

Uloga pregabalina u lečenju perifernog neuropatskog bola

Doc. dr Ivana Basta

Asist. dr Stojan Perić

Klinika za neurologiju UKCS

Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu

- **PERIFERNI NEUROPATSKI BOL**
- **LEČENJE PERIFERNOG NEUROPATSKOG BOLA**
- **BOLNA DIJABETESNA POLINEUROPATIJA**
- **HRONIČNI LUMBALNI BOLNI SINDROM**
- **POSTHERPETIČKA NEURALGIJA**

BOL

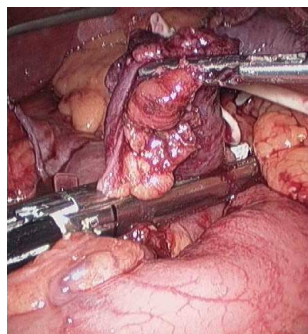
NOCICEPTIVNI INFLAMATORNI NEUROPATSKI NEUROPLASTIČNI



ŠTETNA NOKSA

Visok prag

ms



INFLAMACIJA

Nizak prag

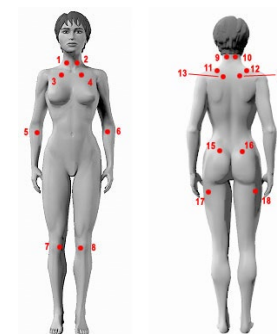
s do h



OŠTEĆENJE SENZORNOG
NERVNOG SISTEMA

Nizak prag

dani do meseci



NIŠTA OD
PRETHODNOG

Nizak prag

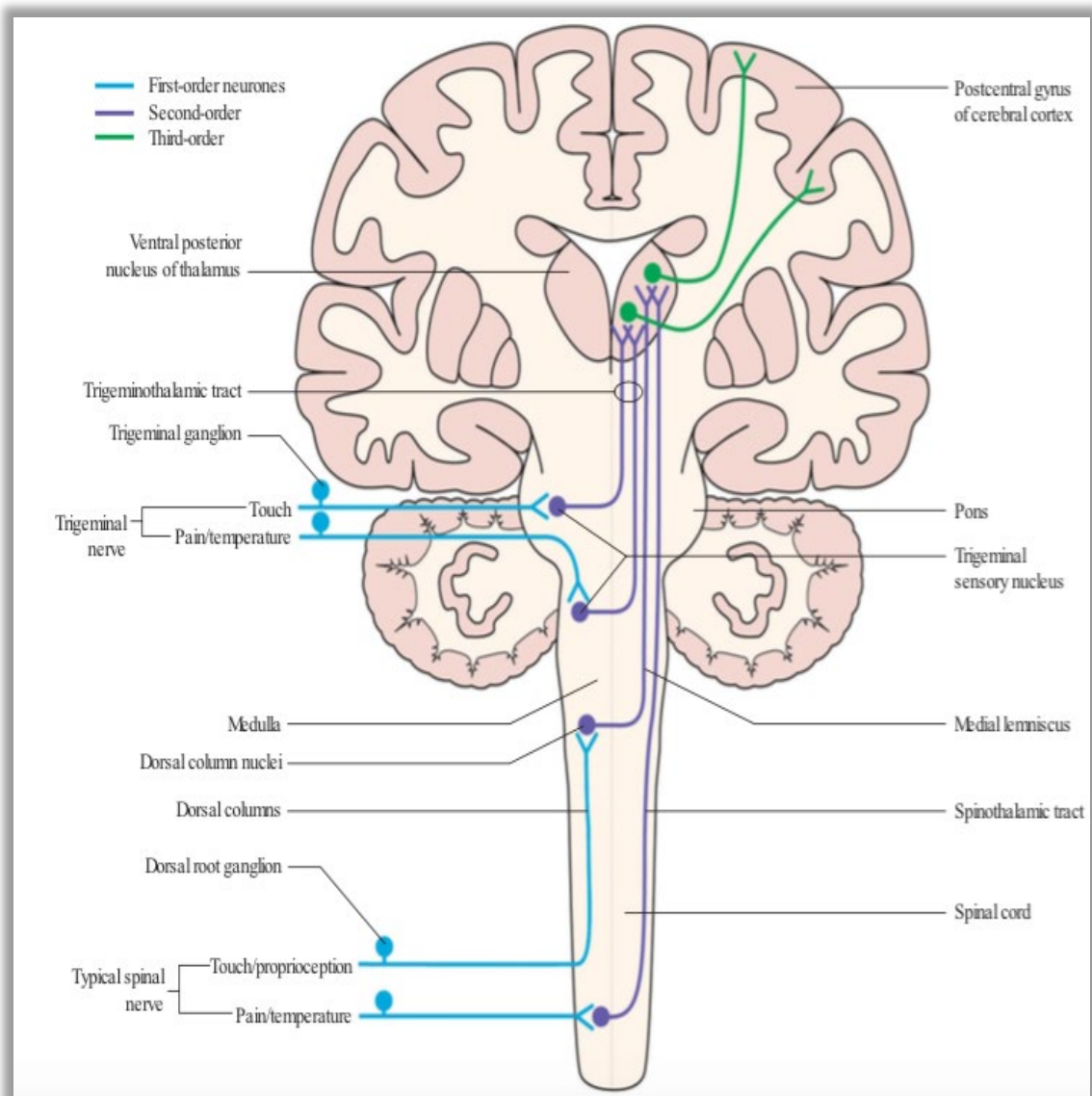
Woolf C. *Ann Intern Med*;140:441-451 (2004)

Kosek E et al. *PAIN* 157 1382–1386 (2016)

NEUROPATSKI BOL

**bol uzrokovan
primarnom lezijom
somatosenzornog dela
PNS i/ili CNS**

**kod 7-8% opšte
populacije Evrope, oko
500 000 u Srbiji**

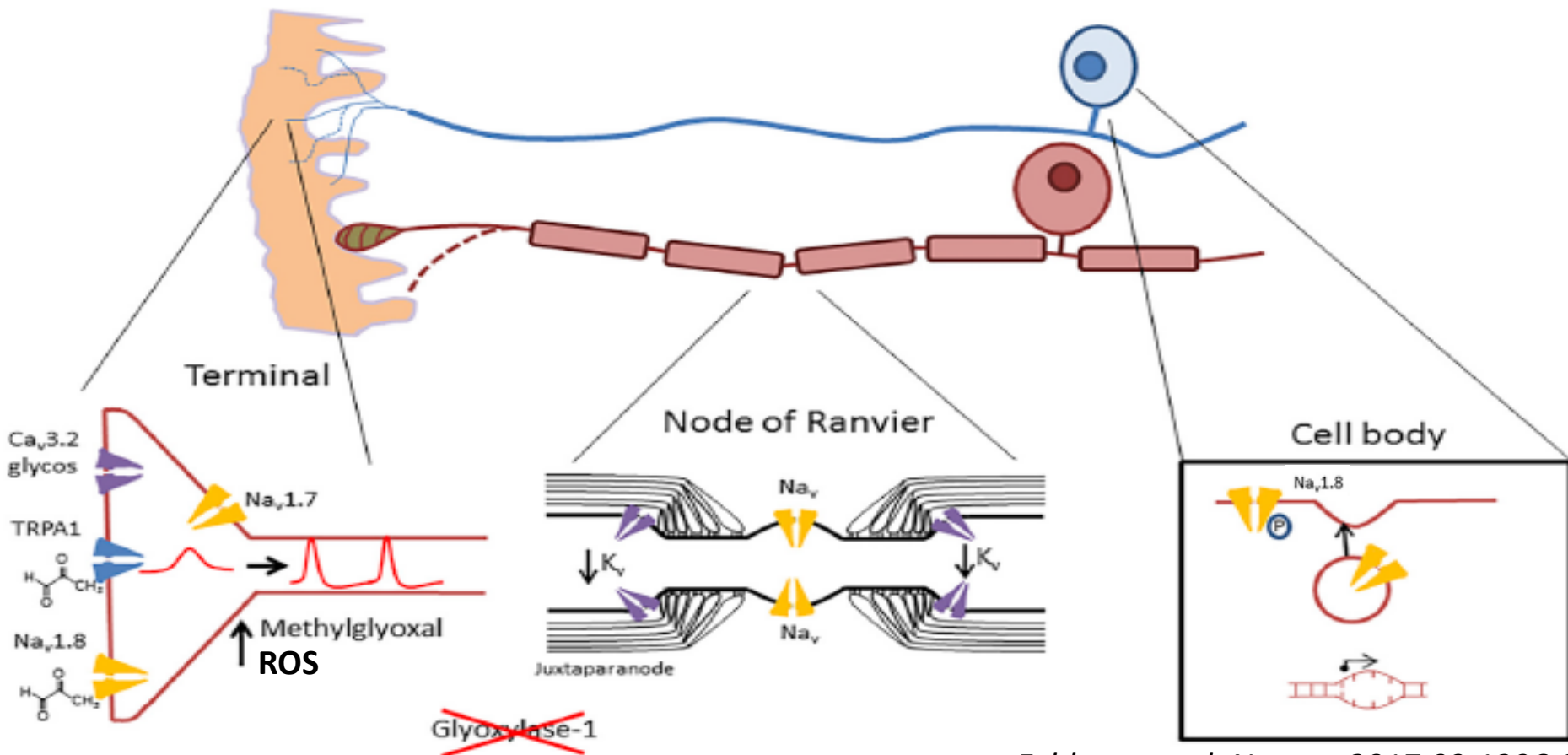


PERIFERNI NEUROPATSKI BOL - *periferni mehanizmi*

↑ spontana aktivnost
↑ i izmenjen odgovor na stimulus

? *aksonalna degeneracija* ?

- *polimorfizmi gena*
- *ekspresija gena*
- *posttranslaciona modifikacija*
- *trafficking*
- *funkcija*



PERIFERNI NEUROPATSKI BOL - *centralni mehanizmi*

↓ prag

↑ aktivnost na *input*

↑ aktivnost na supramax. draž
širenje receptorskih polja

- *polimorfizmi gena*
- *ekspresija gena*
- *posttranslaciona modifikacija*
- *trafficking*
- *funkcija*

DORZALNI ROGOVI

- izmena dendrita
- ↑ nociceptivne sinapse
- ↓ oligodendrociti

THALAMUS – nc. VPL

- hiperekscitabilnost
- ↓ NAA
- ↓ siva masa

SS CORTEX

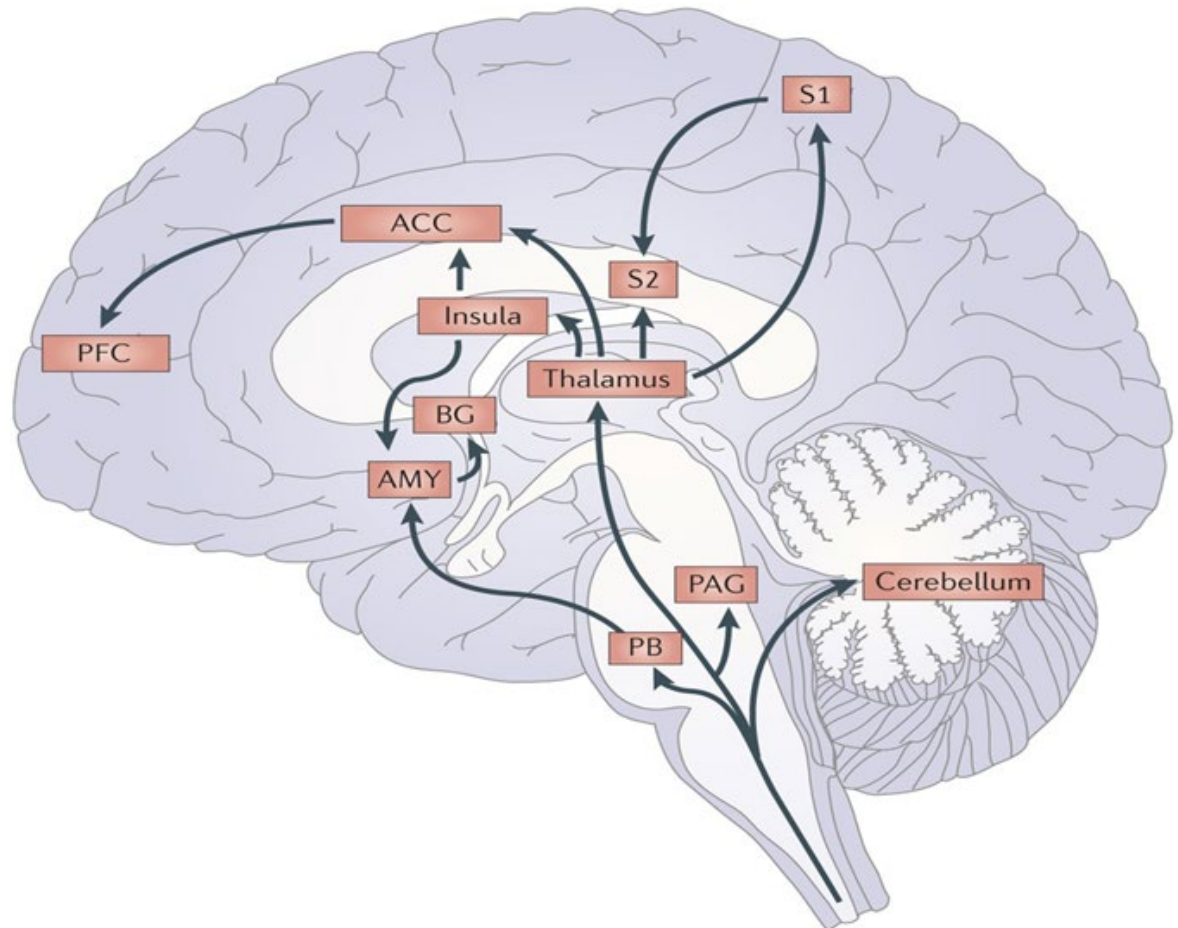
- ↓ siva masa

preF CORTEX

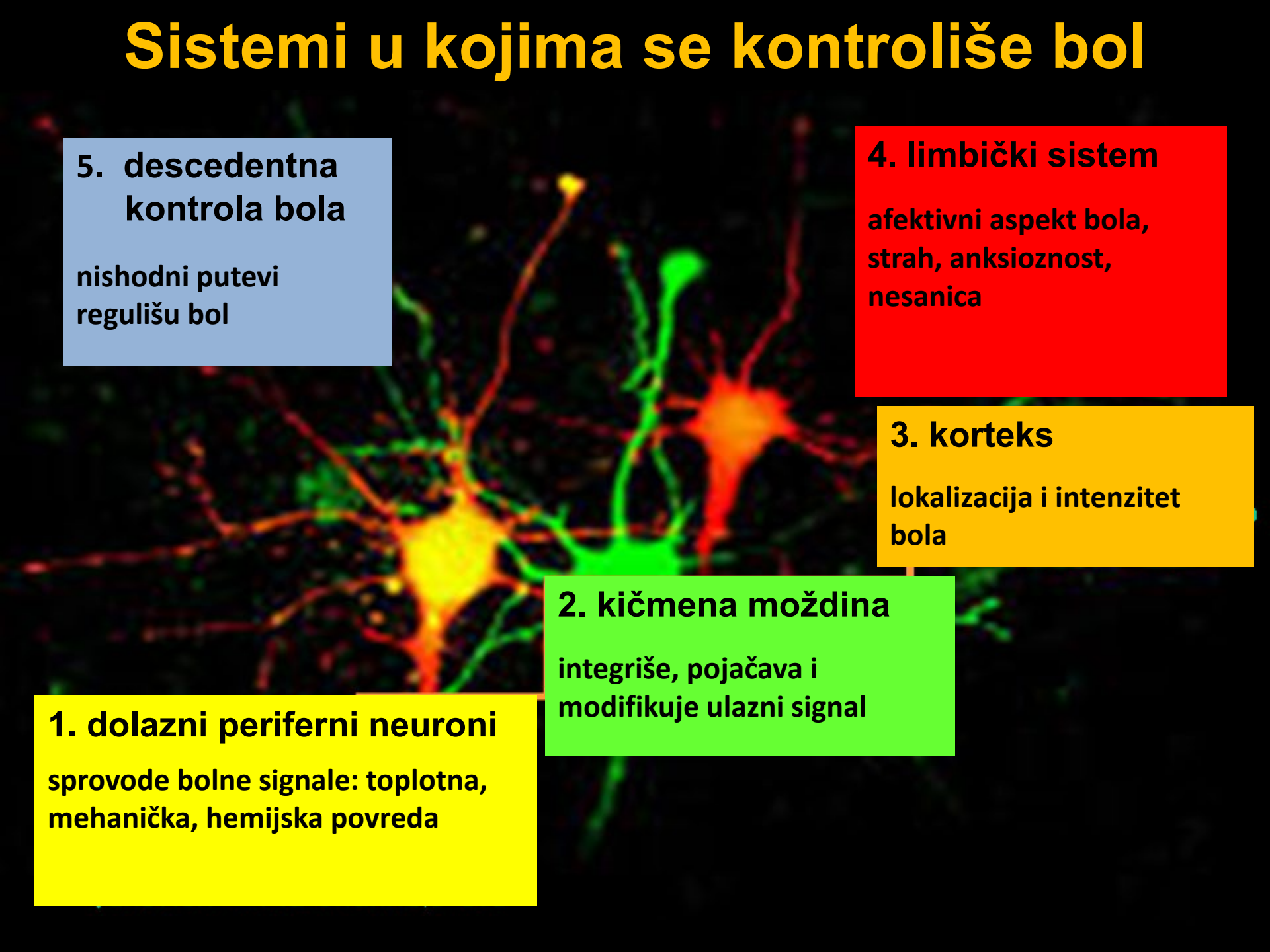
- ↓ NAA

POVEZANOST

- ↓ thalamus - cortex



Sistemi u kojima se kontroliše bol

A microscopic image of neurons, likely from the central nervous system, showing cell bodies and branching processes. Some neurons are stained red, while others are green, indicating different types or states of the cells.

5. descedentna kontrola bola

nishodni putevi regulišu bol

4. limbički sistem

afektivni aspekt bola, strah, anksioznost, nesanica

3. korteks

lokalizacija i intenzitet bola

2. kičmena moždina

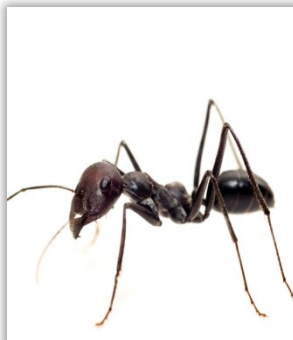
integriše, pojačava i modifikuje ulazni signal

1. dolazni periferni neuroni

sprovode bolne signale: toplotna, mehanička, hemijska povreda

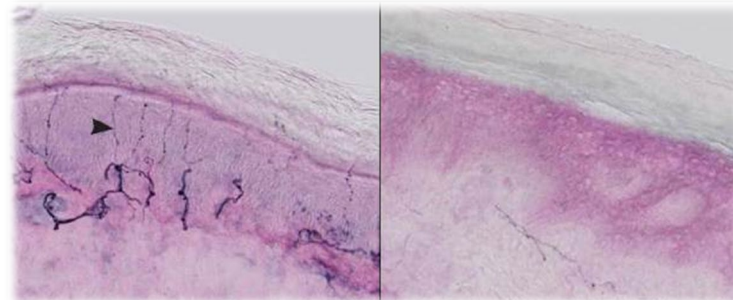
SIMPTOMI NEUROPATSKOG BOLA

trnjenje
mravinjanje
žarenje
paljenje
peckanje
bockanje
probodi
sevanje
udari struje
stezanje
oklop
osećaj hladnoće
hiperestezije
alodinija



DIJAGNOZA PERIFERNOG NEUROPATSKOG BOLA

- Anamneza
- Upitnici za neuropatski bol
- Neurološki pregled
 - posebno senzitivno testiranje
- Elektroneurografija (ENG)
- Autonomni upitnici i testovi
- Laserski evocirani potencijali (LEP)
- Kvantitativno senzorno testiranje (QST)
- Biopsija kože
 - PGP 9.5 kvantifikacija tankih epidermalnih vlakana
- Kornealna konfokalna mikroskopija



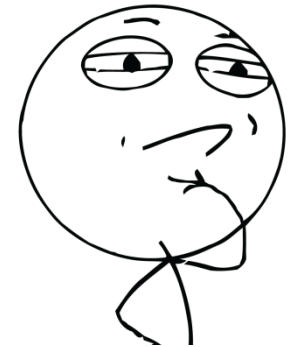


PLAN IZLAGANJA

- PERIFERNI NEUROPATSKI BOL
- LEČENJE PERIFERNOG NEUROPATSKOG BOLA
- BOLNA DIJABETESNA POLINEUROPATIJA
- HRONIČNI LUMBALNI BOLNI SINDROM
- POSTHERPETIČKA NEURALGIJA

CHALLENGE CONSIDERED

Lečenje je izazov...



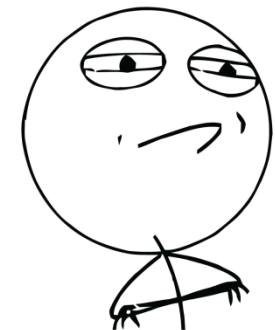
- pacijenti sa neuropatskim bolom imaju više skorove na skalama bola, zahtevaju upotrebu više lekova, imaju slabiji terapijski odgovor i češće neželjene efekte

Smith et al. Clin J Pain 2007;23:143-149.

- redukcija bola za 50% ostvaruje se kod 50% lečenih bolesnika

O Connor. Pharmacoeconomics 2009;27:95-112.

CHALLENGE ACCEPTED



Vodiči i smernice.....

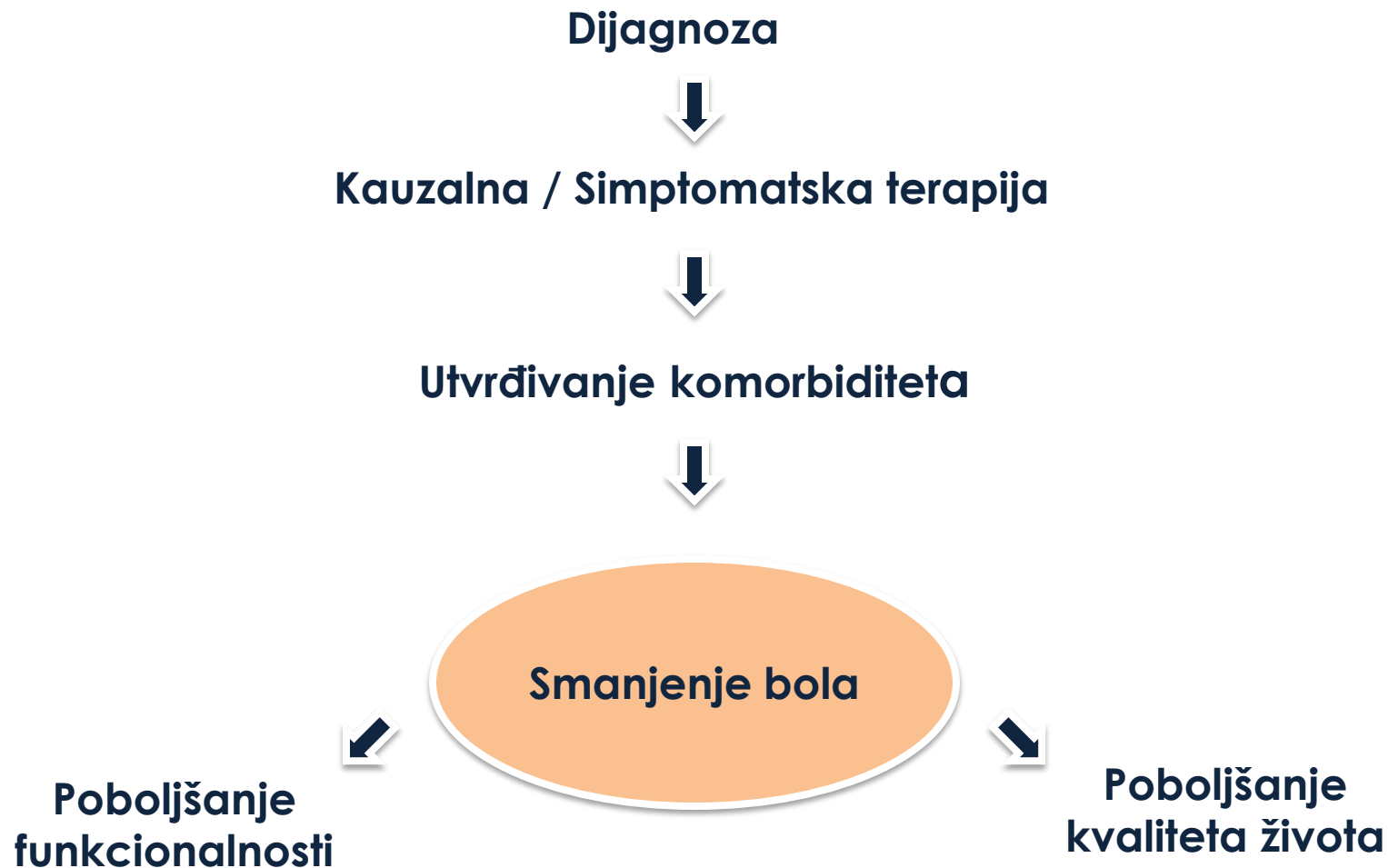
Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations – **NeuPSIG 2007**.

EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision – **EFNS 2010**.

Neuropathic pain – pharmacological management: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings – **NICE 2013**.

Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised Consensus statement and guidelines – **Canadian Pain Society 2014**.

Terapijski pristup



Izbor leka.....

Individualni pristup

upoznavanje sa planom terapije i postavljanje realnih očekivanja

efikasnost

sigurnost / podnošljivost

način primene

interakcije sa drugim lekovima

potencijalna neželjena dejstva

rizik od predoziranja i zloupotrebe

cena

Terapijske strategije

Neinvazivna

Invazivna



Nefarmakološka terapija

Farmakološka terapija

Interventna terapija

Terapijske strategije

Neinvazivna

Invazivna



Farmakološka terapija

Antidepresivi - TCA, SSNRI

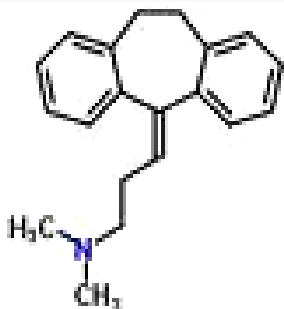
Antikonvulzivi - ligandi alfa-2-delta subjedinice Ca kanala

Lokalni analgetici - lidokain, kapsaicin

Opioidi - oksikodon, tramadol

Triciklični antidepresivi

**Amitriptilin, nortriptilin, dezipramin,
imipramin, klomipramin, doksepin**



Lekovi prve terapijske linije kod DN i PHN

10-25 mg uveče uz titriranje doze na 3-7 dana do 75-150 mg/dan

Prednost: doziranje jednom dnevno, komorbidna depresija, cena !

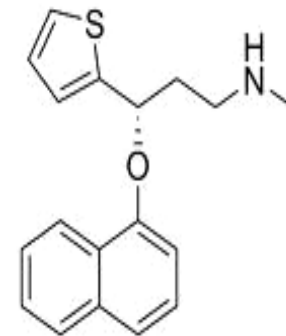
Kontraindikacije: blokovi u srčanom sprovođenju

Neželjena dejstva: sedacija, padovi, otežana akomodacija, suvoća usta, retencija urina, opstipacija, ortostatska hipotenzija, tahikardija, blokovi provođenja, srčana smrt u dozama većim od 100 mg !

Inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI)

Studije sa DN

Venlafaksin 37,5-75 mg/dan, 150-225 mg/dan, max-375 mg/dan
neželjeni efekti: HTA, EKG promene, GIT

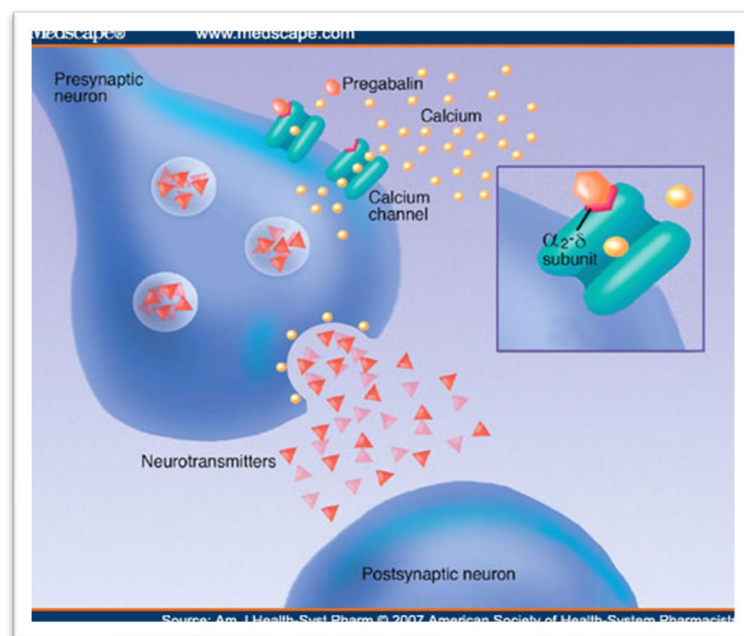


Duloksetin 60-120 mg/dan; bezbedan kod kardiovaskularnih bolesnika
neželjeni efekti: mučnina, oštećenje jetre, pospanost, nesvestica

Povoljno utiču na raspoloženje i nesanicu

Antikonvulzivi

Pregabalin, Gabapentin



Analgeti GABE, vezuju se za alfa-2-delta subjedinicu Ca kanala i smanjuju influks Ca nakon depolarizacije

Inhibiraju oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera (glutamata, noradrenalina, supstance P) i smanjuju postsinaptičku ekscitabilnost

Smanjuju centralnu senzitivizaciju

Analgetski, antikonvulzivni, anksiolitički efekat !

Pregabalin

lek prve terapijske linije kod DN i PHN

150-600 mg; 2x75 mg/dan, uz povećanje doze do 2x150mg/dan tokom 7 dana

brzo dostiže potreban nivo u plazmi, dozno zavisni efekat

bez statistički značajnih farmakokinetičkih interakcija sa drugim lekovima, korekcija doze kod oštećenja bubrega

Freyenhagen et al. 2005, Siddall et al. 2006, Arezzo et al. 2008, Moore et al. 2009, Attal et al. 2010

Pregabalin kod bubrežne insuficijencije

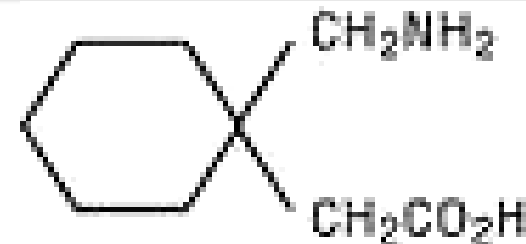
klirens kreatinina (mL/min)	ukupna dnevna doza Pregabalina		režim uzimanja
	početna doza (mg/dan)	maksimalna doza (mg/dan)	
≥60	150	600	2x ili 3x dnevno
≥30 - <60	75	300	2x ili 3x dnevno
≥15 - <30	25-50	150	1 ili 2 x dnevno
<15	25	75	1 doza dnevno
dodatna doza nakon hemodijalize (mg)	25	100	1 dodatna doza nakon hemodijalize

Pregabalin

neželjena dejstva

vrtočlavica (29%)
somnolencija (23%)
glavobolja (12%)
suvoća usta (9%)
edemi (6%)
povećanje telesne težine (6%)

Gabapentin



lek prve terapijske linije kod DN i PHN

1200-3600 mg/dan; 300 mg uz povećanje doze za 300 mg na 2-3 dana

poboljšava spavanje, raspoloženje i kvalitet života

Lokalni analgetici

Lidokain

Nema značajne resorpcije, ni sistemskih neželjenih efekata

5% lidokainski flaster - direktna aplikacija na kožu bolnog mesta

Indikacija: PHN



Kapsaicin

Dostupan je kao krem ili gel (0,075% i 8% aktivne supstance)

Značajna redukcija bola pri tretmanu od 60 minuta

Indikacija: HIV neuropatija, PHN



Opioidi



**Morfin, metadon,
oksikodon, levorfanol,
transdermalni fentanil,
tramadol**

**Efikasni u lečenju akutnog NB, egzacerbacija jakog bola, tokom titriranja
doze drugih lekova**

Dokazana efikasnost kombinovane terapije kod DN

Prednost: promptna kontrola bola, brojni i česti neželjeni efekti !

Kombinovana farmakoterapija

kombinacija lekova različitog mehanizma delovanja

čest i povoljan izbor u procesu titriranja doze

oprez zbog mogućih aditivnih neželjenih dejstava i interakcija, smanjene
komplijanse

kod DN i PHN potvrđena je veća efikasnost kombinovane od monoterapije

efikasnost, bezbednost, podnošljivost !

EFNS vodič za terapiju perifernog NB

PREPORUKE

Terapija prvog reda	Pregabalin, Gabapentin, Amitriptilin, Duloksetin, Venlafaksin ER, Lidokainski flasteri (nivo A)
Terapija drugog ili trećeg reda	Oksikodon, Tramadol, Kapsaicin (nivo A), Lamotrigin (nivo B)
Terapija sa slabim/ neusaglašenim dokazima	Meksiletin, Karbamazepin, Okskarbazepin, Dekstrometorfan, Topiramat, Valproati

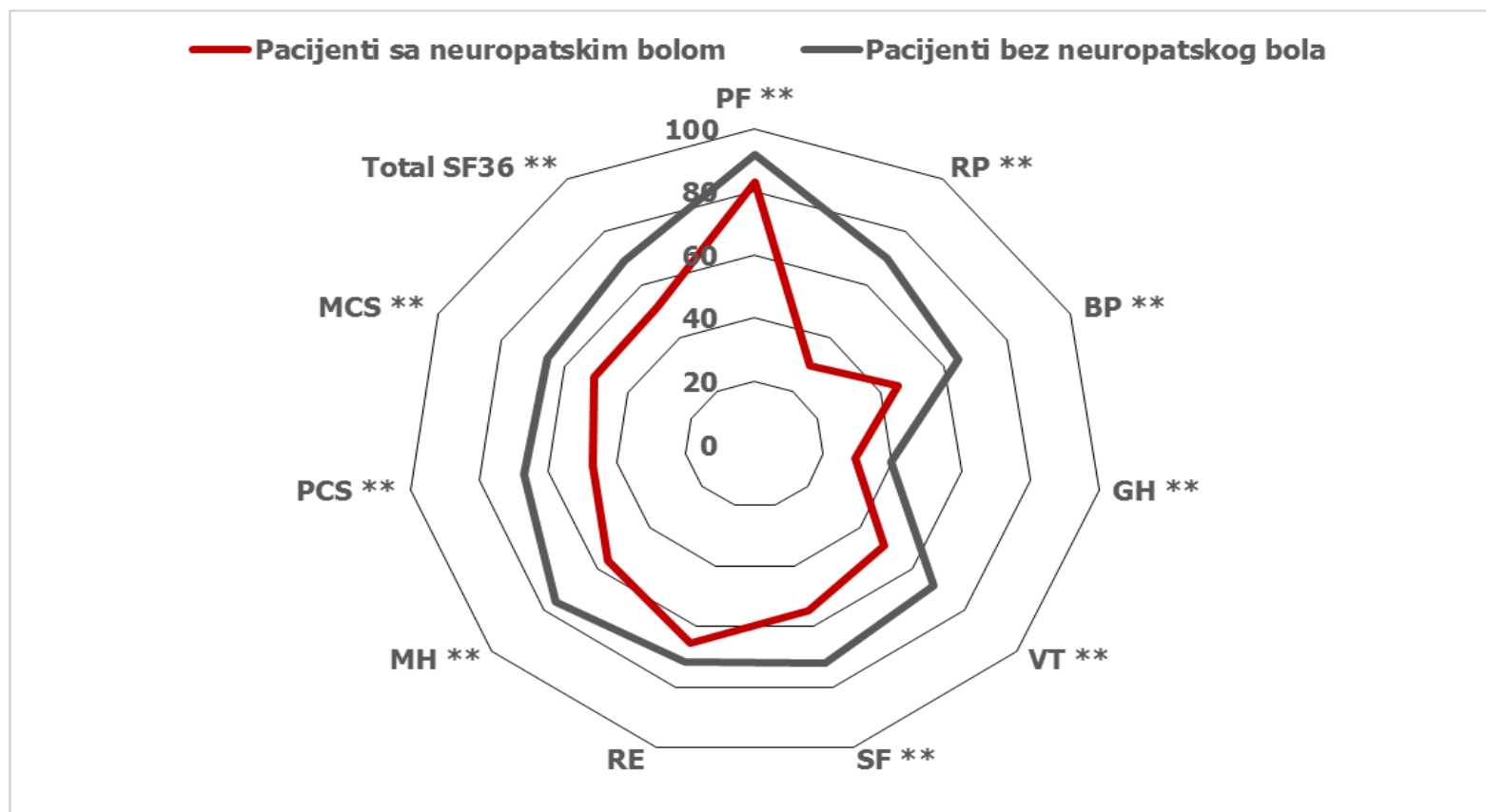
PLAN IZLAGANJA

- PERIFERNI NEUROPATSKI BOL
- LEČENJE PERIFERNOG NEUROPATSKOG BOLA
- BOLNA DIJABETESNA POLINEUROPATIJA
- HRONIČNI LUMBALNI BOLNI SINDROM
- POSTHERPETIČKA NEURALGIJA

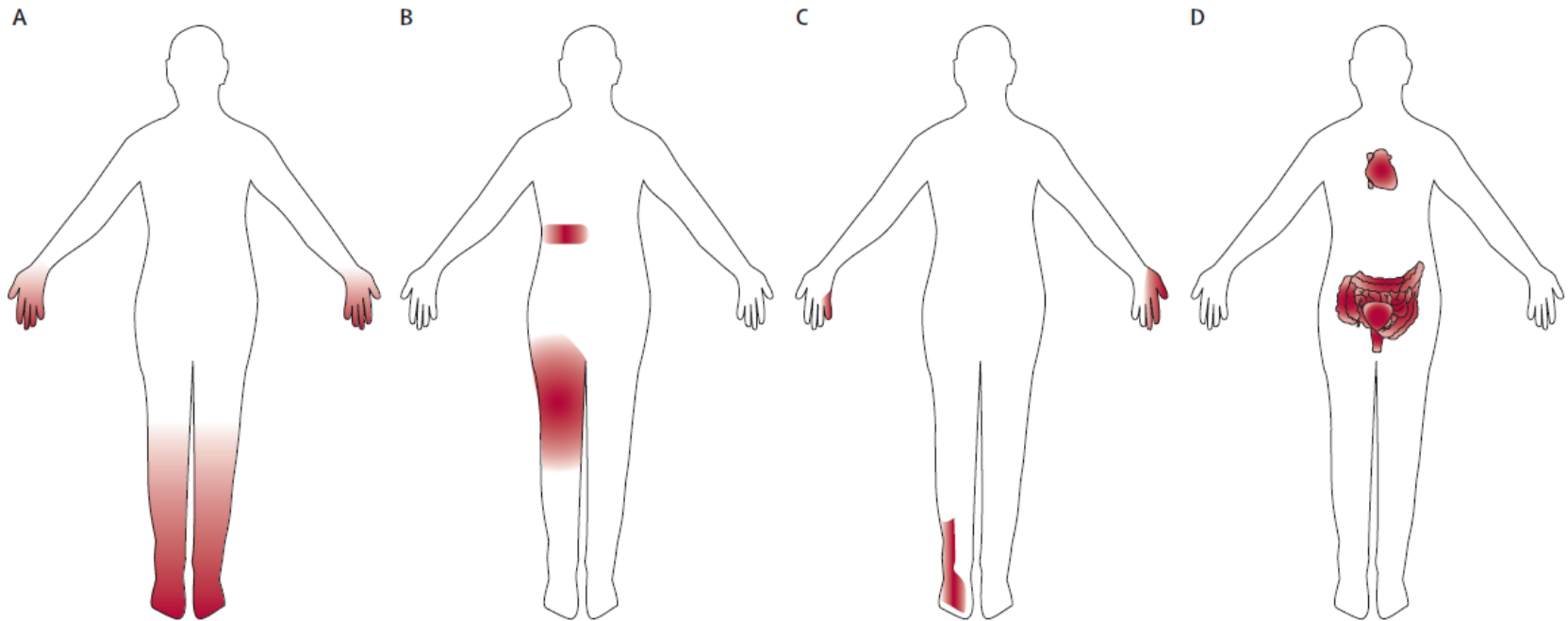
DIABETES MELLITUS

- **učestalost dijabetesa**
 - u svetu: 6,4% - 382 000 000 obolelih
 - u Srbiji: 6,9% - 494 000 obolelih
- **učestalost dijabetesne neuropatije**
 - 50% bolesnika sa dijabetesom
 - u Srbiji **247 000** bolesnika
 - *najčešći uzrok neuropatije*
 - *jedna od najčešćih komplikacija dm*
- **učestalost bolne dijabetesne neuropatije**
 - do 25% bolesnika sa dijabetesom
 - u Srbiji **123 500** bolesnika
- **samo **5%** obolelih ima zadovoljavajući tretman**

Vukojevic, Zoran & Peric, Stojan & Dominović-Kovačević, Aleksandra & Bozovic, Ivo & Grgic, Sanja & Basta, Ivana & Lavrnjic, Dragana. (2020). Neuropathic pain is an independent predictor of worse quality of life in patients with diabetic neuropathy. Vojnosanitetski pregljed. 17-17. 10.2298/VSP181010017V.



Fizičko funkcionisanje (PF - Physical functioning), Fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti (RP - Role physical), Telesni bol (BP - Bodily pain), Opšte zdravlje (GH - General health), Vitalnost (VT - Vitality), Socijalno funkcionisanje (SF - Social functioning), Emocionalno funkcionisanje (RE - Role emotional) i Mentalno zdravlje (MH - Mental health), Kompozitni skor fizičkog zdravlja (PCS - Physical composite score), Kompozitni skor mentalnog zdravlja (MCS - Mental composite score)



FORME DIJABATESNE NEUROPATIJE

- A. Distalna simetrična polineuropatija, predominantno neuropatija tankih vlakana, neuropatija indukovana lečenjem
- B. Radikulopleksopatija i radikulopatija
- C. Mononeuropatija i mononeuritis multiplex
- D. Autonomna neuropatija i neuropatija indukovana lečenjem

Callaghan BC et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol 2012.

SIMPTOMI DIJABETESNE NEUROPATIJE

- *U početku* degeneracija i propadanje nervnih vlakana, oštećena regeneracija, neadekvatna ekscitacija →

+ SIMPTOMI:

- **neuropatski bol**
 - žarenje
 - peckanje
 - probodi
 - bockanje
 - trnjenje
 - mravinjanje
- **hiperestezije**
- **alodinija**



- *Sa napredovanjem* procesa i gubitkom većeg broja vlakana →

- SIMPTOMI:

- **hipestezija**
- **anestezija**

DIFF. DG. DIJABETESNE NEUROPATIJE

DISTALNE POLINEUROPATIJE	PROKSIMALNE POLINEUROPATIJE
1. Dijabetesna	1. GBS
2. Kod hipotireoze	2. CIDP
3. Alkoholna	3. Waldenstrom makroglobulinemija
4. Vitamin B12 deficijencija	4. Porfirična – AIP
5. Whippleova bolest	5. Benigna monoklonska gamapatija
6. Deficit tiamina B1	6. Osteosklerotični mijelom (POEMS)
7. “Critical illness” – neuropatija kritično obolelih	7. Neuroborelioza
8. SLE	8. HIV
9. Reumatoidni artritis	9. Hereditarne
10. Churg-Strauss	
11. HIV/AIDS	
12. Amiloidoza	
13. Paraneoplastična	
14. Hereditarne	

HIPERGLIKEMIJA

aldoza
reduktaza

poliolski put

↓ NaKATPaza

↓ NADPH
↓ FADH2

↓ glut
↓ NO

**OKSIDATIVNI
STRES_{mt}**

intracelularna
hiperosmolarnost

↓ mioinozitol

AGE

RAGE

↑ NADPH ox.

↑ NFκB

heksozaminski put

DAG

protein kinaza C

↓ INSULIN ili
INSULINSKA REZISTENCIJA

EKSPRESIJA GENA
VEGF, IGF, TGFB,
NGF, BDNF, FGF2
PPAR

**FAKTORI
RASTA**

INFLAMACIJA

akson
mijelin
vasa

HIPERTENZIJA

LDLr
TOLLlikeR4

LDL

glikacija

RAGE

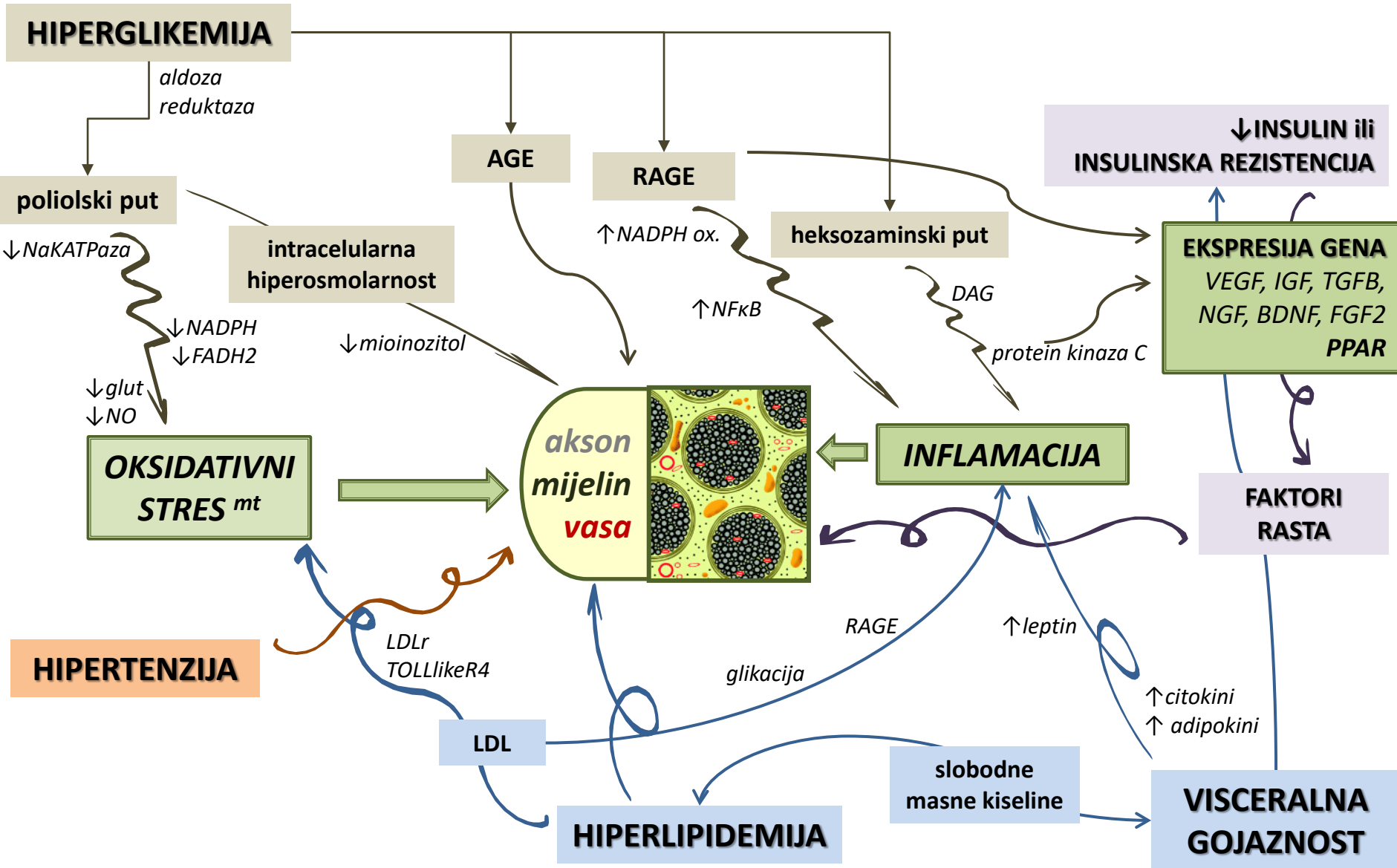
↑ leptin

↑ citokini
↑ adipokini

HIPERLIPIDEMIJA

slobodne
masne kiseline

**VISCERALNA
GOJAZNOST**



FAKTORI RIZIKA ZA DISTALNU SIMETRIČNU DM-PNP

Lečenje insulinske rezistencije i predijabetesa moglo bi sprečiti nastanak DM-PNP.

Bolja regulacija glikemije prevenira razvoj PNP i redukuje neurološki deficit kod DM1, dok za DM2 nema jasnih dokaza.

Nema jasnih dokaza da stabilna glikemija smanjuje rizik od PNP. Održavati glikemiju kod DM1 tako da HbA1c <6,5%, a kod DM2 HbA1c <7,0%, uz max. postprandijalnu glikemiju <10mmol/L.

Sprečavanje hipoinsulinemije može smanjiti rizik od PNP.

Striktno regulisan krvni pritisak usporava progresiju PNP kod DM1.

Primena fibrata i statina smanjuje incidenciju PNP kod DM2.

Lečenje metaboličkog sindroma može smanjiti rizik od PNP.

FAKTORI RIZIKA ZA DISTALNU SIMETRIČNU DM-PNP

Prestanak pušenja može biti od koristi u sprečavanju nastanka DM-PNP.

Redukcija telesne težine verovatno smanjuje rizik od PNP, naročito od neuropatije tankih vlakana.

Prestanak konzumacije alkohola je najverovatnije od koristi.

Pravilna ishrana i fizička aktivnost od 30 minuta dnevno smanjuju bol kod DM-PNP i čak poboljšavaju gustinu tankih vlakana u epidermisu!

Smanjiti oksidativni stres i inflamaciju.

Antiagregaciona terapija?

Supstitucija vitamina D? Kada?

Rekombinantni faktori rasta i genska terapija za sada bez očekivanih rezultata.

ALFA LIPOIČKA KISELINA

KLINIČKE STUDIJE

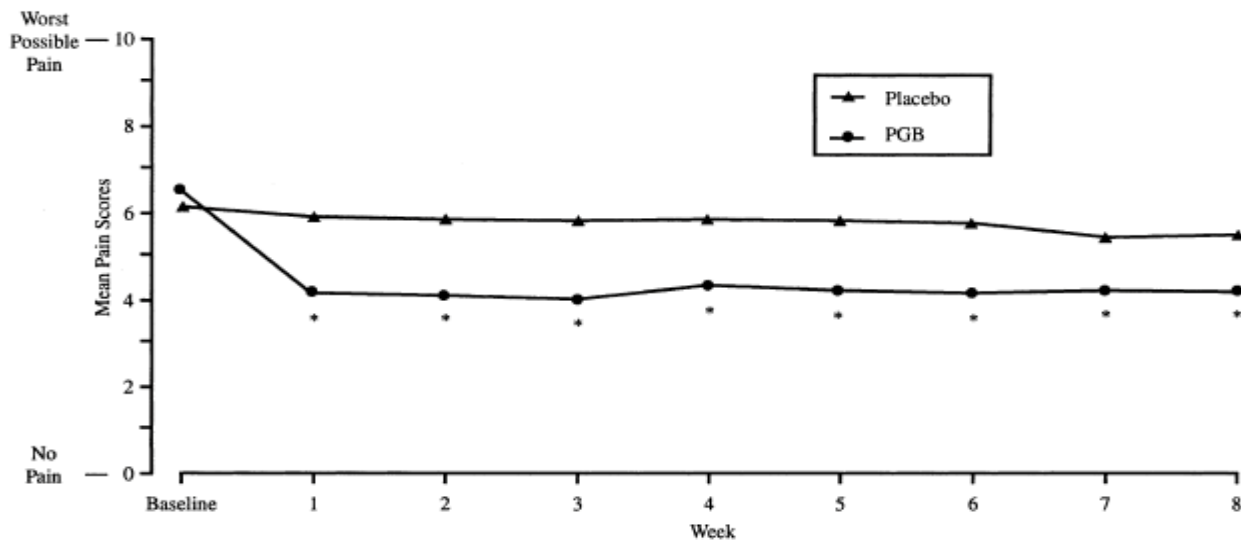
studija	broj pacijenata	trajanje studije	doza p.o / i.v.	rezultat
DEKAN 1997	73	4 meseca	800 mg/p.o.	kardijalna funkcija poboljšanje
OPRIL 1999	24	3 nedelje	1800mg p.o/ 600mg i.v.	povoljan efekat na simptome i znake sa obe doze
ALADIN 1995	328	3 nedelje	100/600/1200 mg i.v.	značajno poboljšanje simptoma, optimalno: 600 mg
ALADIN II 1999	65	1 nedelja i.v. 2 godine p.o.	placebo/600/ 1200mg	značajno poboljšanje NCS: 600 i 1200mg
ALADIN III 1999	509	3 nedelje i.v. 6 meseci p.o.	placebo/600mg	tendencija poboljšanja simptoma
SYDNEY 2003	120	3 nedelje	600 mg i.v.	značajno poboljšanje simptoma i znaka
SYDNEY II 2006	181	5 nedelja	600/1200/1800 mg	značajno poboljšanje simptoma i znaka, optimalno: 600 mg
NATHAN I 2011	460	4 godine	600 mg p.o.	značajno poboljšanje simptoma i znaka

PGB U TERAPIJI BOLNE DM-PNP

76 pts. na PGB (300mg) vs. 70 na placebo tokom 8 nedelja.

Smanjenje intenziteta bola, poboljšanje spavanja, kvaliteta života i anksioznosti u grupi lečenih.

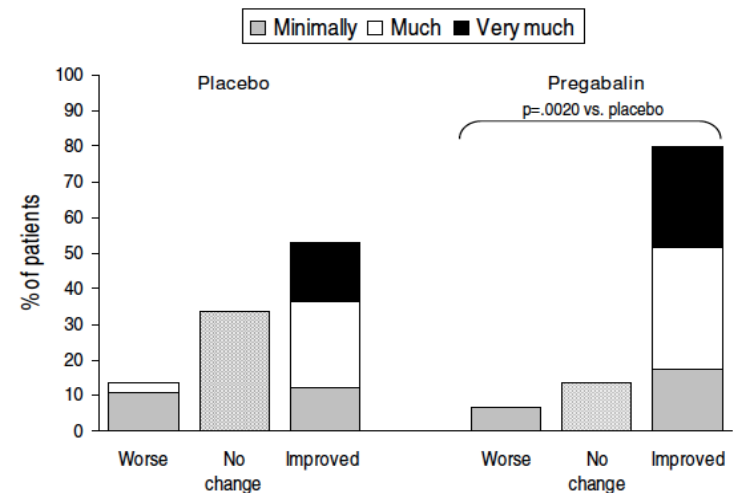
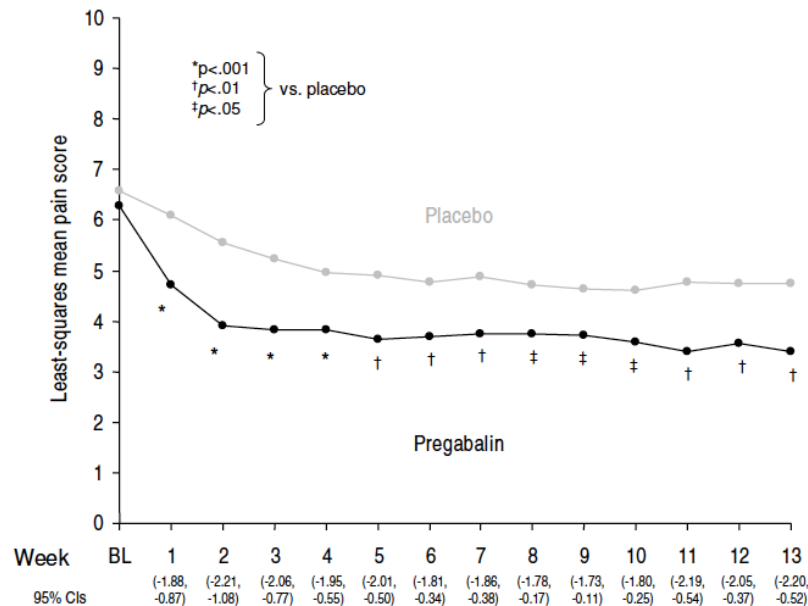
PGB je bio dobro tolerisan, ali su vrtoglavica i pospanost bili češći u th. grupi.



Weekly mean pain score as measured on an 11-point numerical pain rating scale from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain). * $P < 0,01$

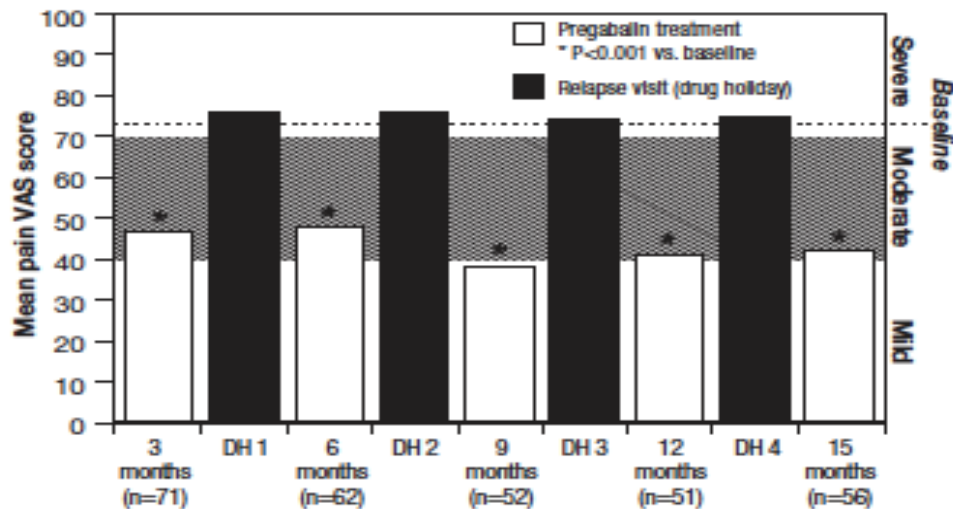
PGB U TERAPIJI BOLNE DM-PNP

82 pts. na 600mg PGB vs. 85 na placebo tokom 13 nedelja.
Smanjenje intenziteta bola u grupi lečenih. Nema efekata na elektrofiziološke parametre. PGB je bio dobro tolerisan.

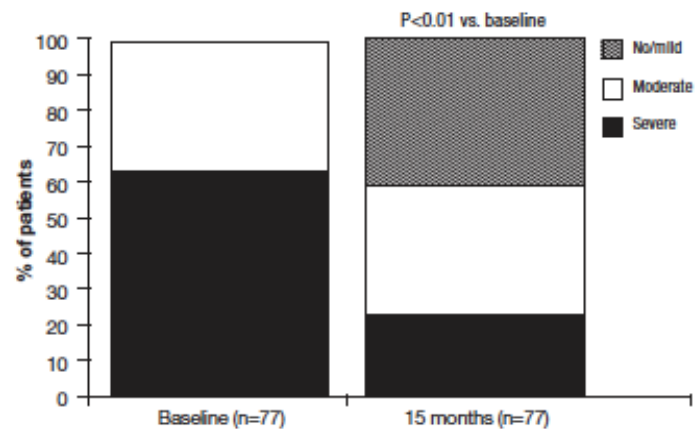


PGB U TERAPIJI REFRAKtarNE BOLNE DM-PNP

45 pts. sa DM-PNP i 36 sa PHN, koji su već dobijali lekove za NeP ali bez efekta (gabapentin i TCA i treći lek, uključujući druge antikonvulzive, opioide, SSNRI). PGB je doveo do značajne redukcije bola tokom tromesečnih terapijskih perioda sa ponovnom pojavom bola u periodima prekida terapije.



Patients received flexible-dosage pregabalin 150–600 mg/day, taken three times a day for 3 months, followed by a 3- to 28-day period during which pregabalin was discontinued ("drug holiday")



Pain severity distribution at baseline and at the 15-month endpoint.

Moguća
DM-PNP

- Trnjenje, mravinjanje, žarenje, pečenje, osećaj promrzlina, udari struje u prstima stopala → celim stopalima → potkolenicama
- Povećana osetljivost na blag dodir i pritisak
- Vremenom slične tegobe u prstima šaka → celim šakama, uz gubitak osećaja dodira u stopalima i potkolenicama

Verovatna
DM-PNP

- Objektivni neurološki znaci PNP
- sniženi ili ugašeni MR
 - hipestezije za površinski i vibracioni senzibilitet, oštećen duboki položajni senzibilitet
 - ponekad distalne slabosti na nogama

Sigurna
DM-PNP

- Dopunska potvrda PNP
- ENG pregled
 - QST
 - gustina intraepidermalnih vlakana
 - konfokalna mikroskopija

**ALFALIPOINSKA
PREGABALIN**

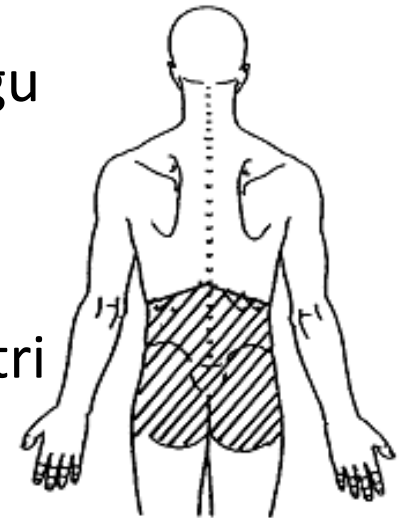
** na svim nivoima dijagnostičke sigurnosti, potrebno je isključiti druge uzroke polineuropatije*

PLAN IZLAGANJA

- PERIFERNI NEUROPATSKI BOL
- LEČENJE PERIFERNOG NEUROPATSKOG BOLA
- BOLNA DIJABETESNA POLINEUROPATIJA
- HRONIČNI LUMBALNI BOLNI SINDROM
- POSTHERPETIČKA NEURALGIJA

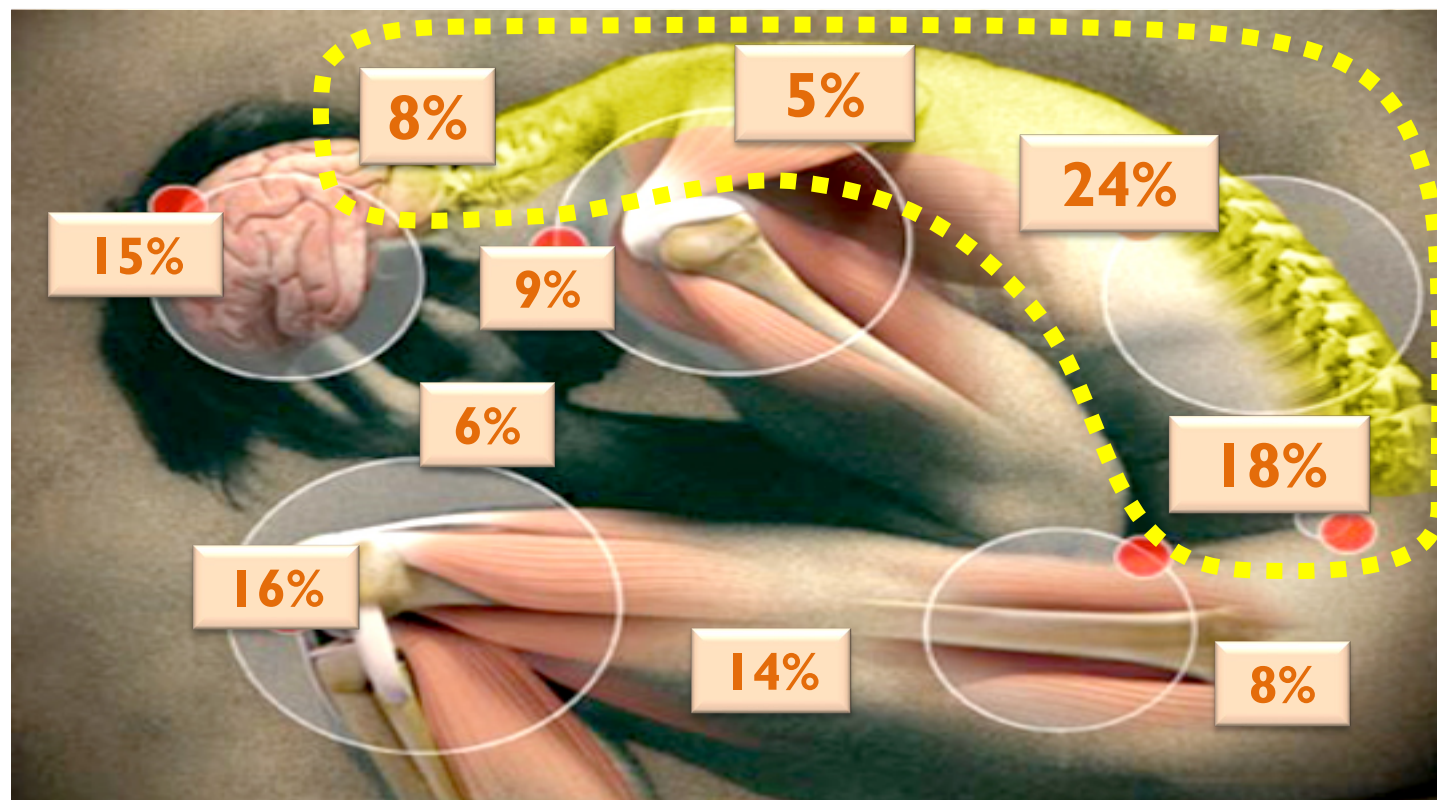
Lumbalni bolni sindrom

- Bol koji se javlja u području leđa između donje ivice rebra i donje ivice gluteusa, sa ili bez širenja niz nogu
- **Akutni** – traje od nekoliko dana do nekoliko nedelja
- **Hronični** – prisutan je većinu dana tokom minimum tri meseca



Najčešće lokacije hroničnog bola

Bol u leđima 55%
LS bol 42%



Breivik et al. EJP (2006)

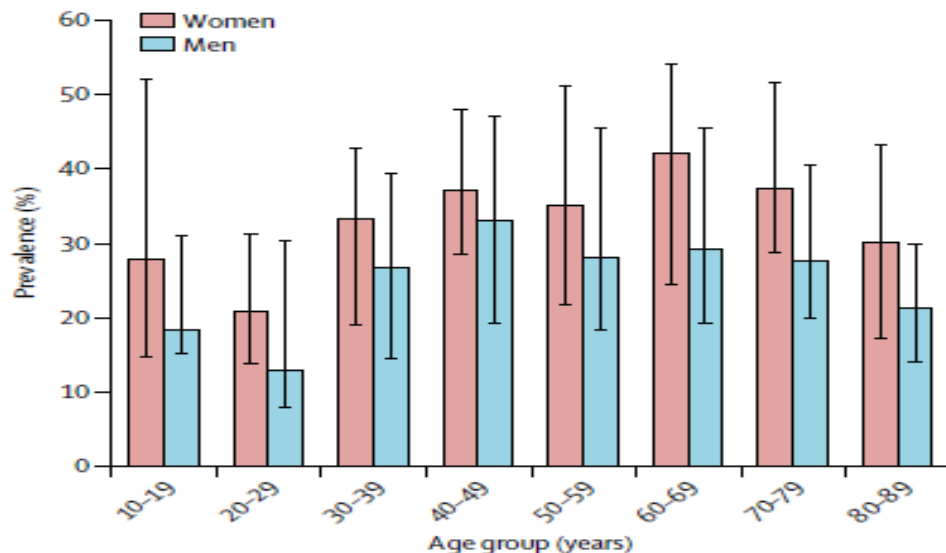
1% specifični uzroci: frakture, mg, artritis, infekcije, cauda...

99% idiopatski

Lumbalni bolni sindrom

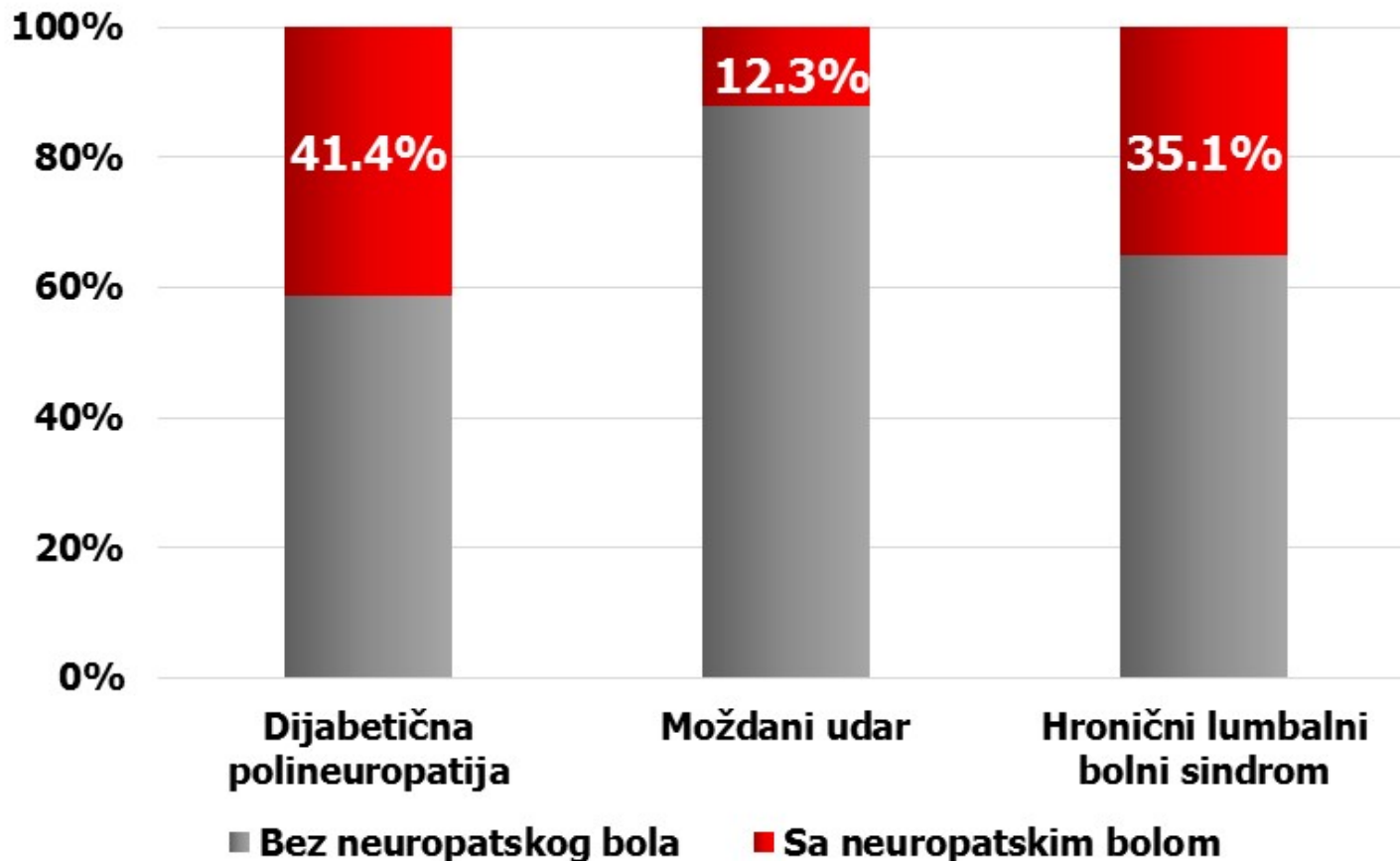
- Drugi najčešći sindrom u neurologiji
- Učestalost
 - Životna prevalencija **60-90%**
 - Jednogodišnja prevalencija **30-50%**
 - Trenutna prevalencija **10-25%**
 - LBS koji ograničava aktivnost **7%** - **540 000 000** ljudi

/ raste...



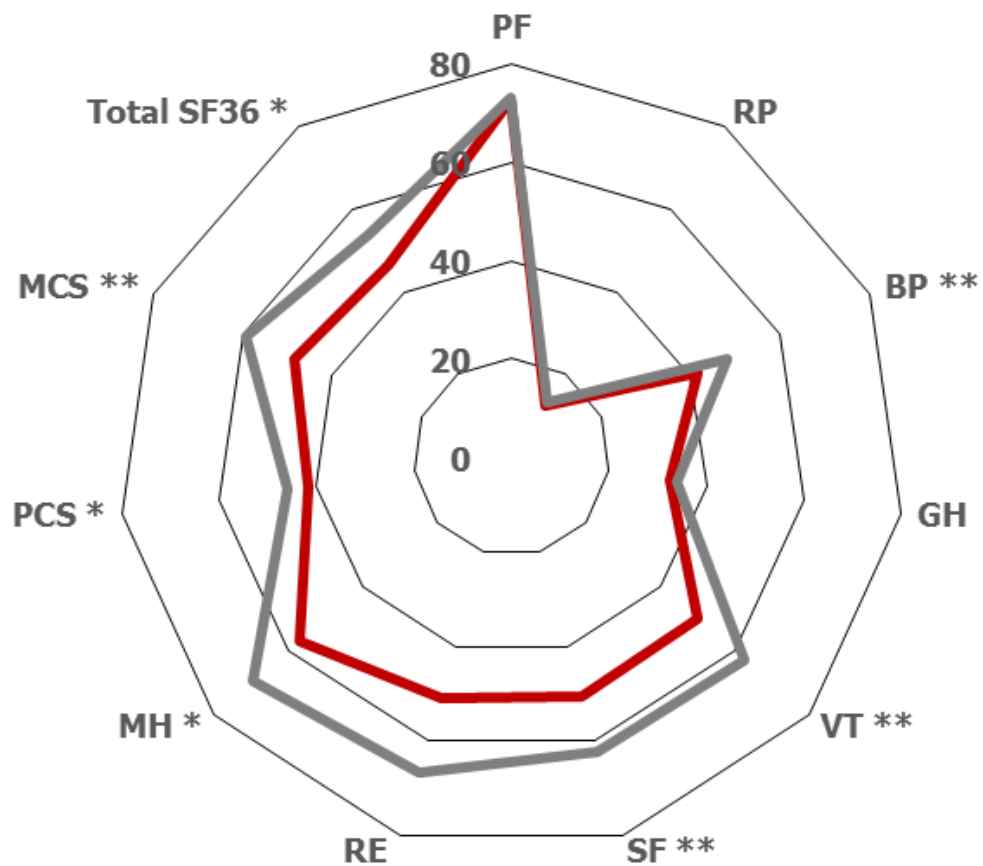
*Morlion B. Nat Rev Neurol. 462-473 (2013); Savigny
P et al. BMJ. 1441-1445 (2009); Hartvigsen et al.
Lancet Neurol (2018).*

NEUROPATSKI BOL



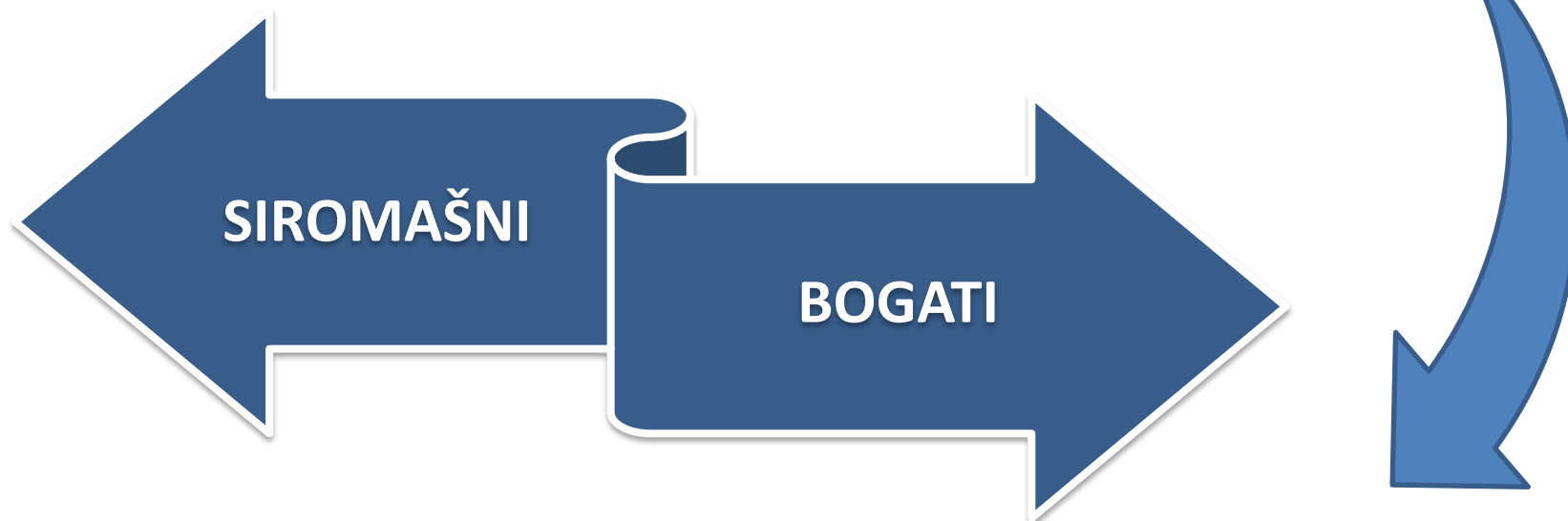
LUMBALNI BOLNI SY

— Pacijenti sa neuropatskim bolom — Pacijenti bez neuropatskog bola



Lumbalni paradoks

- teški fizički poslovi
- nedostupni zdravstveni resursi
- loša socialna zaščita



- malo fizičke aktivnosti
- prekomerna dijagnostika
- zloraba socialne zaščite

LUMBALNI BOL

```
graph LR; A[LUMBALNI BOL] --> B[SPINALNI]; A --> C[PROJEKTOVANI]; B --> D[iradirajući]; B --> E[lokalni];
```

SPINALNI

iradirajući

lokalni

PROJEKTOVANI

LUMBALNI BOL

```
graph LR; A[LUMBALNI BOL] --> B[SPINALNI]; A --> C[PROJEKTOVANI]; B --> D[iradirajući]; B --> E[lokalni];
```

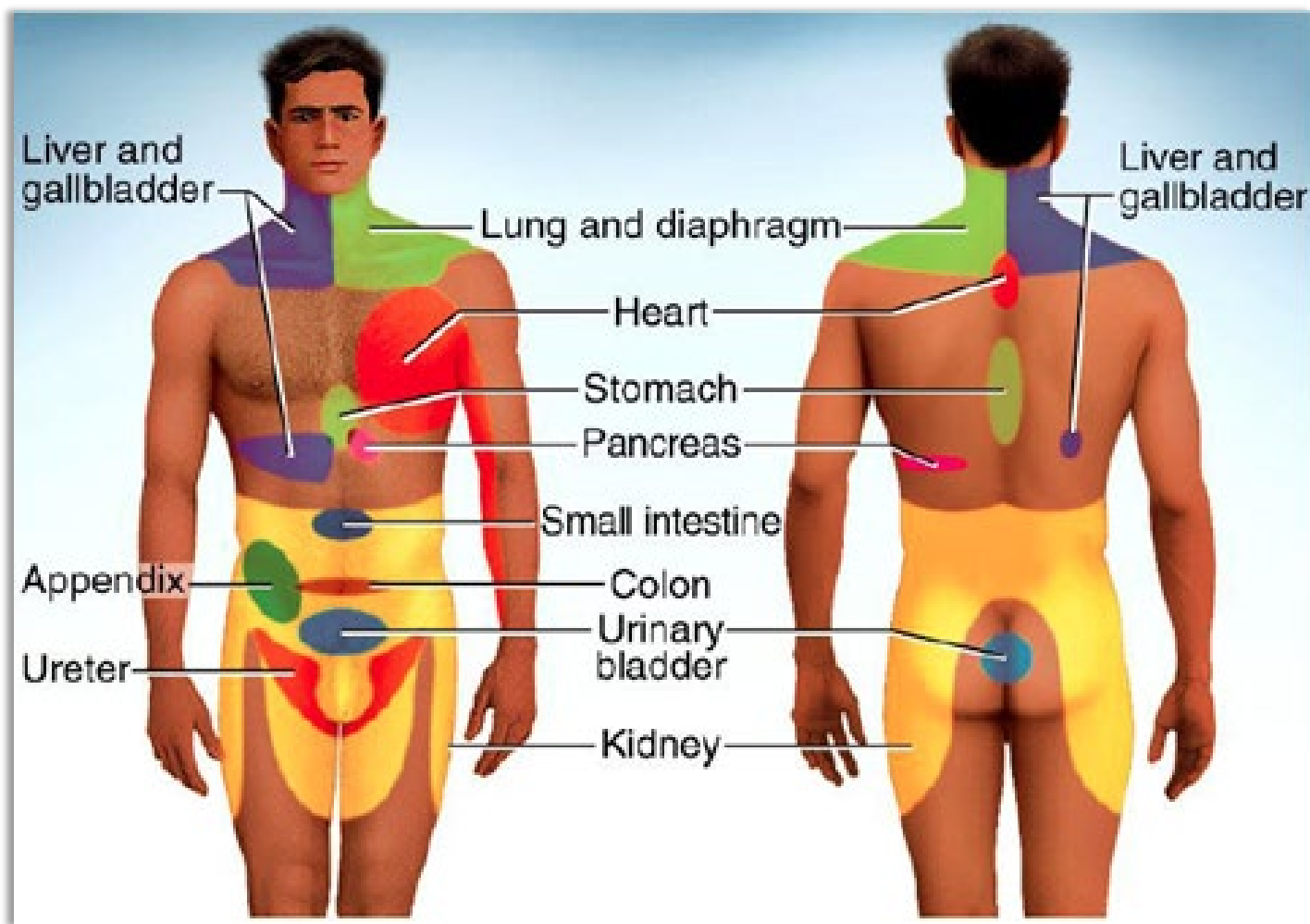
SPINALNI

iradirajući

lokalni

PROJEKTOVANI

PROJEKTOVANI BOL



Posledica zajedničke segmentne inervacije određenog organa i određenog dermatoma

LUMBALNI BOL

```
graph LR; A[LUMBALNI BOL] --> B[SPINALNI]; A --> C[PROJEKTOVANI]; B --> D[iradirajući]; B --> E[lokalni];
```

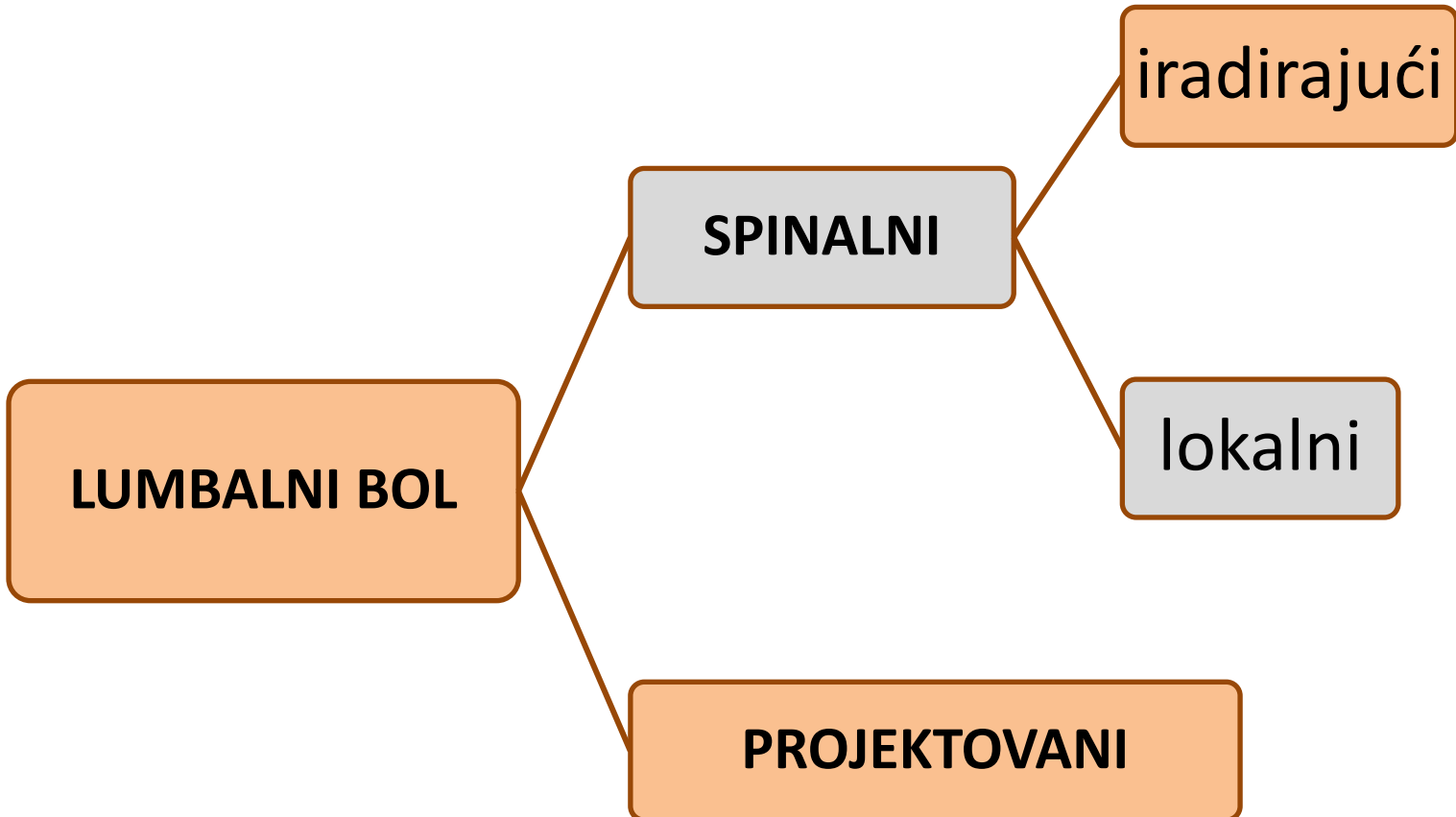
SPINALNI

iradirajući

lokalni

PROJEKTOVANI

LUMBALNI BOL



```
graph LR; A[LUMBALNI BOL] --- B[SPINALNI]; A --- C[PROJEKTOVANI]; B --- D[iradirajući]; B --- E[lokalni];
```

SPINALNI

iradirajući

lokalni

PROJEKTOVANI

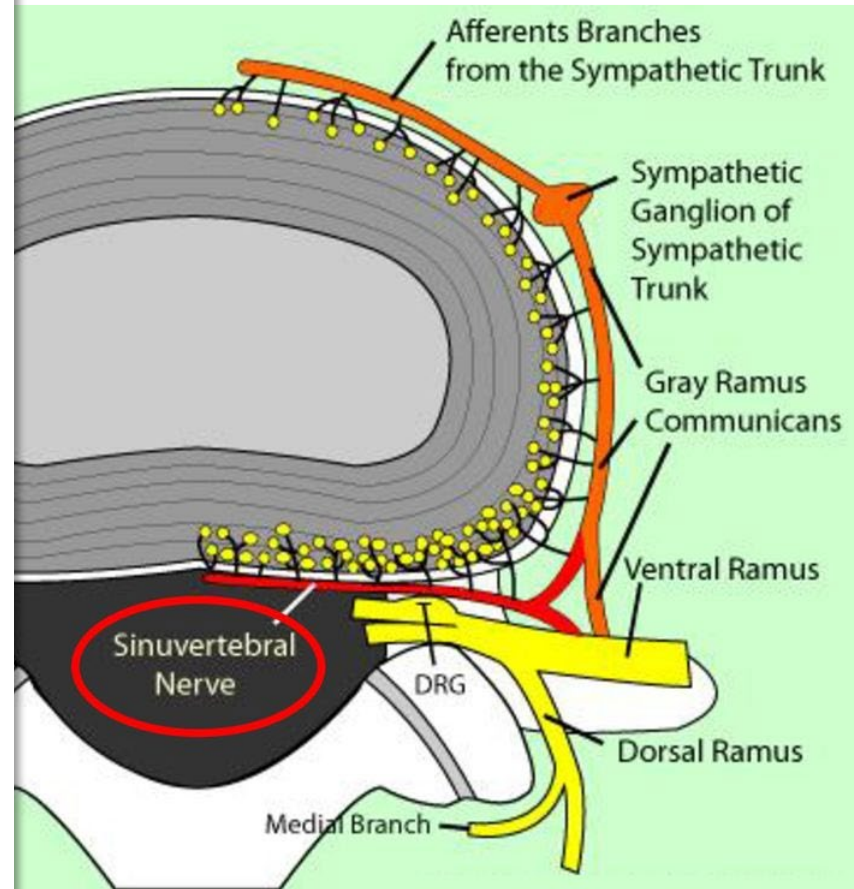
SPONDILOGENI BOL

NOCICEPTIVNI BOL

n. sinuvertebralis (n. meningealis recurrens) ← prednji i zadnji longitudinalni ligament, delovi dure mater, krvni sudovi

ramus dorsalis ← fascije, ligamenti, periost i fasetni zglobovi

rami afferentes tr. sympathetici ← annulus fibrosus



SPONDILOGENI BOL

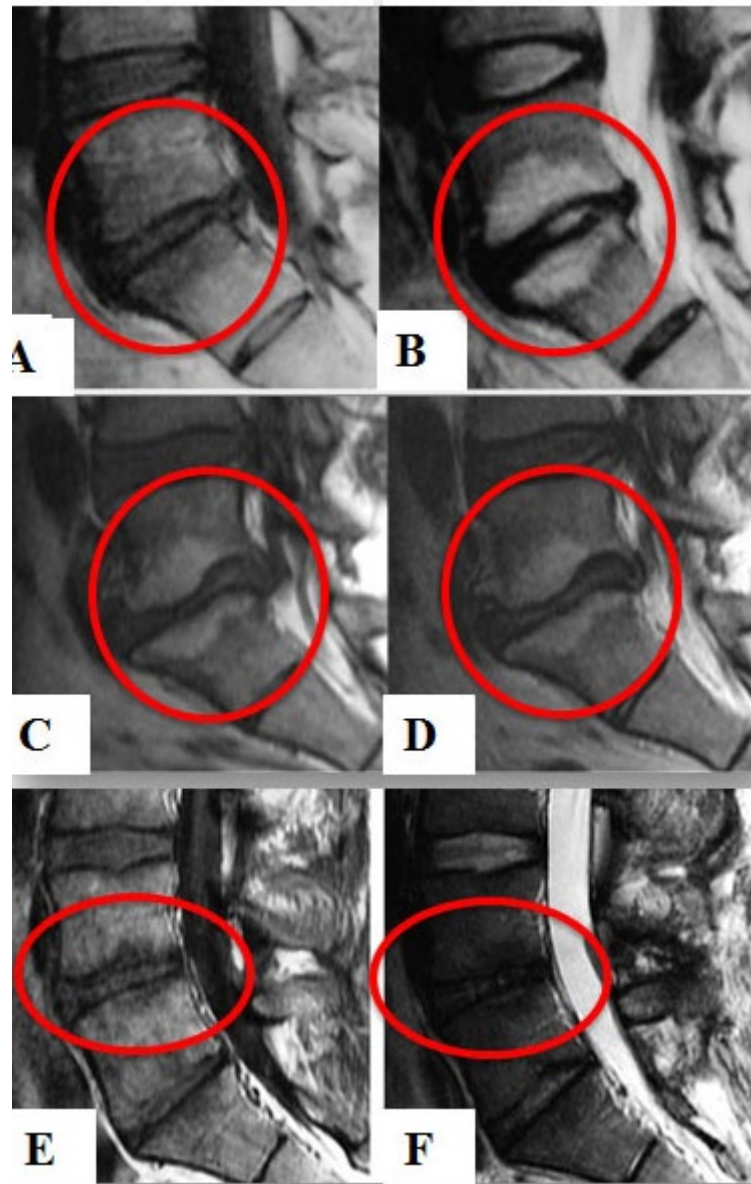
INFLAMATORNI BOL

Modic-ove promene

TIP 1
INFLAMACIJA i VASKULARIZACIJA

TIP 2
MASNA INFILTRACIJA

TIP 3
SUBHONDRAALNA SKLEROZA



SPONDILOGENI BOL

NEUROPATSKI BOL

DISKUS HERNIJA



degeneracija diska
bulging



prolaps diska
protruzija



prolaps diska
ekstruzija



sekvestracija

**BOL U LEĐIMA
- NALAZ**

**BOL U NOZI
+ NALAZ**

LUMBALNI BOL

```
graph LR; A[LUMBALNI BOL] --> B[SPINALNI]; A --> C[PROJEKTOVANI]; B --> D[iradirajući]; B --> E[lokalni];
```

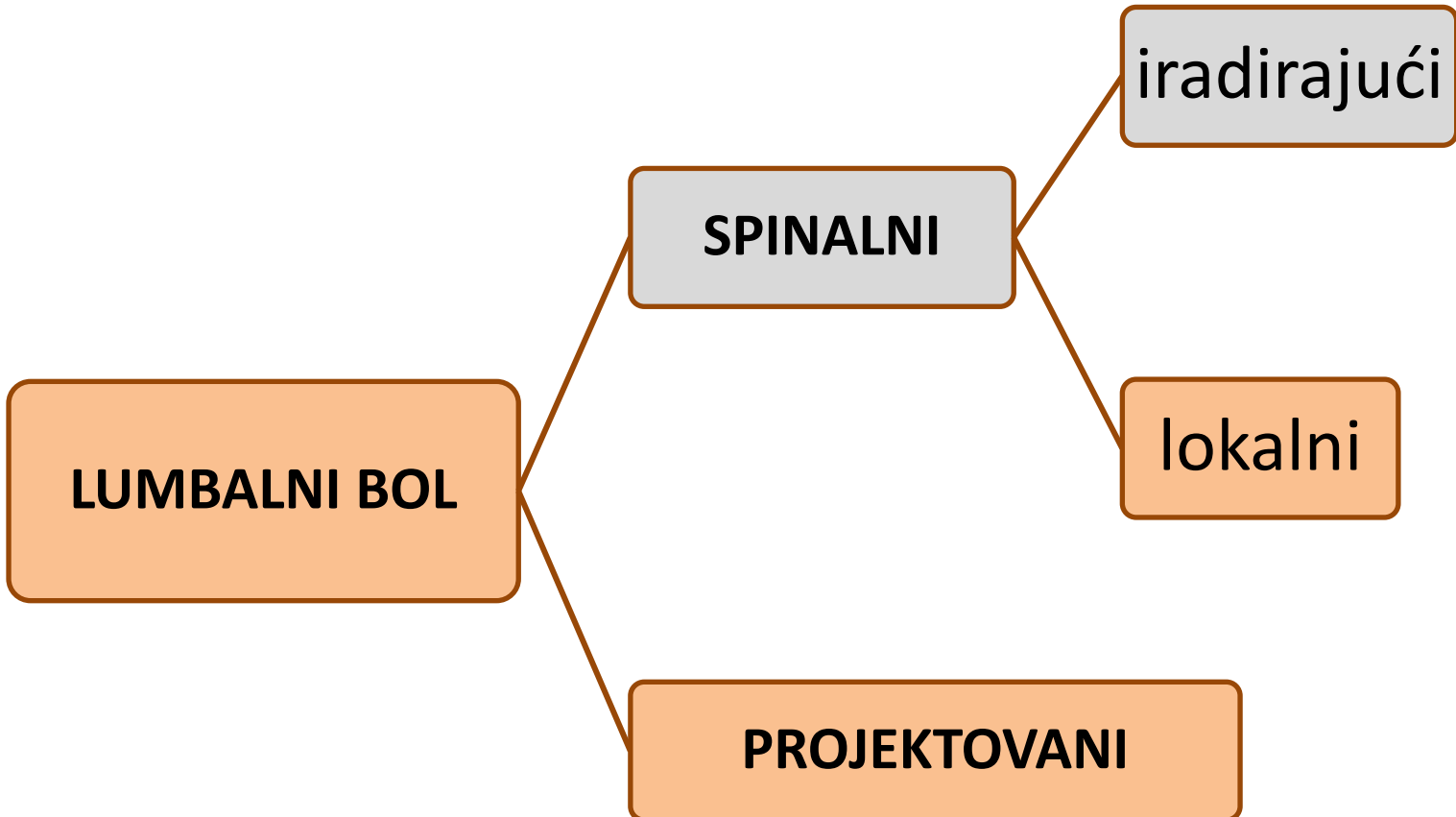
SPINALNI

iradirajući

lokalni

PROJEKTOVANI

LUMBALNI BOL



```
graph LR; A[LUMBALNI BOL] --- B[SPINALNI]; A --- C[PROJEKTOVANI]; B --- D[iradirajući]; B --- E[lokalni];
```

SPINALNI

iradirajući

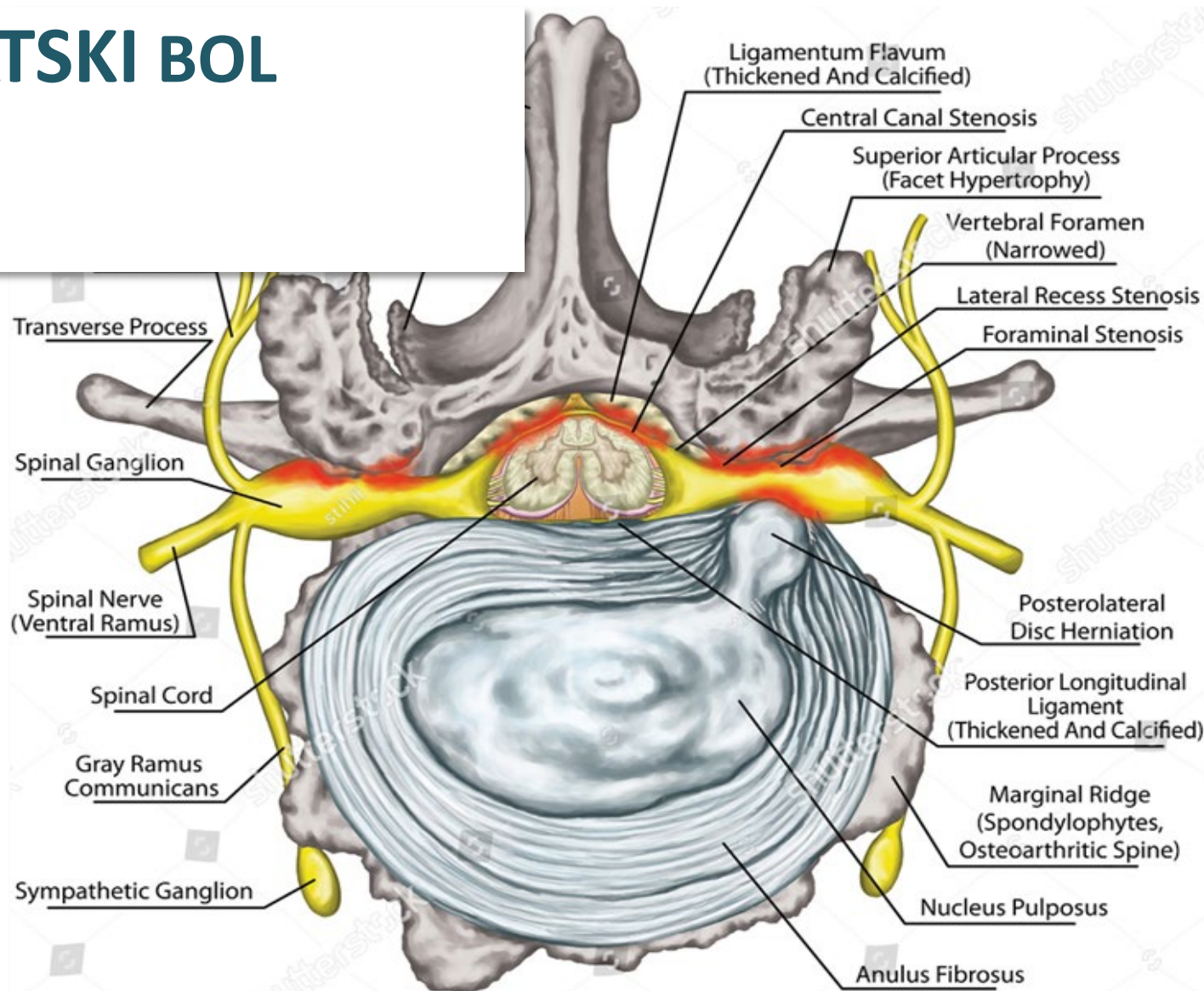
lokalni

PROJEKTOVANI

RADIKULARNI BOL

NEUROPATSKI BOL

n. spinalis
kompresija



RADIKULARNI BOL

INFLAMATORNI BOL

n. spinalis

inflamatorni medijatori (citokini, $\text{TNF}\alpha$, NO...)

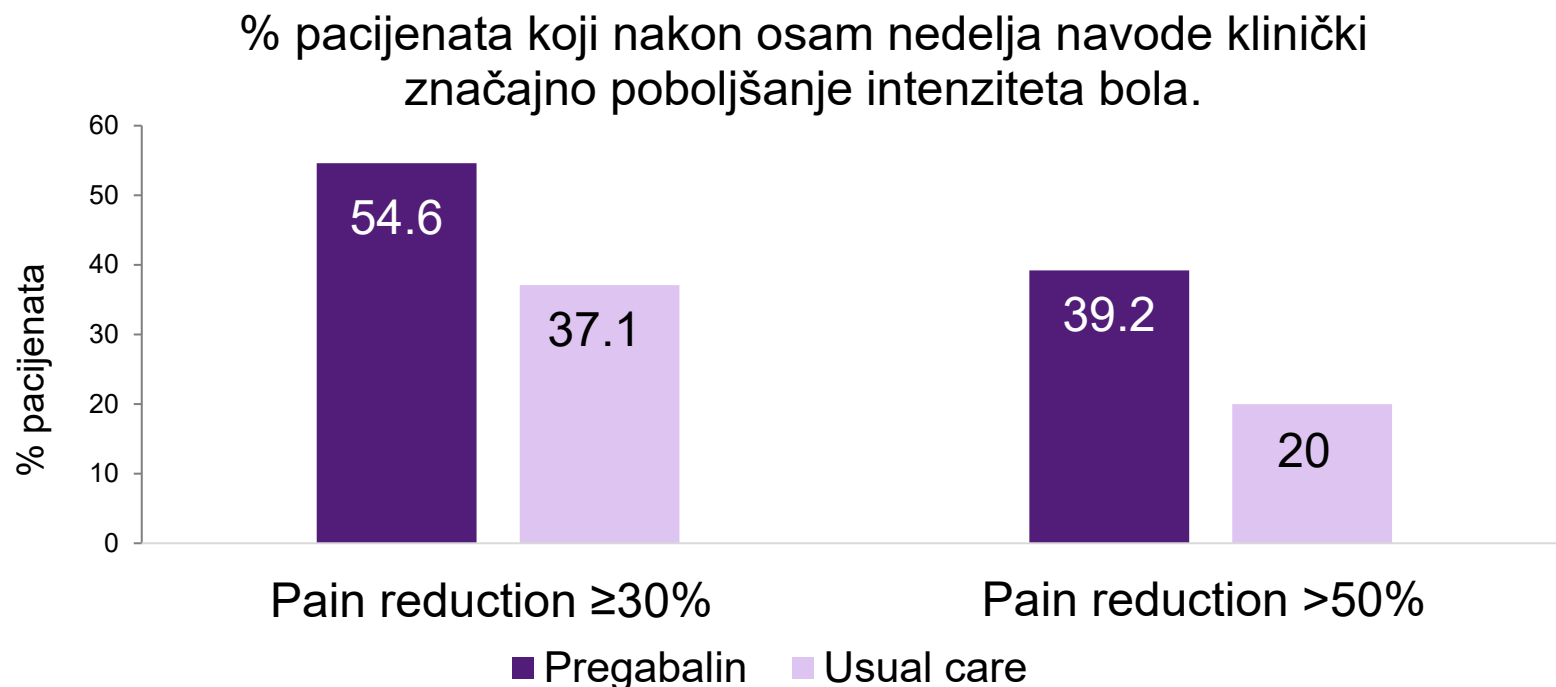
- iz degenerativno izmenjenog ili protrudiranog diska
- iz fasetnih zglobova i dr. struktura

dolaze do *n. spinalis*-a

inflamatorni medijatori doprinose daljoj degeneraciji diska i zglobova dovodeći do *circulus vitiosus*-a

PREGABALIN KOD LBS

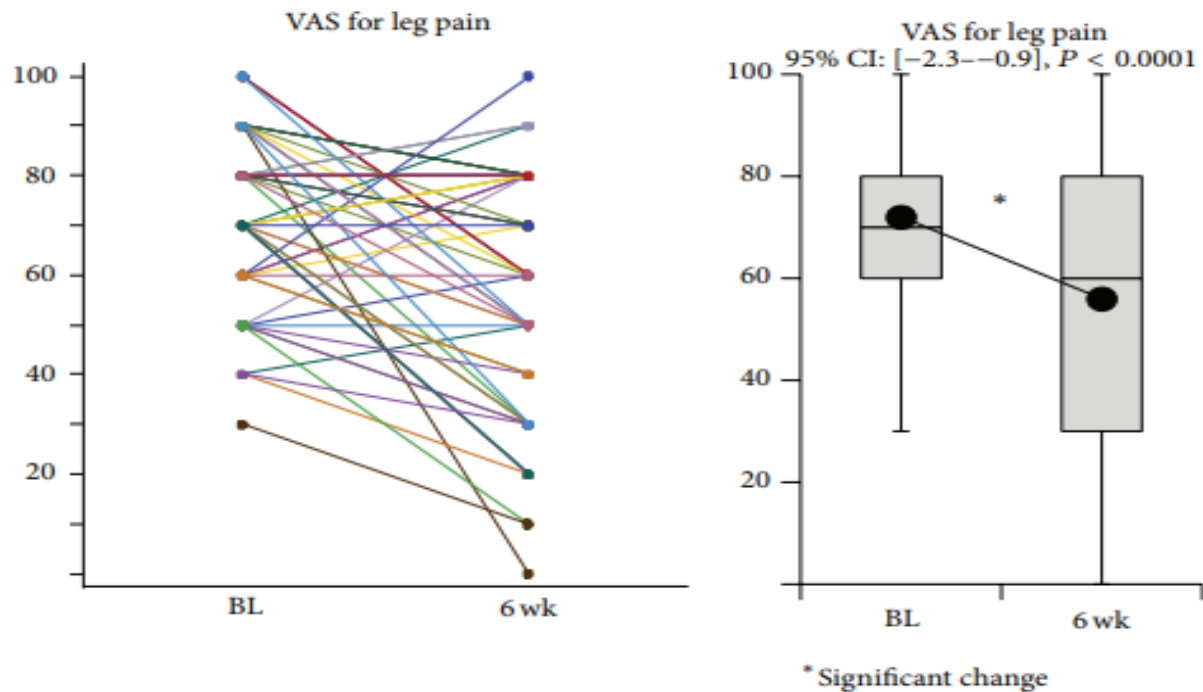
Smanjene bola uz poboljšanje funkcija, zdravstvenog stanja i poremećaja spavanja kod bolesnika sa LBS i neuropatskim bolom.



Orita S et al. Pregabalin for Refractory Radicular Leg Pain due to Lumbar Spinal Stenosis: A Preliminary Prospective Study. Pain Research and Management (2016).

PREGABALIN KOD LBS

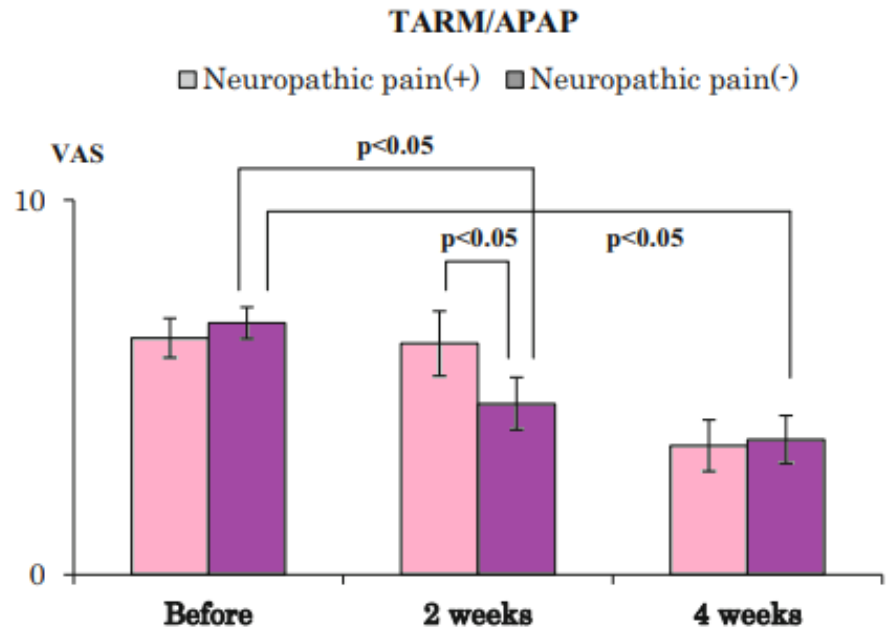
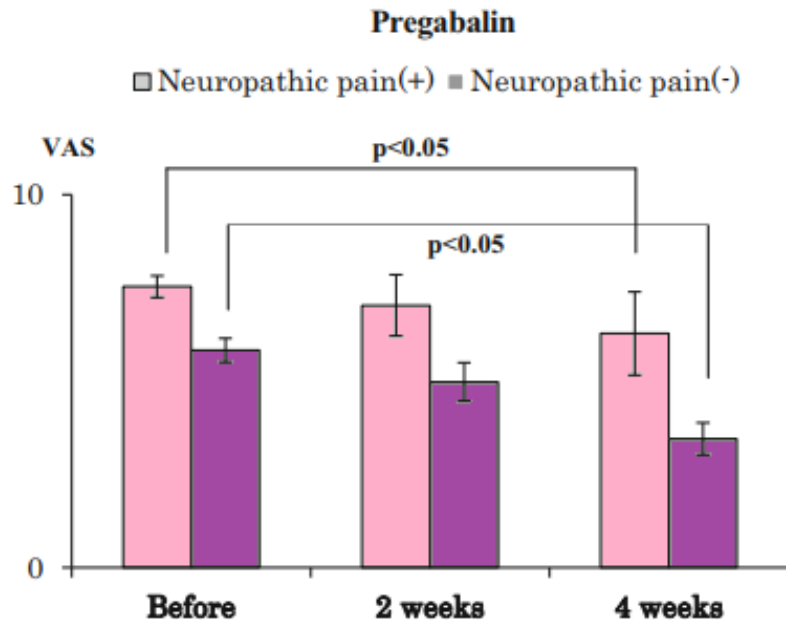
Smanjene bola uz poboljšanje kvaliteta spavanja, lumbalne disfunkcije, hoda i psihološkog distresa kod bolesnika sa refraktarnim radikularnim LBS usled spinalne stenoze nakon 6 nedelja.



Taguchi et al. Effectiveness of pregabalin for the treatment of chronic low back pain with accompanying lower limb pain (neuropathic component): a non-interventional study in Japan. J Pain Res 2015; 8:487-97.

PREGABALIN KOD LBS

Smanjene bola kod starih pacijenata sa hr. LBS uočeno kod 73% osoba na PGB i 83% na OPD nakon 4 nedelje. PGB deluje kod pacijenata sa ili bez neuropatskog bola, a OPD samo kod osoba bez neuropatskog bola.



Sakai Y et al. Pharmacological management of chronic low back pain in older patients: a randomized controlled trial of the effect of pregabalin and opioid administration. Eur Spine J (2015).

PREGABALIN KOD LBS

Smanjene bola kod pacijenata sa hroničnim LBS sa ili bez depresije nakon 4 nedelje. Onesposobljenost uzrokovana bolom je više redukovana kod osoba sa hr. LBS i depresijom.

Table 2 Treatment effect on SDS, VAS, JOA score and ODI

Variable	Normal (<i>n</i> = 37)				Depressed (<i>n</i> = 27)			
	0 week	8 weeks	<i>p</i>	ES	0 week	8 weeks	<i>p</i>	ES
SDS (points)	35.3 ± 3.7	33.1 ± 4.2	0.17	0.23	51.3 ± 7.0	43.6 ± 6.9	<0.05	0.71
VAS (mm)	56.9 ± 23.5	21.8 ± 22.6	<0.01	0.80	68.5 ± 18.4	28 ± 22.7	<0.01	0.66
JOA score (points)	10.3 ± 5.3	15.3 ± 7.0	<0.05	0.45	10.4 ± 6.0	14.7 ± 5.8	<0.05	0.27
ODI (%)	38.7 ± 17.3	33.0 ± 18.6	0.06	0.31	42.5 ± 14.9	30.7 ± 14.9	<0.05	0.51

Effect size calculations (Cohen *d*) were based on the computer analysis with change from baseline values

SDS Self-Rating Depression Scale, VAS Visual Analogue Scale, JOA Japanese Orthopaedic Association, ODI Oswestry Disability Index, ES effect size

***Tetsunaga T. Outcomes of pregabalin in lumbar-disease patients with depression.
J Orthop Sci. 2014 Mar;19(2):229-234.***

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 23, 2017

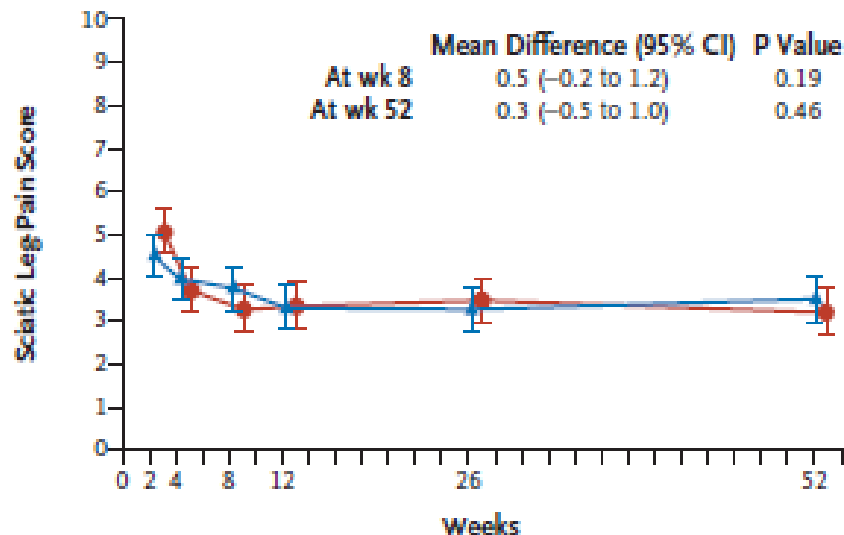
VOL. 376 NO. 12

108 PGB vs.
101 placebo

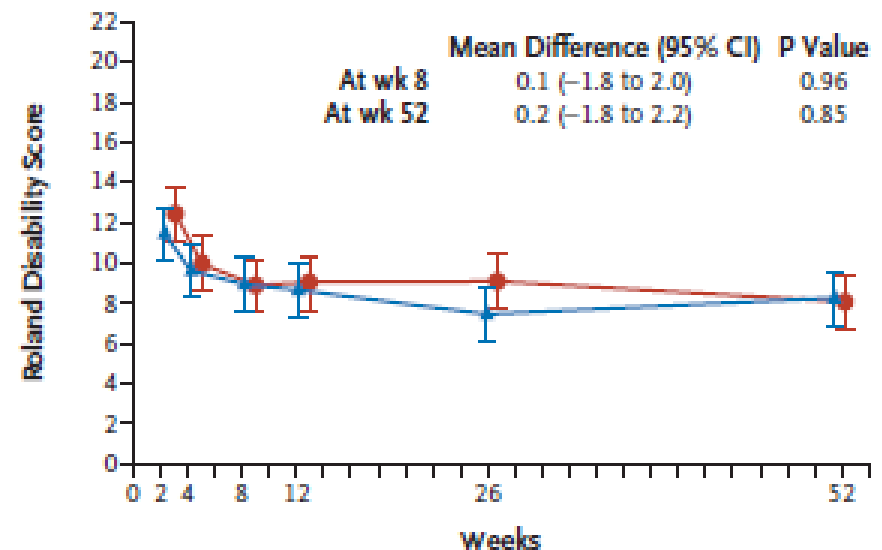
Trial of Pregabalin for Acute and Chronic Sciatica

Stephanie Mathieson, M.Chiro., Christopher G. Maher, Ph.D., Andrew J. McLachlan, Ph.D., Jane Latimer, Ph.D.,
Bart W. Koes, Ph.D., Mark J. Hancock, Ph.D., Ian Harris, Ph.D., Richard O. Day, M.B., B.S., M.D.,
Laurent Billot, M.Sc., M.Res., Justin Pik, M.B., B.S., Stephen Jan, Ph.D., and C.-W. Christine Lin, Ph.D.

Leg-Pain Intensity



Extent of Disability



CONCLUSIONS

Treatment with pregabalin did not significantly reduce the intensity of leg pain associated with sciatica and did not significantly improve other outcomes, as compared with placebo, over the course of 8 weeks. The incidence of adverse events was significantly higher in the pregabalin group than in the placebo group.

PLAN IZLAGANJA

- PERIFERNI NEUROPATSKI BOL
- LEČENJE PERIFERNOG NEUROPATSKOG BOLA
- BOLNA DIJABETESNA POLINEUROPATIJA
- HRONIČNI LUMBALNI BOLNI SINDROM
- POSTHERPETIČKA NEURALGIJA

VARICELLA ZOSTER VIRUS

DEČJI UZRAST

Ovčije boginje (varicella).

Vezikularna ospa na koži čitavog tela.



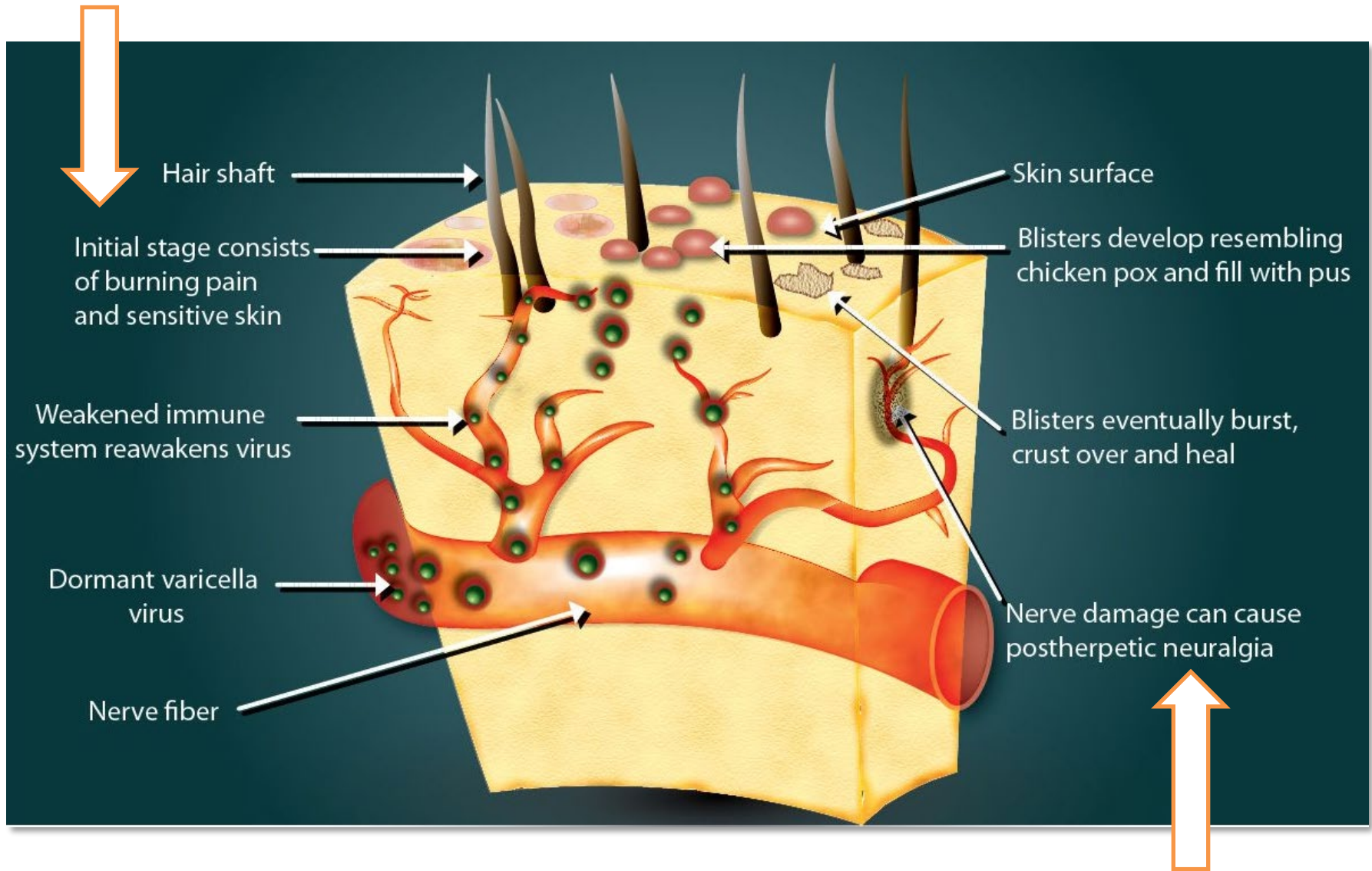
ODRASLO DOBA

Herpes zoster.

Vezikularna ospa u trakastim dermatomima.



HERPETIČNA NEURALGIJA



POSTHERPETIČNA NEURALGIJA

EPIDEMIOLOGIJA HERPES ZOSTER INFEKCIJE

- 3.6 /1000 osoba godišnje

- ispod 50. godine - 2 slučaja na 1000
 - od 50. do 60. godine - 5 slučaja na 1000
 - od 60. do 70. godine - 7 slučaja na 1000
 - od 70. do 80. godine - 10 slučaja na 1000
 - preko 80. godina - 12 slučaja na 1000

- akutni neuropatski bol (pre ospe i dok traje ospa)

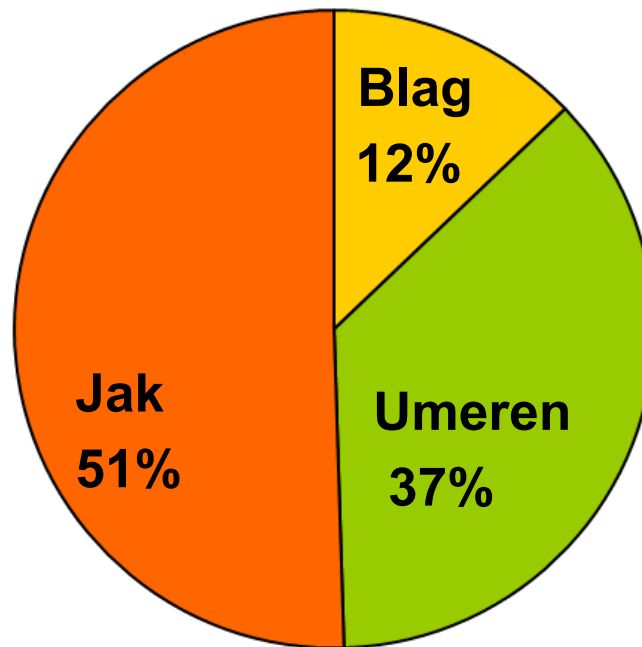
EPIDEMIOLOGIJA PHN

- 5-10% kod mlađih od 60 godina
- 40-50% kod starijih od 60 godina

- hronični neuropatski bol (više od 3 meseca nakon ospe, a može da traje i doživotno, u proseku 3 godine)

Intenzitet neuropatskog bola kod pacijenata sa PHN

Najjači bol u prethodna 24 h



LEČENJE PHN

Akutna faza

Antivirusni lekovi (do 72 sata)

- Acyclovir: 800mg/5/24h, 7 do 10 dana
- Valacyclovir: 1000 mg/3/24h, 7 dana
- Famcyclovir: 500mg/3/24h, 7 dana

Vitamini, antioksidansi?

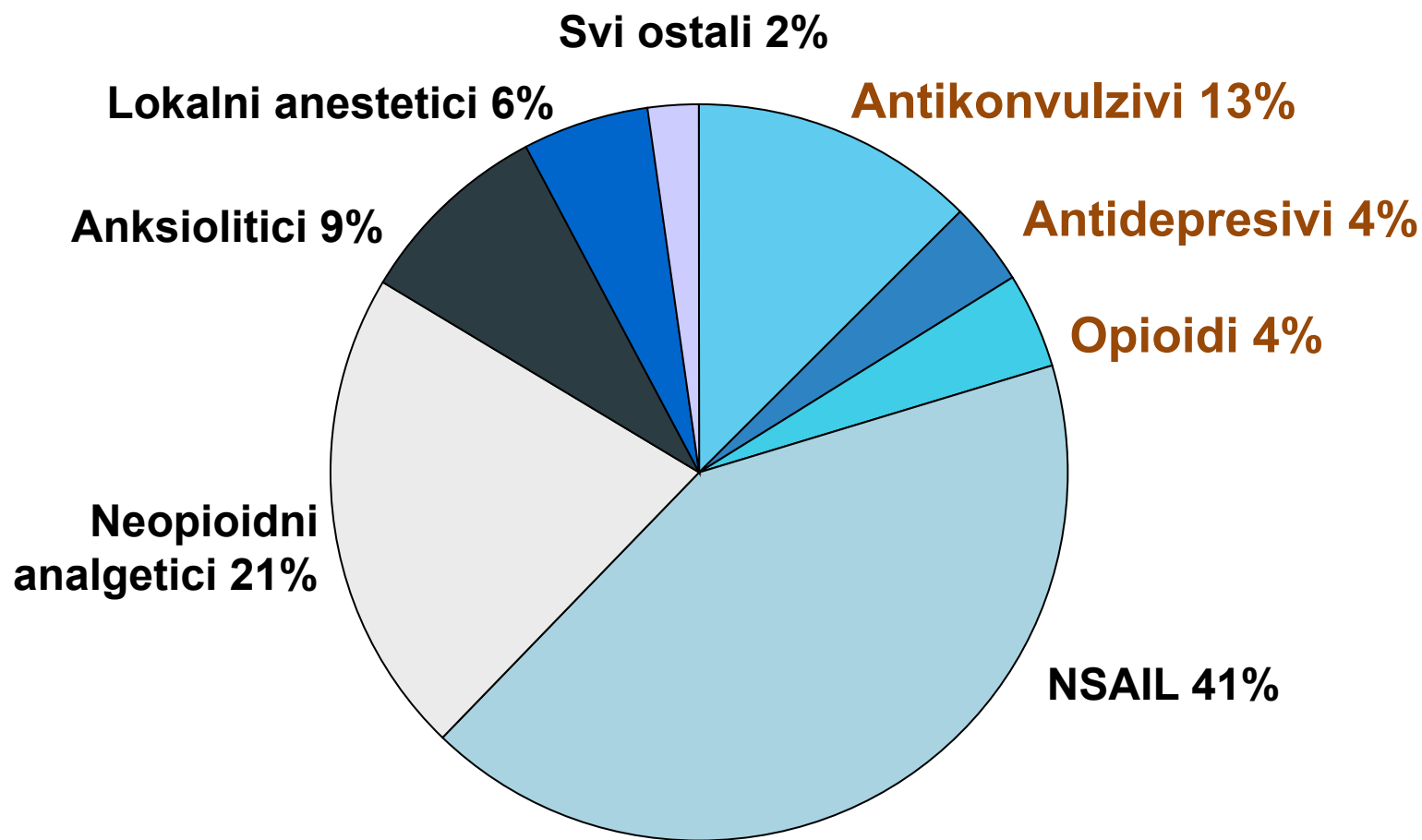
Simptomatska terapija neuropatskog bola?

Hronična faza

Simptomatska terapija neuropatskog bola

- Lokalni analgetici.
- AET, TAD, opioidi.
- Nefarmakološka terapija.

Terapija koju najčešće primaju pacijenti sa neuropatskim bolom



Lekovi čija je efikasnost dokazana predstavljaju 21% propisane terapije