



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ/ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΛΕΝΗ Μ. ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

" Η επίπτωση του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με καρκινικό και μη πόνο στο Ιατρείο πόνου Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου "

ΕΛΕΝΗΣ ΚΟΡΑΚΗ

Αναισθησιολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Αλγολογία και Ανακουφιστική/Παρηγορική Φροντίδα»

Λάρισα, 2022

Επιβλέπουσα: Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ελένη Αρναούτογλου, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Μεταξία Μπαρέκα, Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Τζίμας Πέτρος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Αναπληρωματικό μέλος: Σταμούλης Κ., Αναισθησιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας.

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

The Prevalence of Neuropathic Pain in Patients with Cancer and Non Cancer Pain in a Greek Tertiary Hospital Pain Clinic

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας κα. Ελένη Αρναούτογλου Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, για την στήριξη, την επιστημονική καθοδήγηση, το ενδιαφέρον και την αρωγή της κατά τη διάρκεια της εκπόνησής αυτής της εργασίας, αλλά και της συνεργασίας και φιλίας όλα αυτά τα χρόνια της γνωριμίας μας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα υπόλοιπα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής για την επιστημονική συνεισφορά τους, σε αυτή την εργασία.

Ακολουθως, θα ήθελα να ευχαριστήσω την αγαπημένη μου συνάδερφο Άννα Γκιουλιάβα για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων και την ειδικευόμενη του Αναισθησιολογικού τμήματος ΓΝΘ Γ. Παπανικολάου, Βαρβάρα Αποστόλογλου για την συνδρομή της στη συλλογή των δεδομένων των ασθενών από το αρχείο του Ιατρείου Πόνου του Νοσοκομείου ΓΝΘ Γ. Παπανικολάου.

Επιπλέον, αξίζει να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τους συναδέλφους του Τμήματός μου για τη δυνατότητα που μου προσέφεραν να παρίσταμαι στις διαλέξεις του μεταπτυχιακού προγράμματος, παρά τις αυξημένες ανάγκες λόγω της πανδημίας COVID-19, κατά τη διάρκεια της απουσίας μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την αγάπη τους και τη συνεχή στήριξη σε όλες μου τις επιστημονικές αναζητήσεις, όσο και αν αυτό τους αφαιρεί πολύτιμο χρόνο.

Περίληψη

Εισαγωγή – σκοπός: Ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να βλάψει σημαντικά την ποιότητα ζωής καθώς συχνά δεν αναγνωρίζεται έγκαιρα αλλά προκαλεί και άλλα προβλήματα, όπως το άγχος, η αυπνία κα. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να διερευνηθεί η επίπτωση του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με καρκινικό και μη πόνο στο Ιατρείο Πόνου ενός τριτοβάθμιου νοσοκομείου.

Μέθοδος -Υλικό : Στην αναδρομική αυτή μελέτη παρατήρησης συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς που επισκέφτηκαν το Ιατρείο Πόνου κατά το χρονικό διάστημα από το 2017 έως το 2022 και καταγράφηκαν στο φύλλο αξιολόγησης του πόνου του Ιατρείου. Στη μελέτη καταγράφηκαν συνολικά 278 ασθενείς που προσήλθαν στο Ιατρείο Πόνου .

Αποτελέσματα: Από αυτούς, το 39.6% των επισκέψεων αφορούσε καρκινικό πόνο, ενώ η πιο συχνή αιτία μη καρκινικού πόνου στους υπόλοιπους ασθενείς ήταν η οσφυαλγία. Τα πιο συχνά παρατηρούμενα χαρακτηριστικά πόνου στους ασθενείς ήταν ο καυστικός πόνος , ο πόνος σαν ηλεκτρικό ρεύμα και ο συνεχής πόνος. Το 66.5% των ασθενών υπέφερε από νευροπαθητικό πόνο και η συχνότερη θεραπεία συμπεριλάμβανε αντικαταθλιπτικά και αντιεπιληπτικά φάρμακα, αλλά και επεμβατικές τεχνικές που φαίνεται να μειώνουν τον νευροπαθητικό πόνο. Οι κλίμακες πόνου μειώθηκαν σημαντικά μετά την θεραπεία ($p < 0.001$). Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες που προσχετίζονται με κίνδυνο εμφάνισης νευροπαθητικού πόνου είναι το καυστικό άλγος, οι αιμωδίες, ενώ ο αμβλύς ή οξύς πόνος αυξάνει την πιθανότητα μη ύπαρξης νευροπαθητικού πόνου ($p < 0.001$).

Συμπέρασμα: Ως συμπέρασμα προκύπτει ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών που έρχονται στα ιατρεία πόνου πάσχει από νευροπαθητικό πόνο. Οι ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο που αντιμετωπίζονται σε αυτά, βρίσκουν σημαντική ανακούφιση.

Λέξεις- Κλειδιά: Νευροπαθητικός πόνος, Καρκινικός, μη καρκινικός, Ιατρείο Πόνου

Abstract

Introduction - Aim: Neuropathic pain may severely affect quality of life as it is often underestimated, remains undiagnosed and eventually causes anxiety and insomnia. The aim of this study is to investigate the incidence of neuropathic pain in patients with both cancer and non-cancer pain at the Pain Management Clinic of a tertiary hospital.

Materials and Methods: In this retrospective study all patients who presented at the Pain Clinic from 2017 until 2022 were included.

Results: A total of 278 patients were recorded for analysis. Among them, 39.6% complained of cancer related pain, while the most common benign aetiology was lumbar pain. Most encountered characteristics were burning sensation, electric shock-like and constant pain. Neuropathic pain was found in 66.5% and the most prevalent treatment was antidepressants and antiepileptic medication while invasive techniques were also employed to manage symptoms. Pain scales significantly reduced after intervention ($p < 0.001$). Independent risk factors for the occurrence of neuropathic pain proved to be the burning sensation and numbness, contrary to stabbing pain which was a factor of non-occurrence of the variable ($p < 0.001$).

Conclusion: Neuropathic pain is a common entity in pain management clinics. Affected patients are recognized and treated appropriately alleviating pain severity.

Keywords: Neuropathic pain, Malignant, Non Malignant, Hospital, Pain Clinic

Πίνακας Περιεχομένων

Γενικό μέρος	10
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	10
1.1 Περιγραφή νόσου	10
1.2 Νευροπαθητικός πόνος	12
Ειδικό μέρος (Κλινική Μελέτη).....	37
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/ Methods.....	37
2.1 Στόχος έρευνας.....	37
2.2 Κριτήρια ένταξης ασθενών και κριτήρια αποκλεισμού.....	37
2.3 Σχεδιασμός	38
2.4 Στατιστική ανάλυση.....	40
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	41
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση.....	46
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα	49
Βιβλιογραφία.....	49

Γενικό μέρος

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Περιγραφή νόσου

Η λέξη πόνος προέρχεται από το λατινικό *roena*, που σημαίνει τιμωρία. Η Διεθνής Ένωση για τη Μελέτη του Πόνου (IASP) του 1979 ορίζει τον πόνο ως «μια δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με πραγματική ή πιθανή βλάβη ιστού ή περιγράφεται με όρους τέτοιας βλάβης»¹.

Ο Άγγλος νευρολόγος George Riddoch σε μια κλασική εργασία του 1938 δήλωσε για τον πόνο: «Βιώνεται μόνο κατά διαστήματα στη ζωή του υγιούς ανθρώπου, οι νευρικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με τον πόνο είναι αδρανείς, αλλά σε εγρήγορση, έτοιμοι να ενεργοποιηθούν, αν οι ιστοί του σώματος απειληθούν»^{2,3}.

Ο ορισμός του πόνου της IASP έχει επαινεθεί για τη συντομία, την απλότητα και την προσοχή στην πολυδιάστατη φύση του φαινομένου. Έχει, επίσης, επικριθεί επειδή αγνοεί τις αλληλεπιδράσεις νου-σώματος, αλλά δεν ανταποκρίνεται στους ευάλωτους πληθυσμούς, δεν δίνει τη δέουσα προσοχή στις ηθικές διαστάσεις και αποκλείει γνωστικούς και κοινωνικούς παράγοντες που είναι αναπόσπαστοι στην εμπειρία του πόνου. Αυτός ο ορισμός μπορεί να φαίνεται κάπως περίπλοκος, αλλά δηλώνει ξεκάθαρα ότι ο πόνος είναι υποκειμενικός. Είναι ταυτόχρονα μια φυσιολογική αίσθηση και μια συναισθηματική αντίδραση σε αυτή την αίσθηση. Από μια εξελικτική προοπτική, ο πόνος γίνεται αντιληπτός ως απειλή ή βλάβη στη βιολογική ακεραιότητα κάποιου και έχει τρία συστατικά: αισθητηριακό-διακριτικό, κίνητρο-συναισθηματικό και γνωστικό-αξιολογητικό.

Μετά από τέσσερις δεκαετίες, ο ορισμός του πόνου του 1979 αξιολογήθηκε και αναθεωρήθηκε από μια 14μελή ομάδα εργασίας της IASP με εκπροσώπηση από τη βασική και κλινική έρευνα.

Ο πόνος ορίζεται ως

«Μια δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται, ή μοιάζει με αυτήν που σχετίζεται με πραγματική ή πιθανή βλάβη των ιστών» και επεκτείνεται με την προσθήκη έξι βασικών σημείων.

Ο πόνος αποτελεί μια προσωπική εμπειρία που επηρεάζεται από βιολογικούς, ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες σε κάθε άνθρωπο.

Ο πόνος και η αλγαισθησία (nociception) είναι διαφορετικά φαινόμενα. Μόνο η δραστηριότητα των αισθητικών νευρώνων δεν αρκεί για να δικαιολογήσει τον πόνο.

Οι άνθρωποι μαθαίνουν την έννοια του πόνου μέσα από βιωματικές εμπειρίες.

Η αναφορά ενός ατόμου ότι πονά, πρέπει να γίνεται σεβαστή.

Αν και ο πόνος συνήθως εξυπηρετεί έναν προσαρμοστικό ρόλο, μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στη λειτουργία και την κοινωνική και ψυχολογική ευημερία.

Η λεκτική περιγραφή είναι μόνο μία από τις πολλές συμπεριφορές που εκφράζουν πόνο· η αδυναμία επικοινωνίας δεν αναιρεί την πιθανότητα ότι ένας άνθρωπος βιώνει τον πόνο.

Συχνά, ο πόνος χρησιμεύει ως προειδοποίηση μιάς νόσου ή τραυματισμού του οργανισμού. Συνεπώς, η θεραπεία της νόσου αυτής είναι απαραίτητη ώστε να αντιμετωπίσει τον πόνο.

Ο όρος αλγαισθητικός πόνος (nociceptive pain) περιγράφει τον πόνο που εμφανίζεται μετά από έναν τραυματισμό των ιστών του οργανισμού. Αφορά τον πόνο που προέρχεται από ερεθισμό των αλγοϋποδοχέων, δηλαδή των ειδικά διαμορφωμένων νευρικών απολήξεων, που κατανέμονται σε όλα τα όργανα. Ο αλγαισθητικός πόνος μπορεί να διαχωριστεί σε αλγαισθητικό πόνο χωρίς βλάβη ιστών και αλγαισθητικό πόνο με βλάβη ιστών⁴. Ο αλγαισθητικός πόνος χωρίς βλάβη ιστών είναι αυτός που ενεργοποιεί τους υποδοχείς του πόνου και αποτρέπει την δημιουργία βλάβης. Ο πόνος σε αυτή την περίπτωση είναι μικρής διάρκειας, δηλαδή οξύς και διαρκεί όσο διαρκεί το ερέθισμα.

Περιγράφεται με τον όρο φυσιολογικός πόνος ή προστατευτικός πόνος. Ο αλγαισθητικός πόνος με βλάβη ιστών ενεργοποιείται από τις ουσίες που προκύπτουν ως απάντηση του οργανισμού στη βλάβη και ενεργοποιούν τους υποδοχείς του πόνου. Υποκατηγορίες του είναι ο σωματικός και ο σπλαγχνικός πόνος: Ο σωματικός πόνος αφορά τα οστά, τους μύες, το δέρμα κ.ά. και είναι τις περισσότερες φορές εστιασμένος. Ο σπλαγχνικός πόνος προέρχεται από τα εσωτερικά όργανα και οφείλεται συνήθως στην διέγερση των αλγοϋποδοχέων από διάταση, ισχαιμία ή φλεγμονή και είναι συνήθως διάχυτος.

Ο αλγαισθητικός πόνος με βλάβη διαφόρων ιστών είναι ο κλασικός φλεγμονώδης πόνος.

Ο φλεγμονώδης πόνος οφείλεται στην φλεγμονή και ενεργοποιείται ως φυσιολογική αντίδραση του οργανισμού σε κάποιο βλαπτικό ερέθισμα⁵.

ΧΡΟΝΙΟΣ ΠΟΝΟΣ

Ο πόνος μπορεί να επιμένει παρά την επιτυχή αντιμετώπιση της πάθησης που τον προκάλεσε αρχικά ή επειδή η υποκείμενη νόσος δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί επιτυχώς.

Ως χρόνιος πόνος ορίζεται ο πόνος που επιμένει για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών. Αυτός ο πόνος συχνά γίνεται το μοναδικό ή το κυρίαρχο κλινικό πρόβλημα σε ορισμένους ασθενείς. Ως εκ τούτου, μπορεί να απαιτεί ειδική διαγνωστική αξιολόγηση, θεραπεία και αποκατάσταση.

Ο χρόνιος πόνος είναι μια συχνή πάθηση, που επηρεάζει περίπου το 20% των ανθρώπων παγκοσμίως. Είναι ο πόνος που συνεχίζεται, ενώ δεν θα έπρεπε. Πολλοί ειδικοί συνιστούν ότι ο όρος χρόνιος πόνος περιγράφεται καλύτερα ως επίμονος (persistent pain), μια κατάσταση, που μπορεί να είναι συνεχής ή περιοδική (recurrent) και επηρεάζει την ποιότητα ζωής του ανθρώπου.

Η διαδικασία μετάπτωσης από οξύ σε χρόνιο πόνο δεν είναι σαφώς οριζόμενη. Συμμετέχουν πολλοί παράγοντες: βιολογικοί (τροποποίηση και επεξεργασία του πόνου), μεταβολές στη νευροπλαστικότητα, ψυχολογικοί (άγχος, καταστροφολογία) κοινωνικοί παράγοντες⁶.

Ο χρόνιος πόνος μπορεί να είναι φλεγμονώδους ή νευροπαθητικής αιτιολογίας, αν και σύμφωνα με τις τελευταίες νευροφυσιολογικές απόψεις φαίνεται ότι στο 80% και περισσότερο των περιπτώσεων ο χρόνιος πόνος είναι μικτός. Συνήθως αρχίζει σαν φλεγμονώδης και εξελίσσεται σε νευροπαθητικό με φλεγμονώδεις εξάρσεις.

1.2 Νευροπαθητικός πόνος

Ο νευροπαθητικός πόνος αναφέρεται στον πόνο εκείνο που προκαλείται από μια κλινικά ετερογενή ομάδα διαταραχών που ποικίλουν ευρέως στην αιτιολογία και την παρουσίαση. Περιλαμβάνει σημεία και συμπτώματα που προκύπτουν από βλάβη των νευρικών οδών στα άκρα των περιφερικών αλγοϋποδοχέων και στους φλοιώδεις νευρώνες του εγκεφάλου.

Ο νευροπαθητικός πόνος διαχωρίζεται σε κεντρικό, που προέρχεται από βλάβη στον εγκέφαλο ή τον νωτιαίο μυελό και σε περιφερικό, που προέρχεται από βλάβη στο περιφερικό νεύρο, πλέγμα, γάγγλιο, ραχιαίας ρίζας γάγγλιο (dorsalrootganglion) ή ρίζας.

Ορισμός νευροπαθητικού πόνου (ΝΠ)

Ο πόνος μετά από τραυματισμό του νευρικού συστήματος είναι γνωστός με διάφορες ορολογίες, όπως πόνος από τραυματισμό νευρών, νευραλγία, νευρογενής πόνος και κεντρικός πόνος.

Ωστόσο, από τον IASP προτείνεται ο όρος νευροπαθητικός πόνος. Αναφορές για τον νευροπαθητικό πόνο υπάρχουν πολλές, με μελέτες από πολλούς εξαιρετικούς επιστήμονες τα τελευταία 100-150 χρόνια.

Παρόλο που έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι ορισμοί του νευροπαθητικού πόνου, ο πιο πρόσφατος (2011) και ευρέως αποδεκτός ορισμός του είναι:

“ο πόνος που προκαλείται από βλάβη ή νόσο του σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος είτε περιφερικά (περιφερικός ΝΠ), είτε κεντρικά (κεντρικός ΝΠ).”

Μπορεί να προέρχεται από βλάβη σε κάθε σημείο των νευρικών οδών, από τις τελικές απολήξεις (περιφερικοί αλγοϋποδοχείς) μέχρι τους φλοιικούς νευρώνες του εγκεφάλου.

Ο κεντρικός ΝΠ, με επιπολασμό περίπου 10%, προκαλείται από βλάβη ή νόσο του κεντρικού σωματοαισθητικού συστήματος (εγκέφαλος, νωτιαίος μυελός). Ο περιφερικός ΝΠ, με επιπολασμό περίπου 90% προκαλείται από βλάβη ή νόσο του περιφερικού σωματοαισθητικού συστήματος (περιφερικό νεύρο, γάγγλιο, ραχιαία ρίζα). Ο μεικτός πόνος είναι η συνύπαρξη αλγαισθητικού και νευροπαθητικού πόνου. Βλάβες ή νόσοι του σωματοαισθητηριακού νευρικού συστήματος μπορεί να οδηγήσουν σε αλλοιωμένη και διαταραγμένη μετάδοση αισθητηριακών σημάτων στον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο.

Η διάκριση μεταξύ χρόνιου πόνου που οφείλεται σε ασθένεια ή βλάβη του σωματοαισθητικού συστήματος εξυπηρετεί τον σκοπό να οριοθετηθούν τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Σημαντικό χαρακτηριστικό στους περισσότερους τύπους νευροπαθητικού πόνου είναι ο παράδοξος συνδυασμός απώλειας της αίσθησης και του πόνου με ή χωρίς φαινόμενα υπερευαισθησίας στην επώδυνη περιοχή^{7,8}.

Παθοφυσιολογία του ΝΠ

Βλάβες του νευρικού συστήματος που εμφανίζονται περιφερικά ή κεντρικά, μπορεί να προκαλέσουν αισθητηριακή απώλεια στην περιοχή νεύρωσης των κατεστραμμένων νεύρων ή σε εκείνα τα μέρη του σώματος που αντιστοιχούν σε μια περιοχή της σπονδυλικής στήλης ή του εγκεφάλου που έχει υποστεί άμεση βλάβη ή έμμεσα από τη βλάβη μιας ασθένειας. Το σωματοαισθητικό σύστημα περιλαμβάνει: τα περιφερικά νεύρα και τις ελεύθερες απολήξεις τους, τα γάγγλια στις ραχιαίες ρίζες των περιφερικών νεύρων, το οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού με τις συνάψεις του, την νωτιοθαλαμική οδό και τον θάλαμο, τη σωματοαισθητική περιοχή του βρεγματικού λοβού.

Τα σωματοαισθητικά νεύρα βρίσκονται στο δέρμα, στους μύες, στις αρθρώσεις και τις περιτονίες και περιλαμβάνουν θερμοϋποδοχείς, μηχανοϋποδοχείς, χημειοϋποδοχείς και αλγοϋποδοχείς που στέλνουν σήματα στον νωτιαίο μυελό και τελικά στον εγκέφαλο για περαιτέρω επεξεργασία. Οι περισσότερες αισθητηριακές διεργασίες περιλαμβάνουν έναν θαλαμικό πυρήνα που λαμβάνει ένα αισθητήριο σήμα που στη συνέχεια κατευθύνεται στον εγκεφαλικό φλοιό .

Σε αντίθεση με τον φλεγμονώδη πόνο, όπου οι αλγοϋποδοχείς είναι φυσιολογικοί, στον νευροπαθητικό πόνο, οι αλγοϋποδοχείς μπορεί να είναι είτε φυσιολογικοί, είτε να έχουν υποστεί άλλοτε άλλου βαθμού βλάβη⁹. Στον νευροπαθητικό πόνο πολλές φορές συμμετέχουν και άλλου είδους υποδοχείς, πλην αυτών του πόνου, όπως π.χ. αυτοί της αφής, αλλά πολλές φορές και το αυτόνομο νευρικό σύστημα (συμπαθητικό σύστημα). Μια παραλλαγή του νευροπαθητικού πόνου είναι ο πόνος απευαισθητοποίησης (deafferentation πόνος) και είναι αυτός που προέρχεται από μια περιοχή του σώματος που έχουν καταστραφεί σε μεγάλο βαθμό οι υποδοχείς του πόνου και των άλλων αισθήσεων. Μπορεί να αφορά είτε περιοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως π.χ. μετά από τραυματισμούς του νωτιαίου μυελού, είτε περιοχές του περιφερικού νευρικού συστήματος, όπως π.χ. ο πόνος από μέλος φάντασμα¹⁰. Ο νευροπαθητικός πόνος στον μεγαλύτερο αριθμό των περιπτώσεων, είναι χρόνιος πόνος.

Η βλάβη του νεύρου οδηγεί σε ιδιαίτερες μεταβολές στο νευρικό σύστημα, οι οποίες το διακρίνουν από άλλους τύπους χρόνιου πόνου με άθικτο το αλγαισθητικό σύστημα. Ο ΝΠ προκύπτει από τις μεταβολές που τροποποιούν τη λειτουργία του νωτιαίου μυελού και του εγκεφάλου και οδηγούν σε νευροπλαστικές μεταβολές σε διάφορες θέσεις.

Μηχανισμοί του ΝΠ

Περιφερική Ευαισθητοποίηση

Η περιφερική ευαισθητοποίηση προκύπτει από αυξημένη ευαισθησία στο επίπεδο του περιφερικού νεύρου που οφείλεται στην ευαισθητοποίηση τους σε συνεχή αλγεινά ερεθίσματα. Αυτό ελαττώνει τον ουδό ενεργοποίησης των νεύρων και τα κάνει πιο αντιδραστικά. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους οι περιφερικοί υποδοχείς μπορεί να εμφανίσουν αυξημένη ευαισθησία.

1. Τροποποίηση του περιφερικού ιστού, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πιο εκτεθειμένους υποδοχείς στην περιφερική διέγερση.
2. Μπορεί να υπάρξει αύξηση των χημικών ουσιών που διεγείρουν τους υποδοχείς των μορφοτροπέων.
3. Υπάρχουν πολλές τροποποιήσεις στους υποδοχείς που έχουν ως αποτέλεσμα την μεγαλύτερη ευαισθησία τους, ανώμαλοι ή δυσλειτουργούντες διάυλοι εμφανίζονται σε αυξημένη πυκνότητα και με διαφορετικά χαρακτηριστικά φαρμακολογικά και εκπόλωσης.

Μερικές από τις χημικές ουσίες που ευθύνονται για τις παραπάνω αλλαγές μπορεί να απελευθερωθούν από τα φλεγμονώδη κύτταρα, αλλά επίσης και από το περιφερικό νευρικό σύστημα. Στους μηχανισμούς στην περιφέρεια που επηρεάζουν την απάντηση στο αλγεινό ερέθισμα και φαίνεται να συμμετέχουν στον χρόνιο πόνο, ανήκουν ο παράγοντας ανάπτυξης νεύρου (Nerve Growth Factor - NGF), η τριφωσφορική αδενοσίνη (Adenosine Triphosphate - ATP), η ουσία P και άλλες νευροκίνες, τασεοελεγχόμενοι διάυλοι ιόντων και μονοπάτια δεύτερων αγγελιοφόρων.

Έκτοπη νευρική διεγερσιμότητα

Η αίσθηση συνεχούς αυτόματου πόνου με την απουσία εξωτερικού ερεθίσματος προκαλείται από τη γέννηση έκτοπων ώσεων εντός των αλγαισθητικών οδών.

Κεντρική ευαισθητοποίηση

Υπάρχουν ουσιαστικά τρεις διαδικασίες στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού που εμπλέκονται στην κεντρική ευαισθητοποίηση

1. Μεταβολές στην υπάρχουσα πρωτεϊνική δραστηριότητα (μετα-μεταφραστική επεξεργασία) πραγματοποιούνται αρχικά (μέσα σε λίγα λεπτά)
2. Αλλαγές στη γενετική μεταγραφή πρωτεϊνών

3. Δομικές αλλαγές στη συνδεσιμότητα των νευρώνων

Αυτές οι τελευταίες αλλαγές μπορεί να συμβούν μέσα σε λίγες ημέρες.

Η κεντρική ευαισθητοποίηση ορίζεται ως η αύξηση της διέγερσης του ΚΝΣ έτσι ώστε φυσιολογικά ερεθίσματα να προκαλούν υπερβολικές απαντήσεις.

Αν τα αλγεινά ερεθίσματα εμμένουν, οι νευρικές οδοί γίνονται υπερευαίσθητες στον πόνο, ενεργοποιούν τα αντίστοιχα κέντρα στον νωτιαίο μυελό που συνεχίζουν να παράγουν ερεθίσματα και μετά την αντιμετώπιση του αρχικού ερεθίσματος. Επίσης, συμβαίνουν χωροταξικές αλλαγές στις νευρικές μεμβράνες και τους υποδοχείς, οι οποίες ενεργοποιούν διαφορετικούς υποδοχείς που πριν ήταν ανενεργοί.

Όταν ενεργοποιηθούν οι νέοι υποδοχείς, οι οδοί του χρόνιου πόνου εγκαθίστανται και προκαλούν διέγερση με λιγότερα και ηπιότερα περιφερικά ερεθίσματα από το φυσιολογικό. Αυτό είναι το πρώτο βήμα της κεντρικής ευαισθητοποίησης από τον οξύ στον χρόνια πόνο. Τα νευρικά κύτταρα αναπτύσσουν νέες συνδέσεις και απολήξεις, με αποτέλεσμα ο δεκτικός χώρος να αυξάνεται, κάνοντας τα σήματα του πόνου να γίνουν διάχυτα και δύσκολα να εντοπιστούν.

Τα νευρογλοιακά κύτταρα μπορούν να εμφανίσουν μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές ως απάντηση σε επώδυνες διεγέρσεις. Έτσι μετά από περιφερική και κεντρική νευρική βλάβη, ενεργοποιούνται κύτταρα της μικρογλοίας μέσα στο ΚΝΣ που απελευθερώνουν αρκετούς τροποποιητικούς παράγοντες από το ανοσοποιητικό και συμβάλλουν στη διατήρηση του ΝΠ¹¹.

Αυτόνομο νευρικό σύστημα

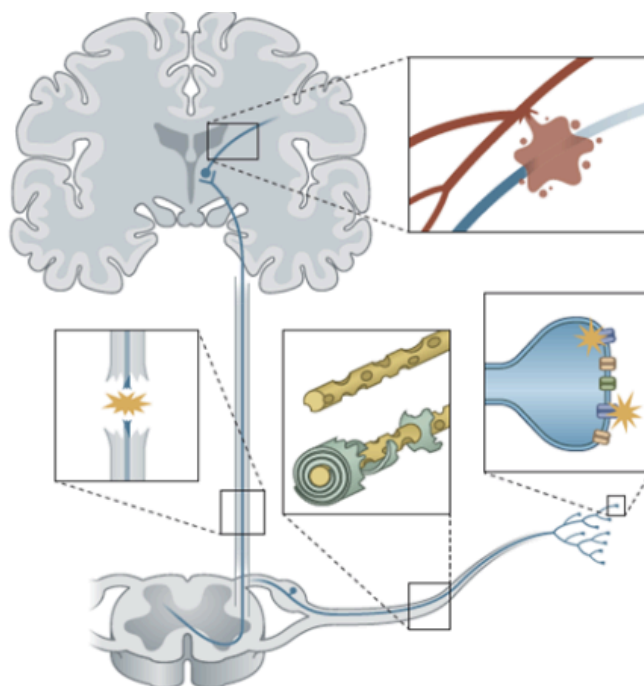
Ο ρόλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος στον χρόνια νευροπαθητικό πόνο είναι ελάχιστα κατανοητός, ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι προσβεβλημένες προσαγωγές ίνες μπορούν να αναπτύξουν ευαισθησία στην συμπαθητική διέγερση, τόσο στη θέση του τραυματισμού όσο και πιο κεντρικά, ιδιαίτερα στα ραχιαία κέρατα.

Ενδοκρινικό σύστημα

Το ενδοκρινικό σύστημα εμπλέκεται στη σπλαχνική λειτουργία. Σημαντικά γεγονότα της ζωής, και ιδίως γεγονότα πρώιμης ζωής μπορούν να μεταβάλλουν την ανάπτυξη του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και τις χημικές ουσίες που απελευθερώνονται.

Ένα άτομο που έχει ένα σύνδρομο χρόνιου πόνου έχει περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξει ένα ακόμη. Έχει περιγραφεί μια ολόκληρη σειρά γενετικών παραλλαγών που μπορεί να εξηγήσουν τον πόνο σε διάφορες καταστάσεις^{12,13}.

Αρκετές κλινικές δοκιμές παρέχουν υποστήριξη για τη συνάφεια της φαινοτυπικής υποομάδας ασθενών, η οποία έχει τη δυνατότητα να οδηγήσει σε μια πιο εξατομικευμένη θεραπεία πόνου στο μέλλον. Ειδικότερα, δύο φαινότυποι - η παρουσία μηχανικής αλλοδυνίας και η διατηρημένη λειτουργία του πόνου - συνδυάζονται συχνά και φαίνεται να προβλέπουν την ανταπόκριση σε συστημικούς και τοπικούς αναστολείς διαύλων νατρίου, τοξίνη αλλαντίασης Α και γέλη κλονιδίνης σε πρόσφατες κλινικές δοκιμές. Πράγματι, οποιεσδήποτε εξατομικευμένες θεραπείες πόνου θα βασίζονται στην ικανότητα επιλογής ασθενών που είναι πιθανό να ανταποκριθούν¹⁴.



Εικόνα 2. Βλάβες του νευρικού συστήματος από τον περιφερικό υποδοχέα προς τον φλοιό του εγκεφάλου μπορεί να πυροδοτήσουν νευροπαθητικό πόνο. Στην εικόνα φαίνονται 4 τυπικά παραδείγματα βλαβών. Στην περιφέρεια στο επίπεδο του υποδοχέα, μεταλλάξεις στα γονίδια μπορεί να πυροδοτήσουν αλλαγές στους υποδοχείς και στους ιοντικούς διαύλους που αποτελούν τη βάση ορισμένων νευροπαθητικών καταστάσεων όπως ερυθρομεγαλία και διαταραχή παροξυσμικού ακραίου πόνου. Κατά μήκος του περιφερικού νεύρου, διάφοροι τύποι βλαβών μπορεί να καταστρέψουν είτε ολόκληρο το νεύρο είτε επιλεκτικά τους άξονες ή τη μυελίνη προκαλώντας αξονικές ή απομυελινωτικές νευροπάθειες, αντίστοιχα. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, βλάβες του νωτιαίου μυελού όπως για παράδειγμα μετά από τραυματισμό ή στην πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να οδηγήσουν σε κεντρικό νευροπαθητικό πόνο. Συγκεκριμένα, βλάβη στο νωτιοθαλαμικό δεμάτιο είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη κεντρικού πόνου. Στον εγκέφαλο, βλάβες όπως ισχαιμικό εγκεφαλικό, αιμορραγίες ή πλάκες πολλαπλής σκλήρυνσης στο εγκεφαλικό στέλεχος, τον θάλαμο, ή σε υποφλοιδώδεις δομές είναι παραδείγματα νόσων που μπορεί να οδηγήσουν σε κεντρικό νευροπαθητικό πόνο.

ΕΙΚΟΝΑ 1.

Είναι σημαντικό ότι ο νευροπαθητικός πόνος είναι μηχανιστικά διαφορετικός με άλλες καταστάσεις χρόνιου πόνου, όπως ο φλεγμονώδης πόνος που εμφανίζεται, για παράδειγμα, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Ο νευροπαθητικός πόνος σχετίζεται με αυξημένη χορήγηση φαρμάκων και επισκέψεις σε παρόχους υγειονομικής περίθαλψης⁶.

Ειδικά στον χρόνιο πόνο, επιπλοκές όπως διαταραχή ύπνου, άγχος, κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, κόπωση, κοινωνική απομόνωση, μειωμένη συμμετοχή στις καθημερινές δραστηριότητες μπορούν να έχουν κατάληξη την ανικανότητα¹⁵.

Διάγνωση

Η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού είναι καθοριστική. Θα πρέπει να περιγραφούν η περιοχή του πόνου, ο χρόνος έναρξης, η διάρκεια, η αντανάκλαση, τα χαρακτηριστικά, η συχνότητα, η σοβαρότητα του πόνου σε κλίμακα 0–10, το είδος του τραυματισμού (εάν υπάρχει), οι παράγοντες που επιβαρύνουν ή ανακουφίζουν τον ασθενή¹⁶.

Επιπλέον, θα πρέπει να αξιολογηθούν τυχόν σχετιζόμενα συμπτώματα, όπως μειωμένο εύρος κίνησης, αδυναμία, δυσκαμψία, μυϊκοί σπασμοί, μειωμένη αίσθηση ή μυϊκή δύναμη.

Εκτιμώνται εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις. Το ΗΜΓ οι νευροφυσιολογικές μελέτες, η βιοψία δέρματος και η ομοεστιακή μικροσκόπηση του κερατοειδούς εκτιμούν την έκταση της νευρικής βλάβης και προσδιορίζουν τη βασική αιτία της νευροπάθειας¹⁷.

Η φυσική εξέταση του νευροπαθητικού πόνου περιλαμβάνει την εξέταση των κρανιακών νεύρων (I–XII), τη μυϊκή δύναμη, τη λειτουργικότητα των αυτόνομων νεύρων και το τσίμπημα με βελόνα για την εκτίμηση της αισθητικότητας.

Η διάγνωση του πόνου μπορεί να γίνει:

- με το ιστορικό του ασθενή
- την κλινική και ειδικότερα νευρολογική εξέταση

- τον εργαστηριακό έλεγχο (αιματολογικές, απεικονιστικές, ηλεκτροφυσιολογικές εξετάσεις)
- με ειδικά ερωτηματολόγια και κλίμακες εκτίμησης του πόνου.

Δεν υπάρχει χρυσός κανόνας ή συγκεκριμένες μέθοδοι ή βιοδείκτες που μπορεί να τεκμηριώσουν την ύπαρξη νευροπαθητικού πόνου.

Ορισμένες καταστάσεις νευροπαθητικού πόνου όπως η μεθερπητική νευραλγία, η επώδυνη διαβητική νευροπάθεια και ο κεντρικός πόνος μετά το εγκεφαλικό μπορεί να προκαλέσουν διαγνωστικά προβλήματα, αλλά η υποκείμενη αιτία είναι προφανής.

Για ορισμένες μικτές καταστάσεις μπορεί να είναι ακόμη πιο δύσκολο να καθοριστούν τα όρια του νευροπαθητικού και μη νευροπαθητικού πόνου.

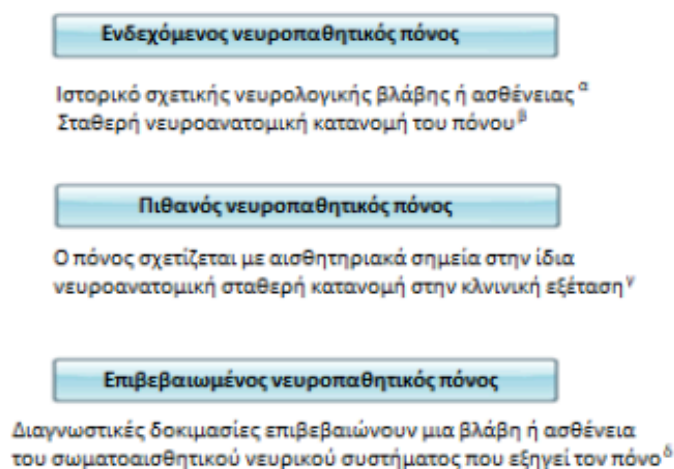
Διάφορες κλίμακες και ερωτηματολόγια έχουν αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια των ετών σε μια προσπάθεια να καθοριστούν τα χαρακτηριστικά μεταξύ καταστάσεων με νευροπαθητικό και μη νευροπαθητικό πόνο. Δυστυχώς καμία μελέτη δεν παρέχει ταξινόμηση των συμπτωμάτων και των σημείων και ένα ικανοποιητικό σύστημα κατάταξης.

Για το λόγο αυτό, ένα σύστημα έχει αναπτυχθεί, το οποίο βασίζεται στη βαθμολόγηση αποδεικτικών στοιχείων για την παρουσία νευροπαθητικού πόνου.

Αυτό το σύστημα βαθμολόγησης παρουσιάστηκε το 2008 και ενημερώθηκε πρόσφατα^{7,18}.

Σύμφωνα με αυτό το σύστημα βαθμολόγησης, ο νευροπαθητικός πόνος

χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες: δυνητικός (possible), πιθανός (probable) και επιβεβαιωμένος (confirmed) νευροπαθητικός πόνος (Εικόνα 1).



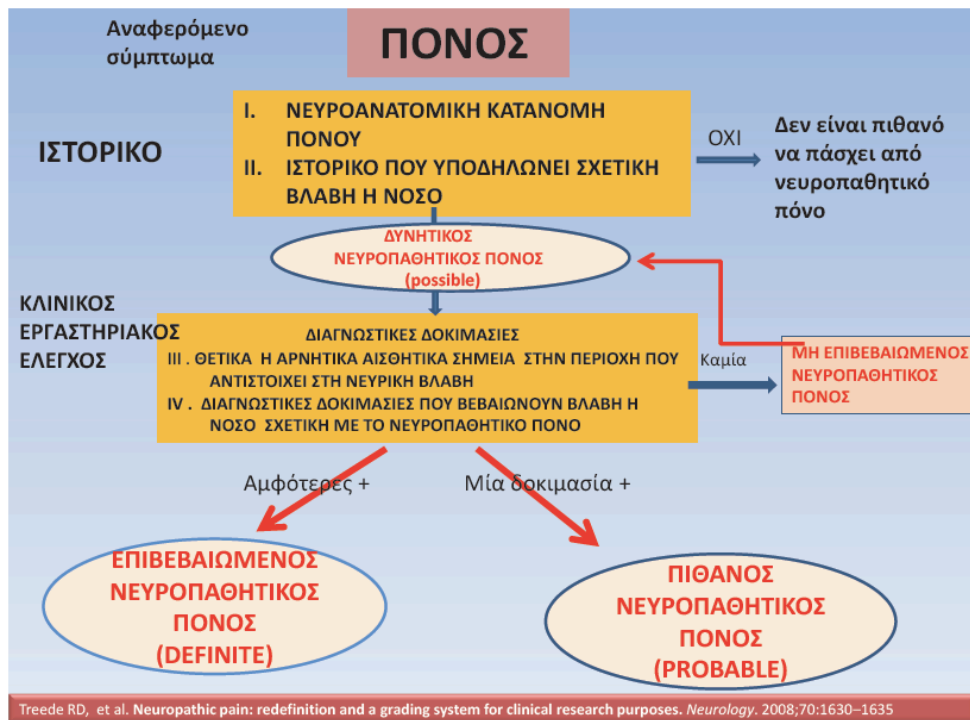
Εικόνα 3. Σύστημα βαθμολόγησης του νευροπαθητικού πόνου. α: Ιστορικό, συμπεριλαμβανομένων περιγραφών πόνου και την παρουσία μη επώδυνων αισθητηριακών συμπτωμάτων συμβατά με μια βλάβη του νευρικού συστήματος και όχι μια φλεγμονώδη μη νευρολογική κατάσταση. β: Η κατανομή του πόνου που αναφέρεται από τον ασθενή είναι σύμφωνη με την ύποπτη βλάβη ή ασθένεια. γ: Η περιοχή των αισθητηριακών αλλαγών μπορεί να εκτείνεται πέρα, να είναι εντός, ή να επικαλύπτει την περιοχή του πόνου. Γενικά απαιτείται αισθητηριακή απώλεια, αλλά κάποιες φορές το μοναδικό εύρημα στην κλινική εξέταση μπορεί να είναι αλλοδυνία προκαλούμενη από άγγιγμα ή από θερμό. δ: Ο όρος "σαφής" σημαίνει "πιθανό νευροπαθητικό πόνο με δοκιμασίες επιβεβαίωσης" επειδή η θέση και η φύση της βλάβης ή της νόσου έχει επιβεβαιωθεί ότι είναι ικανές να εξηγήσουν τον πόνο. Μια σαφής διάγνωση νευροπαθητικού πόνου απαιτεί τον αποκλεισμό άλλων τύπων πόνου ή πρέπει οι άλλοι τύποι πόνου να είναι εξαιρετικά απίθανο να

ΕΙΚΟΝΑ 2.

Τα διαφορετικά επίπεδα καθορίζονται με βάση το νευρολογικό ιστορικό, την κατανομή του πόνου, την παρουσία ειδικών χαρακτηριστικών του πόνου και τελικά τα επιβεβαιωτικά τεστ.

Τα κριτήρια για τη βαθμονόμηση του νευροπαθητικού πόνου είναι τέσσερα: Τα δύο πρώτα βασίζονται στο ιστορικό και την αναφερόμενη συμπτωματολογία (κριτήριο 1) πόνος με σαφή νευροανατομική κατανομή, (κριτήριο 2), ιστορικό που υποδηλώνει βλάβη ή νόσο του περιφερικού ή κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα κριτήρια 3 και 4 βασίζονται στον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο.

Εικόνα 1. Διαγνωστικός αλγόριθμος ΝΠ



ΕΙΚΟΝΑ 3.

Η εικόνα αναφέρεται στον διαγνωστικό αλγόριθμο του νευροπαθητικού πόνου. Επιστημονική ομάδα εργασίας επώδυνων συνδρόμων, αντιμετώπιση ασθενούς με νευροπαθητικό πόνο, Ιούλιος 2018.

Χαρακτηριστικά του ΝΠ

Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου ανάλογα με τον τρόπο που παράγονται και εμφανίζονται διαχωρίζονται σε α) Συμπτώματα Ηρεμίας (αυτόματα) και β) προκλητά – επαγόμενα συμπτώματα. Στα αυτόματα συμπτώματα ανήκουν οι καυσalgίες, παραισθησίες ή δυσαισθησίες, η υπαισθησία, ο παροξυσμικός- διαξιφιστικός πόνος, ο πόνος σαν ηλεκτρικό ρεύμα, η μυϊκή ατροφία και οι δεσμιδώσεις καθώς και εστιακή νευρολογική σημειολογία (μυοκλονίες κ.ά.). Στα προκλητά συμπτώματα ανήκουν η υπεραλγησία και η αλλοδυνία με αποτέλεσμα ο ασθενής να αισθάνεται πόνο σε ανώδυνα ή φυσιολογικά ερεθίσματα. Άλλες εκδηλώσεις που σχετίζονται με τον ΝΠ είναι η αρθρική δυσκαμψία, η μυϊκή αδυναμία και ατροφία καθώς και μεταβολές στην εφίδρωση, τη θερμοκρασία και το χρώμα του δέρματος και η τριχόπτωση.

Οι περισσότεροι ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο παραπονούνται για

συνεχόμενο ή διαλείποντα αυθόρμητο πόνο. Αν και μπορεί να περιγραφεί με πολλούς χαρακτήρες, ο νευροπαθητικός πόνος συχνά περιγράφεται ως κάψιμο, πυροβολισμός, τρύπημα, καρφίτσες και βελόνες, πόνος συμπίεσης ή κρύου. Οι ασθενείς τυπικά εμφανίζουν ένα ξεχωριστό σύνολο συμπτωμάτων, όπως αίσθημα καύσου και αίσθηση που μοιάζει με ηλεκτρισμό και πόνο που προκύπτει από μη επώδυνα ερεθίσματα (όπως ελαφρύ άγγιγμα).

Ο ασθενής μπορεί να εμφανίζει αλλοδυνία, που σημαίνει ότι ο πόνος «έρχεται και φεύγει» και χειροτερεύει με ένα άγγιγμα ή ερέθισμα, που σε κανονικές συνθήκες δεν θα προκαλούσε πόνο. Η υπεραλγησία στο τσίμπημα, πιστεύεται ότι προκαλείται από κεντρική ευαισθητοποίηση με αύξηση της ουδού του αλγούποδοχέα, επίσης μελέτες υποδεικνύουν το ρόλο των μηχανο-ευαίσθητων ιών C στην υπεραλγησία.

Υπεραλγησία και αλλοδυνία στην αμβλεία πίεση οφείλονται κυρίως στην περιφερική ευαισθητοποίηση των ιών C¹⁹.




Τα συμπτώματα επιμένουν και έχουν την τάση να γίνονται χρόνια και να ανταποκρίνονται λιγότερο στα παυσίπονα²⁰.

Η ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών επηρεάζεται σοβαρά αφού εμφανίζουν διαταραχές του ύπνου, άγχος και κατάθλιψη²¹

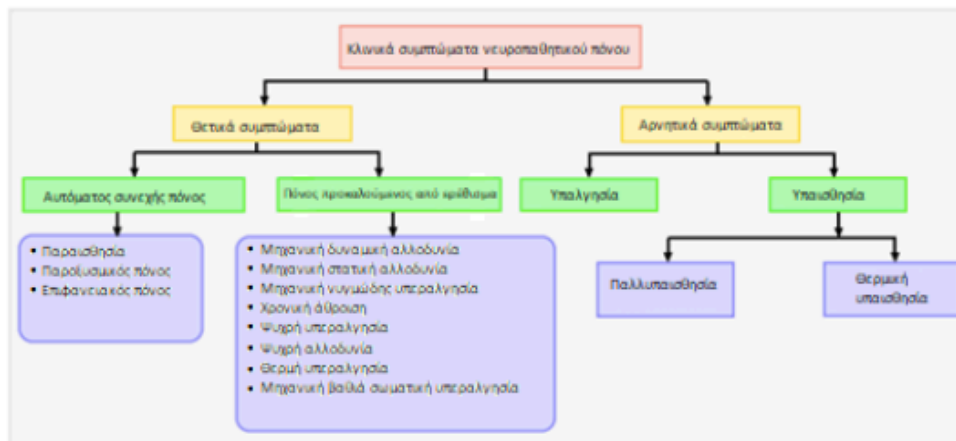
Εικόνα 2. Κλινικά χαρακτηριστικά ΝΠ

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ	
<p>ΘΕΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ</p> <ul style="list-style-type: none"> > Επώδυνα συμπτώματα -Υπερευαισθησία- Υπεραλγησία- αλλοδυνία -Μηχανική-θερμική -Υπερπάθεια > Μη επώδυνα συμπτώματα •Παραίσθησία •Δυσαισθησία 	<p>ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ</p> <p>Αισθητικά Νευρολογικά ελλείμματα</p> <ul style="list-style-type: none"> •Υπαισθησία •Υποαλγησία

Εικόνα 3. Κλινικές δοκιμασίες αναγνώρισης ΝΠ

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ	
<ul style="list-style-type: none"> • Αφή, (Βαμβάκι)  • Pin prick (νυγμός με λεπτή βελόνα)  • Μηχανική εν τω βάθει υπεραλγησία :απαλά πιέζουμε κάποιο μυ ή άρθρωση • Ψυχρό - θερμό (εφαρμογή αντικειμένου 20°C ή 40° C) • Δόνηση (με διαπασών)  ↓ αίσθηση δόνησης • Χρονική αθροιστικότητα(temporal summation) (νυγμός ανά 3'' επί 30'') → υπερπάθεια 	

ΕΙΚΟΝΑ 4



Εικόνα 3. Διάγραμμα ροής που απεικονίζει τα θετικά και αρνητικά συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου.

ΕΙΚΟΝΑ 5.

Διαγνωστικά Εργαλεία ΝΠ - Ερωτηματολόγια

Τυποποιημένες μέθοδοι εκτίμησης του νευροπαθητικού πόνου έχουν αναπτυχθεί και μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

Τα ερωτηματολόγια χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πράξη και με την χρήση απλών ερωτήσεων καθορίζουν την ύπαρξη ή όχι νευροπαθητικού πόνου σε συνδυασμό με το ιστορικό. Παρόλα αυτά, τα ερωτηματολόγια έχουν περιορισμούς και τα αποτελέσματα που λαμβάνονται θα πρέπει να ερμηνεύονται με βάση την συνολική κλινική εικόνα του ασθενούς. Τα ερωτηματολόγια που είναι σταθμισμένα για την Ελληνική γλώσσα και χρησιμοποιούνται είναι το *The Douleur Neuropathique 4 questionnaire* (DN4) και το *PainDETECT*. Ένα άλλο εργαλείο που θεωρείται χρήσιμο στη διάγνωση του Νευροπαθητικού Πόνου είναι η κατά Leeds εκτίμηση Νευροπαθητικών Συμπτωμάτων και Σημείων (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs LANSS). Οι κλίμακες, βαθμολογούνται με 24 βαθμούς. Αποτέλεσμα μεγαλύτερο του 12 είναι ισχυρά θετικό για νευροπαθητικό πόνο.

Ταξινόμηση του ΝΠ με βάση την υποκείμενη νόσο

Ο νευροπαθητικός πόνος παραδοσιακά ταξινομείται με βάση την υποκείμενη νόσο. Σύμφωνα με την νέα κατάταξη ICD 11 ο νευροπαθητικός πόνος αρχικά χωρίζεται σε περιφερικό και κεντρικό νευροπαθητικό πόνο με βάση τη θέση της βλάβης ή της νόσου στο περιφερικό ή κεντρικό σωματοαισθητικό νευρικό σύστημα.

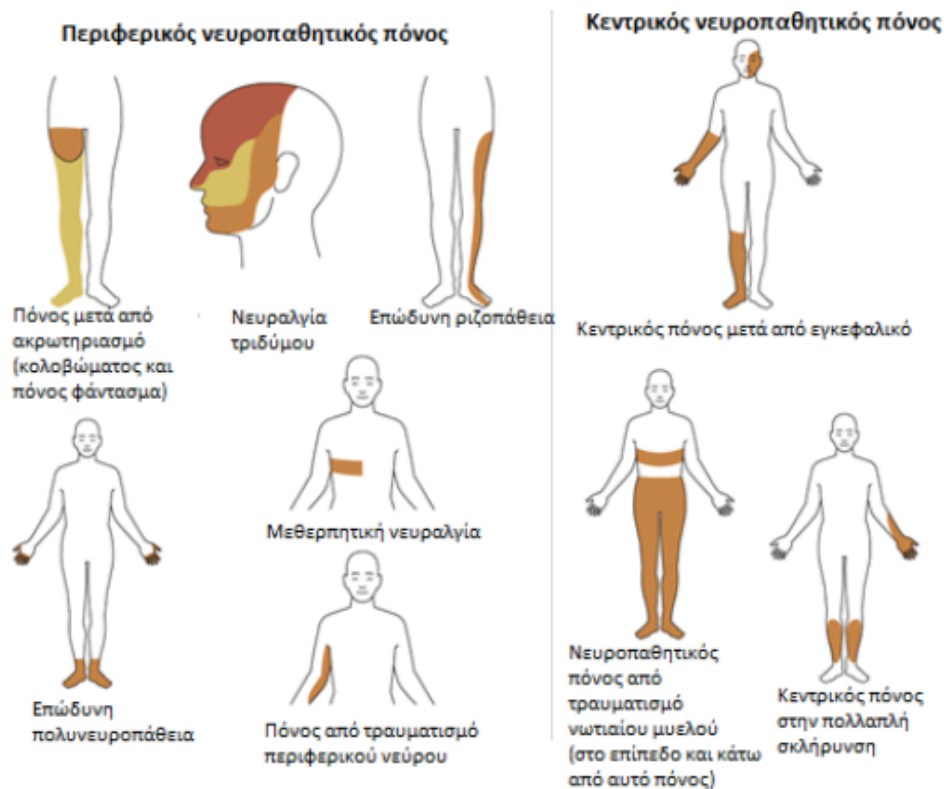
Οι συχνότερες καταστάσεις που εμφανίζεται νευροπαθητικός πόνος περιλαμβάνουν την επώδυνη ριζοπάθεια, τη μεθερπητική νευραλγία, τη νευραλγία τριδύμου, τη διαβητική νευροπάθεια, τη λοίμωξη HIV, τον ακρωτηριασμό των άκρων, τον πόνο μετά από τραυματισμού περιφερικού νεύρου και το εγκεφαλικό εγκεφαλικό επεισόδιο (κεντρικός μεταεγκεφαλικός πόνος). Δεν αναπτύσσουν όλοι οι ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια ή τραυματισμό του κεντρικού νευρικού συστήματος νευροπαθητικό πόνο. Σε μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη φάνηκε ότι ο συνολικός επιπολασμός των συμπτωμάτων νευροπαθητικού πόνου ήταν 21% σε ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια²².

Στα περιφερικά αίτια υπάγονται

- λοιμώδη (HPV λοίμωξη, Πολιομυελίτιδα),
- μεταλοιμώδη (μεθερπητική νευραλγία, Σ. Guillian Barre),
- τραυματικά – εκφυλιστικά (τραύμα ΝΜ, συμπίεση, εκφύλιση δίσκου),
- μεταβολικά (διαβητική νευροπάθεια, αλκοολική νευρίτιδα, ανεπάρκεια βιταμινών),
- φαρμακευτικά – χημικά (χημειοθεραπεία, αλκόολ, βαρέα μέταλλα),
- ρευματολογικά – μυοσκελετικά (παρετική ισχιαλγία, αυχενικό σύνδρομο κ.ά).

Στα κεντρικά αίτια νευροπαθητικού πόνου συγκαταλέγονται

- τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ),
- οι συμπίεστικές, εκφυλιστικές και τραυματικές μυελοπάθειες και
- η Σκλήρυνση κατά Πλάκας (ΣκΠ).



Εικόνα 4. Ταξινόμηση του νευροπαθητικού πόνου και παραδείγματα νευροανατομικής κατανομής του πόνου και των αισθητηριακών ανωμαλιών

ΕΙΚΟΝΑ 6.

Επιπολασμός

Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο νευροπαθητικός πόνος επικρατεί στο 7%-10% των ασθενών του γενικού πληθυσμού, μεταξύ των οποίων το 20-30% έχει χρονιότητα²³.

Ο χρόνιος νευροπαθητικός πόνος είναι πιο συχνός στις γυναίκες (8% έναντι 5,7% στους άνδρες) και σε ασθενείς >50 ετών (8,9% έναντι 5,6% σε ηλικίες <49 ετών) και πιο συχνά επηρεάζει το κάτω μέρος της σφύρας και τα κάτω άκρα, τον αυχένα και τα άνω άκρα. Οι επώδυνες ριζοπάθειες της οσφυϊκής και του τραχήλου της αυχενικής μοίρας είναι ίσως η πιο συχνή αιτία χρόνιου νευροπαθητικού πόνου. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, μια έρευνα σε >12.000 ασθενείς με χρόνια πόνου, με νευροπαθητικό χαρακτήρα, που παραπέμφθηκαν σε εξειδικευμένους ιατρούς για την αντιμετώπιση του πόνου στη Γερμανία, αποκάλυψε ότι το 40% όλων των ασθενών εμφανίζουν τουλάχιστον ορισμένα χαρακτηριστικά νευροπαθητικού πόνου (όπως αίσθημα καύσου, μούδιασμα και μυρμήγκιασμα). Επίσης, ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία και ριζοπάθεια ήταν ιδιαίτερα επιρρεπείς.

Ο χρόνιος νευροπαθητικός πόνος συνδέεται με σημαντική οικονομική επιβάρυνση. Επηρεάζει άμεσα τις γυναίκες, τους ηλικιωμένους και τα άτομα με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο²⁴.

Ενώ το συνολικό κόστος της αντιμετώπισης των ασθενών με νευροπαθητικό πόνο δεν έχει προσδιοριστεί, ο νευροπαθητικός πόνος δημιουργεί σημαντικό κόστος για την κοινωνία ως άμεση αύξηση του ιατρικού κόστους αλλά και έμμεσα, μειώνοντας την ικανότητα για εργασία και την αυξημένη απουσία από την εργασία αυτών των ασθενών.

Αντιμετώπιση

Η διαχείριση του νευροπαθητικού πόνου γενικά επικεντρώνεται στη θεραπεία των συμπτωμάτων, επειδή η αιτία του πόνου σπάνια μπορεί να αντιμετωπιστεί. Επιπλέον, η διαχείριση των παθολογικών καταστάσεων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, είναι τυπικά ανεπαρκής για την ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου. Οι ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αναλγητικά όπως η ακεταμινοφαίνη, τα ΜΣΑΦ ή τα ήπια οπιοειδή όπως η κωδεΐνη. Η παραδοσιακή προσέγγιση για τη διαχείριση ενός ασθενούς με νευροπαθητικό πόνο είναι η έναρξη θεραπειών με συντηρητικές φαρμακολογικές και συμπληρωματικές θεραπείες πριν χρησιμοποιηθούν επεμβατικές στρατηγικές, όπως νευρικοί αποκλεισμοί και η νευροτροποποίηση. Ωστόσο, η περιορισμένη αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, η γήρανση του πληθυσμού των ασθενών, η πολυφαρμακία σε ηλικιωμένους ασθενείς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα οπιοειδή έχουν οδηγήσει σε αυξανόμενη χρήση επεμβατικών θεραπειών. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που βοηθούν στην καθοδήγηση του ιατρού στη βέλτιστη αλληλουχία θεραπειών σε έναν δεδομένο ασθενή.

Έχουν προταθεί πολυάριθμες θεραπευτικές συστάσεις, με διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων, για τον νευροπαθητικό πόνο²⁵⁻²⁹.

Φαρμακευτική αγωγή για το νευροπαθητικό πόνο

Οι περισσότερες μελέτες αποδεικνύουν ότι οι διαθέσιμες θεραπείες για τον ΝΠ δεν έχουν ικανοποιητική αποτελεσματικότητα, ενώ οι ασθενείς εμφανίζουν σοβαρές παρενέργειες.

Με βάση μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση όλων των μελετών των φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν από το 1966, συμπεριλαμβανομένων μη δημοσιευμένων δοκιμών, η πρεγκαμπαλίνη (ένα ανάλογο GABA), η γκαμπαπεντίνη

(αναστολέας GABA), η ντουλοξετίνη (αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης) και διάφορα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά έχουν ισχυρές συστάσεις για χρήση και συνιστώνται ως θεραπείες πρώτης γραμμής για τον περιφερικό και κεντρικό νευροπαθητικό πόνο.

Τα υψηλής συγκέντρωσης επιθέματα καψαϊκίνης (το δραστικό συστατικό των πιπεριών τσίλι), τα έμπλαστρα λιδοκαΐνης και η τραμαδόλη (ένα οπιοειδές με δράση στην αναστολή της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης) υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση τους και συνιστώνται ως θεραπείες δεύτερης γραμμής μόνο για περιφερικό νευροπαθητικό πόνο .

Τα ισχυρά οπιοειδή και η βοτουλινική τοξίνη Α (που χορηγούνται από ειδικούς) έχουν αδύναμες συστάσεις για χρήση ως θεραπείες τρίτης γραμμής. .

Η ενδεδειγμένη θεραπεία περιλαμβάνει

- αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά – αμιτριπτυλίνη, νορτριπτυλίνη, δεσιπραμίνη, αναστολείς υποδοχέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης – δουλοξετίνη, βενφλαμίνη),
- οπιοειδή (τραμαδόλη, ταπεντανόλη) και
- αντιεπιληπτικά φάρμακα (gabapentin, pregabalin).

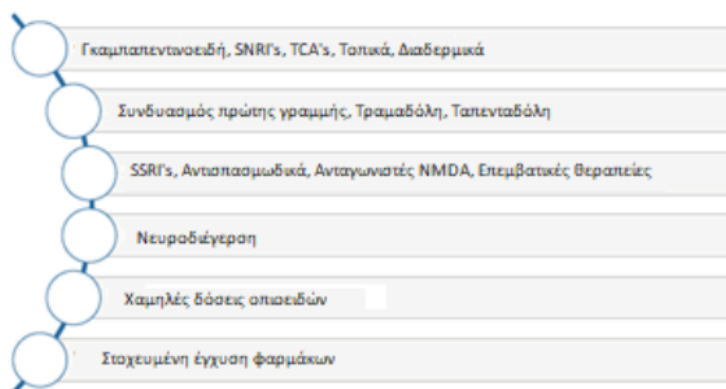
Ωστόσο, οι περισσότερες από αυτές τις θεραπείες έχουν μέτρια αποτελεσματικότητα με βάση τον αριθμό που απαιτείται για θεραπεία. Επιπλέον, οι φαρμακολογικές θεραπείες για τον χρόνια νευροπαθητικό πόνο είναι αποτελεσματικές σε <50% των ασθενών και μπορεί να σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες που περιορίζουν την κλινική τους χρησιμότητα.

Η χρήση των αντικαταθλιπτικών έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα ως προς τη μείωση του πόνου και την αντιμετώπιση των ψυχοκοινωνικών προβλημάτων των ασθενών. Η καθυστερημένη έναρξη της δράσης τους (6-8 εβδομάδες) και οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους (δυσκοιλιότητα, αύξηση βάρους, στυτική δυσλειτουργία κ.ά) επηρεάζουν τη συμμόρφωση των ασθενών.

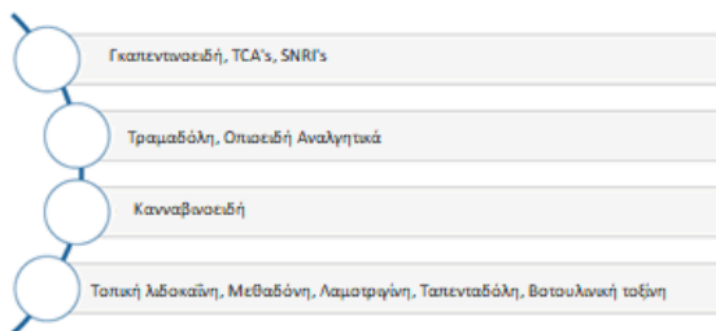
Τα οπιοειδή (τραμαδόλη, ταπεντανόλη) μειώνουν ικανοποιητικά τον ΝΠ σε μικρό διάστημα χορήγησης. Σε μεγαλύτερης διάρκειας χορήγηση τους έχει συνδεθεί με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από placebo αλλά και συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (εξάρτηση, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, κεφαλαλγίες). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το δείγμα των ασθενών στις σχετικές μελέτες ήταν περιορισμένο ενώ δεν αναλύθηκαν τυχόν προβλήματα συμμόρφωσης ή κατάχρησης των φαρμάκων

αυτών που συναντώνται καθημερινά. Ως εκ τούτου φαίνεται ότι η θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου με οπιοειδή είναι καλύτερο να εξατομικεύεται και να μην παρατείνεται επί μακρόν^{24,30-32}.

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των παραγώγων της κάνναβης. Τα φάρμακα αυτά προσφέρουν μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική μείωση του αναφερόμενου πόνου, βελτίωση του ύπνου και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Ωστόσο δεν υπάρχει συμφωνία όσον αφορά τα σκευάσματα και τις δοσολογίες ενώ εκφράζονται ανησυχίες σχετικά με τις μακροπρόθεσμες νευροψυχολογικές επιπτώσεις της χρήσης τους³¹.



Εικόνα 1: Περιεκτικός αλγόριθμος για τη διαχείριση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου δημοσιευμένος το 2019



Εικόνα 2: Κακή διαχείριση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου από την Καναδική Εταιρεία Πόνου

ΕΙΚΟΝΑ 7.

Πίνακας **Φαρμακευτική θεραπεία για τον νευροπαθητικό πόνο-επικαιροποιημένες συστάσεις από τη Διεθνή Ένωση για τη Μελέτη του Πόνου**

Σύσταση	Φάρμακα
Πρώτη γραμμή	SNRI's- <u>ντουλοξετίνη-βενλαφαζίνη</u>
Δεύτερη γραμμή	<u>Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά</u> <u>Γκαμπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη</u>
	Επιθέματα <u>καψαϊκίνης 8%</u>
Τρίτη γραμμή	Επιθέματα <u>λιδοκαΐνης</u>
	<u>Τραμαδόλη</u> <u>Ισχυρά οπιοειδή</u>
	<u>SNRI αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης- νορεπινεφρίνης</u> <u>Προσαρμοσμένο από την πηγή 4</u>

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.

Νεότερες Φαρμακευτικές Θεραπείες

Μερικά φάρμακα που στοχεύουν νέους μηχανισμούς δράσης βρίσκονται υπό κλινική ανάπτυξη για τη θεραπεία του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου. Αυτά περιλαμβάνουν, ειδικότερα, υποτύπους εκλεκτικούς παράγοντες αποκλεισμού διαύλων νατρίου, ιδιαίτερα τους ανταγωνιστές Nav1.7/14, και τον EMA401, έναν νέο ανταγωνιστή της αγγειοτενσίνης τύπου II που έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματικός σε μια κλινική δοκιμή φάσης II σε μεθερπητική νευραλγία. Αν και ακόμη βρίσκεται στην προκλινική φάση, οι μελέτες δείχνουν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα θεραπείας με βλαστοκύτταρα για νευροπαθητικό πόνο^{33,34}.

Επεμβατικές Θεραπείες

Επεμβατικές θεραπείες, όπως περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί ή στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων σε συγκεκριμένες περιοχές ή η νευροτροποποίηση συγκεκριμένων νευρικών δομών, παρέχουν εναλλακτικές στρατηγικές θεραπείας σε επιλεγμένους ασθενείς με ανθεκτικό νευροπαθητικό πόνο. Αν και γενικά ασφαλής, η διέγερση του νωτιαίου μυελού και η διέγερση των περιφερικών νευρών έχουν

συσχετιστεί με βιολογικές επιπλοκές που σχετίζονται με το υλικό, όπως λοιμώξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τον προγραμματισμό της νευροτροποποίησης³⁵⁻³⁸.

Νευρικοί αποκλεισμοί και χορήγηση στεροειδών

Η περινευρική χορήγηση στεροειδών παρέχει παροδική ανακούφιση (1-3 μήνες) από τον νευροπαθητικό πόνο που οφείλεται σε τραυματισμό και συμπίεση του νεύρου. Συστηματικές μελέτες ανασκόπησης και μετα-ανάλυσεις της επισκληρίδιας έγχυσης στεροειδών για τη θεραπεία των αυχενικών και οσφυϊκών ριζοπαθειών υποδεικνύουν άμεση μέτρια μείωση του πόνου και βελτίωση της λειτουργικότητας διάρκειας <3 μηνών, αλλά δεν είχαν καμία επίδραση στη μείωση του κινδύνου για επακόλουθη χειρουργική επέμβαση. Η επισκληρίδιος χορήγηση τοπικών αναισθητικών και στεροειδών έχουν ασθενή σύσταση για τη θεραπεία της οσφυϊκής ριζοπάθειας και του οξέος νευροπαθητικού πόνου .

Αν και οι συμπαθητικοί γαγγλιακοί αποκλεισμοί έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του πόνου σε ορισμένους ασθενείς με σύνθετα περιφερειακά σύνδρομα πόνου (επίσης γνωστή ως αντανακλαστική συμπαθητική δυστροφία), τα στοιχεία για μακροπρόθεσμο όφελος είναι αδύναμα^{35,39,40}.

Διέγερση του Νωτιαίου (Spinal cord stimulation)

Η χαμηλής έντασης ηλεκτρική διέγερση μεγάλων εμμέλων ινών Αβ εισήχθη με βάση τη θεωρία ελέγχου πύλης ως στρατηγική για τη ρύθμιση των σημάτων πόνου που μεταδίδονται από τις αμύελες ίνες C⁴¹.

Διέγερση του γαγγλίου της ραχιαίας ρίζας, περιφερικού νεύρου και περιφερικού νευρικού πεδίου

Η νευροδιέγερση των προσαγωγών ινών εκτός του νωτιαίου μυελού (για παράδειγμα, το γάγγλιο της ραχιαία ρίζας, που περιέχει τα κυτταρικά σώματα των αισθητήριων

νευρώνων και των περιφερικών νεύρων) και η υποδόρια διέγερση του περιφερικού νευρικού πεδίου έχουν αναφερθεί ότι παρέχουν ανακούφιση από τον πόνο σε διάφορες καταστάσεις χρόνιου νευροπαθητικού πόνου συμπεριλαμβανομένης της ινιακής νευραλγίας και της μεθερπητικής νευραλγίας^{42,43}.

Άλλες ακόμα πιο επεμβατικές μέθοδοι περιλαμβάνουν την Επισκληρίδιο και διακρανιακή φλοιώδη νευροδιέγερση και τη βαθιά εγκεφαλική διέγερση.

Ενδορραχιαίες θεραπείες

Οι ενδορραχιαίες θεραπείες έχουν αναπτυχθεί για την παροχή φαρμάκων σε στοχευμένα νεύρα μέσω μιας εμφυτευμένης και επαναγεμιζόμενης αντλίας σε ασθενείς με σοβαρό και χρόνια πόνο που είναι ανθεκτικός σε συντηρητικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων ψυχολογικών, σωματικών, φαρμακολογικών και νευροτροποποιητικών θεραπειών⁴⁴⁻⁴⁶.

Φυσικοθεραπείες

Οι τεχνικές φυσικής θεραπείας, άσκησης και αναπαράστασης κίνησης (δηλαδή, θεραπείες όπως ο καθρέφτης και η κινητική απεικόνιση που χρησιμοποιούν την παρατήρηση ή/και τη φαντασία φυσιολογικών κινήσεων χωρίς πόνο) έχουν προταθεί ότι είναι ευεργετικές στη διαχείριση του νευροπαθητικού πόνου. Για παράδειγμα, η θεραπεία με καθρέφτη και η κινητική απεικόνιση είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία του πόνου και της αναπηρίας που σχετίζεται με σύνθετο περιφερειακό σύνδρομο πόνου τύπου I και τύπου III⁵⁶. Η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων που υποστηρίζουν αυτές τις παρεμβάσεις για τον νευροπαθητικό πόνο είναι αδύναμη και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης⁴⁷⁻⁵⁰.

Ψυχολογικές θεραπείες

Τα άτομα με χρόνια πόνο δεν θέλουν να έχουν μια παθητική συμπεριφορά απέναντι στον πόνο. Προσπαθούν ενεργά να αλλάξουν τις αιτίες του πόνου και να αλλάξουν τη δική τους συμπεριφορά ως απάντηση στον πόνο. Ωστόσο, για πολλούς ασθενείς, μια τέτοια αλλαγή χωρίς θεραπευτική βοήθεια είναι ανέφικτη και οι επαναλαμβανόμενες λανθασμένες προσπάθειες επίλυσης του προβλήματος του πόνου τους οδηγούν περαιτέρω σε έναν κύκλο πόνου, κατάθλιψης και αναπηρίας¹⁵⁸. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν στοιχεία για τον εντοπισμό του ποιος κινδυνεύει από μη θεραπεύσιμο, δύσκολο να διαχειριστεί νευροπαθητικό πόνο και ποιος μπορεί να ωφεληθεί από την ψυχολογική παρέμβαση, αν και η έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη για τον πρώτο¹⁵⁹.

Οι ψυχολογικές παρεμβάσεις έχουν σχεδιαστεί για να συμβάλλουν στη διαχείριση του πόνου και να μειώσουν τις δυσμενείς συνέπειές του. Οι θεραπείες παρέχονται συχνά μετά από φαρμακευτική ή άλλες παρεμβάσεις²⁴. Η γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία (CBT) έχει λάβει τη μεγαλύτερη ερευνητική προσοχή. Ωστόσο, η CBT δεν είναι μια ενιαία θεραπεία και μπορεί να θεωρηθεί χρήσιμη ως μια οικογένεια τεχνικών που συνδυάζονται από μια κλινική αφήγηση της «ατομικής αλλαγής» που παρέχεται από θεραπευτές που διαχειρίζονται ενεργά τη θεραπεία.

Εξατομικευμένη ιατρική φροντίδα

Η εξατομικευμένη ιατρική φροντίδα αναφέρεται στην αρχή ότι οι ασθενείς μπορούν να διαστρωματωθούν έτσι ώστε κάθε ασθενής να λαμβάνει την πιο αποτελεσματική και ανεκτή θεραπεία για τις ατομικές του ανάγκες. Οι ασθενείς μπορούν να διαστρωματωθούν σε διάφορα επίπεδα: κλινικός φαινότυπος, λεπτομερές αισθητηριακό προφίλ, γενετική και ενδεχομένως (στο μέλλον) χρήση κυτταρικών μοντέλων για τη διευκόλυνση της επιλογής θεραπείας

Καρκινικός ΝΠ

Ο καρκινικός νευροπαθητικός πόνος μπορεί να οφείλεται σε καταστροφή του νευρικού ιστού, συμπίεση ριζών και περιφερικών νευρικών στελεχών ή πλεγμάτων, διήθηση νευρών ή αγγείων από νεοπλασματικά κύτταρα, δημιουργία ίνωσης περί του όγκου. Συχνά μπορεί να εμφανισθεί μετεγχειρητικά μετά από συγκεκριμένες χειρουργικές επεμβάσεις (πόνος μετά από μαστεκτομή, θωρακοτομή, λεμφαδενικό καθαρισμό, πόνος μέλους φάντασμα). Μπορεί να δημιουργηθεί νευρική βλάβη από τη χημειοθεραπεία ή την ακτινοθεραπεία. Ο νευροπαθητικός καρκινικός πόνος υποδιαιρείται σε πλεγματοπάθεια, ριζοπάθεια και περιφερικές νευροπάθειες, μεταξύ πολλών άλλων κατηγοριών. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του διαφέρουν από αυτά του αλγαισθητικού πόνου λόγω των συμπτωμάτων υπερευαισθησίας (κάψιμο, μυρμήγκιασμα και ηλεκτρική αίσθηση) και των συμπτωμάτων υπαισθησίας (μούδιασμα και μυϊκή αδυναμία).

Η διαχείριση είναι πολύπλοκη. Ο νευροπαθητικός καρκινικός πόνος συνήθως δεν ανταποκρίνεται μόνο στα οπιοειδή φάρμακα που κλασικά χρησιμοποιούνται στους καρκινοπαθείς. Η θεραπεία του μπορεί να περιλαμβάνει ένα συνδυασμό οπιοειδών και επικουρικών φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων των αντικαταθλιπτικών και των

αντιεπιληπτικών, που βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Ο επιπολασμός του νευροπαθητικού καρκινικού πόνου έχει αναφερθεί ότι είναι τόσο υψηλός που φτάνει έως και το 40% των καρκινοπαθών ασθενών^{18,51-57}.

KJIM The Korean Journal of Internal Medicine Vol. 33, No. 6, November 2018

Πίνακας 1. Διαφοροδιάγνωση του νευροπαθητικού και του σωματοαισθητικού πόνου

	Νευροπαθητικός πόνος	Σωματοαισθητικός πόνος	
		Σωματικός πόνος	Σπλαγχνικός πόνος
<u>Παθοφυσιολογία</u>	Τραυματισμένο νευρικό σύστημα Περιφερικό νεύρο, νωτιαίος μυελός Κεντρικό νευρικό σύστημα	Τραυματισμένος μυς, οστό, συνδετικός ιστός	Συμπίεση, διάτρηση, διάσχιση των σπλάγχχνων
<u>Συμπτώματα</u>	Δυσαισθησία/ παραισθησία: μυρμηγκισμα, κάψιμο, σαν ηλεκτρικό ρεύμα, νυγμός Υπαισθησία: αιμωδία που οδηγεί σε διαταραχή ισορροπίας, δυσκολία στις δεξιότητες λεπτής κινητικότητας, μυϊκή αδυναμία	Οξύς και διαξιφιστικός Καλά εντοπιζόμενος, διαλείπων, <u>συσφυκτικός</u>	Περισσότερο διάχυτος, λιγότερο εντοπισμένος, αμβλύς και διαξιφιστικός, κράμπες, κολικί
<u>Σημεία</u>	Υπεραισθησία: <u>αλλοδυνία</u> , <u>υπεραλγησία</u> Υπαισθησία: μειωμένη <u>παλαισθησία</u> , αίσθηση θερμοκρασίας, πόνου, λεπτής διακριτικής αφής	Αναφερόμενος πόνος σε παρακείμενο ή απομακρυσμένο μέρος του σώματος	
<u>Διάρκεια</u>	Μήνες έως χρόνια Ο πόνος διαρκεί περισσότερο από την αναμενόμενη περίοδο επούλωσης	Εβδομάδες έως μήνες Ο πόνος <u>μφίεται</u> μετά την επούλωση του <u>ιστικού</u> τραυματισμού	
<u>Επίδραση στην καθημερινή ζωή</u>	Συχνά πιο σοβαρός από τον <u>σωματοαισθητικό</u> πόνο	Λιγότερο σοβαρός από τον νευροπαθητικό πόνο	
<u>Απάντηση στα <u>οπιοειδή</u>. Διαχείριση</u>	Μη ικανοποιητική Σχεδόν πάντα απαιτεί συνδυασμό θεραπειών Επικουρικά φάρμακα (αντισπασμωδικά, αντικαταθλιπτικά) με <u>οπιοειδή</u>	Συχνά ανταποκρίνεται καλά στα <u>οπιοειδή</u> και τα αναλγητικά <u>Οπιοειδή</u> με ή χωρίς επικουρικά αναλγητικά	

Yoon SY and Oh J. Neuropathic cancer pain

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

Πίνακας 2. Συνήθεις αιτίες καρκινικού νευροπαθητικού πόνου

Νευροπαθητικός πόνος που σχετίζεται με τον καρκίνο

Ριζοπάθειες

(οσφυοϊερή, αυχενική, θωρακική ριζοπάθεια)

Πλεγματοπάθειες

(αυχενικό, βραχιόνιο, οσφυοϊερή, κοκκυγική πλεγματοπάθεια)

Περιφερικές νευροπάθειες

Κρανιακή νευραλγία

(γλωσσοφαρυγγική, νευραλγία τριδύμου)

Μεταστάσεις στις μήνιγγες

Πόνος των οστών που οφείλεται σε όγκους ^α

Συμπίεση του νωτιαίου μυελού

Νευροπαθητικός πόνος που οφείλεται σε θεραπείες

Περιφερικές νευροπάθειες επαγόμενες από χημειοθεραπεία

Χρόνια μετεγχειρητικά σύνδρομα πόνου: μετά από μαστεκτομή, μετά από

τραχηλικό λεμφαδενικό καθαρισμό, μετά από θωρακοτομή

Σύνδρομο πόνου μετά από ακτινοβολία: βραχιόνιες πλεγματοπάθειες επαγόμενες

από ακτινοβολία, μυελοπάθεια από ακτινοβολία, πόνος από λεμφοίδημα

^αΟ πόνος των οστών που οφείλεται σε όγκους είναι ένας μικτός τύπος

νευροπαθητικού πόνου (σωματικός και νευροπαθητικός)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.

KJIM

The Korean Journal of Internal Medicine Vol. 33, No. 6, November 2018

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά νευροπαθητικού πόνου επαγόμενου από χημειοθεραπεία

Φάρμακα	Τύπος	Συμπτώματα	Έναρξη	Διάρκεια, αποδρομή
Κοινά	Χρόνιος	Πόνος, κράμπες, αιμωδία, μυρμηγκιασμα, παραισθησία	Μέρες έως εβδομάδες	Σε μήνες έως χρόνια
<u>Ταξάνες</u>	<u>Οξύς(Π-ΣΧΠ)</u> Χρόνιος		Ώρες Εντός ημερών	3 με 5 μέρες 6 με 24 μήνες 25% δεν <u>αποδράμει</u>
<u>Πλατίνα</u>	<u>Οξύς^α</u> Χρόνιος		Ώρες 1 μήνας	3 με 5 μέρες Σε μήνες έως χρόνια Μερική διάλυση
<u>Βινκριστίνη</u>	Χρόνιος		2 με 3 εβδομάδες	1 έως 3 μήνες Πάνω από 2 χρόνια

Π-ΣΧΠ, Σύνδρομο χρόνιου πόνου επαγόμενο από την πακλιξατέλη

^αΟξεία ψυχρή αλλοδυνία επαγόμενη από την οξαλιπλάτινη

Πίνακας 5. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά στη θεραπεία του καρκινικού νευροπαθητικού πόνου

Αγωγή	Αρχική δόση	Μέγιστη δόση	Μειζονες ανεπιθύμητες ενέργειες	Προφυλάξεις	Αποφυγή	Άλλα πλεονεκτήματα
TCA's	25 mg προ ύπνου	150mg ημερησίως	Καταστολή, ξηροστομία, θάμβος οράσεως, αύξηση βάρους, επίσχεση ούρων	Καρδιακή νόσος, γλαύκωμα	Τραμαδόλη, SNRI	Βελτίωση της κατάθλιψης και της αιπνίας
Καοβαμαζεπίνη	100mg 2 φορές τη μέρα	600mg ημερησίως	Ζάλη, καταστολή, εξάνθημα, λευκοπενία	Αλληλεπίδραση φαρμάκων		Αποτελεσματικό στον νευραλγικό πόνο
Γκαμπαπεντίνη	100-300mg προ ύπνου ή 3 φορές τη μέρα	3600mg ημερησίως	Καταστολή, ζάλη, περιφερικό οίδημα	Νεφρική ανεπάρκεια		Βελτίωση της διαταραχής ύπνου, χωρίς σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις
Πρεγκαμπαλίνη	75mg 2 φορές τη μέρα	600mg ημερησίως	Καταστολή, ζάλη, περιφερικό οίδημα	Νεφρική ανεπάρκεια		Βελτίωση της διαταραχής ύπνου, χωρίς σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις
Τραμαδόλη	50mg 1 ή 2 φορές τη μέρα	400mg ημερησίως	Ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, υπνηλία, ζάλη	Εξάρτηση, αυτοκτονική διάθεση, επιληπτικές κρίσεις	SNRI, TCA	Ταχεία έναρξη
Οξικωδόνη	30 mg καθημερινά	Καθόλου	Ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, υπνηλία, ζάλη	Εξάρτηση, αυτοκτονική διάθεση		Ταχεία έναρξη
Τοπική λιδοκαΐνη			Τοπικό ερύθημα, εξάνθημα			Χωρίς συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες
Βενλαφαζίνη	375mg 1 ή 2 φορές τη μέρα	225mg ημερησίως	Ναυτία	Καρδιακή νόσος, σύνδρομο στέρσης με απότομη διακοπή	Τραμαδόλη, TCA	Βελτίωση της κατάθλιψης
Ντουλοξετίνη	30mg 1 φορά τη μέρα	60mg 2 φορές τη μέρα	Ναυτία	Ηπατική δυσλειτουργία, νεφρική ανεπάρκεια, κατάχρηση	Τραμαδόλη, TCA	Βελτίωση της κατάθλιψης

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Ποιότητα ζωής

Ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να βλάψει σημαντικά την ποιότητα ζωής καθώς συχνά συνδέεται και με άλλα προβλήματα, όπως απώλεια λειτουργικότητας, άγχος, κατάθλιψη, διαταραγμένος ύπνος και μειωμένη γνωστική λειτουργία. Εργαλεία εκτίμησης της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQOL) που περιλαμβάνουν την σωματική, πνευματική, συναισθηματική και κοινωνική λειτουργικότητα χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο κατά την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας διαφορετικών παρεμβάσεων για τη διαχείριση του χρόνιου πόνου²⁴.

Ιατρία Πόνου

Το Ιατρείο Πόνου είναι δομή μέσα στα νοσοκομεία που στελεχώνεται από μια ομάδα ιατρών, με κύριο συντονιστή τον Αναισθησιολόγο -Αλγολόγο που έχει λάβει εξειδίκευση στην διαχείριση του χρόνιου πόνου. Υπάρχει άμεση συνεργασία με ιατρούς όλων των ειδικοτήτων, όπως ογκολόγους, παθολόγους, νευρολόγους, ορθοπαιδικούς, χειρουργούς, ψυχιάτρους κ.λπ.

Στόχος του ιατρείου πόνου είναι, με συγκεκριμένες θεραπείες (εξειδικευμένη φαρμακευτική αγωγή - ψυχολογική υποστήριξη -επεμβατικές θεραπείες), η ανακούφιση του ασθενούς από τον πόνο, η βελτίωση της ποιότητας ζωής του, η διατήρηση της ψυχικής του υγείας και η γρήγορη επαναφορά στις καθημερινές δραστηριότητες του.

Πραγματοποιούνται οι απαραίτητες εξετάσεις προκειμένου να διαγνωστεί η αιτία και το είδος του χρόνιου πόνου (σωματικός, νευροπαθητικός , αλγοπλαστικός ή μικτός) και στη συνέχεια σχεδιάζεται η απαραίτητη αγωγή.

Ειδικό μέρος (Κλινική Μελέτη)

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία/ Methods

2.1 Στόχος έρευνας

Ο νευροπαθητικός πόνος είναι ένα δυσάρεστο αίσθημα που επηρεάζει και καθορίζει πολλές πτυχές της καθημερινότητας του ατόμου που τον βιώνει. Αφορά ασθενείς τόσο με καλοήθειες, όσο και με κακοήθειες νόσους.

Στόχος της έρευνας είναι μελέτη του επιπολασμού του νευροπαθητικού πόνου, τα χαρακτηριστικά του και ο τρόπος με τον οποίο εκφράζεται σε ασθενείς που επισκέφθηκαν το ιατρείο πόνου του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης Γεώργιος Παπανικολάου.

Τέθηκαν κάποια ερευνητικά ερωτήματα όσον αφορά τον στόχο της έρευνας:

Ερώτημα : Πόσοι ασθενείς εμφανίζουν νευροπαθητικό πόνο από αυτούς που επισκέφθηκαν το ιατρείο πόνου;

Πόσοι έπασχαν από καλοήθειες και πόσοι από κακοήθειες νόσους;

Ποιά ήταν τα χαρακτηριστικά του νευροπαθητικού πόνου αυτών των ασθενών;

Ποιές κατηγορίες φαρμακευτικών και επεμβατικών τεχνικών χρησιμοποιήθηκαν;

Πόσο βελτιώθηκε ο πόνος των ασθενών από τις παρεμβάσεις στο Ιατρείο Πόνου.

2.2 Κριτήρια ένταξης ασθενών και κριτήρια αποκλεισμού

Η μελέτη αυτή αποτελεί μελέτης παρατήρησης. Συμπεριελήφθησαν ασθενείς που προσήλθαν στο Ιατρείο Πόνου του Γ.Ν.Θ. «Γεώργιος Παπανικολάου» το χρονικό διάστημα από το 2017 έως το 2022. Το Νοσοκομείο Γεώργιος Παπανικολάου αποτελεί ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο. Το Ιατρείο Πόνου λειτουργούσε μία φορά την εβδομάδα στον χώρο των Τακτικών Εξωτερικών Ιατρείων του Νοσοκομείου

Γεώργιος Παπανικολάου. Στελεχωνόταν από δυο αναισθησιολόγους, εξειδικευμένους στην αντιμετώπιση του Χρόνιου Πόνου και έναν νοσηλεύτη.

Το Ιατρείο συνεργαζόταν με όλες τις Ιατρικές ειδικότητες του ΓΝΘ Γ Παπανικολάου.

Για να συμπεριληφθούν οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια ένταξης:

- (1) ηλικία ίση ή μεγαλύτερη από 18 ετών
- (2) διάρκεια πόνου ίση ή μεγαλύτερη από 3 μήνες
- (3) η ένταση του πόνου να είναι μέτρια ή σοβαρή (βαθμολογία 5 ή υψηλότερη σε οπτική αναλογική κλίμακα 0 έως 10).
- (4) να επισκέπτονται για πρώτη φορά το ιατρείο πόνου
- (5) να είναι μητρική η ελληνική γλώσσα

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: μεγάλα γνωστικά ελλείμματα ή διανοητική αναπηρία και σοβαρή ψυχιατρική συννοσηρότητα (δηλαδή, σοβαρή κατάθλιψη, ψυχωτικές διαταραχές).

Οι ασθενείς συναίνεσαν στη συλλογή των δεδομένων τους.

2.3 Σχεδιασμός

Καταγράφηκε η ηλικία, η αιτία προσέλευσης και η Οπτική Κλίμακα Πόνου – Visual Analogue Scale (VAS) κατά την πρώτη επίσκεψή τους, αλλά και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας τους.

Οι ασθενείς ερωτήθηκαν ως προς τους χαρακτήρες του άλγους και συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο DN4 για τη διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου. Η εμφάνιση νευροπαθητικού πόνου ορίστηκε ως DN4 βαθμολογία ≥ 4 όπως ορίζεται από τη βιβλιογραφία⁵⁸.

Οι ασθενείς παρακολουθούνταν τακτικά μετά την προσέλευσή τους, και η αξιολόγηση του πόνου πραγματοποιήθηκε σε κάθε επίσκεψη.

Καταγράφηκε η φαρμακευτική ή επεμβατική τεχνική που εφαρμόστηκε σε κάθε ασθενή και η αποτελεσματικότητά της παρέμβασης, με εκτίμηση της κλίμακας του πόνου.

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ DN4

Το ερωτηματολόγιο αυτό αναπτύχθηκε και σταθμίσθηκε το 2005 από τους Bouhassira και συνεργάτες. Περιλαμβάνει επτά ερωτήσεις που έχουν σχέση με την

επώδυνη περιοχή και απαντώνται με ναι ή όχι από τον ασθενή. Συγκεκριμένα, ο ασθενής εάν έχει κάψιμο, επώδυνη αίσθηση κρύου, αίσθηση ηλεκτρικού ρεύματος, μυρμήγκιασμα, βελονιές και τσιμπήματα, μούδιασμα, φαγούρα.

Περιλαμβάνει επίσης τρεις ερωτήσεις που απαντώνται από τον ασθενή με ναι ή όχι και αφορούν την κλινική εξέταση της επώδυνης περιοχής. Ο ασθενής αναφέρει αν έχει υπαισθησία αφής, νύξης, ή εάν ο πόνος προκαλείται ή εντείνεται από τρίψιμο ή χαίδεμα.

Κάθε απάντηση βαθμολογείται με 1 εάν είναι ναι ή με 0 εάν είναι όχι. Η συνολική βαθμολογία προκύπτει από το άθροισμα των 10 απαντήσεων. Διάγνωση ΝΠ προκύπτει εάν η βαθμολογία είναι ίση ή μεγαλύτερη από το 4. Το DN4 έχει ευαισθησία 83% και ειδικότητα 90%.

Επιστημονική ομάδα εργασίας επώδυνων συνδρόμων, αντιμετώπιση ασθενούς με νευροπαθητικό πόνο, Ιούλιος 2018

Ερωτηματολόγιο DN4. Παρακαλούμε συμπληρώστε αυτό το ερωτηματολόγιο σημειώνοντας με X μια απάντηση για κάθε σημείο στις 4 παρακάτω ερωτήσεις:

Ερώτηση 1:

Ο πόνος παρουσιάζει ένα ή περισσότερα από τα εξής χαρακτηριστικά:

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1 - Κάψιμο		
2- Επώδυνη αίσθηση κρύου σαν να παγώνει		
3 - Σαν ηλεκτρικό ρεύμα		

Ερώτηση 3:

Πόνος εντοπίζεται σε περιοχή όπου η εξέταση διαπιστώνει ένα ή περισσότερα από τα εξής χαρακτηριστικά:

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
8 - Υπαισθησία αφής		
9 - Υπαισθησία νύξης		

Ερώτηση 2:

Ο πόνος συνδυάζεται στην ίδια περιοχή με ένα ή περισσότερα από τα εξής συμπτώματα:

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
4 - Μυρμήγκιασμα		
5 - Βελονιές & τσιμπήματα		
6 - Μούδιασμα		
7 - Φαγούρα		

Ερώτηση 4:

Ο πόνος προκαλείται ή εντείνεται από:

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
10-Τρίψιμο ή χაΐδεμα		

Βαθμολογία ασθενούς ≥ 4



Νευροπαθητικός πόνος

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.

Τηρήθηκαν οι κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής και διασφαλίστηκε η προστασία των προσωπικών δεδομένων. Η Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου ενέκρινε τη συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων.

2.4 Στατιστική ανάλυση

Για κάθε ένα από τα δεδομένα έγινε περιγραφική ανάλυση. Για συνεχείς μεταβλητές (όπως η ηλικία, VAS) αναλόγως της κατανομής χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές μέθοδοι διάμεση τιμή και διατεταρτημοριακό διάστημα ή παραμετρικές μέθοδοι μέση τιμή και σταθερή απόκλιση. Για κατηγορικές μεταβλητές (όπως η φαρμακευτική αγωγή), υπολογίστηκαν οι σχετικές συχνότητες και τα αντίστοιχα ποσοστά. Για τη σύγκριση μεταξύ ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t-test ή

Mann-Whitney U test ανάλογα με την κατανομή τους, ενώ για τη σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών η δοκιμασία χ^2 . Το επίπεδο σημαντικότητας ορίζεται στο 95% ($p < 0.05$). Πραγματοποιήθηκε λογιστική παλινδρόμηση για τη διερεύνηση ανεξάρτητων παραγόντων εμφάνισης νευροπαθητικού πόνου.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

Στη μελέτη καταγράφηκαν συνολικά 278 ασθενείς που προσήλθαν στο Ιατρείο Πόνου του Γ.Ν.Θ. «Γεώργιος Παπανικολάου» (Πίνακας 1).

Από αυτούς το 39.6% (n=110) των επισκέψεων αφορούσε καρκινικό πόνο, ενώ η πιο συχνή αιτία μη καρκινικού πόνου στους υπόλοιπους ασθενείς ήταν η οσφυαλγία.

Τα πιο συχνά παρατηρούμενα χαρακτηριστικά πόνου στους ασθενείς ήταν ο καυστικός πόνος (n=137, 49.3%), σαν ηλεκτρικό ρεύμα (n=134, 48.2%) και ο συνεχής (n=118, 42.4%) (Πίνακας 2).

Σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο DN4, 185 ασθενείς (66.5%) υπέφεραν από νευροπαθητικό πόνο.

Πίνακας 1. Ηλικία, ερωτηματολόγιο DN4, κλίμακα πόνου ασθενών.

	Median, IQR
Ηλικία (έτη)	68, 20
DN4	4, 3
VAS κατά την προσέλευση	8, 4
VAS στην τελευταία επίσκεψη	3, 3

Τα δεδομένα παρουσιάζονται βάσει της κατανομής τους ως διάμεσος και διατεταρτημοριακή τιμή (median, Interquartile range).

Σχετικά με το φύλο, στο συνολικό δείγμα 163(58.6%) ήταν γυναίκες. Προκύπτει ότι η εμφάνιση νευροπαθητικού πόνου δεν σχετίζεται με το φύλο, όμως η αιτία προσέλευσης για τους γυναίκες ήταν συχνότερα ο μη καρκινικός πόνος ($p=0.01$, 95%CI 0.22 – 0.82).

Αναλυτικά οι λόγοι προσέλευσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 :

Λόγος προσέλευσης	N (%)
Ca προσώπου – λάρυγγα	20(7.5%)

Ca πνεύμονα	41(15.4%)
Ca ΓΕΣ	26(9.8%)
Άλλο Ca	17(6.4%)
Οσφυαλγία	58(21.8%)
Μεθερπητική νευραλγία	8(3%)
Ακρωτηριασμός, μέλος φάντασμα	4(1.5%)
Αρθρίτιδα	24(9%)
Νευρολογικά νοσήματα, παγιδεύσεις νεύρων	9(3.4%)
Μετεγχειρητικός νευροπαθητικός πόνος	6(2.3%)
Γενικευμένα μυοσκελετικά άλγη	4(1.5%)
Μυοσκελετικές κακώσεις, κατάγματα	22(8.3%)
Κεφαλαγία	3(1.1%)
Νευραλγία τριδύμου	7(2.6%)
Άλλο	29(10.3%)

Πίνακας 3. Χαρακτήρες άλγους στους ασθενείς

Χαρακτηριστικά άλγους	N=278, 100%
Διαπεραστικός	108, 38.8%
Σαν ηλεκτρικό ρεύμα	134, 48.2%
Κάψιμο	137, 49.3%
Αιμωδίες	112, 40.3%
Συνεχής	118, 42.4%
Αμβλύς	50, 18%
Οξύς	119, 42.8%
Μυρμήγκιασμα	7, 2.5%
Διαλείπων	60, 21.6%
Σα να παγώνει	2, 0.7%
Υπαισθησία	2, 0.7%

Η εμφάνιση κάθε χαρακτηριστικού παρατίθεται ως συχνότητα και ποσοστό %.

Η συχνότητα αγωγής κάθε κατηγορίας φαρμάκου ή παρέμβασης καταγράφεται στον Πίνακα 4. Σύμφωνα με τη δοκιμασία Wilcoxon για εξαρτημένα δείγματα, η κλίμακα πόνου είναι σημαντικά μειωμένη στην τελευταία επίσκεψη ($p < 0.001$).

Πίνακας 4. Φαρμακευτική αγωγή ή άλλες παρεμβάσεις.

Φαρμακευτική αγωγή /παρέμβαση	N=278, 100%
Βενζοδιαζεπίνες	62, 22.3%
Υπναγωγό	4, 1.4%
Αντικαταθλιπτικά	14, 5%
Αντιεπιληπτικά	205, 73.7%
Μη οπιοειδή	212, 76.3
Ασθενή οπιοειδή	193, 69.4%
Ισχυρά οπιοειδή	109, 39.2%
Περιοχική αναισθησία/ Τοπική έγχυση/ Άλλες τεχνικές	45, 16.2%

Τα δεδομένα παρατίθενται ως συχνότητα και ποσοστό %.

Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του καρκινικού πόνου και της εμφάνισης νευροπαθητικού πόνου ($p=0.9$).

Σχετικά με τους ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο δε βρέθηκε ότι έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να χρειαστούν κάποια συγκεκριμένη παρεμβατική τεχνική ή φαρμακευτικό σκεύασμα.

Με κριτήριο την παρουσία ή όχι καρκινικού πόνου, προκύπτει ότι μπορεί να διαφέρει σημαντικά η αγωγή των ασθενών. Συγκεκριμένα, ο καρκινικός πόνος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για λήψη βενζοδιαζεπινών ($p<0.001$, 95%CI 2.5-8.3), ισχυρών οπιοειδών ($p<0.001$, 95%CI 4.5-13.4) και ασθενών οπιοειδών ($p=0.005$, 95%CI 1.2-3.8). Από την άλλη, ο μη καρκινικός πόνος είναι πιο πιθανό να αντιμετωπισθεί με παρεμβατική τεχνική ($p=0.03$, 95%CI 0.2-0.9).

Σε μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης για την εμφάνιση νευροπαθητικού άλγους με πιθανούς ανεξάρτητους παράγοντες τα χαρακτηριστικά, προκύπτει ένα στατιστικά σημαντικό μοντέλο ($p<0.001$). Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες που προσχετίζονται με κίνδυνο εμφάνισης νευροπαθητικού πόνου είναι το καυστικό άλγος ($p=0.03$, 95%CI 1.073-3.86) και οι αιμωδίες ($p<0.001$, 95%CI 1.8-7.4), ενώ ο αμβλύς ($p=0.011$, 95%CI 0.13-0.7) ή οξύς ($p=0.019$, 95%CI 0.21-0.87) πόνος αυξάνει την πιθανότητα μη ύπαρξης νευροπαθητικού πόνου. Το μοντέλο που προκύπτει είναι στατιστικά σημαντικό για την πρόβλεψη του $p < 0.001$. Τα βήματα της παλινδρόμησης έως το τελικό μοντέλο παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Στο σχήμα 1 παρατίθεται η καμπύλη ROC που προκύπτει από τις προβλεπόμενες πιθανότητες για το ενδεχόμενο, το εμβαδό κάτωθεν της αγκύλης είναι 0.739.

Πίνακας 5. Λογιστική Παλινδρόμηση για το ενδεχόμενο νευροπαθητικού πόνου.

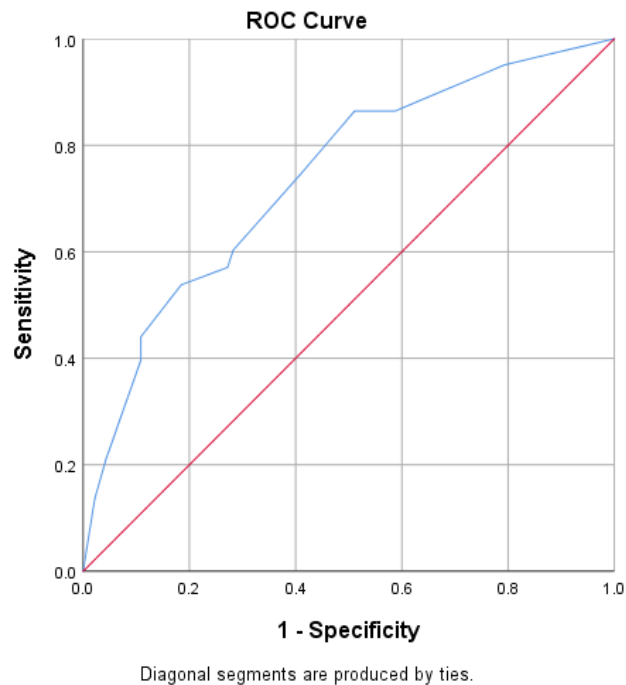
Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	Διαπεραστικός(1)	.198	.374	.278	1	.598	1.218	.585	2.538
	Νυγμώδης(1)	.568	.379	2.244	1	.134	1.765	.839	3.710
	Καυστικός(1)	.601	.347	2.996	1	.083	1.825	.924	3.605
	Αιμωδίες(1)	1.178	.379	9.645	1	.002	3.247	1.544	6.827
	Συνεχής(1)	-.670	.408	2.702	1	.100	.512	.230	1.138
	Αμβλύς(1)	-.955	.465	4.223	1	.040	.385	.155	.957
	Οξύς (1)	-.942	.386	5.946	1	.015	.390	.183	.831
	Παλλόμενος(1)	.587	.921	.406	1	.524	1.798	.296	10.922
	Διαλείπων(1)	-.830	.435	3.643	1	.056	.436	.186	1.023
	Κρύο(1)	21.046	28064.876	.000	1	.999	1380301732.078	.000	.
	Constant	.855	.364	5.518	1	.019	2.351		
Step 2 ^a	Νυγμώδης(1)	.594	.376	2.497	1	.114	1.810	.867	3.780
	Καυστικός(1)	.623	.345	3.262	1	.071	1.865	.948	3.667
	Αιμωδίες(1)	1.193	.378	9.938	1	.002	3.296	1.570	6.919
	Συνεχής(1)	-.647	.404	2.562	1	.109	.524	.237	1.156
	Αμβλύς(1)	-.954	.465	4.208	1	.040	.385	.155	.958
	Οξύς (1)	-.906	.380	5.692	1	.017	.404	.192	.851
	Παλλόμενος(1)	.642	.926	.480	1	.488	1.900	.309	11.666
	Διαλείπων(1)	-.813	.434	3.513	1	.061	.444	.190	1.038
	Κρύο(1)	21.021	28195.946	.000	1	.999	1347255280.503	.000	.
	Constant	.862	.364	5.614	1	.018	2.368		
Step 3 ^a	Νυγμώδης(1)	.578	.374	2.387	1	.122	1.782	.856	3.710
	Καυστικός(1)	.616	.344	3.210	1	.073	1.852	.944	3.633

	Αιμωδίες(1)	1.179	.377	9.758	1	.002	3.250	1.551	6.809
	Συνεχής(1)	-.621	.402	2.385	1	.123	.538	.245	1.182
	Αμβλύς(1)	-.967	.463	4.360	1	.037	.380	.153	.942
	Οξύς (1)	-.902	.380	5.647	1	.017	.406	.193	.854
	Διαλείπων(1)	-.811	.432	3.519	1	.061	.444	.190	1.037
	Κρύο(1)	20.985	28198.958	.000	1	.999	1299611173.144	.000	.
	Constant	.886	.362	5.989	1	.014	2.424		
Step 4 ^a	Νυγμώδης(1)	.639	.371	2.960	1	.085	1.895	.915	3.924
	Καυστικός(1)	.596	.342	3.039	1	.081	1.814	.929	3.543
	Αιμωδίες(1)	1.125	.375	9.013	1	.003	3.081	1.478	6.423
	Συνεχής(1)	-.585	.401	2.124	1	.145	.557	.254	1.223
	Αμβλύς(1)	-.973	.463	4.417	1	.036	.378	.153	.937
	Οξύς (1)	-.868	.379	5.239	1	.022	.420	.200	.883
	Διαλείπων(1)	-.806	.432	3.485	1	.062	.447	.192	1.041
	Constant	.876	.361	5.881	1	.015	2.402		
Step 5 ^a	Νυγμώδης(1)	.542	.366	2.190	1	.139	1.719	.839	3.524
	Καυστικός(1)	.571	.341	2.804	1	.094	1.771	.907	3.456
	Αιμωδίες(1)	1.150	.375	9.386	1	.002	3.158	1.513	6.590
	Αμβλύς(1)	-1.123	.451	6.192	1	.013	.325	.134	.788
	Οξύς (1)	-.978	.373	6.876	1	.009	.376	.181	.781
	Διαλείπων(1)	-.492	.369	1.777	1	.183	.611	.296	1.261
	Constant	.665	.324	4.213	1	.040	1.945		
Step 6 ^a	Νυγμώδης(1)	.593	.364	2.647	1	.104	1.809	.886	3.697
	Καυστικός(1)	.565	.341	2.752	1	.097	1.760	.903	3.432
	Αιμωδίες(1)	1.129	.374	9.101	1	.003	3.091	1.485	6.435
	Αμβλύς(1)	-1.121	.449	6.218	1	.013	.326	.135	.787
	Οξύς (1)	-.939	.371	6.420	1	.011	.391	.189	.808
	Constant	.515	.301	2.933	1	.087	1.673		
Step 7 ^a	Καυστικός(1)	.712	.327	4.733	1	.030	2.038	1.073	3.869
	Αιμωδίες(1)	1.305	.358	13.277	1	.000	3.687	1.828	7.439
	Αμβλύς(1)	-1.138	.447	6.470	1	.011	.321	.133	.770
	Οξύς (1)	-.847	.362	5.466	1	.019	.429	.211	.872

Constant	.600	.296	4.113	1	.043	1.821		
----------	------	------	-------	---	------	-------	--	--

Σχήμα 1. Καμπύλη Receiver Operating Curve (ROC).



Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Ο νευροπαθητικός πόνος αναγνωρίζεται ευρέως ως ένα από τα πιο δύσκολα σύνδρομα πόνου ως προς τη διαχείριση του. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της αντιμετώπισής του συχνά δεν είναι ικανοποιητικά. Αυτό οφείλεται εν μέρει στο ότι οι ιατροί που ασχολούνται με αυτόν αρχικά, δεν είναι ενημερωμένοι για την ύπαρξη

του, δεν μπορούν να τον αναγνωρίσουν και τέλος δεν γνωρίζουν τις μεθόδους αντιμετώπισής του^{59,60}.

Η επιδημιολογική έρευνα στον τομέα αυτό μπορεί να είναι προβληματική και οι λόγοι για αυτό είναι πολυπαραγοντικοί:

η έλλειψη έγκυρων ορισμών του νευροπαθητικού πόνου που να αντικατοπτρίζουν πραγματικά την κατάσταση, οι ετερογενείς μελέτες μεταβλητής ποιότητας, η χρήση διαφορετικών εργαλείων εκτίμησης του πόνου, οι μελέτες που συμπεριλαμβάνουν ασθενείς στις οποίες ο πόνος δεν αποτελεί το πρωταρχικό σύμπτωμα⁶¹.

Ως εκ τούτου οι υπάρχουσες εκτιμήσεις για τον επιπολασμό του νευροπαθητικού πόνου στον γενικό πληθυσμό, ποικίλλουν ευρέως, και είναι πιθανό ότι περισσότεροι άνθρωποι που βιώνουν πόνο έχουν συμπτώματα νευροπαθητικού πόνου που δεν αναγνωρίζονται και δεν θεραπεύονται.

Είναι σημαντικό να εκτιμηθεί ο επιπολασμός του νευροπαθητικού πόνου με βάση τον πληθυσμό για τον προσδιορισμό των απαιτήσεων των πόρων (οικονομικών, εκπαιδευτικών), καθώς και για την ενημέρωση των στρατηγικών θεραπείας και πρόληψης^{62,63}.

Καθώς έχουν αναπτυχθεί εργαλεία για την αναγνώριση του νευροπαθητικού πόνου πραγματοποιήθηκαν επιδημιολογικές μελέτες βασισμένες σε ερωτηματολόγια και υπάρχει ένας αυξανόμενος όγκος βιβλιογραφίας που διερευνά την επιδημιολογία, τα συμπτώματα και την επίδραση του νευροπαθητικού πόνου στην κοινότητα^{62,64}.

Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε η Ελληνική έκδοση του ερωτηματολογίου DN4. Η κλίμακα αυτή σταθμίστηκε για την Ελληνική γλώσσα από τους Sykioti και συν.⁵⁸.

Το ερωτηματολόγιο DN4 είναι ένα εύκολο στη διαχείριση και την αξιολόγηση, είναι σύντομο, συνδυάζει περιγραφικά επίθετα του πόνου και συμπληρώνεται εύκολα από τον ασθενή. Η διαπολιτισμική του εγκυρότητα έχει καθιερωθεί εδώ και καιρό σε προηγούμενες μελέτες σε διαφορετικές γλώσσες⁶⁵⁻⁶⁸.

Σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο DN4, στη μελέτη μας το 66.5% των ασθενών υπέφεραν από νευροπαθητικό πόνο. Η κλίμακα εκτίμησης του νευροπαθητικού πόνου DN4 χρησιμοποιήθηκε από τους Bouhassira et al.(2008), De Moraes Vieira et al. (2012) και Toth et al. (2009). Το ποσοστό του πόνου με νευροπαθητικούς χαρακτήρες υπολογίστηκε σε 6.6%-7,2%. Οι πρώτες δυο μελέτες είχαν συγκρίσιμα ποσοστά επιπολασμού. Οι Toth et al. (2009) είχαν ένα ποσοστό επιπολασμού που ήταν σημαντικά υψηλότερο. Ο χρόνιος πόνος αφορούσε το 35.0% των 1,207 ασθενών, ο νευροπαθητικός πόνος το 17.9%.

Τα στοιχεία αυτά στις περισσότερες μελέτες αφορούσαν την πρωτοβάθμια περίθαλψη και για αυτό το ποσοστό της εμφάνισης του νευροπαθητικού πόνου είναι πολύ μεγαλύτερο στους δικούς μας ασθενείς, αφού παραπέμφθηκαν στο ιατρείο πόνου από ιατρούς άλλων ειδικοτήτων χωρίς εξειδίκευση στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου⁶⁹.

Τα πιο συχνά χαρακτηριστικά του πόνου ήταν η αίσθηση του πόνου ως κάψιμο και ηλεκτρικό ρεύμα χαρακτηριστικά στοιχεία νευροπαθητικού πόνου όπως περιγράφεται στις μελέτες των Vadalouca και συν.⁷⁰

Ο πόνος ήταν συνεχής στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών γι' αυτό και η ανάγκη για τη αντιμετώπισή του σε Ιατρείο πόνου όπου πιο εξειδικευμένοι ιατροί ασχολούνται με αυτό το αντικείμενο είναι ουσιαστική.

Στη μελέτη μας ο καρκινικός πόνος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για λήψη βενζοδιαζεπινών, ισχυρών οπιοειδών και ασθενών οπιοειδών. Σύμφωνα με τους Mishra S και de Andrade η διαχείριση του καρκινικού νευροπαθητικού πόνου είναι πολύπλοκη, με τα αντικαταθλιπτικά (SNRIs, ντουλοξετίνη, βενλαφαξίνη), τα αντιεπιληπτικά (πρεγκαμπαλίνη, γκαμπαπεντίνη), τη συνδυαστική θεραπεία με οπιοειδή, και τη χρήση επεμβατικών τεχνικών να αποτελούν επιλογή θεραπείας.

Τα αντικαταθλιπτικά και τα αντιεπιληπτικά είναι επικουρικά αναλγητικά φάρμακα πρώτης γραμμής για τη θεραπεία των ασθενών με νευροπαθητικό καρκινικό πόνο.

Στη δική μας μελέτη χρησιμοποιήθηκαν βενζοδιαζεπίνες και οπιοειδή γιατί πολλές φορές ο πόνος στους καρκινοπαθείς ασθενείς είναι μεικτός. Πολλοί καρκινοπαθείς υποφέρουν από αϋπνία, άγχος και κατάθλιψη. Τα επικουρικά αναλγητικά ανακουφίζουν αυτά τα ψυχολογικά συμπτώματα, βοηθώντας έτσι στον έλεγχο του πόνου^{71,72}.

Από την άλλη, ο μη καρκινικός πόνος είναι πιο πιθανό να αντιμετωπισθεί και με επεμβατική τεχνική. Με το δεδομένο ότι η συχνότερη αιτία αναφερόμενου καλοήθους πόνου στο Ιατρείο πόνου είναι η οσφυαλγία, εφαρμόζεται στους ασθενείς αυτούς η επισκληρίδιος χορήγηση τοπικών αναισθητικών και στεροειδών που αν και έχει ασθενή σύσταση ανακουφίζει άμεσα και για ένα περιορισμένο χρονικό διάστημα τον πόνο.

Στον πληθυσμό της μελέτης μας, καταφέραμε να συμπεριλάβουμε ασθενείς και των δύο φύλων, των περισσότερων ηλικιακών ομάδων (ηλικιακό εύρος ήταν 18 έως 85 ετών), με μέτριο έως σοβαρό πόνο ($VAS \geq 5$), και ένα ευρύ φάσμα διάγνωσης,

αντιπροσωπευτικότου πληθυσμού που είναι πιθανό να αναζητήσει αντιμετώπιση του πόνου του από ένα Ιατρείο Πόνου τριτοβάθμιου νοσοκομείου⁷⁰.

Τα αποτελέσματά μας θα πρέπει να ερμηνεύονται με κάποια προσοχή, ωστόσο, δεδομένων των περιορισμών του σχεδιασμού μας. Ο πρώτος περιορισμός είναι το μικρό δείγμα πληθυσμού που χρησιμοποιήσαμε. Παρά το γεγονός ότι ο πληθυσμός μας περιελάμβανε ασθενείς με ευρύ εύρος διαγνώσεων, δεν περιλάμβανε ασθενείς με κεντρικό ΝΠ, όπως μετά από εγκεφαλικό. Επιπλέον, το γεγονός ότι συμπεριλάβαμε μόνο ασθενείς που υποφέρουν από μέτριας ή σοβαρής έντασης πόνο (βαθμολογία 5 ή υψηλότερη στο VAS) ίσως να επηρεάζει τη χρήση της ελληνικής έκδοσης του DN4 σε ασθενείς με λιγότερο έντονο πόνο. Επίσης, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και άλλες κλίμακες εκτίμησης του νευροπαθητικού πόνου όπως η PAINDETECT.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Από τη μελέτη αυτή φαίνεται πως ο νευροπαθητικός πόνος είναι πιο συχνός σε ασθενείς που παραπέμπονται στο Ιατρείο πόνου τριτοβάθμιου νοσοκομείου τόσο σε ασθενείς με καρκινικό όσο και σε αυτούς με μη καρκινικό πόνο. Η χορήγηση αγωγής σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου φαίνεται να μειώνει την εμφανισή τους, ιδιαίτερα τα αντιεπιληπτικά, τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα και οι επεμβατικές τεχνικές. Στους καρκινοπαθείς σημαντικά συμβάλλουν στη μείωση του πόνου και οι βενζοδιαζεπίνες μαζί με οποιοειδή.

Ως συμπέρασμα προκύπτει ότι οι ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο που αντιμετωπίζονται στο ιατρείο πόνου, βρίσκουν σημαντική ανακούφιση από τον νευροπαθητικό πόνο.

Βιβλιογραφία

1. International Association for the Study of Pain. IASP Terminology. doi:<https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576>. 2019
2. Riddoch G. THE CLINICAL FEATURES OF CENTRAL PAIN. *Lancet*. 1938;231:1093-1098.
3. RIDDOCH G. PHANTOM LIMBS AND BODY SHAPE¹. *Brain*. 1941;64(4):197-222. doi:10.1093/brain/64.4.197
4. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology☆. *Pain*. 2008;137(3).

- https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2008/07310/The_Kyoto_protocol_of_IA_SP_Basic_Pain_Terminology_.5.aspx
5. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest*. 2010;120(11):3742-3744. doi:10.1172/JCI45178
 6. American Chronic Pain Association SM. ACPA and Stanford Resource Guide to Chronic Pain Medication & Treatment. American Chronic Pain Association and Stanford University Division of Pain Medicine. Published 2021. Accessed January 8, 2023. <https://www.theacpa.org/wp-content/uploads/2021/09/2021-ACPA-Resource-Guide-to-Chronic-Pain-Management-v3.pdf>
 7. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-1606. doi:10.1097/j.pain.0000000000000492
 8. Schmelz M. Quantitative sensory test correlates with neuropathy, not with pain. *Pain*. 2018;159(3):409-410. doi:10.1097/j.pain.0000000000001142
 9. Merskey, H. and Bogduk N. Classification of Chronic Pain, 2nd Edition, IASP Task Force on Taxonomy. IASP Press, Seattle. Published 1994. Accessed January 8, 2023. <https://www.iasp-pain.org/publications/free-ebooks/classification-of-chronic-pain-second-edition-revised/>
 10. Hanakawa T. Neural mechanisms underlying deafferentation pain: a hypothesis from a neuroimaging perspective. *J Orthop Sci Off J Japanese Orthop Assoc*. 2012;17(3):331-335. doi:10.1007/s00776-012-0209-9
 11. Moshiree B, Zhou Q, Price DD, Verne GN. Central sensitisation in visceral pain disorders. *Gut*. 2006;55(7):905-908. doi:10.1136/gut.2005.078287
 12. Chiu IM, von Hehn CA, Woolf CJ. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nat Neurosci*. 2012;15(8):1063-1067. doi:10.1038/nn.3144
 13. Spitzer MJS, Reeh PW, Sauer SK. Mechanisms of potassium- and capsaicin-induced axonal calcitonin gene-related peptide release: involvement of L- and T-type calcium channels and TRPV1 but not sodium channels. *Neuroscience*. 2008;151(3):836-842. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.10.030
 14. Dworkin RH, McDermott MP, Farrar JT, O'Connor AB, Senn S. Interpreting patient treatment response in analgesic clinical trials: implications for genotyping, phenotyping, and personalized pain treatment. *Pain*. 2014;155(3):457-460. doi:10.1016/j.pain.2013.09.019
 15. Ohayon MM, Schatzberg AF. Chronic pain and major depressive disorder in

- the general population. *J Psychiatr Res.* 2010;44(7):454-461.
doi:10.1016/j.jpsychires.2009.10.013
16. Nicholson BD. Diagnosis and management of neuropathic pain: a balanced approach to treatment. *J Am Acad Nurse Pract.* 2003;15 12 Suppl:3-9.
 17. Dydyk AM, Sizemore DC, Trachsel LA et al. West Virginia Opioid Prescribing For Chronic Pain While Avoiding Drug Diversion. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Accessed January 8, 2023.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563323/>
 18. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 2008;70(18):1630-1635. doi:10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59
 19. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2019;33:2058738419838383.
doi:10.1177/2058738419838383
 20. International Association for the Study of Pain. Pain 2012: Refresher Courses, 14th World Congress on Pain International Association for the Study of Pain. IASP Press, Seattle.
 21. Harden RN. Chronic neuropathic pain. Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Neurologist.* 2005;11(2):111-122. doi:10.1097/01.nrl.0000155180.60057.8e
 22. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain.* 2019;160(1):53-59.
doi:10.1097/j.pain.0000000000001365
 23. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain.* 2014;155(4):654-662. doi:10.1016/j.pain.2013.11.013
 24. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:17002. doi:10.1038/nrdp.2017.2
 25. Tan T, Barry P, Reken S, Baker M. Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2010;340:c1079. doi:10.1136/bmj.c1079
 26. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014;19(6):328-335. doi:10.1155/2014/754693
 27. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of

- neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-251. doi:10.1016/j.pain.2007.08.033
28. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006;13(11):1153-1169. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01511.x
29. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-e88. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x
30. Yalcin I, Choucair-Jaafar N, Benbouzid M, et al. beta(2)-adrenoceptors are critical for antidepressant treatment of neuropathic pain. *Ann Neurol*. 2009;65(2):218-225. doi:10.1002/ana.21542
31. 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):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0
32. Finnerup NB, Attal N. Pharmacotherapy of neuropathic pain: time to rewrite the rulebook? *Pain Manag*. 2016;6(1):1-3. doi:10.2217/pmt.15.53
33. Chen G, Park CK, Xie RG, Ji RR. Intrathecal bone marrow stromal cells inhibit neuropathic pain via TGF- β secretion. *J Clin Invest*. 2015;125(8):3226-3240. doi:10.1172/JCI80883
34. Rice ASC, Dworkin RH, McCarthy TD, et al. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9929):1637-1647. doi:10.1016/S0140-6736(13)62337-5
35. 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*. 2015;62(6):650-662. doi:10.1007/s12630-015-0356-5
36. Eldabe S, Buchser E, Duarte R V. Complications of Spinal Cord Stimulation and Peripheral Nerve Stimulation Techniques: A Review of the Literature. *Pain Med*. 2016;17(2):325-336. doi:10.1093/pm/pnv025
37. Mekhail NA, Mathews M, Nageeb F, Guirguis M, Mekhail MN, Cheng J. Retrospective review of 707 cases of spinal cord stimulation: indications and complications. *Pain Pract*. 2011;11(2):148-153. doi:10.1111/j.1533-2500.2010.00407.x
38. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al. Interventional management of

- neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*. 2013;154(11):2249-2261. doi:10.1016/j.pain.2013.06.004
39. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Epidural Corticosteroid Injections for Radiculopathy and Spinal Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(5):373-381. doi:10.7326/M15-0934
 40. Cohen SP, Bicket MC, Jamison D, Wilkinson I, Rathmell JP. Epidural steroids: a comprehensive, evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;38(3):175-200. doi:10.1097/AAP.0b013e31828ea086
 41. Yearwood TL, Hershey B, Bradley K, Lee D. Pulse width programming in spinal cord stimulation: a clinical study. *Pain Physician*. 2010;13(4):321-335.
 42. Petersen EA, Slavin K V. Peripheral nerve/field stimulation for chronic pain. *Neurosurg Clin N Am*. 2014;25(4):789-797. doi:10.1016/j.nec.2014.07.003
 43. Krames ES. The role of the dorsal root ganglion in the development of neuropathic pain. *Pain Med*. 2014;15(10):1669-1685. doi:10.1111/pme.12413
 44. Deer TR, Prager J, Levy R, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation*. 2012;15(5):436. doi:10.1111/j.1525-1403.2012.00476.x
 45. Bolash R, Mekhail N. Intrathecal pain pumps: indications, patient selection, techniques, and outcomes. *Neurosurg Clin N Am*. 2014;25(4):735-742. doi:10.1016/j.nec.2014.06.006
 46. Prager J, Deer T, Levy R, et al. Best practices for intrathecal drug delivery for pain. *Neuromodulation*. 2014;17(4):354-372; discussion 372. doi:10.1111/ner.12146
 47. Thieme H, Morkisch N, Rietz C, Dohle C, Borgetto B. The Efficacy of Movement Representation Techniques for Treatment of Limb Pain--A Systematic Review and Meta-Analysis. *J pain*. 2016;17(2):167-180. doi:10.1016/j.jpain.2015.10.015
 48. Dobson JL, McMillan J, Li L. Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:102. doi:10.3389/fncel.2014.00102
 49. Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2012;26(5):424-429. doi:10.1016/j.jdiacomp.2012.05.007

50. Smart KM, Wand BM, O'Connell NE. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. *Cochrane database Syst Rev.* 2016;2(2):CD010853. doi:10.1002/14651858.CD010853.pub2
51. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2007;18(9):1437-1449. doi:10.1093/annonc/mdm056
52. Oldenmenger WH, Sillevs Smitt PAE, van Dooren S, Stoter G, van der Rijt CCD. A systematic review on barriers hindering adequate cancer pain management and interventions to reduce them: a critical appraisal. *Eur J Cancer.* 2009;45(8):1370-1380. doi:10.1016/j.ejca.2009.01.007
53. 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;153(2):359-365. doi:10.1016/j.pain.2011.10.028
54. Oosterling A, te Boveldt N, Verhagen C, et al. Neuropathic Pain Components in Patients with Cancer: Prevalence, Treatment, and Interference with Daily Activities. *Pain Pract.* 2016;16(4):413-421. doi:10.1111/papr.12291
55. Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: the intersection of cancer pain and neuropathic pain. *Oncologist.* 2010;15 Suppl 2:3-8. doi:10.1634/theoncologist.2009-S505
56. Nicholson B. Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. *Am J Manag Care.* 2006;12(9 Suppl):S256-62.
57. Knezevic NN, Tverdohle T, Nikibin F, Knezevic I, Candido KD. Management of chronic neuropathic pain with single and compounded topical analgesics. *Pain Manag.* 2017;7(6):537-558. doi:10.2217/pmt-2017-0020
58. Sykioti P, Zis P, Vadalouca A, et al. Validation of the Greek Version of the DN4 Diagnostic Questionnaire for Neuropathic Pain. *Pain Pract.* 2015;15(7):627-632. doi:10.1111/papr.12221
59. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain.* 2007;127(3):199-203. doi:10.1016/j.pain.2006.10.034
60. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Lee AJ. Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain.* 2006;122(3):289-294. doi:10.1016/j.pain.2006.02.002

61. Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJPM, Bouma PAD, Sturkenboom MCJM. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*. 2008;137(3):681-688. doi:10.1016/j.pain.2008.03.002
62. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain*. 2002;18(6):343-349. doi:10.1097/00002508-200211000-00001
63. Haanpää ML, Backonja MM, Bennett MI, et al. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med*. 2009;122(10 Suppl):S13-21. doi:10.1016/j.amjmed.2009.04.006
64. Dworkin RH, Panarites CJ, Armstrong EP, Malone DC, Pham S V. Is treatment of postherpetic neuralgia in the community consistent with evidence-based recommendations? *Pain*. 2012;153(4):869-875. doi:10.1016/j.pain.2012.01.015
65. Madani SP, Fateh HR, Forogh B, et al. Validity and reliability of the persian (Farsi) version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 Questions) questionnaire for differential diagnosis of neuropathic from non-neuropathic pains. *Pain Pract*. 2014;14(5):427-436. doi:10.1111/papr.12088
66. Harifi G, Ouilki I, El Bouchti I, et al. Validity and reliability of the Arabic adapted version of the DN4 questionnaire (Douleur Neuropathique 4 Questions) for differential diagnosis of pain syndromes with a neuropathic or somatic component. *Pain Pract*. 2011;11(2):139-147. doi:10.1111/j.1533-2500.2010.00399.x
67. Perez C, Galvez R, Huelbes S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:66. doi:10.1186/1477-7525-5-66
68. Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. *J pain*. 2010;11(11):1129-1135. doi:10.1016/j.jpain.2010.02.003
69. Toth C, Lander J, Wiebe S. The prevalence and impact of chronic pain with neuropathic pain symptoms in the general population. *Pain Med*. 2009;10(5):918-929. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00655.x
70. Vadalouca A, Alexopoulou-Vrachnou E, Rekatsina M, et al. The Greek Neuropathic Pain Registry: The structure and objectives of the sole NPR in

- Greece. *Pain Pract.* 2022;22(1):47-56. doi:10.1111/papr.13049
71. de Andrade DC, Jacobsen Teixeira M, Galhardoni R, et al. Pregabalin for the Prevention of Oxaliplatin-Induced Painful Neuropathy: A Randomized, Double-Blind Trial. *Oncologist.* 2017;22(10):1154-e105. doi:10.1634/theoncologist.2017-0235
72. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, Rana SPS, Upadhya SP. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care.* 2012;29(3):177-182. doi:10.1177/1049909111412539