

NEUROPATSKI BOL - DEFINICIJA, PODELA I LEČENJE

NEUROPATHIC PAIN - DEFINITION, CLASSIFICATION AND TREATMENT

Ana Azanjac Arsić^{1, 2}

¹ Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

² Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Kragujevac, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Doc. dr Ana Azanjac Arsić

Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Zmaj Jovina 30, Kragujevac, Srbija

ana.azanjac@yahoo.com

Sažetak

Bol je neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo povezano sa aktuelnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Prema Internacionalnom udruženju za proučavanje bola (*International Association for the Study of Pain*, IASP), neuropatski bol je bol uzrokovan lezijom ili oboljenjem somatosenzornog nervnog sistema. Prevalenca neuropatskog bola u opštoj populaciji kreće se od 6,9 do 10%. Prema sistemu gradiranja iz 2008. godine, neuropatski bol se deli u tri grupe: mogući, verovatni i definitivni neuropatski bol. U odnosu na kliničku prezentaciju može biti spontani i evocirani. Hronični neuropatski bol je perzistentni ili rekurentni bol koji traje najmanje tri meseca. U zavisnosti da li je zahvaćen somatosenzorni deo centralnog ili perifernog nervnog sistema, deli se u dve velike grupe: centralni i periferni neuropatski bol. U grupu perifernog neuropatskog bola spadaju: trigeminalna neuralgija, fantomski ud, bolna radikulopatija, postherpetična neuralgija, bolna polineuropatija, bol uzrokovan povredom perifernih nerava. Centralni neuropatski bol je bol uzrokovan lezijom ili oboljenjem centralnog somatosenzornog nervnog sistema. Najčešća stanja koja dovode do centralnog neuropatskog bola su: povrede kičmene moždine, povrede mozga, moždani udar i multipla skleroza. Prva linija terapije neuropatskog bola su triciklični antidepresivi (amitriptilin), antiepileptici (pregabalin, gabapentin) i selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (venlafaksin i duloksetin). U drugu liniju terapije

neuropatskog bola spadaju opioidni analgetici: tramadol/tramadol ER i tapentadol. Morfin i oksikodon su preporučeni kao treća terapijska opcija. Pored farmakoloških, primenjuju se i nefarmakološke metode lečenja u koje spadaju: blokade perifernih nerava, epiduralna aplikacija kortikosteroida, radiofrekventna neuroablacija, periferna i centralna neurostimulacija, kao i različite metode fizikalne terapije.

Ključne reči: periferni i centralni neuropatski bol, definicija, klasifikacija, terapija

Definicija bola

Bol je neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo povezano sa aktuelnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Prema Internacionalnom udruženju za proučavanje bola, neuropatski bol je bol uzrokovan lezijom ili oboljenjem somatosenzornog nervnog sistema¹. Stara definicija neuropatskog bola glasi „neuropatski bol je iniciran ili uzrokovan primarnom lezijom ili disfunkcijom perifernog ili centralnog nervnog sistema“. Međutim, u novoj definiciji neuropatskog bola, disfunkcija kao kriterijum nije prihvaćena, jer se ne može objektivno verifikovati². Prvi podaci o neuropatskom bolu potiču iz 1872. godine kada je američki neurolog Mitchell u svojoj knjizi „Povrede nerva i njihove posledice“ (*Injuries of nerves and their consequences*) prvi put opisao alodiniju kao bol uzrokovan stimulusom koji normalno ne dovodi do bola³. Prevalenca neuropatskog bola u opštoj populaciji kreće se od 6,9 do 10%⁴. Ne postoji zlatni standard ili specifičan set biomarkera koji bi mogli da definišu neuropatski bol. *The Neuropathic Pain Special Interest Group* (NeuPSIG) IASP je odredila dijagnostičke kriterijume za neuropatski bol, dok je sistem stepenovanja (gradiranja) neuropatskog bola (*Neuropathic Pain Grading system*), definisan da odredi nivo sigurnosti da li je bol neuropatske prirode ili je prisutna neuropatska komponenta u sindromima mešovito bola.

Podela neuropatskog bola

Prema sistemu gradiranja iz 2008. godine, neuropatski bol se deli u tri grupe: mogući, verovatni i definitivni neuropatski bol. Mogući neuropatski bol je bol kod kog postoje

podaci o leziji ili oboljenju nervnog sistema uz distribuciju bola u odgovarajućoj anatomskej regiji. Verovatni neuropatski bol je bol koji je praćen senzornim znacima u odgovarajućoj neuroanatomskej regiji i potvrđen neurološkim pregledom. Definitivni neuropatski bol je bol uzrokovan lezijom ili oboljenjem somatosenzornog nervnog sistema koji je potvrđen odgovarajućim dijagnostičkim testom⁵.

Klinički neuropatski bol se najčešće manifestuje u vidu trnjenja, žarenja, mravinjanja, bockanja, osećaja hladnoće ili „strujnog udara“, ili osećaja „obamrlosti“ određenog dela tela. Pored bola, pacijenti mogu imati nebolne neprijatne senzacije u vidu dizestezija i parestezija. Pored spontanog bola, pacijenti mogu imati bol izazvan dodiranjem ili hladnoćom. Neurološkim pregledom može se naći alodinija - bol uzrokovan stimulusom koji normalno ne dovodi do osećaja bola, zatim hiperalgezija - intenzivniji osećaj bola na bolni stimulus i hiperpatija - abnormalna i eksplozivna bolna reakcija, posebno na ponavljajući stimulans⁶.

U odnosu na kliničku prezentaciju neuropatski bol se deli na spontani i provocirani. Spontani neuropatski bol je generisan stvaranjem ektopičnih impulsa u somatosenzornom nervnom sistemu uz prisustvo periferne i centralne senzitivizacije⁷. Kod provociranog bola očuvani su aferentni putevi. Najčešći tipovi provociranog bola su: tačkasta hiperalgezija, alodinija, dinamična mehanička alodinija, hiperalgezija⁸. Hronični neuropatski bol je perzistentni ili rekurentni bol koji traje najmanje tri meseca. U zavisnosti da li je zahvaćen somatosenzorni deo centralnog ili perifernog nervnog sistema, neuropatski bol se deli u dve velike grupe: centralni i periferni neuropatski bol.

Periferni neuropatski bol

Hronični periferni neuropatski bol je uzrokovan lezijom ili oboljenjem perifernog somatosenzornog nervnog sistema. U ovu grupu neuropatskog bola spadaju: trigeminalna neuralgija, fantomski ud, bolna radikulopatija, postherpetična neuralgija, bolna polineuropatija, bol uzrokovan povredom perifernih nerava⁹.

Trigeminalna neuralgija je orofacijalni neuropatski bol u distribuciji jedne ili više grana trigeminalnog nerva. Pacijenti opisuju bol kao udar električnom strujom u trajanju od nekoliko sekundi do dva minuta. Ovaj bol može biti spontan ili provociran žvakanjem, gutanjem, brijanjem i dodirivanjem triger tačaka. Trigeminalna neuralgija se deli na idiopatsku i sekundarnu¹⁰. Smatra se da je osnovni uzrok idiopatske trigeminalne neuralgije vaskularna kompresija trigeminalnog nerva¹¹. Sekundarna trigeminalna neuralgija je uzrokovana kompresijom trigeminalnog nerva demijelinizacionom lezijom kod pacijenata sa multiplom sklerozom ili tumorom pontocerebelarnog ugla¹².

Neuropatski bol uzrokovan oštećenjem perifernih nerava je perzistentni ili rekurentni neuropatski bol uzrokovan lezijom perifernih nerava, tokom operacije ili nakon traume.

Dijagnoza neuropatskog bola uzrokovanog oštećenjem perifernog nerva se postavlja na osnovu postojanja podataka o povredi nerva, vremenu nastanka tegoba, kao i na osnovu distribucije bola u inervacionom području oštećenog nerva¹³.

Hronični neuropatski bol kod polineuropatija je uzrokovan metaboličkim, autoimunim, infektivnim oboljenjima, izlaganju toksinima ili lečenjem neurotoksičnim lekovima. Neuropatski bol se najčešće javlja kod dijabetes melitusa¹⁴, HIV-a¹⁵, autoimunih bolesti¹⁶, hronične inflamatorne demijelinizacione polineuropatije¹⁷, vaskulitisa¹⁸ i paraneoplastičnih neuroloških sindroma¹⁹. Početak bolesti je postepen. Inicijalni simptomi su parestezije i dizestezije koje zahvataju distalne delove ekstremiteta, praćeni sniženim ili ugašenim mišićnim refleksima, mišićnom slabošću i autonomnom disfunkcijom. Najčešći tip polineuropatije je distalna simetrična polineuropatija dugih vlakana koja se inicijalno javlja u stopalima sa postepenom ascendentnom propagacijom i zahvatanjem potkolenica, kao i širenjem simptoma sa šaka na predeo podlaktica. Dominantan klinički simptom je bol u vidu žarenja praćen hiperalgezijom, alodinijom i autonomnom disfunkcijom²⁰.

Postherpetična neuralgija se definiše kao bol koji traje duže od tri meseca, a uzrokovan je infekcijom herpes zoster virusom. Javlja se kod 5-20% pacijenata nakon infekcije Herpes zoster virusom. Neuropatski bol se najčešće javlja u inervacionom području oftalmične grane trigeminalnog nerva ili u torakalnim dermatomima koji su najčešće zahvaćeni infekcijom ovim virusom²¹.

Bolna radikulopatija je uzrokovana lezijom ili oboljenjem koje zahvata cervikalne, torakalne, lumbalne ili sakralne nervne korenove. Najčešći uzroci su diskus hernija i degenerativne promene kičmenog stuba, potom trauma, tumori i infekcije. Za dijagnozu radikularnog bola neophodno je prisustvo bola u zahvaćenim dermatomima. Bol je najčešće spontan, ali se pogoršava ili provocira zauzimanjem određenog položaja tela ili kretanjem. Negativni i pozitivni senzorni simptomi i znaci moraju biti kompatibilni sa inervacionim područjem zahvaćenog nervnog korena²². U grupu perifernog neuropatskog bola spada i kompresivna neuropatija medijalnog nerva, poznata pod nazivom sindrom karpalnog tunela.

Centralni neuropatski bol

Centralni neuropatski bol je uzrokovan lezijom ili oboljenjem centralnog somatosenzornog nervnog sistema. Najčešća stanja koja dovode do centralnog neuropatskog bola su: povrede kičmene moždine, povrede mozga, moždani udar i multipla skleroza²³.

Hronični neuropatski bol povezan sa povredom kičmene moždine je uzrokovan lezijom ili oboljenjem somatosenzornih puteva u kičmenoj moždini. Javlja se kod 50% pacijenata sa povredom ili oboljenjem kičmene moždine. Bol može

biti spontan ili provociran, nastaje kao pojačan odgovor na bolni stimulus (hiperalgezija) ili kao pojačan odgovor na nebolni stimulus (alodinija). Za dijagnozu neuropatskog bola neophodna je potvrda postojanja lezije ili oboljenja kičmene moždine, prisustvo bola u odgovarajućoj neuroanatomskoj regiji, tj. distribucija bola u nivou ili ispod mesta povrede koji je udružen sa senzitivnim simptomima²⁴.

Hronični centralni neuropatski bol povezan sa povredom mozga može biti uzrokovan lezijom ili oboljenjem somatosenzornog korteksa. Za dijagnozu je neophodna potvrda traume mozga, odgovarajući vremenski period nakon traume i odgovarajuća neuroanatomska distribucija bola¹³.

Hronični centralni neuropatski bol nakon moždanog udara je uzrokovan ishemijskim ili hemoragijskim moždanim udarom. Javlja se kod 8-10% ljudi koji su imali moždani udar. Dijagnoza neuropatskog bola se postavlja na osnovu postojanja neuroanatomskog susprata-potvrđenog moždanog udara uz odgovarajuću neuroanatomsku distribuciju bola. Negativni i pozitivni senzorni simptomi moraju biti prisutni u delu tela koji je zahvaćen moždanim udarom²⁵. Rizik od nastanka centralnog neuropatskog bola je veći kod pacijenata koji su imali moždani udar u predelu spoljašnjeg dela kičmene moždine i u predelu talamusa, naročito u regionu pulvinara²⁶. Neuropatski bol može nastati odmah nakon moždanog udara ili u periodu od 6 meseci do godinu dana od moždanog udara²⁷.

Hronični centralni neuropatski bol kod pacijenata sa multiplom sklerozom je uzrokovan lezijom somatosenzornih regiona u mozgu i njihovih puteva. Prevalenca neuropatskog bola kod pacijenata sa multiplom sklerozom je oko 20%²⁸.

Prva linija terapije neuropatskog bola

Terapija neuropatskog bola bazira se na primeni lekova iz četiri osnovne grupe: antidepresivi, antikonvulzivi, lokalni analgetici i opiodi, pri čemu prvu terapijsku liniju čine antidepresivi i antikonvulzivi.

Antidepresivi - Najčešće korišćeni lek iz grupe tricikličnih antidepresiva je amitriptilin. Amitriptilin svoj analgetski efekat ostvaruje inhibicijom preuzimanja serotonina u nerвне završetke, blokiranjem natrijumovih kanala, modulacijom holinergetičke i histaminergičke transmisije i smanjenjem centralne senzitivizacije. Rezultati nedavnih eksperimentalnih studija sugerišu da amitriptilin može delovati modulacijom beta 2 agonističke transmisije²⁹. Amitriptilin se primenjuje u dozi od 10 do 150 mg dnevno. Lečenje se započinje malim dozama leka, od 10 do 25 mg, sa postepenim povećanjem doze na tri do sedam dana, do maksimalne doze od 150 mg. Prednosti terapije amitriptilinom su, osim što se koristi u terapiji neuropatskog bola, i omogućavanje lečenja depresije, kao jednog od čestih komorbiditeta. Kontraindikacija za primenu ovog leka su kardiovaskularna oboljenja, posebno poremećaji srčanog ritma. Najčešća neželjena dejstva su: suvoća usta, zatvor, retencija urina i ortostatska hipotenzija³⁰.

Antidepresivi novije generacije su selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina: venlafaksin i duloksetin. Venlafaksin je od strane američke agencije za hranu i lekove (*U.S. Food and Drug Administration*, FDA) 1997. godine odobren za lečenje sledećih oboljenja: velike depresije, paničnih poremećaja, socijalnih fobija i generalizovanih anksioznih poremećaja. Istraživanja sugerišu da venlafaksin inhibira ponovno preuzimanje serotonina u nižim dozama (manjim od 100 mg dnevno), dok ponovni unos norepinefrina povećava u rasponu od 100 do 375 mg dnevno. Terapija se započinje dozom od 37,5-75 mg dnevno uz postepeno titriranje doze do terapijski efikasne doze od 150 do 225 mg. Preporučena maksimalna doza leka je 375 mg dnevno. Rezultati dosadašnjih studija su pokazali da je venlafaksin najefikasniji u lečenju neuropatskog bola kod dijabetične neuropatije i postherpetične neuralgije. Metaboliše se preko jetre i stoga treba voditi računa o interakcijama sa drugim lekovima. Najčešći neželjeni efekti su gastrointestinalni poremećaji i seksualna disfunkcija. Pri upotrebi većih doza venlafaksina, profil neželjenih dejstava je veći i nastaje kao posledica inhibicije preuzimanja norepinefrina, a to su: hipertenzija, tahikardija, suvoća usta, pojačano znojenje³¹.

Drugi lek iz grupe antidepresiva novije generacije je duloksetin. Duloksetin je od strane FDA odobren za lečenje velike depresije, opsesivno-kompulzivnih poremećaja, generalizovanih anksioznih poremećaja, fibromijalgije i neuropatskog bola. Rezultati randomizovanih, klinički kontrolisanih studija sugerišu efikasnost duloksetina u lečenju neuropatskog bola kod pacijenata sa neuropatijom indukovanom hemioterapijskim agensima, dijabetesnom polineuropatijom, radikulopatijom i neuropatijom kod multiple skleroze. Duloksetin se primenjuje u dozi od 20 do 120 mg dnevno tokom 12 do 14 nedelja. Primena ovog leka je potpuno bezbedna kod pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima. Najčešći neželjeni efekti su mučnina, pospanost, nesanica, zatvor³².

Antikonvulzivi - Iz grupe antikonvulziva u terapiji neuropatskog bola najčešće se primenjuju pregabalin i gabapentin, a mogu se koristiti i karbamazepin i okskarbazepin.

Pregabalin je sintetisan 1990. godine i odobren za lečenje neuropatskog bola u Evropi i Americi 2004. godine³³. Mehanizam delovanja pregabalina još uvek nije u potpunosti razjašnjen, strukturno je sličan glavnom inhibitornom neurotransmiteru u CNS, gama-aminobuternoj kiselini. Smatra se da je osnovni mehanizam delovanja pregabalina vezivanje za alfa subjedinicu voltažno zavisnih kalcijumskih kanala³⁴. Bioraspoloživost pregabalina je preko 90%. Maksimalna koncentracija u serumu se postiže 0,7-1,3 h nakon uzimanja leka sa poluvremenom eliminacije od 4,6 do 6,8 h. Izlučuje se 90% preko bubrega. Inicijalna doza pregabalina je 75 mg, sa postepenom titracijom do doze od 300 mg dnevno. Maksimalna doza leka od 600 mg dnevno treba da se primenjuje samo kod pacijenata koji imaju klirens kreatinina veći od 60 mL/min. Kod pacijenata koji imaju klirens

kreatinina manji od 15 mL/min preporučuje se inicijalna doza od 25 mg, kod pacijenata koji imaju klirens kreatinina od 15 do 30 mL inicijalna doza je 25 do 50 mg. Najčešći neželjeni efekti pregabalina su: pospanost, vrtoglavica, periferni otoci i povećanje telesne mase³⁵. Rezultati šestonedelnog praćenja 246 pacijenata koji su bili podeljeni u tri grupe: placebo grupu, grupu pacijenta koji su bili na 150 mg pregabalina i grupu pacijenata koji su bili na 600 mg pregabalina dnevno su pokazali značajnu redukciju neuropatskog bola kod pacijenata koji su bili na 600 mg pregabalina dnevno³⁶. Tool i saradnici su pratili efekat različitih doza pregabalina kod 395 pacijenata tokom 12 nedelja, pri čemu je 46% pacijenata koji su bili na dnevnoj dozi od 600 mg pregabalina imalo poboljšanje veće od 50% na skali bola (vs 30% u placebo grupi)³⁷. Randomizovana, duplo slepa, multicentrična studija Mu i saradnika uključila je 620 ispitanika sa dijabetesnom polineuropatijom koji su bili podeljeni u dve grupe: placebo grupu i grupu koja je tretirana sa pregabalinom u dozi od 300 mg/dnevno. Pregabalin je pokazao značajno poboljšanje na srednjoj skali bola uz redukciju od 50% prosečnog bola na nedeljnom nivou³⁸.

Gabapentin se koristi za lečenje neuropatskog bola u maksimalnoj dozi od 3.600 mg dnevno. Smernice sugerišu da se lečenje gabapentinom započne sa dozom od 300 mg dnevno. Poluvreme eliminacije je od pet do sedam sati, pa se preporučuje primena leka u tri doze. Osnovni mehanizam dejstva je vezivanje za voltažno zavisne kalcijumove kanale. Rezultati randomizovanih placebo kontrolisanih studija su pokazali da je gabapentin doveo do značajnog ili bar umerenog poboljšanja neuropatskog bola u odnosu na placebo kada se primenjivao u dozi od 1.200 mg dnevno ili većoj. Najčešći neželjeni efekti gabapentina su: pospanost, vrtoglavica, periferni otoci i poremećaj hoda³⁹.

Od drugih antikonvulzivnih lekova u terapiji neuropatskog bola se primenjuju karbamazepin i okskarbazepin. Ovi lekovi se primenjuju u terapiji neuropatskog bola kod pacijenata sa trigeminalnom neuralgijom. Kontrola bola se postiže kod 90% pacijenata, pri čemu se karbamazepin

preporučuje u dozi od 800 do 1.200 mg dnevno, a okskarbazepin u dozi od 600 do 1.800 mg dnevno. Ukoliko je karbamazepin neefikasan primenjuje se okskarbazepin, pri čemu je 200 mg karbamazepina ekvivalentno dozi od 300 mg okskarbazepina. Njihova primena je kontraindikovana kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima, naročito onih koji imaju blokove provođenja, alergijske reakcije i primaju veći broj lekova⁴⁰.

Lamotrigin je pokazao izvesnu efikasnost u lečenju pacijenata sa centralnim neuropatskim bolom nakon moždanog udara u dozi od 200 mg dnevno, ali trenutni dokazi su zasnovani na rezultatima malog broja studija⁴¹.

Ostale terapijske opcije u lečenju neuropatskog bola

U drugu liniju terapije neuropatskog bola spadaju opioidni analgetici: tramadol/tramadol ER (200/400 mg/dnevno) i tapentadol (50-600 mg/dnevno) sa srednjim nivoom dokaza o efikasnosti. Najčešći neželjeni efekti su: mučnina, povraćanje, zatvor. Takođe, u drugu liniju terapije neuropatskog bola spadaju 5% lidokain flasteri i 8% kapsaicin flaster koji mogu dati lokalne neželjene efekte kao što su eritem i alergijska reakcija. Morfin (10-120 mg dnevno) i oksikodon (10-120 mg/dnevno) su preporučeni kao treća terapijska opcija sa srednjim nivoom dokaza.

Pored farmakoloških, primenjuju se i nefarmakološke metode lečenja u koje spadaju: blokade perifernih nerava, epiduralna aplikacija kortikosteroida, radiofrekventna neuroablacija, periferna i centralna neurostimulacija. Kada farmakološke mere ne daju rezultate, fizikalna terapija je dodatna terapijska opcija, ali sa slabim nivoom dokaza. Modaliteti fizikalne terapije su brojni: tople i hladne obloge, fluidoterapija, terapija ultrazvukom, niskofrekventne struje (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*, TENS), visokofrekventna galvanska stimulacija i laser^{31, 41, 42}.

Zaključak

Neuropatski bol je uzrokovan lezijom ili oboljenjem somatosenzornog nervnog sistema i traje najmanje tri meseca. Deli se na dve velike grupe: centralni (povrede kičmene moždine, povrede mozga, moždani udar i multipla skleroza) i periferni neuropatski bol (trigeminalna neuralgija, fantomski ud, bolna radikulopatija, postherpetična neuralgija, bolna polineuropatija, bol uzrokovan povredom perifernih nerava). Prva linija terapije neuropatskog bola su triciklični antidepresivi (amitriptilin), antiepileptici (pregabalin, gabapentin, karbamazepin, okskarbazepin) i selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (venlafaksin i duloksetin). U drugu liniju terapije neuropatskog bola spadaju opioidni analgetici: tramadol/ tramadol ER i tapentadol. Morfin i oksikodon su preporučeni kao treća terapijska opcija. Pored farmakoloških, primenjuju se i nefarmakološke metode lečenja.

Abstract

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage. According to the International Association for the Study of Pain (IASP), neuropathic pain is pain caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system. The prevalence of neuropathic pain in the general population ranges from 6.9 to 10%. According to the 2008 grading system, neuropathic pain is divided into three classes: possible, probable, and definite neuropathic pain. Concerning the clinical presentation, neuropathic pain is divided into spontaneous and evoked. Chronic neuropathic pain is persistent or recurrent pain lasting at least three months. Depending on whether the somatosensory part of the central or peripheral nervous system is affected, it is divided into two large groups: central and peripheral neuropathic pain. The group of peripheral neuropathic pain includes: trigeminal neuralgia, phantom limb, painful radiculopathy, postherpetic neuralgia, painful polyneuropathy, and pain caused by injury to peripheral nerves. Central neuropathic pain is pain caused by a lesion or disease of the central somatosensory nervous system. The most common conditions that lead to central neuropathic pain are: spinal cord injuries, brain injuries, stroke and multiple sclerosis. The first line of treatment for neuropathic pain is tricyclic antidepressants (amitriptyline), antiepileptics (pregabalin, gabapentin) and selective serotonin reuptake inhibitors (venlafaxine and duloxetine). The second line of therapy for neuropathic pain includes opioid analgesics: tramadol/tramadol ER and tapentadol. Morphine and oxycodone are recommended as a third treatment option. In addition to pharmacological, non-pharmacological treatment methods are also used, including: blockade of peripheral nerves, epidural application of corticosteroids, radiofrequency neuroablation, peripheral and central neurostimulation, as well as various methods of physical therapy.

Keywords: peripheral and central neuropathic pain, definition, classification, treatment

Literatura

1. IASP taxonomy. Available online: www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576. 2019
2. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Seattle, WA: IASP Press, 1994
3. Mitchell SW. Injuries of Nerves and Their Consequences. Philadelphia, PA: Lippincott, 1872:328
4. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014 Apr;155(4):654-62.
5. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630-5.
6. Helme RD, Finnerup NB, Jensen TS. Hyperpathia: "to be or not to be: that is the question". *Pain*. 2018 Jun;159(6):1005-9.
7. Bennett GJ. What is spontaneous pain and who has it? *J Pain*. 2012 Oct;13(10):921-9.
8. Truini A, Galeotti F, La Cesa S, Di Rezze S, Biasiotta A, Di Stefano G, et al. Mechanisms of pain in multiple sclerosis: a combined clinical and neurophysiological study. *Pain*. 2012 Oct;153(10):2048-54.
9. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):53-9.
10. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, Scholz J, Sindou M, Svensson P, et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology*. 2016 Jul 12;87(2):220-8.
11. Antonini G, Di Pasquale A, Cruccu G, Truini A, Morino S, Saltelli G, et al. Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: a blinded case-control study and meta-analysis. *Pain*. 2014 Aug;155(8):1464-71.
12. Di Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. *J Headache Pain*. 2019 Feb 19;20(1):20.
13. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD. IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):45-52.
14. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jun 13;5(1):41.
15. Ellis RJ, Rosario D, Clifford DB, McArthur JC, Simpson D, Alexander T, et al. CHARTER Study Group. Continued high prevalence and adverse clinical impact of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy in the era of combination antiretroviral therapy: the CHARTER Study. *Arch Neurol*. 2010 May;67(5):552-8.
16. De Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Gorissen-Brouwers CML, Geerts M, Faber CG, Merkies ISJ. Associated conditions in small fiber neuropathy - a large cohort study and review of the literature. *Eur J Neurol*. 2018 Feb;25(2):348-55.
17. Thakur S, Dworkin RH, Freeman R, Gorson KC, Herrmann DN. Pain in acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Pain*. 2016 Sep;157(9):1887-94.
18. Üçeyler N, Geng A, Reiners K, Toyka KV, Sommer C. Non-systemic vasculitic neuropathy: single-center follow-up of 60 patients. *J Neurol*. 2015 Sep;262(9):2092-100.
19. Zis P, Paladini A, Piroli A, McHugh PC, Varrassi G, Hadjivassiliou M. Pain as a First Manifestation of Paraneoplastic Neuropathies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Ther*. 2017 Dec;6(2):143-51.
20. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*. 2015 Jan;138(Pt 1):43-52.
21. Dworkin RH, Gnann JW Jr, Oaklander AL, Raja SN, Schmader KE, Whitley RJ. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Pain*. 2008 Jan;9(1 Suppl 1):S37-44.
22. Freynhagen R, Rolke R, Baron R, Tölle TR, Rutjes AK, Schu S, et al. Pseudoradicular and radicular low-back pain--a disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. *Pain*. 2008 Mar;135(1-2):65-74.
23. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011 Oct;152(10):2204-5.
24. Burke D, Fullen BM, Stokes D, Lennon O. Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017 Jan;21(1):29-44.
25. Harno H, Haapaniemi E, Putaala J, Haanpää M, Mäkelä JP, Kalso E, et al. Central poststroke pain in young ischemic stroke survivors in the Helsinki Young Stroke Registry. *Neurology*. 2014 Sep 23;83(13):1147-54.

26. Vartiainen N, Perchet C, Magnin M, Creac'h C, Convers P, Nighoghossian N, et al. Thalamic pain: anatomical and physiological indices of prediction. *Brain*. 2016 Mar;139(Pt 3):708-22.
27. Finnerup NB, Jensen MP, Norrbrink C, Trok K, Johannesen IL, Jensen TS, et al. A prospective study of pain and psychological functioning following traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2016 Oct;54(10):816-21.
28. Osterberg A, Boivie J, Thuomas KA. Central pain in multiple sclerosis--prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain*. 2005 Oct;9(5):531-42.
29. Gillving M, Demant D, Holbech JV, Gylfadottir SS, Bach FW, Jensen TS, et al. A randomized, controlled trial of a β 2-agonist in painful polyneuropathy. *Pain*. 2021 May 1;162(5):1364-73.
30. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019 Jan-Dec;33:2058738419838383.
31. Aiyyer R, Barkin RL, Bhatia A. Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review. *Pain Med*. 2017 Oct 1;18(10):1999-2012.
32. Rodrigues-Amorim D, Olivares JM, Spuch C, Rivera-Baltanás T. A Systematic Review of Efficacy, Safety, and Tolerability of Duloxetine. *Front Psychiatry*. 2020 Oct 23;11:554899.
33. Andruszkiewicz R, Silverman RB. 4-Amino-3-alkylbutanoic acids as substrates for gamma-aminobutyric acid aminotransferase. *J Biol Chem*. 1990 Dec 25;265(36):22288-91.
34. Li Z, Taylor CP, Weber M, Piechan J, Prior F, Bian F, et al. Pregabalin is a potent and selective ligand for $\alpha(2)\delta$ -1 and $\alpha(2)\delta$ -2 calcium channel subunits. *Eur J Pharmacol*. 2011 Sep 30;667(1-3):80-90.
35. Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, Strand JC, Alvey CW, Busch JA, et al. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010 Aug;50(8):941-50.
36. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*. 2005 Jun;115(3):254-63.
37. Tölle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain*. 2008 Feb;12(2):203-13.
38. Mu Y, Liu X, Li Q, Chen K, Liu Y, Lv X, et al. Efficacy and safety of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy in a population of Chinese patients: A randomized placebo-controlled trial. *J Diabetes*. 2018 Mar;10(3):256-65.
39. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 9;6(6):CD007938.
40. Lambru G, Zakrzewska J, Matharu M. Trigeminal neuralgia: a practical guide. *Pract Neurol*. 2021 Oct;21(5):392-402.
41. Liampas A, Velidakis N, Georgiou T, Vadalouca A, Varrassi G, Hadjigeorgiou GM, et al. Prevalence and Management Challenges in Central Post-Stroke Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther*. 2020 Jul;37(7):3278-91.
42. Szok D, Tajti J, Nyári A, Vécsei L. Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. *Behav Neurol*. 2019 Nov 21;2019:8685954.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 07. 04. 2024.

Prihvaćeno: 12. 05. 2024.

Onlajn: 30. 06. 2024.

