CENTRALNA BOL NAKON MO@DANOG UDARA

CENTRAL POSTSTROKE PAIN

RANKA BARABA VURDELJA, HRVOJE BUDIN^EVI], MILJENKA PLANJAR PRVAN*

Deskriptori: Mo`dani udar – komplikacije; Bol – etiologija, patofiziologija, lije~enje

Sa`etak. Centralna bol nakon mo`danog udara je neuropatska bol koja je uzrokovana o{te}enjem sredi{njega `iv~anog sustava nakon mo`danog udara i koja je lokalizirana u dijelu tijela koji korespondira cerebrovaskularnoj leziji ili koji je pogo|en cerebrovaskularnom lezijom. Mo`dani udar naj~e{}i je uzrok centralne neuropatske boli. Cilj ovog pregleda je upozoriti na va`nost ovog poreme}aja i ukratko navesti neke klini~ke zna~ajke i pretpostavljene patofiziolo{ke mehanizme na kojima se upravo i temelji racionalna terapija. S obzirom na nedostatak visokorangiranih dokaza o djelovanju pojedinih preparata, terapijske smjernice za lije~enje boli nakon mo`danog udara osnivaju se i na rezultatima ni`e rangiranih studija, klini~kom iskustvu i mi{ljenju eksperata. Prema me|unarodnim smjernicama prva linija terapije neuropatske boli nakon mo`danog udara su tricikli~ki antidepresivi (amitriptilin ili nortriptilin) ili antiepileptici (lamotrigin, gabapentin, pregabalin, karbamazepin). Druga linija su tramadol, opioidi i fluvoksamin.

Descriptors: Stroke – complications; Pain – etiology, physiopathology, therapy

Summary. Central poststroke pain is a type of neuropathic pain which is caused by damage to the central nervous system after a stroke and which is localized to the territory of the neurological deficit which corresponds to the cerebrovascular lesion. Stroke is the commonest cause of central neuropathic pain. The purpose of this paper is to draw attention to the importance of this disorder and briefly summarize some clinical aspects and proposed pathophysiological mechanisms on which the rational therapy is based. Due to the lack of randomized controlled trials about the efficacy of the pharmacological treatment, therapeutic guidelines are based also on clinical experience, uncontrolled studies and experts' opinion. According to international guidelines for the treatment of central poststroke pain, the first line therapy is tricyclic antidepressants (amytriptilin and nortriptilin) or antiepileptic drugs (lamotrigine, gabapentine, pregabaline, carbamazepine). The second line is tramadol, opioids and fluvoxamin.

Lije~ Vjesn 2008;130:191–195

Definicija i uvod

Prema mehanizmu nastanka bol se dijeli na nociceptivnu i neuropatsku. Nociceptivna bol nastaje podra`ivanjem nociceptora – posebnih receptora koji reagiraju na bolne podra`aje. Neuropatska bol je, prema definiciji Me|unarodne udruge za studij boli (IASP – *International Association for the Study of Pain*), bol koja je inicirana ili uzrokovana primarnom lezijom ili disfunkcijom `iv~anoga sustava. Prema tome da li se radi o poreme}aju centralnoga ili perifernoga `iv~anog sustava neuropatsku bol dijelimo na centralnu ili perifernu.

Centralnu neuropatsku bol mogu izazvati razli~ite lezije centralnoga `iv~anog sustava – vaskularne i demijelinizacijske lezije, tumori, Parkinsonova bolest, siringomijelija, epilepsija, traumatske lezije i dr. Mo`dani udar jedan je od ~e{}ih uzroka neuropatske boli, ~ak je u 90% bolesnika s centralnom neuropatskom boli uzrok mo`dani udar.[1] Temeljni dokaz da mo`dani udar mo`e izazvati bol u pogo|enom dijelu tijela predo~en je ve} 1906. godine. Tada Dejerine i Roussy uvode termin »talami~ki sindrom« i opisuju ga sljede}im neurolo{kim deficitom: blaga hemipareza, povr{na hemihipoestezija ili hemihiperestezija s o{te}enjem dubokog senzibiliteta, hemiataksija, astereoagnozija, katkad koreoatetoza i kadikad o{tra, nepodno{ljiva bol na zahva}enoj strani tijela.[2] Opisuju tri bolesnika s izrazito bolnim talami~kim sindromom kod kojih je na obdukciji potvr|en mo`dani udar u vanjskoj jezgri talamusa (prete`no lateralnom i posteriornom dijelu). Kasnije je dobro dokumentirano da i netalami~ki mo`dani udari mogu izazvati centralnu neuropatsku bol. Izraz »talami~ka bol«, kojim se isklju~ivo ozna~avao bolni sindrom nakon mo`danog udara, zamjenjuje se pogodnijim izrazom – »centralna postinzultna bol« ili u duhu na{ega jezika »centralna bol nakon mo`danog udara«.

Iako nema prihva}ene jasne definicije, podrazumijeva se da je bol nakon mo`danog udara centralna neuropatska bol koja je uzrokovana o{te}enjem sredi{njeg `iv~anog sustava nakon mo`danog udara i koja je lokalizirana u dijelu tijela koji korespondira cerebrovaskularnoj leziji.

Patofiziologija

Znanje o patofiziologiji centralne neuropatske boli je nepotpuno, no ipak se nazire gruba skica pretpostavljenih patofiziolo{kih mehanizama. O{te}enje samoga mo`danog tkiva ne izaziva bol, tako da centralna neuropatska bol – dakle bol koja je generirana u mozgu – upu}uje na osnove mo`dane organizacije. Bol je pozitivan simptom poreme}aja senzibiliteta i odraz je poja~ane aktivnosti odre|enih `iv~a-

* Op}a bolnica »Sveti Duh«, Zavod za neurologiju (dr. sc. Ranka Baraba Vurdelja; Hrvoje Budin~evi}, dr. med.; Miljenka Planjar Prvan, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. R. Baraba Vurdelja, Op}a bolnica »Sveti Duh«, Zavod za neurologiju, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb

Primljeno 16. sije~nja 2008., prihva}eno 8. lipnja 2008.

nih struktura, u ovom slu~aju nociceptivnog sistema. Pretpostavlja se postojanje triju temeljnih mehanizama, koji su podloga patolo{ke neuralne aktivnosti koja generira centralnu neuropatsku bol:

1. *Dezinhibicija* – gubitkom normalne inhibicije osloba|a se neuralna aktivnost koja dovodi do boli. Gubitak inhibicije direktno pove}ava ekscitabilnost nociceptivnih neurona, a demaskira i postoje}e ekscitabilne veze. Dezinhibicija obja{njava klini~ke fenomene koji mogu nastupiti odmah nakon nastanka lezije.
2. *Ekscitacija* – patolo{ka ekscitacija mo`e biti posljedica hiperaktivnosti neurona na mjestu lezije zbog promjene u njegovim bioelektri~nim osobinama (iritabilno `ari{te, ektopi~ka izbijanja). Mo`e do}i i do poja~ane aktivnosti nociceptivnih neurona koji su udaljeni od mjesta lezije, ali postaju hiperaktivni zbog gubitka normalnoga sinapti~kog ulaza (denervacijski odnosno deaferentacijski hipersenzibilitet). Pojam senzitizacija odnosi se na poja~anu podra`ljivost neurona (centralnih ili perifernih, pa tako govorimo o centralnoj ili perifernoj senzitizaciji), koja rezultira neadekvatnim, poja~anim postsinapti~kim odgovorom na ulazni signal. Svi ovi procesi posljedica su biokemijskih promjena stanice – promjena na nivou receptora, transmitera, stani~nog informacijskog sistema, i zato je za njihov nastanak potrebno stanovito vrijeme (sati do tjedana).
3. *Plasti~nost* – podrazumijeva aktivnost koja nastaje zbog promjena u anatomskoj ili funkcionalnoj organizaciji nociceptivnog sistema, a koje su odgovor na o{te}enje. Zapravo radi se o maladaptivnim procesima – tako novonastale veze izme|u pojedinih neurona, osobito izme|u neurona spinotalami~kog i lemniskalnog puta dovode do plasti~ne reorganizacije i patolo{kog procesiranja `iv~anih impulsa. Za ove promjene potrebno je du`e vrijeme – tjedni, mjeseci, pa i godine.[3–5]

Svi ovi patofiziolo{ki mehanizmi mogu participirati u razli~itim stupnjevima kod razli~itih bolesnika.

Iako stani~ni procesi koji dovode do hiperaktivnosti i hiperekscitabilnosti neurona jo{ nisu potpuno poznati, prihva}eno je da jednu od va`nijih uloga svakako ima *glutamat i njegov efekt na NMDA* (N-metil D-aspartat) *receptoru*. Neki eksperimentalni podaci to potvr|uju.[6] Glutamat je dominantni neurotransmiter za prijenos bolne informacije. Ve}e osloba|anje glutamata u sinapti~ku pukotinu dovodi do aktivacije NMDA-receptora, a to ima za posljedicu otvaranje naponski reguliranog kanala za kalcij. Masivni ulazak kalcija u stanicu poti~e niz intracelularnih procesa koji dovode do promjene svojstava stani~ne membrane i posljedi~ne hiperekscitabilnosti neurona.

Ektopi~ka izbijanja su dobro istra`en mehanizam kod periferne neuropatske boli. U o{te}enim `iv~anim vlaknima dolazi do hiperprodukcije i prepodra`ljivosti natrijskih naponskih kanala i time do nastanka akcijskog potencijala na minimalan ili nikakav podra`aj. Akcijski potencijali u tim slu~ajevima ne nastaju na mjestu normalnoga nastanka u podru~ju osjetnih receptora, ve} izvan tog podru~ja – na mjestu o{te}enja aksona i neurona. Zbog toga se nastanak tih akcijskih potencijala naziva ektopi~nim neuronskim izbijanjem. Pretpostavlja se da je to tako|er jedan od mehanizama i u nastanku centralne neuropatske boli.

U novije vrijeme otkrivena je *uloga mikroglije i astrocita* u razvoju i odr`avanju ekscitabilnosti neurona, tj. centralne senzitizacije. U podru~ju ozljede `iv~anoga tkiva dolazi do aktiviranja mikroglije. Aktivirana mikroglija, osim {to osloba|a brojne pronociceptivne tvari, utje~e i na smanjenje ekspresije kanali}a za eksport kalijeva klorida (KCC2), posljedica ~ega je porast intracelularnog klorida. Ova naru{ena anionska homeostaza, koja rezultira pomakom anionskog potencijala prema depolariziraju}im vrijednostima, pove}ava ekscitabilnost neurona, a tako|er, poni{tavaju}i hiperpolariziraju}i efekt GABE, mo`e mijenjati inhibiciju u ekscitaciju.[7,8]

Lokalizacija anatomske lezije presudna je za nastanak centralne neuropatske boli. Svaka lezija koja zahva}a spino (trigemino)talami~ki put i njegove projekcije mo`e uzrokovati centralnu neuropatsku bol, pa tako i bol nakon mo`danog udara. Studije s evociranim potencijalima potvrdile su tipi~nu spinotalami~ku disfunkciju i o{te}enje osjetnih putova s tankim nitima kod ovih bolesnika. Evocirani cerebralni potencijali u bolesnika s centralnom postinzultnom boli su abnormalni ako se izazivaju laserskim podra`ivanjem podru~ja tijela zahva}enog bolima, dok su evocirani potencijali koji se dobivaju elektri~nim podra`ivanjem i aktivacijom debelih `iv~anih niti uredni.[9, 10]

Upravo su anatomski podaci bili klju~ni u prvoj patofiziolo{koj hipotezi o nastanku centralne boli. [to se ti~e talami~kih mo`danih udara koji izazivaju bol, opetovano se izvje{tava o zahva}enosti lateralnoga talamusa, kao i u prvom opisu Dejerinea i Roussyja. U literaturi nema opisa lezije medijalnog talamusa koja bi dovela do centralne boli.[11] To je i dovelo do op}eprihva}ene hipoteze o dezinhibiciji medijalnog talamusa kao razlogu nastanka boli kod mo`danog udara koji poga|a lateralni talamus. Lateralni talamus i njegove talamokortikalne projekcije u somatosenzorno podru~je i inzulu uklju~eni su u tzv. lateralni sustav boli koji je odgovoran za senzorno diskriminativnu komponentu boli. Samo je lateralni talamus somatotopi~ki organiziran. Medijalni talamus, koji se projicira prema limbi~kom korteksu – prednji cingulum i prefrontalni girus – sudjeluje u afektivnoj i kognitivnoj komponenti boli i dio je tzv. medijalnog sustava boli. Pretpostavljena je odre|ena inhibicijska uloga lateralnoga na medijalni sustav boli, tako da lezija lateralnoga sustava dovodi do dezinhibicije medijalnoga. Tomu u prilog govori izvje{taj Jonesa i autora koji nalaze kod bolesnika s centralnom boli nakon mo`danog udara smanjen broj opioidnih receptora u brojnim mo`danim strukturama koje su unutar medijalnoga sustava boli. Ovaj farmakolo{ki deficit mogao bi biti odgovoran za naru{enu modulaciju nociceptivnoga procesiranja unutar medijalnoga sustava, {to pove}ava rizik od nastanka centralne boli.[12]

Neinvazivne »neuroimaging« tehnike omogu}ile su dobivanje informacija o anatomsko-funkcionalnim korelatima povezanima s boli nakon mo`danog udara. Tako je kod bolesnika s centralnom boli nakon mo`danog udara, koji je zahvatio VPL (ventroposterolateralnu) jezgru talamusa i stra`nji krak kapsule interne, dokazan gubitak lateralnih talamokortikalnih niti s pove}anom kortikalnom aktivno{}u u prednjem cingulumu i stra`njim parijetalnim regijama.[13] Ovaj nalaz odgovara pretpostavljenoj hiperaktivnosti, tj. dezinhibiciji medijalnoga sustava boli, kao uzroku nastanka centralne neuropatske boli.

Anatomska lokalizacija lezije u centralnoj boli nakon mo`danog udara, kao i uop}e u centralnoj boli, gotovo uvijek koincidira sa spinotalamokortikalnim putem koji vodi impulse iz lamine i stra`njih rogova le|ne mo`dine prema kori inzule – impulsi se prenose lateralnim spinotalami~kim putem preko ventrolateralne medule oblongate, dorzolateralnoga mo`danog debla do posterolateralnog ta-

lamusa i talamokortikalnim putem do inzule.[14,15] To obja{njava i klini~ki termosenzorni deficit koji je u pravilu prisutan kod ovih bolesnika, jer taj je put jedinstven anatomski supstrat za diskriminativni termalni osjet u ~ovjeka. Na temelju ovih anatomskih podataka i klini~kih obilje`ja kod bolesnika s centralnom boli, Craig pretpostavlja da je za nastanak centralne boli klju~an gubitak diskriminativne termosenzorne reprezentacije, a ne diskriminativne reprezentacije boli.[16,17] U bitnome se ove »dezinhibicijske« hipoteze ne razlikuju, obje pretpostavljaju dezinhibiciju medijalnoga sustava boli kao klju~nog ~inioca u nastanku centralne neuropatske boli. Prema Craigu centralna bol mo`e nastati gubitkom normalne inhibicije boli koju proizvodi aktivnost u putovima koji provode osjet hladnoga.

Epidemiologija i klini~ka obilje`ja

U prvoj prospektivnoj studiji Andersen i koautori nalaze trajnu bol u 8% bolesnika godinu dana nakon preboljeloga mo`danog udara.[18] Iako je ovaj postotak relativno malen, s obzirom na visoku u~estalost mo`danog udara, broj bolesnika s centralnom boli svakako predstavlja veliku skupinu bolesnika kojoj je potrebno osigurati odgovaraju}u skrb.

Nije dokazana razlika u riziku od pojave boli, ovisno o tome radi li se o ishemi~kom ili hemoragi~kome mo`danom udaru.[19] U~estalost nastanka centralne boli ovisna je ponajprije o lokalizaciji lezije du` spinotalamokortikalnog puta. Naj~e{}e su povezane s centralnom boli lezije koje zahva}aju lateralnu medulu oblongatu, ventroposteriorni talamus, stra`nji krak kapsule interne i kortikalnu i supkortikalnu zonu inzule.

Centralna bol nakon mo`danog udara ima op}e klini~ke zna~ajke neuropatske boli. Karakteristi~no je za centralnu bol nakon mo`danog udara da se mo`e javiti odmah nakon nastanka mo`danog udara, no nastup boli mo`e biti odgo|en i nekoliko godina. U najve}eg broja bolesnika razvija se bol 3–6 mjeseci nakon preboljeloga mo`danog udara. U studiji u kojoj su bolesnici bili pra}eni godinu dana, kod 63% pojavila se bol unutar prvih mjesec dana, kod dodatnih 19% unutar 6 mjeseci i samo kod 19% razvila se bol u periodu 6–12 mjeseci nakon preboljeloga mo`danog udara.[18] Ovaj razli~it vremenski nastup boli najvjerojatnije je u vezi s razli~itim patofiziolo{kim mehanizmima ili njihovom razli~itom kombinacijom kod pojedinih bolesnika. Razli~it vremenski nastup mo`e dijelom biti ovisan i o lokalizaciji lezije. Kim i Choi-Kwon nalaze kod 11 od 12 bolesnika s medularnim infarktom neposredan nastup boli, dok je kod bolesnika s lentikulokapsularnom hemoragijom nastup boli varirao od neposrednog do odgo|enog dvije godine nakon mo`danog udara (srednja vrijednost bila je 2,9 mjeseci).[20]

Za svaku neuropatsku bol, bila ona centralna ili periferna, jedno od najva`nijih obilje`ja jest distribucija boli. Neuropatska bol uvijek je lokalizirana u inervacijskom podru~ju zahva}ene `iv~ane strukture. Ako se radi o neuralgiji, onda je to inervacijsko podru~je doti~noga `ivca. Ako se radi o boli nakon mo`danog udara, onda je to podru~je tijela koje korespondira pogo|enom dijelu mozga, tj. podru~je neurolo{kog deficita. Bol je lokalizirana u podru~ju promijenjenog senzibiliteta i zona boli je uvijek manja od zone promijenjenog osjeta. Neke lokalizacije patolo{kog procesa karakterizirane su tipi~nom distribucijom boli. Tako se nakon infarkta u podru~ju lateralne medule oblongate ~esto vidi unilateralna bol lica, bol je ~esto najizrazitija periorbitalno.[21] Talami~ke lezije karakterizirane su bolje u zahva}enoj polovici tijela.[11]

Kvaliteta boli nije patognomoni~na. Mo`e se osje}ati kao povr{na ili kao duboka. Naj~e{}e se do`ivljava kao peku}a bol, no mo`e biti probadaju}a, re`u}a, trgaju}a, bode}a i dr. Mo`e biti spontana ili evocirana bolnim ili nebolnim podra`ajima. Alodinija, hiperalgezija i hiperpatija ~este su pojave kod neuropatske boli i posljedica su promijenjene fiziologije i strukturnih promjena `iv~anoga sustava. Alodinija je bol izazvana podra`ajima koji u normalnim uvjetima ne izazivaju bol. To mogu biti dodir, toplina ili hladno}a, vjetar i dr. Hiperalgezija je poja~ani osje}aj boli, na odre|eni bolni podra`aj bol je znatno ve}a od o~ekivane. Hiperpatija je poreme}aj kod kojeg je prisutan povi{en prag boli uz hiperalgeziju i produ`eno trajanje evocirane boli. U vremenskom diskursu neuropatska bol mo`e biti kontinuirana ili paroksizmalna.

Uz bol se obi~no nalazi i prate}i neurolo{ki deficit. Iako u iznimnim slu~ajevima bol mo`e biti dominantan i prakti~ki jedini simptom mo`danog udara, u pravilu je samo jedan od klini~kih znakova – i to obi~no onaj koji se javlja najkasnije i koji ~esto postaje glavni izvor patnje za bolesnika. Prakti~ki svi bolesnici s izra`enom boli nakon mo`danog udara imaju poreme}aj osjeta za bol i temperaturu.[22] Kardinalan nalaz je povi{en prag za detekciju toplog i hladnog podra`aja, i u manjoj mjeri za detekciju boli.[23] Poreme}aj epikriti~kog senzibiliteta, iako nije obavezan, ~esto je prisutan. Zona boli je uvijek manja od zone poreme}enoga senzibiliteta.

Ako je prisutan, motorni je deficit u ve}ini slu~ajeva manjeg stupnja. ^esto se bol javlja upravo u vrijeme oporavka motornog deficita.

Bolesnici ~esto imaju znakove autonomne disfunkcije na bolnom podru~ju tijela. Ono je obi~no hladnije, katkad se vide promjene u znojenju. Bol se ~esto poja~ava fizi~kim i emotivnim stresom. Za razliku od periferne neuropatske boli, centralna neuropatska bol je manje izra`ena u potpunoj relaksaciji. Zbog toga ovi bolesnici lako zaspe.[22]

Centralnu neuropatsku bol potrebno je razlikovati od drugih bolnih sindroma koji se javljaju nakon preboljeloga mo`danog udara. Diferencijalnodijagnosti~ki najve}i je problem razgrani~enje prema sindromu »bolnoga hemiplegi~nog ramena«. To je bol u ramenu koja se javlja kao posljedica uzetosti ruke i klini~ki je ~esto karakterizirana ograni~enom pokretljivo{}u ramenog zgloba. Naj~e{}i uzrok bolnog ramena su spasticitet, u prvom redu supraskapularnog i pektoralnog mi{i}a s posljedi~nom kontrakturom, te glenohumeralna subluksacija do koje dolazi zbog flakcidnih mi{i}a ramena.

»Bolno hemiplegi~no rame« ~est je sidrom, u prospektivnoj studiji na 152 bolesnika s preboljelim mo`danim udarom 34% ih je imalo bol u ramenu (bol je kod 28% bolesnika nastupila unutar dva tjedna, a kod 87% bolesnika unutar dva mjeseca od nastupa mo`danog udara).[24] Zbog razli~ite terapije potrebno je razlikovati ovu nociceptivnu bol od centralne neuropatske boli.

Terapija

Racionalna terapija osniva se na poznavanju patofiziolo{kih mehanizama centralne neuropatske boli. Kako je patofiziolo{ka podloga neuropatske boli poja~ana podra`ljivost dijela `iv~anog sustava koji sudjeluje u nocicepciji, cilj je terapije upravo smanjenje ove patolo{ke hiperekscitabilnosti. Ovo se nastoji posti}i na vi{e na~ina, no za sada {iroku prakti~ku primjenu imaju uglavnom preparati kojima se posti`e:

1. potenciranje fiziolo{kog u~inka antinocicepcijskih sustava, tj. potenciranje inhibicije nocicepcije. Inhibicija

se mo`e posti}i lijekovima koji djeluju poja~avaju}i gabaergi~ki, noradrenergi~ki, serotoninergi~ki i opioidni sustav – najpoznatiji su tricikli~ki antidepresivi i opioidi.
2. blokiranje naponski reguliranih ionskih kanala (Na kanali, Ca kanali). U ovu grupu spadaju pojedini antiepileptici i anestetici.

Izuzetno je malo randomiziranih studija kontroliranih placebom o djelotvornosti pojedinih lijekova kod bolesnika s centralnom neuropatskom boli nakon mo`danog udara. Toliko su malobrojne da ih je najbolje pojedina~no navesti. Leijon i Boivie posti`u smanjenje boli nakon mo`danog udara primjenom amitriptilina u dnevnoj dozi od 75 mg kod 15 bolesnika (NNT = 1,7).[25]

Objavljeni su i preliminarni rezultati na 39 bolesnika s mo`danim udarom, koji su pokazali da je preventivno uzimanje amitriptilina smanjilo incidenciju centralne neuropatske boli.[26]

Na uzorku od 30 bolesnika s boli nakon mo`danog udara Vestergaard sa suradnicima nalazi da lamotrigin u dnevnoj dozi od 200 mg zna~ajno smanjuje bol u usporedbi s placebom.[27]

Drugih visoko rangiranih studija o djelovanju lijekova na bol nakon mo`danog udara nema. Me|utim, potrebno je jo{ spomenuti dokazano povoljno djelovanje pregabalina na 137 bolesnika s centralnom neuropatskom boli nakon ozljede le|ne mo`dine.[28]

U nekoliko ni`e rangiranih studija ispitivano je djelovanje selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina na centralnu neuropatsku bol. Shimodozono s koautorima nalazi da fluvoksamin zna~ajno smanjuje intenzitet postinzultne boli kod bolesnika s preboljelim mo`danim udarom, i to ako se terapija primjenjivala u prvoj godini nakon mo`danog udara.[29]

S obzirom na malen broj studija koje se bave lije~enjem centralne neuropatske boli, kao i malen broj bolesnika koji je obuhva}en ispitivanjem, pri izradi terapijskih smjernica treba jo{ uzeti u obzir klini~ko iskustvo i mi{ljenje eksperata. Terapija se osniva i na primjeni preparata za koje se o~ekuje da bi mogli djelovati, iako njihov efekt nije dobro dokumentiran ili je njihovo djelovanje dokazano na bolesnicima s perifernom neuropatskom boli.

Gordon iznosi smjernice o lije~enju boli nakon mo`danog udara, koje su izraz mi{ljenja me|unarodnih eksperata na podru~ju centralne neuropatske boli. Oblikovane su na 5. simpoziju me|unarodne udruge za studij boli, koji je odr`an u Torontu u lipnju 2006. godine. Prema njima prva linija terapije su: tricikli~ki antidepresivi (amitriptilin ili nortriptilin) ili antiepileptici (lamotrigin, karbamazepin, gabapentin, pregabalin). Druga linija su opioidi, fluvoksamin i tramadol. Nisu preporu~eni kanabinoidi, NMDA-antagonisti, botulinum toksin A i lokalni anestetici.[30]

Farmakolo{ka terapija je svakako okosnica lije~enja centralne boli nakon mo`danog udara. Me|utim ispravan terapijski pristup kod mnogih bolesnika zahtijeva istodobnu primjenu i nefarmakolo{kih metoda lije~enja. Ovo je posebno va`no ako se uzme u obzir da se radi o centralnoj neuropatskoj boli koja je ~esto refrakterna na farmakolo{ku terapiju i koja je ujedno kroni~na bol sa svim prate}im psiholo{kim i psihosocijalnim te{ko}ama. Shva}anje mogu}nosti modulacije nocicepcije (Melzack i Wall) dovelo je do primjene razli~itih neuromodulacijskih tehnika u terapiji boli. Postoji izvje{taj o povoljnom djelovanju transkutane elektri~ne neurostimulacije (TENS) u centralnoj boli nakon mo`danog udara.[31] Transkranijalna magnetska stimulacija pokazala je analgetsko djelovanje u kontroliranoj studiji.[32] Iako nema studija koje bi podupirale povoljno analgetsko djelovanje akupunkture i terapeutske masa`e, to su svakako metode koje se preporu~uju. Na do`ivljaj boli mo`e se djelovati i psiholo{kim strategijama, kognitivni procesi mogu dramati~no modulirati percepciju boli. Kognitivno-bihevioralna terapija nastoji pomo}i bolesniku da promjenom mi{ljenja i pona{anja razvije adaptabilniji na~in odgovora na bol i danas je integralni dio terapijskih programa u modernim centrima za lije~enje boli u svijetu. Najbolji pristup u lije~enju bolesnika s centralnom boli nakon mo`danog udara, kao uostalom sa svakom kroni~nom boli, svakako je onaj multidisciplinarni sa psihijatrom i fizioterapeutom kao nezaobilaznim ~lanovima tima.

Zaklju~ni komentar

Centralna neuropatska bol nakon preboljelog mo`danoga udara relativno je ~esta i kada se razvije, postaje dominantan izvor patnje za bolesnika. Potrebno ju je prepoznati i {to ranije poku{ati lije~iti. Prema me|unarodnim smjernicama prva linija terapije su tricikli~ki antidepresivi ili antiepileptici.

LITERATURA

1. *Tasker RR, de Carvalho G, Dostrovsky JO.* The history of central pain syndromes with observations concerning pathophysiology and treatment. U: Casey KL, ur. Pain and Central Nervous System Disease: The Central pain Syndromes. New York: Raven Press; 1991, str. 31–58.
2. *Dejerine J, Roussy G.* Le syndrome thalamique. Extract. U: Wilkins RH, Brody IA, ur. The thalamic syndrome. Arch Neurol 1969:20:559–62.
3. *Boivie J.* Central pain and the role of quantitative sensory testing (QST) in research and diagnosis. Eur J Pain 2003;7:339–34.
4. *Craig AD.* Mechanisms of Thalamic Pain. U: Henry JL, Panju A, Yashpal K (Ed). Central Neuropathic Pain: Focus on Poststroke pain. Seattle: IASP Press, 2007, str. 81–97.
5. From Thalamic syndrome to central poststroke pain (uvodnik). J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;61:560–564.
6. *Hao J-X, Xu H-J.* Treatment of a chronic allodynia like response in spinally injured rats: effects of systemically administered excitatory amino acid receptor antagonists. Pain 1996;66:279–86.
7. *McMahon SB, Cafferty WB, Marchand F.* Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. Exp Neurol 2005;192:444–62.
8. *Rivera C, Voipio J, Thomas-Crusells J i sur.* Mechanism of activity-dependent downregulation of the neuron-specific KCl cotransporter KCC2. J Neurosci 2004;24:4683–91.
9. *Casey KL, Beydoun A, Boivie J i sur.* Laser evoked cerebral potentials and sensory function in patients with central pain. Pain 1996;64:485–91.
10. *Holmgren H, Leijon G, Boivie J i sur.* Central post-stroke pain – somatosensory evoked potentials in relation to location of the lesion and sensory signs. Pain 1990;40:43–52.
11. *Bogousslavsky J, Regli F, Uske A.* Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology and prognosis. Neurology 1988;38:837–48.
12. *Jones AKP, Watabe H, Cunningham VJ, Jones T.* Cerebral decreases in opioid receptor binding in patients with central neuropathic pain measured by (11C)diprenorphine binding and PET. Eur J Pain 2004;8: 479–85.
13. *Seghier ML, Lazeyras F, Vuillmier P, Schnider A, Carota A.* Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging in a Case of Central Poststroke Pain. J Pain 2005;6:208–12.
14. *Vestergaard K, Nielksen J, Andersen G i sur.* Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain. Pain 1995;61:177–186.
15. *Wschmahmann JD, Leifer D.* Parietal pseudothalamic pain syndrome. Clinical features and anatomic correlates. Arch Neurol 1992;49:1032–7.
16. *Craig AD.* A new view of pain as a homeostatic emotion. Trends Neurosci 2003;26:303–7.
17. *Craig AD.* A new version of the thalamic disinhibition hypothesis of central pain. Pain Forum 1998;7:1–14.
18. *Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS.* Incidence of central post-stroke pain. Pain 1995;61:187–93.
19. *Leijon G, Boivie J, Johansson I.* Central post-stroke pain – neurological symptoms and pain characteristics. Pain 1989;36:13–25.
20. *Kim JS, Choi-Kwon S.* Sensory sequelae of medullary infarction: differences between lateral and medial medullary syndrome. Stroke 1999; 30:2697–703.

21. *Fitzek S, Baumgartner U, Fitzek C i sur.* Mechanisms and predictors of chronic facial pain in lateral medullary infarction. Ann Neurol 2001; 49:493–500.
22. *Bowsher D.* Central pain: clinical and physiological characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:62–9.
23. *Boivie J, Leijon G, Johansson I.* Central post-stroke pain – a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. Pain 1989;37:173–85.
24. *Gamble GE, Barberan E, Laasch HU i sur.* Poststroke shoulder pain: a prospective study of the association and risk factors in 152 patients from a consecutive cohort of 205 patients presenting with stroke. Eur J Pain 2002;6:467–74.
25. *Leijon G, Boivie J.* Central post-stroke pain – a controlled trial of amitryptyline and carbamazepine. Pain 1989;36:27–36.
26. *Lampl C, Yazdi K, Roper C.* Amitriptylline in the prophylaxis of central poststroke pain. Preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long term study. Stroke 2002;33:3030–2.
27. *Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS.* Lamotrigine for central post-stroke pain: a randomized controlled trial. Neurology 2001;56:184–90.
28. *Siddal PJ, Cousins MJ, Otte A i sur.* Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. Neurology 2006;67:1792–800.
29. *Shimodozono M, Kawahira K, Kamishita T i sur.* Reduction of central post stroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. Int J Neurosci 2006;112:1173 – 81.
30. *Gordon A.* Best Practice Guidelines for Treatment of Central Pain after Stroke. U: Henry JL, Panju A, Yashpal K (Ed). Central Neuropathic Pain: Focus on Poststroke pain. Seattle: IASP Press, 2007, str. 267–273.
31. *Leijon G, Boivie J.* Central post-stroke pain: the effect of high and low frequency TENS. Pain 1989;38:187–91.
32. *Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T.* Poststroke pain control by chronic motor stimulation: neurological characteristics predicting favourable response. J Neurosurg 1998;89:585–91.

INKRETINI U LIJE^ENJU [E]ERNE BOLESTI

INCRETINS IN THE TREATMENT OF DIABETES

TOMISLAV BULUM, LEA SMIR^I]-DUVNJAK, NIKICA CAR, @ELJKO METELKO*

Deskriptori: [e}erna bolest, tip 2 – patofiziologija, farmakoterapija; Inkretini – fiziologija, analozi i derivati, terapijska upotreba; Peptid 1 sli~an glukagonu – fiziologija, analozi i derivati, terapijska upotreba; Inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi – fiziologija, analozi i derivati, terapijska upotreba; Inhibitori dipeptidil-peptidaze-4 – terapijska upotreba; Hipoglikemici – terapijska upotreba

Sa`etak. Trenuta~no vi{e od 200 milijuna ljudi u svijetu boluje od {e}erne bolesti, a {e}erna je bolest na {estome mjestu uzroka smrti. Vi{e od 90% oboljelih uklju~uje osobe s tipom 2 {e}erne bolesti koja nastaje kao rezultat nedovoljnog lu~enja inzulina iz beta-stanica gu{tera~e ili zbog rezistencije perifernog tkiva na inzulin. U po~etku lije~enja poma`e promjena `ivotnih navika koja uklju~uje dijabeti~ku prehranu, redovitu tjelovje`bu i kontrolu tjelesne te`ine. U ve}ine bolesnika s vremenom dolazi do pogor{anja glikemije te je indicirano primijeniti lijekove u regulaciji {e}erne bolesti. Unato~ postoje}oj terapiji u ve}ine oboljelih od {e}erne bolesti tipa 2 kontrola glikemije i dalje ne zadovoljava, mjerena glukoliziranim hemoglobinom (HbA1c). Inkretinski mimetici i inhibitori enzima dipeptidil-peptidaza-4 (DPP-IV) nova su skupina lijekova koja je odobrena u lije~enju {e}erne bolesti tipa 2, a koji dovode do zna~ajno bolje regulacije glikemije mjerene glikemijom nata{te i glukoliziranim hemoglobinom. Inkretinski mimetici i inhibitori DPP-IV novi su lijekovi koji }e vjerojatno zna~ajno pridonijeti boljoj regulaciji glikemije u osoba s tipom 2 {e}erne bolesti.

Descriptors: Diabetes mellitus, type 2 – physiopathology, drug therapy; Incretins – physiology, analog and derivatives, therapeutic use; Glucagon-like peptide 1 – physiology, analogs and derivatives, therapeutic use, Gastric inhibitory polypeptide – physiology, analogs and derivatives, therapeutic use; Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors – therapeutic use; Hypoglycemic agents – therapeutic use

Summary. Nowadays, diabetes affects about 200 million people worldwide, and represents the sixth-leading cause of death. Approximately 90 to 95% of those affected have type 2 diabetes, caused by two main mechanisms: insulin deficiency or peripheral insulin resistance. Early in the approach, diabetic patients are encouraged to make healthy lifestyle modifications including changes in diet, exercise patterns, and weight control. However, in most of patients, as the disease progresses, pharmacologic treatment becomes necessary. Despite the many pharmacological treatment modalities currently available, glucose control remains unsatisfactory in the type 2 diabetes population as evidenced by average hemoglobin A1c (HbA1c). The incretin mimetics and DPP-IV inhibitors are the new class of medications available for treating patients with diabetes type 2. The glycemic profiles of patients after administrations of incretin mimetics and DPP-IV inhibitors show improvement in postprandial glucose levels and ultimately in HbA1c. Therefore, incretin mimetics and DPP-IV inhibitors may play a clinically significant role in the treatment of patients with type 2 diabetes.

Lije~ Vjesn 2008;130:195–200

U ve}ine oboljelih od {e}erne bolesti tipa 2 hiperglikemija je posljedica nemogu}nosti inzulinske sekrecije iz beta-stanica gu{tera~e da adekvatno kompenzira rezistenciju perifernog tkiva.[1] Rezultati velike studije UKPDS pokazali su da je iscrpljenje beta-stanica gu{tera~e progresivni fenomen koji obja{njava za{to je tijekom vremena potrebno poja~ati

* Sveu~ili{na klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Medicinski fakultet Zagreb (Tomislav Bulum, dr. med.; prof. dr. sc. Lea Smir~i}-Duvnjak, dr. med.; prof. dr. sc. Nikica Car, dr. med.; prof. dr. sc. @eljko Metelko, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. T. Bulum, Sveu~ili{na klinika Vuk Vrhovac, Dugi dol 4a, 10000 Zagreb, e-mail: tbulum º net.hr

Primljeno 5. velja~e 2008., prihva}eno 24. travnja 2008.