



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»
ΕΠΙΣΤ. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ. ΔΑΜΙΓΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Σύγχρονη αντιμετώπιση της μεθερπητικής νευραλγίας. Μια συστηματική ανασκόπηση

Σπουδάστρια:

Ρέγγιου Ευτυχία, Ιατρός (Α.Μ. 55)

Επιβλέπουσα καθηγήτρια:

Ευτυχίδου Ελένη, Ομότιμη Καθηγήτρια ΤΕΙ Αθήνας

Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης:

Δαμίγος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα, 2007

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης αποτελεί η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των διαθέσιμων θεραπευτικών μεθόδων για την αντιμετώπιση της μεθερπητικής νευραλγίας. Η μεθερπητική νευραλγία αποτελεί τη συχνότερη και περισσότερο επίφοβη επιπλοκή του έρπητα ζωστήρα, αφού μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αναπηρία του ατόμου και να επηρεάσει την λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής του, ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών. Αποτελεί επίσης μία από τις περισσότερο μελετημένες μορφές νευροπαθητικού πόνου. Ο έρπης ζωστήρας αποτελεί επακόλουθο της αναζωπύρωσης της λοίμωξης από τον ιό της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα.

Ιός ανεμευλογιάς – έρπητα ζωστήρα (Varicella-Zoster virus)

Ο ιός της ανεμευλογιάς- έρπητα ζωστήρα (varicella-zoster virus) ανήκει στην οικογένεια των ανθρώπινων ερπητοϊών η οποία αριθμεί μέχρι τώρα οκτώ μέλη όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Η δομή του χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη DNA διπλής έλικας με περίπου 125.000 ζεύγη βάσεων που βρίσκεται στο κέντρο ενός εικοσαεδρικού νουκλεοκαπιδίου το οποίο περιβάλλεται από έναν φάκελο δομημένο από λιπίδια. Η διάμετρος του ιού είναι 150 – 200 nm και το μοριακό του βάρος είναι περίπου 80 εκατομμύρια Daltons. Το γενετικό υλικό του ιού κωδικοποιεί περίπου 70 διαφορετικά γονιδιακά προϊόντα. Σχεδόν το σύνολο των γονιδίων –με την εξαίρεση μόνο 5 εξ'αυτών- έχουν ομόλογα γονίδια στο γενετικό υλικό του καλύτερα μελετημένου ιού του απλού έρπητα (herpes simplex virus) και αυτό βοηθάει στην κατανόηση των λειτουργιών των γονιδίων αυτών. Η έκφραση των γονιδίων του ιού ανεμευλογιάς - έρπητα ζωστήρα είναι ανάλογη με αυτήν των άλλων ερπητοϊών. Τα πρώτα γονίδια που εκφράζονται είναι τα άμεσα - πρώιμα γονίδια (immediate-early genes) τα οποία ευοδώνουν την έκφραση των πρώιμων γονιδίων (early) και των γονιδίων που εκφράζονται καθυστερημένα (late). Τα προϊόντα που κωδικοποιούν τα πρώιμα γονίδια είναι απαραίτητα για τον πολλαπλασιασμό του ιϊκού DNA. Τα γονίδια που εκφράζονται καθυστερημένα μετά τη λοίμωξη του κυττάρου από τον ιό κωδικοποιούν δομικά στοιχεία του ιού όπως είναι οι ιϊκές γλυκοπρωτεΐνες και οι ιϊκές πρωτεΐνες του νουκλεοκαπι-

δίου. Αυτές οι πρωτεΐνες αποτελούν σημαντικούς στόχους για το ανοσοποιητικό σύστημα.

Ο ιός της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα προκαλεί δύο διακριτά κλινικά σύνδρομα, την ανεμευλογιά η οποία είναι η πρωτοπαθής λοίμωξη και τον έρπητα ζωστήρα. Ο ιός της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα χαρακτηρίζεται από μεγάλη μεταδοτικότητα και η έκθεση συνήθως συμβαίνει στην παιδική ηλικία. Κάθε χρόνο παρουσιάζονται 4.000.000 κρούσματα ανεμευλογιάς στις Η.Π.Α. Στα εύκρατα κλίματα η ανεμευλογιά αποτελεί συνήθως νόσημα της παιδικής ηλικίας ενώ σε τροπικά κλίματα και ιδίως σε απομονωμένες κοινότητες είναι περισσότερο συχνή σε εφήβους και ενήλικες. Η ανεμευλογιά εμφανίζει εποχικότητα με τα περισσότερα κρούσματα να συμβαίνουν την άνοιξη. Η ανεμευλογιά είναι μία καλοήθης και ήπια νόσος σε υγιή παιδιά αλλά δυνητικά πολύ σοβαρή σε ενήλικες. Προκαλείται όταν ο ιός έρθει σε επαφή με το βλεννογόνο της ανώτερης αναπνευστικής οδού ή με τον επιπεφυκότα του οφθαλμού. Ακολούθως ο ιός πολλαπλασιάζεται σε σημείο του οργανισμού που δεν έχει καθοριστεί και το οποίο πιθανόν να είναι ο ρινοφάρυγγας, διεισδύει στο δικτυενδοθηλιακό σύστημα και κατόπιν εξαπλώνεται μέσω της αιματικής ροής στα μονοκύτταρα του δέρματος όπου και προκαλεί το βλατιδοφυσαλιδώδες εξάνθημα της ανεμευλογιάς. Πριν την εμφάνιση του εξανθήματος προηγούνται πυρετός και τραχηλική λεμφαδενοπάθεια ενώ η περίοδος επώασης του ιού είναι 14- 16 ημέρες με μεταδοτικότητα να κυμαίνεται από 10 ως 21 ημέρες μετά την αρχική έκθεση. Ο πάσχων παύει να μεταδίδει τον ιό όταν οι βλάβες του δέρματος εφελκιδιοποιηθούν. Έμμεση μετάδοση μέσω ενός ατόμου που έχει ανοσία στον ιό δεν θεωρείται ότι μπορεί να συμβεί. Το εξάνθημα έχει κατανομή κυρίως στον κορμό και λιγότερο στα άκρα ενώ ανευρίσκονται στο δέρμα την ίδια χρονική στιγμή βλάβες σε όλα τα στάδια, δηλαδή βλατίδες, φυσαλίδες και εφελκίδες.

Οι επιπλοκές της ανεμευλογιάς περιλαμβάνουν παρεγκεφαλίτιδα, πνευμονίτιδα, αρθρίτιδα, ηπατίτιδα και δευτεροπαθή λοίμωξη του δέρματος συνήθως από σταφυλόκοκκο ή β αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας Α. Το φάσμα των δευτεροπαθών λοιμώξεων αυτών περιλαμβάνουν την κυτταρίτιδα, τη νεκρωτική περιτονίτιδα, το σύνδρομο τοξικού σοκ από στρεπτόκοκκο, τη σήψη και λοιμώξεις των οστών. Περίπου 1 στους 400 ενήλικες που έχουν ανεμευλογιά νοσηλεύεται λόγω πνευμονίας. Σπάνιες νευρολογικές καταστάσεις που μπορούν να επιπλέξουν είτε την ανεμευλογιά είτε τον έρπητα ζωστήρα είναι η μυελίτιδα, η εγκεφαλομυελίτιδα, παρέσεις περιφερικών νεύρων, κάποιες μορφές ετερόπλευρης ημιπάρεσης, η εγκεφαλίτιδα που μπορεί να είναι

είτε εγκεφαλίτιδα από προσβολή των μεγάλων αγγείων σε ανοσοεπαρκή άτομα είτε εγκεφαλίτιδα από προσβολή των μικρών αγγείων σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, η κοιλίτιδα και η μηνιγγίτιδα ενώ υπάρχει και μία σπάνια οντότητα η οποία πρωτοπεριγράφηκε από τον Lewis και ονομάζεται ζωστήρας χωρίς έρπητα (*zoster sine herpete*) και η οποία αντιστοιχεί σε πόνο με δερματομακρή κατανομή χωρίς να έχει προηγηθεί εξάνθημα.

Ο ιός της ανεμευλογιάς - έρπητα ζωστήρα μετά την πρωτοπαθή λοίμωξη παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση δια βίου στα αισθητικά γάγγλια των εγκεφαλικών συζυγιών και στα αισθητικά γάγγλια των οπισθίων ριζών των νωτιαίων νεύρων όπου μετά από την επίδραση κάποιου παράγοντα ενεργοποίησης μπορεί να αναζωπυρωθεί δεκαετίες αργότερα οπότε και προκαλεί τον έρπητα ζωστήρα. Σε μη ανοσοκατεσταλμένα ηλικιωμένα άτομα ή σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς ο ιός της ανεμευλογιάς - έρπητα ζωστήρα μπορεί να προκαλέσει νόσηση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η ανίχνευση του DNA του ιού της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα στα αγγεία και σε άλλους ιστούς με μεθόδους βασισμένες στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) διεύρυνε το αναγνωρισμένο φάσμα των οξέων και χρονίων διαταραχών που συσχετίζονται με τον ιό της ανεμευλογιάς - έρπητα ζωστήρα, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων όπου ο ιός είναι σε λανθάνουσα κατάσταση. Κατά τη λανθάνουσα κατάσταση που ακολουθεί την πρωτοπαθή οξεία λοίμωξη, ο ιός συνεχίζει να παραμένει σε μία μη λοιμογόνο κατάσταση και το ιϊκό φορτίο είναι χαμηλό.

Παρ'όλο που επί πολλά χρόνια οι ερευνητές υποψιάζονταν ότι τα αισθητικά γάγγλια αποτελούσαν το σημείο όπου ο ιός παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση, η επιβεβαίωση ήρθε μόνο μετά την ανεύρεση του ιού σε ανθρώπινα θωρακικά γάγγλια και σε γάγγλια του τριδύμου νεύρου με τις μεθόδους της ανάλυσης Southern blot και της *in situ* υβριδοποίησης. Επίσης σε νεκροτομική μελέτη ατόμων που είχαν νοσήσει από έρπητα ζωστήρα και στην οποία χρησιμοποιήθηκε η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης, βρέθηκε το DNA του ιού της ανεμευλογιάς - έρπητα ζωστήρα σε γάγγλια τριδύμου σε 13 από 15 άτομα και σε θωρακικά γάγγλια σε 9 από 17 άτομα. Αρχικά θεωρήθηκε ότι οι νευρώνες των γαγγλίων ήταν το αποκλειστικό σημείο όπου ο ιός εντοπίζεται όταν είναι σε λανθάνουσα κατάσταση ωστόσο αργότερα με τις μεθόδους της *in situ* υβριδοποίησης και της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης, ο ιός βρέθηκε και στα δορυφόρα κύτταρα του περινευρίου και κατόπιν τόσο στα νευρικά όσο και στα μη νευρικά κύτταρα που απαρτίζουν τα αισθητικά γάγγλια.

Έρπης ζωστήρας

Η ελαττωμένη κυτταρική ανοσία είτε λόγω ανοσοκαταστολής (HIV λοίμωξη, καρκίνος, αυτοάνοσα νοσήματα, χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών) είτε λόγω μεγάλης ηλικίας βάζει σε κίνδυνο ένα άτομο για να εμφανίσει αναζωπύρωση του ιού της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα και να εκδηλώσει την κλινική εικόνα του έρπητα ζωστήρα. Ωστόσο οι βιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στη μετάβαση από τη λανθάνουσα κατάσταση στην αναζωπύρωση και τον ενεργό ιϊκό πολλαπλασιασμό ακόμη παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Φαίνεται από μελέτες *in vitro* που έχουν πραγματοποιηθεί πως με την πάροδο της ηλικίας η ικανότητα των T κυττάρων να πολλαπλασιάζονται και να παράγουν γ- ιντερφερόνη μετά από διέγερσή τους από αντιγόνα του, ελαττώνεται. Επίσης με την πάροδο της ηλικίας ελαττώνονται τα CD4 και CD8 T κύτταρα μνήμης ενώ σε νεότερα άτομα στα οποία ο έρπης ζωστήρας δεν είναι συχνός, τα κύτταρα αυτά ανιχνεύονται κανονικά. Η αναζωπύρωση του ιού ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα είναι λιγότερο συχνή σε σύγκριση με αυτήν του ιού του απλού έρπητα με αποτέλεσμα συνήθως να προκαλείται μόνο ένα επεισόδιο έρπητα ζωστήρα κατά τη διάρκεια ζωής του ατόμου. Υποτροπή στο ίδιο άτομο εμφανίζεται σε ποσοστό μικρότερο από 5%. Ακριβείς περιγραφές της κλινικής εικόνας του έρπητα ζωστήρα εμφανίζονται σε αρχαία κείμενα. Σύμφωνα με την ανασκόπηση του Hope – Simpson, η πρώτη σύγχρονη περιγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών του έρπητα ζωστήρα αποδίδεται στον Ingrassi το 1553. Στον Bright το 1831 αποδίδεται η περιγραφή της δερματομιακής κατανομής του εξανθήματος του έρπητα ζωστήρα ενώ ο Steiner το 1875 επέδειξε τη λοιμώδη φύση του έρπητα ζωστήρα προκαλώντας τη μετάδοση της πάθησης από το υγρό των φυσαλίδων. Ένας σύγγρος παιδίατρος, ο von Bokay, ήταν ο πρώτος που αναγνώρισε το 1909 ότι η ανεμευλογιά και ο έρπης ζωστήρας αποτελούσαν εκδηλώσεις του ίδιου λοιμώδους παράγοντα.

Η κλασική εμφάνιση του έρπητα ζωστήρα ξεκινάει με μια πρόδρομη φάση κατά την οποία υπάρχει μια αίσθηση καύσου ή αιμωδίας στο δέρμα με κατανομή ενός ή δύο γειτονικών δερματομίων. Αυτές οι παραισθησίες και δυσαισθησίες (προερπητική νευραλγία) προηγούνται συνήθως κατά λίγες ημέρες της εμφάνισης του εξανθήματος αλλά μπορεί και να προηγηθούν ακόμη και κατά εβδομάδες ενώ σπάνια μπορεί να αποτελούν και τη μοναδική εκδήλωση κατά την πρόδρομη φάση. Περισσότερο σύνηθες κατά τη διάρκεια της πρόδρομης φάσης είναι να υπάρχουν και άλλα συμπτώματα όπως είναι φωτοφοβία, φρίκια, κεφαλαλγία, ναυτία, γενικευμένη κα-

κουχία και σπάνια πυρετός. Τα πρόδρομα συμπτώματα προηγούνται της εμφάνισης του εξανθήματος κατά 1 ως 5 ημέρες. Εντός 48 - 72 ωρών από την πρόδρομη φάση εμφανίζεται ένα ετερόπλευρο ερυθματώδες κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, που είναι συχνά αρκετά κνησμώνδες και έχει δερμοτομιακή κατανομή, το οποίο σύντομα εξελίσσεται σε συρρέον φυσαλιδώδες - κάτι που διαρκεί για 3 ως 5 ημέρες - και ακολούθως περνάει από τα στάδια της δημιουργίας φλύκταινας, της εξέλκωσης και της εφελκιδοποίησης.

Ο πόνος του έρπητα ζωστήρα στην οξεία φάση ποικίλλει σε ένταση από ήπιος μέχρι σοβαρός σε βαθμό ακόμη και το ελαφρύτερο άγγιγμα ή η επαφή με αύρα αέρα να αποτελούν ιδιαίτερα επώδυνα ερεθίσματα ενώ ποιοτικά περιγράφεται από καυστικός ως διαξιφιστικός. Αυτός ο πόνος μπορεί να είναι τόσο έντονος ώστε να παραπλανηθεί ο ιατρός στη διαφοροδιαγνωστική διαδικασία και να τεθεί υποψία για οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή κολικό ουρητήρα, ανάλογα με το προσβεβλημένο δερμοτόμιο. Συνήθως ο πόνος αποδράμει μέσα σε 3 με 4 εβδομάδες. Οι φυσαλίδες αρχίζουν να ξηραίνονται και να εφελκιδοποιούνται 3 - 5 ημέρες από την εμφάνισή τους. Η συνήθης διάρκεια της νόσου είναι 7 έως 10 ημέρες αλλά μπορεί να χρειαστούν 2 ως 4 εβδομάδες για να αποδράμει το εξάνθημα ενώ συχνά παραμένουν αλλαγές στο χρώμα του δέρματος ή ακόμη και ουλές. Η εμφάνιση του εξανθήματος είναι ετερόπλευρη και συνήθως δε διασχίζει τη μέση γραμμή. Ωστόσο ο έρπητας ζωστήρας μπορεί να είναι και γενικευμένος, κάτι που αποτελεί ένδειξη για το ότι έχει επηρεαστεί η ανοσολογική κατάσταση του πάσχοντος ή ότι μπορεί να υπάρχει μία υποκείμενη κακοήθεια. Σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς ουσιαστικά ποτέ δε συμβαίνει να υπάρχει ταυτόχρονη εμφάνιση σε πολλαπλά μη γειτονικά δερμοτόμια, παρ'όλο που στο 20% των περιπτώσεων οι δερματικές βλάβες εμφανίζουν αλληλοεπικάλυψη σε γειτονικά δερμοτόμια. Η παρουσία λίγων δερματικών αλλοιώσεων εκτός του κυρίως προσβεβληθέντος δερμοτομίου ή γειτονικών δερμοτομίων δεν είναι ούτε ασυνήθιστο φαινόμενο ούτε έχει προγνωστική σημασία σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς. Τα συχνότερα προσβαλλόμενα δερμοτόμια είναι τα θωρακικά, τα αυχενικά και του προσώπου λόγω προσβολής του αισθητικού γαγγλίου του τριδύμου νεύρου. Στην περίπτωση αυτή εκτός από την προσβολή του δέρματος του προσώπου μπορεί να εμφανιστούν βλάβες και στους βλεννογόνους της στοματικής κοιλότητας, στη μύτη και στον οφθαλμό. Συχνότερη είναι η προσβολή της περιοχής κατανομής του οφθαλμικού νεύρου που είναι ο πρώτος κλάδος του τριδύμου (οφθαλμικός ζωστήρας). Η εντόπιση αυτή προκαλεί επώδυνη φλεγμονή του οφθαλμού που μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή

ελάττωση της όρασης λόγω κερατίτιδας ενώ αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα η κατάσταση αυτή μπορεί να προκύψει μόνιμη βλάβη και συγκεκριμένα χρόνια φλεγμονή, σοβαρός πόνος και οριστική απώλεια της όρασης. Ο οφθαλμικός ζωστήρας αποτελεί το 10% - 25% των περιπτώσεων έρπητα ζωστήρα.

Η διάγνωση του έρπητα ζωστήρα όπως και της ανεμευλογιάς γίνεται κλινικά ενώ μόνο σε άτυπη κλινική εικόνα συστήνεται να γίνεται εργαστηριακή επιβεβαίωση. Ο ιός ανιχνεύεται με καλλιέργεια υλικού από δερματικές βλάβες, με ανίχνευση αντιγόνων ή του γενετικού του υλικού και με την αντισωματική απάντηση στη λοίμωξη. Επειδή ο ιός της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα σχετίζεται στενά με μολυσμένα κύτταρα σε σύγκριση με τον ιό του απλού έρπητα, το υλικό που λαμβάνεται πρέπει να περιέχει κύτταρα από τη βάση της βλάβης. Η μέτρηση των αντισωμάτων IgG και IgM έναντι του ιού μπορεί να διακρίνει είτε την οξεία λοίμωξη είτε την προηγούμενη έκθεση.

Επίπτωση έρπητα ζωστήρα

Ο έρπης ζωστήρας αποτελεί τη νευρολογική διαταραχή με τη μεγαλύτερη επίπτωση. Με βάση επιδημιολογικά δεδομένα προερχόμενα από το Ίδρυμα για την Έρευνα του Ιού της Ανεμευλογιάς - Έρπητα Ζωστήρα (Varicella - Zoster Virus Research Foundation) το οποίο εδράζεται στη Νέα Υόρκη, υπολογίζεται ότι σε ετήσια βάση σημειώνονται περίπου 850.000 κρούσματα έρπητα ζωστήρα στις Η.Π.Α. Σύμφωνα με δεδομένα από άλλες επιδημιολογικές μελέτες έχει υπολογιστεί ότι το 20% - 30% του γενικού πληθυσμού και το 50% όσων είναι άνω των 85 ετών θα νοσήσουν από έρπητα ζωστήρα. Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα στις Η.Π.Α. ποικίλλει από 1,2 ως 3,4 ανά 1000 ανθρωποέτη, ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα. Στις Η.Π.Α. επομένως, μία επίπτωση του έρπητα ζωστήρα περίπου 2 ανά 1000 ανθρωποέτη μεταφράζεται πρακτικά σε περισσότερες από 500.000 περιπτώσεις έρπητα ζωστήρα ετησίως. Ένα θεμελιώδες επιδημιολογικό χαρακτηριστικό του έρπητα ζωστήρα είναι η εκσεσημασμένη αύξηση της επίπτωσής του με την πάροδο της ηλικίας. Ο έρπης ζωστήρας μπορεί να εμφανιστεί σε κάθε ηλικία ωστόσο μελέτες έχουν δείξει ότι η ηλικία με τη μεγαλύτερη αύξηση στα κρούσματα έρπητα ζωστήρα είναι τα 50 - 60 έτη ενώ η συχνότητα των κρουσμάτων εμφανίζει μία ανοδική πορεία κατά τις δεκαετίες που ακολουθούν. Χαρακτηριστικό της αύξησης της επίπτωσης με την πάροδο της ηλικίας είναι ότι σε παιδιά είναι μικρότερη από 1 στα

1000 ανθρωποέτη ενώ σε άτομα άνω των 65 ετών προσεγγίζει τα 12 ανά 1000 ανθρωποέτη (πιο συγκεκριμένα κυμαίνεται από 3,9 ως 11,8 ανά 1000 ανθρωποέτη). Η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα στην Ευρώπη προσεγγίζει το 3 ανά 1000 ανθρωποέτη και υπερβαίνει το 10 ανά 1000 ανθρωποέτη σε άτομα ηλικίας άνω των 80 ετών. Το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού των αναπτυγμένων χωρών μολύνεται από τον ιό ανεμευλογιάς - έρπητα ζωστήρα στην παιδική ηλικία και μέχρι την ενηλικίωση το 90% των ατόμων είναι οροθετικά, κάτι που σημαίνει πως είναι αυξημένος ο κίνδυνος εκδήλωσης έρπητα ζωστήρα στη μετέπειτα ζωή τους.

Ορισμός μεθερπητικής νευραλγίας

Η συνηθέστερη επιπλοκή που σχετίζεται με τον έρπητα ζωστήρα είναι η εμφάνιση της μεθερπητικής νευραλγίας, μίας κατάστασης η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτόματου πόνου ή πόνου που προκαλείται μετά από ασήμαντα ερεθίσματα και από αλλοίωση της αισθητικότητας που επιμένουν για καιρό αφού το εξάνθημα του έρπητα ζωστήρα έχει ιαθεί. Στο παρελθόν, υπήρχε μεγάλη διχογνωμία ως προς τη διάκριση ανάμεσα στον πόνο που συνοδεύει τον έρπητα ζωστήρα και τη μεθερπητική νευραλγία. Ο συνηθέστερος ορισμός της μεθερπητικής νευραλγίας είναι η παρουσία πόνου για περισσότερο από 4 εβδομάδες μετά την εμφάνιση του εξανθήματος του έρπητα ζωστήρα. Η κατάσταση αυτή έχει επίσης οριστεί ως πόνος που επιμένει μετά την εφελκιδοποίηση των δερματικών βλαβών περισσότερο από 6 εβδομάδες ή κατ' άλλους περισσότερο από 6 μήνες. Σύμφωνα με την Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας, μεθερπητική νευραλγία είναι ο πόνος που παραμένει για περισσότερους από 3 μήνες μετά την αποδρομή του εξανθήματος. Στις κλινικές μελέτες η μεθερπητική νευραλγία τυπικά ορίζεται ως πόνος ο οποίος επιμένει για τουλάχιστον 3 με 6 μήνες μετά την εμφάνιση του έρπητα ζωστήρα. Σε πιο πρόσφατες κλινικές μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί ο ορισμός της «κλινικά σημαντικής» μεθερπητικής νευραλγίας που αντιστοιχεί σε πόνο $\geq 3/10$ στην αριθμητική κλίμακα μέτρησης του πόνου (NRS ή numerical rating scale). Ο Lydick και οι συνεργάτες του το 1995 έδειξαν ότι πόνος που βαθμολογήθηκε με λιγότερο από 3 στην αριθμητική κλίμακα του πόνου συσχετίστηκε με πολύ μικρό αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και τη λειτουργική κατάσταση των ατόμων ενώ ο Coplan και οι συνεργάτες του το 2004 έδειξαν ότι μόνο πόνος βαθμολογούμενος με $\geq 3/10$ με την

αριθμητική κλίμακα του πόνου αντιστοιχούσε σε βαθμολογίες μεγαλύτερες από «ήπιος πόνος» στο SFMPQ (Short Form McGill Pain Questionnaire).

Η μεθερπητική νευραλγία μπορεί να είναι αυτοπεριοριζόμενη αφού σε αρκετούς ασθενείς ο πόνος τελικά υποχωρεί σταδιακά τους μέσα σε 1 με 2 μήνες ή μπορεί να επιμένει για μεγάλη χρονική περίοδο, ακόμη και μέχρι το τέλος της ζωής του πάσχοντος. Μπορεί να έχει ένταση από ήπια ως πολύ σοβαρή, ενώ ποιοτικά μπορεί να είναι ένας σταθερός καυστικός πόνος, παροξυσμικός πόνος που μοιάζει με ηλεκτρική εκκένωση, πόνος διαξιφιστικός ή σφύζων. Το σοβαρό αυτό πόνο μπορεί να συνοδεύουν παραισθησίες, αναισθησία ή αλλοδυνία, δηλαδή άλγος το οποίο προκαλείται μετά από κάποιο ερέθισμα το οποίο φυσιολογικά δεν προκαλεί πόνο όπως είναι για παράδειγμα ένα άγγιγμα. Μπορεί να είναι τόσο αφόρητος που να παρεμποδίζει τον ασθενή από το να πραγματοποιήσει ακόμη και τις απλούστερες και αναγκαίες καθημερινές του δραστηριότητες όπως είναι το ντύσιμο ή η ατομική του υγιεινή. Πρόσφατα έχει προταθεί η διάκριση της μεθερπητικής νευραλγίας σε οξεία (πόνος μέχρι 30 ημέρες από την εμφάνιση του εξανθήματος), υποξεία (πόνος για 30 έως 120 ημέρες μετά την εμφάνιση του εξανθήματος) και καθ' αυτό μεθερπητική νευραλγία που ορίζεται σαν πόνος διάρκειας τουλάχιστον 120 ημερών από την εμφάνιση του εξανθήματος. Επίσης σύμφωνα με παθοφυσιολογικά κριτήρια έχουν προταθεί 3 υπότυποι: (i) ο υπότυπος του ευερέθιστου αλγοϋποδοχέα με ελάχιστη καταστροφή των αισθητικών νευρικών ινών και αλλοδυνία προκαλούμενη από επαφή, (ii) ο υπότυπος που προκαλείται από καταστροφή των αισθητικών νευρικών ινών (deafferentated allodynic) και συνοδεύεται από αλλοδυνία καθώς και απώλεια αισθητικότητας λόγω αναδιαμόρφωσης σε επίπεδο κεντρικού νευρικού συστήματος και (iii) ο μη αλλοδυνικός στον οποίο υπάρχει καταστροφή των αισθητικών νευρικών ινών (non-allodynic deafferentated) μαζί με εκσεσημασμένη απώλεια αισθητικότητας. Επιπλέον οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν αλλοδυνία στατικού τύπου (που προκαλείται μετά από την άσκηση πίεσης) και / ή δυναμικού τύπου (που προκαλείται μετά από επαφή με βούρτσα). Υπάρχει σύμφωνα με ορισμένες μελέτες μία τάση με το πέρασμα του χρόνου πολλοί ασθενείς να βελτιώνονται και περίπου ένα 3% συνεχίζει να έχει σοβαρή μεθερπητική νευραλγία ένα χρόνο μετά, ωστόσο άλλες μελέτες αναφέρουν ότι ποσοστό ως 40% των ασθενών μπορεί να συνεχίζουν να έχουν μακροπρόθεσμα προβλήματα λόγω ανεπαρκούς ή καθόλου ανακούφισης του πόνου μετά από θεραπεία.

Σε μία διαχρονική μελέτη παρατήρησης των Thyregod και συνεργατών (2007), μελετήθηκαν 94 άτομα (39 άνδρες και 55 γυναίκες, μέση ηλικία 69 έτη) με έρπητα ζωστήρα και σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση μεθερπητικής νευραλγίας, με σκοπό να περιγραφεί η φυσική ιστορία της έντασης του πόνου και του αντίκτυπού του μέσα στο χρονικό διάστημα των 6 μηνών μετά από την έναρξη του έρπητα ζωστήρα. Ως κριτήριο για να θεωρηθεί ότι ο πάσχων έχει μεθερπητική νευραλγία ορίστηκε η καθημερινή παρουσία πόνου κατά μέσο όρο πάνω από 0/100 στην οπτική αναλογική κλίμακα μέτρησης του πόνου από 0 ως 100 (VAS ή Visual Analogue Scale). Στους 3 μήνες, 47 άτομα (το 50%) πληρούσαν τα κριτήρια για τη διάγνωση της μεθερπητικής νευραλγίας και από αυτά μόνο 3 άτομα (το 3%) πληρούσαν τα πιο αυστηρά κριτήρια για την «κλινικά σημαντική» μεθερπητική νευραλγία (καθημερινός πόνος κατά μέσο όρο $\geq 30/100$). Στους 6 μήνες, 30 άτομα (το 32%) πληρούσαν τα κριτήρια για μεθερπητική νευραλγία και 2 άτομα (2%) πληρούσαν τα κριτήρια για την «κλινικά σημαντική» μεθερπητική νευραλγία. Ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι ο ρυθμός εξαφάνισης του πόνου ήταν ο ίδιος σε άτομα με και χωρίς μεθερπητική νευραλγία στους 6 μήνες. Δεν υπάρχει τρόπος να προβλεφθεί ποιος θ' αναρρώσει και ποιος όχι από τη μεθερπητική νευραλγία.

Επιπολασμός μεθερπητικής νευραλγίας

Σε ό,τι αφορά στον επιπολασμό της μεθερπητικής νευραλγίας, δεν έχουν γίνει αρκετές συστηματικές προσπάθειες για τον υπολογισμό του ωστόσο υπάρχουν εκτιμήσεις που αναφέρουν ότι οι ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία στις Η.Π.Α είναι 500.000 με 1.000.000 ενώ στη Μεγάλη Βρετανία είναι περίπου 200.000 άτομα. Υπάρχουν στοιχεία που φανερώνουν ότι η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα έχει σημειώσει αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες και ότι πιθανόν ο επιπολασμός της μεθερπητικής νευραλγίας θα αυξηθεί επίσης, όχι μόνο εξαιτίας της μεγαλύτερης επίπτωσης του έρπητα ζωστήρα αλλά και λόγω της αύξησης του αριθμού των ηλικιωμένων ατόμων στο γενικό πληθυσμό, αφού η μεθερπητική νευραλγία εμφανίζεται κυρίως σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα. Γενικά, η αναλογία των ασθενών με έρπητα ζωστήρα στους οποίους ο πόνος επιμένει ελαττώνεται όσο περνάει ο χρόνος από την εμφάνιση του εξανθήματος ενώ οι εκτιμήσεις για το ποσοστό των ασθενών με μεθερπητική νευραλγία μεταβάλλονται ανάλογα με τον ορισμό που δίνεται στη μεθερπητική νευραλγία σε κάθε μελέτη. Δεδομένα από μελέτες στην κοινότητα και από κλινικές μελέτες

δείχνουν ότι ποσοστό 9% ως 34% ενηλίκων που έχουν ασθενήσει από έρπητα ζωστήρα εμφανίζουν μεθερπητική νευραλγία. Τα ποσοστά αυτά εξαρτώνται από τον τρόπο με τον οποίο ορίστηκε η μεθερπητική νευραλγία σε κάθε μελέτη επειδή χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικοί ορισμοί σύμφωνα με τους οποίους μεθερπητική νευραλγία είναι πόνος διάρκειας από 6 εβδομάδες μέχρι 2 μήνες από την έναρξη του εξανθήματος. Σε κλινική μελέτη ασθενών ηλικίας άνω των 60 ετών, το 47% είχε πόνο 1 μήνα μετά την εμφάνιση του εξανθήματος. Σε πρόσφατες μελέτες στην κοινότητα, το 8% - 19% των ασθενών με έρπητα ζωστήρα είχε μεθερπητική νευραλγία 1 μήνα μετά την εμφάνιση του εξανθήματος, ορίζοντας τη μεθερπητική νευραλγία ως πόνο που επιμένει για περισσότερο από 1 μήνα μετά την έκλυση του εξανθήματος ενώ το ποσοστό ήταν 4,5% - 8% στους 2 με 3 μήνες μετά την εμφάνιση του εξανθήματος. Ποσοστό 10% - 20% από τα υγιή, μη ανοσοκατεσταλμένα άτομα ενός πληθυσμού, θα παρουσιάσουν έρπητα ζωστήρα κατά τη διάρκεια της ζωής τους και μεθερπητική νευραλγία θα εμφανιστεί σε περίπου 10% από αυτά.

Κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις μεθερπητικής νευραλγίας

Παρ' όλο που κάποιοι ερευνητές κατά καιρούς έχουν διατυπώσει τις αμφιβολίες τους σχετικά με την κλινική σημασία που προσδίδει η επιστημονική κοινότητα στη μεθερπητική νευραλγία, υπάρχουν στοιχεία που τεκμηριώνουν τον αρνητικό αντίκτυπό της στην ποιότητα ζωής των πασχόντων. Επίσης, ο έρπης ζωστήρας δημιουργεί μία σημαντική επιβάρυνση στο υγειονομικό σύστημα. Σε μελέτη των Coplan και συνεργατών (2004) διαπιστώθηκε ότι ο έρπης ζωστήρας στις Η.Π.Α. έχει ως αποτέλεσμα να πραγματοποιούνται 2,1 νοσηλείες ανά 100.000 ανθρωποέτη. Αυτός ο αριθμός περιλαμβάνει τις νοσηλείες ατόμων όλων των ηλικιακών ομάδων, ωστόσο η νοσηλεία είναι συχνότερη σε ηλικιωμένους ασθενείς αφού είναι 9,3 ανά 100.000 ανθρωποέτη για ασθενείς ηλικίας ≥ 60 ετών σε αντίθεση με 1,5 νοσηλείες ανά 100.000 ανθρωποέτη για ασθενείς ηλικίας από 25 ως 59 ετών. Σε άλλη μελέτη οι Lin και Hadler το 2000 διαπίστωσαν μία ακόμη μεγαλύτερη επίπτωση των νοσηλειών λόγω έρπητα ζωστήρα και συγκεκριμένα διαπίστωσαν ότι είναι 16,1 ανά 100.000 ανθρωποέτη. Επίσης υπολόγισαν ότι το κόστος κατά μέσο όρο ανά νοσηλεία λόγω έρπητα ζωστήρα το 1995 ήταν \$15.583.

Επιπτώσεις μεθερπητικής νευραλγίας στην ποιότητα ζωής των πασχόντων

Εκτός από τις σημαντικές κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις, υπάρχουν σημαντικές συνέπειες σε ατομικό επίπεδο αφού συχνά όσοι πάσχουν από μεθερπητική νευραλγία μπορεί να αναφέρουν γενικά ενοχλήματα όπως είναι η χρόνια κόπωση, η ανορεξία και η απώλεια σωματικού βάρους, ο περιορισμός της σωματικής δραστηριότητας, διαταραχές ύπνου ενώ επίσης μπορεί να εμφανίζουν προβλήματα από την ψυχιατρική σφαίρα όπως είναι αγχώδεις διαταραχές, δυσκολία στη συγκέντρωση και κατάθλιψη. Οι κοινωνικές δραστηριότητες του πάσχοντα συχνά παρεμποδίζονται λόγω της πάθησης και ο κοινωνικός του ρόλος μπορεί να μεταβληθεί αφού από ενεργητικό και δραστήριο μέλος της κοινωνίας ο πάσχων πολλές φορές μετατρέπεται σε άτομο χωρίς κοινωνικές δραστηριότητες το οποίο περιορίζεται στο σπίτι. Επιπλέον η μεθερπητική νευραλγία μπορεί να έχει αντίκτυπο στις πιο απλές και βασικές καθημερινές δραστηριότητες του πάσχοντα όπως είναι για παράδειγμα η δυνατότητα να μπορεί να ντυθεί, η φροντίδα για την ατομική του υγιεινή, η ικανότητα να μπορεί να φάει χωρίς βοήθεια και η ικανότητα να κινείται χωρίς υποβοήθηση. Για παράδειγμα ένας ασθενής που εμφανίζει αλλοδυνία είναι συχνά αναγκασμένος να αποφεύγει να φορέσει ρούχα που ακουμπούν αυτήν την περιοχή ή να κάνει λουτρό καθαριότητας αφού οποιοδήποτε άγγιγμα της περιοχής γίνεται αντιληπτό ως εξαιρετικά επώδυνο ερέθισμα. Άλλες δραστηριότητες που επηρεάζονται είναι το να μπορεί να πάει ο πάσχων για ψώνια, να μαγειρέψει, να ταξιδέψει ή να κάνει οικιακές εργασίες. Οι πάσχοντες από μεθερπητική νευραλγία δεν υποφέρουν σιωπηλά, αντίθετα καταφεύγουν με μεγάλη συχνότητα στο σύστημα υγείας και πολλοί από αυτούς καταλήγουν να αντιμετωπίζουν την κατάσταση αυτή με την πολυφαρμακία η οποία τις περισσότερες φορές δεν εμφανίζει καμία αποτελεσματικότητα.

Προς το παρόν υπάρχουν λίγα στοιχεία από μελέτες που να ποσοτικοποιούν τις επιπτώσεις της μεθερπητικής νευραλγίας στην ποιότητα ζωής των πασχόντων. Στη μελέτη των Edmunds και συν. (2001) υπολογίστηκε ότι περίπου 20.000 έτη ζωής προσαρμοσμένα ως προς την ποιότητα ζωής (QALYS) χάνονται ετησίως στην Αγγλία και την Ουαλία λόγω του έρπητα ζωστήρα - εκ των οποίων τα 17.400 λόγω της μεθερπητικής νευραλγίας - και ότι το κόστος της θεραπείας των επιπλοκών του έρπητα ζωστήρα ετησίως ανέρχεται στα 80 εκατομμύρια λίρες. Σε μία ακόμη μελέτη των Davies και συν. (1994) δείχθηκε ότι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία που παρακολουθούνταν σε μία κλινική πόνου στο Λίβερπουλ,

ήταν ανίκανοι να φέρουν εις πέρας τις συνήθειες δραστηριοτήτές τους για περισσότερα από 16 χρόνια. Η Mauskopf και οι συνεργάτες της σε μελέτη τους το 1994 ανέφεραν ότι ο πόνος που συνεχιζόταν μετά από 8 εβδομάδες από την έναρξη του εξανθήματος του έρπητα ζωστήρα είχε σημαντική αρνητική επίδραση στην ενεργητικότητα, τον ύπνο και σφαιρικά σε όλες τις παραμέτρους της ποιότητας ζωής όπως περιγράφονται στο ερωτηματολόγιο Nottingham Health Profile που χρησιμοποίησαν στην εργασία τους. Το μέγεθος της επίδρασης αυτής αυξανόταν σε συνάρτηση με την ένταση του πόνου. Έτσι, η επίδραση στις παραμέτρους που καθορίζουν την ποιότητα ζωής ήταν ήπια όταν ο πόνος χαρακτηριζόταν από τους πάσχοντες ενοχλητικός ενώ πολύ σοβαρή όταν ο πόνος αξιολογούνταν ως βασανιστικός ή μη ανεκτός. Σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης των Coplan και συν.(2004) στην οποία συμμετείχαν 121 μη νοσηλευόμενοι ασθενείς με έρπητα ζωστήρα ηλικίας από 60 ετών και άνω, έγινε συσχέτιση του Σύντομου Ερωτηματολογίου Πόνου στον Έρπητα Ζωστήρα (Zoster Brief Pain Inventory)- το οποίο είναι ένα ειδικό εργαλείο αξιολόγησης του πόνου των ασθενών με έρπητα ζωστήρα και των επιπτώσεών του στις καθημερινές δραστηριότητές τους – με τα ερωτηματολόγια SF-12 και EuroQol τα οποία είναι εργαλεία μέτρησης της Σχετιζόμενης με την Υγεία Ποιότητας Ζωής (Health Related Quality of Life ή αλλιώς HRQL) καθώς και με ένα ερωτηματολόγιο για τις καθημερινές δραστηριότητες (Activities of Daily Living). Χρησιμοποιώντας την αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης του πόνου, αξιολογήθηκε ο πόνος στις 35 και στις 70 ημέρες μετά την έναρξη του εξανθήματος του έρπητα ζωστήρα και διαπιστώθηκε ότι υπήρχε σημαντική επίδραση σε πολλές από τις καθημερινές δραστηριότητες, ελαττωμένη σφαιρικά ποιότητα ζωής όπως μετράται με το ερωτηματολόγιο EuroQol και επηρεασμένη πνευματική και σωματική υγεία όπως μετράται με το ερωτηματολόγιο SF-12. Όπως και στη μελέτη των Mauskopf και συν. (1994), φάνηκε ότι οι επιπτώσεις γίνονται σοβαρότερες όσο πιο έντονος είναι ο πόνος.

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ανάπτυξης μεθερπητικής νευραλγίας

Κατά την τελευταία 20ετία σημειώνεται μία εκρηκτική αύξηση στη γνώση πάνω στην κατανόηση του νευροπαθητικού πόνου και μεγάλο μέρος αυτής της προόδου οφείλεται στην ανάπτυξη πειραματικών μοντέλων μελέτης ζώων με προκλητή βλάβη περιφερικού νεύρου που έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση πόνου. Στην προσπάθεια ερμηνείας των μηχανισμών δημιουργίας του νευροπαθητικού πόνου έχουν συνεισφέ-

ρει οι μελέτες ασθενών με μεθερπητική νευραλγία η οποία αποτελεί έναν από τους πιο κοινούς τύπους νευροπαθητικού πόνου. Οι μελέτες αυτές χρησιμοποιούν πολλά από τα συμπεράσματα που εξήχθησαν από τις μελέτες των πειραματικών μοντέλων ζώων που προαναφέρθηκαν. Παρ' όλη την πρόοδο που έχει συντελεστεί δεν έχει επιτευχθεί η πλήρης κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της μεθερπητικής νευραλγίας. Η μεθερπητική νευραλγία από ερευνητική άποψη διακρίνεται από ορισμένα χαρακτηριστικά που προσφέρουν μεγάλο πλεονέκτημα στη διενέργεια μελετών: είναι συχνή, έχει γνωστό αίτιο -τον ιό της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα-, τυπικά εμφανίζεται σε ηλικιωμένα αλλά κατά τ' άλλα υγιή άτομα χωρίς προηγούμενο ιστορικό χρόνιου πόνου και η διάγνωση τίθεται εύκολα βασισμένη στο ιστορικό εμφάνισης ενός εξανθήματος με δερματομιακή κατανομή και την εντόπιση του πόνου. Επίσης αφού το αντίστοιχο ετερόπλευρο δερμοτόμιο δεν προσβάλλεται, μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό εργαλείο ελέγχου στις μελέτες των αισθητικών διαταραχών που προκαλούνται.

Η ποικιλομορφία των χαρακτήρων που μπορεί να λαμβάνει ο πόνος στους ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία υποδηλώνει την ύπαρξη περισσοτέρων του ενός μηχανισμών πρόκλησής του είτε σε διαφορετικούς ασθενείς είτε ακόμη και στον ίδιο ασθενή αλλά σε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Φαίνεται ότι υπάρχουν τόσο περιφερικοί όσο και κεντρικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την πρόκλησή της. Με βάση αυτήν την υπόθεση έχει υποστηριχθεί ότι πρέπει να γίνεται προσαρμογή του θεραπευτικού σχεδιασμού σύμφωνα με το μηχανισμό που δημιουργεί τον πόνο και επομένως εξατομικευμένη αντιμετώπιση κάθε ασθενή. Πρώτος θεώρησε ότι υπήρχε σύνδεση ανάμεσα στον έρπητα ζωστήρα και το περιφερικό νευρικό σύστημα ο Bright το 1831 ενώ ο von Barenprung ήταν ο πρώτος που το 1861 αναγνώρισε το γάγγλιο της οπίσθιας ρίζας ως την ανατομική δομή που πλήττεται από τον έρπητα ζωστήρα. Το 1964 οι Zachs, Langfitt και Elliot μελέτησαν υλικό από βιοψίες περιφερικών νεύρων από 4 ασθενείς που είχαν περάσει έρπητα ζωστήρα, εκ των οποίων οι 2 είχαν εμμένοντα πόνο. Τα ευρήματά τους ήταν βαλεριανή εκφύλιση ενώ στο υλικό από τους 2 ασθενείς με τη μεθερπητική νευραλγία το περιφερικό νεύρο είχε σχεδόν εξ' ολοκλήρου αντικατασταθεί από ίνες κολλαγόνου. Οι ερευνητές αυτοί δεν μπόρεσαν να συσχετίσουν την ίνωση με τη μεθερπητική νευραλγία αλλά θεώρησαν πως κάποιος κεντρικός μηχανισμός υπήρχε ο οποίος ευθυνόταν για τον πόνο αφού τόσο λίγες νευρικές ίνες είχαν απομείνει. Ο Smith το 1978 πραγματοποίησε εκτομή των γαγγλίων των οπισθίων ριζών σε 40 ασθενείς με ανθεκτικό μεσοπλεύριο

πόνου, 16 εκ των οποίων είχαν μεθερπητική νευραλγία. Ορισμένα από τα γάγγλια αυτά ήταν κατά μεγάλο βαθμό κυστικά. Σε γάγγλια ασθενών που το πρόβλημά τους υπήρχε πάνω από 1 έτος κάποια γάγγλια ήταν διηθημένα από κύτταρα χρόνιας φλεγμονής. Σε ασθενείς με πιο πρόσφατη έναρξη του πόνου δεν υπήρχαν αισθητικοί νευρώνες (ghosts). Οι Watson και συν. (1988) πραγματοποίησαν μελέτη περιφερικών νεύρων, γαγγλίων οπισθίας ρίζας, οπισθίων ριζών και νωτιαίου μυελού σε νεκροτομικό υλικό. Τα 4 από τα 6 άτομα όταν ήταν εν ζωή είχαν μεθερπητική νευραλγία ενώ στα άλλα 2 άτομα ο πόνος είχε αποδράμει μετά τον έρπητα ζωστήρα αλλά είχαν καταλήξει από μη σχετιζόμενα αίτια εντός 3 μηνών από τη λοίμωξη. Στις 4 περιπτώσεις παρατηρήθηκε ετερόπλευρη ελάττωση του μεγέθους του οπισθίου κέρατος του νωτιαίου μυελού συνδυασμένη με απώλεια νευρώνων του γαγγλίου της οπίσθιας ρίζας και περιφερικών νευραξόνων, ειδικά του τύπου των μεγάλης διαμέτρου και με εμμύελες ίνες. Ωστόσο το ένα από τα 2 άτομα που δεν είχε μεθερπητική νευραλγία, είχε μια ετερόπλευρη υποξεία μυελοπάθεια με εκσεσημασμένη απώλεια εμμύελων νευρικών ινών οπότε λόγω του σύντομου χρονικού διαστήματος που είχε μεσολαβήσει από την εκδήλωση του έρπητα ζωστήρα χωρίς να εκδηλωθεί μεθερπητική νευραλγία, η παθολογία ήταν αδύνατον να διακριθεί σε σχέση με την περίπτωση προϋπάρχουσας για καιρό μεθερπητικής νευραλγίας. Προς το παρόν δεν υπάρχουν ακόμη αποδείξεις για να υποστηρίξουν ένα παθολογοανατομικό πρότυπο ειδικό για τη μεθερπητική νευραλγία.

Ο Noordenbos το 1959 ήταν ο πρώτος που συνδύασε μελέτες αισθητικότητας και παθολογοανατομικά στοιχεία προσπαθώντας να παρουσιάσει μια θεωρία για την κατανόηση της μεθερπητικής νευραλγίας. Έδειξε την ύπαρξη ελλειμμάτων στην αντίληψη ερεθισμάτων όπως ήταν ο νυγμός με καρφίδα, το απαλό άγγιγμα, η θερμότητα και το ψύχος, τα οποία ήταν μεγαλύτερα στο κέντρο της περιοχής που ο ασθενής ανέφερε ως επώδυνη. Τα ελλείμματα αυτά φάνηκε ότι εξαλείφονταν όσο ο ερεθισμός γινόταν προς τις περιοχές που συνόρευαν με το υγιές δέρμα. Σε αυτούς τους ασθενείς έγιναν βιοψίες μεσοπλεύριων νεύρων οι οποίες έδειξαν μια μείωση του αριθμού των μεγάλης διαμέτρου εμμύελων ινών. Ο Noordenbos πρότεινε ότι η δεσπόζουσα απώλεια μεγάλης διαμέτρου αισθητικών νευρικών ινών οδηγεί σε απώλεια των κεντρικών ανασταλτικών δράσεων τους ως προς τον πόνο που άγεται από μικρής διαμέτρου αλγαισθητικές ίνες. Η υπόθεση αυτή ότι η μη περιορισμένη είσοδος φορτίου ερεθισμάτων μέσω των C ινών στο νωτιαίο μυελό είναι υπεύθυνη για το χρόνιο πόνο επηρέασε και τους Melzack και Wall στη διατύπωση της θεωρίας τους για την πύ-

λη ελέγχου του πόνου. Χρησιμοποιώντας απλές δοκιμασίες ο Watson και οι συνεργάτες του ανέφεραν απώλεια αισθητικότητας σε σχεδόν όλους τους ασθενείς μιας ομάδας 208 ατόμων (1991). Οι Nurmikko και Bowsheer (1990) χρησιμοποίησαν ποσοτικές μεθόδους για να συγκρίνουν την αισθητικότητα στην προσβεβλημένη περιοχή του δέρματος έχοντας ως μάρτυρα την αντίστοιχη ετερόπλευρη περιοχή του δέρματος σε 42 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία και σε 20 ασθενείς που είχαν προηγούμενα εκδηλώσει έρπητα ζωστήρα αλλά δεν είχαν μεθερπητική νευραλγία. Σαν κριτήριο χρησιμοποίησαν την αύξηση του κατωφλιού του πόνου που επιτεύχθηκε με τουλάχιστον δύο από τους έξι τρόπους ερεθισμού (απτικό ερέθισμα, νυγμός με καρφίδα, δόνηση, θερμότητα, ψύχος και πόνος από υψηλή θερμοκρασία) και προέκυψε ότι στο 93% της ομάδας της μεθερπητικής νευραλγίας και στο 10% της άλλης ομάδας υπήρχε απώλεια αισθητικότητας. Σε μια ακόμη μελέτη, ο Nurmikko και οι συνεργάτες του (1995) εξέτασαν 31 ασθενείς κατά τη διάρκεια εκδήλωσης έρπητα ζωστήρα. Σε επανεξέταση 3 μήνες αργότερα μόνο οι 7 είχαν ακόμη πόνο. Μετά από ειδικού τύπου ανάλυση των στοιχείων και ενσωμάτωση ποικιλίας μεταβλητών, φάνηκε πως μόνο η απώλεια της αίσθησης θερμότητας κατά τη διάρκεια του ζωστήρα είχε στατιστικά σημαντική σχέση με την εμφάνιση μεθερπητικής νευραλγίας. Οι Baron και Saguer το 1995 χρησιμοποίησαν τη μέθοδο πρόκλησης υπεραιμίας με ισταμίνη για να αξιολογήσουν τη σχέση της απώλειας C ινών σε σχέση με τον πόνο σε 10 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία και αλλοδυνία. Η ισταμίνη μετά από ιοντοφόρηση ενεργοποιεί μια υποομάδα από αμύελες πρωτογενείς αισθητικές ίνες. Η απώλεια της αντίδρασης με ισταμίνη συσχετίστηκε με τη σοβαρότητα του υφιστάμενου πόνου οδηγώντας τους στο να πιστέψουν ότι οι αλγοϋποδοχείς δεν εμπλέκονταν στην πρόκληση και συντήρηση της αλλοδυνίας. Το συμπέρασμα που προέκυψε από όλες αυτές τις μελέτες ήταν πως επειδή η μεθερπητική νευραλγία έχει σχέση με την απώλεια αισθητικότητας, η καταστροφή των αισθητικών νευρικών ινών είναι το αίτιο του πόνου. Οι Odrich και συν. (2006) παρατήρησαν ότι τόσο στη μεθερπητική νευραλγία όσο και στη διαβητική νευροπάθεια, η ένταση του πόνου προοδευτικά αυξάνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας, κάτι που υποδεικνύει ότι ποικίλοι νευροορμονικοί και νευροφυσιολογικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στη δημιουργία αυτών των τύπων πόνου. Μάλιστα το προφίλ αυτό δε φάνηκε να επηρεάζεται με τη φαρμακευτική αγωγή που χορηγήθηκε αλλά παρέμεινε το ίδιο.

Πολλοί ερευνητές έχουν προσπαθήσει να συσχετίσουν την παθοφυσιολογία της μεθερπητικής νευραλγίας με τους χαρακτήρες του πόνου. Οι Morris και συν. (1995)

μελέτησαν το ρόλο των αισθητικών νευρικών ινών με πολυτροπικούς αλγοϋποδοχείς σε σχέση με τον πόνο που έχει διαφορετικούς χαρακτήρες. 44 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία εντοπισμένη σε θωρακικά δερμοτόμια εξετάστηκαν κλινικά για ενδείξεις διαταραχής της αισθητικότητας ως προς το νυγμό με καρφίδα και ως προς απτικό ερέθισμα και ακολούθως συγκρίθηκαν με 23 μάρτυρες εκ των οποίων οι 14 ήταν υγιείς και οι 9 είχαν περάσει στο παρελθόν έρπητα ζωστήρα αλλά δεν είχαν μεθερπητική νευραλγία. Οι 44 ασθενείς ακολούθως χωρίστηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με την κλινική τους εικόνα και το πώς περιέγραφαν τον πόνο που ένιωθαν. Η πρώτη ομάδα αποτελούταν από άτομα που ένιωθαν μόνο έναν σταθερό, καυστικό πόνο, η δεύτερη από άτομα που είχαν καυστικό πόνο και επίσης αλλοδυνία και υπεραλγησία στο νυγμό με καρφίδα και η τρίτη ομάδα αποτελούταν από άτομα που ένιωθαν καυστικό πόνο και είχαν αλλοδυνία και υποαλγησία στο νυγμό με καρφίδα. Έμμεσες μετρήσεις της λειτουργικότητας των αισθητικών νευρικών ινών πραγματοποιήθηκαν μετρώντας το νευρογενές αντανακλαστικό του νευράξονα μετά από εφαρμογή τοπικά καψαϊκίνης με χρησιμοποίηση της μεθόδου ροομετρίας Doppler και στις 5 ομάδες. Οι 2 ομάδες με άτομα με αλλοδυνία είχαν σημαντικά μειωμένες απαντήσεις του νευρογενούς αντανακλαστικού σε σύγκριση με τις 2 ομάδες ελέγχου και την ομάδα με μεθερπητική νευραλγία τα άτομα της οποίας δεν είχαν αλλοδυνία. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία η αλλοδυνία μπορεί να είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργίας των αισθητικών ινών. Σε μία άλλη μελέτη των Mondelli και συν.(1996) στην οποία το περιφερικό νευρικό σύστημα μελετήθηκε χρησιμοποιώντας την κλασική ηλεκτροφυσιολογική μεθοδολογία σε 23 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία και σε 64 ασθενείς με έρπητα ζωστήρα χωρίς μεθερπητική νευραλγία, δεν διαπιστώθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους μετά την σύγκριση που έγινε ανάμεσα στις δύο ομάδες. Οι συγγραφείς συμπεράναν ότι ο έρπης ζωστήρας σχετίζεται με αισθητική νευροπάθεια η οποία είναι παρόμοια συνολικά στις ομάδες με και χωρίς μεθερπητική νευραλγία και ότι η καταστροφή των περιφερικών μεγάλης διαμέτρου αισθητικών ινών δεν είναι το αίτιο της μεθερπητικής νευραλγίας.

Ο Rowbotham (1989) και οι συνεργάτες του παρατήρησαν σε μια από τις αρχικές τους μελέτες με ασθενείς που είχαν μεθερπητική νευραλγία τη μεγάλη ετερογένεια που εμφάνιζαν οι ασθενείς αυτοί ως προς τα αποτελέσματα της εξέτασης της αισθητικότητας. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίαζαν σοβαρή απώλεια αισθητικότητας χωρίς αλλοδυνία προκαλούμενη από απτικό ερεθισμό και άλλοι εμφάνιζαν έντονο πό-

νο και αλλοδυνία αλλά χωρίς απώλεια της αισθητικότητας. Παρ'όλο που μόνο 12 ασθενείς μελετήθηκαν, η εξέταση της αισθητικότητας και η ανταπόκριση μετά από διήθηση του δέρματος με τοπικό αναισθητικό στην περιοχή του εντονότερου πόνου, υποδήλωνε την ύπαρξη τουλάχιστον δύο υποτύπων της μεθερπητικής νευραλγίας: του αλλοδυνικού και του υπότυπου που χαρακτηρίζεται από καταστροφή των αισθητικών νευρικών ινών. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με τον αλλοδυνικό υπότυπο ήταν αυτοί που είχαν σημαντική και μακράς διάρκειας ανακούφιση του πόνου τους μετά τη διήθηση με τοπικό αναισθητικό της περιοχής με τον έντονο πόνο. Μάλιστα σε ορισμένες περιπτώσεις διήθηση μιας μικρής κεντρικής περιοχής με το μέγιστο πόνο ήταν αρκετή για να εξαλείψει την αλλοδυνία από πολύ μεγάλες περιοχές του δέρματος. Ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στη διήθηση με τοπικό αναισθητικό είχαν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν τον άλλο υπότυπο μεθερπητικής νευραλγίας.

Σε μια μελέτη που ακολούθησε το 1996 των ιδίων ερευνητών, στην οποία συμμετείχαν 35 ασθενείς με αλλοδυνία, βρέθηκαν σημαντικά ελλείμματα στα μέσα θερμικά αισθητικά κατώφλια στο δέρμα που πονούσε σε σχέση με το ετερόπλευρο ακριβώς αντίστοιχο μη προσβεβλημένο τμήμα του δέρματος. Ωστόσο το μέγεθος των ελλειμμάτων αυτών είχε μεγάλη μεταβλητότητα και μια υποομάδα ασθενών είχαν απάντηση υπεραλγησίας στο θερμικό ερεθισμό αντί υποαλγησίας. Επομένως έγιναν αναλύσεις συσχέτισης για να αξιολογηθούν οι σχέσεις ανάμεσα στην ένταση του πόνου, στην απώλεια της αίσθησης της θερμότητας και στη σοβαρότητα της αλλοδυνίας. Η σοβαρότητα της αλλοδυνίας είχε ισχυρή θετική συσχέτιση με την ένταση του αυτόματου, μη προκλητού πόνου. Αυτό υποδήλωνε ότι οι υποκείμενοι μηχανισμοί που ευθύνονται για την πρόκληση της αλλοδυνίας σχετίζονται με κάποιο τρόπο με τους μηχανισμούς δημιουργίας του εμμένου πόνου. Επίσης η ένταση της απώλειας αισθητικότητας ως προς το θερμικό ερέθισμα ήταν αντιστρόφως ανάλογα συσχετιζόμενη τόσο με τον εμμένοντα πόνο όσο και με τη σοβαρότητα της αλλοδυνίας. Οπότε οι ασθενείς που εμφάνιζαν τον εντονότερο πόνο και αλλοδυνία, είχαν στην περιοχή του μέγιστου πόνου υπεραλγησία ως προς τη θερμότητα. Αυτό υποδήλωνε ότι οι πρωτογενείς κεντρομόλοι αλγοϋποδοχείς οι οποίοι είχαν διατηρηθεί, συνεισέφεραν σημαντικά στο συνεχιζόμενο πόνο και την αλλοδυνία. Αυτές οι πρωτογενείς αισθητικές νευρικές ίνες θεωρούνταν δυσλειτουργικές αλλά ακόμη διατηρούσαν τις συνδέσεις τους τόσο με τους περιφερικούς όσο και με τους κεντρικούς τους στόχους. Αυτή η

υπόθεση επιβεβαιώθηκε και με την εκτέλεση βιοψίας δέρματος από τις περιοχές του δέρματος που ο ασθενής ανέφερε ως περισσότερο επώδυνες.

Ο Rowbotham και οι συνεργάτες του (1999) προτείνουν τη διάκριση της μεθερπητικής νευραλγίας σε τρεις υπότυπους με βάση τους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς πρόκλησης. Οι τρεις υπότυποι είναι οι ακόλουθοι: ο υπότυπος του ευερέθιστου αλγοϋποδοχέα, ο υπότυπος λόγω καταστροφής αισθητικών νευρικών ινών χωρίς αλλοδυνία και ο υπότυπος με καταστροφή αισθητικών νευρικών ινών και με εκσεσημασμένη αλλοδυνία. Στη μεθερπητική νευραλγία λόγω ευερέθιστου αλγοϋποδοχέα, μερική βλάβη του περιφερικού νεύρου οδηγεί σε ευαισθητοποίηση και αυτόματη δραστηριότητα των πρωτογενών αισθητικών ινών, συμπεριλαμβανομένων των αλγοϋποδοχέων. Ένα φορτίο ερεθισμάτων του αλγοϋποδοχέα που δημιουργείται από παρατεταμένη επίδραση θερμότητας ή καψαϊκίνης, ευαισθητοποιεί τους νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος που μεταδίδουν τον πόνο. Μετά τη διαδικασία της ευαισθητοποίησης, ενεργοποιούνται οι μεγάλης διαμέτρου πρωτογενείς αισθητικές νευρικές ίνες που δεν έχουν υποστεί βλάβη οι οποίες προβάλλονται στους ευαισθητοποιημένους νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το αποτέλεσμα που προκύπτει είναι η αντίληψη των ερεθισμάτων να μεταβάλλεται από μη επώδυνη σε επώδυνη. Αυτή η αντιληπτική μεταβολή στην αισθητικότητα που προκαλείται από τις μεγάλης διαμέτρου αισθητικές ίνες επεκτείνεται και σε περιοχή του δέρματος μεγαλύτερη από την κατεξοχήν προσβληθείσα περιοχή, δηλαδή την περιοχή πρωτογενούς υπεραλγησίας. Η νέα αυτή περιοχή αναφέρεται σαν περιοχή δευτερογενούς υπεραλγησίας. Η χρήση ψυχρών επιθεμάτων ή η διήθηση με τοπικό αναισθητικό της πρωτογενούς περιοχής υπεραλγησίας σταματάει την ενεργοποίηση των αλγοϋποδοχέων και η περιοχή δευτερογενούς υπεραλγησίας μικραίνει, κάτι που αποδεικνύει ότι για τη συντήρηση της δευτερογενούς υπεραλγησίας απαιτείται η συνεχής εκπόλωση των αλγοϋποδοχέων. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η χρόνια δευτερογενής υπεραλγησία συμμετέχει στην πρόκληση του πόνου σε κάποιους από τους ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία. Τόσο στα ζώα όσο και στους ανθρώπους, η βλάβη περιφερικού νεύρου οδηγεί σε ευαισθητοποίηση στη δράση αδρενεργικών μεταβιβαστών τόσο τις κατεστραμμένες όσο και τις μη κατεστραμμένες αισθητικές ίνες. Η βιοσύνθεση α αδρενεργικών υποδοχέων αυξάνεται και οι αλγοϋποδοχείς αρχίζουν να ανταποκρίνονται στη χορήγηση αδρενεργικών αγωνιστών. Στα αισθητικά γάγγλια της οπίσθιας ρίζας οι συμπαθητικές μεταγαγγλιακές ίνες που νευρώνουν τα αγγεία εμφανίζουν εκβλαστήσεις και σχηματίζουν πλέγματα που περιβάλλουν τα κυτταρικά

σώματα των πρωτογενών αισθητικών νευρώνων. Σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία ακόμη κι αν αυτή υφίσταται για πολλά χρόνια, η διήθηση του δέρματος με αδρεναλίνη μπορεί να προκαλέσει αύξηση της έντασης του πόνου και της αλλοδυνίας.

Επομένως λαμβάνοντας υπ' όψη όλους αυτούς τους παράγοντες μαζί (υπεραλγησία μετά από θερμό ερέθισμα, αλλοδυνία, αυξημένη απάντηση σε τοπική έγχυση αδρενεργικών αγωνιστών και ανακούφιση του πόνου μετά από διήθηση με τοπικό αναισθητικό) υποδηλώνεται έντονα πως ορισμένοι ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία έχουν έναν τύπο νευροπαθητικού πόνου περιφερικής αιτιολογίας που ο Rowbotham και οι συνεργάτες του ταυτοποιούν ως τον «υπότυπο του ευερέθιστου αλγοϋποδοχέα».

Όταν υπάρχει απουσία βλάβης του νεύρου από τραυματισμό, η χρόνια φλεγμονή θα μπορούσε να είναι το έναυσμα για την πρόκληση μεθερπητικής νευραλγίας του υπότυπου του ευερέθιστου αλγοϋποδοχέα. Η οξεία φάση του έρπητα ζωστήρα συνοδεύεται από έντονη φλεγμονή κατά μήκος του προσβεβλημένου περιφερικού νεύρου και στο αντίστοιχο δερμοτόμιο. Η φλεγμονή αυτή υποχωρεί τυπικά μέσα σε εβδομάδες ως λίγους μήνες. Σε μελέτες παθολογοανατομικών παρασκευασμάτων που προέρχονταν από ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία, κάποιοι ερευνητές διαπίστωσαν ευρήματα φλεγμονής. Για παράδειγμα ο Watson και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν σε παρασκεύασμα από ασθενή που είχε μεθερπητική νευραλγία διάρκειας 2 ετών, εκτεταμένα διηθήματα από φλεγμονώδη κύτταρα κατά μήκος του αισθητικού νεύρου, στα αισθητικά γάγγλια της οπίσθιας ρίζας και στην οπίσθια ρίζα. Επίσης ο Smith και οι συνεργάτες του σε μία σειρά περιστατικών αναφέρουν έναν ασθενή με διάρκεια μεθερπητικής νευραλγίας περίπου 1 έτους, την ύπαρξη εκτεταμένων φλεγμονωδών διηθημάτων στα αισθητικά γάγγλια της οπίσθιας ρίζας. Με βάση αυτά τα ευρήματα μπορεί να υποστηριχθεί η υπόθεση ότι χωρίς να είναι απαραίτητη η καταστροφή του νεύρου αλλά μόνο με την παρουσία χρόνιας φλεγμονής και / ή τη συνεχιζόμενη έκφραση του ιού ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα, μπορεί να προκληθεί ευαισθητοποίηση και διαταραγμένη δραστηριότητα στο πρωτογενές κεντρομόλο σύστημα αγωγής του πόνου.

Ο δεύτερος υπότυπος αφορά ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία στους οποίους κάθε αισθητικότητα έχει απωλεσθεί και οι οποίοι δεν έχουν αλλοδυνία. Αυτή η κατάσταση αναφέρεται ως «επώδυνη αναισθησία» (anesthesia dolorosa). Σύμφωνα με στοιχεία από δημοσιευμένες σειρές ασθενών από τον Watson και τους συνεργάτες του και από τους Nurmikko και Bowsher, λιγότεροι από το 15% των ασθενών με με-

θερπητική νευραλγία δεν έχουν αλλοδυνία, επομένως οι ασθενείς με τον υπότυπο αυτό της μεθερπητικής νευραλγίας αποτελούν μειοψηφία. Θεωρείται ότι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους ερμηνεύεται η νευραλγία στους ασθενείς που εμφανίζουν κατά την εξέταση εκσεσημασμένη απώλεια αισθητικότητας, είναι η υπερδραστηριότητα νευρώνων του ΚΝΣ που μεταβιβάζουν τον πόνο που εκλύεται από καταστροφή των αισθητικών ινών και / ή άρση αναστολής νευρώνων του κεντρικού νευρικού συστήματος λόγω κυρίαρχης απώλειας ανασταλτικών Α-β αισθητικών ινών ή σε μικρότερο βαθμό ανασταλτικών ενδιάμεσων νευρώνων του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Ο τρίτος υπότυπος αφορά μία ομάδα ασθενών οι οποίοι έχουν ένα σημαντικό αισθητικό έλλειμμα (θερμικών ερεθισμάτων) αλλά επίσης έχουν εκσεσημασμένη αλλοδυνία. Σύμφωνα με δεδομένα που προέρχονται από μελέτες σε ζώα, υπάρχουν δύο πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί για την ερμηνεία αυτού του υπότυπου. Σύμφωνα με τον πρώτο, οι πρωτογενείς αισθητικές ίνες οι οποίες δεν έχουν πλέον τις συνδέσεις τους με το δέρμα, διατηρούν τη σύνδεσή τους με κεντρικούς στόχους κάτι ανάλογο όπως συμβαίνει με το σχηματισμό νευρώματος μετά από τραυματισμό ή διατομή περιφερικού νεύρου. Αν αυτές οι κεντρομόλες ίνες είναι ίνες τύπου C (αλγοϋποδοχείς) με αυτόματη δραστηριότητα, η ευαισθητοποίηση του ΚΝΣ συμβαίνει με τον ίδιο τρόπο όπως και στον πρώτο υπότυπο του ευερέθιστου αλγοϋποδοχέα. Άρα περιοχές του δέρματος στις οποίες οι πρωτογενείς αισθητικές ίνες ερεθίζονται από ήπιο μηχανικό ερεθισμό εμφανίζουν αλλοδυνία μέσω του δευτερογενούς μηχανισμού υπεραλγησίας. Ένας δεύτερος πιθανός μηχανισμός είναι μια αναδιοργάνωση σε επίπεδο κεντρικού νευρικού συστήματος η οποία εκλύεται μετά από την καταστροφή των αισθητικών ινών. Οι Shortland και Woolf σε μελέτη τους το 1993 σε αρουραίους περιέγραψαν ότι δεύτερης τάξης νευρώνες μετάδοσης πόνου στην οπίσθια πηκτωματώδη ουσία του οπισθίου κέρατος του νωτιαίου μυελού οι οποίοι έχουν χάσει το συνήθη ερεθισμό τους από τους αλγοϋποδοχείς συνδέονται με μεγάλης διαμέτρου εμμύελες αισθητικές ίνες που βγάζουν εκβλαστήσεις και προχωρούν από τους κανονικούς τους στόχους σε βαθύτερα στρώματα του οπισθίου κέρατος. Αυτές οι μεγάλης διαμέτρου εμμύελες ίνες όταν δεχτούν ήπιο μηχανικό ερεθισμό, παράγουν πόνο, επομένως προκύπτει αλλοδυνία μέσω των νέων συνδέσεών τους με κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος που μεταδίδουν τον πόνο. Έχει αναφερθεί και ένας τρίτος πιθανός μηχανισμός, η διατήρηση νησίδων ευερέθιστων αλγοϋποδοχέων σε μια περιοχή με κατεστραμμένες τις κεντρομόλες ίνες.

Έχουν τεθεί διάφορα ερωτήματα σχετικά με την ταξινόμηση αυτή όπως για παράδειγμα αν είναι δυνατόν να συνυπάρχουν περισσότεροι του ενός μηχανισμοί στον ίδιο ασθενή και αν μπορεί ο ένας υπότυπος να εξελιχθεί σε άλλον. Ως προς το πρώτο σκέλος, θεωρείται πιθανόν οι τρεις υπότυποι να μην αποκλείουν αμοιβαία ο ένας τον άλλο και ότι είναι δυνατόν να παρατηρηθεί συνύπαρξη περισσότερων του ενός στον ίδιο ασθενή. Για παράδειγμα ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία στο θώρακα περιγράφουν συχνά πολλές διακριτές περιοχές πόνου. Μέχρι τρεις ξεχωριστές και διακριτές επώδυνες περιοχές (παρασπονδυλική, μασχαλιαία και παραστερνική) συνορεύουν με περιοχές όπου τα μεσοπλεύρια νεύρα αποστέλλουν κλάδους στο δέρμα. Κάθε ζώνη από αυτές πιθανόν να έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά ως προς την αντίληψη του πόνου και άλλων ερεθισμάτων ενώ ποσοτικές μελέτες μέσα στην περιοχή του εντονότερου πόνου πιθανόν να δείξουν ξεχωριστές υποπεριοχές σοβαρής απώλειας αισθητικότητας δίπλα σε περιοχές σχεδόν φυσιολογικής αντίληψης της θερμότητας ή ακόμη και υπεραλγησίας. Ως προς το αν μπορεί ο ένας υπότυπος να μεταπέσει σε άλλον, σε μελέτη του Rowbotham περιγράφεται μία τέτοια περίπτωση ασθενούς, ο οποίος παρακολούθηθηκε επί 9 έτη. Ο ασθενής όταν εξετάστηκε για πρώτη φορά εμφάνιζε μεθερπητική νευραλγία με κατανομή στο δέρμα του πρώτου κλάδου του τριδύμου νεύρου (οφθαλμικό νεύρο) που συνοδευόταν από ψυχρό δέρμα, σοβαρή απώλεια αισθητικότητας ενώ δεν υπήρχε αλλοδυνία. Σε επανεξετάσεις μέσα στα επόμενα χρόνια η κατάσταση παρέμεινε αμετάβλητη μέχρι που μετά από 8 έτη ο ασθενής παρουσίασε σοβαρή αλλοδυνία που προκαλούταν μετά από άγγιγμα και η οποία είχε κατανομή τόσο του πρώτου όσο και του δεύτερου κλάδου του τριδύμου (οφθαλμικό και άνω γναθικό νεύρο) ενώ η απώλεια αισθητικότητας η οποία αξιολογούταν με τη δοκιμασία νυγμού με καρφίδα και την εφαρμογή θερμικών ερεθισμάτων διατηρούταν. Η κλινική εικόνα του ασθενούς πιθανόν να εξηγείται αν θεωρηθεί ότι ήταν το αποτέλεσμα αργών ανατομικών αλλαγών σε επίπεδο κεντρικού νευρικού συστήματος. Στον πίνακα 2 φαίνονται συνοπτικά οι προτεινόμενοι υπότυποι της μεθερπητικής νευραλγίας με τα χαρακτηριστικά τους.

Παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση έρπητα ζωστήρα και μεθερπητικής νευραλγίας

Δεν υπάρχει τρόπος να γίνει πρόβλεψη για το ποιος θα εκδηλώσει έρπητα ζωστήρα ή σε ποια χρονική στιγμή θα γίνει αναζωπύρωση του ιού VZV που βρίσκεται το προηγούμενο διάστημα σε λανθάνουσα κατάσταση ή τι ακριβώς προκαλεί την

αναζωπύρωση αυτή. Έχουν πραγματοποιηθεί προοπτικές μελέτες με ασθενείς με έρπητα ζωστήρα προκειμένου να καθοριστούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της μεθερπητικής νευραλγίας και προγνωστικοί παράγοντες για την έκβασή της. Με βάση αυτές τις μελέτες, έχει διαπιστωθεί ότι καλά τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν η μεγάλη ηλικία, η μεγαλύτερη ένταση του πόνου στην οξεία φάση της εμφάνισης του ζωστήρα και η παρουσία πρόδρομων νευρολογικών συμπτωμάτων πριν την έκθυση του εξανθήματος (Whitley και συν. 1996, Dworkin RH και Schmader EW 2001, Jung BF και συν. 2004). Λιγότερο καλά τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το γυναικείο φύλο (Jung και συν. 2004), τις μεγαλύτερες αισθητικές διαταραχές στο προσβληθέν δερμοτόμιο (Nurmikko και συν. 1995), την παρουσία γενικευμένης υποκλινικής πολυνευροπάθειας (Baron και συν. 2000), διαταραχές στο εγκεφαλικό στέλεχος και το νωτιαίο μυελό (Haanpää M και συν. 2000), μία περισσότερο εκσεσημασμένη ανοσολογική απάντηση (Higa K και συν. 1997), την ιαμμία (Scott FT και συν. 2003), τη λοίμωξη με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), τη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και νόσους του συνδετικού ιστού (Choo PW και συν. 1997).

Ως προς την ηλικία, είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος για εμφάνιση μεθερπητικής νευραλγίας απότοκης της εκδήλωσης έρπητα ζωστήρα αυξάνεται προοδευτικά με την αύξησή της, όπως ισχύει και για τον έρπητα ζωστήρα. Έχει υπολογιστεί από τους Gazewood, Meadows και Halverson (2003) ότι μεθερπητική νευραλγία εμφανίζεται στο 2% των ασθενών ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών, στο 21% των ασθενών που είναι μεταξύ 40 και 60 ετών και στο 40% όσων είναι άνω των 60 ετών. Σύμφωνα με στοιχεία από μελέτη των Dworkin και Schmader (2003) το ποσοστό ασθενών με έρπητα ζωστήρα που εμφανίζουν μεθερπητική νευραλγία είναι μεταξύ 9% και 24% αν η μεθερπητική νευραλγία οριστεί ως πόνος που επιμένει μετά την ίαση του εξανθήματος, μεταξύ 8% και 19% αν οριστεί ως πόνος που επιμένει 1 μήνα μετά την εμφάνιση του εξανθήματος και 8% αν οριστεί ως πόνος στους 3 μήνες από την έναρξη του εξανθήματος. Σε μελέτη των Choo και συν. (1997) που πραγματοποιήθηκε στη Βοστώνη ασθενείς που είχαν νοσήσει από έρπητα ζωστήρα και ήταν ηλικίας ≥ 50 ετών, εμφάνιζαν κατά 14,7 φορές περισσότερο (95% CI 6,8 - 32,0) μεθερπητική νευραλγία σε σύγκριση με ασθενείς μικρότερους των 50 ετών. Από τις μελέτες αυτές δεν διαπιστώθηκε η ηλικία να συσχετίζεται ούτε με την ένταση του οξέος πόνου ούτε με τη διάρκειά του. Θεωρείται ότι η πτώση της κυτταρικής ανοσίας με την πάροδο της ηλικίας εξηγεί τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης

έρπητα ζωστήρα στους ηλικιωμένους αλλά δεν είναι απολύτως κατανοητό με ποιον ακριβώς μηχανισμό όσο αυξάνεται η ηλικία αυξάνεται και ο κίνδυνος να παρουσιαστεί η μεθερπητική νευραλγία.

Επίσης ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από νόσους που προκαλούν ανοσοκαταστολή ή λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση έρπητα ζωστήρα και μεθερπητικής νευραλγίας. Σε μελέτες όπως είναι αυτές του Schmader και των Stankus, Dlugopolski και Packer (2000) φάνηκε ότι η επίπτωση του έρπητα ζωστήρα σε HIV θετικά άτομα είναι 15 φορές υψηλότερη σε σχέση με αυτά τα άτομα που δεν έχουν HIV λοίμωξη, επίσης ότι ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin, με μη Hodgkin λέμφωμα και λευχαιμία όπως επίσης και σε αυτούς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών ή σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων. Η επίπτωση της μεθερπητικής νευραλγίας είναι υψηλότερη σε διαβητικούς ασθενείς. Άλλοι παράγοντες που φαίνεται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για έρπητα ζωστήρα και επομένως για μεθερπητική νευραλγία είναι η χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία. Οι απόψεις είναι αντικρουόμενες σχετικά με τη φυλή, αφού μελέτη των Schmader, George, Burchett, Pieper και Hamilton (που έγινε σε 3206 ασθενείς της κοινότητας ηλικίας άνω των 64 ετών, έδειξε ότι άτομα που ανήκαν στη μαύρη φυλή είχαν ένα odds ratio 0,25 έναντι των ατόμων της λευκής φυλής για την εμφάνιση έρπητα ζωστήρα ενώ άλλοι ερευνητές δεν έχουν δείξει να παίζει ρόλο ούτε η φυλή ούτε το φύλο στην εμφάνιση της μεθερπητικής νευραλγίας ενώ επίσης δεν έχειδειχθεί να υπάρχει εποχική κατανομή. Η εμφάνιση μεθερπητικής νευραλγίας είναι πιο συχνή μετά από εμφάνιση έρπητα ζωστήρα στην περιοχή κατανομής του τριδύμου νεύρου και ειδικότερα του πρώτου κλάδου του, του οφθαλμικού νεύρου, σε σύγκριση με τον κορμό.

Η Katz και οι συνεργάτες της πραγματοποίησαν το 2005 μία προοπτική μελέτη για να διαπιστώσουν τη συμμετοχή ψυχοκοινωνικών παραγόντων κινδύνου στην εμφάνιση της μεθερπητικής νευραλγίας. Το αρχικό δείγμα αποτέλεσαν 129 ασθενείς (74 γυναίκες και 55 άνδρες) στους οποίους είχε τεθεί η διάγνωση του έρπητα ζωστήρα μετά από ιατρική εξέταση με ηλικία άνω των 18 ετών. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη αξιολογήθηκαν αρχικά τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη του εξανθήματος, δηλαδή στην οξεία φάση του έρπητα ζωστήρα, με εργαλεία μέτρησης του οξέος πόνου και εργαλεία για πέντε περιοχές της ψυχοκοινωνικής λειτουργικότητας οι οποίες είναι η σωματική, η κοινωνική, η συναισθηματική λειτουργικότητα, η υιοθέτηση ρόλων κα-

θώς και το στρες και η κοινωνική υποστήριξη. Από την ανάλυση των δεδομένων αποκλείστηκαν 19 ασθενείς γιατί οι αρχικές αξιολογήσεις με τα προαναφερθέντα εργαλεία πραγματοποιήθηκαν 30 ημέρες από την έναρξη του εξανθήματος, επομένως η οξεία φάση της λοίμωξης είχε τελειώσει. Ακόμη 8 άτομα αποκλείστηκαν από την ανάλυση γιατί δεν ήταν διαθέσιμα για τις επόμενες αξιολογήσεις. Οι επόμενες αξιολογήσεις έγιναν στις 6 εβδομάδες και στους 3, 5, 6, 9 και 12 μήνες από την αρχική αξιολόγηση. Με τα στοιχεία που προέκυψαν από την παρακολούθηση των ασθενών, 10 ασθενείς από τους 102 διαγνώστηκαν με υποξεία μεθερπητική νευραλγία και 20 από τους 102 διαγνώστηκαν με μεθερπητική νευραλγία. Στη μελέτη αυτή παρουσιάστηκαν τα δεδομένα που προέκυψαν από την αρχική αξιολόγηση και από τις αξιολογήσεις στις 6 εβδομάδες και στους 3,5 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς τις δημογραφικές, κλινικές και ψυχοκοινωνικές μεταβλητές ανάμεσα στην ομάδα της υποξείας μεθερπητικής νευραλγίας και της μεθερπητικής νευραλγίας αν και οι ασθενείς της ομάδας της μεθερπητικής νευραλγίας είχαν μία τάση να αναφέρουν ότι ήταν πεπεισμένοι πως ήταν ασθενείς. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών με υποξεία μεθερπητική νευραλγία και χωρίς μεθερπητική νευραλγία. Η μη ανάδειξη στατιστικά σημαντικών διαφορών μπορεί να οφείλεται στο μικρό αριθμό ατόμων με υποξεία μεθερπητική νευραλγία. Από την ανάλυση των στοιχείων, η ελαττωμένη ανάληψη ενεργού ρόλου από τους ασθενείς, η παρουσία συμπτωμάτων διαταραχής προσωπικότητας και η βεβαιότητα για την ασθένεια, συσχετίστηκαν με την εμφάνιση μεθερπητικής νευραλγίας.

Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Herr και τους συνεργάτες του, εκτιμήθηκε η ύπαρξη συγκεκριμένων προγνωστικών παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνιση μεθερπητικής νευραλγίας. Στη μελέτη αυτή η οποία ξεκίνησε το Σεπτέμβριο του 1996 και ολοκληρώθηκε το Μάιο του 2001, συμπεριελήφθησαν 188 ασθενείς με έρπητα ζωστήρα εκ των οποίων οι 80 ήταν άνδρες και οι 108 γυναίκες. Ο έρπης ζωστήρας διαγνώστηκε με κλινικά κριτήρια σε αυτούς τους ασθενείς οπότε ορισμένοι ασθενείς στους οποίους δεν ήταν δυνατό να γίνει διαφορική διάγνωση από λοίμωξη με ιό του απλού έρπητα, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Επίσης αποκλείστηκαν όσοι ασθενείς ήταν ανοσοκατεσταλμένοι. Ο πόνος εκτιμήθηκε στις εβδομάδες 0, 1, 2, 4, 6, 8 και 12 από την εμφάνιση του εξανθήματος του έρπητα ζωστήρα. Η ένταση του πόνου βαθμολογήθηκε από κάθε ασθενή ως εξής: ήπιος πόνος όταν δεν προκαλούσε σημαντικές επιπτώσεις στην καθημερινότητα του ασθενή.

νή, μέτριος πόνος όταν η καθημερινότητα του ασθενή επηρεαζόταν χωρίς να είναι ωστόσο απαραίτητη η χορήγηση φαρμάκων και σοβαρός πόνος όταν η ζωή του ασθενή επηρεαζόταν σε τέτοιο βαθμό που να είναι απαραίτητη η χρήση φαρμάκων. Μεθερπητική νευραλγία θεωρήθηκε στη μελέτη αυτή η παραμονή σοβαρού πόνου για 4 εβδομάδες ή περισσότερο. Η συχνότητα εμφάνισης μεθερπητικής νευραλγίας μελετήθηκε σε σχέση με την ηλικία των ασθενών (έγινε διαχωρισμός σε 6 ηλικιακές ομάδες), σε σχέση με τη δερματοματική κατανομή (δερμοτόμια που νευρώνονται από τα εγκεφαλικά, αυχενικά, θωρακικά και οσφυοϊερά νεύρα), σε σχέση με άλλες συνυπάρχουσες συστηματικές νόσους (υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτης, καρδιοπάθεια, ηπατοπάθεια, πνευμονοπάθεια, γαστροπάθεια, κακοήθεια), την επιφάνεια του σώματος που καταλάμβανε το εξάνθημα (χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος καθορισμού της έκτασης των εγκαυμάτων γνωστή και ως κανόνας του 9 και έγινε διαχωρισμός σε $\leq 4,4\%$, $4,5-8,9\%$ και $\geq 9\%$ της επιφάνειας σώματος) και σε σχέση με το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την αρχική εμφάνιση του πόνου και την έναρξη της θεραπείας (≤ 3 , $4-7$, $8-14$, και ≥ 15 ημέρες). Μετά από τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων προέκυψε ότι η συχνότητα εμφάνισης μεθερπητικής νευραλγίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών σε σχέση με τους ασθενείς κάτω των 50 ετών. Επίσης η συχνότητα ήταν μεγαλύτερη σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε ασθενείς που είχαν παρουσιάσει εξάνθημα σε $\geq 9\%$ της επιφάνειας σώματος. Αντίθετα, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης μεθερπητικής νευραλγίας σε σχέση με το σε ποιο δερμοτόμιο παρουσιάστηκε το εξάνθημα του έρπητα ζωστήρα. Επίσης δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης μεθερπητικής νευραλγίας ανάλογα με τη συνύπαρξη κάποιας συστηματικής νόσου όπως π.χ. η υπέρταση ή ο σακχαρώδης διαβήτης και δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την έναρξη θεραπείας από την αρχική εμφάνιση του πόνου. Ως προς το τελευταίο συμπέρασμα, με τον Herr συμφωνούν με δική τους μελέτη οι Whitley και συνεργάτες (2001), σύμφωνα με τους οποίους δεν επηρεάζεται η εμφάνιση της μεθερπητικής νευραλγίας από το χρόνο έναρξης αγωγής μετά την εμφάνιση του εξανθήματος του έρπητα ζωστήρα. Αντίθετα, άλλοι ερευνητές όπως ο Watson, υποστηρίζουν ότι η εμφάνιση της μεθερπητικής νευραλγίας μπορεί να προληφθεί εφόσον γίνει έγκαιρη έναρξη αγωγής εντός 72 ωρών από την έκθεση του εξανθήματος.

Πρόληψη εμφάνισης μεθερπητικής νευραλγίας

Η στρατηγική πρόληψης της μεθερπητικής νευραλγίας στοχεύει στην επιθετική θεραπεία του έρπητα ζωστήρα στην οξεία φάση με την έγκαιρη χορήγηση αντιϊκών φαρμάκων όπως είναι η ακυκλοβίρη, η βαλασικλοβίρη και η φαμσικλοβίρη και στην έγκαιρη χορήγηση αναλγητικών φαρμάκων στην οξεία φάση. Επιπλέον τον Οκτώβριο του 2006 στις Η.Π.Α ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) έδωσε έγκριση για την κυκλοφορία του πρώτου εμβολίου για την πρόληψη του έρπητα ζωστήρα και της μεθερπητικής νευραλγίας σε ασθενείς ηλικίας από 60 ετών και άνω. Το εμβόλιο κυκλοφορεί με την εμπορική ονομασία Zostavax και έχει στόχο την ενίσχυση της φθίνουσας με την πάροδο της ηλικίας κυτταρικής ανοσίας έναντι του ιού της Ανεμευλογιάς - Έρπητα Ζωστήρα. Σύμφωνα με τη μελέτη των Oxman και συν. που δημοσιεύτηκε στο έγκριτο περιοδικό New England Journal of Medicine το 2005 και στην οποία συμμετείχαν 38.536 άτομα ηλικίας ≥ 60 ετών, το εμβόλιο ελάττωσε στατιστικά σημαντικά τη νοσηρότητα από τον έρπητα ζωστήρα και τη μεθερπητική νευραλγία στην ομάδα που το έκανε συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Το εμβόλιο, με την ίδια εμπορική ονομασία, κυκλοφορεί και στην Ελλάδα μετά από έγκριση που έλαβε το 2006 από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμάκων.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης αποτελεί η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των διαθέσιμων θεραπευτικών μεθόδων για την αντιμετώπιση της μεθερπητικής νευραλγίας.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Κριτήρια ένταξης των μελετών

Οι μελέτες που έγιναν αποδεκτές στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση πληρούσαν τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

-έχουν δημοσιευθεί σε έγκριτα διεθνή ιατρικά περιοδικά ή σε έγκυρες ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων

- το κείμενο είναι στην αγγλική ή γαλλική γλώσσα ή σε άλλη γλώσσα αλλά μεταφρασμένο στην αγγλική ή τη γαλλική γλώσσα
- είναι τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες είτε με εικονικό φάρμακο (placebo) είτε με άλλο φάρμακο ή μέθοδο
- η ποιότητα των μελετών σύμφωνα με την πενταβάθμια κλίμακα αξιολόγησης των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών κατά Jadad ήταν πάνω από 3
- στις επιλεγμένες μελέτες χρησιμοποιείται τουλάχιστον ένα εργαλείο αξιολόγησης του βαθμού ανακούφισης από τον πόνο και της επίδρασης στην ποιότητα ζωής των πασχόντων
- οι συμπεριληφθείσες μελέτες αξιολογούν μόνο τις θεραπευτικές παρεμβάσεις στη μεθερπητική νευραλγία ενώ μελέτες που εξετάζουν τις παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της οξείας φάσης του έρπητα ζωστήρα ή την πρόληψη της εμφάνισης της μεθερπητικής νευραλγίας δεν αποτελούν αντικείμενο της συγκεκριμένης ανασκόπησης
- οι ασθενείς ήταν πάσχοντες από μεθερπητική νευραλγία, ενήλικες και ανοσοεπαρκείς
- ο αριθμός των συμμετεχόντων ασθενών ήταν μεγαλύτερος από 10
- ο ορισμός της μεθερπητικής νευραλγίας στη βιβλιογραφία είναι αμφιλεγόμενος και αυτός που επιλέχθηκε να χρησιμοποιηθεί στην ανασκόπηση αυτή είναι εκείνος της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας, δηλαδή πόνος ο οποίος επιμένει για μεγαλύτερο διάστημα από 3 μήνες μετά την αποδρομή του εξανθήματος του έρπητα ζωστήρα
- η θεραπευτική παρέμβαση δεν αφορούσε εφ'άπαξ χορήγηση φαρμάκου ή εφ'άπαξ εφαρμογή θεραπευτικής μεθόδου και είχε διάρκεια εφαρμογής μεγαλύτερης των 24 ωρών
- αποκλείστηκαν μελέτες αδημοσίευτες, επιστολές, μελέτες στις οποίες ήταν διαθέσιμη μόνο η περίληψη, μεμονωμένα περιστατικά τα οποία αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία (case-reports), μελέτες με πολύ μικρό αριθμό συμμετεχόντων (≤ 10 ασθενείς) και μελέτες που αναφέρονται στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου γενικά χωρίς να γίνεται συγκεκριμένη αναφορά σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία.

Στρατηγική αναζήτησης

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων MEDLINE από τον Ιανουάριο του 1966 μέχρι τον Απρίλιο του 2008, EMBASE από τον Ιανουάριο

του 1980 μέχρι τον Απρίλιο του 2008 και την COCHRANE CONTROLLED TRIALS REGISTRY. Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν στη μηχανή αναζήτησης ήταν “treatment of postherpetic neuralgia”, “treatment of post-herpetic neuralgia”, “antidepressants and postherpetic neuralgia”, “antiepileptics and postherpetic neuralgia”, “local anaesthetics and postherpetic neuralgia”, “antivirals and postherpetic neuralgia”, “corticosteroids and postherpetic neuralgia”. Ως όρια στην αναζήτηση τέθηκαν “randomized controlled trial” και “meta-analysis”. Επίσης έγινε αναζήτηση σχετικών μελετών στις βιβλιογραφικές αναφορές άλλων δημοσιευμένων βιβλιογραφικών ή συστηματικών ανασκοπήσεων.

Αξιολόγηση ποιότητας των μελετών

Για την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών χρησιμοποιήθηκε η πενταβάθμια κλίμακα κατά Jadad με την οποία κρίνεται η πιθανότητα ύπαρξης σφάλματος μεροληψίας στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες στην έρευνα για τον πόνο. Η μελέτη παίρνει ένα βαθμό αν είναι τυχαιοποιημένη, ένα βαθμό αν είναι διπλά τυφλή και ένα βαθμό αν περιγράφονται πλήρως οι αποσύρσεις συμμετεχόντων από τη μελέτη ή πόσοι από τους συμμετέχοντες δεν συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση. Ένας επιπλέον βαθμός δίνεται αν αναφέρεται με ποια μέθοδο έγινε η τυχαιοποίηση και / ή αν περιγράφεται η μέθοδος με την οποία έγινε η διπλή τυφλοποίηση καθώς και αν ήταν αυτή κατάλληλη. Ένας βαθμός αφαιρείται από το σύνολο αν η μέθοδος της τυχαιοποίησης περιγράφεται αλλά δεν είναι κατάλληλη και / ή αν ενώ η μελέτη περιγράφεται ως διπλά τυφλή η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε παρ’όλο που περιγράφεται, δεν είναι κατάλληλη.

Εξαγωγή δεδομένων

Τα δεδομένα που εξήχθησαν από κάθε μελέτη ήταν ο σχεδιασμός της, ποιο φάρμακο ή ποια θεραπευτική παρέμβαση στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε και αξιολογήθηκε, ο αριθμός των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη, ο αριθμός αυτών που την ολοκλήρωσαν και μπήκαν στην ανάλυση, ο αριθμός των ασθενών που αποσύρθηκαν, η διάρκεια της μελέτης, το δοσολογικό σχήμα, ποια εργαλεία μέτρησης των εκβάσεων χρησιμοποιήθηκαν, η αποτελεσματικότητα ως προς την ανακούφιση από τον πόνο.

Στατιστική μελέτη

Για τη μελέτη αποτελεσματικότητας υπολογίστηκε το σχετικό όφελος (RB ή relative benefit) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης , ο ARR (absolute risk reduction) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης και ο NNT (number needed to treat) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Στατιστικά σημαντική θεωρήθηκε η διαφορά στην αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ή της θεραπευτικής παρέμβασης έναντι του εικονικού φαρμάκου όταν το κατώτερο όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (Confidence Interval ή CI 95%) ήταν μεγαλύτερο του 1. Για τους υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα Stata 10.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την αρχική αναζήτηση προέκυψαν 158 άρθρα εκ των οποίων μετά από την πρώτη διαλογή η οποία έγινε με βάση την ανάγνωση των τίτλων και των περιλήψεων, αποκλείστηκαν τα 95. Ορισμένοι από τους λόγους για τους οποίους αποκλείστηκαν οι μελέτες αυτές ήταν ότι αναφέρονταν στη θεραπεία του πόνου στην οξεία φάση του έρπητα ζωστήρα, ότι αφορούσαν στη φαρμακευτική αγωγή για την πρόληψη της εκδήλωσης της μεθερπητικής νευραλγίας και ότι αναφέρονταν στη χρήση του εμβολίου έναντι του ιού της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα για την πρόληψη της μεθερπητικής νευραλγίας. Στον πίνακα 1 αναφέρονται λεπτομερώς οι μελέτες που αποκλείστηκαν σε πρώτη φάση μετά από την ανάγνωση των τίτλων και οι λόγοι. Οι υπόλοιπες 63 μελέτες οι οποίες υποβλήθηκαν στη διαδικασία ποιοτικής αξιολόγησης ώστε να αποφασιστεί κατά πόσο πληρούν τα κριτήρια εισόδου στη συστηματική ανασκόπηση φαίνονται στον πίνακα 2. Στον πίνακα 3 φαίνονται οι 30 μελέτες που αποκλείστηκαν σε δεύτερη φάση, μετά την ποιοτική αξιολόγηση καθώς και οι λόγοι για τους οποίους έγινε αυτό ενώ στον πίνακα 4 φαίνονται οι 23 μελέτες οι οποίες τελικά εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση.

Στις μελέτες που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση αξιολογήθηκαν ουσίες από τις ακόλουθες κατηγορίες: αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης), αντιεπιληπτικά, οπιοειδή, τοπικά αναισθητικά, ανταγωνιστές NMDA υποδοχέων, η καψαϊκίνη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αντιϊκά, συνδυασμός τοπικού αναισθητικού με κορτικοστεροειδές.

Αποτελεσματικότητα αντικαταθλιπτικών

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα περιλαμβάνουν κυρίως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αμιτριπτυλίνη, νορτριπτυλίνη, δεσιπραμίνη, χλωριμιπραμίνη και άλλα), τα τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά (μαπροτιλίνη, μιανσερίνη), τους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης ή MAOIs, τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης ή SSRIs (φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, σιταλοπράμη, παροξετίνη), τους αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης ή SNRIs (βενλαφαξίνη), τους αναστρέψιμους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης τύπου A ή RIMAs (μοκλοβεμίδη), τα νοραδρενεργικά και ειδικά σεροτονινεργικά (μιρταζαπίνη) και άλλα όπως είναι η τραζοδόνη, η νεφαζοδόνη, η βουπροπιόνη. Από όλες αυτές τις κατηγορίες των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου γενικότερα έχουν βρει εφαρμογή κυρίως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά αλλά και οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης οι οποίοι κερδίζουν έδαφος τα τελευταία χρόνια. Ο λόγος για τον οποίο γίνεται μία προσπάθεια τα τελευταία χρόνια να αποδειχθεί η αναλγητική δράση των εκλεκτικών αναστολέων της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και να αποτελούν μία τεκμηριωμένη εναλλακτική λύση για το νευροπαθητικό πόνο είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζουν τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ειδικά στους ηλικιωμένους ασθενείς. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των αντικαταθλιπτικών στο νευροπαθητικό πόνο δεν έχει εξακριβωθεί. Η αναλγησία συχνά επιτυγχάνεται με χαμηλότερες δόσεις και ταχύτερα, συνήθως εντός λίγων ημερών σε σύγκριση με την αντικαταθλιπτική δράση, η οποία μπορεί να ξεκινήσει μετά από διάστημα ακόμη και 6 εβδομάδων. Επιπλέον η αναλγητική δράση τους δεν εμφανίζει συσχέτιση με τη δράση τους στη διάθεση και η αναλγησία προκαλείται είτε ο ασθενής έχει κατάθλιψη είτε όχι (Onghena 1992).

Ειδικότερα για τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, θεωρείται ότι ο πιθανός μηχανισμός για την αναλγητική τους δράση σχετίζεται με την αναστολή επαναπρόσληψης από τους νευρώνες της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης, κάτι το οποίο προκαλεί αναστολή νευρώνων του νωτιαίου μυελού οι οποίοι εμπλέκονται στην αντίληψη του πόνου. Επίσης έχειδειχθεί ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά αναστέλλουν τους διαύλους νατρίου, κάτι που φαίνεται να συνεισφέρει στην πρόκληση αναλγησίας. Πιθανόν επίσης η αναλγητική τους δράση να επιτυγχάνεται μέσω της αναστολής των

NMDA υποδοχέων (N-μεθυλ-D-ασπαρτικό οξύ) και αδρενεργικών υποδοχέων που βρίσκονται στις αλγαισθητικές νευρικές ίνες.

Ως προς τη μεθερπητική νευραλγία, στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έχουν αξιολογηθεί κυρίως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και σε λίγες μελέτες οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης. Στον πίνακα 10 φαίνονται τα δεδομένα που εξήχθησαν από 9 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 417 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία. Ως προς το σχεδιασμό όλες οι μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες και διπλά τυφλές ενώ οι 6 από τις 8 ήταν διασταυρούμενες και οι 3 παράλληλων ομάδων. Στις μελέτες των Watson και συν.(1982), Max και συν. (1988), Kishore - Kumar και συν.(1990), Graff-Radford και συν. (2000) και Raja και συν. (2002) έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας ορισμένων τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών έναντι εικονικού φαρμάκου ενώ στις μελέτες των Watson και συν. (1990), Watson και συν. (1998) και Rowbotham και συν. (2005) έγινε σύγκριση αντικαταθλιπτικών μεταξύ τους. Στη μελέτη των Chandra και συν. (2006) έγινε σύγκριση ανάμεσα στην αποτελεσματικότητα της νοτριπτυλίνης και της γκαμπαπεντίνης. Οι Watson και συν. (1982) όπως και οι Max και συν. (1988) συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της αμιτριπτυλίνης σε σχέση με εικονικό φάρμακο. Στην πρώτη περίπτωση διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος από τη χορήγηση της αμιτριπτυλίνης και ο NNT που προέκυψε ήταν 1,6 ενώ στη δεύτερη μελέτη η διαφορά μεταξύ αμιτριπτυλίνης και εικονικού φαρμάκου ήταν οριακά στατιστικά σημαντική και ο NNT 4,2. Οι Kishore-Kumar και συν. (1990) συνέκριναν τη δεσιπραμίνη με εικονικό φάρμακο και επίσης διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος από τη χορήγησή της ενώ ο NNT ήταν 2,6. Οι Graff-Radford και συν. (2000) συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της αμιτριπτυλίνης χορηγούμενης χωρίς άλλο φάρμακο, της αμιτριπτυλίνης συγχρηγούμενης με φλουφенаζίνη η οποία ανήκει στις φαινοθειαζίνες, της φλουφенаζίνης χορηγούμενης χωρίς άλλο φάρμακο σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Στατιστικά σημαντικό όφελος προέκυψε μόνο για τις ομάδες της αμιτριπτυλίνης και του συνδυασμού αμιτριπτυλίνης και φλουφенаζίνης ενώ δεν διαπιστώθηκε ανάλογο αποτέλεσμα για την ομάδα της φλουφенаζίνης. Οι Raja και συν.(2002) συνέκριναν τη χορήγηση νοτριπτυλίνης ή μορφίνης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Ο στόχος της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να αναδειχθεί όφελος ως προς την ανακούφιση της μεθερπητικής νευραλγίας όχι από συγκεκριμένο εκπρόσωπο των ομάδων των αντικαταθλιπτικών και των οπιοειδών αλλά γενικά από φάρμακα των κατηγοριών αυτών και για το λόγο

αυτό επί δυσανεξίας των ασθενών είτε στη δεσιπραμίνη είτε στη μορφίνη, έγινε αλλαγή σε νοτριπτυλίνη ή μεθαδόνη αντίστοιχα. Από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής διαπιστώθηκε ότι τόσο τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά όσο και τα οπιοειδή παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικό όφελος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ενώ οι NNT ήταν 3,7 και 2,8 αντίστοιχα. Σε 3 μελέτες επιπλέον, έγινε σύγκριση ανάμεσα στην αμιτριπτυλίνη και τη μαπροτιλίνη (Watson και συν. 1992), ανάμεσα στην αμιτριπτυλίνη και τη νοτριπτυλίνη (Watson και συν. 1998) και ανάμεσα στη δεσιπραμίνη, την αμιτριπτυλίνη και τη φλουοξετίνη η οποία είναι εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης και το μόνο αντικαταθλιπτικό της κατηγορίας αυτής που έχει αξιολογηθεί σε μελέτη για τη μεθερπητική νευραλγία. Στη μελέτη των Watson και συν. για την αμιτριπτυλίνη και τη μαπροτιλίνη, υπήρξε αποτελεσματικότητα και από τις δύο θεραπείες αλλά δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φάρμακα. Στη μελέτη με την οποία έγινε σύγκριση της αμιτριπτυλίνης με τη νοτριπτυλίνη (Watson και συν. 1998), διαπιστώθηκε αποτελεσματικότητα και από τις δύο θεραπείες αλλά όπως και στην προηγούμενη μελέτη δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φάρμακα. Στη μελέτη των Rowbotham και συν. (2005) διαπιστώθηκε υπεροχή της δεσιπραμίνης σε σχέση με την αμιτριπτυλίνη και τη φλουοξετίνη ενώ η φλουοξετίνη είχε συγκριτικά με τη δεσιπραμίνη και την αμιτριπτυλίνη τη χειρότερη επίδοση. Φαίνεται ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά υπερέχουν έναντι των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, πιθανόν λόγω της ανασταλτικής τους δράσης στους διαύλους νατρίου, δράση την οποία δεν έχουν οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης. Από τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης έχουν αξιολογηθεί η παροξετίνη και η σιταλοπράμη σε μελέτες για την περιφερική διαβητική νευροπάθεια και έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά τους ωστόσο δεν έχουν γίνει άλλες μελέτες με φάρμακα αυτής της κατηγορίας πλην της μελέτης των Rowbotham και συν. (2005) στη μεθερπητική νευραλγία. Πάντως ενδεχομένως να μπορούν να αποτελέσουν μία εναλλακτική λύση σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίζει ανεπιθύμητες ενέργειες από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ενώ αναμένεται να διαπιστωθεί και η αποτελεσματικότητα αντικαταθλιπτικών από άλλη κατηγορία όπως είναι η βενλαφαξίνη και η ντουλοξετίνη, ουσίες για τις οποίες δεν υπάρχουν προς το παρόν τυχαioποιημένες ελεγχόμενες μελέτες στη μεθερπητική νευραλγία. Στη μελέτη των Chandra και συν. (2006) έγινε σύγκριση της αποτελεσματικότητας της νοτριπτυλίνης και της γκαμπαπεντίνης. Τόσο η νοτριπτυλίνη όσο και η γκαμπαπεντίνη ήταν αποτελε-

σματικές ως προς τη βελτίωση της μεθερπητικής νευραλγίας προκαλώντας πάνω από 50% ελάττωση του πόνου με βάση την κλίμακα Likert στο 25% και στο 21% των ασθενών αντίστοιχα. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φάρμακα.

Αποτελεσματικότητα αντικαταθλιπτικών

Τα αντιεπιληπτικά έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση διαφόρων τύπων νευροπαθητικού πόνου. Αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται εδώ και δεκαετίες σαν το βαλπροϊκό οξύ, τη φαινυτοΐνη και την καρβαμαζεπίνη, έχει διαπιστωθεί ότι αποτελούν αποτελεσματικές θεραπείες για μία ποικιλία νευροπαθητικών συνδρόμων όπως είναι η περιφερική διαβητική νευροπάθεια και η νευραλγία τριδύμου, ωστόσο δεν έχουν μελετηθεί στη μεθερπητική νευραλγία. Το ίδιο ισχύει και για νεότερα αντιεπιληπτικά όπως είναι η λαμοτριγίνη, η οξκαρβαζεπίνη, η τοπιραμάτη και βενζοδιαζεπίνες με αντισπασμωδική δράση όπως είναι η νιτραζεπάμη και η κλοναζεπάμη. Από την κατηγορία των βενζοδιαζεπινών μόνο η λοραζεπάμη έχει αξιολογηθεί στη μεθερπητική νευραλγία και παρ'όλο που έχει φανεί αποτελεσματική στην περιφερική διαβητική νευροπάθεια, δεν διαπιστώθηκε ανάλογη αποτελεσματικότητα στη μελέτη των Max και συν. (1988) για τη μεθερπητική νευραλγία. Από τα αντιεπιληπτικά εξαιρεση αποτελούν για την αντιμετώπιση της μεθερπητικής νευραλγίας η γκαμπαπεντίνη και η νεότερη πρεγκαμπαλίνη. Η δομή τους μοιάζει με αυτήν του νευροδιαβιβαστή GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ) και η αναλγητική τους δράση σύμφωνα με ενδείξεις επιτελείται μέσω πρόσδεσής τους στην υπομονάδα α-2-δ των ρυθμιζόμενων από τη διαφορά δυναμικού διαύλων ασβεστίου (voltage-gated calcium channels), τροποποιείται η εισροή ιόντων ασβεστίου στα νευρικά κύτταρα και αυτά καθίστώνται λιγότερο διεγέρσιμα ενώ παράλληλα μειώνεται η απελευθέρωση άλλων νευροδιαβιβαστών.

Στον πίνακα 11 φαίνονται τα δεδομένα που εξήχθησαν από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία και στις οποίες αξιολογήθηκαν αντιεπιληπτικά φάρμακα. Στη συστηματική αυτή ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν 7 μελέτες στις οποίες συνολικά συμμετείχαν 1466 ασθενείς. Σε 2 από τις μελέτες (Rowbotham και συν. 1998 και Rice και συν. 2001) αξιολογήθηκε η γκαμπαπεντίνη συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Στην πρώτη μελέτη οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες, στη μία οι ασθενείς έλαβαν γκα-

μπαπεντίνη μέχρι 3600 mg την ημέρα διαιρεμένα σε 3 δόσεις και στην άλλη έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στη δεύτερη μελέτη οι ομάδες ήταν 3: μία που οι ασθενείς έλαβαν 1800 mg ημερησίως, μία που έλαβαν 2400 mg ημερησίως και μία που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Και στις δύο μελέτες υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση των ασθενών που έλαβαν γκαμπαπεντίνη έναντι εικονικού φαρμάκου και οι NNT ήταν αντίστοιχα 3,2 (Rowbotham και συν. 1998) και 5,5 (ομάδα 1800 mg) και 5 (ομάδα 3600 mg) (Rice και συν. 2001). Σε μία ακόμη μελέτη, των Chandra και συν. (2006), έγινε σύγκριση ανάμεσα στη γκαμπαπεντίνη και τη νορτριπτυλίνη και διαπιστώθηκε ότι και τα δύο φάρμακα ήταν αποτελεσματικά χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητά ανάμεσά τους. Σε 3 μελέτες (Dworkin και συν. 2003, Sabatowski και συν. 2004 και van Seventer και συν. 2006) αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της πρεγκαμπαλίνης στη μεθερπητική νευραλγία. Στη μελέτη των Dworkin και συν. (2003) οι ασθενείς που συμμετείχαν χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: η μία έλαβε πρεγκαμπαλίνη είτε 300 mg είτε 600 mg ημερησίως ανάλογα με την τιμή της κάθαρσης κρεατινίνης και η άλλη πήρε εικονικό φάρμακο. Υπήρξε στατιστικά σημαντικό όφελος στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης και ο NNT ήταν 3,45. Στη μελέτη των Sabatowski και συν. (2004) οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, μία που πήρε 150 mg πρεγκαμπαλίνης ημερησίως, μία που πήρε 300 mg πρεγκαμπαλίνης ημερησίως και μία που πήρε εικονικό φάρμακο. Η διαφορά ως προς τη βελτίωση του πόνου ήταν στατιστικά σημαντική τόσο ανάμεσα στην ομάδα των 150 mg συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου όσο και ανάμεσα στην ομάδα των 300 mg συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ενώ οι NNT ήταν αντίστοιχα 5,5 και 6,25. Στη μελέτη των van Seventer και συν. (2006) οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 ομάδες: στην πρώτη ομάδα οι ασθενείς έλαβαν 150 mg πρεγκαμπαλίνης ημερησίως, στη δεύτερη έλαβαν 300 mg, στην τρίτη 600mg και στην τέταρτη εικονικό φάρμακο. Η διαφορά ως προς τη βελτίωση του πόνου ήταν στατιστικά σημαντική ανάμεσα στις ομάδες που πήραν πρεγκαμπαλίνη και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ενώ οι αντίστοιχοι NNT ήταν 5,3 (ομάδα 150 mg), 5,3 (ομάδα 300 mg) και 3,3 (ομάδα 600 mg). Από αυτή τη μελέτη προκύπτει μία δοσοεξαρτώμενη ενίσχυση της αναλγητικής δράσης της πρεγκαμπαλίνης στη μεθερπητική νευραλγία. Τέλος, στη μελέτη των Kochar και συν. (2004) έγινε σύγκριση του αντιεπιληπτικού divalproex sodium το οποίο είναι βαλπροϊκό οξύ και βαλπροϊκό νάτριο σε μοριακή σχέση 1:1. Αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα του divalproex sodium και του εικονικού φαρμάκου ενώ ο NNT ήταν 2,1.

Αποτελεσματικότητα οπιοειδών

Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια έχουν δείξει ότι δεν ισχύει η παγιωμένη από παλιά αντίληψη ότι τα οπιοειδή αναλγητικά δεν έχουν θέση στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Τα οπιοειδή όχι μόνο αναστέλλουν άμεσα τις πρωτογενείς αλγαισθητικές νευρικές ίνες και τους νευρώνες των οπισθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού αλλά επιπλέον ενισχύουν την ανασταλτική δράση του σεροτονινεργικού και νοραδρενεργικού συστήματος σε επίπεδο νωτιαίου μυελού, κάτι που είναι σημαντικό και ταυτόχρονα χρήσιμο λόγω των σύνθετων μηχανισμών με τους οποίους προκαλείται η μεθερπητική νευραλγία.

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν 3 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες στις οποίες αξιολογήθηκαν οπιοειδή αναλγητικά και συμμετείχαν 253 ασθενείς, όπως φαίνεται στον πίνακα 12. Στη μελέτη των Watson και συν. (1998) οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, μία που πήρε οξυκοδόνη σε σκεύασμα ελεγχόμενης αποδέσμευσης και μία που πήρε εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση στην ομάδα των ασθενών που πήρανε οξυκοδόνη ήταν στατιστικά σημαντική και ο NNT ήταν 2,5. Στη μελέτη των Raja και συν. (2002) έγινε σύγκριση μορφίνης, νορτριπυλίνης και εικονικού φαρμάκου. Επειδή σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η ανάδειξη της αποτελεσματικότητας των οπιοειδών και των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών ως κατηγορίες φαρμάκων στη μεθερπητική νευραλγία, όταν κάποιοι ασθενείς παρουσίαζαν ανεπιθύμητες ενέργειες είτε από το ένα είτε από το άλλο φάρμακο, γινόταν αλλαγή σε μεθαδόνη ή σε δεσιπραμίνη αντίστοιχα. Τόσο τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά όσο και τα οπιοειδή διαπιστώθηκε ότι ήταν αποτελεσματικά σε στατιστικά σημαντικό βαθμό και ότι ανάμεσά τους δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά. Η ανακούφιση από τον πόνο ήταν ανάλογη τόσο σε αυτούς που πήραν νορτριπυλίνη όσο και σε εκείνους που λόγω δυσανεξίας τη σταμάτησαν και πήραν δεσιπραμίνη ενώ η ανακούφιση από τον πόνο ήταν μεγαλύτερη σε αυτούς που συνέχισαν τη μορφίνη σε σύγκριση με εκείνους που λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών πήραν μεθαδόνη. Οι NNT ήταν για τα οπιοειδή 2,7 και για τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά 3,7. Παρ'όλο που περισσότεροι ασθενείς αποσύρθηκαν εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη φάση της τιτλοποίησης της δόσης του οπιοειδούς σε σύγκριση με τη φάση τιτλοποίησης των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, η πλειοψηφία των ασθενών προτί-

μησε τα οπιοειδή σε σχέση με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Στη μελέτη των Boureau και συν. (2003) έγινε σύγκριση της τραμαδόλης με εικονικό φάρμακο και διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος υπέρ της τραμαδόλης με NNT 4,5. Από όλα αυτά τα ευρήματα των προαναφερθείσων μελετών φαίνεται πως τα οπιοειδή μπορούν να αποτελέσουν μία περισσότερο αποτελεσματική λύση συγκριτικά με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά στην αντιμετώπιση ορισμένων ασθενών με μεθερπητική νευραλγία. Στις μελέτες αυτές αναφέρθηκαν συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες συνδέονται με τη λήψη οπιοειδών, όπως είναι η ναυτία, η δυσκοιλιότητα, η ζάλη και η απώλεια όρεξης για φαγητό, ωστόσο οι περισσότερες από αυτές υφίστανται όσο συνεχίζεται η χρήση τους. Σημαντική για την ελαχιστοποίηση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την έναρξη της θεραπείας είναι η σταδιακή τιτλοποίηση του φαρμάκου, ξεκινώντας από χαμηλή δόση και αυξάνοντάς την στη συνέχεια, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς. Παρ'όλο που υπάρχει ένα ενδεχόμενο ανάπτυξης εθισμού από τη χρήση των οπιοειδών, η κλινική εμπειρία έχει δείξει ότι ο κίνδυνος για εμφάνιση εθιστικής συμπεριφοράς σε άτομα μη εθισμένα όπως είναι ένας ασθενής με μεθερπητική νευραλγία, είναι μικρός.

Αποτελεσματικότητα τοπικών αναισθητικών

Τα τοπικά αναισθητικά είναι ουσίες οι οποίες προκαλούν αναστρέψιμο αποκλεισμό της μετάδοσης των νευρικών ώσεων κατά μήκος των κεντρικών και περιφερικών οδών. Η δράση τους θεωρείται ότι οφείλεται σε αναστολή της διόδου των ιόντων νατρίου στις κυτταρικές μεμβράνες με αποτέλεσμα να επιβραδύνεται η εκπόλωση και να μην αναπτύσσεται δυναμικό ενέργειας. Η λιδοκαΐνη είναι ένα τοπικό αναισθητικό τύπου αμινοαμιδίου μέσης διάρκειας δράσης. Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) έχει εγκρίνει για τη θεραπεία της μεθερπητικής νευραλγίας την κυκλοφορία του αυτοκόλλητου λιδοκαΐνης 5% το οποίο περιέχει 700 mg λιδοκαΐνης και έχει διαστάσεις 10×14 cm. Η αποτελεσματικότητα του αυτοκόλλητου λιδοκαΐνης έχει τεκμηριωθεί από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Σε αυτές τις μελέτες συμμετείχαν και ασθενείς χωρίς αλλοδυνία και μάλιστα πολλοί από αυτούς εμφάνιζαν μερική ή ολική αναισθητοποίηση του δέρματος στα δερμοτόμια όπου είχε εμφανιστεί ο έρπης ζωστήρας. Στον πίνακα 13 φαίνονται οι μελέτες που εντάχθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη και διασταυρούμενη μελέτη των Galer και συν. (1999) οι συμμετέχοντες ή-

ταν 32, βρίσκονταν ήδη από 1 μήνα σε θεραπεία με το αυτοκόλλητο λιδοκαΐνης με καλό αποτέλεσμα και από τη χρονική στιγμή έναρξης της μελέτης είτε συνέχισαν επί 14 ημέρες το αυτοκόλλητο λιδοκαΐνης 5% είτε επί 14 ημέρες έβαλαν ένα ίδιο αυτοκόλλητοόχημα χωρίς φάρμακο. Υπήρξε στατιστικά σημαντική επιδείνωση στους ασθενείς όταν λάμβαναν το αυτοκόλλητο χωρίς φάρμακο, οι οποίοι και σταματούσαν την εικονική θεραπεία μετά από κατά μέσο όρο 3,8 ημέρες. Σε αυτή τη μελέτη ο NNT του αυτοκόλλητου λιδοκαΐνης ήταν 1,45. Σε ό,τι αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο φάρμακο και την εικονική θεραπεία. Στη μελέτη των Galer και συν. (2002) αξιολογήθηκε σε 96 ασθενείς το αυτοκόλλητο λιδοκαΐνης σε σχέση με αυτοκόλλητο-όχημα χωρίς φάρμακο. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο μέτρησης του νευροπαθητικού πόνου (Neuropathic Pain Scale) σε 4 μορφές του. Όποιο ερωτηματολόγιο από τα 4 και αν χρησιμοποιήθηκε, η αποτελεσματικότητα του αυτοκόλλητου λιδοκαΐνης υπήρξε στατιστικά σημαντική. Τα πλεονεκτήματα του αυτοκόλλητου λιδοκαΐνης είναι ότι ο πόνος υφίεται γρήγορα, ότι η χρήση του είναι εύκολη εφόσον υπάρχει καλή συμμόρφωση του ασθενούς, η τοποθέτησή του γίνεται τοπικά στις πιο επώδυνες περιοχές. Η συνιστώμενη δοσολογία είναι ως 3 αυτοκόλλητα για 12 ώρες ημερησίως. Η συστηματική απορρόφηση υπολογίζεται σε περίπου 3% της δόσης. Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να εμφανιστούν είτε λόγω συστηματικής απορρόφησης είτε λόγω της τοπικής εφαρμογής (π.χ. οίδημα, ερυθρότητα στο τμήμα του δέρματος όπου έγινε η εφαρμογή).

Αποτελεσματικότητα ανταγωνιστών NMDA υποδοχέων

Από μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε μοντέλα ζώων και από μικρές μελέτες σε ανθρώπους, έχει υποστηριχθεί η θέση ότι φάρμακα που ανταγωνίζονται τους υποδοχείς του N-μεθυλ-D-ασπαρτικού (NMDA) και αναστέλλουν τη διεγερτική δράση του γλουταμινικού οξέος που κανονικά συνδέεται σε αυτούς τους υποδοχείς και επομένως σε επίπεδο κεντρικού νευρικού συστήματος, μπορούν ν'ανακουφίσουν ορισμένους τύπους νευροπαθητικού πόνου. Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας ωστόσο, όπως είναι για παράδειγμα η κεταμίνη, παρουσιάζουν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, κάτι που έχει αποκλείσει τη γενίκευση της χρήσης τους. Στην παρούσα ανασκόπηση, εντάχθηκαν 3 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες στις οποίες ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα της δεξτρομεθορφάνης και της

μεμαντίνης - δύο ουσιών που ανήκουν στην κατηγορία των ανταγωνιστών των NMDA υποδοχέων - στη μεθερπητική νευραλγία. Τα στοιχεία που εξήχθησαν φαίνονται στον πίνακα 14. Η δεξτρομεθορφάνη αποτελεί d ισομερές του αναλόγου της κωδεΐνης λεβορφανόλη και μαζί με το μεταβολίτη της, τη δεξτρορφάνη ανταγωνίζονται κανάλια ασβεστίου και κανάλια εξαρτώμενα από τους υποδοχείς NMDA. Στις Η.Π.Α έχει επί μακρόν κυκλοφορήσει ως μη οπιοειδές αντιβηχικό για το οποίο δεν χρειάζεται ιατρική συνταγή. Η μεμαντίνη επίσης είναι ένας χαμηλής συγγένειας ανταγωνιστής υποδοχέων NMDA που προς το παρόν έχει ένδειξη στην αντιμετώπιση της νόσου Alzheimer.

Στη μελέτη των Nelson και συν. (1997) μελετήθηκε η δεξτρομεθορφάνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε 18 ασθενείς και δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών. Το ίδιο αποτέλεσμα προέκυψε και στη μελέτη των Eisenberg και συν. (1998) όπου μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της μεμαντίνης στη μεθερπητική νευραλγία σε 24 ασθενείς. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα της μεμαντίνης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν υπήρξε διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων ούτε στη μελέτη των Sang και συν. (2002) στην οποία έλαβαν μέρος 22 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία. Στη μελέτη αυτή έγινε σύγκριση της δεξτρομεθορφάνης και της μεμαντίνης με τη λοραζεπάμη η οποία χορηγήθηκε ως εικονικό φάρμακο. Δεν προέκυψε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες αυτές. Από αυτές τις 3 μελέτες επομένως δεν προκύπτει καμία αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών των NMDA υποδοχέων στη μεθερπητική νευραλγία.

Αποτελεσματικότητα άλλων τοπικών θεραπειών

Στον πίνακα 15 φαίνονται τα στοιχεία που εξήχθησαν από τις μελέτες στις οποίες έγινε αξιολόγηση τοπικών θεραπειών και πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στην ανασκόπηση. Στη μελέτη των McQuay και συν. (1990) που συμμετείχαν 23 ασθενείς, έγινε σύγκριση της τοπικής εφαρμογής κρέμας βενζυδαμίνης 3% - το οποίο είναι μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο- έναντι εικονικού φαρμάκου. Δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε βενζυδαμίνη και εικονικό φάρμακο. Άλλη ουσία για την οποία έγιναν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες είναι η καψαϊκίνη, παράγωγο της κόκκινης πιπεριάς. Έχουν γίνει 3 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, παράλληλων ομάδων και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Στη μελέτη

των Bernstein και συν. (1989) οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, μία που εφάρμοσε τοπικά κρέμα καψαϊκίνης 0,075% 3 - 4 φορές ημερησίως και μία που εφάρμοσε κρέμα χωρίς φαρμακευτική ουσία. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν καψαϊκίνη και ο NNT ήταν 2,3. Στη μελέτη των Drake και συν. (1990) ελέγχθηκε η κρέμα καψαϊκίνης 0,025% έναντι εικονικού φαρμάκου, ωστόσο δεν ήταν δυνατό να βρεθεί ολόκληρο το κείμενο παρά μόνο ορισμένα στοιχεία από την περίληψη. Η μεγαλύτερη μελέτη στην οποία ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα της κρέμας καψαϊκίνης ήταν αυτή των Watson και συν. (1993) στην οποία έλαβαν μέρος 143 άτομα. Το όφελος στην ομάδα που χρησιμοποίησε κρέμα καψαϊκίνης ήταν στατιστικά σημαντικό και ο NNT 3,6. Κάποιοι ερευνητές έχουν σχολιάσει το πόσο δύσκολο είναι οι μελέτες που αξιολογούν την καψαϊκίνη να είναι πράγματι τυφλοποιημένες, αφού αποτελεί χαρακτηριστικό της ουσίας αυτής η αίσθηση καύσου που προκαλεί μετά την εφαρμογή της.

Αποτελεσματικότητα ενδορραχιαίων θεραπειών

Στην παρούσα ανασκόπηση έχουν ενταχθεί δύο μελέτες στις οποίες έλαβαν μέρος ασθενείς με ανθεκτική σε άλλες θεραπείες μεθερπητική νευραλγία όπως φαίνεται στον πίνακα 16. Στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη των Kikuchi και συν. (1999) έγινε σύγκριση ανάμεσα στην επισκληρίδια και την ενδορραχιαία χορήγηση οξεικής μεθυλπρεδνιζολόνης (MPA). Στη συγκεκριμένη μελέτη συμμετείχαν 25 ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν ανακουφιστεί μετά από χρήση τοπικών θεραπειών, φυσικοθεραπεία, από του στόματος αντικαταθλιπτικά και αντιεπιληπτικά και επισκληρίδια έγχυση τοπικού αναισθητικού. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, εκ των οποίων στη μία έγινε ενδορραχιαία έγχυση λιδοκαΐνης και οξεικής μεθυλπρεδνιζολόνης ενώ στην άλλη έγινε επισκληρίδια έγχυση λιδοκαΐνης και οξεικής μεθυλπρεδνιζολόνης. Η διαφορά στην ανακούφιση του πόνου ανάμεσα στις δύο ομάδες ήταν στατιστικά σημαντική με RB 5,5 και 95% CI 1,6 -19,8. Στη μελέτη των Kotani και συν. (2000) έλαβαν μέρος 270 ασθενείς με ανθεκτική σε άλλες θεραπείες μεθερπητική νευραλγία. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: μία στην οποία έγινε ενδορραχιαία έγχυση λιδοκαΐνης και μεθυλπρεδνιζολόνης, μία στην οποία έγινε έγχυση λιδοκαΐνης και μία στην οποία δεν δόθηκε κανένα φάρμακο. Προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ομάδα λιδοκαΐνης και μεθυλπρεδνιζολόνης σε σχέση με την ομάδα που δεν πήρε κανένα φάρμακο (RB 27,6 με 95% CI 9,1 - 84,2 και

NNT 1,1) ενώ δεν υπήρξε ανάλογο αποτέλεσμα στη σύγκριση ανάμεσα στην ομάδα της λιδοκαΐνης συγκριτικά με την ομάδα που δεν πήρε κανένα φάρμακο. Σε καμία από τις δύο μελέτες δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν ή από την εφαρμογή των μεθόδων για την έγχυση των φαρμάκων. Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτών των μελετών προκύπτει ότι σε ασθενείς με ανθεκτική σε άλλες θεραπείες μεθερπητική νευραλγία η ενδορραχιαία έγχυση μεθυλπρεδνιζολόνης είναι μία αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση.

Αποτελεσματικότητα άλλων θεραπειών

Στην προσπάθεια εύρεσης αποτελεσματικών θεραπειών για την αντιμετώπιση της μεθερπητικής νευραλγίας, έχουν δοκιμαστεί και άλλες παρεμβάσεις. Στην ανασκόπηση αυτή γίνεται αναφορά σε 4 μελέτες ακόμη, οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και φαίνονται στον πίνακα 17. Στη μελέτη των Lewith και συν. (1983) έγινε σύγκριση του βελονισμού ωτός και κορμού με την εφαρμογή ψευδο-TENS σε 62 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία. Δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο βελονισμό και το ψευδο-TENS. Στη μελέτη των Staughton και συν. (1990) μελετήθηκε η υποδόρια έγχυση ενός μίγματος γαγγλιοσιδίων (Cronassial) σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία αλλά με αυτήν την παρέμβαση δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ανακούφιση από τον πόνο. Οι Surman και συν. (1990) στη μελέτη τους αξιολόγησαν τη χορήγηση του αντιϊκού φαρμάκου ασυκλοβίρη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο αλλά ούτε και σε αυτήν την περίπτωση προέκυψε στατιστικά σημαντική ανακούφιση των ασθενών από τη μεθερπητική νευραλγία. Στη μελέτη των Dowd και συν. (1999) ελέγχθηκε σε 20 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία η αποτελεσματικότητα της ιοντοφόρησης βινκριστίνης σε σχέση με ιοντοφόρηση φυσιολογικού ορού ως εικονικό φάρμακο. Η βινκριστίνη είναι ένα φυσικό αλκαλοειδές και έχει αναφερθεί ότι προσφέρει σημαντική ανακούφιση από τον πόνο σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία, ωστόσο οι μελέτες αυτές δεν ήταν τυφλοποιημένες. Η μελέτη των Dowd και συν. (1999) είναι τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Η ιοντοφόρηση είναι μια ηλεκτροθεραπευτική μέθοδος με την οποία φάρμακα τα οποία έχουν ιονισμένη μορφή εφαρμοζόμενα τοπικά στο δέρμα εισάγονται στους υποκείμενους ιστούς μέσω ενός μικρής έντασης γαλβανικού ρεύματος. Από την ανάλυση των δεδομένων δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική ανακούφιση από τον πόνο στην ομάδα της βινκρι-

στίνης συγκριτικά με την ομάδα του φυσιολογικού ορού, οπότε δεν τεκμηριώνεται η αποτελεσματικότητα που είχε υποστηριχθεί από άλλους ερευνητές.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θεραπεία της μεθερπητικής νευραλγίας είναι δύσκολη και αποτελεί μία πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Ένας λόγος για το ότι μέχρι τώρα δεν έχει βρεθεί μία ενιαία θεραπευτική λύση για όλους τους ασθενείς που υποφέρουν από αυτήν είναι η ύπαρξη περισσότερων του ενός παθογενετικών μηχανισμών. Η προσέγγιση των ασθενών πρέπει επομένως να είναι εξατομικευμένη και να γίνεται μία προσπάθεια ανακούφισής τους με όσα από τα φάρμακα ή τις παρεμβάσεις έχουν αποδείξει σε τυχαioποιημένες ποιοτικές κλινικές μελέτες την αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση της μεθερπητικής νευραλγίας. Μέχρι πριν λίγα χρόνια, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά αποτελούσαν τα φάρμακα εκλογής στη θεραπεία της μεθερπητικής νευραλγίας. Ωστόσο οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους, ιδιαίτερα στους πιο ηλικιωμένους ασθενείς που αποτελούν και την πλειοψηφία των πασχόντων από μεθερπητική νευραλγία, περιορίζει τη χρήση τους στις δοσολογίες που απαιτούνται για να επιτευχθεί αναλγησία. Στην πρώτη γραμμή τώρα πια έχουν μπει και τα αντιεπιληπτικά γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη καθώς και το αυτοκόλλητο λιδοκαΐνης το οποίο προς το παρόν δεν κυκλοφορεί στην ελληνική αγορά. Τα φάρμακα αυτά έχουν πάρει επίσημα έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. με ένδειξη τη μεθερπητική νευραλγία και από στοιχεία τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά τους όπως επίσης και το καλό προφίλ ασφάλειάς τους. Τεκμηριωμένη είναι και η αποτελεσματικότητα των οπιοειδών αναλγητικών όπως επίσης και η ασφάλεια που τα διακρίνει σε μακροχρόνια χορήγησή τους, όπως απαιτείται στην περίπτωση της μεθερπητικής νευραλγίας. Σε ασθενείς στους οποίους η μεθερπητική νευραλγία έχει αποδειχθεί ανθεκτική σε όλες τις από του στόματος και τοπικές θεραπείες, τεκμηριωμένη είναι η αποτελεσματικότητα της ενδορραχιαίας έγχυσης μεθυλπρεδνιζολόνης. Βέβαια επειδή αυτή είναι μία επεμβατική τεχνική, μπορεί να έχει κάποιους κινδύνους και επιπλέον για να γίνει απαιτείται εξειδικευμένο προσωπικό και νοσοκομειακό περιβάλλον, κάτι που έχει ως αποτέλεσμα το αυξημένο κόστος. Επομένως δεν μπορεί να αποτελεί μία πρώτης γραμμής θεραπεία για τη μεθερπητική νευραλγία αλλά μία προσέγγιση στις περιπτώσεις όπου οι υπόλοιπες παρεμβάσεις έχουν αποτύχει.

