



# ΑΛΓΟΣ

# ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΝΤΥΠΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΟΝΟΥ

Μάιος 2005

Το έντυπο αυτό διανέμεται δωρεάν

Τεύχος 2

Υπεύθυνος έκδοσης:

Α. Γεωργίου

Συντακτική Επιτροπή:

Ε. Βραχνού

Ε. Ευτυχίδου

Α. Καστρινάκη

Α. Μπαιρακτάρη

Σ. Χονδρέλη

## ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ - ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ

Γεώργιος Α. Μπρούμας

Διευθυντής Αναισθησιολογικού Τμήματος ΓΝ Νίκαιας  
«ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ»

Ως νευροπαθητικός πόνος ορίζεται ο πόνος που προκαλείται από βλάβη, ασθένεια ή και δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος (συνήθως περιφερικά αλλά ενίοτε και κεντρικά) χωρίς να υπάρχει αναγνωρίσιμο άμεσο βλαπτικό ερέθισμα.

Χαρακτηριστικά συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου είναι

- Αλλοδυνία
- Καυσαλγία
- Πόνος σαν πυροβολισμός
- Υπεραλγησία

Περιφερικά, ο νευροπαθητικός πόνος συναντάται ως

- Νευραλγία τριδύμου
- Μεθερπητική νευραλγία
- Σύνθετο περιοχικό επώδυνο σύνδρομο
- Διαβητική νευροπάθεια
- Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα
- Μέλος φάντασμα
- Άλγος μετά θωρακотоμή
- Αισθητική νευροπάθεια από HIV

Κεντρικά, ο νευροπαθητικός πόνος συναντάται

- Μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- Σε νόσο Parkinson
- Σε σκλήρυνση κατά πλάκας
- Σε μυελοπάθεια από HIV
- Σε τραυματισμό νωπιαίου μυελού
- Σε συριγγομυελία

Στον καρκίνο, ο νευροπαθητικός πόνος συναντάται

- Ως δευτεροπαθής νευροπάθεια μετά από πιέσεις νευρών
- Ως πολυνευροπάθεια μετά από χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία

- Ως μετακτινική μυελοπάθεια
- Ως άλγος μετά από μαστεκτομή
- Ως άλγος μαστού φαντάσματος

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

Η διαδικασία δημιουργίας του νευροπαθητικού πόνου περιλαμβάνει την παραγωγή και αλληλεπίδραση ποικιλίας στοιχείων (ασβέστιο, νάτριο, κάλιο) και χημικών ουσιών (νευρομεταβιβαστικών ουσιών, τοπικών ορμονών όπως βραδυκίνη, προσταγλανδίνες, νοραδρεναλίνη, ντοπαμίνη, σεροτονίνη, γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), ενδογενή οπιοειδή, κ.ά. Ο McMahon αναφερόμενος σε πρόσφατες μελέτες τονίζει ότι η έκτοπη αυθόρμητη δραστηριότητα ξεκινά από εμύελους κεντρομόλους πρώην αβλαβείς μηχανοαισθητικούς νευρώνες. Κρίσιμο όμως ρόλο φαίνεται ότι παίζουν οι αισθητηριακοί κεντρομόλοι, που αν και δεν είναι τραυματισμένοι διασταυρούμενοι με τους τραυματισμένους μετέχουν στο φαινόμενο. Μια εναλλακτική πηγή σήματος μπορεί να προκύψει από τη διαδικασία εκφυλισμού wallerian των τραυματισμένων αξόνων και το ρόλο των μακροφάγων. Σήμερα η προσοχή στρέφεται στους P2 υποδοχείς που βρίσκονται στα μακροφάγα και παίζουν ιδιαίτερο ρόλο στα πρώτα στάδια του νευροπαθητικού πόνου.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟ ΠΟΝΟ

Ιδιαίτερης σημασίας θεωρούνται το σωστό και λεπτομερές ιστορικό, η κλινική και νευρολογική εξέταση, ο πλήρης εργαστηριακός και ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος. Η θεραπεία διακρίνεται σε Φαρμακευτική θεραπεία, Επεμβατικές μεθόδους και άλλες ψυχολογικές και εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (βελονισμός, ομοιοπαθητική, ύπνωση κλπ).

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Περιλαμβάνει τη χρήση αντικαταθλιπτικών και αντιεπιληπτικών φαρμάκων, οπιοειδών και άλλων παραγόντων.

### ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

#### Τρόπος δράσης

- Προσυναπτικά αναστέλλουν την επαναπρόσληψη της NE (νοραδρεναλίνης) και της 5-HT (σεροτονίνης).
- Αναστολή των καναλιών  $Na^+$  (τοπικά)
- Ανταγωνίζονται τους NMDA υποδοχείς

- Έχουν δράση οπιοειδών

**Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά (TCAS)**, (αμιτριπτυλίνη, δοξεπίνη). Δρουν αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη της NE και της 5-HT. Παρά την αποδεδειγμένα καλύτερη απόδοσή τους στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου σε σύγκριση με τις άλλες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών, σχετίζονται με έντονες παρενέργειες (λόγω της δράσης τους στους μουςκαρινικούς, ισταμινικούς και αδρενεργικούς υποδοχείς) που τα καθιστούν λιγότερο εύχρηστα. Να σημειωθεί, εδώ, ότι οι συνιστώμενες δόσεις στον νευροπαθητικό πόνο είναι το ήμισυ της θυμοαναληπτικής δόσης τους.

**Μη Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά.** Διακρίνονται σε

- **SSRIS: Εκλεκτικοί Αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης** (φλουοξετίνη, παροξετίνη, σιταλοπράμη)

Λόγω αδυναμίας αναστολής επαναπρόσληψης της NE είναι λιγότερο αποτελεσματικά στον πόνο από τα TCAS, αλλά σχετίζονται με σαφώς λιγότερες και ηπιότερες παρενέργειες.

- **SNRIS: Αναστολείς επαναπρόσληψης 5-HT και NE**  
Κύριος εκφραστής τους η βενλαφαξίνη, η δράση της οποίας στον πόνο ομοιάζει με των τρικυκλικών με ελαχιστοποιημένες ταυτόχρονα τις παρενέργειές τους από τους μουςκαρινικούς, ισταμινικούς και αδρενεργικούς υποδοχείς.

Ο Michael Rowbotham προτείνει την εξής τεχνική αναφορικά με την ορθολογική χρήση αντικαταθλιπτικών :

1. Αν έχουν χρησιμοποιηθεί τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά σε θεραπευτικές δόσεις για αντιμετώπιση της κατάθλιψης χωρίς να επιφέρουν αναλγητικό αποτέλεσμα, είναι εξαιρετικά πιθανό να αποτύχουν και οι υπόλοιπες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου σε αυτόν τον ασθενή.
2. Αν η χορήγηση τρικυκλικών έχει ικανοποιητικό αναλγητικό αποτέλεσμα αλλά με αφόρητες παρενέργειες, τα μη τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά είναι η επόμενη εκλογή, με την ελπίδα ότι θα επιφέρουν αναλγησία με λιγότερες παρενέργειες.
3. Έχει νόημα να περάσει η συνταγογραφία από ένα μη τρικυκλικό σε ένα τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό, μόνο αν δεν υπήρξε αναλγητικό αποτέλεσμα
4. Σε ασθενείς με αντένδειξη για τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό λόγω εμφάνισης αφόρητων παρενεργειών σε υποθεραπευτικές δόσεις, έχει νόημα η δοκιμή ενός μη τρικυκλικού πριν εγκαταλείψουμε την κατηγορία των αντικαταθλιπτικών.

## ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ

Η δράση τους δημιουργεί καταστολή των παροξυσμικών εκφορτίσεων, καταστολή των εκτόπων εκφορτίσεων και μειωμένη νευρωνική δραστηριότητα. Σε κυτταρικό επίπεδο φαίνεται ότι ρυθμίζουν τα κανάλια νατρίου, ασβεστίου και χλωρίου, προκαλούν αύξηση της λειτουργίας του GABA και ρύθμιση διαφόρων νευροδιαβιβαστών.

Η **καρβαμαζεπίνη**, παρά τις παρενέργειές της (κυρίως από το αιμοποιητικό και ήπαρ), παραμένει φάρμακο εν ενεργεία.

Η **οξικαρβαζεπίνη**, δομικά παρόμοια με την καρβαμαζεπίνη, φαίνεται αποτελεσματική σε πειραματικά μοντέλα σε ζώα και ότι πιθανόν σχετίζεται με λιγότερες παρενέργειες. Δεν έχει όμως δοκιμαστεί σε κλινικές μελέτες.

Η **λαμοτριζίνη** έχει αποδειχθεί αναλγητικός παράγων σε μεγάλη σειρά πειραματικών και κλινικών ερευνών, με επιφύλαξη όμως όσον αφορά αντιδράσεις και παρενέργειες όπως το ερύθημα και σύνδρομο Stevens-Johnson.

Το **βαλπροϊκό οξύ**, παράγων που έχει χρησιμοποιηθεί στην ημικρανία, λόγω τοξικότητας έχει περιορισμένη χρήση.

Η **ΓΚΑΜΠΑΠΕΝΤΙΝΗ (GBP)**. Βασικότερη επιλογή στην τρέχουσα κλινική πρακτική. Η γκαμπαπεντίνη είναι αλκυλιωμένο ανάλογο του γ-αμινοβουτυρικού οξέος, με αποδεδειγμένη αναλγητική δράση στον νευροπαθητικό πόνο. Είναι το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο φάρμακο στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου και συνδέεται με τις λιγότερες και ηπιότερες παρενέργειες (υπνηλία, ζάλη) οι οποίες συνήθως είναι προσωρινές. Η τοξολογία του έχει αναθεωρηθεί και μπορεί να φθάσει τα 3600 mg ημερησίως.

Η GBP έχει αποτέλεσμα στη μεταβίβαση του πόνου σε ένα «ευαίσθητοποιημένο» νευρικό σύστημα αλλά όχι σε ένα φυσιολογικό νευρικό σύστημα.

Η GBP δεν έχει αποτέλεσμα στη μεταβίβαση του πόνου σε φυσιολογικό δέρμα, αλλά μειώνει σημαντικά την υπεραλγησία μετά από θερμικό τραυματισμό ή ευαίσθητοποίηση με θερμότητα / καψαΐκίνη.

Σύμφωνα με τα παραπάνω:

1. Η GBP ελαττώνει τον «παθολογικό πόνο» αφήνοντας άθικτους τους άλλους προστατευτικούς μηχανισμούς.
2. Η GBP είναι αναποτελεσματική στην αντιμετώπιση του οξέως πόνου.

Πιθανότατα στο μέλλον να έχει θέση στο μετεγχειρητικό πόνο.

Η ουσία Pregabalin, παρόμοια με την γκαμπαπεντίνη έχει δοκιμαστεί σε μεγάλες σειρές περιστατικών σε

πολυκεντρικές μελέτες με αποτελέσματα κλινικά σημαντικά στην μείωση της έντασης του πόνου αλλά με δυσκολία στο να αναδειχθούν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε όλες.

## ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Από τα διαθέσιμα στοιχεία υπάρχουν αλληλοσυγκρουόμενες απόψεις ως προς την αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Στον καρκινικό νευροπαθητικό πόνο όμως, που οι μηχανισμοί δημιουργίας του είναι ιδιαίτερα πιο πολύπλοκοι εν σχέσει προς τον καλοήθους αιτιολογίας νευροπαθητικό πόνο, η παρουσία τους κρίνεται απαραίτητη. Φαίνεται ότι η χορήγηση οπιοειδών μειώνει κυρίως το βαθμό δυσφορίας του ασθενούς και λιγότερο την ένταση του πόνου. Στον αντίποδα βρίσκεται η δράση του tramadol που χαρακτηρίζεται από “μέτρια” ανακούφιση του πόνου χωρίς ανάλογα αποτελέσματα στην ψυχολογική καταπόνηση του ασθενούς. Η τάση για συνδυασμό των οπιοειδών με βενζοδιαζεπίνες φαίνεται να δημιουργεί ευνοϊκά αποτελέσματα.

## ΛΟΙΠΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

### (ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ)

Μια σειρά παραγόντων, όπως

- Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη
- Κεταμίνη (per os, σε μικρές δόσεις για την κεντρική ευαίσθητοποίηση)
- Κλονιδίνη (per os, σε μικρές δόσεις για την κεντρική ευαίσθητοποίηση)
- Λιδοκαΐνη (επίθεμα)
- Καψαΐσίνη (τοπική αλοιφή)
- Διηθήσεις της πάσχουσας περιοχής με διάλυμα τοπικού αναισθητικού και κορτικοστεροειδούς παρατεταμένης δράσης.

έχουν χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματικά της θεραπευτικής αγωγής του νευροπαθητικού πόνου. Ειδικότερα, η λιδοκαΐνη ως διαδερμικό επίθεμα (patch) χρησιμοποιείται με επιτυχία κυρίως στην μεθερπητική νευραλγία.

Όσον αφορά τη φαρμακευτική θεραπεία στον νευροπαθητικό πόνο, οι μελέτες δείχνουν ότι με πλήρη και συνδυασμένη συνταγογράφηση όλων των προαναφερθεισών κατηγοριών φαρμάκων, βελτίωση μεγαλύτερη του 50% εμφανίζεται μόνο στο 50-60%. Επιπλέον, σε περίπτωση που δίνεται μόνο ένα φάρμακο, η πιθανότητα πλήρους ανακούφισης είναι μόλις 10-20%. Αυτό μας οδηγεί στην τακτική της εναλλαγής και του

συνδυασμού φαρμάκων, προσαρμοζόμενοι στα χαρακτηριστικά και τις ιδιαιτερότητες κάθε είδους πόνου. Παρόλον ότι δεν υπάρχει ακριβής αλγόριθμος, ένα γενικό σχήμα συνολικής φαρμακευτικής αντιμετώπισης περιλαμβάνει κατά σειρά τα ακόλουθα

Γκαμπαπεντίνη

Αντικαταθλιπτικά

Οπιοειδή

Διαδερμικά επιθέματα λιδοκαΐνης

### ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε αυτές περιλαμβάνονται

- Απλές επισκληρίδιες εγχύσεις
- Αντλίες συνεχούς υποδορίου έγχυσης, εξωτερικές ή εμφυτευμένες
- Εμφυτευμένα συστήματα συνεχούς υπαραχνοειδούς ή επισκληριδίου έγχυσης
- Εμφυτεύσεις ηλεκτροδίων στο ΚΝΣ (ηλεκτρική διέγερση N.M.)
- Νευρολύσεις – νευρεκτομές, κ.α.

Είναι όλες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται με φειδώ σύμφωνα με τα διεθνή standards και εφόσον έχουν εξαντηθεί χωρίς επιτυχία όλα τα περιθώρια συντηρητικής θεραπείας.

### ΕΣΤΙΑΣΗ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

Στον αντίποδα της θεραπευτικής προσέγγισης του συμπτώματος του πόνου υπάρχει η θεραπευτική προσέγγιση για την ποιότητα ζωής. Αυτά είναι αλληλένδετα με διάφορους τρόπους, πχ ασθενείς με βελτίωση στον πόνο είναι δυνατόν να μην έχουν καθόλου βελτίωση στην ποιότητα ζωής με επιπτώσεις δευτερογενώς στον πόνο. Η ψυχολογική υποστήριξη και καθοδήγηση του ασθενούς σε θέματα ποιότητας ζωής εκ παραλλήλου με τη συμπτωματική αντιμετώπιση του πόνου υπόσχεται ευνοϊκότερα αποτελέσματα.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Σε κυριακάτικη εφημερίδα μεγάλης κυκλοφορίας πρόσφατα είδαμε αναφορά του Portenoy για ακριβή αντίληψη του συγκεκριμένου μηχανισμού παραγωγής νευροπαθητικού πόνου σε σύντομο (;;;;) χρονικό διάστημα. Αυτό θα ρυθμίζει για κάθε περίπτωση ξεχωριστά, όπως αναφέρεται και την ανάλογη θεραπεία. Δυστυχώς όμως σήμερα δεν υπάρχει ακριβής αλγόριθμος

για την αντιμετώπισή του. Μέχρι τότε είμαστε αναγκασμένοι να δίνουμε τη μάχη με τη φαρμακοθεραπεία ως θεραπευτική βάση συνδυαζόμενη με οποιαδήποτε άλλη μορφή θεραπείας (επεμβατική, ψυχολογική, εναλλακτική κλπ) αναζητώντας το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rowbotham MC. Neuropathic Pain: From basic science to evidence-based treatment. Pain 2002 Refresher course syllabus, IASP, ed. MA Giamberardino
2. Treatment of chronic headache with antidepressants; a meta-analysis. Am J Med. 2001. III(I); 54-63
3. McMahon SB .Neuropathic pain mechanisms. Pain 2002 Refresher course syllabus, IASP, ed. MA Giamberardino
4. Diabetic neuropathy: an intensive review. Am. j health Syst. Pharm. 2004
5. Καστρινάκη Κ. Η χρήση της γαμπαπεντίνης, ενός αντιεπιληπτικού με αναλγητικές ιδιότητες, για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού και του μετεγχειρητικού πόνου. 8ο Πανελλήνιο Σεμινάριο Ανασθησιολογίας,
6. Mc Cracken LM Therapeutics for whole patient management: focusing on quality of life.
7. Van Zundert J. Interventional techniques for neuropathic pain. Algos2002 book of abstracts, p.52-3
8. Portenoy RK. Neuropathic pain. In Pain management secrets, 2<sup>nd</sup> ed, 2003, Hanley and Belfus ed, p147-170
9. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine Xr in the prevention of postmastectomy pain syndrome. J Pain Symptom Manage 2004.72(2):133-9
10. Treatment of pain syndromes with venlafaxine. Pharmacotherapy. 2004.24(5):621-9
11. Rasmussen PV et al. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. Pain 2004.110(1-2):461-9
12. Amid PK. Causes, prevention, and surgical treatment of postherniorrhaphy neuropathic inguinodynia: Triple neurectomy with proximal end implantation. Hernia 2004. Pubmed
13. Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. Expert Opin Pharmacother. 2004.5.(3);551-9
14. New antidepressants in the treatment of neuropathic pain . A review. Minerva Anesthesiol. 2002.68(3):105-14
15. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. Ann Pharmacother. 2003.37(11):1561-5

Το ενημερωτικό δελτίο της ΕΕΠ εκδίδεται με την ευγενική χορηγία της



JANSSEN-CILAG