

درد نوروژن - تشخیص و درمان

دکتر محمد شریفی

طولانی بیمار را رنج دهند، تشخیص به موقع و درمان مناسب آنها می‌تواند از ابعاد مختلف روحی، جسمی، اقتصادی و اجتماعی برای بیماران مبتلا مهم باشد. در این مقاله به شرح

خلاصه

از آنجاییکه بعضی دردهای مربوط به سیستم عصبی، جزو دردهای مزمن (Chronic Pain) می‌باشند و می‌توانند برای مدت

۳۰ / رازی، سال هفتم، شماره ۱۰، آبان ۷۵

مختصری راجع به این‌گونه دردها می‌پردازیم.

مقدمه

دردهایی را که منشأ آنها از سیستم عصبی می‌باشد، دردهای نوروزن (Neurogenic Pain) می‌نامند. دردهای نوروزنیک محیطی ممکن است بر اثر فشار گذرا بر روی عصب یا ریشه آن و نیز بر اثر کشیدگی عصب ایجاد شوند. اگر فشار یا آسیب طولانی بر روی عصب اعمال گردد آنگاه درد حاصل از آن را درد نوروپاتیک (Neuropathic Pain) می‌گوییم مانند انواع پلی‌نوروپاتی، نوروپاتی‌های موسوم به (Entrapment Neuropathy) که در آنها عصب تحت فشار دائمی قرار گرفته است و نوروپاتی بعد از هر پس زوستر که در آنها عصب دچار آسیب کامل می‌گردد. دردهای نوروزنیک ممکن است منشأ مرکزی داشته باشند مثل حمله‌های مغزی (Stroke) یا مثل بیماری MS (Multiple Sclerosis) و تروماتیزم‌های سیستم عصبی خصوصاً بر روی نخاع.

تشخیص

تشخیص صحیح به ما اجازه خواهد داد تا درمان را بر طبق مکانیزم‌های پاتوفیزیولوژیک که منجر به ایجاد و تداوم درد می‌گردند طراحی نماییم. تعیین نمودن محل درد، شدت درد، فرم درد، مدت زمان درد، عوامل تشدید کننده و تخفیف دهنده و همچنین بررسی اثرات درد بر روی اعمال جسمی و روحیه بیمار، قدمهای اولیه برای تجزیه و تحلیل بالینی می‌باشد. تشخیص بر پایه موارد زیر خواهد بود:
اول، انتشار نورواناتومیک درد

دوم، وجود شواهدی دال بر اختلال حسی (Sensory Dysfunction) در یک عصب محیطی، شبکه عصبی (Plexus)، ریشه عصبی و یا در یک مسیر عصبی مرکزی (Central Pathway) اگر عصب یا مسیر عصبی مبتلا، هم حسی و هم حرکتی باشد، ضعف عضلانی، آتروفی عضلانی و اختلالات رفلکسی می‌توانند سرنخهای دیگری جهت تشخیص گرفتاری عصب باشند.

دردهایی را که منشأ آنها از سیستم عصبی می‌باشد، دردهای نوروزن می‌نامند. ۶۶

اغلب تشخیص واضح خواهد بود ولی گاهی یک معاینه کامل نورولوژیک شاید ضروری گردد تا بتوان منشأ نوروزنیک درد را معلوم نمود. مشخص نمودن محل‌های درد در روی عضو، توسط خود بیمار معمولاً نشاندهنده خوبی از انتشار نورواناتومیک درد و نوع درد می‌باشد (شکل ۱).

اغلب در یک معاینه دقیق به اختلال حسی در عضو پی خواهیم برد. این اختلال حسی می‌تواند بصورت هیپواستزی یا هیپراستزی باشد و یا اینکه به فرم هیپرالژزی* و آلودینیا** متجلی گردد (شکل ۲).

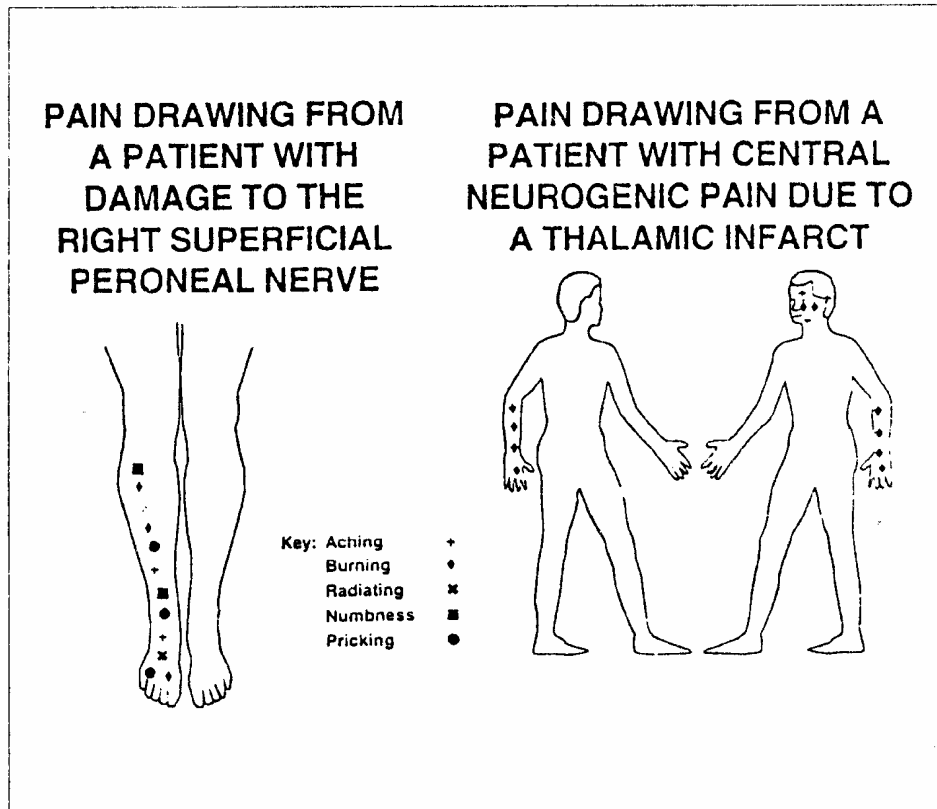
اختلالات حسی موقتی (Temporal) و موقعیتی (Spatial) نیز اغلب در بعضی از بیماران دیده می‌شود (جدول ۱).

مهم خواهد بود که تمام معیارهای حسی حرکتی تست شود، زیرا در غیر اینصورت اختلالی که فقط به یک معیار محدود باشد

تشخیص داده نخواهد شد.

از آنجاییکه تست‌های مربوط به حس عمقی (مثل نسوج زیر پوستی، عضلات و احشاء) محدود می‌باشند، ما می‌توانیم فقط فونکسیون‌های حسی عصب یا راه عصبی‌ای را که از طریق پوست قابل بررسی هستند تست

تست کردن سیستم حسی بطور متداول در کلینیک شامل استفاده از سوآب پنبه‌ای یا برس‌های ساخته شده از موی شتر جهت بررسی حس سطحی (Light Touch)، کشیدن شکل‌های مختلف توسط بیمار جهت بررسی قدرت تفکیک لامسه‌ئی، فروکردن نوک‌سوزن در پوست جهت



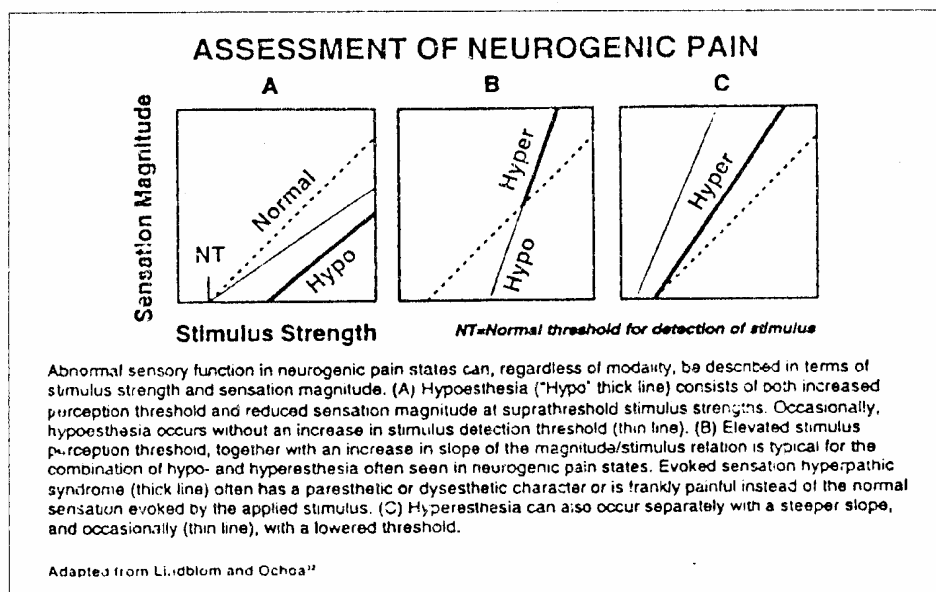
بررسی دردناشی از تحریک مکانیکی و استفاده از سرما و گرما جهت بررسی این دو حس می‌باشد. بررسی درجه حرارت پوست گاهی ضروری می‌باشد زیرا ممکن است ما را به سوی تشخیص یک Dysautonomia به عنوان بخشی از یک پدیده دردناک راهنمایی نماید. سایر علائم

نماییم. اگر آسیب عصبی محدود به نسوج عمقی‌تر باشد دیگر نمی‌توان با تست‌های حسی محیطی آنرا بررسی نمود و تشخیص درد نوروزیک جنبه تئوریک پیدا خواهد نمود و باید بر پایه شواهد غیر مستقیم به تشخیص رسید.

تحریک دردناک و آستانه درک گرمائی با تحریک دردناک و آستانه درک درد با نیشگون یا درد بسوسيله فشار بطور جداگانه وجود دارند.

وقتی تست‌های کنار بالین بیمار "Bedside Testing" توسط راه‌های متداول فوق‌الذکر یعنی استفاده از سوآب پنبه‌ای و نوک سوزن و غیره از نظر تشخیص کفایت نکند مثلاً در زمانی که هر نوع تماس با پوست بیمار تولید درد بنماید، آنگاه QST معیارهای مختلف حسی اجباری خواهد بود

اختلال در سیستم اتونوم مثل: ادم، تغییرات رنگ پوست، و تغییرات در تعریق و نیز آتروفی پوست، ناخن‌ها یا بافت‌های دیگر، در صورتیکه به دردهای ابقاشده توسط سیستم سمپاتیک (Sympathetically Maintained Pain) مشکوک باشیم باید مورد جستجو قرار گیرند. البته این‌گونه علائم مربوط به Dysautonomia ممکن است به دردهایی نیز مربوط باشند که ارتباطی با سیستم سمپاتیک ندارند. تست‌های حسی کمی (Quantitative Sensory Testing)



تا بدینوسيله بتوانیم نمودار عملکرد سیستم Somatosensory بیمار را داشته باشیم. چون در برخی موارد، اختلال حسی ممکن است در حال استراحت آشکار نباشد، انجام مانورهای تحریکی بر روی عصب یا ریشه عصب ممکن است لازم گردد.

که باختصار QST نامیده می‌شوند، جهت بررسی آستانه درک معیارهای مختلف تحریکی در سالهای اخیر مورد استفاده قرار می‌گیرد. امروزه متدهای مختلفی برای بررسی کمی مستقیم در رابطه با درک لامسه‌یی و آستانه درک ارتعاش، آستانه درک گرمائی بدون

درمان

شامل استفاده از تحریک الکتریکی عصب از راه پوست (Tens) و نیز داروها می‌باشد.

۱- تحریک الکتریکی عصب از راه پوست

درمان بیماران دچار دردهای نوروزنیک محیطی با تحریک عصب از راه پوست (Tens) شروع می‌شود. وقتی از فرکانس تحریکی بالا و

بود. حتی ندرتاً باعث تشدید این‌گونه دردها می‌گردد. عوارض درمان بسیار محدود بوده و فقط ممکن است حساسیت بیمار به ژل مخصوص الکتروود را بدنبال داشته باشد ولی در بیماران که از Pace - Maker قلبی استفاده می‌نمایند باید با احتیاط از Tens استفاده نمود و قبل از درمان باید با یک کاردیولوژیست مشورت گردد.

SENSORY ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH NEUROGENIC PAIN

Quantitative	> Hypoesthesia > Hyperesthesia	> Hypoalgesia > Hyperalgesia
Qualitative	> Allodynia > Paresthesia > Dysesthesia	
Spatial	> Dyslocalization > Radiation	
Temporal	> Abnormal latency > Abnormal aftersensation > Abnormal summation	

۲- داروها

تعداد درمانهایی که بطور دقیق برای علاج درد نوروزنیک طراحی شده باشد بسیار کم است. زرادخانه پزشکی، برای درمان این‌گونه

پائین (High & Low Frequency) استفاده گردد، برخی از بیماران از این‌گونه درمان سود خواهند برد. در مورد دردهای نوروزنیک مرکزی (Central)، تاثیرات درمانی Tens کمتر خواهد

درد بر پایه ترکیبی از مشاهدات بالینی، روایات کلینیکی و یافته‌های تجربی متکی می‌باشد. به لحاظ اینکه پیش بینی خاصی در مورد بهترین درمان برای این بیماران نمی‌توان انجام داد، استراتژی رایج درمانی فعلاً به صورت تست کردن درمان و دیدن نتایج آن می‌باشد که البته هم در بیماران دچار درد نوروزنیک محیطی و هم در درد نوروزنیک مرکزی فقط در گروه قلبی از بیماران بهبودی بدنبال خواهد داشت.

درمانهای دارویی خود شامل استفاده از داروهای مختلف می‌باشد:

A- داروهای ضد افسردگی

تصور می‌شود این داروها باعث تشدید

اثر آمین‌های بیوزنیک در سیستم آندروژن تسکین دهنده درد گردند. اثرات آنتی کولینرژیک و آنتی‌هیستامینرژیک این داروها ممکن است سبب خواص ضد درد آنها باشد.

داروهای ضد افسردگی عموماً و آمی‌تریپتیلین خصوصاً، در یک زیر گروه از بیماران دچار دردهای نوروزنیک محیطی و مرکزی بی دردی بوجود می‌آورند. در بیماران دچار نوروپاتی دیابتیک داروی ضد افسردگی بنام Fluoxetine که یک ممانعت کننده اختصاصی باز جذب سروتونین می‌باشد، تأثیر درمانی بیشتر از دارونما (Placebo) نشان نداده‌است و این موضوع مؤید آنست که تأثیرات درمانی ضد افسردگیها بر روی

PHARMACOTHERAPY OF NEUROGENIC PAIN

Antidepressants	> Amitriptyline > Clomipramine > Desipramine	> Imipramine > Maprotiline > Paroxetine
Anticonvulsants	> Carbamazepine > Phenytoin > Valproate	> Clonazepam > Baclofen
Antiarrhythmics	> Mexiletine	
Local anesthetics	> Including topical agents	
Topical	> Capsaicin	
Opioids	> Oral > Transdermal	

دردهای نوروزنیک بطور عمده به منع جذب نور آدرنرژیک (Noradrenergic Uptake Inhibition) آنها بستگی دارد. بکارگیری داروهای آنتی‌دپرسان در دردهای نوروزنیک

99 اگر عصب یا مسیر عصبی مبتلا، هم حسی و هم حرکتی باشد، ضعف عضلانی، آتروفی عضلانی و اختلالات رفلکسی می‌توانند سرنخ‌های دیگری جهت تشخیص گرفتاری عصبی باشند. 66

محیطی، بیشتر در بیماران دچار نورالژی بعد از هرپس‌زوستر (Post Herpetic Neuralgia) و نیز در بیماران دچار پلی‌نوروپاتی دیابتیک بررسی گردیده، در این دو نوع بیماری مکانیزم‌های پاتوفیزیولوژیک متعددی منجر به ایجاد درد می‌گردند. در آینده باید به گروه بندی دقیق بیماران دچار دردهای نوروزنیک توجه بیشتری مبذول نمود و این مهم میسر نخواهد شد مگر بوسیله معاینه بسیار دقیق بیماران و انجام آنالیزهای حسی بسیار حساس، تا بتوان با تشخیص دقیق، پیش‌گویی یک درمان موفق را انجام داد.

B - داروهای ضد تشنج

داروهای ضد تشنج خصوصاً کار با مازپین، در گذشته بعنوان اولین قدم درمانی دردهای نوروزنیک (محیطی یا مرکزی) مطرح بوده‌اند و این نوع اقدام درمانی، معمولاً موقعی بیشتر بکار گرفته می‌شده که علایم بیمار بصورت حمله‌ای بوده و آلودینیا و هیپرالژیا وجود داشته است. فعلاً عقیده بر این است که در دردهای

نوروزنیک (به استثنای نورالژی تری‌ژمینال) آمی‌تریپتیلین درمان انتخابی اولیه می‌باشد. به دلایل نامشخص، تسکین درد در زمان درمان با داروهای ضد افسردگی برای بیماران دچار نورالژی بعد از هرپس، به دوز دارو و یا غلظت پلاسماهی دارو بستگی ندارد. در حالیکه Boivie و Leijon بین غلظت پلاسماهی آمی‌تریپتیلین و تسکین درد حاصل از آن در بیماران دچار درد مرکزی بعد از سکته مغزی (Post - Stroke Pain) ارتباط مستقیمی را ملاحظه نموده‌اند. در کلینیک، درمان دردهای نوروزنیک باید بر پایه یک تعادل بین تسکین درد و عوارض دارو باشد و نه بر پایه غلظت پلاسماهی دارو و متابولیت‌های آن و یک چنین تعادل متناسبی، بطور معمول با دوز بین ۷۵ الی ۱۵۰ میلی‌گرم آمی‌تریپتیلین یا ماپروتیلین بطور روزانه بدست می‌آید.

C - سایر داروها

تخلیه خود بخودی سیگنالها از نورون‌های تخریب شده محیطی یا مرکزی، یا نورون‌های مرکزی زیاد تحریک شده و منع نشده ممکن است سبب تداوم درد در بعضی از حالات دردهای نوروزن گردد. در چنین مواردی و نیز در موقعی که درمان با آنتی‌دپرسانتها با شکست مواجه شود یا به خوبی تحمل نگردد، آنگاه داروهایی مانند داروهای ضد صرع با اثر تثبیت‌کننده غشاء سلول (Membrane Stabilizing Antiepileptics)، داروهای بیحس کننده موضعی و داروهای ضد آریتمی ممکن است باعث کم کردن تحریک شدگی نورون‌های فوق‌الذکر گردند. مکانیزم این

تأثیر عبارتست از دخالت کردن دارو در شروع پتانسیل فعالیت (Action Potential) و جلوگیری از آن.

● تصور می‌شود داروهای ضد افسردگی باعث تشدید اثر آمین‌های بیوژن در سیستم تسکین دهنده آندوژن درد گردند. ۶۶

مطالعات کنترل شده که در آنها از این گونه داروها استفاده شده باشد فعلاً بسیار نادر هستند. در میان داروهای ضد تشنج، کاربامازپین و تا حدودی فنی توئین شایعترین داروهایی هستند که در این موارد بکار می‌روند و مقدار مصرفی دارو در همان حدودی است که برای صرع مصرف می‌شود. در این میان دارویی بنام Mexiletine که یک داروی ضد آریتمی خوراکی بوده و آنالوگ لیدوکائین می‌باشد برای درمان این بیماران اثرات امیدوار کننده‌ای را نشان داده‌است و این تأثیرات هم بر روی دردهای نوروژن محیطی و هم مرکزی مشاهده گردیده‌اند، دوز دارو در این موارد ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در شبانه روز می‌باشد. کاربرد Mexiletine از آنجایی که شروع گردید که محققین دریافتند موقعی که لیدوکائین را بطور سیستمیک در درمان نوروپاتی بکار می‌برند، بی‌دردی قابل ملاحظه‌ای در بیماران مشاهده می‌گردد. ولی باید مطالعات کنترل شده بیشتری روی تأثیرات این دارو بر دردهای نوروژن انجام شود. گرچه بیماران دچار مونونوروپاتی‌های دردناک، ممکن است در

معاینه علایمی از اختلالات مرکزی داشته باشند، یک بلوک عصبی محیطی با بیحس کننده‌های موضعی، اغلب باعث بهبودی کامل درد می‌شود. احتمال اینکه نورون‌های مرکزی برانگیخته (Hyperexcitable) حساسیت بیشتری به بیحس کننده‌های موضعی که از راه سیستمیک جذب شده‌اند داشته باشد، رد نمی‌شود. تسکین درد طولانی که حدود ۶ روز به طول انجامید توسط یک بلوک عصبی در بیماران دچار مونونوروپاتی‌های دردناک توسط Amerin و همکاران گزارش شده‌است. اینکه آیا انجام بلوکهای عصبی مکرر در این بیماران سبب اثر درمانی طولانی‌تر می‌گردد یا نه، موضوعی است که باید بطور سیستماتیک به جستجوی آن پرداخته شود. اثرات سودبخش درمانی، پس از تزریق سیستمیک بیحس کننده‌های موضعی (مثلاً لیدوکائین ۱ الی ۵ میلی‌گرم در هر کیلوگرم در ساعت بطور وریدی) در نورالژی بعد از هرپس، نوروپاتی دیابتی دردناک و نوروژنیک مرکزی گزارش شده‌است. آنطور که سایر روش‌های درمانی، در مورد بیماران دچار دردهای نوروژن تأخیر خود را نشان داده‌اند، کاربرد سیستمیک بیحس کننده‌های موضعی هنوز بخوبی مورد بررسی قرار نگرفته‌اند.

D - سایر درمانها

استفاده موضعی از بیحس کننده‌های موضعی (ترکیب لیدوکائین و پریلوکائین، بنام پماد EMLA) که می‌توانند از پوست بداخل نفوذ کنند، روش جایگزینی جدیدی برای درمان بیمارانی که دچار دردهای نوروژن بوده و از

هیپرالژزی لوکالیزه و نیز از آلودینیا رنج می‌برند می‌باشد. مطالعات کنترل نشده در نورالژی بعد از هر پس زوستر نشان داده که در چنین مواردی پماد Capsaicin می‌تواند اندیکاسیون داشته باشد. تصور می‌شود که اثر ضد درد Capsaicin بخاطر قدرت آزادسازی ماده P بوده و باعث فعال شدن و متعاقب آن مهار رشته‌های عصبی با قطر کم که باعث انتقال درد می‌شوند گردد.

گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) یک نوروترانسمیتر مهارکننده اولیه بوده که بطور گسترده پخش می‌گردد. تداخل دارویی با انتقال (GABA) باعث تسکین بعضی از حالات درد نوروزن می‌گردد. استنباط کلینیکی این است که داروهایی مثل کلونازپام و یا باکلوفن تسکین قابل توجهی را در این گونه موارد ایجاد نمی‌کنند، به استثنای باکلوفن در درمان نورالژی تری‌ژمینال.

❖ داروهایی که سبب جلوگیری از ایجاد NO شوند در تحقیقات آتی برای درمان دردهای نوروزنیک مهم خواهند بود. ❖

استفاده از درمانهای اپیویدی در بیماران دچار دردهای نوروزنیک جای بحث زیادی بوده و مورد قبول همگان نیست. شواهد کلینیکی دال بر عدم پاسخ نسبی دردهای نوروزن به اپیویدها بر پایه یافته‌های تجربی استوار است چون در این گونه بیماران بعد از تخریب عصب محیطی گیرنده‌های اپیویدی در شاخ خلفی نخاع کم می‌شوند. فرضیه جدید دیگری در این زمینه وجود دارد که می‌گوید عدم پاسخ نسبی یا کامل

دردهای مزمن نوروزنیک به اپیویدها بدلیل افزایش سنتز یک نوروپپتید بنام کله‌سیستوکینین (CCK) در نخاع می‌باشد که در نتیجه تخریب عصب محیطی بوجود می‌آید. CCK اثرات ضد اپیویدی اعمال نموده و در نتیجه اثرات ضددردی اپیویدی را خنثی می‌نماید. گرچه فایده استفاده طولانی مدت از اپیویدها در درمان دردهای نوروزن مزمن به خوبی شناخته نشده‌است ولی بعضی از بیماران به اپیویدها به خوبی جواب می‌دهند. در نتیجه در حال حاضر، یک برخورد کلینیکی منطقی این خواهد بود که بر طبق نیاز هر بیمار دوز درمانی اپیویدها را شروع و تنظیم نماییم.

اخیراً، اولین گزارش از بکارگیری یک آنتاگونیست N - Methyl - D - Aspartate (یا به اختصار NMDA) بصورت داخل نخاعی در یک بیمار دچار درد نوروزنیک انتشار یافته است. این گزارش نشان می‌دهد که درد کاهش می‌یابد ولی عوارض روانی قابل توجهی برای بیمار پدید می‌آید. کتامین که یک بیحس کننده بوده و ضمناً بعنوان یک بلوک کننده گیرنده‌های NMDA نیز عمل می‌کند، در گزارشاتی که اخیراً داده شده، دارای تأثیرات خوبی بر روی درد نورالژی بعد از هر پس زوستر (زونا) بوده است، گیرنده‌های NMDA با واسطه‌گری خود اثرات تحریکی طولانی مدتی بر روی هدایت حس درد دارا می‌باشند ولی این گیرنده‌ها حتی در نواحی CNS که ارتباطی به درد نیز ندارند یافت می‌شوند. معلوم نیست که آیا زیر مجموعه‌ای از گیرنده‌های NMDA در مورد درد اختصاصی باشند (Pain - Specific). اگر چنین زیر مجموعه‌ای وجود داشته باشد، آنگاه می‌توان

انتظار داشت که داروهای ساخته شوند که دارای اثرات آنتاگونیستی بر روی گیرنده‌های NMDA بوده و ضمن ایجاد اثر بی‌دردی بر روی دردهای نوروزن، عارضه غیر قابل تحملی برای بیمار فراهم نسازند.

اخیراً پی برده‌اند که نوروترانسمیتر اکسید نیتریک (NO) رل مهمی در پردازش درد در نخاع دارد. و بخشی از این اثر، بصورت واسطه‌گری پاسخ‌های سلولی به فعال شدن گیرنده NMDA می‌باشد. داروهایی که سبب جلوگیری از ایجاد NO شوند در تحقیقات آتی برای درمان دردهای نوروزنیک مهم خواهند بود.

نتیجه‌گیری

تمام درمانهای دارویی و غیردارویی فعلی که برای بیماران دچار دردهای مزمن نوروزنیک بکار می‌روند، فقط برای ۵۰٪ بیماران، تسکین قابل قبولی را فراهم می‌نمایند، بنابراین داروهای جدید برای درمان این‌گونه افراد شدیداً مورد نیاز خواهند بود. علاوه بر آن، مطالعات کنترل شده با پلاسبو و نیز بررسی‌های Double - Blind با پیگیری‌های طولانی مدت برای قضاوت دقیق بر روی تأثیرات درمانهای فعلی بر روی این بیماران ضروری خواهد بود.

جای بسی امیدواری است که در دهه گذشته دانشته‌های ما در مورد مکانیسم‌های

زیر نویس :

Hyperalgesia = افزایش احساس درد، در برابر محرک‌های دردناک عادی.
Allodynia = ایجاد درد در برابر محرک‌هایی که بطور عادی دردناک نمی‌باشند.

منبع :

PAIN Clinical Updates IASP Dec. 1994.

آبان ۷۵. شماره ۱۰. سال هفتم. رازی / ۳۹