja, jog tai lėmė ne tik natrio kanalų blokavimas, bet ir pirminės bei antrinės sensibilizacijos slopinimas. Antrojo pasirinkimo skausmo valdymo priemonės – opioidiniai analgetikai, kapsaicino pleistras arba tepalas ir vaistų turinčių skirtingą veikimo



mechanizmą kombinacijos [51, 52, 54]. Medikamentais malšinant PHN sukeltą skausmą papildomai gali būti taikomos perineurinės vietinių anestetikų injekcijos, fizioterapinės procedūros (pvz., TENS), psichoterapinės priemonės [53].

### Trišakė neuralgija

Tarptautinė skausmo studijų asociacija (IASP) trišakė neuralgiją (TN) apibūdina kaip staigų, stiprų, paprastai vienušį, pasikartojantį skausmą vienoje arba keliuose trišakio nervo šakų. Amerikos neurologų akademija (*angl. The American Academy of Neurology, AAN*) ir Europos Neurologų Draugijų Asociacija (EFNS) kaip pirmo pasirinkimo medikamentus rekomenduoja karbamazepiną (stipresni įrodymai) arba okskarmazepiną (lengviau toleruojamas). Esant neefektyviems šiems medikamentams reikėtų svarstyti apie chirurgines gydymo galimybes (pvz., mikrovaskulinė dekompresija, stereotaksinė chirurgija gama peiliu, glicerolio injekcija, kt) [55]. Daugelio mažų imčių tyrimų duomenimis botulino toksino injekcijos taip pat parodė efektyvumą gydant TN skausmą, tačiau trūksta didesnių klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų tam, kad šio gydymo efektyvumas būtų įrodytas kliniškai [31].

### Centrinio skausmo sindromas

Centrinio pobūdžio neuropatinis skausmas gali išsivystyti dėl bet kokio pažeidimo centrinėje nervų sistemoje, dažniausios šio skausmo priežastys – insultas, išsėtinė sklerozė, nugaros smegenų trauma. Šio sindromo skausmo suvaldymas yra labai didelis iššūkis. Trūksta klinikinių tyrimų leidžiančių patvirtinti pagrįstas rekomendacijas šio skausmo gydymui. Atliktų apžvalgų duomenimis gydant centrinio pobūdžio poinsultinį skausmą yra veiksmingi lamotriginas bei amitriptilinas. Gydant skausmą sukeltą nugaros smegenų traumas didžiausias efektyvumas pasiektas vartojant pregabalina ar lamotriginą. Tuo tarpu malšinant išsėtinės sklerozės sukeltą skausmą didžiausias poveikis stebimas

vartojant duloksetiną ar kanabinoidus. Nesant efektyviam medikamentiniam gydymui turėtų būti svarstoma chirurginio gydymo galimybės – stereotaksinės, destruktinės operacijos [56, 57].

### Apibendrinimas

Lėtinis neuropatinis skausmas atsiranda pažeidus centrinę ar periferinę somatosensorinę nervų sistemą. Šis skausmas – tai savarankiška liga pasireiškianti iki 8 proc. bendrosios populiacijos. Tai labai varginanti problema, kuri susijusi su ženkliai blogesne pacientų gyvenimo kokybe. Siekiant efektyvaus gydymo rezultatų derėtų nepamiršti gydyti priežastines ligas, kurios gali sukelti neuropatinį skausmą. LNS gydymo pagrindą sudaro farmakoterapija. Skiriant medikamentinį gydymą, svarbu išmanyti skausmo patofiziologinius mechanizmus, atkreipti dėmesį į medikamentų skyrimo hierarchiją (pirmos, antros, trečios eilės gydymas). Taip pat svarbu nepamiršti, kad skausmo valdymas turėtų būti multimodalinis – farmakoterapinės priemonės derinamos kartu su nemedikamentiniu gydymu. Būtina gydyti gretutinius, psichinės sveikatos sutrikimus, kurie gali būti LNS pasekmė. Nesant efektyviai farmakoterapijai, turi būti svarstomos intervencinių priemonių panaudojimo galimybės.

### Literatūros šaltiniai

1. Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R. et al. Wang, S.-J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156(6), 1003–1007.
2. Patel AS, Farquharson R, Carroll D, et al. The impact and burden of chronic pain (CP) in the workplace: a qualitative systematic review. *Pain Pract*. 2012;12:578–589.
3. Hassett, A.L., Aquino, J.K. & Ilgen, M.A. *Curr Pain Headache Rep*, Risk of Suicide Mortality in Chronic Pain Patients, 2014 18: 436. <https://doi.org/10.1007/s11916-014-0436-1>

4. Gormsen, L. , Rosenberg, R. , Bach, F. W. and Jensen, T. S. (2010), Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *European Journal of Pain*, 14: 127.e1-127.e8. doi:10.1016/j.ejpain.2009.03.010
5. Smith B; Torrance N; Bennett M; Lee AJ, Health and Quality of Life Associated With Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin in the Community, *The Clinical Journal of Pain: 2007 - Volume 23 - Issue 2 - p 143-149*, doi: 10.1097/01.ajp.0000210956.31997.89
6. Endziniene M, Jurkevičienė G, Laučkaitė K, Mickevičienė D, Obelienienė D, Petrikonis K, ir kt. *Neurologijos pagrindai: vadovėlis*. Kaunas : Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Leidybos namai, 2017. – 239p.
7. Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., ... Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *The Lancet. Neurology*, 14(2), 162–173. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0)
8. Attal N1, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17(9):1113-e88.
9. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 2013;154(11):2249-61
10. Mulvey MR, Bennett MI, Liwowsky I, Freynhagen R. The role of screening tools in diagnosing neuropathic pain. *Pain Management* 2014 4:3, 233-243
11. Andrew R, Derry S, Taylor RS, Straube S, Phillips CJ. The costs and consequences of adequately managed chronic non-cancer pain and chronic neuropathic pain: *Pain Pract.* 2014 Jan;14(1):79-94. doi: 10.1111/papr.12050
12. Kerstman E, Ahn S, Battu S, Tariq S, Grabis M. Neuropathic pain. *Handb Clin Neurol.* 2013;110:175–187.
13. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey. *Pain* 2011; 152: 2836–43.
14. Bonaventura M, Sadosky A, Concialdi K, Hopps M, Kudel I, Parsons B, Cappelleri J; The prevalence of probable neuropathic pain in the US: results from a multimodal general-population health survey. *Journal of Pain Research* 2017;10 2525–2538
15. Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, et al. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? *Pain* 2013; 154: 690–99.
16. Gilron I; Baron R; Jensen R. *Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment: Mayo Clin Proc.* 2015;90(4):532-545
17. Merskey, H. and Bogduk, N. *Classification of Chronic Pain*, 1994, 2nd Edition, IASP Task Force on Taxonomy. IASP Press, Seattle.
18. Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ.* 2006;175(3):265-275.
19. Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice ASC. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD010902. DOI: 10.1002/14651858.CD010902.pub2.
20. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations: *Pain.* 2007 Dec 5;132(3):237-51.

21. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD006146.
22. Ellen WK Rosenquist .Overview of the treatment of chronic non-cancer pain.:2017. [Internet] [cited 2018 Jul 09] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-non-cancer-pain>
23. Orza F, Boswell MV, Rosenberg SK. Neuropathic pain: Review of mechanisms and pharmacologic management. *Neurorehabilitation* 2000;14:15-23.
24. Scholten PM, Harden RN. Current Concepts in Psychiatric Pain Management Assessing and Treating Patients With Neuropathic Pain *PM R* 7 (2015) S257-S269
25. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807–19
26. Robert Carter Wellford Jones III, Lawson E, Backonja M. Managing Neuropathic Pain: 2015.08.009
27. Nadine Attal, Didier Bouhassira. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *PAIN*: April 2015 - Volume 156 - Issue - p S104–S114
28. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008;7(12):1106–12.
30. Moulin, D., Boulanger, A., Clark, A., Clarke, H., Dao, T., Finley, G., Williamson, O. (2014). Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Research & Management: The Journal of the Canadian Pain Society*, 19(6), 328–335.
31. Oh, H.-M., & Chung, M. E. (2015). Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature. *Toxins*, 7(8), 3127–3154. <http://doi.org/10.3390/toxins7083127>
32. Ko AL, Ozpinar A, Lee A, Raslan AM, McCartney S, Burchiel KJ. Long-term efficacy and safety of internal neurolysis for trigeminal neuralgia without neurovascular compression. *Neurosurg*: 2015 Dec;123(6):1613-4.
33. Liedgens H, Obradovic M, De Courcy J, Holbrook T, Jakubanis R. A burden of illness study for neuropathic pain in Europe. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*: 2016;8 113–126
34. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959–1964.
35. Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron*. 2012;73(4):638-652.
36. Sascha R. A. Alles and Peter A. Smith; Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain; *Pharmacol Rev* 70:315–347, April 2018.
37. Declaration of Montréal: Declaration that Access to Pain Management Is a Fundamental Human Right [elektroninis išteklius] [žiūrėta 2018 m. rugšėjo 7d.] prieiga per internetą: <http://www.iasp-pain.org/DeclarationofMontreal>
38. Ščiupokas A. Nacionalinė lėtinio skausmo pacientų apklausa. Skausmo gydymo naujienos: pranešimų tezės. 9 – asis Lietuvos draugijos suvažiavimas, Šiauliai, 2009m. balandžio 24-25d. *Skausmo medicina* 2009;1(25):40-1.
39. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurente B, Touboulf C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *PAIN*: (2008 Volume 136, Issue 3, Pages 380-387
40. Cohen PS, Mao J; Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications, *BMJ* 2014;348:f7656
41. Hurleya R, Adamsb M, Benzona H; Neuropathic pain: treatment guidelines and updates, *Curr Opin Anesthesiol* 2013, 26:580–587, DOI:10.1097/ACO.0b013e328363b4bf
42. Bril V, England J, Franklin G.M, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy, *Neurology*: 2011; 76 (20) 1758-1765; DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182166ebe
43. Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain and Therapy*. 2017;6(Suppl 1):35-42. doi:10.1007/s40122-017-0087-0.
44. Boxem van K, Cheng J, Patijn, J, Kleef van M, Lataster A, Mekhail N, Lumbosacral Radicular Pain,

- 2010 World Institute of Pain, 1530-7085/10/\$15.00, Pain Practice, Volume 10, Issue 4, 2010 339–358
45. Racoosin JA, Seymour SM, Cascio L, Gill R, Serious Neurologic Events after Epidural Glucocorticoid Injection--The FDA's Risk Assessment., *N Engl J Med.* 2015;373(24):2299.
46. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr Pain Headache Rep.* (2016) 20: 25. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0556-x>
47. EMEA pateiktos mokslinės išvados ir rekomendacijos nesuteikti rinkodaros teisės pagrindas [elektroninis išteklius] [žiūrėta 2018-09-21] prieiga per internetą: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010040871988/anx\\_71988\\_lt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010040871988/anx_71988_lt.pdf)
48. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. Lawson K, ed. *Biomedicines.* 2017;5(2):20. doi:10.3390/biomedicines5020020.
49. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1264-73.
50. Budrys V, Ambrozaitis A, Broslavskis E, Daugaras G, Endzinienė M, Gelziniene R ir kt. *Klinikinė neurologija.* Vilnius: Vaistų žinios; 2009.
51. Neuropathic pain – pharmacological management The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 173 [elektroninis išteklius] [Žiūrėta 2018 – 09 – 23] prieiga internete: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/evidence/full-guideline-pdf-4840898221>
52. Fashner J, Bell AL, Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *Am Fam Physician.* 2011 Jun 15;83(12):1432-7.
53. Panickar A, Serpell S, Guidelines for General Practitioners on Treatment of Pain in Post-Herpetic Neuralgia. From The Shingles Support Society. 41 North Road, London N7 9DP
54. Casale R, Di Matteo M, Minella CE, Fanelli G, Allegri MJ. Reduction of painful area as new possible therapeutic target in post-herpetic neuropathic pain treated with 5% lidocaine medicated plaster: a case series. *Pain Res.* 2014; 7():353-7.
55. Cruccu, G. , Gronseth, G. , Alksne, J. , Argoff, C. , Brainin, M. , Burchiel, K. , Nurmikko, T. and Zakrzewska, . J. (2008), AAN- EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *European Journal of Neurology,* 15: 1013-1028. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02185.x
56. Watson JC, Sandroni P. Central Neuropathic Pain Syndromes, *Mayo Clinic Proceedings,* 2016-03-01, Volume 91, Issue 3, Pages 372-385, 2016.
57. Kumar G., and Soni C.R.: Central post-stroke pain: current evidence. *J Neurol Sci* 2009; 284: pp. 10-17