

Patofiziološki vidiki bolečine

Patophysiological aspects of pain

Janez Toni

Povzetek: V prispevku so predstavljeni patofiziološki mehanizmi nastanka bolečine: tansdukcija, transmisija, modulacija, percepcija in senzitivizacija. Poznavanje patofizioloških procesov pri nastanku bolečine je pomembno za razumevanje delovanja zdravil. Obravnavani so tudi mehanizmi delovanja najpogostejše uporabljenih protibolečinskih zdravil ter različni načini ocenjevanja bolečine.

Ključne besede: bolečina, patofiziologija, mehanizmi delovanja, delitev bolečine, ocenjevanje bolečine.

Abstract: This article summarizes the pathophysiological mechanisms of pain: transduction, transmission, modulation, perception and sensitization. A basic understanding of the pathophysiology of pain is essential for the understand of the mechanism of drug action. The mechanism of action of commonly used pain medication is also discussed as well as different methods of pain assessment.

Keywords: pain, pathophysiology, mechanism of action, pain classification, pain assessment.

1 Uvod

Bolečina je neprijetna čutna in čustvena zaznava, povezana z dejansko ali potencialno poškodbo tkiva. Bolečina je občutek, ki je vedno neprijeten. Izkušnje posameznika, ki so podobne bolečini, vendar niso neprijetne, ne bi smeli imenovati bolečina. Nekateri posamezniki tožijo za bolečinami ob odsotnosti poškodbe, okvare tkiva ali prisotnosti patofizioloških razlogov, ki bi jo povzročali. Navadno ne moremo razlikovati občutka od tistega, ki nastopi ob dejanski poškodbi tkiva. Če svojo izkušnjo dojemajo kot bolečino in o njej na tak način tudi poročajo, jo moramo kot tudi obravnavati. Nezmožnost verbalnega komuniciranja ne pomeni, da posameznik ne čuti bolečine. (1, 2)

Občutenje bolečine je posledica kompleksnih interakcij med perifernim in centralnim živčnim sistemom (CŽS). Bolečinski dražljaj, ki je fizični, psihološki ali kombinacija obeh, povzroči sproščanje tako ekscitatornih kot inhibitornih živčnih prenašalcev v živčevju. Na samem mestu poškodbe pride do sproščanja bolečinskih prenašalcev in vnetja. Temu sledi aktivacija živčnih končičev, ki prenesejo informacijo o bolečini v CŽS. Občutek bolečine je sestavljen iz naslednjih procesov: transdukcija, transmisija, modulacija in percepcija. Na te procese lahko vpliva senzitivizacija. (2)

2 Transdukcija

Transdukcija je prevajanje bolečinskih dražljajev v električne na perifernih receptorjih za bolečino, nociceptorjih. Nociceptorji so prosti živčni končiči, ki se nahaja v koži, mišicah in visceri, telesa pa imajo v ganglijih. Dražljaj, ki sproži transdukcijo je lahko mehanski, kemični ali termični. Hkrati se iz poškodovanega tkiva sproščajo snovi, ki aktivirajo ali senzitivirajo nociceptorje: histamin, bradikinin, serotonin, prostaglandini, kalij in substanca P. Serotonin uravnava tudi sproščanje nekaterih neuropeptidov (substanca P, CGRP (ang. *calcitonin gene-related protine*) in neurokinin

A) na periferiji, ki povzročajo nevrogeno vnetje. Nociceptorji imajo visok prag vzdražnosti, se slabo adaptirajo in se lahko senzitivirajo. (2)

3 Transmisija

Transmisija je prenašanje električnih signalov po nevronskih membranah. Dražljaji, ki sprožijo bolečino, in snovi, ki senzitivirajo nociceptorje, spremenijo prepustnost membran (povzročijo vstop natrijevih in izstop kalijevih ionov) in povzroči depolarizacijo nevronov. Električni impulzi se prevajajo do zadajšnjega roga hrbtenjače po dveh različnih tipih aferentnih živčnih vlaken: mieliniziranih A δ -vlaknih in nemieliniziranih C-vlaknih. (2)

Prevajanje po mieliniziranih vlaknih sproži mehanični ali termični dražljaj. Prevajanje po teh vlaknih je hitrejše. V zadajšnjem rogu povzročijo sproščanje ekscitatornih aminokislin (npr. glutamata), ki aktivirajo AMPA receptorje. Prevajanje po A δ -vlaknih povzroča občutek ostre, zbadajoče bolečine. (2)

Prevajanje po nemieliniziranih vlaknih sproži mehanični, termični ali kemični dražljaj in je počasnejše kot po mieliniziranih vlaknih. V zadajšnjem rogu hrbtenjače povzroči sproščanje aminokislin (glutamata, aspartata) in peptidov (substance P, neurokinina, somatostatina, galanina in CGRP-a). Prevajanje po C-vlaknih povzroča topo, pekočo bolečino, ki jo je težko lokalizirati. Pojavi se kasneje kot bolečina, ki jo prenašajo A δ -vlakna.

Po aktivaciji receptorjev v zadajšnjem rogu hrbtenjače potujejo električni signali po spinotalamični poti v talamus, od tam pa naprej v možgansko skorjo in druge predele v možganih. (2)

4 Modulacija

Modulacija prevajanja bolečinskega dražljaja nastopi v zadajšnjem rogu hrbtenjače, med descendntnimi inhibitornimi kanali, ki prihajajo iz

talamusa in možganskega debla, in internevroni. Nevroni, ki izhajajo iz talamusa in možganskega debla, sproščajo inhibitorne živčne prenašalce (noradrenalin, serotonin, GABA, glicin, endorfini in enkefalini), ki zavirajo ekscitatorne živčne prenašalce iz primarnih aferentnih vlaken. (2)

5 Percepcija

Percepcija bolečine je rezultat kompleksne kaskade, kjer so poleg nociceptivnih procesov vključeni tudi psihološki in čustveni odzivi, ki vplivajo na zaznavo bolečine. Kombinirano zdravljenje bolečine, ki vključuje tako uporabo zdravil kot tudi kognitivno-vedenjske strategije, je zato boljše kot uporaba samo ene strategije. (1, 2)

6 Senzitivizacija

V normalnih pogojih so ekscitatorni in inhibitorni živčni prenašalci v ravnovesju. Spremembe v ravnovesju, ki se zgodijo na periferiji ali v CŽS, lahko privedejo v prekomerne odzive in senzitivizacijo. Primer prekomernega odziva sta hiperalgezija in alodinija. Osnova za to je v različnih vrstah nociceptorjev in njihovi aktivaciji. (1, 2, 5)

Nekateri nociceptorji na periferiji se odzovejo na močan mehanski dražljaj, drugi pa ne. Slednji, t.i. tihi nociceptorji, pa se lahko senzitivizirajo ob izpostavitvi prostaglandinom, bradikininu, serotoninu, histaminu, adenozin trifosfatu in citokinom. Ob tej senzitivizaciji se aktivirajo tudi pri blagih mehanskih dražljajih. (2)

Nekateri nociceptorji se aktivirajo samo pri bolečinskih dražljajih, drugi pa se poleg tega aktivirajo tudi pri periferni mehanski stimulaciji. Pri kronični bolečini postanejo ti drugi, normalno neaktivirani nevroni, visoko odzivni na šibke dražljaje. Tako lahko že nežen dotik ali spremembe v zunanji temperaturi povzročijo bolečinski dražljaj. (2)

V mehanizmu nastanka kronične bolečine je vključena tudi spremenjene aktivnosti receptorjev v zadajšnjem rogu hrbtenjače. Ob normalni stimulaciji v zadajšnjem rogu hrbtenjače se aktivirajo AMPA receptorji, ki signal posredujejo naprej po spinotalamični progi. NMDA receptorji se ob normalni transmisiji ne aktivirajo, ker jih zavira magnezij. V primeru, da je dražljaj dovolj močan in ne preneha, se zaradi različnih dejavnikov odstrani magnezijeva zavora in NMDA receptorji se aktivirajo. Ti receptorji povzročajo kronično bolečino. V začetku je aktivnost NMDA receptorjev šibkejša, s časom pa se poveča tako število kot odziv nociceptivnih nevronov v zadajšnjem rogu hrbtenjače. Ta proces se lahko nadaljuje tudi po prenehanju stimulacije iz periferije. Pri vztrajanju signalov iz periferije pride tudi do vzdraženja ostalih receptorjev v bližini. (2, 5)

7 Mehanizmi delovanja protibolečinskih zdravil v povezavi s patofiziologijo bolečine

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) zavirajo nastanek prostaglandinov, za katere se domneva, da na periferiji povzročajo senzitivizacijo. Mehanizem centralnega protibolečinskega delovanja NSAR ni točno poznan, vključeval pa naj delovanje na receptorjih za substanco P neurokininskega tipa-1, NMDA receptorje ter inhibicijo prostaglandinov v CŽS. (2, 3)

Opioidi delujejo na enega ali več tipov ali podtipov opioidnih receptorjev. V hrbtenjači je največ opioidnih receptorjev okrog terminalnih območij C-vlaken v zadajšnjem rogu in substanci gelatinosi. Največ je μ -receptorjev, ki pa se nahajajo tudi na aferentnih delih primarnih nevronov. Opioidi povzročajo analgezijo preko treh glavnih mehanizmov:

- presinaptično zavirajo sproščanje vnetnih prenašalcev iz terminalnih delov aferentnih C-vlaken,
- postsinaptično zavirajo aktivnost v izhodnih nevronih, internevronih in dendritih,
- zavirajo nevronske aktivnosti preko gama-aminobutirne in enkefalinskih nevronov v substanci gelatinosi. (2, 3)

Glukokortikoidi so uporabni pri lajšanju bolečine, ki je posledica edemov in vnetja v hrbtenjači ali CŽS, refraktorni nevropatski bolečini in kostni bolečini. Poleg tega imajo tudi nekatere druge učinke, ki pripomorejo k izboljšanju počutja posameznih bolnikov z bolečino (izboljšanje razpoloženja, antiemetični učinek, stimulacija apetita). (2, 3)

Antidepresivi se uporabljajo predvsem pri nevropatski bolečini. Analgetični učinek dosežejo pri odmerkih, nižjih od antidepresivnih. Njihov učinek naj bi bil posledica zaviranja ponovnega privzema noradrenalina, antagonističnega delovanja na receptorje za histamin in NMDA receptorje, zaviranje α -adrenergičnih receptorjev ali zaviranje aktivnosti C-vlaken v hrbtenjači. (2, 3, 4)

Antiepileptiki imajo različne mehanizme protibolečinskega delovanja:

- zaviranje natrijevih kanalov povzroča manjšo vzdražnost nevronov (fenitoin, karbamazepin, lamotrigin),
- zaviranje izločanja glutamata in ekscitatornih aminokislin (lamotrigin),
- zviševanje koncentracije GABA (valproat),
- zaviranje napetostnih kalcijevih kanalčkov, ki prenašajo signale, sprožene z aktivacijo NMDA receptorjev (gabapentin, pregabalin). (4)

Lokalni anestetiki zavirajo povečano vzdražnost, ki nastane po senzitivizaciji. Mehanizem delovanja je nespecifično zaviranje natrijevih kanalčkov ter zaviranje aktivnosti, ki jo povzroči glutamat v zadajšnjem rogu hrbtenjače. (4)

Ketamin deluje protibolečinsko preko zaviranja NMDA receptorjev. (2)

8 Delitev bolečine

Akutna bolečina nastopi takoj ob poškodbi tkiva in je koristna, saj nas opozarja na poškodbo. Takšna bolečina navadno preneha, ko se poškodovano tkivo pozdravi. Bolečina postane kronična, če je prisotna dlje kot je pričakovan čas zdravljenja poškodbe ali se ne odziva na zdravljenje glede na pričakovanja. Po izvoru je lahko nociceptivna, nevrogena, psihiatrična ali idiopatska. Z vidika izbire strategije zdravljenja je pomembno, ali je bolečina povezana z rakom ali ne, in, kakšen je njen izvor. (2, 6, 7)

Bolečina, ki je posledica rakave bolezni, je lahko akutna, intermitentna ali konstantna. Vzrok je navadno vraščanje tumorja v tkivo, poleg tega pa k občutku bolečine doprinesejo poškodbe živcev, kemoterapija, radioterapija in operacije. (2)

9 Ocenjevanje bolečine

Zdravljenje bolečine se mora začeti s pravilno oceno bolečine. Poznati moramo trajanje, lokacijo in tip bolečine. Jakost bolečine v praksi pogosto

merimo z uporabo bolečinskih lestvic, ki jih prilagodimo zmožnosti komuniciranja bolnikov. Upoštevati moramo tudi dejavnike, ki okrepijo oziroma ublažijo bolečino. Bolečina je subjektivni občutek, zato verjamemo bolniku. Če je le možno, naj bolečino ocenjuje bolnik. (2, 8)

Za vsakdanje ocenjevanje bolečine so primerne vizualne analogne lestvice (VAL), numerične analogne lestvice (NAL) ali opisne lestvice. Vizualne lestvice predstavlja 10 centimetrov dolga črta, kjer je na skrajni levi strani stanje brez kakršnihkoli bolečin, na skrajni desni pa najhujša predstavljava bolečina. Bolnik na omenjeni črti pokaže jakost bolečine. Numerične lestvice temeljijo na oceni bolečine na lestvico od 0 do 10, kjer 0 predstavlja stanje brez bolečine, 10 pa najhujšo predstavljava bolečino. Opisne lestvice temeljijo na opisu bolečin z naslednjimi izrazi: brez bolečine, blaga bolečina, srednje močna bolečina, močna bolečina, zelo močna bolečina. (2, 8)

Starost in omejeno komuniciranje bolnikov ali kognitivne težave otežujejo samoporočanje o bolečini. V teh primerih opazujemo bolnika in smo pozorni na znake bolečine ali nelagodja (izrazi na obrazu, premiki telesa, glasovni znaki,...). Ti drugi znaki kažejo na prisotnost bolečine, ne moremo pa ocenjevati njene stopnje (2,8).

Priporočljivo je redno spremljanje jakosti bolečine. K vodenju bolnika z bolečino nam pomagajo dnevniki, kamor vpisujemo jakost bolečine. (8)

10 Namen in cilji zdravljenja bolečine

Cilj zdravljenja bolečine je bolečino preprečiti oziroma jo omejiti na še sprejemljivo. Neustrezno obravnavana bolečina povzroča nezmožnost

opravljanja normalnih vsakodnevnih aktivnosti, nespečnost, depresijo in izgubo apetita kar vse vodi k zmanjšanju kakovosti življenja. Nezdravljena bolečina lahko povzroči tahipnejo, tahikardijo, povečanje aktivnosti simaptika in oslabitev imunskega sistema posameznika. Cilji zdravljenja bolečine se razlikujejo glede na to, ali je bolečina posledica rakave bolezni ali ne. Končni cilj zdravljenja bolečine, odsotnost vseh bolečin, ni vedno dosegljiv. Bolniku pogosto največ pomeni, da lahko sam nadzoruje bolečino in v primeru prehude bolečine dobi zdravilo, ki mu jo bo olajšalo. (2, 6, 7)

11 Literatura:

1. www.iasp-pain.org, dostop 19.2.2012.
2. Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, Corelli RL, Guglielmo BJ, Kradjan WA, Williams BR: Applied Therapeutics: The Clinical Use Of Drugs, 9th Edition. 2009 Lippincott Williams & Wilkins.
3. www.medicinescomplete.com, dostop 19.3.2012
4. Ryder SA, Stannard CF: Treatment of chronic pain: antidepressant, antiepileptic and antiarrhythmic drugs. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2005 Volume 5, Number 1.
5. Peterenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K: The Role of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptors in Pain: A Review. Anesth Analg 2003; 97:1108-16.
6. Lahajnar-Čavlovič S, Krčevski-Škvarč N, Stepanovič A, Čufer T: Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Zdrav Vestn 2008; 77: 7-12.
7. Krčevski-Škvarč N, Godec M, Cesar-Komar M, Lahajnar S, Pirc J, Salihovič M, Šarman M, Vrabič Ž, Zupančič M: Usmeritve za uporabo opioidov pri bolnikih s kronično bolečino, ki ni posledica rakave bolezni. Zdrav Vestn 2007; 76: 381-7.
8. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F et al: Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 2011; 22 (Supplement 6): vi69-vi77.