

TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN ASSOCIATED WITH DISC HERNIATION⁸

Assoc. Prof. Kiril Panayotov, PhD

Department of Medical and Clinical Diagnostic Activities
University of Ruse "Angel Kanchev",
Tel.: +359 888 309 621
E-mail: zkm4@abv.bg

Rositsa Krasteva, MD

Department of Health Care,
University of Ruse "Angel Kanchev",
Phone: +359 888 682 798
e-mail: rosikrasteva@abv.bg

Abstract: *Spinal diseases are becoming an increasingly important medical, economic and social problem in the modern world. Pain in the three parts of the spine - cervical, thoracic and lumbar in most patients are due to damage to the intervertebral discs owing to degeneration or disc herniation. The pain of a herniated disc is of a mixed nature - nociceptive and neuropathic. Neuropathic pain has different clinical features from nociceptive pain, has a chronic or remittent course, adversely affects all aspects of health and impairs the quality of life of the patients. Along with the adverse health consequences and deteriorating quality of life, untreated neuropathic pain results in high consumption of health and social services, leading to economic burden. Managing neuropathic pain remains a therapeutic challenge due to the diverse clinical picture, complex pathogenetic mechanisms and side effects of the drugs used. International and national consensuses have been established for the treatment of neuropathic pain, according to which the drugs of first choice for the treatment of neuropathic pain are antidepressants - tricyclic antidepressants and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, as well as anticonvulsants - voltage gated calcium channel blockers. The treatment of neuropathic pain is performed by a neurologist, it is symptom-oriented and lasts for at least six months, and there must be an individual approach to individual patients in connection with their concomitant diseases and the possibility of side effects of medications.*

Key words: *Disc herniation, Neuropathic pain, Antidepressants, Anticonvulsants*

ВЪВЕДЕНИЕ

Честотата на дисковата херния варира от пет до двадесет случая годишно на 1000 възрастни пациенти и е най-честа при хората от третата до петата декада от живота в съотношение мъже към жени 2:1, (Dydyk AM, 2020). Проучванията показват че: 58 % от дисковите хернии са на ниво L4-L5, 32 % на ниво L5-S1 и 3,3 % на горните нива (Pashkunova, Yu, 2015).

Въпреки голямата честота на разпространение на асимптоматични дискови хернии сред популацията, симптоматичните случаи са причина за чести хоспитализации, незадоволителни резултати от лечението и влошено качество на живот на пациентите. Влиянието върху качеството на живот до голяма степен се дължи на болковия синдром.

Болката при дискова херния е смесена – ноцицептивна и невропатна. В проспективно проучване, проведено в Германия върху над 700 пациента, страдащи от хронична болка в гърба и кръста се оказва, че поне една трета от пациентите показват симптоми на невропатна болка, която се оказва и важен фактор за хронифициране на болковия синдром (Freynhagen R, 2006).

⁸ Докладът е представен на научна сесия на 29 октомври 2021 в секция МКДД с оригинално заглавие на български език: ЛЕЧЕНИЕ НА НЕВРОПАТНА БОЛКА, АСОЦИИРАНА С ДИСКОВА ХЕРНИЯ

ИЗЛОЖЕНИЕ

Невропатна е болката, която възниква като пряка последица от лезия или заболяване на соматосензорната система. Невропатна болка възниква при широк спектър от неврологични заболявания (Treede RD, 2007). Невропатната болка може да доведе до влошено физическо, когнитивно и психосоциално здраве (Song K, 2017). Правени са много изследвания върху качеството на живот при пациентите с невропатна болка. Независимо от методите на изследване и различните резултати за разпространението и сред популацията, изводите са, че невропатната болка се свързва с влошено общо здраве във всичките му аспекти- физичен, психичен и социален. Наред с това, пациентите, страдащи от невропатна болка търсят по-често специалисти по болката и имат по-лошо качество на живот в сравнение с пациентите, които изпитват ноцицептивна болка, както и с болните с депресия, коронарна болест или лошо контролиран захарен диабет (Jensen M, 2007). Според проучване направено в САЩ, пациентите с невропатна болка са значими потребители на ресурси от здравни грижи, като икономическите вреди са в пряка връзка с тежестта на болката (Schaefer C, 2014).

Невропатната болка варира според патологията, която я предизвиква и според анатомичната локализация на увредата. Увредата може да бъде навсякъде по хода на нервната система-от периферния нерв до мозъка. Съответно на това тя се подразделя на периферна и централна (Milanov I., 2020). Според продължителността на протичане, невропатната болка се разделя на остра /продължителност под три месеца/ и хронична над три месеца. За разлика от ноцицептивната болка, невропатната болка се отличава с определени клинични характеристики. При наличие на невропатна болка те могат да се проявяват в различна комбинация от симптоми и включват: болка в област с пълна или частична загуба на сетивност, чувство на изгаряне; увеличаване на болката при репетитивна стимулация и болка, продължаваща след края на стимулацията (Jensen T, 2014).

Радикулерната болка при дискова херния се дължи на компресия, дразнене или разтягане на нервните окончания. Тя е с характер на невропатна болка, спонтанна, остра и силна, като прорязване с нож, с дистална ирадиация от гръбнака към съответния дерматом (Milanov, I., 2012). Сетивността, т.е. възприемането, предаването и преработката на специфични дразненията от външната и вътрешна среда на организма е изключително необходима за организма при реакцията му с по-елементарна или по-сложна рефлекторна дейност (Vasileva D., et al., 2015). Разтягането на увредения нерв чрез различни прийоми предизвиква болка като електрически ток, която персистира известно време след прекратяването на стимулите. Тази болка се дължи на генериране на спонтанни електрични разряди вследствие на механичната стимулация. Този феномен се нарича ектопична механосензитивност и се дължи на радикулопатия или хипервъзбудимост на спиналния ганглий. Проинфламаторните цитокини, освободени от хернирания интервертебрален диск и локалната травма също предизвикват електрическа хипервъзбудимост (Миланов И, 2020).

Лечението на пациенти с радикулопатия, предизвикана от дискова херния е консервативно и оперативно, като оперативното лечение е свързано с риск от усложнения и незадоволителен резултат. Честотата на пациентите, които съобщават за краткосрочен /6-24 месеца/ и дългосрочен /над 24 месеца/ рецидив на болковия синдром след операция за лумбална дискова херния варира от 3 до 34% и съответно от 5 до 36 %. Рекурентна дискова херния в двугодишен период настъпва в до 23 % и честотата на реоперациите е до 13 % (Parker S, 2015).

Лечението на невропатната болка е терапевтично предизвикателство поради сложните патогенетични механизми, особените клинични характеристики, често рефрактерни на съществуващите медикаменти. В клинични проучвания, не повече от половината пациенти постигат клинично значимо овладяване на болката и то не във всичките и модалности. Наред с това, голяма част от пациентите се увреждат от страничните ефекти и не толерират лечението (Dworkin R, 2010).

Консервативното лечение на невропатната болка е симптомно ориентирано (Sindrup S, 2006). То трябва да продължи поне 6 – 12 месеца. След това се опитва постепенно

намаляване на дозата. Ако болката се възвърне, лечението се продължава за още 6 месеца (Миланов И,2018).

Въпреки многобройните ръководства за лечение на невропатна болка, няма отделни препоръки за лечение на невропатна болка, дължаща се на дегенерацията на междупрешленни дискове и дискова херния. Изборът на лечение трябва да бъде индивидуализиран на базата на характера на болката и тежестта на симптомите, наличието на коморбидни състояния (разстройство на съня или депресия), възможността за получаване на странични ефекти и лекарствени взаимодействия, както и риска от привикване и злоупотреба (Baron R,2016). За предпазване от проблеми в областта на гръбнака трябва да се следват няколко правила: предпазване на гърба от хипотермия; активен начин на живот - физическа активност (особено важна за хората, които са принудени да седят или стоят на работа дълго време); балансирано хранене; предотвратяване на силово натоварване на гръбначния стълб; поддържане на телесното тегло в нормални граници и др. (Mindova, S., et al.,2020). В Швеция се прилага едно интересно начинание, отнасящо се до социално-икономическите последици на това заболяване и мерките, които се вземат за тяхното ограничение. Става дума за организирането на т.нар. „училище за гърба” в редица здравни заведения, което се състои в двуседмичен курс с обучаване в рамките на 4 урока. Болните се запознават с особеностите на гръбначния стълб, неговите увреждания, условията на работа, начините за предпазване при физически усилия, усвояват се редица упражнения и пр. (Pashkunova, Yu, Yanev, S., Popov, N. 2014).

Медикаментите, използвани за лечение на невропатна болка са описани в съвременните гайдлайни на национални и международни дружества, като има незначителни различия между тях. Според препоръките на International Association for the Study of Pain (IASP), медикаменти на първи избор при генерализирана невропатна болка са трицикличните антидепресанти (ТСА), антиконвулсантите-блокери на волтажно зависимите калциевите канали (габапентин и прегабалин) и селективните серотонин и норадреналин реџптейкърни антидепресанти (SSNRis). Медикаменти на втори избор са опиатните аналгетици и трамадол. С недостатъчна ефективност, като медикаменти на трета линия са поставени антиконвулсантите –модулатори на волтажно зависимите натриеви канали (карбамазепин, окскарбамазепин и валпроати) и антидепресанти, блокиращи обратния захват на серотонина(SSRIs). Като средство на първи избор при локалната невропатна болка се използва локален 5% лидокаин и висока концентрация 8% капсаицин (Hurley R,2013).

Принцип на лечението при невропатната болка е да се започне с монотерапия, като се използва най-ниската доза от избрания медикамент, който се титрира бавно до поява на ефект или на странични ефекти. При липса на ефективност или нетолериране на лечението от пациента се преминава на монотерапия с друг медикамент. Лекарствена комбинация от различни медикаменти се назначава, когато пациентите не се повлияват от монотерапия, като в случая могат да се използва синергичното действие на някои медикаменти и да се намалят дозите им (Миланов И,2018).

Съществуват ясни доказателства за ефективността на антидепресантите в овладяването на невропатната болка. Действието им се дължи на повлияването на пътищата от гръбначния мозък през серотонинергичните и норадренергичните структури в мозъчния ствол и средния мозък. Трицикличните антидепресанти (ТСА) включват амитриптилин, имипрамин и дезипрамин. Употребата им е ограничена при пациенти с кардиоваскуларни заболявания, глаукома и ретенция на урината (Liu WO,2013). Трицикличните антидепресанти предизвикват чести странични ефекти, особено при възрастни пациенти като съхнене на устата, констипация, ортостатична хипотония, тахикардия и обърканост. Въпреки по-голямата им ефективност по отношение на овладяването на невропатната болка, поради странични ефекти и противопоказания, те намират по-малко приложение от инхибиторите на обратното захващане на серотонин и норадреналин като дулоксетин и венлафлаксин (Crussi G,2017). Амитриптилинът е най-често проучваният медикамент при невропатна болка в доза 25-150 мг дн и не показва дозозависим ефект. Проучвания върху дулоксетин в дневна доза от 20 до 120 мг показват положителен ефект, венлафлаксинът показва положителен резултат в проучвания с дневна доза 150-225 мг, като незадоволителен резултат е отбелязан в проучванията на по-

ниска доза (Murnion B,2018). Най-честите страничните ефекти на дулоксетин и венлафлаксин са гадене, главоболие, ажитираност, повишаване на артериалното налягане, сексуална дисфункция и покачване на теллото (Santarsieri D,2015).

Габапентин и прегабалин са блокери на волтажно зависимите калциеви канали в задния рог на гръбначния мозък и намаляват освобождаването на ексцитаторни невротрансмитери като глутамат и субстанция Р (Clarc AJ,2007). Първоначално разработени като антиепилептични медикаменти, те показват ефикасност при овладяване на невропатна болка, създавайки относително нов клас лекарства против болка. В сравнителни анализи трицикличните антидепресанти изглеждат по-ефективни, но поради профила им на странични ефекти и лекарствени взаимодействия, габапентинът и прегабалинът са по-предпочитани (Gilron I,2006). Въпреки че изглежда да няма различия в механизма на действие между прегабалин и габапентин, афинитетът към алфа-2-делта-1 субединицата на волтажно зависимите калциеви канали се счита за по-голям от този на габапентина, макар да няма публикации за това. Това би могло да е причина за по-голямата клинична ефективност на прегабалин в по-ниски дози в сравнение с габапентина (Toth C,2014). Габапентин в доза 1800-3200 мг дневно в три отделни дози е ефективен и добре поносим за овладяване на невропатна болка при възрастни с нормална бъбречна функция (Baconjа M,2003). Габапентинът има нелинеарен фармакокинетичен профил, което затруднява неговото титриране. Прегабалин е аналог на габапентин, но с по-бърз ефект, по-добра бионаличност и линейна фармакокинетика. В дневна доза 300-600 мг, разделена на два приема, повлиява периферната и централна невропатна болка по-добре от габапентин (Milanov, I 2020).

Трамадол хидрохлорид е опиоиден аналгетик, който се използва самостоятелно и в комбинация с ацетаминофен (парацетамол), наличен е в орална, инжекционна и ректална форма. Действието му е като мю-опиоиден агонист, но има и известни други свойства, които осигуряват аналгетичния му ефект, включително инхибиране на обратния захват на серотонина и норадреналина (Duehmke RM,2017). Най-честите странични ефекти на трамадол са гадене, замаяност, констипация, повръщане, сомнолентност и главоболие. Сериозен страничен ефект е потискане на дишането, което може да доведе и до летален изход (Dhesi M,2021). Комбинацията от парацетамол (37,5 mg) и трамадол хидрохлорид (325 mg) повлиява добре смесената (ноцицептивна и невропатна) болка при по-малко странични ефекти (Milanov, I, 2018).

При наличието на алодиния като компонент на невропатната болка, локалната употреба на лидокаин под формата на пластири е ефективна и безопасна възможност за допълнителна терапия независимо от локализацията на болката и възрастта (Kern K, 2010).

Независимо от ролята на N-метил-D-аспартат рецепторната активност в централната сензитизация, NMDA антагонистите (Кетамин) показват ограничена ефикасност и имат сериозни странични ефекти (Gilron I, et al.,2006).

В националния консенсус за лечение на неврологично обусловените болки от 2018 год. за лечение на невропатна болка при коренчева компресия се използват кортикостероиди (дексаметазон в доза 4-8 мг или метилпреднизолон 40-80 мг и.м. или и.в. за 5-7 дни) и противооточно лечение с манитол 10% 500 мл дн за 5 до 7 дни (Milanov, I, 2018).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечението на невропатната болка при дискова херния трябва да се основава на утвърдените консенсуси, да е съобразено с клиничните симптоми и да има достатъчно голяма продължителност за повлияване на патогенетичните механизми и овладяване на симптомите. То трябва да бъде индивидуализирано спрямо всеки пациент във връзка с възрастта, коморбидността и възможността за проява на странични ефекти и лекарствени взаимодействия.

REFERENCES

- Backonja, M., Glanzman, R., (2003). Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials Review Clin Ther. 2003 Jan; 25(1):81-104. doi: 10.1016/s0149-2918(03)90011-7.
- Baron, R., Binder, A., Treede, R.D., et al., (2016): Neuropathic low back pain in clinical practice; Eur J Pain.2016;20(6): 861–873.doi: 10.1002/ejp.838.
- Cruccu, G., Truini, A., (2017). A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. Pain and Therapy, 2017, Vol.6;35–42.
- Dhesi, M., Maldonado, K., Maani, C., (2021). Tramadol. StatPearls Jan 2021; Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537060> .
- Duehmke, R.M., Derry, S., et al., (2017). Tramadol for neuropathic pain in adults, Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun; doi: 10.1002/14651858.CD003726.pub4, PMCID: PMC6481580, PMID: 28616956 .
- Dworkin, R., Audette, J., et al., (2010): Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update Mayo Clin Proc.; 85(3 Suppl): S3-S14.
- Dydyk, A.M., (2020). Disc Herniation; Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722852/>.
- Freyenhagen, R., Baron, R., et al., (2006). Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPORT); Pages 529-537 Available at <https://doi.org/10.1185/030079906X89874>.
- Gilron, I., (2006). Gabapentin and Pregabalin for the Treatment of Neuropathic Pain: A Review of Laboratory and Clinical Evidence, June 2006, Pain Research & Management 11(suppl a): 16A-29A; doi:10.1155/2006/651712.
- Gilron, I., et al (2006). Neuropathic Pain: a practical guide for the clinician <https://www.cmaj.ca/content/cmaj/175/3/265.full.pdf>.
- Hurley, R., Adams, M., et al, (2013). Neuropathic pain treatment guidelines and updates. Anaesthesiology: October 2013, Vol.26 ,Issue 5;580-587.
- Jensen, M., et al., (2007): The impact of neuropathic pain on health-related quality of life.Review and implications; Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17420400/>.
- Jensen, S.T, Finnerup, N., (2014): Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms“. The LANCET, Neurology;2014 Vol.13 Issue 9:924-935.
- Kern, K.U., Kohl, M., Kiefer, R.T., (2010). Lidocaine patch for therapy of neuropathic and non-neuropathic pain. A clinical case series of 87 patients; Der Nervenarzt, 01 Dec 2010, 81(12):1490-1497; doi: 10.1007/s00115-010-3060-2 PMID:20577706 ; Available at <https://europepmc.org/article/med/20577706>.
- Liu, W., Kanungo, A., Toth, C., (2013). Equivalency of tricyclic antidepressants in open-label neuropathic pain study 13 Aug 2013. Acta Neurologica Scandinavica Vol.129 Issue 2.
- Milanov, I., (2012). Medical Faculty of Neurology (*Оригинално заглавие: Миланов И.,(2012). МФ Неврология: 453-466*).
- Milanov, I., (2018). National consensus of the diagnosis and treatment of defined neurological pain. (*Оригинално заглавие: Миланов, И., 2018. Национален консенсус за диагностика и лечение на неврологично обусловените болки; Cephalgia, 2018,20,1;65-71*).
- Milanov, I., (2020). Pain. (*Оригинално заглавие: Миланов, И., 2020. Болка: 93-99*).
- Mindova, S., R. Stoycheva, E. Dimitrova, B. Kioseva, Contemporary views of physiotherapy in lumbar spondylosis, Proceedings of university of ruse - 2020, volume 59, book 8.5., pp: 92-94;
- Moulin, D., et al. (2007): Pharmacological Management of Chronic Neuropathic Pain – Consensus Statement and Guidelines from the Canadian Pain Society Hindawi Vol.12 |Article ID 730785 | <https://doi.org/10.1155/2007/730785>.

Murnion, P., (2018). Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment Australian Prescriber 2018 Jun; 41(3):60–63.

Parker, S., Mendenhall, S., et al. (2015). Incidence of Low Back Pain After Lumbar Discectomy for Herniated Disc and Its Effect on Patient-reported Outcomes Clin Orthop Relat Res.2015 Jun;473(6):1988-99 .

Pashkunova, Yu., S. Yanev, N. Popov, Treatment of back pain, Bulletin of the Union of Scientists - Ruse, Series 4, Medicine and Ecology, 2014, 62; (Оригинално заглавие: (Пашкунова Ю., С. Янев, Н. Попов, Лечение на болките в гърба, Известия на Съюза на учените – Русе, Серия 4, Медицина и екология, 2014, 62

Pashkunova, Yu., The etiology, pathogenesis and clinical features of lumbar disc disease, Bulletin of the Union of Scientists - Ruse, Series 5, Medicine and Ecology, 2015; (Оригинално заглавие: (Пашкунова, Ю., Етиология, патогенеза и клинична картина на лумбална дискова болест, Известия на Съюза на учените – Русе, Серия 5, Медицина и екология, 2015, pp:142-146.

Santarsieri, D., Schwartz, T., (2015). Antidepressant efficacy and side-effect burden:a quick guide for clinicians, Drugs Context.2015; 4: 212290;doi: 10.7573/dic.212290.

Schaefer, C., et al., (2014). Pain severity and the economic burden of neuropathic pain in the United States: BEAT Neuropathic Pain Observational Study; Clinicoecon Outcomes Res. (2014); 6: 483–496.

Sindrup, S., Jensen, T., (2006): Principles of pharmacological treatment. In:Handbook of clinical neurology.Pain. Elsevier B.V.2006;81,843-853) .

Song, K.S., et al., (2017): Neuropathic Pain Related with Spinal Disorders: A Systematic Review; Asian Spine J 2017 Aug;11(4):661-674.

Toth, C., (2014). Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain, Ther Adv Drug Saf. 2014 Feb; 5(1): 38–56.

Treede, R. D., et al., (2008), Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes, (2008, Apr.29); 70(18):16305. doi:10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59. Epub2007 Nov 14.

Vasileva D., N. Petrova, I. Pavlova, Restoration of skin sensitivity in patients with total knee arthroplasty after applied kinesitherapy program, SCIENTIFIC PAPERS OF THE UNIVERSITY OF RUSSIA - 2015, volume 54, series 8.1, 91; (Оригинално заглавие: Василева Д., Н. Петрова, И. Павлова, Възстановяване на кожата сетивност при пациенти с тотална колянна артропластика след приложена кинезитерапевтична програма, НАУЧНИ ТРУДОВЕ НА РУСЕНСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ - 2015, том 54, серия 8.1, 91)