



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

HELLENIC REPUBLIC
UNIVERSITY OF CRETE
SCHOOL OF MEDICINE



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΩΝ ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Αναδρομική μελέτη αξιολόγησης, διαχείρισης και έκβασης ασθενών με χρόνια νευροπαθητικό πόνο»

Αμαλία Μαθιουδάκη

Φυσικοθεραπεύτρια

ΑΜ: 1130060

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2021



UNIVERSITY OF CRETE - SCHOOL OF MEDICINE



POSTGRADUATE STUDY PROGRAMME – Master of Science
Emergencies and Intensive Care in Children Adolescents
and Young Adults

DIPLOMA THESIS

«Retrospective study of evaluation, management and
outcome of patients with chronic neuropathic pain»

Amalia Mathioudaki

Physiotherapist

ID number: 1130060

Heraklion, February 2021

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Παπαϊωάννου Αλεξάνδρα, Αν. Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Ιατρική
Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Παπαϊωάννου Αλεξάνδρα, Αν. Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Ιατρική
Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παιδών,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας
Παιδών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Παπαϊωάννου Αλεξάνδρα, Αν. Καθηγήτρια

Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την Επιβλέπουσα Καθηγήτρια μου κυρία Παπαϊωάννου Αλεξάνδρα Αν. Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης για την πολύτιμη καθοδήγηση της, την κυρία Ηλία Σταυρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παιδών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης για την υπομονή και την προθυμία της απέναντι μας, και τον κύριο Μπριασούλη Γεώργιο, Ομότιμος Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Παιδών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης για την διαρκή εμπύχωση και την σπουδαία βοήθεια που μας παρείχε. Επίσης, ευχαριστώ ιδιαίτερα την κυρία Νύκταρη Βασιλική, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, για την έμπρακτη εμπιστοσύνη της και για όλον τον χρόνο που αφιέρωσε για να με βοηθήσει.

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	10
ABSTRACT	12
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ	16
1.1.ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ	16
1.2.ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ	16
<i>1.2.1.Πρώιμες Θεωρίες</i>	16
<i>1.2.2.Θεωρία της Εξειδίκευσης</i>	16
<i>1.2.3.Θεωρία των Προτύπων</i>	17
<i>1.2.4.Θεωρία της Πύλης Ελέγχου</i>	17
2.ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ	17
3.ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ	18
3.1.ΟΡΙΣΜΟΣ	18
3.2.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	19
4.ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	19
4.1.ΣΩΜΑΤΟΑΙΣΘΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	19
4.2.ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ	20
4.3.ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ	20
4.4.ΕΚΤΟΠΗ ΝΕΥΡΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΙΜΟΤΗΤΑ	20
4.5.ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ	21
5.ΔΙΑΓΝΩΣΗ	22
5.1.ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΟΝΟΥ-ΈΝΤΑΣΗ	24
5.2.ΕΙΔΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	24
5.3.ΒΙΟΨΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ	24
5.4.ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ	25
5.5.SCREENING TOOLS	25
<i>5.5.1.Ερωτηματολόγιο DN4</i>	25
<i>5.5.2.Ερωτηματολόγιο Pain Detect</i>	27
5.6.ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ	30
5.7.ΣΥΝΟΔΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	30
6.ΘΕΡΑΠΕΙΑ	30
6.1.ΣΤΟΧΟΣ ΑΓΩΓΗΣ	31
6.2.ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ	31
<i>6.2.1.Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά</i>	31
<i>6.2.2.SNRI's</i>	32
6.3.ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ	32
6.4.ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ	33
<i>6.4.1.Λιδοκαΐνη</i>	33
<i>6.4.2.Καψαΐκίνη</i>	33
6.5.ΟΠΙΟΕΙΔΗ	34
<i>6.5.1.Τραμαδόλη</i>	34
<i>6.5.2.Ισχυρά Οπιοειδή</i>	34
6.6.ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	34
6.7.ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ	35

6.8.ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	35
6.9.ΒΕΛΟΝΙΣΜΟΣ	35
6.10.ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	36
7.ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	39
8.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	40
8.1 ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	42
9.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	42
10.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	43
11.ΣΥΖΗΤΗΣΗ	52
11.1 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ	56
11.2 ΜΕΛΛΟΝ, ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	56
12.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	57
13. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	58

Περίληψη Μεταπτυχιακής Εργασίας

Εισαγωγή: Ο νευροπαθητικός πόνος, ο οποίος αποτελεί σύμπτωμα και όχι πάθηση, προκύπτει ως άμεση συνέπεια μια βλάβης ή νόσου η οποία προσβάλλει το σωματοαισθητικό σύστημα. Χωρίζεται σε κεντρικό και σε περιφερικό νευροπαθητικό πόνο, ανάλογα τον εντοπισμό της βλάβης. Σήμερα υπολογίζεται ότι απασχολεί το 7-10% του παγκόσμιου πληθυσμού και είναι συχνότερος σε ανθρώπους ηλικίας άνω των 50 ετών. Συνηθώς συνυπάρχει με άλλα είδη πόνου, όπως τον αλγαισθητικό, και αυτές οι καταστάσεις αποτελούν μικτά σύνδρομα. Αυτοί οι ασθενείς αντιμετωπίζουν διαταραχές ύπνου, άγχος, κατάθλιψη και συνολικά η ποιότητα ζωής τους είναι επηρεασμένη.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι η αναδρομική μελέτη περιστατικών με νευροπαθητικό πόνο και η επιμέρους σύγκριση ασθενών με κακοήθεια και μη κακοήθεια, ως προς τα αίτια, την αγωγή και την έκβαση.

Μεθοδολογία: Πρόκειται για αναδρομική μονοκεντρική μελέτη, η οποία έλαβε χώρα στο Ιατρείο Πόνου της Αναισθησιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (Π.Α.Γ.Ν.Η.). Για τη συλλογή δεδομένων έγινε μελέτη των ιατρικών φακέλων των ασθενών και η καταγραφή πραγματοποιήθηκε σε ηλεκτρονική βάση συλλογής δεδομένων. Ως κριτήριο ένταξης ορίστηκε η παρουσία νευροπαθητικού πόνου. Το συνολικό δείγμα αποτελείται από 120 ασθενείς, εκ των οποίων οι 60 είχαν κάποια κακοήθεια και οι υπόλοιποι 60 δεν είχαν. Ο πόνος αξιολογήθηκε με την κλίμακα αξιολόγησης Visual Analogue Scale-VAS.

Αποτελέσματα: Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $64,0 \pm 15,1$ έτη. Ο πόνος ταξινομήθηκε σε νευροπαθητικό πόνο (52, 43,3%) και μικτό πόνο (68, 58,7%). Συχνότερη αιτία πόνου ήταν ο Έρπητας Ζωστήρας (23%) και οι παθήσεις ΣΣ (14%) στη μη κακοήθεια, ενώ στην ομάδα με κακοήθεια ήταν γυναικολογικοί καρκίνοι και καρκίνοι μαστού (12%) και πνεύμονα (12%). Οι ομάδες δεν διέφεραν ως προς τα κύρια συμπτώματα με το καύσος και την αλλοδυνία να είναι τα συχνότερα ($n=28, 46,7\%$ και $n=14, 23,3\%$, αντίστοιχα). Η ανατομική κατανομή του πόνου δεν διέφερε ανάμεσα στις ομάδες, ενώ στο σύνολο συχνότερος αναφέρθηκε στην περιοχή των κάτω άκρων (46,7%) και την πύελο (32,5%). Οι επιπτώσεις του πόνου στον ύπνο διέφεραν μεταξύ των ομάδων, με την ομάδα της κακοήθειας να έχει αδυναμία να κοιμηθεί (36,7% vs 16,7%), να αφυπνίζεται (45% vs 50%), και να λαμβάνει υπνωτικά (5% vs 1,7%) ($p<0,017$). Ακόμα, το 50,4% χαρακτηριζόταν από μέτρια ψυχολογική κατάσταση και το 31,3% από κακή, χωρίς τα ποσοστά να διαφέρουν μεταξύ των ομάδων ($p=0,229$). Τα φάρμακα της κατηγορίας ΜΣΑΦ ήταν πιο συχνά στα άτομα χωρίς κακοήθεια (58,3% vs 15,9%, $p<0,001$). Αντίστροφα, η χρήση αντικαταθλιπτικών ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με κακοήθεια (61,7% vs 28,3%, $p<0,001$) όπως και η χρήση αντιεπιληπτικών (91,7% vs 70,0%, $p=0,003$). Στην κατηγορία των ασθενών χωρίς κακοήθεια δεν έλαβε κανείς ισχυρά οπιοειδή ($p<0,001$). Παρατηρήθηκε υψηλή διάμεση τιμή VAS score 10 στα άτομα με κακοήθεια σε σχέση με τη διάμεση τιμή 8 που καταγράφηκε σε ασθενείς που δεν είχαν

κακοήθεια πριν την έναρξη της αγωγής. Οι μεταβολές του VAS score μετά την 1^η και 2^η φαρμακευτική αγωγή στις δύο ομάδες διαμορφώθηκε ως εξής: διάμεση τιμή 7 (κακοήθεια) και 6,5 (μη κακοήθεια) μετά την 1η, και 4 και 3 μετά την 2η αντίστοιχα.

Συμπεράσματα: Τα χαρακτηριστικά του πόνου ποικίλουν σημαντικά χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ ασθενών με και χωρίς κακοήθεια. Κύριο σύμπτωμα φάνηκε να είναι το αίσθημα καύσου. Σε ασθενείς με μη κακοήθεια η έναρξη της αγωγής γίνεται με ήπια αναλγητικά φάρμακα και ακολουθεί προοδευτική κλιμάκωση. Σε αντίθεση με τους ασθενείς με κακοήθεια όπου η αγωγή χαρακτηρίζεται επιθετική και χορηγούνται πιο ισχυρά φάρμακα, καθώς το επιτάσσει η επιβαρυνόμενη κατάσταση της υγείας τους. Τέλος, ο νευροπαθητικός πόνος επηρεάζει την ποιότητα του ύπνου, την ψυχολογική κατάσταση και την συνολική ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών.

ABSTRACT

Background: Neuropathic pain, which is a symptom and not a disease, is caused by a lesion or disease of the somatosensory system. There are two types of neuropathic pain, depending on the topography of the lesion, the central and the peripheral. It is estimated that it affects 7-10% of the global population and it is more common in people over the age of 50. It usually coexists with other types of pain, like nociceptive pain, and these cases are called mixed syndromes. Patients with neuropathic pain deal with sleep disorders, anxiety, depression and therefore the quality of their life is affected.

Objective: The purpose of this master's thesis is the retrospective study of cases with neuropathic pain and the comparison of patients with malignancy and non-malignancy, in terms of causes, treatment and final outcome.

Methods: This is a retrospective and monocentric study, which took place at the Pain Centre of the Anesthesiology Clinic of the University General Hospital of Heraklion. The patients' medical records were studied for the data collection and the data registration was made in an electronic database. The presence of neuropathic pain was defined as the inclusion criterion. The total sample consisted of 120 patients, 60 of whom had a malignancy and the remaining 60 did not. Pain was assessed using the Visual Analog Scale-VAS.

Results: The mean age of patients was 64.0 ± 15.1 years. Pain was classified into neuropathic pain (52, 43.3%) and mixed pain (68, 58.7%). The most common causes of pain for non-malignancy cases were Herpes Zoster (23%) and Spinal Cord injuries (14%), while for the group with malignancy were gynecological and breast cancers (12%) and lung cancer (12%). The groups did not differ in terms of the main symptoms while heartburn and allodynia were the most common ($n=28$, 46.7% and $n=14$, 23.3%, respectively). The anatomical distribution of pain did not differ between groups while overall it was mostly reported in the lower extremity area (46.7%) and the pelvis (32.5%). Pain affected patients' sleep in a different way between the two groups, while the malignancy group was unable to sleep (36.7% vs 16.7%), reported waking up (45% vs 50%) and was only able to sleep with drugs (5% vs 1.7%) ($p < 0.017$). In addition, 50.4% of patients had a moderate psychological state and 31.3% had a poor psychological state, without any differences between the two groups ($p = 0.229$). NSAIDS were more common in patients without malignancy (58.3% vs 15.9%, $p < 0.001$). On the contrary, antidepressant use was higher in patients with malignancy (61.7% vs 28.3%, $p < 0.001$) as well as the anticonvulsant use (91.7% vs 70.0%, $p = 0.003$). In the category of patients without malignancy, no one received strong opioids ($p < 0.001$). A high median VAS score of 10 was observed in patients with malignancy compared with a median of 8 recorded in patients without a malignancy, before initiating treatment. The changes of VAS score after the 1st and the 2nd medication in the two groups were formed as

following: median 7 (malignancy) and 6.5 (non-malignancy) after the 1st medication and 4 and 3 after the 2nd medication respectively.

Conclusion: The characteristics of pain vary considerably but without significant difference between patients with or without malignancy. The main symptom seemed to be a burning sensation. In patients without malignancy, treatment starts with mild analgesic drugs and there is a chance of progressive escalation. In contrast to patients with malignancy, treatment is usually aggressive and stronger drugs are administered, as their aggravated state of health requires. Finally, neuropathic pain affects sleep, psychological status and subsequently the quality of life for these patients.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1.ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Η Διεθνής Ένωση για τη Μελέτη του Πόνου (International Association for the Study of Pain- IASP) έχει ορίσει τον πόνο ως “μια δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη ή περιγράφεται με όρους τέτοιας βλάβης”. Η λέξη “πόνος” προέρχεται από τη λατινική λέξη *roena*, που σημαίνει πονή. Πράγματι, από την Ομηρική εποχή, οι κοινωνίες πίστευαν πως η ασθένεια και επομένως ο πόνος, αποτελούν τιμωρία από τους Θεούς. Σε όλη την ιστορία της ιατρικής, ακόμα και σήμερα, ο πόνος αποτελεί σημαντικό αντικείμενο μελέτης και κατανόησης των μηχανισμών του, με στόχο την βέλτιστη αντιμετώπιση του. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, από την αρχαιότητα, οι διάφορες κοινωνίες χρησιμοποιούσαν ποικίλες ουσίες, κυρίως φυτικές, όπως ο μανδραγόρας, το κώνιο, η μήκων κ.ά., με στόχο την αναλγησία ή ακόμα και την μερική απώλεια της συνείδησης. Ο σπουδαίος αρχαίος Έλληνας ιατρός αλλά και πατέρας της σύγχρονης ιατρικής, Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.), είχε αναφερθεί σε αυτές τις ουσίες. Μάλιστα ήταν εκείνος που έθεσε τα θεμέλια για την ορθολογική Ιατρική Επιστήμη και κατάφερε να την διαχωρίσει από τις προκαταλήψεις και τις μεταφυσικές πεποιθήσεις της εποχής. Έτσι σταδιακά, οι ασθένειες ξεκίνησαν να αντιμετωπίζονται βάσει της παθοφυσιολογικής τους υπόστασης, χωρίς να συσχετίζονται με τα Θεία. Ειδικά τον 19^ο αιώνα με την ανακάλυψη του αερίου υποξειδίου του αζώτου, του αιθέρα και του χλωροφόρμιου, σταθμίο ορόσημα στο πεδίο της Αναισθησιολογίας, έγινε αντιληπτό πως ο πόνος μπορεί να προληφθεί και να αντιμετωπιστεί. Από τότε μέχρι και σήμερα, έχουν πραγματοποιηθεί άλματα στην κατανόηση και σωστή διαχείριση του πόνου.

1.2.ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

1.2.1.Πρώιμες Θεωρίες

Μεταξύ των αρχαίων Ελλήνων, ο Αριστοτέλης υποστήριζε πως ο πόνος δεν ανήκει στις πέντε αισθήσεις αλλά στα συναισθήματα και ο Ιπποκράτης πίστευε πως ο πόνος οφείλεται στην ανισορροπία των υγρών στον ανθρώπινο οργανισμό(1). Κανένας από τους δύο δεν συσχέτισε τον πόνο με τον εγκέφαλο.

1.2.2.Θεωρία της Εξειδίκευσης

Τον 19^ο αιώνα , προτάθηκε η θεωρία της Εξειδίκευσης, σύμφωνα με την οποία ο πόνος θεωρούνταν μια ανεξάρτητη αίσθηση. Υποστηρίχθηκε ότι υπάρχουν εξειδικευμένοι αισθητήριοι υποδοχείς στην περιφέρεια, σχεδιασμένοι να αντιδρούν σε ένα συγκεκριμένο τύπο ερεθίσματος

και πως οι υποδοχείς του πόνου είναι διαφοροποιημένες ελεύθερες νευρικές απολήξεις. Έπειτα, αυτοί οι υποδοχείς μεταφέρουν τα σήματα με τη βοήθεια των Αδ και C ιών στον Νωτιαίο Μυελό και από εκεί μέσω της πλάγιας νωτιοθλαμικής οδού, καταλήγουν στο κέντρο πόνου στον θάλαμο(2). Σύντομα όμως αυτό καταρρίφθηκε, αφού ο πόνος δεν αποτελεί μια ξεχωριστή αισθητηριακή εμπειρία.

1.2.3.Θεωρία των Προτύπων

Στα πλαίσια αυτής της θεωρίας, ο Goldscheider ήταν ο πρώτος που υποστήριξε πως η ένταση και η ποιότητα του ερεθίσματος αποτελούν τους κύριους παράγοντες που καθορίζουν τον πόνο(2). Απέρριψε δηλαδή την θεωρία πως υπάρχουν ειδικοί υποδοχείς για τον πόνο, καθώς πίστευε πως οι υποδοχείς του πόνου είναι κοινοί και για άλλες αισθήσεις, όπως η αφή, με την διαφορά ότι οι υποδοχείς ανταποκρίνονται σε συγκεκριμένα πρότυπα πληροφοριών.

1.2.4.Θεωρία της Πύλης Ελέγχου

Το 1965 οι Melzack και Wall πρότειναν την θεωρία της πύλης ελέγχου, μία επαναστατική θεωρία για τον πόνο, λαμβάνοντας υπόψη τους όλα τα ερευνητικά δεδομένα της εποχής σχετικά με τον πόνο και τη φυσιολογία του. Στην πραγματικότητα προσπάθησαν να συνδέσουν την θεωρία της εξειδίκευσης και την θεωρία των προτύπων με βασικό άξονα την φυσιολογία. Η θεωρία της πύλης ελέγχου αναγνωρίζει την ύπαρξη εξειδικευμένων υποδοχέων και νευρικών οδών για τον πόνο, καθώς και τον πολύτιμο ρόλο της ψυχολογίας στον μηχανισμό του πόνου(2). Επίσης πρότειναν πως η πύλη του πόνου βρίσκεται στην πηκτωματώδη ουσία των οπίσθιων κεράτων του Νωτιαίου Μυελού και μπορεί να παραμένει ανοικτή ή κλειστή, ρυθμίζοντας έτσι τα σήματα που καταλήγουν στον εγκέφαλο(3). Αυτός ο μηχανισμός της πύλης ελέγχου βασίζεται στην δραστηριότητα των μικρής-διαμέτρου Α-δ και C ιών και των μεγάλης-διαμέτρου Α-β ιών. Η δραστηριότητα των μεγάλων ιών αναστέλλει την πύλη, ενώ η δραστηριότητα των μικρών ιών την διευκολύνει. Έτσι όταν οι πληροφορίες από τους αλγοϋποδοχείς υπερβούν το όριο που διατηρεί την πύλη κλειστή, τότε η πύλη ανοίγει, το ερέθισμα γίνεται επώδυνο και ξεκινάει η εμπειρία του πόνου.

2.ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ

Η ταξινόμηση του πόνου εξαρτάται από διαφορετικά κριτήρια όπως η εντόπιση, η φυσιοπαθολογία, η ένταση, η διάρκεια, κ.α. Παρακάτω περιγράφονται τα σημαντικότερα.

Εντόπιση: αναφέρεται σε συγκεκριμένο σημείο ή περιοχή του σώματος όπου εντοπίζεται ο πόνος. Υπάρχουν ειδικά διαγράμματα πόνου, τα οποία αποτελούν χρήσιμα εργαλεία στην αξιολόγηση και την καταγραφή του.

Ένταση: ποικίλλει με πολλούς χαρακτηρισμούς όπως “έντονος”, “ήπιος” αλλά ο πιο συχνός τρόπος μέτρησης είναι η αναλογική κλίμακα πόνου. Αυτή η κλίμακα κυμαίνεται από το μηδέν μέχρι το δέκα, με το μηδέν να αντιστοιχεί στον ανύπαρκτο πόνο και το δέκα στον πιο έντονο πόνο.

Διάρκεια: ο πόνος μπορεί να χαρακτηριστεί ως οξύς αν διαρκεί λιγότερο από μήνα, ως υποξύς αν διαρκεί 1-3 μήνες και ως χρόνιος αν η διάρκεια του υπερβαίνει τους 3 μήνες.

Φυσιοπαθολογία: ο πόνος μπορεί να χαρακτηριστεί αλγαισθητικός, νευροπαθητικός ή μικτός, ανάλογα με την υποκείμενη παθοφυσιολογία του πόνου. Ο **αλγαισθητικός πόνος** αναφέρεται στην φυσιολογική απάντηση του οργανισμού έναντι σε μια βλάβη μη νευρικού ιστού, με φυσιολογική λειτουργία του σωματοαισθητικού συστήματος.

Προκαλείται από την ενεργοποίηση των αλγοϋποδοχέων και χωρίζεται σε δυο κατηγορίες, τον σωματικό και τον σπλαχνικό(4). Ο σωματικός αλγαισθητικός πόνος αφορά το μυοσκελετικό σύστημα και ο σπλαχνικός αφορά τους ιστούς οργάνων(5). Ο **νευροπαθητικός πόνος** σχετίζεται με βλάβη στο σωματοαισθητικό σύστημα και διακρίνεται σε κεντρικό ή περιφερικό. Χαρακτηρίζεται κεντρικός εφόσον η βλάβη εντοπίζεται στο κεντρικό σωματοαισθητικό σύστημα (εγκέφαλος και νωτιαίος μυελός) ή περιφερικός εφόσον η βλάβη εντοπίζεται στο περιφερικό σωματοαισθητικό σύστημα (περιφερικά νεύρα). Ο φλεγμονώδης πόνος προκαλείται από την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος μετά από μία ιστική βλάβη ή μόλυνση. Αυτό το είδος πόνου έχει προστατευτικό ρόλο καθώς αυτή η υπερευαισθησία που προκαλείται στην περιοχή μειώνει τον κίνδυνο επέκτασης της βλάβης, όπως σε ένα χειρουργικό τραύμα, όπου αποφεύγεται η φυσική επαφή και κίνηση στο πάσχον μέλος του σώματος(6). Ο **μικτός πόνος** περιγράφει την κατάσταση όπου συνυπάρχουν ο αλγαισθητικός και ο νευροπαθητικός πόνος.

3. ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

3.1. Ορισμός

Το 1994 η Διεθνής Ένωση για τη Μελέτη του Πόνου (International Association for the Study of Pain-IASP), όρισε τον νευροπαθητικό πόνο ως εκείνον που πυροδοτείται μετά από πρωτογενή βλάβη ή δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος(7). Το 2011 ο ορισμός τροποποιήθηκε με σκοπό τον καλύτερο διαχωρισμό του νευροπαθητικού πόνου από άλλα είδη πόνου, καθώς σε κάποιες περιπτώσεις δεν είναι εύκολο να διαχωριστούν τα πρωτογενή από τα δευτεροπαθή αίτια. Έτσι, ο νευροπαθητικός πόνος ορίστηκε εκ νέου ως “ο πόνος που προκύπτει ως άμεση συνέπεια μίας βλάβης ή νόσου η οποία προσβάλλει το σωματοαισθητικό σύστημα” (8).

3.2.Επιδημιολογία

Η δυσκολία αναγνώρισης αλλά και αξιολόγησης του νευροπαθητικού πόνου, καθιστά δύσκολο τον ακριβή υπολογισμό του επιπολασμού σήμερα. Το ερευνητικό ενδιαφέρον όμως έχει αυξηθεί ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια χάρη στην ανακάλυψη απλών διαγνωστικών εργαλείων, κυρίως με τη μορφή ερωτηματολογίων. Με τα όσα είναι γνωστά έως τώρα, ο επιπολασμός κυμαίνεται στο 7-10% του παγκόσμιου πληθυσμού(9). Είναι πιο συχνός στις γυναίκες (8% έναντι 5,7% στους άνδρες) και σε ηλικίες άνω των 50 ετών (8,9% έναντι 5,6% σε ηλικίες κάτω των 50 ετών) (10)(9). Συνήθεις εντοπίσεις είναι η οσφυϊκή μοίρα, τα κάτω άκρα, τα άνω άκρα και η αυχενική μοίρα.

Οι πιο συχνές παθήσεις στις οποίες απαντάται ο νευροπαθητικός πόνος είναι: επώδυνη διαβητική περιφερική νευροπάθεια, μεθερπετική νευραλγία, κακοήθειες, ριζοπάθειες,

Οι πιο συχνές παθήσεις στις οποίες εντοπίζεται ο νευροπαθητικός πόνος είναι: επώδυνη διαβητική περιφερική νευροπάθεια, μεθερπετική νευραλγία, καρκίνος, ριζοπάθειες, τραυματισμός μετά από χειρουργική επέμβαση, μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κάκωση νωτιαίου μυελού, σκλήρυνση κατά πλάκας κ.α.(11). Επιπλέον, δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις των μικτών συνδρόμων, όπου συνυπάρχει ο νευροπαθητικός με τον αλγαισθητικό πόνο, όπως σε αυχενικές και οσφυϊκές ριζοπάθειες.

Ειδικά για τους ασθενείς με κακοήθεια, από μία μελέτη στην Ολλανδία, προέκυψε πως το 19% των ογκολογικών ασθενών παρουσιάζει συμπτώματα νευροπαθητικού πόνου(12). Επιπλέον, το 40% των ίδιων ασθενών, ανέφερε από μέτριο έως σοβαρό πόνο, επηρεάζοντας σημαντικά την καθημερινή τους ζωή(13).

Τέλος, οι ασθενείς αυτοί δεν ικανοποιούνται γρήγορα από το πλάνο θεραπείας τους, καθώς η φαρμακευτική αντιμετώπιση είναι αρκετά σύνθετη και πολυπαραγοντική και συχνά παρουσιάζουν σοβαρές παρενέργειες. Όσο λοιπόν ο πόνος καθίσταται χρόνιος, η ποιότητα ζωής των ανθρώπων επηρεάζεται σημαντικά, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά σε διαταραχές ύπνου, άγχους και κατάθλιψης.

4.ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

4.1.Σωματοαισθητικό Σύστημα

Το σωματοαισθητικό σύστημα είναι υπεύθυνο για τη μεταφορά και την κωδικοποίηση των ερεθισμάτων της αφής, της θερμοκρασίας, της ιδιοδεκτικότητας, της δόνησης, της θέσης του σώματος στον χώρο κ.α. Διαχωρίζεται σε κεντρικό (εγκέφαλος και νωτιαίος μυελός) και περιφερικό (περιφερικά νεύρα). Αποτελείται από τα περιφερικά νεύρα και τις ελεύθερες απολήξεις τους, τα γάγγλια στις ραχιαίες ρίζες των περιφερικών νεύρων, το οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού, τη νωτιοθαλαμική οδό με τον θάλαμο και τη σωματοαισθητική περιοχή του

βρεγματικού λοβού. Δεν ελέγχει τις πληροφορίες που δέχεται ο οργανισμός από το περιβάλλον, αλλά ελέγχει τις μεταβολές που υφίσταται ο οργανισμός από αυτές τις πληροφορίες. Το σύστημα αυτό, αντιδρά σε ποικίλα ερεθίσματα μέσω των μηχανικών, χημικών και θερμικών ιδιοτήτων των ιστών στους οποίους καταλήγουν τα αισθητήρια νεύρα (14).

4.2.Μηχανισμοί Νευροπαθητικού Πόνου

Από διάφορες μελέτες έχει προκύψει πως μια βλάβη νεύρου προκαλεί μεγάλες μεταβολές στο νευρικό σύστημα, οι οποίες το διακρίνουν από άλλους τύπους χρόνιου πόνου, οι οποίοι διατηρούν άθικτο το αλγαισθητικό σύστημα (αλγαισθητικός πόνος) (15). Αυτές οι μεταβολές τροποποιούν την λειτουργία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, με αποτέλεσμα διάφορες νευροπλαστικές μεταβολές, από τις οποίες προκύπτει ο νευροπαθητικός πόνος. Στο νευροπαθητικό πόνο, η βλάβη των ιστών επηρεάζει άμεσα το νευρικό σύστημα, με αποτέλεσμα την πυροδότηση έκτοπης νευρικής διεγερσιμότητας (16). Ακόμα, ο νευροπαθητικός πόνος δεν είναι αποτέλεσμα ενός μόνο μηχανισμού αλλά συνδυασμού πολλών διαφορετικών μηχανισμών, κάτι που καθιστά δύσκολη την πλήρη κατανόηση του. Επομένως ο ίδιος μηχανισμός μπορεί να ενοχοποιείται για διαφορετικές παθήσεις και επιπλέον ο ίδιος μηχανισμός σε δυο διαφορετικούς ασθενείς, μπορεί να προκαλεί διαφορετικά συμπτώματα. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν αλλαγές στη σύνθεση πρωτεϊνών, κυτταρικό θάνατο, ανακατανομή διαύλων-υποδοχέων, μεταβολές στην ηλεκτρική νευρωνική δραστηριότητα, μεταβολές στο ανοσοποιητικό και ενδοκρινικό σύστημα κ.α.

4.3.Περιφερική ευαισθητοποίηση

Μετά από μια περιφερική νευρική βλάβη, ενεργοποιούνται οι διαδικασίες της φλεγμονής, προκαλώντας το φαινόμενο που ονομάζεται περιφερική ευαισθητοποίηση. Στο πλαίσιο της φλεγμονής αυτής, εκκρίνονται φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές οι οποίοι απελευθερώνουν διάφορες ουσίες όπως οι προσταγλανδίνες, η βραδυκινίνη, η ισταμίνη και κυτταροκίνες. Αυτές οι ουσίες αυξάνουν την ευαισθησία των περιφερικών αλγοϋποδοχέων, με αποτέλεσμα την μείωση του ουδού εκπόλωσης και την δημιουργία έκτοπων φορτίσεων, δηλαδή φορτίσεων σε μη αναμενόμενα σημεία(17). Με αυτόν τον τρόπο οι αλγοϋποδοχείς παρουσιάζουν αυξημένη απάντηση σε αυτά τα ερεθίσματα.

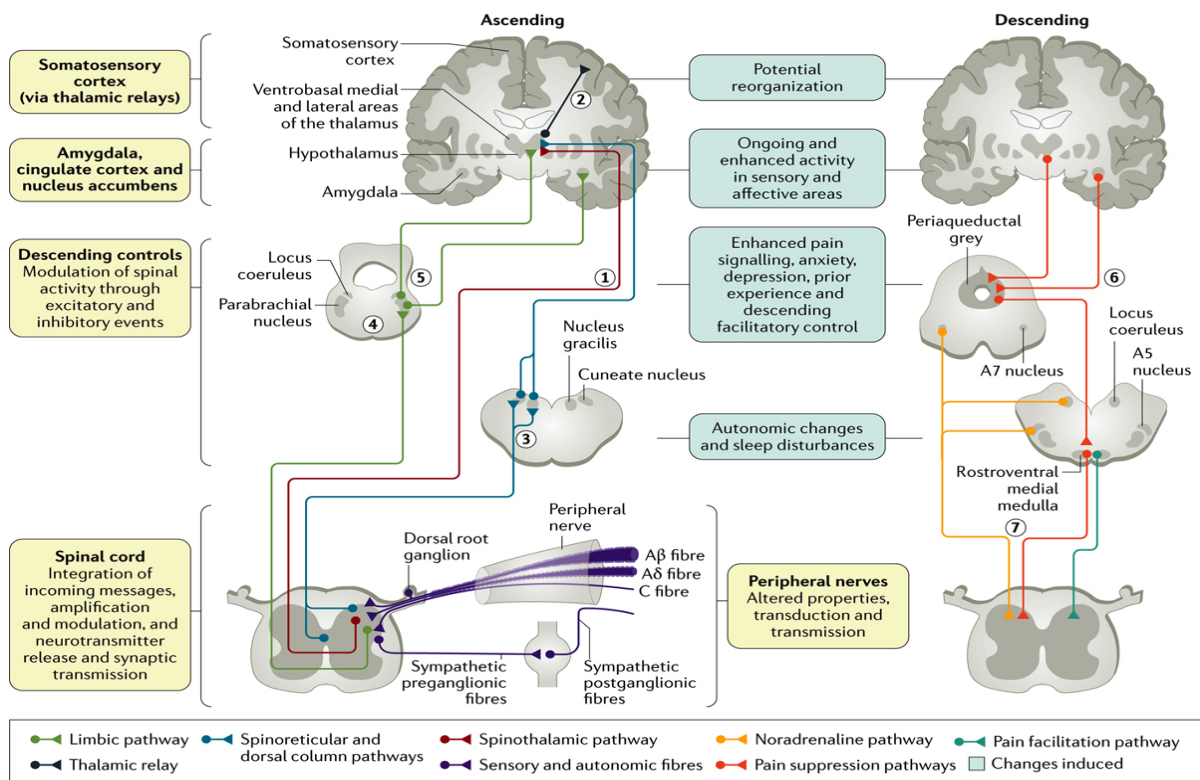
4.4.Έκτοπη νευρική διεγερσιμότητα

Οι έκτοπες ώσεις μπορούν να προκαλέσουν συνεχή και αυτόματο πόνο, ο οποίος προέρχεται από γάγγλια ραχιαίας ρίζας είτε τραυματισμένου νεύρου, είτε άθικτων γειτονικών νευρώνων (18). Σε φυσιολογικές συνθήκες, η ενεργοποίηση των αμύλων C ιών και των λεπτών

εμύελων Αδ ινών σηματοδοτεί ιστική βλάβη η οποία αντικατοπτρίζεται σε υψηλού ουδού αλγοϋποδοχείς για μηχανικά, χημικά και θερμικά ερεθίσματα(15). Όμως στο νευροπαθητικό πόνο, αυτές οι καταστάσεις είναι διαφορετικές. Παρατηρείται αυξημένη έκφραση των ηλεκτροευαίσθητων ειδικών διαύλων νατρίου(Voltage-Gated Sodium Channels ή Nav) και στους τραυματισμένους και στους άθικτους γειτονικούς νευρώνες, το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση του ουδού δυναμικού ενέργειας, τις έκτοπες ώσεις και την απελευθέρωση της ουσίας P, που προκαλεί αυτόματο πόνο. Η ουσία P μεταδίδει αλγαισθητικά σήματα μέσω πρωτογενών προσαγωγών ινών σε δευτεροταγείς νευρώνες στο στέλεχος και στο νωτιαίο μυελό (19). Εκτός από τους διαύλους Nav, μεταβολές παρατηρούνται και σε άλλα ιοντικά κανάλια όπως το νάτριο, το κάλιο και το ασβέστιο (20). Αυξημένη δραστηριότητα στα κανάλια νατρίου στα άκρα των αισθητήριων νευρών στο νωτιαίο μυελό, οδηγεί σε αυξημένη διέγερση, μετατροπή σήματος και απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών (10).

4.5.Κεντρική ευαισθητοποίηση

Μια νευρική βλάβη μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση εξίσου και στους νευρώνες του οπίσθιου κέρατος. Αυτή η κατάσταση υπερδιεγερσιμότητας, που ονομάζεται κεντρική ευαισθητοποίηση, χαρακτηρίζεται από μεγάλες μεταβολές. Στα πλαίσια αυτών των μεταβολών απελευθερώνονται ουσίες νευροπεπτιδίων και νευροδιαβιβαστών που συνδέονται σε νευρικούς υποδοχείς και ενεργοποιούν τους NMDA υποδοχείς (15). Αυτοί με τη σειρά τους, προκαλούν αύξηση του ενδοκυττάρου Ca το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση προσταγλανδινών και NO (21). Έτσι, η συνεχόμενη διέγερση των C ινών που πυροδοτείται αδιάλειπτα, οδηγεί σε αυξημένα δυναμικά δράσης σε κάθε ερέθισμα, έτσι ώστε ακόμα και όταν διακοπεί το ερέθισμα, η διέγερση παραμένει, καθιστώντας τον αυτόματο πόνο εμφανή (22). Μέσα από τις προαναφερθείσες διαδικασίες, η μείωση του ουδού πόνου έχει σαν αποτέλεσμα την υπεραλγησία, δηλαδή την αυξημένη αίσθηση πόνου, και η αυξημένη συναπτική δραστηριότητα σχετικά με την εμπλοκή των άθικτων γειτονικών νευρώνων έχει σαν αποτέλεσμα την αλλοδυνία (23).



Nature Reviews | Disease Primers

Εικόνα 1. Οι περιφερικές και κεντρικές μεταβολές που πραγματοποιούνται σε τραυματισμό νεύρου ή περιφερικές νευροπάθειες(10).

5.ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ο νευροπαθητικός πόνος είναι σύμπτωμα και όχι πάθηση, γεγονός που καθιστά την αναγνώριση και την διάγνωση του πρόκληση. Η πολυπλοκότητα των αιτιών, των μηχανισμών και των συμπτωμάτων δυσχεραίνει ακόμα περισσότερο την διαδικασία. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, παραμένει ακόμα άγνωστο γιατί ένας μηχανισμός ενώ σε έναν ασθενή προκαλεί κάποιο σύμπτωμα, ο ίδιος μηχανισμός σε άλλο ασθενή προκαλεί διαφορετικό σύμπτωμα. Δεν υπάρχει κάποιο εξειδικευμένο διαγνωστικό εργαλείο το οποίο να εντοπίζει το νευροπαθητικό πόνο σε όλες τις περιπτώσεις. Υπάρχουν κάποια ειδικά ερωτηματολόγια, αλλά κυρίαρχο ρόλο κατέχει η σωστή λήψη ιστορικού και η φυσική εξέταση από τον θεράποντα ιατρό.

Το **ιστορικό** θα πρέπει να περιλαμβάνει την χρονική εντόπιση του πόνου, την τοπογραφία, την ποιότητα, τα πιθανά αίτια, την ένταση σύμφωνα με κάποια κλίμακα πόνου, προηγούμενες επεμβάσεις ή σημαντικά ιατρικά γεγονότα, συνοδά συμπτώματα, συννοσηρότητες, παράγοντες επιδείνωσης και ύφεσης που έχει εντοπίσει ο ασθενής, πληροφορίες για την ποιότητα ύπνου, για την εργασία του ασθενή και φυσικά προηγούμενες εργαστηριακές εξετάσεις και φαρμακευτικές αγωγές που έχει λάβει καθώς και τι αποτέλεσμα είχαν. Το ιστορικό και η λεπτομερής περιγραφή του πόνου από τον ασθενή είναι σίγουρα το σημαντικότερο εργαλείο για την διάγνωση του

νευροπαθητικού πόνου. Επειδή ο πόνος δεν μετριέται αντικειμενικά με κάποια εξέταση, ούτε μπορούμε να εξακριβώσουμε το είδος του με κάποιο μηχάνημα, έχει σημασία να προσέξουμε τις λέξεις που θα χρησιμοποιήσει ο ασθενής για να τον περιγράψει.

Κατά τη **φυσική εξέταση** πρέπει να γίνεται αξιολόγηση των περιοχών όπου ο ασθενής αισθάνεται πόνο, καθώς και εντοπισμός των επώδυνων σημείων. Η νευρολογική εξέταση αποτελεί σημαντικό μέρος της φυσικής εξέτασης, κατά την οποία πραγματοποιείται εξέταση του κινητικού συστήματος, του αισθητικού μηχανισμού και του περιφερικού αυτόνομου νευρικού συστήματος,(22). Ειδικά για τον αισθητικό μηχανισμό, γίνονται κάποιες δοκιμασίες αισθητικότητας. Σκοπός τους είναι η ανεύρεση αισθητηριακών ελλειμμάτων ή ανωμαλιών (Πίνακας 1), καθώς εξ' ορισμού ο νευροπαθητικός πόνος προκύπτει ως άμεση συνέπεια μίας βλάβης ή νόσου η οποία προσβάλλει το σωματοαισθητικό σύστημα.

Πίνακας 1. Αισθητικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με νευροπαθητικό πόνο.

Αισθητική ανωμαλία	Χαρακτηριστικά
Αλλοδυνία	Πόνος σε ερέθισμα που φυσιολογικά δεν προκαλεί πόνο.
Παραίσθησία	Μη φυσιολογική αίσθηση (προκλητή ή μη, από ερέθισμα).
Δυσαισθησία	Δυσάρεστη, μη φυσιολογική αίσθηση.
Υπεραλγησία	Αυξημένη διέγερση σε ερέθισμα που φυσιολογικά είναι επώδυνο.
Υποαλγησία	Μειωμένος πόνος σε ερέθισμα που φυσιολογικά είναι επώδυνο.
Υπεραισθησία	Αυξημένη ευαισθησία σε διέγερση.
Υποαισθησία	Μειωμένη ευαισθησία σε διέγερση.

Ο νευροπαθητικός πόνος χαρακτηρίζεται από θετικά συμπτώματα και αρνητικά σημεία (24). Τα θετικά συμπτώματα αφορούν παραισθησίες και δυσαισθησίες. Τέτοια παραδείγματα είναι: το μυρμήγκιασμα, ο πόνος σαν μαχαιριά, σαν κάψιμο, σαν σουβλιά, σαν ηλεκτρισμός. Τα αρνητικά σημεία αφορούν αισθητηριακά ελλείματα ως αναφορά την αντίληψη θερμικών ή μηχανικών ερεθισμάτων. Τέτοια παραδείγματα είναι: το μούδιασμα, η αναισθησία και η υποαλγησία. Κατά τη διάρκεια αυτών των αισθητηριακών δοκιμασιών, ο εξεταστής οφείλει να εφαρμόσει τα αισθητηριακά ερεθίσματα σε περιοχή που δεν χαρακτηρίζεται από πόνο, και έπειτα στην περιοχή που πάσχει (11). Συνήθως χρησιμοποιούνται απλά εργαλεία όπως μια βούρτσα, μια συσκευή δόνησης, καρφίτσα, βαμβάκι, ζεστά και κρύα μεταλλικά αντικείμενα (8). Η περιγραφή

της αίσθησης από τον ίδιο τον ασθενή αποτελεί το πιο πολύτιμο εργαλείο για την σωστή διάγνωση και φυσικά τον διαχωρισμό του νευροπαθητικού πόνου από τον μη νευροπαθητικό.

5.1.Μέθοδοι Αξιολόγησης Πόνου-Ένταση

Είναι κοινή παραδοχή πως ο πόνος δεν μπορεί να μετρηθεί αντικειμενικά. Βασιζόμαστε ολοκληρωτικά στην υποκειμενικότητα του ασθενούς. Κάθε ανθρώπινος οργανισμός αντιλαμβάνεται διαφορετικά τον πόνο, καθώς έχει διαφορετικό ουδό πόνο. Διάφοροι παράγοντες τον επηρεάζουν όπως ψυχολογικοί, πολιτισμικοί, γενετικοί και προηγούμενες εμπειρίες τις οποίες έχει βιώσει ο ασθενής. Παρόλο αυτά, ο ιατρός οφείλει να πιστεύει τον ασθενή όταν περιγράφει τον πόνο του και να δέχεται την ένταση την οποία υποστηρίζει. Υπάρχουν διάφορες κλίμακες αξιολόγησης πόνου όπως η Visual Analogue Scale-VAS, η Numerical Rating Scale-NRS και η Verbal Rating Scale-VRS. Η πιο γνωστή είναι η VAS και είναι αυτή που χρησιμοποιείται ευρέως. Η συγκεκριμένη κλίμακα είναι μια γραμμή μήκους 10 εκατοστών, στην οποία καλείται ο ασθενής να διαλέξει το σημείο που αντιστοιχεί στην ένταση του πόνου του (25). Το αριστερό όριο της γραμμής εκφράζει τον «μηδενικό πόνο» και το δεξί όριο της γραμμής εκφράζει τον «χειρότερο πόνο που μπορούμε να φανταστούμε». Το σκορ αυτής της κλίμακας κυμαίνεται από το 0 που αντιπροσωπεύει τον μηδενικό πόνο έως το 10 που αντιπροσωπεύει τον χειρότερο πόνο.

5.2.Ειδικές Διαγνωστικές Νευροφυσιολογικές Εξετάσεις

Τα προκλητά δυναμικά και τα Laser προκλητά δυναμικά (Laser Evoked Potentials-LEPs) θεωρούνται το καλύτερο διαγνωστικό εργαλείο μεταξύ των νευροφυσιολογικών εξετάσεων για την αξιολόγηση του αλγαισθητικού πόνου. Παρόλο αυτά, είναι χρήσιμα στον εντοπισμό βλάβης στο σωματοαισθητικό σύστημα και συγκεκριμένα στην διαπίστωση δυσλειτουργίας των Αδ νευρικών ινών (10). Άλλες εξετάσεις σε αυτήν την κατηγορία είναι το ηλεκτρομυογράφημα(Electromyography-EMG), όπου καταγράφεται η ηλεκτρική δραστηριότητα των μυών, το ηλεκτρονευρογράφημα ή μελέτη νευρικής αγωγιμότητας(Nerve Conduction Study-NCS), όπου καταγράφει την ηλεκτρική δραστηριότητα κατά μήκος των νευρών, και η μικρονευρογραφία(Microneurography-MCN) για την αισθητική λειτουργία.

5.3.Βιοψία Δέρματος

Αυτή η εξέταση αποτελεί το πιο ευαίσθητο εργαλείο για διάγνωση νευροπαθειών με απώλεια μικρών αμύελων νευρικών ινών (26).

5.4.Ποσοτική Δοκιμασία Αισθητικότητας

Αυτές οι δοκιμασίες χρησιμοποιούν σταθμισμένα μηχανικά και θερμικά ερεθίσματα για να εξετάσουν τα αλγαισθητικά και μη συστήματα στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και στην περιφέρεια.

5.5.Screening tools

Υπάρχουν διάφορα διαγνωστικά εργαλεία-ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου, όπως το Neuropathic Pain Questionnaire, το Pain Detect, το ID-pain, το DN4 και το Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs. Παρόλο αυτά, σε καμία περίπτωση δεν είναι ικανά να καθορίσουν μια διάγνωση χωρίς την φυσική εξέταση από τον θεράποντα ιατρό, διότι αποτυγχάνουν να εντοπίσουν το νευροπαθητικό πόνο σε 10-20% των ασθενών (27). Στην Ελλάδα χρησιμοποιούνται το Pain Detect και το DN4, τα οποία είναι σταθμισμένα στην ελληνική γλώσσα.

5.5.1.Ερωτηματολόγιο DN4

Αυτό το ερωτηματολόγιο (Εικόνα 2) σταθμίστηκε από τον Bouhassira και τους συνεργάτες του το 2005. Έχει ευαισθησία 83% και ειδικότητα 90% (28). Πραγματοποίησαν μια προοπτική μελέτη σε 160 ασθενείς οι οποίοι παρουσίαζαν πόνο σχετιζόμενο με νευρολογική ή σωματική βλάβη. Κάθε ασθενής εξετάστηκε από δύο ιατρούς και έπειτα έγινε σύγκριση μεταξύ αυτών των δύο ομάδων ως αναφορά την περιγραφή του πόνου από τους ασθενείς και τις αισθητηριακές δυσλειτουργίες. Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει 10 ερωτήσεις, εκ των οποίων οι 7 αφορούν συνέντευξη του ασθενούς και οι υπόλοιπες 3 αφορούν την κλινική εξέταση. Οι πρώτες 7 ερωτήσεις εξετάζουν αν ο ασθενής αισθάνεται κάψιμο, επώδυνη αίσθηση κρύου σαν να παγώνει, σαν ηλεκτρικό ρεύμα, μυρμήγκιασμα, βελονιές και τσιμπήματα, μούδιασμα, φαγούρα, και ο ασθενής απαντά με ναι/όχι. Στις υπόλοιπες 3 ερωτήσεις που λαμβάνουν χώρα κατά την κλινική εξέταση, ο ασθενής απαντά με ναι/όχι εάν αισθάνεται υπαισθησία αφής, υπαισθησία νύξης ή πόνο μετά από τρίψιμο. Κάθε θετική απάντηση βαθμολογείται με ένα βαθμό και κάθε αρνητική με μηδέν. Αν το άθροισμα των 10 συνολικών απαντήσεων είναι ίσο ή μεγαλύτερο από το 4, η διάγνωση είναι θετική για νευροπαθητικό πόνο.

Ερωτηματολόγιο DN4

Παρακαλούμε συμπληρώστε αυτό το ερωτηματολόγιο σημειώνοντας με X μία απάντηση για κάθε σημείο στις 4 παρακάτω ερωτήσεις:

ΣΥΝΕΤΕΥΞΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

01

ΕΡΩΤΗΣΗ 1:

Ο πόνος παρουσιάζει ένα ή περισσότερα από τα εξής χαρακτηριστικά:

- | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|
| 1. Κάψιμο | <input type="radio"/> ΝΑΙ | <input type="radio"/> ΟΧΙ |
| 2. Επώδυνη αίσθηση κρύου σαν να παγώνει | <input type="radio"/> ΝΑΙ | <input type="radio"/> ΟΧΙ |
| 3. Σαν ηλεκτρικό ρεύμα | <input type="radio"/> ΝΑΙ | <input type="radio"/> ΟΧΙ |

02

ΕΡΩΤΗΣΗ 2:

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

- | | | |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 4. Μυρμήγκιασμα | <input type="radio"/> ΝΑΙ | <input type="radio"/> ΟΧΙ |
| 5. Βελονιές και ταιπήματα | <input type="radio"/> ΝΑΙ | <input type="radio"/> ΟΧΙ |
| 6. Μούδιασμα | <input type="radio"/> ΝΑΙ | <input type="radio"/> ΟΧΙ |
| 7. Φαγούρα | <input type="radio"/> ΝΑΙ | <input type="radio"/> ΟΧΙ |

ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

03

ΕΡΩΤΗΣΗ 3:

Ο πόνος εντοπίζεται σε περιοχή στην οποία η εξέταση διαπιστώνει ένα ή περισσότερα από τα εξής χαρακτηριστικά:

- | | | |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|
| 8. Υπαισθησία αφής | <input type="radio"/> ΝΑΙ | <input type="radio"/> ΟΧΙ |
| 9. Υπαισθησία νύξης | <input type="radio"/> ΝΑΙ | <input type="radio"/> ΟΧΙ |

04

ΕΡΩΤΗΣΗ 4:

Ο πόνος προκαλείται ή εκτείνεται από:

- | | | |
|-----------------------|---------------------------|---------------------------|
| 10. Τρίψιμο ή χάιδεμα | <input type="radio"/> ΝΑΙ | <input type="radio"/> ΟΧΙ |
|-----------------------|---------------------------|---------------------------|

ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ: /10

Εικόνα 2. Ερωτηματολόγιο DN4.

5.5.2.Ερωτηματολόγιο Pain Detect

Αυτό το ερωτηματολόγιο (Εικόνα 3α και β) σταθμίστηκε από τον Freynhagen και την ομάδα του, το 2006. Πραγματοποίησαν μία προοπτική μελέτη σε 8.000 ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία, με σκοπό τον εντοπισμό του νευροπαθητικού στοιχείου. Έχει ευαισθησία 85% και ειδικότητα 80% (29). Αποτελείται από απλές ερωτήσεις οι οποίες συμπληρώνονται από τον ίδιο τον ασθενή. Πιο συγκεκριμένα, ο ασθενής καλείται να αξιολογήσει τον πόνο του από το 0-10 σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους για εκείνη τη στιγμή αλλά και στο παρελθόν, την κύρια περιοχή του πόνου, καθώς και κάποια άλλα χαρακτηριστικά. Οι υπόλοιπες ερωτήσεις αφορούν κυρίως την αίσθηση που νιώθει εκείνος όπως για παράδειγμα σαν ηλεκτρισμός, σαν τσίμπημα, σαν μυρμηγκιασμα ή ελέγχει την επίδραση κάποιων παραγόντων στον πόνο, όπως το κρύο και το ζεστό. Σε αυτές τις ερωτήσεις, ο ασθενής οφείλει να επιλέξει μια απάντηση από τις εξής: “καθόλου”, “σχεδόν καθόλου”, “ελαφρώς”, “μέτρια”, “πολύ”, ή “πάρα πολύ”. Εάν το αποτέλεσμα είναι ίσο ή μεγαλύτερο του 19, είναι πιθανή η ύπαρξη νευροπαθητικού πόνου, εάν κυμαίνεται μεταξύ 12 και 19, το αποτέλεσμα είναι αβέβαιο, και εάν το αποτέλεσμα είναι κάτω από 12, τότε δεν είναι πιθανή η ύπαρξη νευροπαθητικού πόνου.

Ημερομηνία: _____ Ασθενής: Επίθετο: _____ Όνομα: _____

Πώς θα αξιολογούσατε τον πόνο σας **τώρα**, αυτή τη στιγμή;

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
καθόλου										μέγιστος

Πόσο δυνατός ήταν ο χειρότερος πόνος σας τις τελευταίες 4 εβδομάδες;

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
καθόλου										μέγιστος

Πόσο δυνατός ήταν ο πόνος **κατά μέσο όρο** τις τελευταίες 4 εβδομάδες;

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
καθόλου										μέγιστος

Σημειώστε την εικόνα που περιγράφει καλύτερα τον χαρακτήρα του πόνου σας:

	Επίμονος πόνος με ελαφρές διακυμάνσεις	<input type="checkbox"/>
	Επίμονος πόνος με κρίσεις πόνου	<input type="checkbox"/>
	Κρίσεις πόνου χωρίς πόνο στα μεσοδιαστήματα	<input type="checkbox"/>
	Συχνές κρίσεις πόνου με πόνο και στα μεσοδιαστήματα	<input type="checkbox"/>

Προσδιορίστε την κύρια περιοχή πόνου

Ο πόνος σας εξαπλώνεται και σε άλλες περιοχές του σώματός σας; ναι όχι

Αν ναι, σχεδιάστε ένα βέλος που να δείχνει την κατεύθυνση προς την οποία εξαπλώνεται ο πόνος.

Υποφέρετε από αίσθηση «καψίματος» (π.χ. όπως από τσουκνίδες) στην περιοχή που σημειώσατε;

καθόλου <input type="checkbox"/>	σχεδόν καθόλου <input type="checkbox"/>	ελαφρώς <input type="checkbox"/>	μέτρια <input type="checkbox"/>	πολύ <input type="checkbox"/>	πάρα πολύ <input type="checkbox"/>
----------------------------------	---	----------------------------------	---------------------------------	-------------------------------	------------------------------------

Αισθάνεστε μυρμήγκιασμα ή τσιμπήματα στην περιοχή που πονάτε (σαν να περπατάνε μυρμήγκια ή σαν μυρμήγκιασμα από ηλεκτρικό ρεύμα);

καθόλου <input type="checkbox"/>	σχεδόν καθόλου <input type="checkbox"/>	ελαφρώς <input type="checkbox"/>	μέτρια <input type="checkbox"/>	πολύ <input type="checkbox"/>	πάρα πολύ <input type="checkbox"/>
----------------------------------	---	----------------------------------	---------------------------------	-------------------------------	------------------------------------

Η ελαφριά επαφή (ρουχισμός, σκεπάσματα) σε αυτή την περιοχή σας προκαλεί πόνο;

καθόλου <input type="checkbox"/>	σχεδόν καθόλου <input type="checkbox"/>	ελαφρώς <input type="checkbox"/>	μέτρια <input type="checkbox"/>	πολύ <input type="checkbox"/>	πάρα πολύ <input type="checkbox"/>
----------------------------------	---	----------------------------------	---------------------------------	-------------------------------	------------------------------------

Παθαίνετε ξαφνικές κρίσεις πόνου στην περιοχή που πονάτε σαν να σας χτυπάει ρεύμα;

καθόλου <input type="checkbox"/>	σχεδόν καθόλου <input type="checkbox"/>	ελαφρώς <input type="checkbox"/>	μέτρια <input type="checkbox"/>	πολύ <input type="checkbox"/>	πάρα πολύ <input type="checkbox"/>
----------------------------------	---	----------------------------------	---------------------------------	-------------------------------	------------------------------------

Το κρύο ή η ζέση (π.χ. όταν κάνετε μπάνιο) σας προκαλεί περιστασιακά πόνο σε αυτή την περιοχή;

καθόλου <input type="checkbox"/>	σχεδόν καθόλου <input type="checkbox"/>	ελαφρώς <input type="checkbox"/>	μέτρια <input type="checkbox"/>	πολύ <input type="checkbox"/>	πάρα πολύ <input type="checkbox"/>
----------------------------------	---	----------------------------------	---------------------------------	-------------------------------	------------------------------------

Υποφέρετε από μούδιασμα στην περιοχή που σημειώσατε;

καθόλου <input type="checkbox"/>	σχεδόν καθόλου <input type="checkbox"/>	ελαφρώς <input type="checkbox"/>	μέτρια <input type="checkbox"/>	πολύ <input type="checkbox"/>	πάρα πολύ <input type="checkbox"/>
----------------------------------	---	----------------------------------	---------------------------------	-------------------------------	------------------------------------

Αν σας πιάσουν ελαφρά σε αυτή την περιοχή π.χ. με το δάχτυλο, προκαλείται πόνος;

καθόλου <input type="checkbox"/>	σχεδόν καθόλου <input type="checkbox"/>	ελαφρώς <input type="checkbox"/>	μέτρια <input type="checkbox"/>	πολύ <input type="checkbox"/>	πάρα πολύ <input type="checkbox"/>
----------------------------------	---	----------------------------------	---------------------------------	-------------------------------	------------------------------------

(Να συμπληρωθεί από τον γιατρό)

καθόλου	σχεδόν καθόλου	ελαφρώς	μέτρια	πολύ	πάρα πολύ
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
x 0 = 0	x 1 = <input type="checkbox"/>	x 2 = <input type="checkbox"/>	x 3 = <input type="checkbox"/>	x 4 = <input type="checkbox"/>	x 5 = <input type="checkbox"/>

Συνολικό αποτέλεσμα στα 35

Εικόνα 3α. Ερωτηματολόγιο Pain Detect.

painDETECT
Βαθμολόγηση ερωτηματολογίου πόνου

Ημερομηνία: Ασθενής: Επίθετο: Όνομα:

Μεταφέρετε εδώ το συνολικό αποτέλεσμα του ερωτηματολογίου πόνου:

Συνολικό αποτέλεσμα

Προσθέστε τους παρακάτω αριθμούς, ανάλογα με τον τυπικό χαρακτήρα του πόνου και την εξάπλωση που σημειώσατε. Στη συνέχεια, αθροίστε το τελικό αποτέλεσμα:

	Επίμονος πόνος με ελαφρές διακυμάνσεις	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text" value="0"/>	
	Επίμονος πόνος με κρίσεις πόνου	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text" value="-1"/>	αν σημειώσατε αυτό ή
	Κρίσεις πόνου χωρίς πόνο στα μεσοδιαστήματα	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text" value="+1"/>	αν σημειώσατε αυτό ή
	Συχνές κρίσεις πόνου με πόνο και στα μεσοδιαστήματα	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text" value="+1"/>	αν σημειώσατε αυτό
	Εξάπλωση πόνου;	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text" value="+2"/>	αν ναι

Τελικό αποτέλεσμα

Αποτέλεσμα ελέγχου

για την ύπαρξη παράγοντα νευροπαθητικού πόνου

αρνητικό	ασαφές	θετικό
----------	--------	--------

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38

Δεν είναι πιθανή η ύπαρξη παράγοντα νευροπαθητικού πόνου (< 15%)	Το αποτέλεσμα είναι αβέβαιο, ωστόσο είναι πιθανή η ύπαρξη παράγοντα νευροπαθητικού πόνου	Είναι πιθανή η ύπαρξη παράγοντα νευροπαθητικού πόνου (> 90%)
--	--	--

Το έντυπο αυτό δεν υποκαθιστά την ιατρική διάγνωση.
Χρησιμοποιείται για να ελεγχθεί η ύπαρξη παράγοντα νευροπαθητικού πόνου.




R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920

Εικόνα 3β. Ερωτηματολόγιο Pain Detect.

5.6.Κατηγοριοποίηση Νευροπαθητικού Πόνου

Το 2007, προτάθηκε ένα σύστημα διαβάθμισης του νευροπαθητικού πόνου από τον Treede και την ομάδα του (30). Αυτό το σύστημα λαμβάνει υπόψιν τέσσερα κριτήρια, την κατανομή του πόνου, το ιστορικό, αισθητηριακές ενδείξεις και ένα διαγνωστικό τεστ που επιβεβαιώνει τη βλάβη στο νευρικό σύστημα (8). Με αυτόν το τρόπο ο πόνος χαρακτηρίζεται οριστικός, δυνητικός ή πιθανός. Για να χαρακτηριστεί ο πόνος οριστικός, πρέπει να υπάρχουν αντικειμενικά ευρήματα τα οποία επιβεβαιώνουν τη βλάβη στο σωματοαισθητικό σύστημα. Για να χαρακτηριστεί ο πόνος δυνητικός, πρέπει να υπάρχουν ευρήματα νευροπαθητικού πόνου από το ιστορικό, τα οποία είναι συμβατά με την παρουσία μιας νευρολογικής βλάβης και με την νευροανατομική εντόπιση του πόνου. Για να χαρακτηριστεί ο πόνος πιθανός, θα πρέπει να διαθέτει όλα τα χαρακτηριστικά του “δυνητικού” και επιπρόσθετα να παρουσιάζονται από την φυσική εξέταση αισθητηριακά ελλείματα και/ή υπεραλγησία/αλλοδυνία στην ίδια νευροανατομική περιοχή (8).

5.7.Συνοδά Συμπτώματα

Άλλες σημαντικές καταστάσεις που συνυπάρχουν με το νευροπαθητικό πόνο είναι η δυσκολία στον ύπνο (60-70%), η αίσθηση χρόνιας κόπωσης (50-60%), η δυσκολία συγκέντρωσης (30-40%), η μειωμένη όρεξη (10-20%), το άγχος (20-40%) και η κατάθλιψη (30-40%) (22).

6.ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η διαχείριση και η επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας σε έναν ασθενή με νευροπαθητικό πόνο αποτελεί τεράστια πρόκληση. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο πόνος δεν αντιμετωπίζεται με ήπια αναλγητικά. Αυτή η δυσκολία είναι αποτέλεσμα της μεγάλης ετερογένειας των μηχανισμών που εμπλέκονται, αλλά και της συνύπαρξης ψυχολογικών παραγόντων. Για αυτό το λόγο, η θεραπεία στοχεύει στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και όχι της νόσου. Αξίζει να θυμόμαστε πως ο νευροπαθητικός πόνος αποτελεί σύμπτωμα και όχι διάγνωση. Ακόμα και στον ίδιο ασθενή, μπορεί με την πάροδο του χρόνου να τροποποιούνται οι μηχανισμοί πόνου και επομένως και τα συμπτώματα. Επομένως η θεραπεία δεν είναι σταθερή και πρέπει να προσαρμόζεται στις εκάστοτε προκλήσεις. Γενικά, η μείωση του πόνου κατά 30%, θεωρείται κλινικά σημαντική και βελτιώνει την ποιότητα ζωής του ασθενούς (31).

Πριν καταλήξουμε στο θεραπευτικό πλάνο, είναι σημαντικό να λάβουμε υπόψιν τα παρακάτω. Ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπίζεται σαν σύνολο και όχι σαν μονοδιάστατη διάγνωση. Η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή πρέπει να βασίζεται στο λεπτομερές ιστορικό, στην εκτενή φυσική εξέταση και σε εργαστηριακές εξετάσεις. Ειδικά για το ιστορικό, έχει σημασία να

ακούσουμε τον ασθενή καθώς εκείνος θα μας καθοδηγήσει στα σωστά συμπεράσματα. Ακόμα και οι ανάγκες του θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψιν, όπως επίσης και η στήριξη του οικογενειακού περιβάλλοντος, κάτι που αποτελεί πολύτιμο παράγοντα στην θεραπεία. Οφείλουμε να αντιμετωπίζουμε με προσοχή τις ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες είναι συχνό φαινόμενο σε αυτές τις αγωγές. Τέλος, η συχνή επανεκτίμηση της θεραπευτικής αγωγής, σχετικά με το φάρμακο, την δοσολογία, την χρονική διάρκεια, είναι απαραίτητη για την ασφάλεια του ασθενούς.

6.1.Στόχος Αγωγής

Η βάση της θεραπευτικής αντιμετώπισης σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο ξεκινά με συντηρητικές φαρμακευτικές σειρές και εναλλακτικές θεραπείες και εφόσον αυτά δεν έχουν κάποιο αποτέλεσμα, γίνεται μετάβαση σε πιο ισχυρά σχήματα. Εάν παρουσιαστούν ανεπιθύμητες ενέργειες ή η θεραπεία δεν έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα, δηλαδή δεν ανακουφίζει τον ασθενή από τον πόνο, τότε γίνεται μετάβαση σε θεραπεία δεύτερης γραμμής. Με την ίδια λογική υπάρχει θεραπεία τρίτης και τέταρτης γραμμής. Σύμφωνα με τον θεραπευτικό αλγόριθμο για το νευροπαθητικό πόνο, στις φαρμακευτικές αγωγές πρώτης γραμμής ανήκουν από τα αντικαταθλιπτικά κυρίως τα τρικυκλικά-TCA's, όπως η αμιτριπτυλίνη και τα SNRI's όπως η ντουλοξετίνη και η βενλαφαξίνη.(32) Στην ίδια γραμμή θεραπείας ανήκουν και τα αντιεπιληπτικά, κυρίως με τις ουσίες πρεγκαμπαλίνη και γκαμπαπεντίνη. Στην δεύτερη γραμμή θεραπείας ανήκουν κάποια τοπικά αναλγητικά όπως τα επιθέματα λιδοκαΐνης και τα έμπλαστρα καψαϊκίνης. Επιπλέον χρησιμοποιούνται ήπια οπιοειδή, όπως η τραμαδόλη. Στην τρίτη γραμμή θεραπείας επιλέγονται συνδυασμοί με αντικαταθλιπτικά και αντιεπιληπτικά, πιο ισχυρά οπιοειδή όπως η μορφίνη και η οξυκωδόνη και έγχυση αλλαντικής τοξίνης. Τέλος, στην τέταρτη γραμμή θεραπείας είναι πιθανό να χρησιμοποιηθεί μεξιλετίνη, ανταγωνιστές NMDA και τοπική κλονιδίνη, με περιορισμό όμως σε συγκεκριμένες περιπτώσεις και όχι στην πλειοψηφία τους.

6.2.Αντικαταθλιπτικά

Αρχικά είναι σημαντικό ο ασθενής να κατανοήσει πως αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται κυρίως ως αναλγητικά και όχι για ψυχιατρικές διαταραχές(33). Βελτιώνουν την ποιότητα ύπνου και συνδυαστικά βοηθούν στο άγχος και την κατάθλιψη, εφόσον αυτή υπάρχει.

6.2.1.Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά σε πολλές διαφορετικές καταστάσεις νευροπαθητικού πόνου, καθώς και σε καρκινικό νευροπαθητικό πόνο(34). Η αναλγητική επίδραση τους οφείλεται στην αναστολή της επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης στο μετασυναπτικό τμήμα και δευτερογενώς στην μερική αναστολή των διαύλων

νατρίου. Αυτά έχουν ως αποτέλεσμα τον περιορισμό των ερεθισμάτων που αποστέλλονται από το Νωτιαίο Μυελό στον εγκέφαλο(11). Παρόλο αυτά, έχουν συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ορθοστατική υπόταση, ζάλη, ξηροστομία, διαταραχές αγωγιμότητας, κατακράτηση ούρων και σύγχυση. Λόγω των καρδιαγγειακών παρενεργειών και των αντιχολινεργικών επιδράσεων, αυτά τα φάρμακα αποφεύγονται να χορηγούνται σε ηλικιωμένα άτομα ή σε άτομα με ισχαιμία του μυοκαρδίου(13).

6.2.2.SNRI's

Οι επιλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης (Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors-SNRI's) είναι νεότερα φάρμακα και προκαλούν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Είναι πιο ανεκτά από τους ασθενείς και οι παρενέργειες τείνουν να εξαφανίζονται μετά από ένα διάστημα. Οι πιο συχνές παρενέργειες είναι κυρίως η ναυτία και επιπλέον υπνηλία, ζάλη, ανορεξία, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα και σεξουαλική δυσλειτουργία(35). Αυτά τα φάρμακα έχουν αποδειχτεί ιδιαίτερα αποτελεσματικά κυρίως σε Επώδυνη Διαβητική Νευροπάθεια και επίσης ανακουφίζουν μυοσκελετικό πόνο σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού σε πρώιμο στάδιο(13). Ειδικά η ντουλοξετίνη δεν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και η βενλαφαξίνη χορηγείται σε μειωμένη δόση σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια(36). Τέλος, δεν χορηγείται με φάρμακα που ενισχύουν την δράση της σεροτονίνης, όπως κάποια οπιοειδή, καθώς αυτό ενδεχομένως να έχει σαν αποτέλεσμα το σύνδρομο σεροτονίνης. Σε αυτό το σύνδρομο παρατηρείται σύγχυση, υπέρταση, ταχυκαρδία, συμπτώματα μανίας, τρόμος, αταξία και μπορεί να επέλθει ακόμα και θάνατος(22).

6.3.Αντιεπιληπτικά

Η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη προκαλούν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και για αυτόν το λόγο έχουν αντικαταστήσει την καρβαμαζεπίνη και το βαλπροϊκό οξύ. Η αναλγητική τους δράση σχετίζεται με μείωση της κεντρικής ευαισθητοποίησης μέσα από τη δέσμευση τους με την υπομονάδα α2δ1 των διαύλων ασβεστίου(37). Τα αντιεπιληπτικά δρουν μπλοκάροντας την είσοδο ασβεστίου στην προσυναπτική περιοχή με αποτέλεσμα τη μη απελευθέρωση γλουταμικού οξέος και μείωση της διάδοσης των ερεθισμάτων πόνου μετασυναπτικά(38). Έχουν βρεθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικά στην μεθερπητική νευραλγία και στην περιφερική διαβητική νευροπάθεια(39). Χαρακτηρίζονται για την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα, τις ήπιες και ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες και για αυτό αποτελούν την πρώτη επιλογή στα αντιεπιληπτικά. Μάλιστα η πρεγκαμπαλίνη ανήκε στα φάρμακα με τις περισσότερες πωλήσεις παγκοσμίως το 2017(40). Μειώνουν το άγχος και τις διαταραχές ύπνου άμεσα (εντός 2 εβδομάδων) ενώ οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι το περιφερικό οίδημα, η ναυτία, ο ίλιγγος, η εξασθένηση, η

υπνηλία και η ξηροστομία(36). Ο συνδυασμός της γκαμπαπεντίνης και της πρεγκαμπαλίνης με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή οπιοειδή σε χαμηλές δόσεις δίνει καλά αποτελέσματα σε σχέση με τη μονοθεραπεία στον περιφερικό νευροπαθητικό πόνο(10).

6.4.Τοπικά Αναλγητικά

6.4.1.Λιδοκαΐνη

Η λιδοκαΐνη δρα μπλοκάροντας τους διαύλους νατρίου και μειώνοντας τις έκτοπες διεγέρσεις στα περιφερικά νεύρα. Έχει φανεί αποτελεσματική κυρίως στην μεθερπητική νευραλγία αλλά το θεραπευτικό της όφελος είναι μέτριο σε σύγκριση με εικονικά φάρμακα-placebo(41). Χορηγείται είτε σε επιθέματα 5% , είτε σε τζελ 5%. Αυτά τα διαδερμικά επιθέματα προσκολλώνται απευθείας στην περιοχή του πόνου ανά 12ωρο(22). Σε αυτό το 12ωρο, ο μέγιστος αριθμός επιθεμάτων που επιτρέπεται είναι 3 και για να έχει αποτέλεσμα η θεραπεία απαιτούνται τουλάχιστον 3 εβδομάδες(11). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες και αυτές αφορούν το δέρμα τοπικά, όπως ένα εξάνθημα. Παρόλο που υπάρχει ελάχιστη απορρόφηση, δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας I από του στόματος(36).

6.4.2.Καψαϊκίνη

Η καψαϊκίνη είναι εκχύλισμα καυτερού πιπεριού και ενώ ο μηχανισμός δράσης της στην θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου δεν είναι πλήρως κατανοητός, έχει αποδειχθεί πως προκαλεί απευαισθητοποίηση στους διαύλους TRPV1 (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V member 1), οι οποίοι βρίσκονται στην επιφανειακή στιβάδα του δέρματος(42). Τα επιθέματα καψαϊκίνης 8% έχουν βρεθεί αποτελεσματικά στην μεθερπητική νευραλγία και σε επώδυνη νευροπάθεια που οφείλεται στον ιό HIV(11). Πριν την εφαρμογή, ίσως χρησιμοποιηθεί κάποιο τοπικό αναισθητικό διότι η καψαϊκίνη προκαλεί αίσθημα καύσου. Σε γενικές γραμμές είναι ανεκτό και ασφαλές, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μόνο τοπικές δηλαδή ερύθημα και αίσθημα καύσου. Έρευνες υποστηρίζουν πως η εφαρμογή των επιθεμάτων σε επώδυνη πολυνευροπάθεια και μεθερπητική νευραλγία είναι ικανή να ανακουφίσει τον πόνο για τουλάχιστον 12 εβδομάδες(43). Παρόλο αυτά η μακροχρόνια χρήση τους διερευνάται ακόμα, καθώς υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με την αναγέννηση και την απώλεια των νευρικών ιών στην επιφανειακή στιβάδα του δέρματος, κάτι που προβληματίζει άμεσα σε μία προοδευτική νευροπάθεια(44).

6.5.Οπιοειδή

Τα οπιοειδή συνήθως δεν αποτελούν πρώτη επιλογή στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, λόγω παρενεργειών και κινδύνου εθισμού. Χορηγούνται μόνο όταν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στις προηγούμενες θεραπείες.

6.5.1.Τραμαδόλη

Η τραμαδόλη είναι ένα ήπιο οπιοειδές. Έχει τριπλή δράση καθώς είναι κεντρικός διεγέρτης των μ-υποδοχέων και ταυτόχρονα διεγείρει την παραγωγή της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης. Παρουσίασε θετικά αποτελέσματα στον περιφερικό νευροπαθητικό πόνο, όπως η περιφερική διαβητική νευροπάθεια, αλλά η αποτελεσματικότητά της στον κεντρικό νευροπαθητικό πόνο παραμένει υπό αμφισβήτηση(45). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκαλέσει είναι ορθοστατική υπόταση, ναυτία, ζάλη, δυσκοιλιότητα και υπνηλία(11). Μπορεί να συνδυαστεί με άλλα οπιοειδή και αντιεπιληπτικά, όμως η συγχορήγηση με αντικαταθλιπτικά απαιτεί προσοχή. Η χορήγηση της τραμαδόλης προϋποθέτει εγκράτεια καθώς ο κίνδυνος της κατάχρησης και του εθισμού είναι μεγάλος. Επιπλέον ειδικά στους ηλικιωμένους μπορεί να προκαλέσει σύγχυση και υπνηλία(44).

6.5.2.Ισχυρά Οπιοειδή

Αυτά τα φάρμακα περιλαμβάνουν την μορφίνη, την οξυκωδόνη, την κωδεΐνη και τη φαιντανύλη και χρησιμοποιούνται συχνά στον οξύ νευροπαθητικό πόνο και στον καρκινικό νευροπαθητικό πόνο. Τα ισχυρά οπιοειδή αποτελούν επιλογή τρίτης γραμμής θεραπείας καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι ανησυχίες για την μακροχρόνια χρήση τους, όπως η κατάχρηση, οι ανοσολογικές αλλαγές και ο υπογοναδισμός, περιορίζουν τη χρήση τους(46). Είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ποιοι ασθενείς θα επωφεληθούν από την μακροχρόνια θεραπεία με οπιοειδή και για ποιους ο κίνδυνος αυτής της θεραπείας θα υπερτερήσει του πιθανού οφέλους(11). Σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες, η χορήγηση αυτών των φαρμάκων ξεκινά με την χαμηλότερη δυνατή δόση και ο ασθενής πρέπει να επανεξετάζεται κάθε 4 εβδομάδες(47).

6.6.Άλλα Φάρμακα

Οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων, η μεξιλετίνη και η τοπική κλονιδίνη χορηγούνται σε πολύ συγκεκριμένες περιπτώσεις και όχι συχνά λόγω των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών τους.

6.7.Επεμβατικές Θεραπείες

Η αλλαντική τοξίνη, μια ισχυρή νευροτοξίνη, χρησιμοποιείται συχνά για την θεραπεία τοπικής μυϊκής υπερδραστηριότητας, με το αποτέλεσμα να διαρκεί τουλάχιστον για 3 μήνες μετά την έγχυση(48).

Η επισκληρίδιος έγχυση, σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ένωση πόνου, αποτελεί μόνο σύσταση, καθώς η αποτελεσματικότητά της είναι για την ώρα απλώς ικανοποιητική. Προτείνεται σε περιπτώσεις όπου ο πόνος επιμένει και αυτό για αποφυγή επεμβατικών μεθόδων(39).

Τα νευρικά μπλοκ συμπαθητικού αποκλεισμού είναι ενέσεις που προκαλούν αναισθησία ή απώλεια αίσθησης με στόχο την πρόληψη ή τον έλεγχο του πόνου. Ανακουφίζουν τον πόνο για 1-3 μήνες σε περιφερικό νευροπαθητικό πόνο που σχετίζεται με τραύμα ή συμπιεστικά φαινόμενα(49). Δεν υπάρχουν ενδείξεις για μακροχρόνια οφέλη, καθώς οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί είναι μικρής διάρκειας και τα αποδεικτικά στοιχεία δεν είναι αρκετά για να επιβεβαιώσουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους(50).

Η νευροδιέγερση των προσαγωγών ιών προς το Νωτιαίο Μυελό έχει βρεθεί πως ανακουφίζει τον πόνο σε χρόνιες καταστάσεις νευροπαθητικού πόνου, όπως στην μεθερπητική και ινιακή νευραλγία(51).

6.8.Φυσικοθεραπεία

Η φυσικοθεραπεία και η άσκηση έχουν βρεθεί αποτελεσματικές στην θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου. Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα, καθώς οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι τώρα είναι λίγες. Παρόλο αυτά, οι φυσικοθεραπείες είναι ασφαλείς, μειώνουν τον πόνο, αυξάνουν την λειτουργικότητα και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής αυτών των ανθρώπων. Πολλές φορές οι ασθενείς αισθάνονται φόβο για την κίνηση, κυρίως λόγω των αισθητηριακών ελλειμμάτων που υπάρχουν. Για αυτό χρησιμοποιείται συχνά η θεραπεία στο νερό καθώς η κίνηση σε αυτό το περιβάλλον είναι πιο εύκολη και η ζεστή θερμοκρασία του νερού μειώνει επιπλέον τον πόνο(11).

6.9.Βελονισμός

Ο βελονισμός χρησιμοποιείται αρκετά συχνά στην θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου. Όμως λόγω της μεγάλης ποικιλίας των τεχνικών που εφαρμόζονται, δεν υπάρχει ένα σαφές συμπέρασμα για την αποτελεσματικότητά του. Σίγουρα είναι ωφέλιμος, αλλά υπάρχουν ερωτήματα σχετικά με την διάρκεια του αποτελέσματος και κατά πόσο αναπτύσσεται ανοχή του οργανισμού απέναντι σε αυτόν(52).

6.10.Ψυχοθεραπεία

Η ψυχολογία και ο πόνος είναι δυο στοιχεία άμεσα συνδεδεμένα και αμοιβαία επηρεασμένα. Ειδικά οι ασθενείς με χρόνιο πόνο, με δυσκολίες στην καθημερινότητα και αδιαμφισβήτητα επηρεασμένη ποιότητα ζωής, οφελούνται όταν συμβουλευόμαστε έναν ειδικό ψυχολόγο. Με μια καλή συνεργασία, κατανοούν καλύτερα την κατάσταση της υγείας τους και τηρούν το πλάνο θεραπείας που τους προτείνεται.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7.ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι η αναδρομική μελέτη περιστατικών με νευροπαθητικό πόνο και η επιμέρους σύγκριση ασθενών με κακοήθεια και μη κακοήθεια, ως προς τα αίτια, την αγωγή και την έκβαση. Ερευνητικά ερωτήματα που προσπαθεί η παρούσα μελέτη να απαντήσει είναι:

1. Ποια είναι τα χαρακτηριστικά του πόνου και με ποιον τρόπο αυτά διαφέρουν σε ασθενείς με κακοήθεια ή χωρίς;
2. Με ποιόν τρόπο/φαρμακευτική αγωγή αντιμετωπίζονται;
3. Ποια είναι η τελική τους έκβαση;
4. Ο νευροπαθητικός πόνος αντιμετωπίζεται πιο δύσκολα σε κακοήθειες σε σχέση με μη κακοήθειες;

8.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Το είδος της έρευνας που πραγματοποιήθηκε είναι αναδρομική μονοκεντρική μελέτη. Η μελέτη έλαβε χώρα στο Ιατρείο Πόνου της Αναισθησιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (Π.Α.Γ.Ν.Η.). Τα δεδομένα ανευρέθησαν από τους ιατρικούς φακέλους ασθενών με νευροπαθητικό πόνο που επισκέφθηκαν και αντιμετωπίστηκαν στο Εξωτερικό Ιατρείου Πόνου της Αναισθησιολογικής Κλινικής του ΠαΓΝΗ.

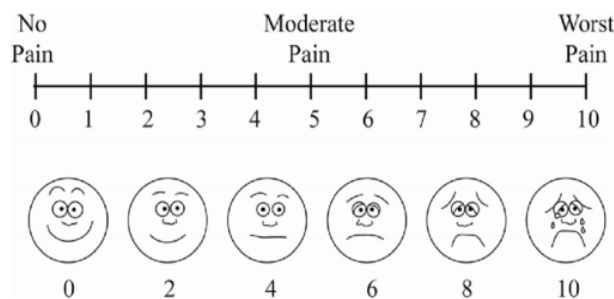
Τα δεδομένα που καταγράφηκαν είναι ανώνυμα και κωδικοποιημένα και σε τυχόν δημοσιεύσεις δεν θα αναφερθούν προσωπικά δεδομένα. Για τη συλλογή δεδομένων έγινε μελέτη των ιατρικών φακέλων των ασθενών. Κάθε ασθενής διαθέτει μια έντυπη φόρμα καταγραφής στο Ιατρείο Πόνου, η οποία παρείχε τις πληροφορίες που απαιτούνταν για την μελέτη. Η καταγραφή πραγματοποιήθηκε σε βάση συλλογής δεδομένων και η φόρμα περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Φύλο/Ηλικία ασθενούς
- Ομάδα μελέτης (κακοήθεια/ μη κακοήθεια)
- Κύριο σύμπτωμα-συνοδά συμπτώματα
- Διάγνωση/Διάρκεια νόσου
- Ιστορικό/Θεραπεία νόσου
- Αλλεργία σε φάρμακα
- Περιγραφή πόνου (είδος, θέση-ακτινοβολία, ποιότητα, διάρκεια-ένταση, επιδείνωση, ύφεση, ύπνος)
- Ανικανότητα (εργασία, ψυχολογική κατάσταση)
- Θεραπείες του πόνου (προηγούμενες και πρόσφατες), χρονική διάρκεια, αποτέλεσμα
- Αντικειμενική εξέταση
- Πλάνο θεραπείας
- Πορεία νόσου
- Έκβαση

Σχετικά με τις πληροφορίες της φόρμας, ακολουθούν διευκρινήσεις.

- Ως κύριο σύμπτωμα μπορούσε να χαρακτηριστεί η αλλοδυνία, η υπεραλγησία, η παραισθησία, η δυσαισθησία, το καύσος ή άλλο.
- Η ύπαρξη κακοήθειας είτε με συμπαγείς όγκους, είτε με κακοήθη αιματολογικά νοσήματα, καταχωρήθηκε θετικά ως 'ναι', ενώ η απουσία αυτών ως 'όχι'.
- Σχετικά με το ατομικό ιστορικό, οι συννοσηρότητες που καταγράφηκαν ήταν η αρτηριακή υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι παθήσεις θυρεοειδή, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η υπερχοληστερολαιμία, η κολπική μαρμαρυγή ή κάτι άλλο.

- Η θέση του πόνου ταξινομήθηκε στις ακόλουθες περιοχές του σώματος: κεφάλι-πρόσωπο, αυχενική περιοχή, ωμική ζώνη-άνω άκρα, θωρακική περιοχή, κοιλιακή χώρα, οσφυϊκή μοίρα-ιερό-κόκκυγας, πύελος, και κάτω άκρα.
- Η ποιότητα του πόνου μπορούσε να χαρακτηριστεί ως σουβλιά, μαχαιριά, ηλεκτρισμό, μυρμήδιασμα, κάψιμο, ξυραφάκια ή ως μεταβαλλόμενη όταν δεν παρουσίαζε μόνο ένα χαρακτηριστικό.
- Η διάρκεια του πόνου μέσα σε ένα 24ωρο χωρίστηκε σε τρεις κατηγορίες, με την πρώτη να αναφέρεται στο διάστημα 1-6 ώρες, την δεύτερη στο διάστημα 6-12 ώρες και την τελευταία στο διάστημα 12-24 ώρες.
- Η χρονική εντόπιση του πόνου αναφέρεται στο διάστημα του 24ώρου όπου ο πόνος είναι πιο έντονος κι επομένως μπορεί να ανήκει στη μέρα, στη νύκτα ή πάντα.
- Σχετικά με το είδος του πόνου μπορεί να χαρακτηριστεί νευροπαθητικός ή μικτός. Ο μικτός πόνος περιγράφει την κατάσταση στην οποία ο νευροπαθητικός πόνος συνυπάρχει με τον αλγαισθητικό.
- Η ένταση του πόνου καταγράφηκε σύμφωνα με την Οπτική Αναλογική Κλίμακα Πόνου(Visual Analog Scale-VAS), που έχει αναφερθεί και προηγουμένως.



Εικόνα 2. Οπτική Αναλογική Κλίμακα Πόνου-VAS(53).

- Οι παράγοντες επιδείνωσης που καταγράφηκαν ήταν το κρύο, το ζεστό, η κίνηση, κάποιος άλλος παράγοντας, ή κανένας. Σχετικά με το κρύο και το ζεστό, αυτά αφορούν επιθέματα. Η κίνηση αναφέρεται σε κίνηση του μέλους-περιοχής που πάσχει.
- Οι παράγοντες ύφεσης που καταγράφηκαν ήταν το κρύο, το ζεστό, η ανάπαυση, τα παυσίπονα, κάποιος άλλος παράγοντας, ή κανένας. Η ανάπαυση αφορά κυρίως την ακινησία του μέλους-περιοχής που πάσχει.
- Σχετικά με τον ύπνο, αυτός ταξινομείται στις εξής κατηγορίες: την αφύπνιση, την αδυναμία να κοιμηθεί ο ασθενής, όταν ο ύπνος δεν επηρεάζεται, και τέλος όταν ο ασθενής καταφέρνει να κοιμηθεί μόνο με κάποια φαρμακευτική ουσία.

- Τα συνοδά συμπτώματα που καταγράφηκαν ήταν η δυσκολία στον ύπνο, η αίσθηση χρόνιας κόπωσης, η υπνηλία, η δυσκολία συγκέντρωσης, το άγχος, η κατάθλιψη, η μειωμένη όρεξη ή ο συνδυασμός πολλών συμπτωμάτων μαζί.
- Σχετικά με την εργασία του ασθενούς αυτή κατηγοριοποιήθηκε στις εξής επιλογές: αν εργάζεται κανονικά, αν δεν είναι ικανός να εργασθεί λόγω ασθενείας, ή αν δεν εργάζεται για άλλους λόγους π.χ. λόγω συνταξιοδότησης.
- Η ψυχολογική κατάσταση των ασθενών, λόγω των ποικίλων και υποκειμενικών χαρακτηρισμών, ταξινομήθηκε σε τρεις καταστάσεις, την καλή, την μέτρια και την κακή.
- Σχετικά με τις φαρμακευτικές αγωγές, έγινε καταγραφή της κατηγορίας φαρμάκων που χορηγήθηκαν, το χρονικό διάστημα της αγωγής και το αποτέλεσμα που σημειώθηκε σύμφωνα με την μεταβολή στην κλίμακα VAS. Σε ασθενείς που χρειάστηκαν τροποποίηση της αγωγής, καταγράφηκε εκ νέου η 2^η φαρμακευτική αγωγή που δόθηκε και ποιο ήταν το αποτέλεσμα της. Κάθε θεραπεία χαρακτηρίστηκε είτε σαν ικανοποιητική, είτε σαν ανάγκη για step down, είτε σαν ανάγκη για step up.

8.1 Ηθική και δεοντολογία της μελέτης

Λήφθηκε έγκριση με αριθμό πρωτοκόλλου 13440/7-9-2020 από το Επιστημονικό και Διοικητικό Συμβούλιο του ΠαΓΝΗ, καθώς και από την διευθύντρια της Ανααισθησιολογικής Κλινικής. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τους ιατρικούς φακέλους ήταν ανώνυμα και κωδικοποιημένα και σε τυχόν δημοσιεύσεις δεν θα αναφερθούν τα προσωπικά δεδομένα.

9.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα ανασυρόμενα από τη βάση των ασθενών δεδομένα ήταν της μορφής ποιοτικών μεταβλητών ή ποσοτικών μεταβλητών και ως εκ τούτου εκφράστηκαν με την μορφή συχνοτήτων και %συχνοτήτων. Ο έλεγχος χ^2 του Pearson's χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση στατιστικά σημαντικών διαφορών στα ποσοστά ή συσχετίσεις μεταξύ των κατηγορικών αυτών μεταβλητών. Ραβδογράμματα και κυκλικά διαγράμματα χρησιμοποιήθηκαν για την αναπαράσταση των αποτελεσμάτων. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το IBM SPSS Statistics 26.0 και ως όριο αποδοχής τέθηκε το $\alpha=0,05$.

10.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

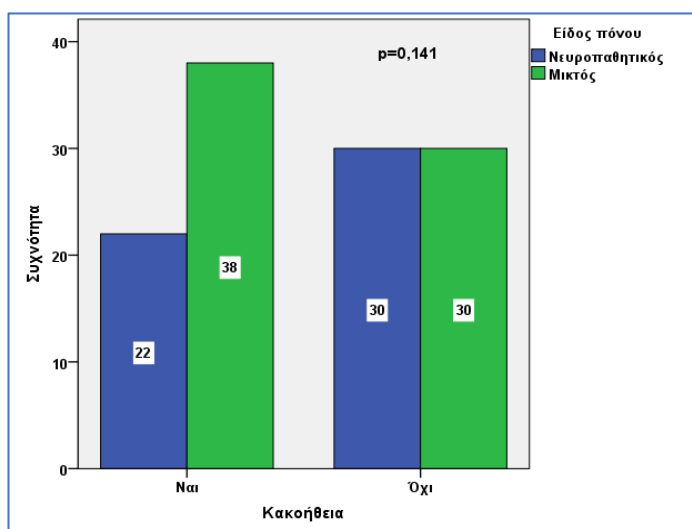
Μελετήθηκαν 120 ασθενείς, από τους οποίους οι 60 ήταν με κακοήθεια και 60 χωρίς κακοήθεια. Όλοι οι 120 ασθενείς παρουσίαζαν στοιχεία νευροπαθητικού πόνου. Ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι άνδρες αποτελούν το 55,8% (67 άτομα) του δείγματος και η κατοικία τους είναι σε αστική περιοχή για το 58,0% των περιπτώσεων (69 άτομα). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $64,0 \pm 15,1$ έτη με εύρος από 17-88 έτη (**Πίνακας 1**).

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών.

	N	%
Φύλο	Ανδρας	67 55,8
	Γυναίκα	53 44,2
Κατοικία	Αστική	69 58,0
	Αγροτική	50 42,0
Ηλικία	ΜΟ±ΤΑ	64,0 15,1

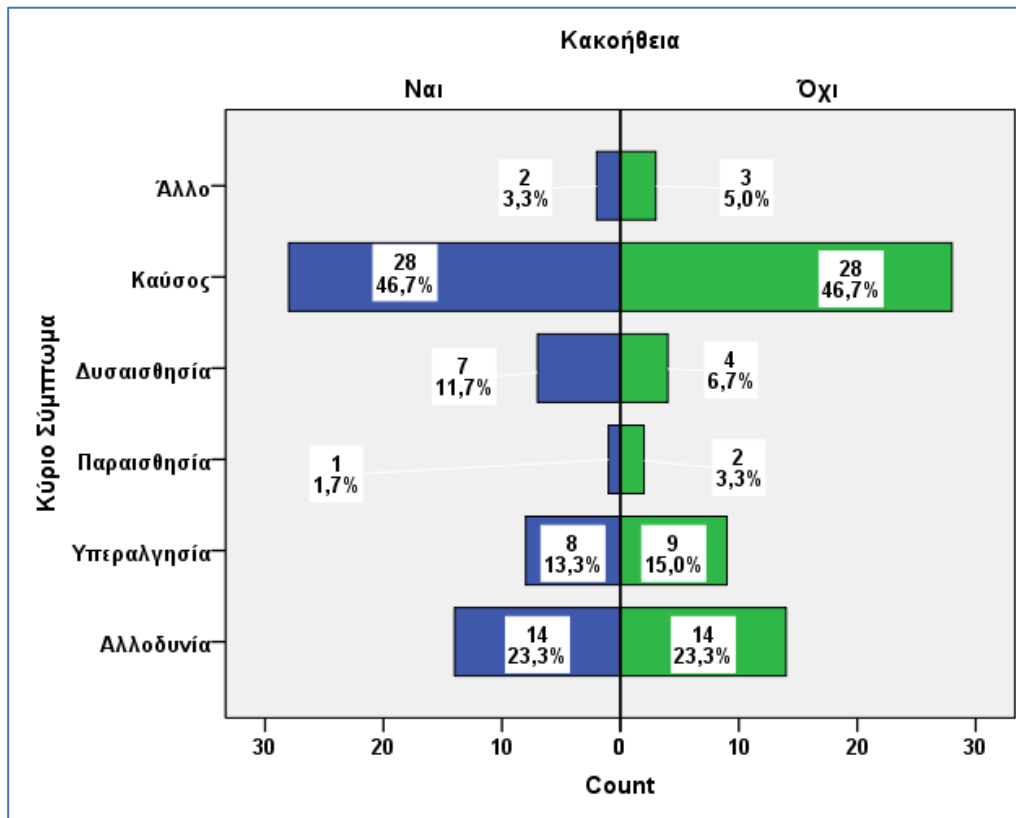
ΜΟ: Μέσος Όρος, ΤΑ: Τυπική Απόκλιση

Στο σύνολο των 120 ατόμων που τα στοιχεία τους επιλέχθηκαν στην μελέτη τα 60 είχαν κάποια κακοήθεια και τα υπόλοιπα 60 από άλλες αιτίες. Επίσης ο πόνος ταξινομείται σε νευροπαθητικό πόνο (52, 43.3%) και μικτό πόνο (68, 58,7%). Δεν παρουσιάστηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή των περιστατικών με βάση το είδος του πόνου (νευροπαθητικός ή μικτός) και κακοήθειας (ναι ή όχι) ($p=0,141$). Η κατανομή των περιστατικών παρουσιάζεται στο **Διάγραμμα 1**.



Διάγραμμα 1. Κατανομή του είδους του πόνου ανά κακοήθη ή όχι ασθένεια

Η κατανομή των κυρίων συμπτωμάτων πόνου σε παρουσία κακοήθειας και μη, περιγράφεται στο **Διάγραμμα 2**. Το καύσος και η αλλοδυνία έχουν τις δύο μεγαλύτερες συχνότητες με τιμές $n=28$, 46,7% και $n=14$, 23,3% με τα ίδια ποσοστά στους ασθενείς με κακοήθεια ή χωρίς. Τα υπόλοιπα ποσοστά είναι παρόμοια για όλα τα υπόλοιπα συμπτώματα, ενώ δεν παρουσιάστηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,923$).



Διάγραμμα 2. Κατανομή των κυρίων συμπτωμάτων ανά ύπαρξη ή όχι κακοήθειας

Η συνοσηρότητα των ασθενών σε σχέση με την ύπαρξη κακοήθειας δεν έδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στη σύγκριση τους με χαμηλότερη τιμή $p=0,079$ για την σύγκριση της υπερχοληστερολαιμίας. Η πιο συχνή συνοσηρότητα ήταν η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) με 43 άτομα (35,8%), ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) με 22 άτομα (18,3%) και η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) με 14 άτομα (11,7%). Σημαντικό ποσοστό είχαν τα λοιπά νοσήματα με 17 άτομα 14,2%.

Πίνακας 2. Κατανομή της συνοσηρότητας ανά ύπαρξη ή όχι κακοήθειας

Ασθένειες	Κακοήθεια						p
	Ναι		Όχι		Σύνολο		
	n	%	n	%	n	%	
A.Y	23	38,3	20	33,3	43	35,8	0,568
Σ.Δ	10	16,7	12	20,0	22	18,3	0,637
Άλλο	9	15,0	8	13,3	17	14,2	0,069
Σ.N	7	11,7	7	11,7	14	11,7	1,000
Παθήσεις Θυρεοειδή	5	8,3	9	15,0	14	11,7	0,255
ΧΑΠ	5	8,3	6	10,0	11	9,2	0,752
Υπερχοληστερολαιμία	0	0,0	3	5,0	3	2,5	0,079
K.M	0	0,0	2	3,3	2	1,7	0,154

A.Y: Αρτηριακή Υπέρταση, Σ.Δ: Σακχαρώδης Διαβήτης, Σ.N: Στεφανιαία Νόσος, ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, K.M: Κολπική Μαρμαρυγή

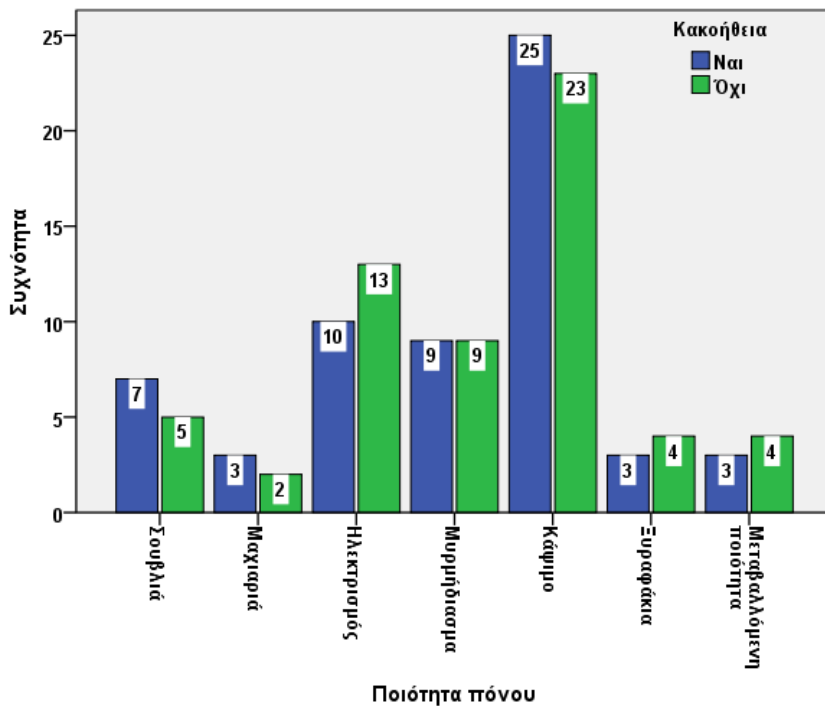
Η θέση του πόνου ανά ανατομική περιοχή περιγράφεται στον **Πίνακα 3**. Ο πόνος στην περιοχή των κάτω άκρων είναι ο πιο συχνός με ποσοστό 46,7% (56 άτομα) στο σύνολο ενώ 32,5% (39 άτομα) παρουσίασαν πόνο στην περιοχή της πυέλου. Σημαντική συχνότητα στον πόνο παρουσίασε η ωμική ζώνη/άνω άκρα 29,2% (35 άτομα). Δεν παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά μεταξύ των ασθενών με κακοήθεια και χωρίς ($p>0,100$).

Πίνακας 3. Κατανομή του πόνου ανά περιοχή σώματος με βάση την ύπαρξη ή όχι κακοήθειας

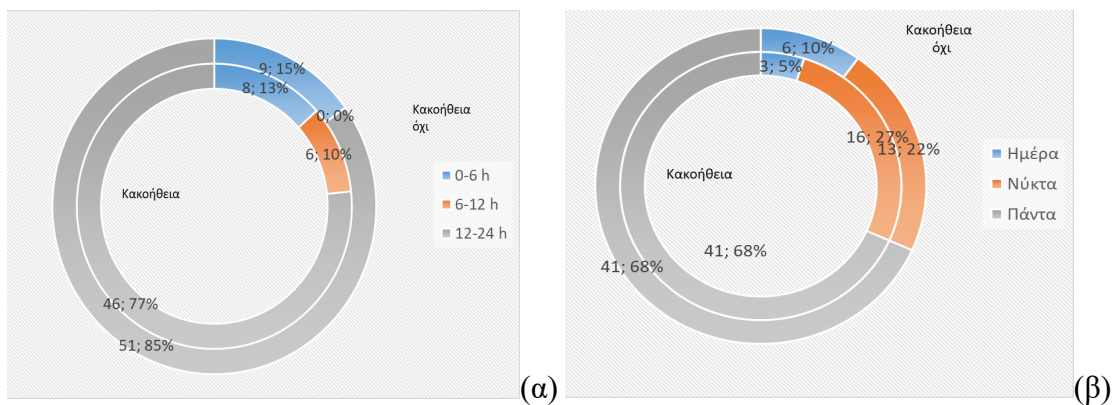
	Κακοήθεια						p
	Ναι		Όχι		Σύνολο		
	n	%	n	%	n	%	
Κεφάλι-Πρόσωπο	10	16,7	12	20,0	22	18,3	0,637
Αυχενική περιοχή	9	15,0	12	20,0	21	17,5	0,471
Ωμική ζώνη/άνω άκρα	18	30,0	17	28,3	35	29,2	0,841
Θωρακική περιοχή	14	23,3	15	25,0	29	24,2	0,831
Κοιλιακή χώρα	5	8,3	7	11,7	12	10,0	0,543
Οσφυϊκή μοίρα, Ιερό, Κόκκυγας	12	20,0	18	30,0	30	25,0	0,206
Πύελος	23	38,3	16	26,7	39	32,5	0,172
Κάτω άκρα	26	43,3	30	50,0	56	46,7	0,464

Η ποιότητα του πόνου (π.χ. κάψιμο, σουβλιά κλπ) παρουσιάζεται στο **Διάγραμμα 3**. Το κάψιμο είναι ο πιο συχνός χαρακτηρισμός σχετικά με την ποιότητα πόνου με 25 άτομα (41,7%) στην ομάδα με κακοήθεια και 23 άτομα (38,3%) στην ομάδα χωρίς κακοήθεια ($p=0,972$). Ως προς

την χρονική διάρκεια παρουσιάστηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με κακοήθεια και χωρίς ($p=0,040$), ενώ δεν παρουσιάστηκε σημαντική διαφορά ως προς την χρονική εντόπιση ($p=0.519$).



Διάγραμμα 3. Καταγραφή της ποιότητας του πόνου ανάμεσα σε ασθενείς με ή χωρίς κακοήθεια



Διάγραμμα 4. Χρονική διάρκεια πόνου (α) και χρονική εντόπιση πόνου (β) μεταξύ ασθενών με και χωρίς κακοήθεια.

Οι ασθενείς ανεξάρτητα από την πάθηση τους απαντούν σε ποσοστό 36,2% (42 άτομα) ότι δεν έχουν κανένα παράγοντα επιδείνωσης όπως και σε ποσοστό 53,0% (62 άτομα) ότι δεν έχουν κανένα παράγοντα ύφεσης. Κανένας από τους παράγοντες επιδείνωσης δεν δείχνει να διαφοροποιείται μεταξύ κακοήθειας και μη στους ασθενείς ($p>0.200$) με την κίνηση ως παράγοντα επιδείνωσης να παρουσιάζει το μεγαλύτερο ποσοστό στο σύνολο (35,3%, 41 ασθενείς).

Ως προς τους παράγοντες ύφεσης, τα παυσίπονα αναφέρονται ότι είναι πιο αποτελεσματικά στους ασθενείς με κακοήθεια (31,6%, 18 ασθενείς), σε σχέση με το 10,0%, 6 ασθενείς που δεν έχουν κακοήθεια. Επίσης το κρύο δείχνει να προκαλεί μικρότερη ύφεση στην κακοήθεια 3,5% (2 ασθενείς) σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν κακοήθεια (15,0%, 9 ασθενείς).

Πίνακας 4. Παράγοντες επιδείνωσης και παράγοντες ύφεσης σε ασθενείς με κακοήθεια και χωρίς

Παράγοντες Επιδείνωσης	Κακοήθεια						P
	Ναι		Όχι		Σύνολο		
	n	%	n	%	n	%	
Κανένας	23	41,1	19	31,7	42	36,2	0,292
Κίνηση	19	33,9	22	36,7	41	35,3	0,758
Άλλο	12	21,4	13	21,7	25	21,6	0,975
Κρύο	7	12,5	8	13,3	15	12,9	0,894
Ζεστό	6	10,7	5	8,3	11	9,5	0,662
Παράγοντες Ύφεσης							
Κανένας	28	49,1	34	56,7	62	53,0	0,414
Παυσίπονα	18	31,6	6	10,0	24	20,5	0,004
Ανάπαυση	10	17,5	7	11,7	17	14,5	0,367
Κρύο	2	3,5	9	15,0	11	9,4	0,033
Ζεστό	3	5,3	3	5,0	6	5,1	0,949
Άλλο	0	0,0	4	6,7	4	3,4	0,047

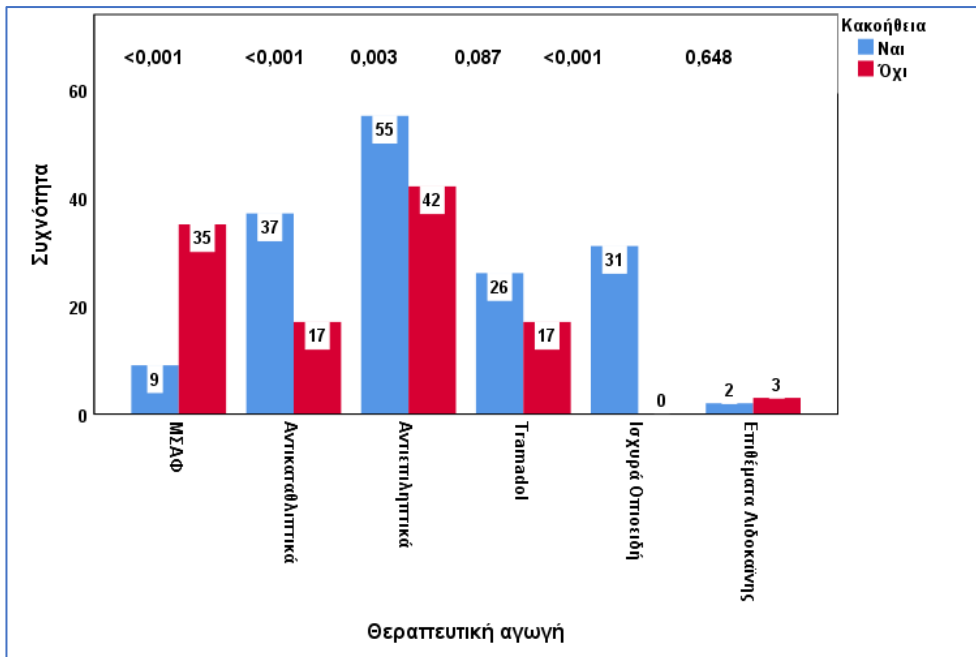
Η σύγκριση των πέντε χαρακτηριστικών-καταστάσεων (ύπνος, συνοδά νοσήματα, ανικανότητα εργασίας, ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης και χαρακτηρισμός ψυχολογικής κατάστασης) ανάμεσα στους ασθενείς με και χωρίς κακοήθεια περιγράφεται στον **Πίνακα 5**. Από την μελέτη των προβλημάτων στον ύπνο παρατηρήθηκε ότι μεταξύ των ατόμων με και χωρίς κακοήθεια υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,017$). Οι ποσοστιαίες διαφορές παρατηρούνται στο ότι η αδυναμία να κοιμηθεί είναι πιο συχνή (22, 36,7%) στα άτομα με κακοήθεια σε σχέση με εκείνα που δεν έχουν (10, 16,7%). Επίσης σημαντικό ποσοστό (19, 31,7%) στα άτομα χωρίς δηλώνει ότι δεν επηρεάζεται ο ύπνος του σε σχέση με τα 8, 13,3% που έχουν κακοήθεια.

Στα υπόλοιπα χαρακτηριστικά δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα συνοδά συμπτώματα $p=0,830$ ενώ τα πιο συχνά στο σύνολο ήταν η «δυσκολία στον ύπνο» (39, 32,5%) και η «αίσθηση χρόνιας κόπωσης» (28, 23,3%). Η ανικανότητα εργασίας είτε λόγω ασθένειας, είτε λόγω άλλων παραγόντων (π.χ. συνταξιοδότηση) είναι σε ποσοστό 66,7% (76 άτομα) ($p=0,991$), ενώ το 95% (114 άτομα) αυτοεξυπηρετούνται. Η δήλωση μέτριας ψυχολογικής κατάστασης δηλώνεται από το 50,4% (58 άτομα) χωρίς διαφοροποίηση ανάμεσα στα άτομα με ή χωρίς κακοήθεια.

Πίνακας 5. Σωματική και ψυχολογική κατάσταση ασθενών

		Κακοήθεια						P
		Ναι		Όχι		Σύνολο		
		n	%	N	%	N	%	
Ύπνος	Αφύπνιση	27	45,0	30	50,0	57	47,5	0,017
	Αδυναμία να κοιμηθεί	22	36,7	10	16,7	32	26,7	
	Δεν επηρεάζεται	8	13,3	19	31,7	27	22,5	
	Ύπνος με φαρμακευτική ουσία	3	5,0	1	1,7	4	3,3	
Συνοδά Συμπτώματα	Δυσκολία στον ύπνο	17	28,3	22	36,7	39	32,5	0,83
	Αίσθηση χρόνια κόπωσης	14	23,3	14	23,3	28	23,3	
	Άγχος	8	13,3	10	16,7	18	15,0	
	Μειωμένη όρεξη	7	11,7	3	5,0	10	8,3	
	Κατάθλιψη	5	8,3	4	6,7	9	7,5	
	Συνδυασμός	5	8,3	4	6,7	9	7,5	
	Δυσκολία συγκέντρωσης	4	6,7	3	5,0	7	5,8	
Ανικανότητα-Εργασία	Δεν εργάζεται για άλλους λόγους	39	67,2	37	66,1	76	66,7	0,991
	Εργάζεται	10	17,2	10	17,9	20	17,5	
	Ανικανότητα για εργασία	9	15,5	9	16,1	18	15,8	
Αυτοεξυπηρέτηση	Ναι	55	91,7	59	98,3	114	95,0	0,094
	Όχι	5	8,3	1	1,7	6	5,0	
Ψυχολογική Κατάσταση	Καλή	8	13,6	13	23,2	21	18,3	0,229
	Μέτρια	34	57,6	24	42,9	58	50,4	
	Κακή	17	28,8	19	33,9	36	31,3	

Οι κύριες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), τα αντιεπιληπτικά, τα αντικαταθλιπτικά, η τραμαδόλη, τα ισχυρά οπιοειδή και τα επιθέματα λιδοκαΐνης. Η κατανομή της χορηγούμενης αγωγής ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι κακοήθειας φαίνεται στο **Διάγραμμα 5**. Παρατηρήθηκε διαφορετική κατανομή στις κατηγορίες φαρμάκων μεταξύ ασθενών με κακοήθεια και χωρίς, στις περισσότερες περιπτώσεις. Συγκεκριμένα τα φάρμακα της κατηγορίας ΜΣΑΦ είναι πιο συχνά στα άτομα χωρίς κακοήθεια (35, 58,3%) σε σχέση με αυτούς που έπασχαν από κακοήθεια (9, 15,9%) ($p<0,001$). Αντίστροφα η χρήση αντικαταθλιπτικών είναι υψηλότερη στους ασθενείς με κακοήθεια 37 (61,7%) σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν (17, 28,3%) ($p<0,001$), όπως αντίστοιχα και η χρήση αντιεπιληπτικών (55, 91,7%) έναντι (42, 70,0%) ($p=0,003$). Στην κατηγορία των ασθενών χωρίς κακοήθεια δεν έλαβε κανένας ισχυρά οπιοειδή ($p<0,001$).

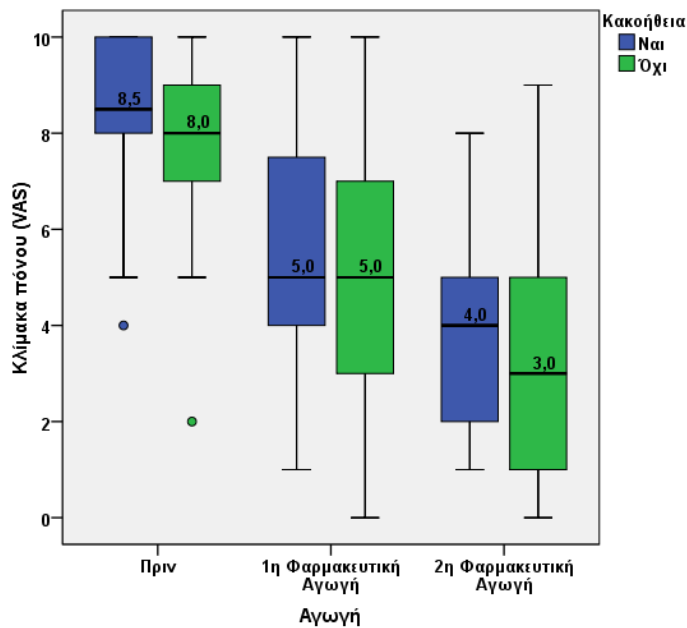
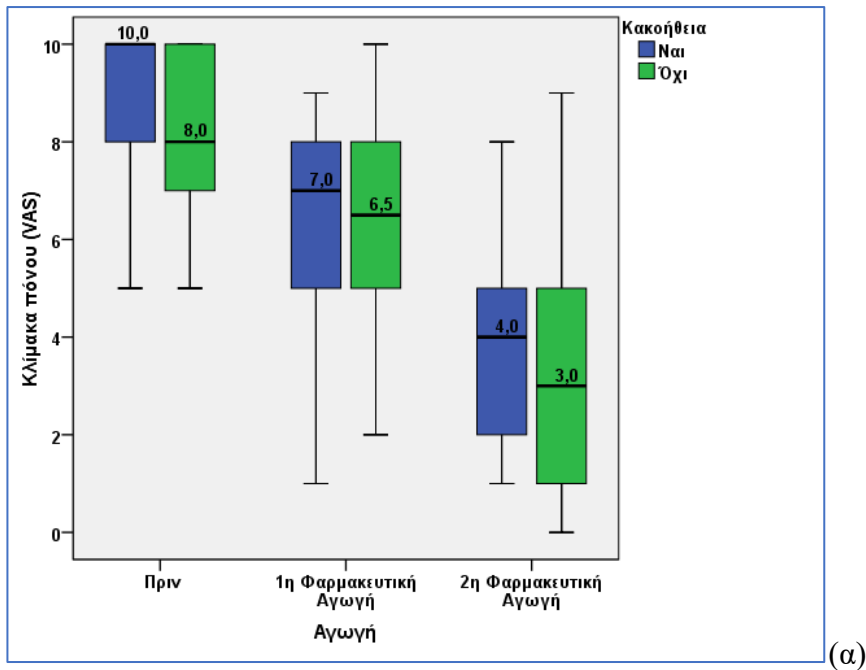


Διάγραμμα 5. Κατανομή της θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς με ή χωρίς κακοήθεια

Στο **Διάγραμμα 6(α)** και **6(β)** παρουσιάζονται οι τιμές της κλίμακας VAS ως προς τα κοινά άτομα που μετρήθηκαν στην πρώτη αξιολόγηση, στην 1^η φαρμακευτική αγωγή και στην 2^η φαρμακευτική αγωγή (5(α)) ενώ όλα τα άτομα που έχουν καταγραφεί και τις τρεις φορές παρουσιάζονται στο (5(β)). Ως προς το διάγραμμα 5(α) παρατηρούμε ότι παρουσιάζεται υψηλή διάμεση τιμή 10 στα άτομα που έχουν κάποια κακοήθεια σε σχέση με τη διάμεση τιμή 8 που παρουσιάζεται σε όσα δεν έχουν κακοήθεια πριν την έναρξη της αγωγής. Η κατάσταση του πόνου μετά την 1^η φαρμακευτική αγωγή δείχνει να είναι παρόμοια τόσο στα άτομα με κακοήθεια (διάμεσος 7,0) όσο και στα άτομα χωρίς (διάμεσος 6,5). Μετά την 2^η φαρμακευτική αγωγή η διάμεσος τιμή ήταν 4,0 για τους ασθενείς με κακοήθεια και 3,0 για όσους δεν είχαν.

Σχεδόν παρόμοια τάση υπάρχει και στο **Διάγραμμα 5(β)**. Στην πρώτη αξιολόγηση η διάμεση τιμή VAS ήταν 8,0 για τους ασθενείς με κακοήθεια και 7,0 για όσους δεν είχαν, ενώ χαμηλότερη και ίση με 5,0 και για τις 2 ομάδες είναι μετά την 1^η φαρμακευτική αγωγή. Μετά την 2^η αγωγή οι διάμεσες τιμές είναι 4,0 για τα άτομα με κακοήθεια και 3,0 για τα άτομα χωρίς.

Το σύνολο των ασθενών στο **διάγραμμα 5(α)** ήταν 18 και 30 άτομα (κακοήθεια ή όχι) ενώ στο **5(β)** οι αρχικοί 60 ασθενείς πριν, έγιναν 48 (με κακοήθεια), 54 (χωρίς κακοήθεια) μετά την 1^η αγωγή και 19 (με κακοήθεια), 30 (χωρίς κακοήθεια) μετά την 2^η αγωγή.



Διάγραμμα 5. Διάγραμμα πόνου σε κλίμακα VAS για (α) όλους τους καταγεγραμμένους ασθενείς (β) για τους ασθενείς που υπάρχουν πλήρη δεδομένα

Η εφαρμογή της ανάλυσης διασποράς κατά ένα παράγοντα με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση διαφορών μεταξύ των επισκέψεων και της επίδρασης της ασθένειας (κακοήθεια ή όχι) στην κλίμακα πόνου VAS. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των χρονικών σημείων (επισκέψεων) και της ύπαρξης ή όχι κακοήθειας ($F(2, 2, 92)=0,357, p=0,701$). Η επίδραση του χρόνου έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά με $F(2, ,92)=69,647, p<0,001$ δηλώνοντας μια πτώση στην ένταση του πόνου μεταξύ των επισκέψεων.

Πίνακας 6. Σύγκριση επιπέδων πόνου σε κλίμακα VAS

Κακοήθεια	Πριν		1η Φαρμακευτική Αγωγή-		2η Φαρμακευτική Αγωγή-	
	ΜΟ	ΤΑ	ΜΟ	ΤΑ	ΜΟ	ΤΑ
Ναι	8,7	1,6	6,4	2,3	3,8	2,1
Όχι	8,2	1,6	6,5	2,0	3,4	2,6

Κακοήθεια x χρόνος: $F(2, 2, 92)=0,357, p=0,701$

Χρόνος: $F(2, 92)=69,647, p<0,001$

ΜΟ: Μέσος Όρος, ΤΑ: Τοπική Απόκλιση

Άλλα στοιχεία που διαφοροποιούνται στην θεραπευτική αγωγή αφορούν την διάρκεια της εφαρμογής της θεραπευτικής αγωγής. Ανάμεσα στα 22 άτομα με κακοήθεια και στα 27 άτομα χωρίς κακοήθεια δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στην 1^η αγωγή ($p=0,690$) και στην 2^η ($p=0,285$).

Παρόμοια στον Πίνακα 8 δεν παρατηρήθηκαν διαφορές για step up ή step down ανάμεσα σε ασθενείς με ή χωρίς κακοήθεια στην 1^η φαρμακευτική αγωγή ($p=0,108$) και την 2^η φαρμακευτική αγωγή ($p=0,332$). Σημαντικό τμήμα παρέμεινε σταθερό, με το αποτέλεσμα να είναι ικανοποιητικό στην κακοήθεια 61,2% στην 1^η αγωγή και 78,9% στην 2^η.

Πίνακας 7. Διάρκεια χορήγησης φαρμάκων

Κακοήθεια	Διάρκεια			
	1η Φαρμακευτική Αγωγή		2η Φαρμακευτική Αγωγή	
	ΜΟ	ΤΑ	ΜΟ	ΤΑ
Ναι	2,82	2,56	2,59	1,50
p	0,69			
Όχι	2,19	0,74	2,48	1,19
p	0,29			

Πίνακας 8. Αποτέλεσμα της φαρμακευτικής αγωγής

Φαρμακευτική Αγωγή-	Αποτέλεσμα	Κακοήθεια				Σύνολο n	P
		Ναι		Όχι			
		n	%	n	%		
1 ^η	Ικανοποιητικό	30	61,2	22	40,7	52	0,108
	Ανάγκη για step down	1	2,0	1	1,9	2	
	Ανάγκη για step up	18	36,7	31	57,4	49	
2 ^η	Ικανοποιητικό	15	78,9	23	74,2	38	0,332
	Ανάγκη για step down	1	5,3	0	0,0	1	
	Ανάγκη για step up	3	15,8	8	25,8	11	

11.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που πραγματοποιείται στο Ιατρείο Πόνου του ΠαΓΝΗ, με αντικείμενο τους ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο.

Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του δείγματος, οι άνδρες πλειοψηφούσαν στους ασθενείς που επισκέφθηκαν το Ιατρείο Πόνου και εμφάνιζαν στοιχεία νευροπαθητικού πόνου, με ποσοστό 55,8% έναντι των γυναικών. Σχετικά με τον τόπο κατοικίας, καταγράφηκε μια μικρή υπεροχή των ασθενών που προέρχονταν από αστική περιοχή της Κρήτης, έναντι κάποιας αγροτικής περιοχής. Το εύρος της ηλικίας τους ήταν αρκετά μεγάλο καθώς κυμαίνεται από 17 μέχρι και 88 έτη και η μέση ηλικία ήταν τα 64 έτη. Έτσι, επιβεβαιώνονται και τα δεδομένα που έχουν προκύψει από την μελέτη των Colloca et al(10) το 2015, όπου βρέθηκε πως ο νευροπαθητικός πόνος είναι πιο συχνός σε ηλικίες άνω των 50 χρόνων.

Στο σύνολο των 120 ατόμων του δείγματος, το 43,3% παρουσίαζε νευροπαθητικό πόνο ενώ το υπόλοιπο 58,7% παρουσίαζε μικτό πόνο, εφόσον υπήρχαν στοιχεία νευροπαθητικού μαζί με αλγαισθητικού πόνου. Στις περισσότερες καταστάσεις πόνου, υπάρχουν διαγνωστικά εργαλεία για τον εντοπισμό του νευροπαθητικού στοιχείου, αλλά δεν υπάρχει δυνατότητα μέτρησης ή καταγραφής των διαφόρων ειδών πόνου, εφόσον αυτά συνυπάρχουν. Παρόλα αυτά, όλο το δείγμα έπασχε από νευροπαθητικό πόνο, είτε σε μικρότερο είτε σε μεγαλύτερο βαθμό.

Η παρουσία κακοήθειας αναφέρεται σε συμπαγείς όγκους και κακοήθη αιματολογικά νοσήματα. Από τα 60 άτομα που έπασχαν από κάποια κακοήθεια, δηλαδή από το 50% του δείγματος, τα 22 άτομα είχαν νευροπαθητικό πόνο και τα 38 είχαν μικτό πόνο. Από τα 60 άτομα που δεν έπασχαν από κάποια κακοήθεια, δηλαδή το υπόλοιπο 50% του δείγματος, 30 άτομα είχαν

νευροπαθητικό πόνο και τα υπόλοιπα 30 είχαν μικτό πόνο. Αυτό δείχνει πως στην παρουσία κακοήθειας, είναι ίσως πιο πιθανό να συνυπάρχουν διαφορετικά είδη πόνου. Κάτι αντίστοιχο προέκυψε και από την μελέτη των Young et al(54), το 2018, όπου σε μια μετανάλυση σε πάνω από 10.000 ασθενείς με κακοήθεια βρέθηκε πως το 19% παρουσίαζε αυτούσιο νευροπαθητικό πόνο, ενώ το 20% παρουσίαζε μικτό.

Τα πιο συχνά αίτια νευροπαθητικού πόνου συμφωνούν με την βιβλιογραφία έως τώρα. Από την μελέτη των Bouhassira et al, το 2008(9), τα συχνότερα αίτια φάνηκε να είναι: διαβήτης, πολλαπλή σκλήρυνση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σύνδρομο παγίδευσης νεύρου, ριζοπάθειες, τραυματισμοί νεύρων μετά από τραύμα/ χειρουργείο, μόλυνση από ιό AIDS και καρκίνος. Ειδικά στις κακοήθειες, με την εξέλιξη των χημειοθεραπειών, των χειρουργείων και της ακτινοβολίας και γενικότερα με την αύξηση του προσδόκιμου ζωής, ο νευροπαθητικός πόνος είναι συχνός.

Το κύριο σύμπτωμα των ασθενών, φάνηκε να είναι το αίσθημα καύσους με ποσοστό 46,7% εξίσου και στις δυο κατηγορίες, με ή χωρίς κακοήθεια. Ακολούθησε η αλλοδυνία εξίσου και για τις δυο κατηγορίες. Το καύσος και η αλλοδυνία, σε συνδυασμό με την υπεραλγησία, την δυσαισθησία και την παραισθησία αποτελούν θετικά σημεία για την διάγνωση του νευροπαθητικού πόνου(11). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την σύγκριση μεταξύ των συμπτωμάτων, έτσι ώστε να διαπιστωθεί ποιο επικρατεί ή αναφέρεται συχνότερα. Βέβαια αποτελούν καταστάσεις αρκετά υποκειμενικές στην κρίση του ασθενούς και συχνά μεταβαλλόμενες κατά την διάρκεια της νόσου.

Ο πόνος εντοπίστηκε με μεγαλύτερη συχνότητα στα κάτω άκρα με ποσοστό 46,7% και στην περιοχή της πυέλου με ποσοστό 32,5%. Τα δεδομένα συμπίπτουν με αυτά της μελέτης των Bouhassira et al(9), το 2008, όπου οι περιοχές που αναφέρθηκαν πιο συχνά ότι πάσχουν από πόνο, ήταν η οσφυϊκή μοίρα, τα κάτω άκρα και η αυχενική μοίρα.

Από όλο το δείγμα, το 77% των ασθενών με κακοήθεια και το 85% των ασθενών χωρίς κακοήθεια, αναφέρουν πως το άλγος διαρκεί 12-24 ώρες την ημέρα, κυρίως όλο το 24ωρο. Επομένως ο πόνος δεν είναι ένα σύμπτωμα παροδικό αλλά μόνιμο, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν πως «ο πόνος δεν σταματάει ποτέ». Επιπλέον, σχετικά με την χρονική εντόπιση του, το 68% των ασθενών με κακοήθεια και το 68% των ασθενών χωρίς κακοήθεια, αναφέρουν πως αισθάνονται τον πόνο σε όλη την διάρκεια του 24ώρου με την ίδια ένταση. Ενώ το 27% των ασθενών με κακοήθεια και το 22% των ασθενών χωρίς κακοήθεια, εντοπίζουν εντονότερα συμπτώματα κατά την διάρκεια της νύκτας. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Κέντρο Πόνου του Πανεπιστημίου του Oregon σε 650 ασθενείς, έδειξε πως το διάστημα που αναφερόταν ο εντονότερος πόνος ήταν από τις 23.00 το βράδυ μέχρι τις 8.00 το πρωί(55).

Από τους παράγοντες επιδείνωσης, η κίνηση ήταν αυτή που ανέφερε το 35,3% του δείγματος. Από τους παράγοντες ύφεσης, τα παυσίπονα έδειξαν να είναι αποτελεσματικά στο

20,5%, με την πλειοψηφία του 53% συνολικά από όλο το δείγμα να υποστηρίζουν πως δεν υπάρχει τίποτα να τους ανακουφίζει από τον πόνο.

Σχετικά με τον ύπνο, το 47,5% των ασθενών του δείγματος συνολικά, δηλώνει πως ξυπνάει συστηματικά τα βράδια. Ακόμα, το 26,7% εκφράζει αδυναμία να κοιμηθεί. Ειδικά στην τελευταία κατηγορία, υπάρχει ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό αδυναμίας για ύπνο στους ασθενείς με κακοήθεια έναντι των ασθενών χωρίς κακοήθεια. Ο ύπνος ανήκει στους πρωταρχικούς παράγοντες που επηρεάζονται από το νευροπαθητικό πόνο καθώς οι διαταραχές ύπνου σε ασθενείς με χρόνια πόνο κυμαίνονται από 50-80%, με την βαρύτητα της διαταραχής να εξαρτάται από την ένταση του πόνου(56).

Εκτός από τον ύπνο που επηρεάζεται σημαντικά, το 23,3% του δείγματος αναφέρει αίσθηση χρόνιας κόπωσης, το 15% άγχος και το 8,3% μειωμένη όρεξη. Η ποιότητα ζωής αλλάζει στο έπακρο για αυτούς τους ανθρώπους, με συνέπειες στην ψυχολογική τους κατάσταση. Στην απλουστευμένη μορφή κατάταξης για την ψυχολογική κατάσταση που χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη, ‘καλή-μέτρια-κακή’, το 50,4% των ασθενών με νευροπαθητικό πόνο αναφέρει μέτρια ψυχολογική κατάσταση, ενώ το 31,3% κακή. Είναι γνωστό πως ο πόνος και η ψυχολογία αποτελούν δυο αλληλένδετα στοιχεία καθώς το ένα επηρεάζει το άλλο. Από την μελέτη των Geelen et al, το 2016 σε άτομα που πάσχουν από επώδυνη διαβητική νευροπάθεια, τόνισαν πως οι ασθενείς που ενδίδουν στην καταστροφική και αρνητική σκέψη, βιώνουν μεγαλύτερη απώλεια στην φυσική δραστηριότητα και αντιλαμβάνονται τον βαθμό αναπηρίας τους μεγαλύτερο από ότι είναι στην πραγματικότητα(57).

Στα πλαίσια της φθίνουσας ποιότητας ζωής αυτών των ανθρώπων, το 15,8% δήλωσε ανίκανο για εργασία και απείχε από τα επαγγελματικά του καθήκοντα. Το 66,7% ανέφερε πως δεν εργάζεται για άλλους λόγους, κυρίως λόγω συνταξιοδότησης, αφού η μέση ηλικία ήταν τα 64 έτη και η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνω των 64 ετών.

Ως προς την φαρμακευτική αγωγή που δόθηκε στους ασθενείς, φαίνεται ξεκάθαρα πως κατηγορίες φαρμάκων πρώτης γραμμής για το νευροπαθητικό πόνο, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, χορηγήθηκαν σε μεγαλύτερη συχνότητα σε άτομα χωρίς κακοήθεια με 58,3% έναντι 15,9% αυτών με κακοήθεια. Σε αντίθεση με τα οπιοειδή, που ανήκουν στην τρίτη γραμμή θεραπείας, τα οποία χορηγήθηκαν μόνο σε ασθενείς με κακοήθεια. Τα αντιεπιληπτικά δόθηκαν και στις δύο κατηγορίες ασθενών και μάλιστα με μεγάλη συχνότητα, καθώς κι από τη βιβλιογραφία γνωρίζουμε πως έχουν εξαιρετικά αποτελέσματα σε πολλές περιπτώσεις νευροπαθητικού πόνου, όπως στη μεθερπητική νευραλγία, στην διαβητική νευροπάθεια και στο σύνδρομο του μέλους-φάντασμα(58). Τα αντικαταθλιπτικά χορηγήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα στους ασθενείς με κακοήθεια έναντι των ασθενών χωρίς κακοήθεια. Οι ασθενείς με κακοήθεια βιώνουν μεγαλύτερης έντασης πόνο, ο οποίος αντιμετωπίζεται με πιο ισχυρά φάρμακα και συχνά αντιμετωπίζουν σοβαρές παρενέργειες. Η καθημερινότητα τους χαρακτηρίζεται δύσκολη και η ποιότητα ζωής μη ικανοποιητική. Επομένως η αυξημένη χορήγηση

αντικαταθλιπτικών δικαιολογείται σε τέτοια περιστατικά, καθώς σε αρκετά από αυτά, η πρόγνωση παραμένει κακή.

Το σκορ στην κλίμακα VAS αποτέλεσε σημαντικό εργαλείο για την πορεία της νόσου. Κατά την πρώτη επίσκεψη στο ιατρείο, οι ασθενείς με κακοήθεια είχαν υψηλότερη διάμεση τιμή (10,0), σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς κακοήθεια (8,0). Μετά την 1^η και την 2^η αγωγή, η διάμεση τιμή για την κακοήθεια ήταν υψηλότερη από εκείνη της μη κακοήθειας. Αυτές οι μεταβολές του VAS σκορ δείχνουν τη σαφή βελτίωση των ασθενών μετά από τις κατάλληλες φαρμακευτικές αγωγές. Ακόμα, είναι ξεκάθαρο πως ο καρκινικός νευροπαθητικός πόνος έχει εξαρχής μεγαλύτερη ένταση από τον μη καρκινικό και τείνει να διατηρεί μια μικρή διαφορά και στις τρεις καταγραφές. Η πολυπλοκότητα του νευροπαθητικού πόνου σε κακοήθεια, σε συνδυασμό με τις συννοσηρότητες που συνοδεύουν αυτούς τους ασθενείς, συνήθως μεγάλης ηλικίας, απαιτούν ακόμα πιο προσεχτική επιλογή φαρμάκων και πολλές φορές ακόμα και μια μικρή μείωση του πόνου αποτελεί στόχο της θεραπείας. Στη μελέτη μας, από την πρώτη επίσκεψη στο ιατρείο πόνου μέχρι την 2^η φαρμακευτική αγωγή, οι ασθενείς με κακοήθεια σημείωσαν πτώση του VAS σκορ από 8,7 σε 3,8 (Μ.Ο.). Οι ασθενείς χωρίς κακοήθεια κατέγραψαν πτώση του VAS σκορ από 8,2 σε 3,4 (Μ.Ο.). Επομένως, ο πόνος μειώθηκε περισσότερο από 30%, κάτι που αναφέρουν ως ικανοποιητικό αποτέλεσμα οι Farrar et al, από μια μελέτη τους το 2001 για τον χρόνια πόνο(31). Σχετικά με την χρονική διάρκεια της αγωγής, αυτή ποικίλλει σημαντικά καθώς το εύρος είναι μεγάλο. Σε αυτό ευθύνεται η αναβλητικότητα πολλών ασθενών, καθώς πολλές φορές έχαναν τον επανέλεγχο ή καθυστερούσαν να τον προγραμματίσουν. Παρόλο αυτά, ο μέσος όρος της διάρκειας για την φαρμακευτική αγωγή ήταν 2,82 εβδομάδες για τους ασθενείς με κακοήθεια και 2,19 εβδομάδες για τους ασθενείς χωρίς κακοήθεια.

Σχετικά με την πορεία της νόσου και την έκβαση μετά από κάθε φαρμακευτική αγωγή παρατηρήθηκαν τα εξής. Όσον αφορά τις κακοήθειες, μετά την 1^η αγωγή, το 61,2% των ασθενών ήταν ικανοποιημένο με το αποτέλεσμα, ενώ το 36,7% είχε ανάγκη για step up της αγωγής. Μετά την 2^η αγωγή, το 78,9% των ασθενών με κακοήθεια ήταν ικανοποιημένο με το αποτέλεσμα, ενώ το 15,8% είχε ανάγκη για step up της αγωγής. Όσον αφορά τις μη κακοήθειες, μετά την 1^η αγωγή, το 40,7% των ασθενών ήταν ικανοποιημένο με το αποτέλεσμα, ενώ το 57,4% είχε ανάγκη για step up της αγωγής. Μετά την 2^η αγωγή, το 74,2% των ασθενών χωρίς κακοήθεια ήταν ικανοποιημένο με το αποτέλεσμα, ενώ το 25,8% είχε ανάγκη για step up της αγωγής. Συμπεραίνουμε λοιπόν, πως από την πρώτη κιόλας φαρμακευτική αγωγή, υψηλό ποσοστό των ασθενών είναι ικανοποιημένο, και ειδικά στα άτομα κακοήθεια, όπου οι αγωγές είναι πιο επιθετικές και άμεσες, τα ποσοστά είναι ακόμα υψηλότερα. Σε αντίθεση με τα άτομα χωρίς κακοήθεια, όπου η αγωγή ξεκινάει πιο συντηρητικά και ανάλογα την εξέλιξη, υπάρχει διαβάθμιση σε πιο ισχυρά φάρμακα. Σε αυτό ευθύνεται η ήδη βεβαρυμένη κατάσταση των ασθενών με κακοήθεια, η οποία συνδυαστικά με την προχωρημένη ηλικία, δεν δίνει περιθώρια για ήπια φάρμακα και άνεση χρόνου.

Τέλος, η έκβαση του αποτελέσματος της θεραπείας κρίθηκε ικανοποιητική, ανάγκη για step down ή ανάγκη για step up, με βάση την κλίμακα VAS, την κλινική εικόνα του ασθενούς και τα συμπτώματα που παρουσίαζε. Σε περίπτωση παρενεργειών ή μη ανοχής της αγωγής, ακόμα κι αν ανακούφιζε τον ασθενή από τον πόνο και το αποτέλεσμα ήταν ικανοποιητικό, γινόταν τροποποίηση της αγωγής.

11.1 Περιορισμοί Μελέτης

Η μελέτη ως μονοκεντρική περιορίστηκε σε ένα σχετικά μικρό δείγμα των 120 ασθενών. Επίσης ως αναδρομική, υπήρχαν ελλείψεις σε πολλά δεδομένα και πληροφορίες, που αφορούσαν είτε χαρακτηριστικά της αξιολόγησης, είτε επανελέγχους.

Όπως όλες οι προσπάθειες που πραγματοποιούνται για να μελετήσουν τον πόνο, έτσι και αυτή η μελέτη χαρακτηρίζεται από υποκειμενικότητα, καθώς ο πόνος δεν μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια και οφείλουμε να βασιστούμε στον ασθενή ότι πονάει, στην ένταση και στον τρόπο που αυτός μαρτυρά.

Τέλος, πιθανόν στα πλαίσια της αμέλειας, της αναβλητικότητας, ή άλλων αιτιών, κάποιων ασθενών, ήταν πιθανό να μεσολαβήσει μεγάλο χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο επισκέψεων στο Ιατρείο Πόνου, και επομένως σε ανακούφιση πόνου, ήταν αδύνατο να ελεγχθεί αν αυτό ήταν συνέπεια της φαρμακευτικής αγωγής που είχε δοθεί ή αν ευθύνονταν άλλοι παράγοντες.

11.2 Μέλλον, προοπτική εξέλιξη της μελέτης

Η μελέτη μας ανέδειξε πολύτιμα συμπεράσματα, παρόλο αυτά υπήρχαν πολλά ελλιπή δεδομένα. Η δημιουργία μιας ηλεκτρονικής πλατφόρμας θα βοηθούσε προς αυτήν την κατεύθυνση, η οποία θα λειτουργούσε με όλες τις πληροφορίες κωδικοποιημένες, με έτοιμα προσαρμοσμένα διαγνωστικά εργαλεία κ.ά.

Επιπλέον η ολιστική αντιμετώπιση των ασθενών που επισκέπτονται ένα Ιατρείο Πόνου θα επωφελούνταν από μια πολυδύναμη ομάδα αποτελούμενη από το ιατρικό προσωπικό, το νοσηλευτικό προσωπικό, τον ψυχολόγο, τον φυσικοθεραπευτή με κύριο συντονιστή τον Αναισθησιολόγο. Ειδικά ο ψυχολόγος, λόγω της επηρεασμένης ποιότητας ζωής που παρουσιάζουν αυτοί οι ασθενείς, θα είχε ζωτικό ρόλο στην θεραπεία και την υποστήριξη του ασθενούς και της οικογένειάς του.

12.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο νευροπαθητικός πόνος αποτελεί ένα συχνό σύμπτωμα για πολλούς ανθρώπους σήμερα. Η ψυχολογία και η συνολική ποιότητα ζωής τους επηρεάζεται σημαντικά. Η υποκειμενικότητα του πόνου, η δυσκολία εντόπισης του νευροπαθητικού στοιχείου και οι περιορισμένες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε εξειδικευμένα κέντρα πόνου, αφήνουν ένα τεράστιο κενό στη μελέτη, κατανόηση και βέλτιστη αντιμετώπιση του φαινομένου.

Από αυτή τη μελέτη προκύπτει μια ποικιλία χαρακτηριστικών του πόνου. Η αίσθηση που προκαλεί σε κάθε ασθενή, η ποιότητα του πόνου, οι παράγοντες επιδείνωσης και ύφεσης, διαθέτουν μεγάλο εύρος.

Η μελέτη μας ανέδειξε ότι οι ασθενείς με κακοήθεια, χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερης έντασης πόνο, με συμπτώματα που διαρκούν πολλές ώρες μέσα στο 24ώρο και με εμφανείς συνέπειες στην ποιότητα της ζωής τους. Οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν εξαρχής φάρμακα δεύτερης ή και τρίτης γραμμής, όπως ισχυρά οπιοειδή, καθώς δεν τους ανακουφίζουν τα ήπια φάρμακα. Σε αντίθεση με τους ασθενείς χωρίς κακοήθεια, η έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής γίνεται με ήπια φάρμακα και σταδιακά κλιμακώνονται με σαφές το πλεονέκτημα του χρόνου.

Επομένως, ο καρκινικός νευροπαθητικός πόνος διαθέτει μια επιπλέον δυσκολία, τόσο για την πολυπλοκότητα του, όσο και για τον τρόπο αντιμετώπισης του. Είναι φανερό ότι θα πρέπει να αναβαθμισθούν και επικαιροποιηθούν τα υπάρχοντα διαγνωστικά εργαλεία και να καθιερωθεί η συστηματική παρακολούθηση των ασθενών με ηλεκτρονική αυτοματοποιημένη καταγραφή όλων των απαραίτητων πληροφοριών. Με αυτόν τον τρόπο, θα μπορέσει να επεκταθεί η έρευνα σε αυτό το αντικείμενο και να βελτιωθεί η αντιμετώπιση και η έκβαση των ασθενών με τέτοιες παθήσεις.

13. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dallenbach KM. Pain: History and Present Status. *Am J Psychol.* 1939 Jul;52(3):331.
2. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science.* 1965 Nov 19;150(3699):971–8.
3. Moayed M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol.* 2013 Jan 1;109(1):5–12.
4. Orr PM, Shank BC, Black AC. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2017 Dec;29(4):407–18.
5. Weltgesundheitsorganisation, editor. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Geneva: World Health Organization; 2012. 166 p.
6. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest.* 2010 Nov 1;120(11):3742–4.
7. Merskey H. & Bogduk N. Classification of chronic pain 2nd ed. Seattle. International Association for the study of pain 1994. www.iasp-pain.org. In.
8. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris).* 2019 Jan;175(1–2):16–25.
9. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population: *Pain.* 2008 Jun;136(3):380–7.
10. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primer.* 2017 Dec 21;3(1):17002.
11. Zilliox LA. Neuropathic Pain: Contin Lifelong Learn *Neurol.* 2017 Apr;23(2):512–32.
12. Oosterling A, te Boveldt N, Verhagen C, van der Graaf WT, Van Ham M, Van der Drift M, et al. Neuropathic Pain Components in Patients with Cancer: Prevalence, Treatment, and Interference with Daily Activities. *Pain Pract.* 2016 Apr;16(4):413–21.
13. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med.* 2018 Nov 1;33(6):1058–69.
14. Daly BP, Eichen DM, Bailer B, Brown RT, Buchanan CL. Central Nervous System. In: *Encyclopedia of Human Behavior* [Internet]. Elsevier; 2012 [cited 2020 Dec 10]. p. 454–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123750006000847>
15. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 2010 Aug;9(8):807–19.
16. Devor M. Neuropathic pain and injured nerve: Peripheral mechanisms. *Br Med Bull.* 1991 Jul;47(3):619–30.
17. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ.* 2014 Feb 5;348(feb05 6):f7656–f7656.
18. Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats: *Pain.* 1983 Dec;17(4):321–39.
19. Cao YQ, Mantyh PW, Carlson EJ, Gillespie A-M, Epstein CJ, Basbaum AI. Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. *Nature.* 1998 Mar;392(6674):390–4.
20. Lai J, Hunter JC, Porreca F. The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. *Curr Opin Neurobiol.* 2003 Jun;13(3):291–7.
21. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms,

- and management. *The Lancet*. 1999 Jun;353(9168):1959–64.
22. SEA-3-2017.pdf [Internet]. [cited 2020 Dec 11]. Available from: <https://www.algologia.gr/pdf/SEA/SEA-3-2017.pdf>
 23. Harden RN. Chronic Neuropathic Pain: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *The Neurologist*. 2005 Mar;11(2):111–22.
 24. Huang C, Zou W, Lee K, Wang E, Zhu X, Guo Q. Different symptoms of neuropathic pain can be induced by different degrees of compressive force on the C7 dorsal root of rats. *Spine J*. 2012 Dec;12(12):1154–60.
 25. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales: *Pain rating scales*. *J Clin Nurs*. 2005 Aug;14(7):798–804.
 26. Levine TD, Saperstein DS. Routine use of punch biopsy to diagnose small fiber neuropathy in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar;34(3):413–7.
 27. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009: Neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8):1010–8.
 28. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4): Pain. 2005 Mar;114(1):29–36.
 29. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. pain *DETECT*: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006 Oct;22(10):1911–20.
 30. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630–5.
 31. Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole MR. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale: Pain. 2001 Nov;94(2):149–58.
 32. Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, Abe H, Yamaguchi S, Hosokawa T, et al. Executive summary of the Clinical Guidelines of Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. *J Anesth*. 2018 Jun;32(3):463–78.
 33. Gierthmühlen J, Baron R. Neuropathic Pain. *Semin Neurol*. 2016 Sep 23;36(05):462–8.
 34. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, Rana SPS, Upadhyaya 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 Med*. 2012 May;29(3):177–82.
 35. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: The Pharmacology, Clinical Efficacy, and Tolerability in Comparison with Other Classes of Antidepressants. *CNS Spectr*. 2005 Sep;10(9):732–47.
 36. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth*. 2013 Jul;111(1):105–11.
 37. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME, et al. Upregulation of Dorsal Root Ganglion $\alpha_2 \delta$ Calcium Channel Subunit and Its Correlation with Allodynia in Spinal Nerve-Injured Rats. *J Neurosci*. 2001 Mar 15;21(6):1868–75.
 38. *Neurology : Antiepileptic medications* [Internet]. [cited 2021 Jan 3]. Available from: https://www.rch.org.au/neurology/patient_information/antiepileptic_medications/#how-antiepileptic-medications-work

39. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Med.* 2019 Jun 1;20(Supplement_1):S2–12.
40. Mathieson S, Lin C-WC, Underwood M, Eldabe S. Pregabalin and gabapentin for pain. *BMJ.* 2020 Apr 28;m1315.
41. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Rev Neurol (Paris).* 2019 Jan;175(1–2):46–50.
42. O’Neill J, Brock C, Olesen AE, Andresen T, Nilsson M, Dickenson AH. Unravelling the Mystery of Capsaicin: A Tool to Understand and Treat Pain. Dolphin AC, editor. *Pharmacol Rev.* 2012 Oct;64(4):939–71.
43. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain: *Pain.* 2010 Sep;150(3):573–81.
44. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):162–73.
45. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. Cochrane Neuromuscular Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2017 Jun 15 [cited 2021 Jan 3]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003726.pub4>
46. Dworkin RH, O’Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. *Mayo Clin Proc.* 2010 Mar;85(3):S3–14.
47. Centers for Disease Control and Pre. Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2016 Apr 2;30(2):138–40.
48. Attal N, de Andrade DC, Adam F, Ranoux D, Teixeira MJ, Galhardoni R, et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016 May;15(6):555–65.
49. Bhatia A, Flamer D, Shah PS. Perineural steroids for trauma and compression-related peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anesth Can Anesth.* 2015 Jun;62(6):650–62.
50. O’Connell NE, Wand BM, Gibson W, Carr DB, Birklein F, Stanton TR. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2016 Jul 28 [cited 2021 Jan 5]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004598.pub4>
51. Krames ES. The Role of the Dorsal Root Ganglion in the Development of Neuropathic Pain. *Pain Med.* 2014 Oct;15(10):1669–85.
52. Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, et al. Acupuncture for Chronic Pain: Individual Patient Data Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2012 Oct 22;172(19):1444.
53. Mohd Sallehuddin S, Mohamad Nor NS, Ambak R, Abdul Aziz NS, Mohd Zaki NA, Omar MA, et al. Changes in body pain among overweight and obese housewives living in Klang Valley, Malaysia: findings from the MyBFF@home study. *BMC Womens Health.* 2018 Jul;18(S1):101.
54. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med.* 2018 Nov;33(6):1058–69.
55. Why Your Peripheral Neuropathy Feels Worse at Night [Internet]. Amputation Prevention Center. 2019 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://www.apcofamerica.com/peripheral-neuropathy-feels-worse-night/>

56. Cheatle MD, Foster S, Pinkett A, Lesneski M, Qu D, Dhingra L. Assessing and Managing Sleep Disturbance in Patients with Chronic Pain. *Anesthesiol Clin*. 2016 Jun;34(2):379–93.
57. Geelen CC, Kindermans HP, van den Bergh JP, Verbunt JA. Perceived Physical Activity Decline as a Mediator in the Relationship Between Pain Catastrophizing, Disability, and Quality of Life in Patients with Painful Diabetic Neuropathy. *Pain Pract*. 2017 Mar;17(3):320–8.
58. 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* [Internet]. 2019 Mar 22 [cited 2021 Feb 10];33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6431761/>