



NEVROPATSKA BOLEČINA

Priporočila za celostno
obravnavo bolnika

Pri pripravi knjižice so sodelovali

prim. Gorazd Požlep, dr. med.

prim. doc. dr. Nevenka Krčevski Škvarč, dr. med., EDPM

Ana Pekle Golež, dr. med.

mag. Vesna Papuga, dr. med.

Božena Jerković Parač, dr. med., EDPM

Barbara Kosmina Štefančič, dr. med.

dr. Aleksander Stepanović, dr. med.

dr. Marjan Zaletel, dr. med., višji svetnik

prof. dr. Vilma Urbančič Rovan, dr. med.

asist. mag. Aleš Pražnikar, dr. med.

asist. dr. Zala Kuret, dr. med.

asist. dr. Nikolina Rijavec, dr. med.

Recenzenta

prim. doc. dr. Neli Vintar, dr. med.

prof. dr. Mirt Kamenik, dr. med.

Izdajatelj

Slovensko združenje za zdravljenje bolečine

Izdajo je omogočila Krka, d. d., Novo mesto. Ljubljana, 2022.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.8-009.7

NEVROPATSKA bolečina : priporočila za celostno obravnavo bolnika / [pri pripravi knjižice so sodelovali
Gorazd Požlep ... et al.] - Ljubljana : Slovensko združenje za zdravljenje bolečine, 2022

ISBN 978-961-96016-0-0
COBISS.SI-ID 127162371

Kočevski tisk, 11/2022, Slovenija, 283601-2022, SM/MZ.

Nevropatska bolečina je relativno pogosta kronična bolečina, ki greni življenje številnim ljudem. Po raziskavi o pojavnosti kronične bolečine v Sloveniji iz leta 2019 zaradi nje trpi kar 12 % ljudi. Po definiciji gre za bolečino, ki je posledica bolezni ali poškodbe somatosenzoričnega živčevja.

Diagnozo nevropatska bolečina največkrat postavimo že na podlagi anamneze in kliničnega pregleda, včasih so potrebne dodatne preiskave. Pogosto se zgodi, da natančnega vzroka ne moremo ugotoviti, včasih pa ga ugotovimo, vendar ga ne moremo odstraniti. Zato je zdravljenje nevropatske bolečine največkrat simptomatsko.

Največ priporočil je za zdravljenje z zdravili, veliko manj pa za druge, nefarmakološke metode. Ker z zdravili le delno zmanjšamo nevropatsko bolečino, je treba uporabiti tudi nefarmakološke metode. V teh priporočilih smo želeli zbrati čim več dokazov o njihovi učinkovitosti.

Pomembno se nam zdi, da zelo močno nevropatsko bolečino začnemo zdraviti z različnimi metodami hkrati, saj s tem lahko skrajšamo čas do učinkovitega zdravljenja.

Prav gotovo bo prihodnost prinesla nova spoznanja o mehanizmih nastanka nevropatske bolečine, kar bo vodilo tudi k bolj kakovostnemu zdravljenju. Do takrat pa bomo morali uporabljati zdravila in metode, ki jih imamo na voljo. Želimo in upamo, da bodo nova priporočila pri tem v pomoč.

prim. Gorazd Požlep, dr. med.
prim. doc. dr. Nevenka Krčevski Škvarč, dr. med., EDPM

IZVLEČEK

Nevropatska bolečina je ena od težje obvladljivih bolečin zaradi kompleksnih mehanizmov nastanka, različnih simptomov, slabega odziva na metode lajšanja in težav pri odločanju o načinu zdravljenja. Je posledica poškodbe ali bolezni somatosenzoričnega živčevja. Pri zdravljenju so nam v pomoč različne smernice, predvsem za farmakološko obravnavo nevropatske bolečine, za katero imamo dokaze na višji ravni, pogosto pa to zdravljenje ni dovolj učinkovito. Zato v naših priporočilih poudarjamo tudi čimprejšnjo uporabo nefarmakoloških metod kljub njihovi nizki ravni dokazov.

Po pregledu dosegljive literature z znanstveno utemeljenimi podatki smo pripravili priporočila, ki obsegajo možne metode obravnave bolnika z nevropatsko bolečino. Bistvo priporočil Slovenskega združenja za zdravljenje bolečine (SZZB) je algoritem obravnave bolnika z nevropatsko bolečino, ki se izvaja na različnih ravneh zdravstvene oskrbe. Pri tem smo se omejili na metode, ki so dosegljive v slovenskem prostoru. Še vedno je v ospredju zdravljenje z zdravili, ki se izvaja stopenjsko ter v kombinaciji z enostavnimi nefarmakološkimi metodami in čimprejšnjo obravnavo pri kliničnem psihologu oz. psihiatru, kadar je to potrebno. Priporočamo, da se odločitev o uporabi močnih opioidov in drugih zdravil tretje izbire ter intervencijskih metod sprejme in izvaja na specialistični ravni sekundarne in terciarne zdravstvene oskrbe. Za bolnike z neobvladano nevropatsko bolečino priporočamo interdisciplinarno obravnavo, s katero jim zagotovimo optimalno lajšanje nevropatske bolečine in izboljšanje kakovosti življenja.

1 UVOD

Nevropatska bolečina nastane zaradi poškodbe ali bolezni somatosenzoričnega živčevja (tabela 1). (1, 2) Prizadene približno 10 % splošne populacije. (3, 4) Pri specifičnih skupinah bolnikov se pojavlja pogosteje (tabela 2) in pomembno vpliva na njihovo funkcionalno sposobnost ter psihološko, socialno in ekonomsko kakovost življenja. (5, 6, 7) Ker je večinoma kronična in težko obvladljiva, pomeni velike stroške za celotno družbo. Po izsledkih zadnje raziskave o pojavnosti nevropatske bolečine v Sloveniji zaradi nje trpi 12 % prebivalcev. (8)

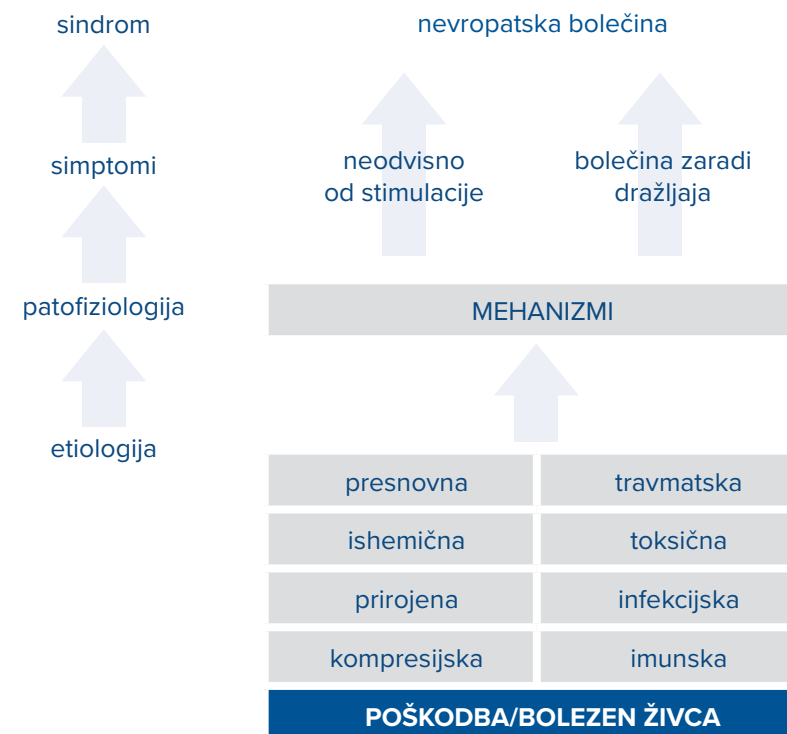
PERIFERNA NEVROPATSKA BOLEČINA	CENTRALNA NEVROPATSKA BOLEČINA
neuralgija trigeminalnega živca	poškodba hrbtenjače
poškodba perifernega živca	poškodba možganov
boleča polinevropatija	možganska kap
postherpetična neuralgija	multipla skleroza
boleča radikulopatija	druge nevropatije
druge nevropatije	

Tabela 1. Osnovna klasifikacija nevropatske bolečine po novi mednarodni klasifikaciji bolezni ICD-11 (2)

	PREVALENCA
splošna populacija	7–12 % (5)
boleča diabetična polinevropatija	14–26 % (6)
postherpetična nevralgija	19 % (5) 8–10 % (6)
nevropatska bolečina po operacijah	10 % (5) 10–50 % (6)
bolečina v križu z nevropatsko komponento	31,9 % (9) 7–10 % (7)
nevropatska bolečina zaradi raka	19–39,1 % (10) 17–19 % (6) 18,7–27,67 % (7)
nevropatska bolečina po poškodbi hrbtenjače	30–40 % (6) 70 % (9) 76 % (11)
multipla skleroza	20–30 % (6)
nevropatska bolečina po možganski kapi	5–11 % (6)

Tabela 2. Prevalenca nevropatske bolečine v splošni populaciji ter pri različnih boleznih in stanjih (5, 6, 7, 9, 10, 11)

Nevropatska bolečina se pojavlja pri etiološko različnih bolečinskih sindromih. Pri istem sindromu nevropatske bolečine se lahko pojavljajo različni patofiziološki mehanizmi (slika 1). (12) Bolečina je značilna, npr. pekoča, zbadajoča ali sekajoča, lahko jo spremljajo neprijetni občutki, kot sta mravljinčenje in omrtvičenje. Pojavlja se spontano ali kot odgovor na dražljaj in je glede na dražljaj lahko nesorazmerno močna.

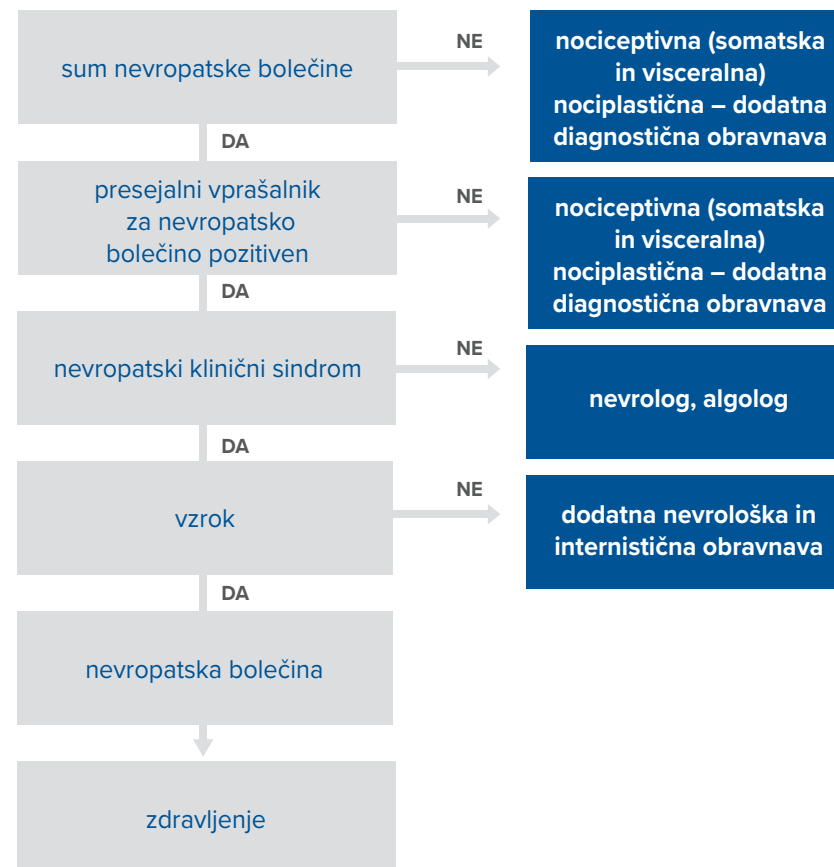


Slika 1. Nastanek nevropatske bolečine (12)

Nevropatska bolečina je zaradi kompleksnosti mehanizmov, ki jo povzročajo, težko obvladljiva. Priporočila za njeno obvladovanje so še vedno usmerjena v farmakološko zdravljenje. (13–19) Ugotovljeno je tudi, da je bolnike verjetno bolje razvrstiti po patofiziološkem mehanizmu nastanka bolečine in senzoričnih profilih kot po etiologiji. (20)

2 DIAGNOSTICIRANJE NEVROPATSKE BOLEČINE

Temelj diagnostičnega postopka je opredelitev, s katero se bolečina, povezana s poškodbo ali boleznijo somatosenzoričnega sistema, prepozna kot nevropatska bolečina (slika 2). (6) Zaradi bolezni ali poškodbe se spremeni funkcioniranje somatosenzoričnega živčevja in posledično zaznavanje bolečine. Pri zaznavanju bolečine poleg somatosenzoričnega sistema pomembno sodelujejo tudi afektivni in kognitivni procesi ter zunanje okoliščine, npr. psihosocialni dejavniki. (21) Zato je pomembno, da težko vodljive bolnike obravnavamo po biopsihosocialnem modelu. Izhodišče diagnostičnega postopka so bolnikovi simptomi, ki jih ugotavljamo na podlagi anamneze, kliničnega in osnovnega nevrološkega pregleda ter urejamo v smiselno celoto v skladu z algoritmom, ki ga priporoča SZZB.



Slika 2. Algoritem za opredelitev nevropatske bolečine

Pogosti simptomi, ki vzbujajo sum, da gre za nevropatsko bolečino, so območje bolečine, ki značilno ustreza inervacijskemu predelu okvarjene živčne strukture, spontani občutki mravljinčenja/elektriziranja (parestezija) in spontana bolečina (dizestezija), bolečina ob nebolečem dražljaju (alodinija) in glede na dražljaj nesorazmerna bolečina (hiperalgezija). Če se pri bolniku ne sumi, da

gre za nevropatsko bolečino, je treba diagnostiko razširiti na druge možne vzroke. Ob sumu, da gre za nevropatsko bolečino, diagnostični proces dopolnimo z enim od uveljavljenih presejalnih testov. SZZB za primerne šteje vprašalnik DN4 (Douleur Neuropathique 4), ki ga zdravniki družinske medicine v Sloveniji uporabljajo že dlje časa. Če je sum, da gre za nevropatsko bolečino, podprt s pozitivnim DN4, se opravi še usmerjen nevrološki pregled in postavi nevrološka diagnoza, kot jo predvideva razvrstitev ICD-11. (2) Pri postavljanju nevrološke diagnoze si pri opredeljevanju nevrološkega kliničnega sindroma (zlasti mesta okvare) pomagamo s preiskavo somatosenzoričnega sistema, lahko pa tudi s kliničnimi znaki okvare motoričnega sistema, kognitivnih funkcij itd. Od dodatnih preiskav za razjasnitev vzroka nevropatske bolečine največkrat uporabimo nevrofiziološke ali slikovne metode, vendar niso vedno nujne. Ko je diagnoza postavljena, lahko začnemo zdravljenje.



PRIPOROČILO

Nevropatsko bolečino diagnosticiramo na podlagi:

- anamneze,
- presejalnih testov (bolečina, funkcijska in psihosocialna sposobnost),
- kliničnega in ciljanega nevrološkega pregleda,
- dodatnih specialističnih preiskav, če so potrebne.

3 PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE NEVROPATSKE BOLEČINE

Naša priporočila temeljijo na sedanjih smernicah in novejših izsledkih o nevropatski bolečini. Farmakološke metode uvažamo stopenjsko, priporočeno je, da začnemo nefarmakološke metode uporabljati hkrati z uvedbo zdravil. Če presodimo, da bolnik potrebuje tudi psihološko ali psihiatrično obravnavo, jo lahko vključimo že na začetku zdravljenja. Obravnava se stopnjuje tudi glede na raven zdravstvene oskrbe. (5)

Zdravljenje nevropatske bolečine je dolgotrajno, sodelovanje bolnikov pa praviloma slabše kot pri drugih oblikah bolečine. Terapevtski odziv je nepredvidljiv. Zdravljenje mora biti načrtovano v sodelovanju z bolnikom. Na začetku je zelo pomembno, da zdravnik pridobi njegovo zaupanje in ga motivira za sodelovanje, kar je mogoče le ob dobrem informiranju.

Cilji zdravljenja nevropatske bolečine:

- zmanjšanje bolečine za 30–50 % ali klinično pomembno zmanjšanje za 2 točki po številčni ocenjevalni lestvici (ŠOL 0–10),
- izboljšanje kakovosti spanja,
- izboljšanje fizične sposobnosti,
- izboljšanje kakovosti življenja.

3.1 FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE NEVROPATSKE BOLEČINE

3.1.1 Obravnava na primarni ravni

Farmakološko zdravljenje nevropatske bolečine je praviloma simptomatsko, pri redkih izjemah pa je potrebno tudi optimalno zdravljenje vzročne bolezni (pri bolnikih s sladkorno boleznijo vzdrževanje normalnih vrednosti krvnega sladkorja). Priporočila so enaka za vse vrste nevropatske bolečine, razen za nevralgijo trigeminalnega živca.

Glede na priporočila in metaanalize (4, 18, 22, 23, 24, 25) so zdravila prve izbire triciklični antidepresivi, duloksetin, venlafaksin, gabapentin in pregabalin. Za nevralgijo trigeminalnega živca sta zdravili prve izbire karbamazepin in okskarbazepin (tabela 3). Pri bolnikih z lokalizirano nevropatsko bolečino lahko uporabimo tudi magistralno kapsaicinsko mazilo. Bolnik si oboleli predel maže nekajkrat na dan 6–8 tednov, lahko tudi dlje, če je učinkovito. Prav tako lahko uporabimo tudi 5-% lidokainski obliž.

Nevropatsko bolečino začnemo zdraviti z enim od zdravil prve izbire (monoterapija). Pri nevropatski bolečini zaradi raka imajo po nekaterih študijah prednost antidepresivi. (26)

Pri farmakološkem zdravljenju je treba bolniku pojasniti, v katero skupino spadajo zdravila, ki jih bo jemal (antidepresivi, antiepileptiki), ter ga seznaniti z načinom titracije in oceno trajanja zdravljenja. (27) Predstaviti mu je treba neželene učinke. Pojasnimo mu razloge za dolgotrajno titracijo in zapoznemo terapevtski učinek ter cilj zdravljenja z zdravili.

Najpogostejši razlogi za neučinkovito zdravljenje so premajhni odmerki in prekratko zdravljenje ter uporaba izključno farmakoloških metod.

Odgovor na zdravljenje z zdravili ocenjujemo, ko dosežemo terapevtski odmerek zdravila in ta odmerek bolnik jemlje vsaj 2 tedna. Če je bolečina po številčni ocenjevalni lestvici (ŠOL 0–10) pod 4, nadaljujemo monoterapijo.

Zdravila prve izbire	Mehanizem delovanja	Prijemališče	Začetni odmerek	Učinkoviti ali največji odmerek	Trajanje zdravljenja do vrednotenja učinka
Amitriptilin	presinaptična inhibicija ponovnega privzema noradrenalina in serotonina, zaviralec natrijevih kanalčkov, simpatikolitik	okrepljena descendentna zaviralna bolečinska pot v osrednjem živčevju	10 mg zvečer, odmerek večamo po 10 mg vsakih 3–7 dni	25–75 mg na dan zvečer, največji odmerek 75 mg na dan, včasih so potrebni večji odmerki (do 150 mg), v tem primeru priporočamo posvet pri nevrologu ali v PBA	6–8 tednov za titracijo, 1–2 tedna za največji doseženi odmerek
Duloksetin	presinaptična inhibicija ponovnega privzema noradrenalina in serotonina	okrepljena descendentna zaviralna bolečinska pot v osrednjem živčevju	30 mg dopoldne, odmerek povečamo čez 7–14 dni	60–120 mg	8 tednov
Venlafaksin	presinaptična inhibicija ponovnega privzema noradrenalina in serotonina	okrepljena descendentna zaviralna bolečinska pot v osrednjem živčevju	37,5 mg dopoldne, odmerek povečamo čez 7–14 dni	75–225 mg	8 tednov
Gabapentin	ligand na $\alpha 2\delta$ -podenoti kalcijevih kanalčkov zavira vstop kalcija v centralne nevrone	zmanjšanje centralne senzitivacije	3-krat 100 mg ali 300 mg zvečer, odmerek povečamo vsake 3 dni do 1200–2400 mg na dan, razdeljeno na 3 odmerke	900–2400 mg na dan, razdeljeno na 3 odmerke; največji odmerek je 3600 mg na dan	4–8 tednov za titracijo, 2 tedna za največji doseženi odmerek
Pregabalin	ligand na $\alpha 2\delta$ -podenoti kalcijevih kanalčkov zavira vstop kalcija v centralne in periferne nevrone	zmanjšanje centralne senzitivacije	25–75 mg 1- do 2-krat na dan, odmerek večamo po 25–75 mg vsakih 3–7 dni	150–600 mg na dan v 2 odmerkih	4–8 tednov za titracijo, 2 tedna za največji doseženi odmerek
5-% lidokainski obliž	zaviralec natrijevih kanalčkov	zmanjšanje ektopične aktivnosti nevronov	1–3 obliži, nalepljeni 12 ur, nato je bolnik 12 ur brez obliža	največ 3 obliži, 12 ur na dan, titracija ni potrebna	2 tedna, če ni učinka, jih ukinemo
Karbamazepin (za nevralgijo trigeminalnega živca)	blokada napetostno krmiljenih natrijevih kanalčkov	stabilizacija nevrnske membrane	100–200 mg 1- do 2-krat na dan	100–1200 mg, razdeljeno na 3–4 odmerke, SR-preparati se jemljejo 1- do 2-krat na dan	4 tedne
Okskarbazepin (za nevralgijo trigeminalnega živca)	blokada napetostno krmiljenih natrijevih kanalčkov	stabilizacija nevrnske membrane	150–300 mg na dan	600–2400 mg	4 tedne

Tabela 3. Zdravila prve izbire za farmakološko zdravljenje nevropatske bolečine

Zdravila prve izbire	Pogosti neželeni učinki	Previdnost ali kontraindikacije	Dobro je vedeti
Amitriptilin	sedacija, antiholinergični učinki (suha usta, retenca urina, obstipacija), aritmija, povečanje telesne mase	Previdnost je potrebna pri aritmijah, srčnem bloku, nedavnem miokardnem infarktu, nezdravljenem glavkomu, manični fazi bipolarni motnje, sočasnem jemanju zaviralcev MAO, starejših bolnikov.	Analgetični učinek se pojavi pri manjših odmerkih kot antidepresivni, postopno ukinjanje po 10–25 mg traja 4 tedne.
Duloksetin	slabost, glavobol, omotica, suha usta, znojenje, obstipacija, aritmija, arterijska hipertenzija	Ne uporabljamo pri hudi jetrni ali ledvični okvari (kreatininski očistek < 30 ml/min), sočasnem jemanju zaviralcev MAO, neurejeni arterijski hipertenziji. Previdnost je potrebna pri sočasnem jemanju tramadola in tapentadola.	Nenadno prenehanje jemanja antidepresiva in anksiolitika lahko povzroči odtegnitvene simptome.
Venlafaksin	slabost, omotica, suha usta, glavobol, znojenje (čezmerno nočno znojenje), obstipacija, arterijska hipertenzija	Pri jetrni in ledvični okvari naj bo odmerek 50 % manjši. Ne predpisujemo ga pri sočasnem jemanju zaviralcev MAO, neurejeni arterijski hipertenziji. Previdnost je potrebna pri sočasnem jemanju tramadola in tapentadola.	Nenadno prenehanje jemanja antidepresiva in anksiolitika lahko povzroči odtegnitvene simptome.
Gabapentin	omotica in sedacija, motnje vida, simptomi v prebavilih (slabost, bruhanje, driska ali obstipacija, bolečina v trebuhu), periferni edemi, povečanje telesne mase	Manjši odmerki so potrebni pri ledvični insuficienci. Obstaja možnost zlorabe in odvisnosti.	Vsebinsko kapsule je lažje zaužiti, tudi po nazogastrični sondi. Nenadno prenehanje jemanja lahko povzroči odtegnitvene simptome.
Pregabalin	sedacija, omotica, vrtoglavica, povečanje telesne mase, periferni edemi, diplopija, povečana samomorilnost	Manjši odmerki so potrebni pri ledvični insuficienci. Obstaja možnost zlorabe in odvisnosti.	Linearna farmakokinetika, učinkovitost je odvisna od odmerka, večja afiniteta za kalcijeve kanalčke, lažja shema odmerjanja. Nenadno prenehanje jemanja lahko povzroči odtegnitvene simptome.
5-% lidokainski obliž	redke kožne reakcije na mestu aplikacije	Previdnost je potrebna pri antiaritmičnem zdravljenju.	Sistemske neželeni učinki so minimalni, to je zdravilo prve izbire za postherpetično nevralgijo.
Karbamazepin	omotica, utrujenost, slabost, bruhanje, suha usta, obstipacija, motnje vida, ataksija, jetrna okvara, levkopenija, hiponatriemija	Kontraindikacije so depresija kostnega mozga, zdravljenje z zaviralci MAO. Možni sta depresija kostnega mozga in hepatotoksičnost.	Potrebna je občasna kontrola hemograma in vrednosti jetrnih encimov.
Okскарbazepin	somnolenca, glavobol, omotica, dvojni vid, slabost, bruhanje, utrujenost, hiponatriemija		Občasno so povečane vrednosti jetrnih encimov.

Tabela 4. Pogosti neželeni učinki, previdnost ali kontraindikacije in nasveti pri zdravljenju z zdravili prve izbire

Če je bolečina olajšana za manj kot 30 % in je ŠOL nad 4 kljub največjemu povečanju odmerka, zdravilo ni dovolj učinkovito in ga zamenjamo z zdravilom prve izbire, ki ima drug mehanizem delovanja.

Ob nesprejemljivih neželenih učinkih najprej poskusimo zmanjšati odmerek sicer učinkovitega zdravila, če to ne pomaga, zdravilo zamenjamo.

Priporočil za trajanje zdravljenja ni. Smiselno je vztrajati nekaj mesecev in nato odmerek postopno zmanjševati.



PRIPOROČILO

Obravnavanje bolnika z nevropatsko bolečino na primarni ravni – prva izbira

- Izbiramo med amitriptilinom, duloksetinom, gabapentinom, pregabalinom, venlafaksinom in topičnim zdravljenjem.
- Pri nevralgiji trigeminalnega živca sta primerna karbamazepin in okskarbazepin.
- Zdravilo titriramo do učinka, največjega odmerka ali pojava nesprejemljivih neželenih učinkov.
- Ob pojavu nesprejemljivih neželenih učinkov in/ali neučinkovitosti poskušamo zdraviti z zdravilom prve izbire, ki ima drug mehanizem delovanja.
- Pri površinski nevropatski bolečini na omejenem predelu uporabimo kapsaicinsko mazilo ali lidokainski obliž.
- Farmakološko zdravljenje kombiniramo s priporočenimi nefarmakološkimi ukrepi, ki so dosegljivi.

Priporočamo, da se zdravila prve izbire kombinirajo z nefarmakološkimi metodami (akupunkturo, metodami fizikalne medicine). Po potrebi se vključi psiholog ali psihiater. Takšno zdravljenje se lahko izvaja tudi na višjih ravneh zdravstvene oskrbe, če ga bolnik ni bil deležen na primarni ravni.

Če zdravila prve izbire kot monoterapija niso dovolj učinkovita, jih lahko kombiniramo. (28) Če se bolečina ob doseženem terapevtskem odmerku zdravila, ki ga bolnik jemlje vsaj 2 tedna, ne zmanjša vsaj za 30 %, ŠOL pa je nad 4, dodamo še eno zdravilo prve izbire, ki ima drug mehanizem delovanja.

Kombinacija dveh zdravil prve izbire praviloma izboljša analgezijo in druge simptome (anksioznost, depresijo, nespečnost). Če gre pri bolniku za kombinacijo nevropatske in nociceptivne bolečine, lahko uporabljamo kombinacijo tramadola in paracetamola, kar priporočajo tudi nekatere smernice. (13, 29)

Zdravila prve izbire, ki imajo nesprejemljive neželene učinke, lahko zamenjamo z zdravili druge izbire (tabeli 5 in 6).

Druga izbira zdravljenja se lahko izvaja na vseh ravneh zdravstvene oskrbe in se kombinira z nefarmakološkimi metodami. Aplikacija 8-% kapsaicinskega obliža spada na sekundarno in terciarno raven obravnave, zato je uvrščena v tretjo izbiro našega algoritma (slika 3, algoritem zdravljenja nevropatske bolečine).

Zdravila druge izbire	Mehanizem delovanja	Prijemališče	Začetni odmerek	Največji ali učinkoviti odmerek	Trajanje zdravljenja do vrednotenja učinka
8-% kapsaicinski obliž* (za periferno nevropatsko bolečino)	agonist kapsaicinskih receptorjev	reverzibilna degeneracija nociceptorskih aferentnih vlaken v koži	do 4 obliži, aplikacija traja 30–60 minut	titracija ni potrebna	aplikacija vsake 3 mesece
Tramadol	agonist opioidnih receptorjev, inhibitor ponovnega privzema noradrenalina in serotonina v osrednjem živčevju	povečana descendentna inhibitorna modulacija	50 mg 1- do 2-krat na dan	največji odmerek je 400 mg na dan, razdeljen na 2 odmerka	najmanjši učinkoviti odmerek, najkrajši možni čas

Tabela 5. Zdravila druge izbire za farmakološko zdravljenje nevropatske bolečine

Zdravila druge izbire	Neželeni učinki	Previdnost ali kontraindikacije	Dobro je vedeti
8-% kapsaicinski obliž*	Pekoč občutek, eritem na mestu aplikacije.	Ne lepimo po obrazu in glavi.	Primeren je za zdravljenje periferne nevropatske bolečine, dolgoročni učinek ni znan.
Tramadol	Slabost, bruhanje, omotica, obstipacija, ortostatska hipotenzija, krči, motnje vida.	Obstaja nevarnost zlorabe, jetrne insuficience. Previdnost je potrebna pri sočasnem jemanju SSRI, SNRI in tricikličnih antidepresivov.	Primeren je za zdravljenje hude akutne nevropatske bolečine in nevropatske bolečine pri raku.

Tabela 6. Pogosti neželeni učinki, previdnost ali kontraindikacije in nasveti pri zdravljenju z zdravili druge izbire

* Po razvrstitvi v tabeli 8-% kapsaicinski obliž spada med zdravila druge izbire, vendar je v algoritmu (slika 3) razvrščen na sekundarno raven kot zdravilo tretje izbire.



PRIPOROČILO

Obravnavaj bolnika z nevropatsko bolečino na primarni ravni – druga izbira

- Če zdravila prve izbire niso učinkovita ali se pojavijo neželeni učinki, poskušamo zdraviti s kombinacijo zdravil prve in druge izbire.
- Če zdravljenje s kombinacijo priporočenih zdravil ni učinkovito, uporabimo tramadol.

Že na primarni ravni lahko v zdravljenje vključimo tudi druge metode zdravljenja, prikazane v algoritmu, če jih bolnik potrebuje in so na voljo.

3.1.2 Objava na sekundarni ravni

Močni opiodi so zdravila tretje izbire. (4, 18, 30) Uporabljamo jih pri močni bolečini, ki se ne odziva na antiepileptike, antidepresive in šibke opioide. Močni opiodi se uporabljajo tudi, ko potrebujemo hitro olajšanje močne bolečine ali kadar bolniki čakajo na invazivno intervencijsko zdravljenje. Praviloma uporabljamo dolgodelujoče oblike močnih opioidov

v najmanjšem učinkovitem odmerku. Priporoča se, da uporabimo opioide, ki so dokazano boljši za zdravljenje nevropatske bolečine. Zdravljenje traja 4–12 tednov (31, 32), lahko tudi dlje, če je odziv dober. Pri uporabi močnih opioidov obstaja tveganje za razvoj odvisnosti, zato je treba bolnika redno spremljati.

Tudi zdravljenje z močnimi opioidi kombiniramo z nefarmakološkimi ukrepi za lajšanje bolečine, ki so na voljo v posamezni ustanovi. Vključujejo različne neinvazivne in invazivne metode, ki so opisane v nadaljevanju. Za optimalno zdravljenje je potrebna interdisciplinarna obravnava, saj so rezultati takega zdravljenja dokazano boljši. (5, 33)

Terapija z zdravili na osnovi kanabinoidov pride v poštev pri interdisciplinarnem pristopu, ko zdravila prve in druge izbire niso učinkovita. (34) Raziskav, ki dokazujejo dolgoročno učinkovitost kanabinoidov, je malo.



PRIPOROČILO

Obravnava bolnika z nevropatsko bolečino na sekundarni ravni

- Za zdravljenje lokalizirane nevropatske bolečine lahko uporabimo 8-% kapsaicinski obliž.
- Za neobvladano nevropatsko bolečino lahko po presoji dodatno predpišemo močne opioide v kombinaciji z nefarmakološkimi načini zdravljenja.
- Bolnika obravnavamo po priporočilih za zdravljenje z opioidi za nerakavo bolečino.
- Priporočena je interdisciplinarna strokovna obravnava.

3.1.3 Obravnava na terciarni ravni

Na terciarni ravni se izvajata predvsem specialistično in interdisciplinarno zdravljenje. Naloga zdravnika na sekundarni in terciarni ravni je tudi, da po potrebi poskrbi za ustrezno farmakoterapijo.



PRIPOROČILO

Bolnika z nevropatsko bolečino obravnavamo na različnih ravneh zdravstvene oskrbe.

- Pomagamo mu s stopenjsko izbiro priporočenih zdravil v kombinaciji z nefarmakološkimi načini lajšanja bolečine na primarni ravni zdravstvene oskrbe.
- Psihosocialno podporo svetujemo čim prej na vseh ravneh oskrbe, če jo bolnik potrebuje.
- Ob dolgotrajni bolečini bolnik potrebuje specialistično interdisciplinarno obravnavo.

3.2 NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE NEVROPATSKE BOLEČINE

Nefarmakološko zdravljenje redko samostojno učinkovito lajša nevropatsko bolečino, je pa zelo koristno v kombinaciji s farmakološkim zdravljenjem.

3.2.1 Intervencijske metode zdravljenja nevropatske bolečine

Na sekundarni in terciarni ravni se ob zdravljenju uporabljajo tudi bolj ali manj invazivne metode, npr. različne blokade in drugi intervencijski posegi, s katerimi vplivamo na prenos in zaznavo bolečinskih dražljajev. Vsi se izvajajo v specialistični dejavnosti po premišljeni izbiri bolnikov, ki so primerni za takšno zdravljenje (tabela 7).

ANESTEZIOLOŠKI POSEGI	NEVROMODULACIJSKE METODE		
	Neinvazivne in minimalno invazivne metode	Invazivne metode	Intratekalno dajanje zdravil
Blokade perifernih živcev in pletežev			
blokade simpatičnega živčevja	transkutana elektrostimulacija živca (TENS)	destrukcija živcev: nevroлиза (kemična, radiofrekvenčna), periferne nevrotomije, prekinitve bolečinske poti v hrbtenjači (DREZ)	baklofen, morfin, zikonotid, majhni odmerki lokalnega anestetika
epiduralne blokade in selektivne blokade zadnjih korenin	transkranijska stimulacija z enosmernim tokom (tDCS)	globoka stimulacija možganov (DBS)	
	repetitivna transkranijska magnetna stimulacija (rTMS)	stimulacija motorične možganske skorje (MCS)	
	pulzna radiofrekvenca (PRF)	mikrovaskularna dekompresija trigeminalnega živca	
	stimulacija zadnjih stebričkov hrbtenjače (SCS)	stereotaktične nukleotaktotomije trigeminalnega živca	
	krioterapija		

Tabela 7. Anestezioološki posegi in nevromodulacijske metode za lajšanje nevropatske bolečine

Glede intervencijskega zdravljenja nevropatske bolečine nimamo veliko z dokazi podprtih raziskav. V smernicah različnih združenj najdemo precej različna priporočila za uporabo intervencijskih metod. (35–48) Po njih posežemo izključno pri neodzivni nevropatski bolečini, ki nam je z drugimi manj invazivnimi metodami ni uspelo dovolj olajšati. Pri izbiri bolnikov moramo biti zelo previdni. Potencialna korist mora prevladati nad možnimi neželenimi učinki. Invazivno zdravljenje bolečine je bolj simptomatsko kot etiološko.

BLOKADE ŽIVCEV Z LOKALNIM ANESTETIKOM IN KORTIKOSTEROIDI

Perinevralna aplikacija kortikosteroida lahko privede do prehodne, 1–3 mesece trajajoče analgezije, kadar gre za nevropatsko bolečino kot posledico kompresije. (49) Epiduralno injiciranje kortikosteroidov pri cervikalni ali lumbalni radikulopatiji zmerno zmanjša bolečino in poveča funkcionalnost, ne vpliva pa na potrebo po kirurškem zdravljenju. (35, 50, 51) Kortikosteroide so skupaj z lokalnim anestetikom epiduralno ali perinevralno uporabljali tudi za lajšanje postherpetičnih bolečin in bolečin ob kompleksnem regionalnem bolečinskem sindromu, vendar je dolgoročna učinkovitost vprašljiva. (35)

STIMULACIJA MOŽGANOV, ZADNJIH STEBRIČKOV HRBTENJAČE, DORZALNIH GANGLIJEV IN PERIFERNIH ŽIVCEV

Raziskave potrjujejo, da so različne metode stimulacije, ki so uporabljene skupaj z zdravili, učinkovitejše kot samo zdravila.

Globoka stimulacija možganov je invazivna metoda, pri kateri v različne predele možganov vstavimo elektrode. Metodo ob farmakološkem zdravljenju priporočajo smernice NICE (National

Institute for Health and Care Excellence). (52) V evropskih smernicah pa ugotavljajo, da za priporočanje te metode nimamo dovolj dokazov. (53)

Stimulacija zadnjih stebričkov hrbtenjače je malo invazivna, relativno varna metoda, ki jo uporabimo pri izbranih bolnikih. (40, 44, 45, 46) Tudi draženje aferentnih vlaken zunaj osrednjega živčevja (dorzalni gangliji, periferni živci) lahko zmanjša nevropatsko bolečino. (54, 55)

Možne so tudi različne stimulacije drugih centralnih struktur, ki pri nas – z izjemo transkranijske stimulacije z enosmernim tokom (tDCS) – za zdaj niso dosegljive.

INTRATEKALNO DOVAJANJE ZDRAVIL

Pri tej terapiji zdravila s črpalko, ki natančno kontrolira pretok, dovajamo neposredno v hrbtenjačni kanal. Metodo uporabljamo za zdravljenje spastičnosti, za zdravljenje nevropatske bolečine pa redkeje z dovajanjem morfina ali zikonotida. (56)



PRIPOROČILO

Intervencijske metode zdravljenja nevropatske bolečine

- Izvajajo se na sekundarni in terciarni ravni obravnave.
- Primerne so za bolnike, pri katerih z zdravili in manj intenzivnimi metodami nismo bili dovolj uspešni.
- Uspešnejše so, če jih uporabljamo v sklopu celostne interdisciplinarne obravnave.

3.2.2 Metode fizikalne medicine in rehabilitacije

Fizikalna terapija je del obravnave nevropatske bolečine. Uporaba rehabilitacijskih tehnik še ni dovolj raziskana, da bi določili jasne usmeritve. (57) Fizikalna medicina in rehabilitacija nista usmerjeni samo k obvladovanju nevropatske bolečine v ožjem pomenu, ampak tudi k izboljšanju kakovosti socialnega življenja.

Nekatere smernice (58, 59) za zdravljenje nevropatske bolečine sicer priporočajo metode fizikalne terapije, vendar ne opredeljujejo jasnih indikacij za različne intervencije. Druge trdijo, da največ dokazov podpira terapevtsko vadbo za obvladovanje bolečine v vratu. (60) Pri boleči diabetični nevropatiji je priporočena tudi perkutana stimulacija živcev. (61)

Terapijo z ogledalom lahko uporabimo pri zdravljenju fantomske bolečine, okvar po možganski kapi in kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma. (62–67)

Desenzitizacija je primerna za bolnike z alodinijo in hiperalgezijo. Kožo sprva masiramo z mehko tkanino (svilo), postopno pa z bolj grobim materialom. (68)

Transkutana električna nevrostimulacija (TENS) je metoda živčne stimulacije prek dveh elektrod, nameščenih na kožo. Randomizirane študije so dokazale njen terapevtski učinek pri zdravljenju diabetične polinevropatije in centralne bolečine pri multipli sklerozi ter pri preprečevanju postherpetične nevralgije. (68–70)

Akupunktura je lahko učinkovita pri zdravljenju nevralgije trigeminalnega živca, periferne nevropatije po kemoterapiji, okcipitalne nevralgije in postherpetične nevralgije. (71–74)



PRIPOROČILO

S farmakološkim zdravljenjem se kombinirajo nefarmakološke metode lajšanja bolečine:

- fizikalna terapija,
- desenzitizacija,
- TENS,
- akupunktura,
- terapija z ogledalom.

3.2.3 Psihološke in psihiatrične metode zdravljenja nevropatske bolečine

Večini bolnikov z nevropatsko bolečino psihološko zdravljenje koristi, vendar ga ne potrebujejo vsi. Metode psihološke obravnave so usmerjene v lajšanje in sprejemanje bolečine, izboljšanje razpoloženja ter preprečevanje posledic dolgotrajnega trpljenja zaradi bolečine. (75)

Najpogostejša psihoterapevtska metoda pri zdravljenju nevropatske bolečine je vedenjsko-kognitivna terapija. Učinkovita je pri izboljšanju razpoloženja, obvladovanju avtomatičnih misli in zmanjševanju katastrofiranja. (75) Poteka v obliki različnih pristopov, ki poskušajo simptome in bolnikovo delovanje izboljšati s spremembo kognitivnih in/ali vedenjskih procesov. Če ima bolnik nevropatsko bolečino in duševno motnjo, je pomembna njegova kognitivna ocena duševne motnje. Na podlagi te ocene čustvuje, doživlja in se vede. Ob preteklih negativnih izkušnjah, shranjenih v obliki negativnih bazičnih prepričanj, se pri bolniku razvijajo miselna izkrivljanja (negativna prepričanja o sebi in svetu, pričakovanja itn.), pod vplivom katerih negativno ocenjuje situacijo, zaradi

česar se lahko razvijejo anksioznost, žalost, jeza, razočaranje, obup, nemoč, negotovost, strah in neustrezno vedenje.

Pomemben del terapije je psihoedukacija, med katero terapevt razloži kognitivni pogled na simptome in zmanjša negativni vpliv miselnih izkrivljanj. Temu sledijo vedenjske strategije, kot so sprostitvene tehnike, aktivacija, ponovno ukvarjanje s prijetnimi interesnimi dejavnostmi, oblikovanje rutine, ki jo bolnik začne izvajati ob stopnjevanju bolečine (npr. poslušanje glasbe), vizualizacija, tehnike reševanja težav, trening socialnih veščin in izpostavljanje. (76, 77)

V vedenjsko-kognitivno terapijo spada tudi čuječnost (angl. mindfulness), ki se je razvila iz budističnega koncepta čuječnosti in meditacije. Terapija poteka po načelih vedenjsko-kognitivne terapije in je široko uporabna. Temelji na osnovni opredelitvi čuječnosti oz. bolnikovem zavedanju svojega doživljanja v sedanjem trenutku brez njegovega vrednotenja. (78)

Psihiater se v zdravljenje bolnika z nevropatsko bolečino vključi ob sumu, da gre za komorbidno duševno motnjo. Najpogosteje gre za depresivno, anksiozno ali potravmatsko stresno motnjo. Bolnik ima lahko tudi motnje spanja, motnje spolne funkcije in težave v kognitivnem delovanju, razvije se lahko odvisnost od protibolečinskih zdravil. Diagnoza duševne motnje se postavi na podlagi dobre psihiatrične anamneze in ocene mentalnega statusa (po standardnih diagnostičnih merilih), pregleda bolnikove zdravstvene dokumentacije in dodatnih preiskav. Posebna pozornost pri obravnavi je namenjena oceni samomorilnosti. Poleg tega psihiater ovrednoti vlogo nevropatske bolečine v bolnikovem življenju, njen vpliv na delovanje v domačem in delovnem okolju, odnos do psihotropnih snovi, zdravil, psihiatričnih in somatskih pristopov k zdravljenju ter bolnikov osebni potencial za obvladovanje kronične bolečine.

Psihiater bolnika pouči o duševni motnji, diagnostiki, možnostih zdravljenja, povezavi kronične bolečine in duševne motnje ter prognozi. V obravnavo lahko vključi bolnikove svojce, da lažje oceni okoliščine bolečinske simptomatike in načrtuje podporo pri zdravljenju v domačem okolju.

Del psihiatrične obravnave je tudi svetovanje glede psihiatrične farmakoterapije (prilagoditev odmerkov, zamenjava psihofarmaka, trajanje zdravljenja), psihoterapije (vedenjsko-kognitivna psihoterapija, po potrebi druge oblike) in komunikacije z bolnikom. (79, 80)



PRIPOROČILO

- Metode psihoterapije in psihiatričnega zdravljenja za kronično nevropatsko bolečino se začnejo izvajati čim prej po presoji strokovnjaka.
- Bolniku pomagajo pri obvladovanju simptomov bolezni, sprejemanju stanja, izboljšanju delovanja ter preprečevanju in zdravljenju duševnih motenj in bolezni.
- Pomembni sta psihoedukacija in čuječnost.

4 INTERDISCIPLINARNO ZDRAVLJENJE IN CELOSTNA REHABILITACIJA BOLNIKA Z NEVROPATSKO BOLEČINO

Kot vsaka kronična bolečina je tudi nevropatska bolečina biopsihosocialni fenomen, torej vpliva na vsa področja življenja. Bolnik ima težave pri vsakdanjih dejavnostih, skrbi zase, bolečina vpliva na njegovo razpoloženje, spanje, vključevanje v družabno in poklicno življenje. Zaradi obširnosti posledic je najbolj smiselna interdisciplinarna celostna obravnava, ki ne vključuje samo obravnave bolečine, temveč poskuša v celoti izboljšati kakovost bolnikovega življenja. Številne svetovne smernice za obravnavo nevropatske bolečine poudarjajo pomen multidisciplinarnih oz. interdisciplinarnih obravnave. (16, 22, 81)

Pri sistematičnem pregledu literature (57) smo ugotovili, da se poudarja pomembnost interdisciplinarne obravnave, ki vključuje farmakološko in nefarmakološko podporo. (82–87)

Interdisciplinarno obravnavo vodi izbrani specialist, vanjo pa se vključuje cel tim strokovnjakov: zdravniki specialisti, fizioterapevt, delovni terapevt, klinični psiholog in socialni delavec. Celostna obravnava vključuje telesne, funkcijske, čustvene, razpoloženske in socialne dejavnike ter tudi bolnikovo zmožnost za delo. Terapevtski program obsega prilagoditev zdravljenja z zdravili in drugih načinov zdravljenja, telesno vadbo, psihološko obravnavo z vključevanjem vedenjsko-kognitivnih tehnik, prilagajanje vsakdanjih dejavnosti, učenje tehnik samopomoči in sproščanja ter načrtovanje nadaljnje zaposlitve. Cilji se prilagodijo posameznemu bolniku, katerega napredek terapije med celotnim programom spremljajo na rednih timskih sestankih. (88) Za učinkovito obravnavo je ključno bolnikovo aktivno sodelovanje. Dokazano je, da z multidisciplinarno obravnavo pomembno zmanjšamo bolečino, izboljšamo bolnikovo funkcioniranje, razpoloženje in sprejemanje bolečine ter zmanjšamo katastrofiranje. (88)

5 ALGORITEM ZDRAVLJENJA NEVROPATSKE BOLEČINE



PRIPOROČILO

- Interdisciplinarna obravnava zagotavlja celostno optimalno obravnavo bolnika s kronično nevropatsko bolečino.
- Ključno je bolnikovo sodelovanje.

Na osnovi navodil za farmakološko in nefarmakološko obravnavo nevropatske bolečine na vseh ravneh zdravstvene oskrbe priporočamo algoritem, predstavljen v nadaljevanju.

ZDRAVLJENJE NEVROPATSKA BOLEČINE

Obravnavanje na primarni ravni		Obravnavanje na sekundarni ravni	Obravnavanje na terciarni ravni
1. izbira	2. izbira	3. izbira	4. izbira
gabapentinoidi pregabalin, gabapentin	tramadol²	intervencijsko zdravljenje blokade posameznih živcev, epiduralne blokade, blokade simpatika, radiofrekvenčna denervacija, botulinski toksin	intervencijsko zdravljenje stimulacija zadnjih stebričkov hrbtenjače (SCS), globoka možganska stimulacija (DBS), stimulacija motorične možganske skorje (MCS)
TCA amitriptilin	kombinacija zdravil 1. izbire	neinvazivna nevroomodulacija (rTMS, tDCS)	kirurške metode dekompresija ali prekinitev živčnih poti v hrbtenjači ali ob njej
SNRI duloksetin, venlafaksin		močni opiodi, NMDA-antagonisti (ketamin), drugi antikonvulzivi (lamotrigin, valproat, topiramet), kanabinoidi³, 8-% kapsaicinski obliž, lidokain v infuziji	intratekalne črpalke
karbamazepin¹, okskarbazepin¹			
topična zdravila lidokainski obliž, kapsaicinsko mazilo nizke koncentracije			
akupunktura			
TENS			
druge nefarmakološke metode –		FMR, klinični psiholog, KVT, čuječnost	
interdisciplinarni tim			

¹ nevralgija trigeminalnega živca

² za prehodno obdobje pri uvajanju zdravil 1. izbire in ob hudem poslabšanju nevropatske bolečine

³ kanabinoide uporabimo, če drugi načini lajšanja niso dovolj učinkoviti ali pa jih bolnik ne prenaša

Slika 3. Algoritem za obravnavo bolnika z nevropatsko bolečino

TCA – triciklični antidepresivi, SNRI – inhibitorji ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, rTMS – repetitivna transkranijska magnetna stimulacija, tDCS – transkranijska stimulacija z enosmernim tokom, FMR – fizikalna medicina in rehabilitacija, KVT – kognitivno-vedenjska terapija

6 PREPREČEVANJE NEVROPATSKE BOLEČINE

Kronična bolečina, v katero spada tudi nevropatska bolečina, je po najnovejši klasifikaciji bolezni (1) opredeljena kot bolezensko stanje. Kot vse druge bolezni jo preprečujemo in zdravimo ter izvajamo rehabilitacijo.

Pri preprečevanju nevropatske bolečine imajo pomembno vlogo zdrav življenjski slog, ozaveščanje bolnikov in splošne javnosti, ugotavljanje dejavnikov tveganja in optimalna obravnava bolnikov z boleznimi, pri katerih se nevropatska bolečina pogosteje pojavlja. (4)

7 ZAKLJUČEK

V zvezi z nevropatsko bolečino še vedno potekajo znanstvene raziskave, usmerjene v njeno razumevanje, prepoznavanje in ocenjevanje, da bi se uvedlo racionalno in učinkovito zdravljenje. Za farmakološko zdravljenje je na voljo več znanstveno utemeljenih priporočil kot za nefarmakološko zdravljenje. Obravnavajo tudi intervencijske posege in poudarjajo pomembnost zgodnje psihološke oz. psihiatrične obravnave. Ob tem izstopa potreba po interdisciplinarni obravnavi in rehabilitaciji bolnikov z neobvladano kronično nevropatsko bolečino.

V priporočilih SZZB smo zajeli vse elemente, ki so potrebni za optimalno obravnavo bolnika z nevropatsko bolečino, jih razvrstili glede na učinkovitost in povezali z različnimi ravni zdravstvene oskrbe. Tako bomo dosegli optimalno lajšanje bolečine ter izboljšanje bolnikovega delovanja in kakovosti življenja.

8 LITERATURA

1. Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011; 152(10): 2204–5.
2. Scholz J, Finnerup N, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain* 2019; 160(1): 53–9.
3. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies [published correction appears in *Pain*. 2014 Sep; 155(9): 1907]. *Pain*. 2014; 155(4): 654–62. doi:10.1016/j.pain.2013.11.013
4. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*;3: 17002.doi:10.1038/nrdp.2017.2.
5. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR et al. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Medicine* 2019; 20 (1): S2–12.
6. Bouhassira D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology, *Revue Neurologique* 2019; 175: 16–25.
7. Smith BH, Hebert HL, Veluchamy A. Neuropathic pain in the community: prevalence, impact, and risk factors. *Pain* 2020; 161(9): S 127–37.
8. Kronična bolečina v Sloveniji. SZZB. Ljubljana 2020.
9. Posso P, Carniero C et al. Epidemiology of neuropathic Pain, *Rev.dor* 17 (suppl 1) <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160039>
10. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*. 2012 Feb;153(2):359-365. doi: 10.1016/j.pain.2011.10.028. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22115921.
11. 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. doi: 10.1002/ejp.905. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27341614.
12. Wolf CJ, Maunni RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353(9168): 1959–64.
13. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S et al. EFNS Task force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153–69.
14. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar T, Finnerup NB, Jensen TS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237–51.
15. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S et al. EFNS Task force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–88.
16. Dworkin RH, O'Connor AB, Andrette J, Baron R, Gourley GK, Haanpaa ML et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(3): S3–14.

17. Moulin D, Bouglanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 2014; 19: 328–35.
18. Moisset X, Bouhassira D, Couturier JA, Alchaar H, Cornadi S, Delmotte MH et al. Pharmacological and non-pharmacological treatment for neuropathic pain: systematic review and French recommendations. *Rev Neurol* 2020; 176(5): 325–52.
19. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: the latest recommendations. *Rev Neurol* 2019; 175: 46–50.
20. Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain* 2017; 158(2): 261–72.
21. Perissinotti Navas M, Golfarb Portnoi A. Psychobehavioral and psychosocial aspects of neuropathic pain patients. *Rev Dor Sao Paulo* 2016; 17(1): S79–84.
22. Neuropathic pain in adults: Pharmacological management in non-specialist settings. NICE, Clinical Guideline. 2013. Available at: nice.org.uk/guidance/cg173.
23. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14(2): 162–73.
24. Alam U, Sloan G, Tesfaye S. Treating Pain in Diabetic Neuropathy: Current and Developmental Drugs. *Drugs*. 2020; 80(4): 363–84.
25. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, Eide PK, Leal PRL, Maarbjerg S, May A, Nurmikko T, Obermann M, Jensen TS, Cruccu G. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*. 2019 Jun;26(6):831-849. doi: 10.1111/ene.13950. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30860637.
26. Loprinzi MN. New practical approaches to chemotherapy-induced neuropathic pain treatment, assessment, and prevention. *Oncology* 2016;30(11): 1020–9.
27. Binder A, Baron R. The Pharmacological Therapy of Chronic Neuropathic Pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2016; 113(37): 616–25.
28. Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther*. 2017 Dec; 6(Suppl 1): 35–42.
29. Urbančič V, Pražnikar A. Diabetična nevropatija. In: Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2, 2016, <https://endodiab.si/priporocila/smernice-za-vodenje-sladkorne-bolezni/>.
30. Attal N, Bouhassira D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *Pain*. 2015 Apr; 156 Suppl 1: S104–S114.
31. Häuser W, Morlion B. European* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain—Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain. *Eur J Pain*. 2021; 25: 949–68.
32. Krceviski-Škvarc N, Morlion B. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain—Part 2: Special situations*. *Eur J Pain*. 2021; 00: 1–17.
33. Shaygan M, Böger A, Kröner-Herwig B. Predicting factors of outcome in multidisciplinary treatment of chronic neuropathic pain. *J Pain Res*. 2018; 11: 2433–43.
34. Häuser W, European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018; 22: 1547–64.
35. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 2013; 154(11): 2249–61. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
36. Chou R, Loeser JD, Owens DK, et al. Interventional therapies, surgery, and interdisciplinary rehabilitation for low back pain: An evidence-based clinical practice guideline from the American Pain Society. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34(10): 1066–77. [PubMed] [Google Scholar]
37. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: Guidance and recommendations. *Pain Physician* 2013; 16: S49–S283. [PubMed] [Google Scholar]
38. Yearwood TL, Hershey B, Bradley K & Lee D. Pulse width programming in spinal cord stimulation: a clinical study. *Pain Physician* 13, 321–35 (2010).
39. De Ridder D, Plazier M, Kamerling N, Menovsky T & Vanneste S. Burst spinal cord stimulation for limb and back pain. *World Neurosurg*. 80, 642–649.e1 (2013).
40. Russo M & Van Buyten JP. 10-kHz high-frequency SCS therapy: a clinical summary. *Pain Med*. 16, 934–42 (2015).
41. Manca A et al. Quality of life, resource consumption and costs of spinal cord stimulation versus conventional medical management in neuropathic pain patients with failed back surgery syndrome (PROCESS trial). *Eur. J. Pain* 12, 1047–58 (2008).
42. Kumar K & Rizvi S. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation therapy in management of chronic pain. *Pain Med*. 14, 1631–49 (2013).
43. Deer TR et al. The appropriate use of neurostimulation: new and evolving neurostimulation therapies and applicable treatment for chronic pain and selected disease states. Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation* 17, 599–615 (2014).
44. North RB et al. Spinal cord stimulation versus re-operation in patients with failed back surgery syndrome: an international multicenter randomized controlled trial (EVIDENCE study). *Neuromodulation* 14, 330–5 (2011).
45. Kumar K et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 132, 179–88 (2007).
46. Simpson EL, Duenas A, Holmes MW, Papaioannou D & Chilcott J. Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin: systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess*. 13, 1–154 (2009).
47. Kumar K et al. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery* 63, 762–70 (2008).
48. Kemler MA, De Vet HC, Barendse GA, Van Den Wildenberg FA & Van Kleef M. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial. *Ann. Neurol*. 55, 13–18 (2004).
49. Bhatia A, Flamer D & Shah PS. Perineural steroids for trauma and compression-related peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Anaesth*. 62, 650–62 (2015).
50. Cohen SP, Bicket MC, Jamison D, Wilkinson I & Rathmell JP. Epidural steroids: a comprehensive, evidence-based review. *Reg. Anesth. Pain Med*. 38, 175–200 (2013).
51. Chou R et al. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med*. 163, 373–381 (2015).
52. Tan T, Barry P, Reken S, Baker M & Guideline Development Group. Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. *BMJ* 340, c1079 (2010).
53. Cruccu G. et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur. J. Neurol*. 23, 1489–99 (2016).
54. Krames ES. The role of the dorsal root ganglion in the development of neuropathic pain. *Pain Med*. 15, 1669–185 (2014).

55. Petersen EA & Slavin KV. Peripheral nerve/field stimulation for chronic pain. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 25, 789–97 (2014).
56. Pope JE, Deer TR, Bruel BM & Falowski S. Clinical uses of intrathecal therapy and its placement in the pain care algorithm. *Pain Pract.* 16, 1092–1106 (2016).
57. Bernetti A, Agostini F, de Sire A, Mangone m, Tognolo L, Di Cesare A et al. Neuropathic pain and rehabilitation: a systematic review of international guidelines. *Diagnostics* 2021; 11(1): 74. Pridobljeno na: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010074>.
58. Chetty S, Baalbergen E, Bhigjee AI, Kamerman P, Ouma J, Raath R, Raff M, Salduter S. Clinical practice guidelines for management of neuropathic pain: Expert panel recommendations for South Africa. *S. Afr. Med. J.* 2012, 102, 312–25.
59. Acevedo JC, Amaya A, Casasola O, Chinchilla N, De Giorgis M, Florez S, Genis MA, Gomez-Barríos JV, Hernández JJ, Ibarra E, et al. Guidelines for the diagnosis and management of neuropathic pain: Consensus of a group of Latin American experts. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2009, 23, 261–81.
60. Cohen SP, Hooten WM. Advances in the diagnosis and management of neck pain. *BMJ* 2017, 358, j3221.
61. Bril V, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011, 76, 1758–65.
62. Michielsen ME, Selles RW, van der Geest JN, Eckhardt M, Yavuzer G, Stam HJ, et al. Motor recovery and cortical reorganization after mirror therapy in chronic stroke patients: a phase II randomized controlled trial. *Neuro-rehabil Neural Repair.* 2011; 25(3): 223–33.
63. Chan BL, Witt R, Charrow AP, Magee A, Howard R, Pasquina PF, et al. Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med.* 2007; 357(21): 2206–7.
64. Cacchio A, Blasis E, Necozone S, Orio F, Santilli V. Mirror therapy for chronic complex regional pain syndrome type 1 and stroke. *N Engl J Med.* 2009; 361(6): 634–6.
65. Moseley GL. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain.* 2004; 108(1- 2): 192–8.
66. Barbin J, Seetha V, Casillas J.M., Paysant J., Pérennou D. The effects of mirror therapy on pain and motor control of phantom limb in amputees: A systematic review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* 2016; 59: 270–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2016.04.001>
67. Helmers LM, Donnelly KL, Verberne OM, Allen RJ. The effectiveness of desensitization therapy for individuals with complex regional pain syndrome: a systemic review. *Phis Ther Res Sympos.* 2015. Paper 13.
68. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D. Evidence-based Guideline: Treatment of Painful Diabetic Neuropathy American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, April 2011, Vol. 3, 345–52, Printed in U.S.A. DOI: 10.1016/j.pmrj.2011.03.008
69. Sawant A, Dadurka K, Overend T, Kremenchtzky M. Systematic review of efficacy of TENS for management of central pain in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2015; 4(3): 219–27.
70. Stepanović A, Kolšek M, Kersnik J, Erčulj V. Prevention of post-herpetic neuralgia using transcutaneous electrical nerve stimulation. *Wiener klinische Wochenschrift The Central European Journal of Medicine.* ISSN 0043-5325 Wien Klin Wochenschr DOI 10.1007/s00508-014-0669-3.
71. Hu H, Chen L, Ma R, Gao H, Fang J. Acupuncture for primary trigeminal neuralgia: A systematic review and PRISMA-compliant meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract.* 2019 Feb; 34: 254–67. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.12.013. Epub 2018 Dec 24.
72. Ting Bao, Ruixin Zhang, Ashraf Badros, Lixing Lao. Case Report. Acupuncture Treatment for Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy: A Case Report Hindawi Publishing Corporation Pain Research and Treatment Volume 2011, Article ID 920807, 4 pages doi:10.1155/2011/920807
73. Dimitrova A, Murchison C, Oken B. Acupuncture for the Treatment of Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis; *The journal of alternative and complementary medicine* Volume 23, Number 3, 2017, pp. 164–179.
74. Cho H-W, Hwang E-H, Lim B, Heo K-H, Liu J-P, et al. (2014) How Current Clinical Practice Guidelines for Low Back Pain Reflect Traditional Medicine in East Asian Szok D, Tajti J, Nyari A, Vecsei L. Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. *Behav Neurol.* 2019; 2019: 8685954
75. Škodlar B. Psihoterapija In: Pregelj P, Kores Plesničar B, Tomori M, Zalar B, Zihel S. Psihijatrija. Ljubljana: Psihijatrična klinika Ljubljana; 2013. p. 399–00.
77. Hobelmann J.G, Clark M.R. Pain In: Levenson J.L. The American Psychiatric Association Publishing textbook of psychosomatic medicine. Washington DC: The American Psychiatric Association Publishing; 2019. p.1105–35.
78. Černetič M. Struktura čuječnosti: zavedanje doživljanja in sprejemanje doživljanja. *Psihol. obzorja.* 2017; 26: 41–1.
79. Stahl SM. Stahl's Illustrated Chronic pain and fibromyalgija. Cambridge: University Press; 2008. p. 123–31.
80. Rus Makovec M. Vloga psihiatra pri kronični bolečini. *Rehabilitacija (Ljubljana).* 2010; 9 (2): 27–3.
81. Haanpää ML, Backonja MM, Bennett MI, Bouhassira D, Cruccu G, et al. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med.* 2009 Oct; 122(10 Suppl): S13–21.
82. Demarin V, Basić-Kes V, Zavoreo I, Bosnar-Puretić M, Rotim K et al. Recommendations for neuropathic pain treatment. *Acta Clin Croat.* 2008; 47: 181–91.
83. Chetty S, Baalbergen E, Bhigjee AI, Kamerman P, Ouma J, Raath R, Raff M, Salduter S; South African Expert Panel. Clinical practice guidelines for management of neuropathic pain: expert panel recommendations for South Africa. *S Afr Med J.* 2012 Mar 8; 102(5): 312–25.
84. Acevedo JC, Amaya A, Casasola O, Chinchilla N, De Giorgis, et al. Guidelines for the diagnosis and management of neuropathic pain: Consensus of a group of Latin American experts. *J. Pain Palliat Care Pharmacother.* 2009; 23: 261–81.
85. Binder A, Baron R. The Pharmacological Therapy of Chronic Neuropathic Pain. *Dtsch Arztebl Int.* 2016 Sep 16; 113(37): 616–25.
86. Deng Y, Luo L, Hu Y, Fang K, Liu J. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: a systematic review. *BMC Anesthesiol.* 2016 Feb 18; 16: 12.
87. Zilliox LA. Neuropathic Pain. *Contin. (Minneapolis, Minn.)* 2017; 23: 512–32.
88. Shaygan M, Böger A, Kröner-Herwig B. Predicting factors of outcome in multidisciplinary treatment of chronic neuropathic pain. *J Pain Res.* 2018; 11: 2433–43.



Slovensko združenje
za zdravljenje bolečine

Izdajo je omogočila Krka, d. d., Novo mesto

Strokovne nasvete o prepoznavanju, obravnavi in zdravljenju
nevropatske bolečine lahko bolniki preberejo na

www.nevropatska.si