



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

Αντιμετώπιση της ερπητικής νευραλγίας στο ιατρείο πόνου

Σπουδάστρια:

Μανιάτη Βασιλική, Ιατρός (Α.Μ. 158)

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, 2008

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια κα Ευτυχίδου για την ευγένεια, το ενδιαφέρον και την καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας.

Επίσης, τους αναισθησιολόγους του Ιατρείου Πόνου του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου, κο Γεωργίου και κα Κουρούκλη για την ευγενική τους διάθεση να μου επιτρέψουν την πρόσβαση στους ιατρικούς φακέλους των ασθενών τους για τη συλλογή των δεδομένων που έκαναν εφικτή τη συγγραφή της διπλωματικής εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους, με τη διδασκαλία τους σε αυτό το μεταπτυχιακό πρόγραμμα, μας έδειξαν ένα διαφορετικό τρόπο θεώρησης του πόνου...

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	2
ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ	5
ΛΙΣΤΑ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ	6
ΛΙΣΤΑ ΕΙΚΟΝΩΝ	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8

ΠΡΩΤΟ ΜΕΡΟΣ **ΕΡΠΗΣ ΖΩΣΤΗΡ ΚΑΙ ΕΡΠΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑ**

A. ΕΡΠΗΣ ΖΩΣΤΗΡ ΚΑΙ ΘΞΕΙΑ ΕΡΠΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑ.....	10
ΓΕΝΙΚΑ	10
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	11
<i>ΕΠΙΠΤΩΣΗ.....</i>	<i>11</i>
<i>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....</i>	<i>11</i>
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΕΡΠΗΤΑ ΖΩΣΤΗΡΑ ΚΑΙ ΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ	12
ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ	13
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ.....	13
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ.....	14
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΡΠΗΤΑ ΖΩΣΤΗΡΑ ΚΑΙ ΘΞΕΙΑΣ ΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ ..	15
<i>ΑΝΤΙ-ΠΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ</i>	<i>15</i>
<i>Acyclovir</i>	<i>16</i>
<i>Valacyclovir.....</i>	<i>17</i>
<i>Famciclovir</i>	<i>17</i>
<i>Brivudin.....</i>	<i>18</i>
<i>ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ</i>	<i>19</i>
<i>ΚΟΙΝΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ.....</i>	<i>19</i>
<i>ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ.....</i>	<i>20</i>
<i>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</i>	<i>20</i>
<i>ΝΕΥΡΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΙ.....</i>	<i>21</i>
<i>Αποκλεισμοί περιφερικών νεύρων</i>	<i>21</i>
<i>Συμπαθητικοί αποκλεισμοί.....</i>	<i>21</i>
<i>Επισκληρίδιος αποκλεισμός</i>	<i>22</i>

B. ΜΕΘΕΡΠΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑ.....	26
ΟΡΙΣΜΟΣ.....	26
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	26
<i>ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ.....</i>	<i>26</i>
<i>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....</i>	<i>26</i>
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	27
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	27
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΘΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ	29
<i>ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (ΜΣΑΦ).....</i>	<i>29</i>
<i>ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ (ΤΑΦ).....</i>	<i>30</i>
<i>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ-ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗΣ (SNRIs)</i>	<i>34</i>
<i>.....</i>	<i>34</i>
<i>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</i>	<i>35</i>
<i>ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ</i>	<i>38</i>
<i>ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ.....</i>	<i>41</i>
<i>Συστηματική χορήγηση (IV και per os).....</i>	<i>41</i>
<i>Τοπική διήθηση.....</i>	<i>42</i>
<i>Patch λιδοκαΐνης.....</i>	<i>43</i>
<i>ΚΑΨΑΪΣΙΝΗ.....</i>	<i>44</i>
<i>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ NMDA ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</i>	<i>45</i>
<i>ΝΕΥΡΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΙ.....</i>	<i>46</i>
<i>Συμπαθητικός αποκλεισμός.....</i>	<i>46</i>
<i>Ενδοραχιαίος και Επισκληρίδιος αποκλεισμός</i>	<i>46</i>
<i>ΝΕΥΡΟΔΙΕΓΕΡΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ</i>	<i>48</i>
<i>Διαδερμική Ηλεκτρική Νευρική Διέγερση (TENS)</i>	<i>48</i>
<i>Ηλεκτρική Διέγερση Νωτιαίου Μυελού (SPINAL CORD STIMULATION)</i>	<i>48</i>
<i>ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ.....</i>	<i>49</i>
<i>ΒΕΛΟΝΙΣΜΟΣ.....</i>	<i>50</i>
ΤΟ ΕΜΒΟΛΙΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΕΡΠΗΤΑ ΖΩΣΤΗΡΑ ΚΑΙ ΤΗΣ	
ΜΕΘΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ.....	50
Γ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	52

ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ ΣΕ ΙΑΤΡΕΙΟ ΠΟΝΟΥ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	54
ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ.....	55
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	56
1) <i>ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ</i>	<i>56</i>
α) Φύλο.....	56
β) Ηλικία.....	57
2) <i>ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ.....</i>	<i>58</i>
α) Πρόδρομα συμπτώματα	58
β) Συμπτώματα-Διαταραχές αισθητικότητας	58
γ) Ένταση	58
δ) Διάρκεια	59
ε) Εντόπιση	60
3) <i>ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....</i>	<i>61</i>
4) <i>ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΠΟΥ ΕΦΑΡΜΟΣΤΗΚΑΝ ΣΤΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΠΟΝΟΥ.</i>	<i>63</i>
α) Όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις	63
β) Αναλυτικά οι φαρμακευτικές θεραπείες	65
γ) Αναλυτικά οι επεμβατικές θεραπείες	68
δ) Θεραπευτικές παρεμβάσεις στην ομάδα της οξείας ερπητικής νευραλγίας.....	71
ε) Θεραπευτικές παρεμβάσεις στην ομάδα της υποξείας και μεθερπητικής νευραλγίας	71
5) <i>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ</i>	<i>73</i>
α) Συνολική βελτίωση ανεξαρτήτως θεραπείας	73
β) Βελτίωση σε σχέση με τον τρόπο θεραπείας	75
γ) Βελτίωση σε σχέση με τη διάρκεια της νευραλγίας	77
δ) Βελτίωση σε σχέση με τη διάρκεια της νευραλγίας και το είδος της θεραπείας	79
ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	80
ΕΙΚΟΝΕΣ	86
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	90

ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΡΩΤΟ ΜΕΡΟΣ

Πίνακας 1: Επίπτωση του έρπητα ζωστήρα σε διάφορες ηλικιακές ομάδες	11
Πίνακας 2: Αντι-ϊική θεραπεία στον έρπητα ζωστήρα.....	15

ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ

Πίνακας 3: Κατανομή φύλου	56
Πίνακας 4: Ηλικίες ασθενών.....	57
Πίνακας 5: Διάρκεια ερπητικής νευραλγίας	59
Πίνακας 6: Εντόπιση ερπητικής νευραλγίας.....	60
Πίνακας 7: Προηγηθείσα θεραπεία	62
Πίνακας 8: Όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις (συνοπτικά).....	64
Πίνακας 9: Συστηματική φαρμακευτική θεραπεία.....	66
Πίνακας 10: Τοπική φαρμακευτική θεραπεία.....	66
Πίνακας 11: Επεμβατικές τεχνικές.....	69
Πίνακας 12: Θεραπευτικές παρεμβάσεις στους ασθενείς με οξεία ερπητική νευραλγία	71
Πίνακας 13: Θεραπευτικές παρεμβάσεις στους ασθενείς με υποξεία-μεθερπητική νευραλγία	71
Πίνακας 14: Τελική βελτίωση ανεξαρτήτως θεραπείας	74
Πίνακας 15: Τελική βελτίωση σε σχέση με τη θεραπευτική παρέμβαση.....	75
Πίνακας 16: Τελική βελτίωση σε σχέση με τη διάρκεια νευραλγίας.....	77
Πίνακας 17: Διάρκεια νευραλγίας στους ασθενείς με βελτίωση >50%	78

ΛΙΣΤΑ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 1: Κατανομή φύλου.....	56
Γράφημα 2: Ηλικίες ασθενών	57
Γράφημα 3: Συχνότητα πρόδρομων συμπτωμάτων	58
Γράφημα 4: Διάρκεια ερπητικής νευραλγίας.....	59
Γράφημα 5: Εντόπιση ερπητικής νευραλγίας	60
Γράφημα 6: Όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις (συνοπτικά)	64
Γράφημα 7: Διάρκεια νευραλγίας στην ομάδα της φαρμακευτικής θεραπείας.....	67
Γράφημα 8: Διάρκεια νευραλγίας στην ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας.....	68
Γράφημα 9: Οι επεμβατικές τεχνικές που εφαρμόστηκαν στο ιατρείο	70
Γράφημα 10: Θεραπευτικές παρεμβάσεις στους ασθενείς με οξεία ερπητική νευραλγία....	71
Γράφημα 11: Θεραπευτικές παρεμβάσεις στους ασθενείς με υποξεία-μεθερπητική νευραλγία	72
Γράφημα 12: Όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις (φαρμακευτικές και επεμβατικές)	72
Γράφημα 13: Τελική βελτίωση ανεξαρτήτως θεραπείας.....	74
Γράφημα 14: Βελτίωση στους ασθενείς που έλαβαν μόνο φαρμακευτική αγωγή	76
Γράφημα 15: Βελτίωση στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβατικές τεχνικές	76
Γράφημα 16: Βελτίωση στους ασθενείς με οξεία ερπητική νευραλγία	77
Γράφημα 17: Βελτίωση στους ασθενείς με υποξεία ή μεθερπητική νευραλγία	78
Γράφημα 18: Διάρκεια νευραλγίας στους ασθενείς με βελτίωση >50%.....	78

ΛΙΣΤΑ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (Varicella-Zoster Virus)	86
Εικόνα 2: Διατομή νωτιαίου μυελού (κινητικές και αισθητικές ρίζες, γάγγλια οπισθίων ριζών, πρόσθια και οπίσθια κέρατα νωτιαίου μυελού).....	86
Εικόνα 3: Φυσαλλίδες ερπητικού εξανθήματος.....	86
Εικόνα 4: Ερπητικό εξάνθημα	87
Εικόνα 5: Δερμοτόμια.....	87
Εικόνα 6: Αστεροειδές γάγγλιο.....	88
Εικόνα 7: Αποκλεισμός αστεροειδούς γαγγλίου.....	88
Εικόνα 8: TENS	89
Εικόνα 9 Ηλεκτρική διέγερση νωτιαίου μυελού (SCS)-Συσκευή.....	89

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ερπητική νευραλγία (zoster associated pain) είναι ένα σύνδρομο νευροπαθητικού πόνου που συνοδεύει ένα επεισόδιο έρπητα ζωστήρα και οφείλεται στη νευρική βλάβη και την επακόλουθη τροποποίηση της λειτουργίας του νευρικού συστήματος που επέρχεται εξαιτίας του πολλαπλασιασμού του ιού του έρπητα ζωστήρα στα γάγγλια των οπισθίων ριζών του νωτιαίου μυελού. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η νευραλγία υποχωρεί με την επούλωση του ερπητικού εξανθήματος, δηλαδή, μέσα σε λίγες εβδομάδες, αλλά κάποιες φορές επιμένει για αρκετό καιρό, ακόμα και χρόνια, μεταπίπτοντας σε μεθερπητική, αποτελώντας έτσι ένα σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και επιβάρυνσης της ποιότητας ζωής. Ο κίνδυνος εγκατάστασης μεθερπητικής νευραλγίας μετά από ένα επεισόδιο έρπητα ζωστήρα αυξάνεται με την ηλικία του ασθενούς και τη βαρύτητα της νόσησης κατά την οξεία φάση.

Έχουν γίνει πάρα πολλές μελέτες με σκοπό να βρεθεί μια ικανοποιητική θεραπευτική λύση στο συχνό αυτό πρόβλημα, αλλά οι περισσότερες θεραπείες, φαρμακευτικές και μη, παρέχουν μερική μόνο ανακούφιση ή δεν φέρνουν κανένα αποτέλεσμα σε ορισμένους ασθενείς. Στην καθημερινή κλινική πρακτική, εφαρμόζεται συνήθως συνδυασμός θεραπευτικών μεθόδων, με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, με στόχο το καλύτερο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα με τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν υπάρχει επαρκής υποστήριξη αυτής της τακτικής από καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες. Έμφαση έχει δοθεί επίσης στην έρευνα για τις δυνατότητες πρόληψης της μεθερπητικής νευραλγίας, μέσω της πρόωμης επιθετικής θεραπείας του έρπητα ζωστήρα και της οξείας ερπητικής νευραλγίας, σε άτομα υψηλού κινδύνου.

Σκοπός του πρώτου μέρους της παρούσας εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση των επιδημιολογικών δεδομένων για τον έρπητα ζωστήρα και τον πόνο που σχετίζεται με αυτόν και η ανασκόπηση των σύγχρονων πρακτικών θεραπείας και πρόληψης του έρπητα ζωστήρα, της οξείας και μεθερπητικής νευραλγίας. Ακολουθεί, στο δεύτερο μέρος, η περιγραφή των μεθόδων αντιμετώπισης του ερπητικού πόνου σε ένα οργανωμένο ιατρείο πόνου, ενός μεγάλου γενικού νοσοκομείου και επιχειρείται η καταγραφή του βαθμού αποτελεσματικότητας αυτών.

ΠΡΩΤΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΡΠΗΣ ΖΩΣΤΗΡ ΚΑΙ ΕΡΠΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑ

- ❖ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ
- ❖ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ
- ❖ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ
- ❖ ΠΡΟΛΗΨΗ
- ❖ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΕΡΠΗΣ ΖΩΣΤΗΡ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑ ΕΡΠΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑ

ΓΕΝΙΚΑ

Ο έρπητας ζωστήρας οφείλεται στον ιό του έρπητα ζωστήρα (**varicella zoster virus-VZV**), έναν αποκλειστικά ανθρώπινο ερπητοϊό που προκαλεί δύο διακριτά νοσήματα: την ανεμευλογιά και τον έρπητα ζωστήρα (*Εικόνα 1*). Η ανεμευλογιά, η πρωτοπαθής λοίμωξη, είναι μια μεταδοτική και συνήθως αυτοπεριοριζόμενη παιδική νόσος που εκδηλώνεται με φυσαλλιδώδες εξάνθημα και συστηματικά συμπτώματα και σημεία, ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Κατά τη διάρκεια της οξείας λοίμωξης ο ιός εισέρχεται στα γάγγλια των κρανιακών νεύρων και των οπισθίων ριζών του νωτιαίου μυελού, όπου και παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση μετά την αποδρομή της οξείας φάσης της νόσου (*Εικόνα 2*). Η επανεργοποίηση του ιού χρόνια ή και δεκαετίες αργότερα, προκαλεί τον *έρπητα ζωστήρα*, νόσο που εκδηλώνεται με χαρακτηριστικό ετερόπλευρο εξάνθημα, μέτριο έως πολύ έντονο πόνο (οξεία ερπητική νευραλγία) και διαταραχές αισθητικότητας στην προσβεβλημένη περιοχή. Σε μερικές περιπτώσεις, ο έρπητας ζωστήρας προκαλείται από επαναμόλυνση με τον ιό, μετά από στενή επαφή με πάσχοντα.

Ο έρπητας ζωστήρας αποτελεί σημαντικό αίτιο νοσηρότητας στους ηλικιωμένους, ενώ σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς μπορεί να αποβεί θανατηφόρος.

Η συχνότερη επιπλοκή του έρπητα ζωστήρα σε ανοσοεπαρκή άτομα είναι η μεθερπητική νευραλγία, ένα σύνδρομο χρόνιου νευροπαθητικού πόνου, δύσκολου στην αντιμετώπισή του, το οποίο μπορεί να διαρκέσει για αρκετά χρόνια και να υποβαθμίσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων ατόμων. Άλλες σπανιότερες επιπλοκές της αναζωπύρωσης του ιού, σε ανοσοκατεσταλμένα κυρίως άτομα, είναι η εγκεφαλίτιδα, η μυελίτιδα, οι παραλύσεις κρανιακών και περιφερικών νεύρων, η αμφιβληστροειδίτιδα, η ημιπάρεση και η διασπορά της νόσου με προσβολή των σπλάχνων (πνευμονίτιδα, ηπατίτιδα, εγκεφαλίτιδα). (Gnann J, Whitley R, 2002)

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΠΙΠΤΩΣΗ

Από μία επιδημιολογική μελέτη (Donahue JG et al, 1995), προκύπτει ότι η συνολική **ετήσια επίπτωση** του έρπητα ζωστήρα, ανεξαρτήτως ηλικίας, είναι περίπου **1,5-3 περιπτώσεις σε πληθυσμό 1000 ατόμων**, ενώ ο συνολικός κίνδυνος να νοσήσει κάποιο άτομο, από το γενικό πληθυσμό, κατά τη διάρκεια της ζωής του (lifetime risk) είναι 10-20%. Παρατηρείται, όμως, μια διαφοροποίηση όσον αφορά την επίπτωση στις διάφορες ηλικιακές ομάδες. Η νόσος εμφανίζεται 8 με 10 φορές συχνότερα στις ηλικίες άνω των 60 χρονών, με την επίπτωση της νόσου να ξεπερνά τις 10 περιπτώσεις ανά 1000 ανθρωποέτη στις ηλικίες άνω των 75, ενώ είναι εξαιρετικά σπάνια στα παιδιά. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου στις διάφορες ηλικίες, όπως προκύπτει από διάφορες μελέτες, φαίνεται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Επίπτωση του έρπητα ζωστήρα σε διάφορες ηλικιακές ομάδες

Ηλικιακές ομάδες	Αριθμός περιπτώσεων/10.000 ανθρωποέτη
<20 έτη	4-16
50 έτη	20-30
>70 έτη	80-100
>80 έτη	45-110

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι βιολογικοί μηχανισμοί που προωθούν τη μετάβαση του ιού από την λανθάνουσα κατάσταση στον ενεργό πολλαπλασιασμό και την εμφάνιση του έρπητα ζωστήρα δεν είναι ακριβώς γνωστοί. Είναι όμως γνωστό ότι η εξασθένηση της ειδικής για τον VZV T-κυτταρικής ανοσίας (VZV-specific T-cell mediated immunity) λόγω *προχωρημένης ηλικίας* ή λόγω *ανοσοκαταστολής* οφειλόμενης σε *νεοπλάσματα* (ιδίως λεμφο-υπερπλαστικές κακοήθειες), σε *λοίμωξη από HIV*, σε *λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων* (συμπεριλαμβανομένης της *αντικαρκινικής θεραπείας* και της *θεραπείας με κορτικοστεροειδή*), ή σε *ακτινοβολήση*, αυξάνει κατά πολύ τον κίνδυνο εμφάνισης έρπητα ζωστήρα και επίσης επιβραδύνει την ανάρρωση από τη νόσο. Είναι δυνατό να εμφανιστεί και σε υγιείς ενήλικες, λόγω παροδικής καταστολής της κυτταρικής ανοσίας από *ιογενείς λοιμώξεις* ή *έντονο στρες*. (Gnann J, Whitley R, 2002)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΕΡΠΗΤΑ ΖΩΣΤΗΡΑ ΚΑΙ ΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ

Ο έρπητας ζώστηρας χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση φυσαλλιδώδους εξάνθηματος με κατανομή ενός έως τριών γειτονικών δερμοτομίων που δεν ξεπερνά τη μέση γραμμή, αφορά δηλαδή αυστηρά το ένα ημιμόριο του κορμού ή του προσώπου (Εικόνες 3, 4, 5). Το εξάνθημα, αφού περάσει από τα στάδια της φλυκταινοποίησης, της εξέλκωσης και της εφελκιδοποίησης, επουλώνεται σε δύο έως τέσσερις εβδομάδες, καταλείποντας συχνά περιοχές με ουλοποίηση και διαταραχές χρώματος. Πολλές φορές, η νόσος ξεκινά με εντοπισμένα ανώμαλη δερματική αισθητικότητα και πόνο, τα οποία προηγούνται των εμφανών δερματικών βλαβών από μία έως πέντε μέρες (πρόδρομα συμπτώματα ή προερπητική νευραλγία), με αποτέλεσμα στην αρχή να τίθεται διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα με διάφορες επείγουσες ιατρικές καταστάσεις όπως στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, χολοκυστίτιδα, κολικός νεφρού κ.α., ανάλογα με την εντόπιση του προσβεβλημένου νευροτομίου. (Gnann J, Whitley R, 2002)

Οι περιοχές που προσβάλλονται συχνότερα είναι ο θώρακας (50% των περιστατικών) και το πρόσωπο (3-20%). Οι βλάβες στο πρόσωπο εμφανίζονται συνηθέστερα στην περιοχή κατανομής του οφθαλμικού κλάδου του τριδύμου και συχνά συνοδεύονται από κερατίτιδα που είναι μια δυνητική αιτία τύφλωσης. Η προσβολή του προσωπικού νεύρου οδηγεί σε εξάνθημα στο εξωτερικό ούς και αδυναμία των προσωπικών μυών ομόπλευρα (σύνδρομο Ramsay Hunt). Η προσβολή του κοινού κινητικού προκαλεί οφθαλμοπληγία και οπτική νευρίτιδα. Η προσβολή αυχενικών και οσφυοϊερών νευροτομίων (12-20% των περιστατικών) μπορεί να συνοδεύεται από αδυναμία του άνω και του κάτω άκρου, αντίστοιχα. (Gilden D et al, 2000 και Wareham D και Breuer J, 2007)

Στους περισσότερους ασθενείς, κατά την οξεία φάση της νόσου, υπάρχει αυτόματος, συνεχής ή παροξυσμικός πόνος ποικίλης βαρύτητας, ο οποίος μπορεί να είναι διαξιφιστικός, καυστικός ή σαν ηλεκτρικό ρεύμα και να συνοδεύεται από κνησμό. Συχνά, συνυπάρχουν στην περιοχή του προσβεβλημένων δερμοτομίων και συνήθως και πιο πέρα από την ορατή δερματική βλάβη διαταραχές αισθητικότητας : παραισθησίες, δηλαδή παράδοξες αισθήσεις, όπως το αίσθημα ότι περπατούν έντομα πάνω στο δέρμα, υπαισθησία, δηλαδή μειωμένη αίσθηση πόνου, θερμοκρασίας, αφής, πίεσης, υπεραλγησία, δηλαδή πρόκληση έντονου πόνου από επώδυνο ερέθισμα χαμηλής έντασης και αλλοδυνία, δηλαδή εμφάνιση πόνου από ερέθισμα που φυσιολογικά δεν προκαλεί πόνο, όπως π.χ. ένα

ελαφρό άγγιγμα του δέρματος ή ένα ήπιο θερμικό ερέθισμα-μηχανική και θερμική αλλοδυνία αντίστοιχα. (Kost R, Straus S, 1996)

Η νευραλγία του έρπητα ζωστήρα τείνει να υποχωρεί αυτόματα με το χρόνο στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών, αλλά, για όσο χρόνο διαρκεί, διαταράσσει τη διάθεση, τον ύπνο και τις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενούς, αφού συνοδεύεται από ανικανότητα και δυσφορία (distress).

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ

Κατά την αναζωπύρωση της λοίμωξης, ο ιός *πολλαπλασιάζεται* στους νευρώνες και τα δορυφόρα κύτταρα των οπισθίων (αισθητικών) γαγγλίων του νωτιαίου μυελού και, μέσω των περιφερικών αισθητικών νεύρων, εξαπλώνεται στο δέρμα όπου και προκαλεί το χαρακτηριστικό ετερόπλευρο επώδυνο εξάνθημα. Ιστολογικά, παρατηρείται *φλεγμονή*, τόσο στο δέρμα, όσο και στο τμήμα του περιφερικού νευρικού συστήματος που νευρώνει την συγκεκριμένη δερματική περιοχή. Στα γάγγλια των οπισθίων ριζών υπάρχει φλεγμονή, αιμορραγική νέκρωση και απώλεια νευρώνων ως συνέπεια του ιϊκού *πολλαπλασιασμού*. Στα περιφερικά νεύρα παρατηρείται επίσης φλεγμονή, η οποία μπορεί να επιμείνει για εβδομάδες ή μήνες και συνήθως οδηγεί σε απομυελίνωση, βαλεριανή εκφύλιση αισθητικών και κινητικών ριζών και σκλήρυνση. Τελικά, μπορεί να έχουμε ουλοποίηση του δέρματος, των γαγγλίων και των περιφερικών νεύρων. Οι παθολογοανατομικές αλλαγές επεκτείνονται και προς τα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού και τη λεπτή μήνιγγα και έτσι έχουμε ετερόπλευρη μυελίτιδα και λεπτομηνιγγίτιδα. (Kost R, Straus S, 1996)

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ

Ο πόνος που σχετίζεται με τον έρπητα ζωστήρα ανήκει στην κατηγορία του νευροπαθητικού πόνου και συνδέεται με τον ιϊκό *πολλαπλασιασμό* στα γάγγλια του νωτιαίου μυελού και την επακόλουθη τροποποίηση της λειτουργίας του νευρικού συστήματος, όπως φαίνεται από πειραματικά δεδομένα (Garry EM et al, 2005). Ο ιϊκός *πολλαπλασιασμός* προκαλεί άμεση νευρική βλάβη αλλά και έμμεση βλάβη των γαγγλίων και περιφερικών νεύρων, μέσω φλεγμονωδών διεργασιών. Τα περιφερικά νεύρα, μετά τη βλάβη και την επακόλουθη μετατραυματική ανάπλαση των νευραξόνων τους με ανάπτυξη νέων νευρικών αποφυάδων οι οποίες είναι επιρρεπείς σε αυτόματες εκφορτίσεις, τείνουν να εκφορτίζονται αυτόματα, χωρίς την παρουσία ερεθίσματος, ή έχουν χαμηλότερο ουδό ενεργοποίησης. Αυτή η υπέρμετρη δραστηριότητα των περιφερικών νεύρων οδηγεί σε

ευαισθητοποίηση («κούρδισμα») των νευρώνων του οπισθίου κέρατος, του πρώτου κομβικού σημείου όπου γίνεται η τροποποίηση των νευρικών ώσεων που έρχονται από την περιφέρεια και η προώθησή τους προς τον εγκέφαλο, και αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες αντιδράσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος σε όλα τα εισερχόμενα ερεθίσματα. (Kost R, Straus S, 1996) Αυτές οι δομικές αλλαγές στο νευρικό σύστημα και η επακόλουθη αυξημένη αυτόματη δραστηριότητα ευθύνονται, σε γενικές γραμμές, για τη διατήρηση του πόνου και της ανώμαλης αισθητικότητας ακόμα και εν τη απουσία συνεχιζόμενου υϊκού πολλαπλασιασμού και συνεχιζόμενης ιστικής βλάβης, όπως συμβαίνει στη μεθερπητική νευραλγία. Πιθανώς, στους ασθενείς που δεν αναπτύσσουν τελικά χρόνιο πόνο, η φλεγμονή λύεται γρήγορα και η νευρική βλάβη είναι μικρότερη.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ

Ο πόνος που συνοδεύει τον έρπητα ζωστήρα ονομάζεται ερπητική νευραλγία. Συνήθως εξαφανίζεται με την επούλωση του εξανθήματος, μπορεί όμως και να παραμείνει και μετά την παρέλευση της οξείας φάσης του έρπητα ζωστήρα για μερικούς μήνες ή ακόμα και χρόνια. Δεν είναι ακριβώς ξεκάθαρο το χρονικό σημείο όπου η οξεία ερπητική νευραλγία μεταπίπτει σε μεθερπητική και δεν υπάρχει ένας καθολικά αποδεκτός ορισμός. Στις διάφορες μελέτες, άλλοι συγγραφείς ορίζουν ως μεθερπητική νευραλγία τον πόνο που επιμένει μετά την επούλωση των δερματικών βλαβών, άλλοι τον πόνο που παραμένει ένα μήνα, έξι εβδομάδες, τρεις μήνες ή και έξι μήνες μετά την εμφάνιση του έρπητα ζωστήρα. Σχετικά πρόσφατα, το Διεθνές Φόρουμ για την Αντιμετώπιση του Έρπητα (*International Herpes Management Forum- IHMF*) έχει προτείνει τρεις διακριτές φάσεις ερπητικής νευραλγίας:

Η οξεία ερπητική νευραλγία είναι ο πόνος ο σχετιζόμενος με τον έρπητα ζωστήρα που διαρκεί έως 30 ημέρες από την έναρξη των πρόδρομων συμπτωμάτων και τυπικά καλύπτει τη φάση από την εμφάνιση της νόσου έως την επούλωση των δερματικών βλαβών.

Η υποξεία ερπητική νευραλγία καλύπτει το διάστημα μεταξύ της οξείας και της μεθερπητικής νευραλγίας -30 ημέρες έως τέσσερις μήνες από την εμφάνιση των πρόδρομων συμπτωμάτων- τυπικά αφορά τον πόνο που κρατά μέχρι τρεις μήνες από την εξαφάνιση του εξανθήματος.

Η μεθερπητική νευραλγία είναι ο πόνος που παραμένει μετά τους τέσσερις μήνες και μπορεί να διαρκέσει χρόνια.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΡΠΗΤΑ ΖΩΣΤΗΡΑ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑΣ ΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ

Θεραπευτικοί στόχοι στον έρπητα ζωστήρα είναι η μείωση της έντασης του πόνου και η πρόληψη των επιπλοκών και κυρίως της μεθερπητικής νευραλγίας. Οι παρεμβάσεις που μειώνουν τον πόνο, τη φλεγμονή και την ιστική βλάβη, κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης, πιθανώς, προλαμβάνουν την υπερδιεγερσιμότητα των περιφερικών αλγοϋποδοχέων και την κεντρική ευαισθητοποίηση που ευθύνονται για την εμφάνιση της μεθερπητικής νευραλγίας.

Θεραπείες που εφαρμόζονται στην οξεία φάση του έρπητα ζωστήρα είναι τα αντιϊικά φάρμακα, τα κορτικοειδή, τα αναλγητικά και οι νευρικοί αποκλεισμοί.

ΑΝΤΙ-ΠΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Υπάρχουν ενδείξεις ότι στους ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία, το ιϊκο φορτίο στα γάγγλια είναι μεγαλύτερο σε σχέση με τους ασθενείς με έρπητα ζωστήρα που όμως δεν αναπτύσσουν αυτή την επιπλοκή. Επομένως, υπάρχει λογική στην επιθετική θεραπεία του έρπητα ζωστήρα με αντιϊικά φάρμακα. με σκοπό την:

- επιτάχυνση της επούλωσης των δερματικών βλαβών,
- μείωση της έντασης και της διάρκειας του πόνου,
- πρόληψη των επιπλοκών (κυρίως στον οφθαλμικό έρπητα ζωστήρα),
- μείωση του κινδύνου ανάπτυξης μεθερπητικής νευραλγίας.

Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα acyclovir, valacyclovir, famciclovir και brivudin έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα στο παρακάτω δοσολογικό σχήμα:

Πίνακας 2: Αντι-ϊική θεραπεία στον έρπητα ζωστήρα

Φάρμακο	Δοσολογία	Διάρκεια θεραπείας
Acyclovir (Zovirax)	800mg, 5 φορές την ημέρα, per os	7-10 ημέρες
Valacyclovir (Valtrex)	1000mg, τρεις φορές την ημέρα, per os	7 ημέρες
Famciclovir (Famvir)	250mg ή 500mg, τρεις φορές την ημέρα, per os	7 ημέρες
Brivudin (Brivir)	125mg ημερησίως, per os	7 ημέρες

Η αντιϊκή αγωγή συστήνεται:

- για όλους τους ασθενείς ηλικίας άνω των πενήντα ετών,
- για ασθενείς κάτω των πενήντα με εκτεταμένο εξάνθημα ή μέτριο προς έντονο πόνο και
- για όλες τις περιπτώσεις όπου υπάρχει οφθαλμική συμμετοχή.

Συστήνεται η έγκαιρη χορήγηση της θεραπείας, μέσα στις πρώτες 72 ώρες από την εμφάνιση του εξανθήματος, προκειμένου να έχουμε το καλύτερο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα όσον αφορά τον περιορισμό της νόσου και την πρόληψη του χρόνιου πόνου. Τα δεδομένα για τη δράση των φαρμάκων αυτών μετά τις 72 ώρες είναι περιορισμένα, αν και συνήθως, στην κλινική πράξη, δίνεται θεραπεία και στα άτομα που προσέρχονται με καθυστέρηση.

Οι παραπάνω οδηγίες στηρίζονται σε μεγάλες μελέτες που δείχνουν το σχετικό όφελος της έγκαιρης αντι-ϊκής θεραπείας, τόσο στη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα, όσο και στην πρόληψη της μεθερπητικής νευραλγίας.

(Breuer J Whitley R, 2007 και Wareham D, Breuer J, 2007)

Acyclovir

Είναι το πρώτο αντιϊκό φάρμακο που ερευνήθηκε για τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα. Σε διάφορες τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες έχει φανεί ότι η χορήγηση της ακυκλοβίρης στην δοσολογία των 800mg πέντε φορές την ημέρα και σε ασθενείς με εξάνθημα διάρκειας λιγότερο από 72 ώρες, παρεμποδίζει το σχηματισμό νέων βλαβών, επιταχύνει την επούλωση και μειώνει τη βαρύτητα του οξέος πόνου σε σχέση με το placebo. Όσον αφορά στη δράση της ακυκλοβίρης στην επίπτωση και τη βαρύτητα της μεθερπητικής νευραλγίας τα αποτελέσματα είναι ποικίλα και δεν οδηγούν σε ένα βέβαιο συμπέρασμα. Μια μετα-ανάλυση, όμως, 5 τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών που συνέκριναν την ακυκλοβίρη με placebo έδειξε ότι η ακυκλοβίρη στην παραπάνω δοσολογία, χορηγούμενη μέσα σε 72 ώρες από την έκθεση του εξανθήματος και για 7 έως 10 μέρες, έχει θετική επίδραση στην συχνότητα της ερπητικής νευραλγίας μετά από ένα εξάμηνο. Το odds ratio για την ύπαρξη πόνου, οποιασδήποτε έντασης, στην περιοχή του εξανθήματος, στους έξι μήνες ήταν 0,54 (95% ΔΕ 0,36-0,81) και η μείωση της επίπτωσης ήταν 46%. Λόγω του σχεδιασμού των μελετών δεν ήταν δυνατό να προκύψουν συμπεράσματα για την ένταση του πόνου, γι' αυτό και το παραπάνω ποσοστό αφορά απλά την ύπαρξη πόνου ανεξαρτήτως βαρύτητας (Jackson J et al, 1997).

Valacyclovir

Αποτελεί πρόδρομη ουσία της ακυκλοβίρης και εμφανίζει 3-5 φορές μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από την ακυκλοβίρη όταν χορηγείται per os. Σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, πολυκεντρική μελέτη 1141 ανοσοεπαρκών ασθενών άνω των πενήντα χρονών, με ήπιο έως μέτριο πόνο στα πλαίσια του έρπητα ζωστήρα, συγκρίθηκε η βαλακυκλοβίρη σε δόση 1000mg τρεις φορές ημερησίως για 7 ή 14 ημέρες με την ακυκλοβίρη σε δόση 800mg πέντε φορές την ημέρα για 7 ημέρες. Η θεραπεία ξεκίνησε μέσα στις 72 ώρες από την εμφάνιση του εξανθήματος. Στην ομάδα που έλαβε βαλακυκλοβίρη για 7 ημέρες υπήρξε ταχύτερη λύση του πόνου σε σχέση με την ομάδα που πήρε ακυκλοβίρη ($p=0,001$) και στο το τέλος της μελέτης (24^η εβδομάδα) μικρότερο ποσοστό ατόμων από την ομάδα της βαλακυκλοβίρης ανέφερε πόνο συγκριτικά με την ομάδα της ακυκλοβίρης ($p=0,02$). Και στις δύο ομάδες διαπιστώθηκε παρόμοιος ρυθμός επούλωσης των δερματικών βλαβών, ενώ η παρατεταμένη θεραπεία με βαλακυκλοβίρη πέρα των 7 ημερών δε φάνηκε να έχει πρόσθετο όφελος. Επίσης φάνηκε ότι η προχωρημένη ηλικία, η παρουσία πρόδρομων συμπτωμάτων και η παρουσία σοβαρού πόνου κατά την εμφάνιση της νόσου είναι σημαντικοί παράγοντες που προδιαθέτουν σε πόνο μεγαλύτερης διάρκειας (Beutner K et al, 1995).

Famciclovir

Εμφανίζει καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από την ακυκλοβίρη όταν χορηγείται per os. Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη 419 ανοσοεπαρκών ασθενών με έρπητα ζωστήρα συγκρίθηκε η φαμικλοβίρη σε δοσολογία 500mg ή 750mg χορηγούμενη τρεις φορές την ημέρα για 7 ημέρες, με placebo. Όλοι οι ασθενείς είχαν ερπητικό εξάνθημα διάρκειας έως 72 ωρών. Μετά το τέλος της αγωγής, οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για πέντε μήνες. Η φαμικλοβίρη, και στα δύο δοσολογικά σχήματα, ήταν ανώτερη του placebo στον περιορισμό του σχηματισμού νέων βλαβών και στην επιτάχυνση της επούλωσης και επίσης, υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια της μεθερπητικής νευραλγίας (εδώ οριζόμενης ως ο πόνος που επιμένει μετά την επούλωση των δερματικών βλαβών) ανάμεσα στις δύο ομάδες (Tyring S et al, 1995).

Μια άλλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη 545 ασθενών συνέκρινε τη φαμικλοβίρη σε δόσεις 250, 500 ή 750 mg τρεις φορές την ημέρα για 7 ημέρες, με την ακυκλοβίρη στη δόση των 800 mg πέντε φορές την ημέρα για επτά ημέρες. Κατά την εξάμηνη παρακολούθηση των ασθενών αυτών δεν φάνηκε τα δύο φάρμακα να έχουν διαφορετική δράση στο ρυθμό επούλωσης και στο χρόνο εξαφάνισης του πόνου.(deGreef, 1995).

Brivudin

Είναι το τελευταίο φάρμακο που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα. Από το 2003 ως το 2005 ο Wassilew S δημοσίευσε δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για τη μπριβουντίνη. Στη μία συγκρίθηκε η μπριβουντίνη σε δόση 125mg την ημέρα με την ακυκλοβίρη στην τυπική δόση, σε 1227 ασθενείς, και φάνηκε ότι η μπριβουντίνη ήταν ελαφρώς πιο αποτελεσματική στην επιτάχυνση της επούλωσης των βλαβών ($p=0,022$). Εν συνεχεία παρακολούθηθηκαν οι ασθενείς άνω των 50 ετών και βρέθηκε ότι η συχνότητα της ερπητικής νευραλγίας μετά την επούλωση του εξανθήματος ήταν χαμηλότερη στην ομάδα ασθενών που έλαβαν μπριβουντίνη ($p=0,006$). Η μέση διάρκεια, όμως, της νευραλγίας ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Σε μια άλλη μελέτη που αφορούσε 2027 ασθενείς άνω των πενήντα ετών συγκρίθηκε η μπριβουντίνη σε δόση 125mg την ημέρα με την φαμικλοβίρη σε δόση 250mg τρεις φορές την ημέρα για 7 ημέρες. Η δράση των δύο φαρμάκων ήταν παρόμοια στην ταχύτητα επούλωσης του έρπητα ζωστήρα και τη συχνότητα και διάρκεια της ερπητικής νευραλγίας. (Breuer J Whitley R, 2007)

Όλα τα παραπάνω φάρμακα είναι ασφαλή και καλώς ανεκτά, με τη valacyclovir και τη famciclovir να προτιμώνται από την ακυκλοβίρη λόγω ανώτερου φαρμακοκινητικού προφίλ και απλούστερων δοσολογικών σχημάτων. Δεν υπάρχουν σοβαρές αντενδείξεις για τη χρήση τους, αν και μια αναπροσαρμογή της δοσολογίας είναι απαραίτητη σε άτομα με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η θεραπεία με μπριβουντίνη φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι των άλλων, διότι χορηγείται μία φορά την ημέρα και δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, αντενδείκνυται, όμως, σε καρκινοπαθείς λόγω της κινδύνου πρόκλησης σοβαρής τοξικότητας, όταν συγχρηγείται με 5-fluorouracil.

Θεραπεία σε ειδικές περιπτώσεις. Από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχει φανεί ότι σε σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με λευχαιμία, λέμφωμα ή σε άτομα που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών, η ενδοφλέβια χορήγηση ακυκλοβίρης για έρπητα ζωστήρα είναι αποτελεσματική. Για τους ασθενείς με AIDS η ακυκλοβίρη από το στόμα φαίνεται να είναι αποτελεσματική στον ανεπίπλεκτο έρπητα ζωστήρα. Η ενδοφλέβια θεραπεία με ακυκλοβίρη εφαρμόζεται και για τις σοβαρές επιπλοκές όπως την ερπητική εγκεφαλίτιδα, χωρίς όμως αυτό να στηρίζεται σε ενδείξεις από τυχαιοποιημένες μελέτες. Σε ασθενείς με συμπαγείς κακοήθεις όγκους σε υποτροπή ή όσους λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή η χορήγηση ακυκλοβίρης, φαμικλοβίρης και μπριβουντίνης από το στόμα έχει μελετηθεί και θεωρείται αποτελεσματική. (Breuer J Whitley R, 2007)

Συμπερασματικά, οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, τα άτομα με παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη μεθερπητικής νευραλγίας, οι ασθενείς με οφθαλμική προσβολή και όσοι προσέρχονται πριν τις 72 ώρες έχουν το μεγαλύτερο όφελος από την αντιϊκή αγωγή.

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Διάφορες ελεγχόμενες μελέτες προσπάθησαν να εκτιμήσουν τη δράση των κορτικοειδών στη μείωση της φλεγμονώδους διεργασίας στον έρπητα ζωστήρα και στην πρόληψη των βλαβών που τη συνοδεύουν (Eaglstein et al,1970, Keczes et Basheer, 1980, Clemmensen et Anderson, 1984, Esmann et al, 1987, Wood et al, 1994, Whitley et al, 1996.).

Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η προσθήκη πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης στην αντιϊκή αγωγή επιταχύνει το ρυθμό επούλωσης των βλαβών, μειώνει την ένταση της οξείας ερπητικής νευραλγίας, μειώνει τη χρήση αναλγητικών φαρμάκων και βελτιώνει την ποιότητα ζωής, αφού οδηγεί σε γρηγορότερη ανάκτηση του φυσιολογικού ύπνου και των καθημερινών δραστηριοτήτων. Παρ' όλα αυτά, δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια ευνοϊκή επίδραση των κορτικοειδών στην πρόληψη της μεθερπητικής νευραλγίας.

Συνιστάται, λοιπόν, η χορήγηση πρεδνιζόνης, σε δόση 60mg την ημέρα για τρεις εβδομάδες, σε ασθενείς άνω των 50 χρόνων με μέτριο ή σοβαρό εξάνθημα και μέτριο ή σοβαρό πόνο, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγηση κορτικοειδών (διαβήτης, πεπτικό έλκος) και πάντα σε συνδυασμό με την αντι-ϊκή θεραπεία.

(Wareham D, Breuer J, 2007, Kost R, Straus S, 1996)

ΚΟΙΝΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ

Τα κοινά αναλγητικά φάρμακα χορηγούνται στην οξεία ερπητική νευραλγία σύμφωνα με τις αρχές της αναλγητικής κλίμακας τριών βαθμίδων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Για τον ήπιο πόνο, χορηγούνται παρακεταμόλη ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και για πιο έντονο πόνο που δεν ανταποκρίνεται σε αυτά μπορεί να προστεθεί και ένα οπιοειδές για μέτριο πόνο όπως η κωδεΐνη και η τραμαδόλη και σε σοβαρό πόνο τα ισχυρότερα οπιοειδή. Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών στην ανακούφιση της ερπητικής νευραλγίας, παρ' όλα αυτά η χρήση τους αποτελεί κοινή πρακτική.

ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

Η αποτελεσματικότητα των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών στην ανακούφιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου είναι γνωστή. Η μελέτη του Bowsher, 1997 προσπάθησε να ερευνήσει την υπόθεση ότι η πρόωμη θεραπεία με ένα τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό μπορεί να μειώσει τη διάρκεια της ερπητικής νευραλγίας και να αποτρέψει την εξέλιξή της σε μεθερπητική. Πρόκειται για μία μικρή τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη ασθενών άνω των 60 χρονών με έρπητα ζωστήρα, οι οποίοι προσήλθαν για θεραπεία μέσα σε δύο ημέρες από την εμφάνιση του εξανθήματος. Τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν αμιτριπτυλίνη 25 mg ή placebo για 90 ημέρες. Οι γενικοί γιατροί που τους ανέλαβαν ήταν ελεύθεροι να αποφασίσουν αν θα συγχορηγήσουν ακυκλοβίρη. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($P < 0,05$) στην παράμετρο της παρουσίας πόνου στους έξι μήνες, μεταξύ αυτών που έλαβαν αμιτριπτυλίνη και αυτών που έλαβαν placebo, ανεξαρτήτως της θεραπείας με ακυκλοβίρη. Η μελέτη, λοιπόν, αυτή δίνει ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τη χρήση χαμηλών δόσεων τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών στην οξεία φάση του έρπητα ζωστήρα, αλλά έχει μειονεκτήματα, όπως χορήγηση αντι-ϊικής θεραπείας χωρίς τυχαιοποίηση, μικρό δείγμα ασθενών, έλλειψη εκτίμησης της επίδρασης της αμιτριπτυλίνης στην ένταση της οξείας ερπητικής νευραλγίας. Χρειάζεται επιβεβαίωση από μεγαλύτερες και καλύτερα σχεδιασμένες δοκιμές. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά δεν αποτελούν προς το παρόν θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του έρπητα ζωστήρα και της οξείας ερπητικής νευραλγίας.

ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ

Δεν υπάρχουν επαρκή ερευνητικά δεδομένα που να δείχνουν ότι η χρήση αντιεπιληπτικών φαρμάκων ανακουφίζει ικανοποιητικά τον πόνο στην οξεία φάση του έρπητα ζωστήρα ή ότι μειώνει τον κίνδυνο μεθερπητικής νευραλγίας. Υπάρχει μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη για τη δράση μίας δόσης γκαμπαπεντίνης των 900mg στον πόνο και στην αλλοδυνία που οφείλονται στην οξεία φάση του έρπητα ζωστήρα. Η γκαμπαπεντίνη ήταν πιο αποτελεσματική στην μείωση του πόνου και της αλλοδυνίας σε σχέση με το placebo (Berry J, Petersen K, 2005).

ΝΕΥΡΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΙ

Αποκλεισμοί περιφερικών νεύρων

Σκοπός της τεχνικής αυτής είναι η έγχυση τοπικού αναισθητικού όσο πιο κοντά στο προσβεβλημένο νεύρο γίνεται. Έχει παρατηρηθεί ότι, μετά από επανειλημμένους αποκλεισμούς, πολλοί ασθενείς νιώθουν παρατεταμένη ανακούφιση από τη νευραλγία, πέρα από τη θεωρητική διάρκεια δράσης του τοπικού αναισθητικού. Αυτό αποδίδεται σε κάποιου είδους νευροτροποποιητική δράση (neuromodulation) του φαρμάκου στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού. Συνήθεις επιπλοκές είναι: αποτυχία του αποκλεισμού (συνήθως όταν γίνεται στα «τυφλά»), λοίμωξη (αποφεύγεται γενικά ο αποκλεισμός όταν υπάρχει δερματική λοίμωξη στην περιοχή της ένεσης), αιμορραγία (κυρίως όταν υπάρχουν διαταραχές πήξης), ενδοαγγειακή έγχυση (μπορεί να οδηγήσει σε ανακοπή), διασπορά σε άλλα νεύρα.

Συμπαθητικοί αποκλεισμοί

Οι εκλεκτικοί συμπαθητικοί νευρικοί αποκλεισμοί (αποκλεισμός *αστεροειδούς γαγγλίου* και *οσφυϊκός συμπαθητικός αποκλεισμός*) εφαρμόζονται εδώ και αρκετές δεκαετίες σε ασθενείς με έρπητα ζωστήρα με στόχο την ανακούφιση του πόνου κατά την οξεία φάση και την πρόληψη της μεθερπητικής νευραλγίας.

Ο αποκλεισμός του αστεροειδούς γαγγλίου συνηθίζεται σε περιπτώσεις έρπητα ζωστήρα με προσβολή του προσώπου, των αυχενικών νευροτομιών ή των έξι πρώτων θωρακικών νευροτομιών. Η προσέγγιση του γαγγλίου γίνεται με οδηγό σημείο την εγκάρσια απόφυση του 6^{ου} ή 7^{ου} αυχενικού σπονδύλου. Εφαρμόζεται στην οξεία φάση και συνήθως, απαιτούνται αρκετές επαναλήψεις του αποκλεισμού για να επιτευχθεί ικανοποιητική ανακούφιση (*Εικόνες 6 και 7*). Οι πιθανές επιπλοκές είναι: *πνευμοθώρακας* (αν η ένεση γίνει στο ύψος του A7), *λοίμωξη* (συνήθως μετά από επανειλημμένους αποκλεισμούς), *αιμάτωμα*, έγχυση στον επισκληρίδιο ή υπαραχνοειδή χώρο, *ενδοαγγειακή έγχυση* (*σπασμοί και απώλεια συνείδησης*), αποκλεισμός φρενικού νεύρου (*δύσπνοια*), αποκλεισμός παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου (*βράγχος φωνής και εισρόφηση*). Το *σύνδρομο Horner* (πτώση του βλεφάρου και μύση) είναι μια επιπλοκή που θεωρείται ως ένδειξη επιτυχίας του αποκλεισμού.

Παρ' ότι υπάρχουν αρκετές μελέτες που δίνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα των συμπαθητικών αποκλεισμών στην ερπητική νευραλγία, ο

ρόλος τους δεν είναι ακόμα ξεκαθαρισμένος. Οι Wu, Marsh και Dworkin (2000), ανασκοπώντας 8 μελέτες, δημοσιευμένες από το 1938 ως το 1995, σχετικά με το ρόλο των συμπαθητικών αποκλεισμών στην αντιμετώπιση του πόνου στην οξεία φάση και στην πρόληψη της μεθερπητικής νευραλγίας, παρατήρησαν ότι οι επτά από αυτές είναι αναδρομικές με αρκετά μεγάλο δείγμα ασθενών μεν, αλλά χωρίς την ύπαρξη ομάδων ελέγχου. Από αυτές τις μελέτες προκύπτει ότι *οι συμπαθητικοί αποκλεισμοί είναι αποτελεσματικοί στην ανακούφιση της οξείας ερπητικής νευραλγίας, αλλά τα συμπεράσματα, σε σχέση με την επίδραση στη συχνότητα της μεθερπητικής νευραλγίας, είναι αντικρουόμενα*. Σε τρεις από αυτές, οι μελετητές συμπέραναν ότι η εφαρμογή της επεμβατικής αυτής μεθόδου μπορεί να μειώσει την επίπτωση της μεθερπητικής νευραλγίας, κάνοντας όμως σύγκριση με πληθυσμούς άλλων επιδημιολογικών μελετών και όχι με ομάδες ελέγχου με παρόμοια χαρακτηριστικά. Σε άλλες δύο από αυτές, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι αποκλεισμοί δεν έχουν επίδραση στην εμφάνιση της επιπλοκής αυτής. Σε κάθε περίπτωση, οι μεθοδολογικές αδυναμίες των παραπάνω μελετών δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών και αξιόπιστων συμπερασμάτων. Μόνο η μία από αυτές είναι τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή. Σε αυτήν 20 ασθενείς με ερπητική νευραλγία, διάρκειας μικρότερης των έξι εβδομάδων, μοιράστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες θεραπείας. Οι δέκα ασθενείς υποβλήθηκαν σε 4 συνεδρίες συμπαθητικού αποκλεισμού με βουπιβακαΐνη και οι δέκα της ομάδας ελέγχου σε εικονικό αποκλεισμό με φυσιολογικό ορό. Εννιά ασθενείς από την πρώτη ομάδα και δύο ασθενείς από την ομάδα ελέγχου είχαν πλήρη ανακούφιση μετά το τέλος των συνεδριών (Tenicela et al, 1985).

Η εφαρμογή, λοιπόν, συμπαθητικών αποκλεισμών, στην οξεία φάση του έρπητα ζωστήρα, σε άτομα υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη μεθερπητικής νευραλγίας, παραμένει αμφιλεγόμενη, λόγω έλλειψης αξιόπιστων στοιχείων. Συστήνεται, όμως, η εφαρμογή τους σε βαριές περιπτώσεις, όπου η ανακούφιση του έντονου πόνου είναι το ζητούμενο.

Επισκληρίδιος αποκλεισμός

Μια άλλη επεμβατική θεραπευτική τεχνική που εφαρμόζεται στα ιατρεία πόνου για την αντιμετώπιση του ερπητικού πόνου είναι η έγχυση τοπικού αναισθητικού και κορτικοειδούς στον επισκληρίδιο χώρο, με στόχο την καταστολή της φλεγμονής και της νευρικής βλάβης στο νωτιαίο μυελό και τις οπίσθιες ρίζες και γάγγλια. Οι επαναλαμβανόμενοι αποκλεισμοί αυξάνουν τα ποσοστά επιτυχίας της μεθόδου.

Συνηθίζεται γι' αυτό το σκοπό, η τοποθέτηση επισκληρίδιου καθετήρα για λίγες μέρες και η έγχυση του διαλύματος μέσω αυτού, χωρίς να απαιτείται νοσηλεία του ασθενούς. Οι επιπλοκές είναι σπάνιες, αλλά σοβαρές: *κεφαλαλγία, ενδοαγγειακή έγχυση* (μπορεί να οδηγήσει σε σπασμούς ή παραπληγία), αιμορραγία και *επισκληρίδιο αιμάτωμα, επισκληρίδιο απόστημα* (οφείλεται στη μεταφορά μικροβίων κατά τη διάρκεια της έγχυσης και απαιτεί άμεση νευροχειρουργική αντιμετώπιση), νευρολογικές επιπλοκές (*άσηπτη μηνιγγίτιδα, αραχνοειδίτιδα, παραπληγία*), αναφυλακτικό σοκ, σοβαρή υπόταση που μπορεί να οδηγήσει σε *απώλεια συνείδησης* ή και *καρδιοαναπνευστική ανακοπή*. Πρέπει, συνεπώς, η επεμβατική αυτή τεχνική να γίνεται πάντοτε με πολλή προσοχή και σε οργανωμένο χώρο, όπου θα είναι δυνατή η άμεση καρδιοαναπνευστική υποστήριξη σε περίπτωση επιπλοκής. (Roenn J, Paice J, Preodor M, 2006)

Έχουν γίνει κάποιες μελέτες που προσπάθησαν να ερευνήσουν την υπόθεση ότι η επεμβατική αυτή θεραπεία στην οξεία φάση του έρπητα ζωστήρα, σε ασθενείς με σοβαρό πόνο, μπορεί να ελαττώσει την ένταση και τη διάρκεια του πόνου, καθώς και τον κίνδυνο μεθερπητικής νευραλγίας, μέσω μείωσης της φλεγμονής και της νευρικής βλάβης που αυτή συνεπάγεται.

Σε μία προοπτική, συγκριτική (μη τυχαιοποιημένη) κλινική δοκιμή 65 ασθενείς με έρπητα ζωστήρα διάρκειας έως 14 ημερών, νοσηλεύτηκαν για επτά ημέρες. Οι 30 από αυτούς έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με ακυκλοβίρη και οι υπόλοιποι 35 έκαναν επιπλέον θεραπεία με *συνεχή* επισκληρίδια έγχυση βουπιβακαΐνης συν μία εφάπαξ έγχυση μεθυλπρεδνιζολόνης. Ο πόνος ελαττώθηκε γρηγορότερα στη δεύτερη ομάδα. (Hwang et al, 1999).

Μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη ερεύνησε την επίδραση της συνεχούς επισκληρίδιας έγχυσης διαλύματος βουπιβακαΐνης 0,5% στη διάρκεια του πόνου από έρπητα ζωστήρα. Οι 56 ασθενείς ηλικίας άνω των 60 νοσηλεύτηκαν και τοποθετήθηκαν με τυχαίο τρόπο σε δύο ομάδες θεραπείας: την ομάδα CEI (*continuous epidural infusion - συνεχή επισκληρίδια έγχυση διαλύματος βουπιβακαΐνης 0,5% συν επισκληρίδιως χορηγούμενες bolus δόσεις βουπιβακαΐνης 0,5% τέσσερις φορές την ημέρα*) και την ομάδα IEB (*intermittent epidural boluses - έγχυση φυσιολογικού ορού συν τις ίδιες bolus δόσεις βουπιβακαΐνης*). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν την συνήθη θεραπεία με ακυκλοβίρη. Ο μέσος χρόνος παύσης του πόνου ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα CEI σε σχέση με την ομάδα IEB (29 μέρες έναντι 40, P=0.002) (Haruhiko M et al, 2004).

Σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη των Pasqualucci et al (2000), 600 ασθενείς άνω των 55 χρόνων, με σοβαρό πόνο από έρπητα ζωστήρα και διάρκεια εξανθήματος λιγότερο από μία εβδομάδα, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν, είτε ενδοφλέβια ακυκλοβίρη για 9 μέρες και πρεδνιζολόνη για 21 μέρες, ή μεθυλπρεδνιζολόνη κάθε 3-4 μέρες και βουπιβακαΐνη κάθε 6,8 ή 12 ώρες, διαμέσου ενός επισκληρίδιου καθετήρα, για μια περίοδο κυμαινόμενη από 7 έως 21 μέρες. Μετά από ένα μήνα, η επίπτωση του πόνου ήταν 8% στην ομάδα της επισκληρίδιας χορήγησης και 41% στην ομάδα ελέγχου και στον ένα χρόνο τα ποσοστά ήταν 1,6% και 22% αντίστοιχα.

Φαίνεται, λοιπόν, ότι η συνεχής επισκληρίδια έγχυση τοπικού αναισθητικού και κορτικοειδούς, εφόσον εφαρμοστεί σε πρώιμα στάδια της νόσου σε ασθενείς με σοβαρής μορφής έρπητα ζωστήρα και άρα υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεθερπητικής νευραλγίας, παρέχει ικανοποιητική αναλγησία στην οξεία φάση και πιθανώς μειώνει την επίπτωση της μεθερπητικής νευραλγίας. Καθώς, όμως, μια τέτοια θεραπεία απαιτεί νοσηλεία, κάτι το οποίο δεν είναι πρακτικά εφαρμόσιμο, και επιπλέον ενέχει και τον κίνδυνο επιπλοκών, προτιμάται εναλλακτικά να γίνεται σε εξωτερική βάση μία επισκληρίδια ένεση κορτικοειδούς και τοπικού αναισθητικού.

Η μελέτη **PINE** (Prevention by epidural Injection of postherpetic Neuralgia in the Elderly), μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική δοκιμή σχεδιάστηκε με σκοπό να μελετήσει την επίδραση της μίας και μοναδικής επισκληρίδιας έγχυσης μεθυλπρεδνιζολόνης και βουπιβακαΐνης, συμπληρωματικά στη συνήθη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα, στην πρόληψη της μεθερπητικής νευραλγίας. Έλαβαν μέρος 598 ενήλικες, άνω των 50 ετών, με οξύ έρπητα ζωστήρα κάτω από το Α6 δερμοτόμιο και διάρκεια εξανθήματος μικρότερη από 7 ημέρες. Η ομάδα ελέγχου έλαβε την εγκεκριμένη θεραπεία με αναλγητικά και αντιϊκά φάρμακα και η άλλη ομάδα έλαβε την ίδια θεραπεία συν μια **επισκληρίδια έγχυση** διαλύματος **80mg μεθυλπρεδνιζολόνης και 10mg βουπιβακαΐνης**. Καταγράφηκαν η παρουσία και ένταση του πόνου ένα μήνα, τρεις μήνες και έξι μήνες μετά τη θεραπεία. Ένα μήνα μετά, το 58% των ασθενών της ομάδας ελέγχου και το 48% των ασθενών της ομάδας της επισκληρίδιου ανέφεραν πόνο ($p=0,02$), ενώ, μετά την εξαίρεση όσων είχαν ήπιο πόνο (βαθμολογία στη κλίμακα VAS κάτω από 30 mm), τα ποσοστά αυτά διαμορφώνονταν στο 26% και 21% αντίστοιχα. Ο σχετικός κίνδυνος (relative risk) για επιμονή του πόνου ένα μήνα μετά την επισκληρίδια ένεση, σε σχέση με την απλή θεραπεία, είναι 0,81 (95% ΔΕ 0,71-0,97) και ο NNT είναι 10. Στους τρεις και στους έξι μήνες η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,47$ και 0,43

αντίστοιχα). Όσον αφορά το σκορ στην κλίμακα VAS, κλινικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων παρατηρήθηκε μόνο την πρώτη εβδομάδα ($p=0,001$). Ένα 11% των ασθενών ανέφεραν συμπτώματα πιθανώς σχετιζόμενα με την επισκληρίδια ένεση, όπως ζάλη, κεφαλαλγία ή ραχιαλγία. Δεν καταγράφηκαν, όμως, σοβαρές παρενέργειες όπως διασπορά του έρπητα ζωστήρα, επισκληρίδιο αιμάτωμα ή μηνιγγίτιδα. (Wijck et al, 2006).

Συμπερασματικά, η επισκληρίδια ένεση μεθυλπρεδνιζολόνης και βουπιβακαΐνης ανακουφίζει από την οξεία ερπητική νευραλγία για μία τουλάχιστον εβδομάδα, αλλά τα αποτελέσματα δε διαρκούν πάνω από ένα μήνα. Η θεραπευτική αυτή παρέμβαση, λοιπόν, δε συστήνεται για την πρόληψη της μεθερπητικής νευραλγίας, αλλά προτείνεται για ασθενείς με πολύ έντονο πόνο που δεν ανταποκρίνεται σε άλλη αναλγητική θεραπεία. Είναι απαραίτητη η διεξαγωγή μελετών, παρόμοιου σχεδιασμού, που να ερευνούν την αποτελεσματικότητα των πολλαπλών επισκληρίδιων ενέσεων σε μη νοσηλεύομενους ασθενείς.

ΜΕΘΕΡΠΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Μεθερπητική νευραλγία είναι ο χρόνιος εξαντλητικός πόνος που επιμένει σε ορισμένους ασθενείς για πολύ καιρό (από τρεις μήνες έως αρκετά χρόνια) μετά την αποδρομή των ορατών δερματικών αλλοιώσεων που προκαλεί ο έρπητας ζωστήρας και αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή της νοσολογικής αυτής οντότητας.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Η μεθερπητική νευραλγία αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή του έρπητα ζωστήρα, περίπου το **10%** όσων προσβάλλονται από έρπητα ζωστήρα θα την εμφανίσουν. Το ποσοστό αυτό είναι *πάνω από 25% σε ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών*. Ο αναφερόμενος επιπολασμός της νόσου ποικίλει στις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες ανάλογα με τον ορισμό που χρησιμοποιείται, τον υπό μελέτη πληθυσμό, τη χρονική διάρκεια παρακολούθησης και την ελάχιστη αποδεκτή ένταση στην εντεκάβαθμη αριθμητική κλίμακα (κάποιες μελέτες δέχονται ως μεθερπητική νευραλγία τον πόνο έντασης από 3 και πάνω, κάποιες άλλες τον πόνο οποιασδήποτε έντασης). Έτσι, ο *επιπολασμός στους έξι μήνες* είναι 3-5% όταν συμπεριλαμβάνονται μόνο οι περιπτώσεις με ένταση τουλάχιστον 3/10 και 17% όταν συμπεριλαμβάνονται και όλες οι περιπτώσεις ήπιου πόνου και διαταραχών αισθητικότητας. (Johnson R, 2007)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Από αναδρομική μελέτη 965 ασθενών με έρπητα ζωστήρα, φαίνεται ότι η *προχωρημένη (>50 χρόνων) ηλικία, το γυναικείο φύλο, η παρουσία πρόδρομων συμπτωμάτων, η βαριά κλινική εικόνα στην οξεία φάση με έντονο πόνο και εκτεταμένο εξάνθημα* αποτελούν ανεξάρτητους προδιαθεσικούς παράγοντες για την ανάπτυξη μεθερπητικής νευραλγίας. Αυτό ίσως να υποδηλώνει την ύπαρξη διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών ανάπτυξης μεθερπητικής νευραλγίας. Οι ασθενείς με υποξεία ερπητική νευραλγία που τελικά δεν αναπτύσσουν μεθερπητική είναι γενικά μικρότερης ηλικίας, δεν έχουν έντονο πόνο στην οξεία φάση, αλλά έχουν αρκετά σοβαρό και εκτεταμένο εξάνθημα. (B.Jung et al, 2004)

Έτσι, ενώ η μεθερπητική νευραλγία είναι σπάνια σε ασθενείς κάτω των πενήντα χρόνων, μετά από αυτή την ηλικία η συχνότητα εμφάνισής της κυμαίνεται από 25 έως 70%. Περίπου το 90% των περιπτώσεων μεθερπητικής νευραλγίας αφορά άτομα άνω των εξήντα χρόνων. Η ανθεκτικότητα του πόνου επίσης αυξάνεται με την ηλικία. (Kost R και Straus S, 1996).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Κλινικά η μεθερπητική νευραλγία μπορεί να εκδηλώνεται με *συνεχή ή διαλείποντα καυστικό πόνο, αυτόματο ή προκλητό, παροξυσμούς διαξιφιστικού πόνου* και συχνά σχετίζεται και με διαταραχές αισθητικότητας όπως *αλλοδυνία, υπεραλγησία, αιμωδία και κνησμό* στην περιοχή που υπήρχε το ερπητικό εξάνθημα. Η κλινική εικόνα διαφέρει από ασθενή σε ασθενή και μπορεί να μεταβάλλεται στο χρόνο και αυτό πιθανώς υποδηλώνει την ύπαρξη περισσότερων του ενός παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Σημαντικές είναι οι επιπτώσεις της μεθερπητικής νευραλγίας στην *ποιότητα ζωής* των ηλικιωμένων ατόμων, αφού κατά κανόνα συνοδεύεται από διαταραχές του ύπνου, ανορεξία, απώλεια βάρους, χρόνια κόπωση, κατάθλιψη, δυσκολία στην επιτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων, απώλεια της αυτονομίας τους και της κοινωνικής τους ζωής. (Kost R και Straus S, 1996, Johnson R, 2007). Εντούτοις, όπως και σε άλλα σύνδρομα χρόνιου πόνου, δεν είναι ακριβώς ξεκάθαρο εάν το ψυχολογικό προφίλ που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς είναι απόρροια του χρόνιου πόνου ή αν προϋπάρχει της νόσου. Σε μια προοπτική έρευνα που έγινε σε ασθενείς με οξύ έρπητα ζωστήρα, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν επί 12 μήνες, παρατηρήθηκε ότι, όσοι τελικά ανέπτυξαν χρόνιο πόνο, είχαν, κατά την αρχική φάση της νόσου, μεγαλύτερη ένταση πόνου, υψηλότερα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης και μικρότερη ικανοποίηση από τη ζωή, σε σχέση με αυτούς που δεν ανέπτυξαν τελικά μεθερπητική νευραλγία. (Dworkin et al, 1992)

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Στην παθοφυσιολογία της μεθερπητικής νευραλγίας, φαίνεται, από πειράματα, να συμμετέχουν τόσο περιφερικοί όσο και κεντρικοί μηχανισμοί, που έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό τη βλάβη των κεντρομόλων αισθητικών νευρώνων που οδηγεί σε ευαισθητοποίηση («κούρδισμα») του κεντρικού νευρικού συστήματος. Έχουν προσδιοριστεί **τρεις υπότυποι μεθερπητικής νευραλγίας** με διαφορετικά σημεία και

συμπτώματα, που εξηγούνται εν μέρει από αυτές τις δύο βασικές κατηγορίες παθοφυσιολογικών μηχανισμών.

Ένας τύπος μεθερπητικής νευραλγίας είναι αυτός που χαρακτηρίζεται από έντονη αλλοδυνία, μικρές αισθητικές απώλειες, αναφερόμενη παρατεταμένη ανακούφιση μετά από διήθηση του δέρματος με τοπικό αναισθητικό και καύσο μετά από χρήση καψαΐσινης. Σε αυτή την περίπτωση, οι περιφερικοί μηχανισμοί είναι εμφανείς: οι κεντρομόλες αισθητικές ίνες (C- ίνες) των αλγούποδοχέων, που έχουν υποστεί βλάβη μετά τη φλεγμονή που προκαλείται από την ιϊκή αναζωπύρωση, εμφανίζουν μια αυξημένη διεγερσιμότητα με αυτόματες εκφορτίσεις και χαμηλωμένο ουδό στα μη αλγεινά ερεθίσματα και στέλνουν συνεχώς νευρικές ώσεις προς το νωτιαίο μυελό, συντηρώντας έτσι μια υπερδιεγερσιμότητα κεντρικότερων νευρώνων στο οπίσθιο κέρασ. Άλλοι περιφερικοί μηχανισμοί είναι η ευαισθητοποίηση των αλγούποδοχέων, η αυξημένη αδρενεργική δραστηριότητα των C-ινών και η αναγέννηση των κατεστραμμένων νευραξόνων με δημιουργία νευρομάτων.

Οι κεντρικοί μηχανισμοί κυριαρχούν σε ασθενείς με σημαντικά αισθητικά ελλείμματα (κυρίως της αίσθησης του θερμού), συνεχή ή παροξυσμικό πόνο, ελάχιστη αλλοδυνία και αναφερόμενη μικρή ανακούφιση μετά τη διήθηση με τοπικά αναισθητικά. Εδώ, κυριαρχεί η εκφύλιση ινών μικρής και μεγάλης διαμέτρου που έχει ως επακόλουθο την κεντρική υπερδιεγερσιμότητα, κυρίως λόγω της απώλειας ανασταλτικών νευρώνων. Στους κεντρικούς μηχανισμούς περιλαμβάνονται και εκφυλιστικές αλλαγές στη φαιά ουσία του νωτιαίου μυελού.

Ο τρίτος τύπος αφορά ασθενείς με αισθητικά ελλείμματα και αλλοδυνία. Εδώ, η απώλεια των πρώτων αισθητικών νευρώνων και των C-ινών συνοδεύεται από αναδιοργάνωση του ΚΝΣ με εκβλάστηση μεγάλων ινών μηχανοϋποδοχέων μέσα στην πηκτωματώδη ουσία και σύνδεσή με υποδοχείς που πρώτα καταλαμβάνονταν από ίνες C.

(Wu, Marsh, Dworkin, 2000; Johnson 2007).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΘΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ

Η ιδανική θεραπεία θα ήταν αυτή που θα εξατομικευόταν ανάλογα με το είδος των συμπτωμάτων και τον υποκείμενο μηχανισμό. Προς το παρόν η μεθερπητική νευραλγία αντιμετωπίζεται και στην έρευνα και στην κλινική πράξη ως μια ενιαία κλινική οντότητα. Πολλοί φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν δοκιμαστεί τα τελευταία χρόνια αλλά κανένας δεν έχει αποδειχθεί ιδιαίτερος αποτελεσματικός σε όλους τους ασθενείς. Οι πολύπλοκες αλλαγές που επέρχονται στο νευρικό σύστημα και ευθύνονται για τη συντήρηση του πόνου και της δυσαισθησίας δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν με μία μόνο θεραπευτική προσέγγιση. Στην πράξη, λοιπόν, δοκιμάζεται συνήθως συνδυασμός θεραπειών επεμβατικών και μη, με στόχο τη μεγαλύτερη δυνατή ανακούφιση από αυτόν τον χρόνιο πόνο.

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (ΜΣΑΦ)

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, χορηγούμενα από του στόματος, αν και χρησιμοποιούνται αρκετά, έχουν περιορισμένη δράση στη μεθερπητική νευραλγία, όπως και γενικότερα στο νευροπαθητικό πόνο. Δικαιολογείται εντούτοις η χορήγησή τους σε πόνο ήπιας έντασης και συμπληρωματικά στις πιο ειδικές θεραπείες.

Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες για τοπική χρήση. Έχουν εξαχθεί καλά αποτελέσματα για τη δράση αντιφλεγμονωδών παραγόντων σε μορφή κρέμας για τοπική χρήση. Μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη συνέκρινε το μίγμα ασπιρίνης-δισαιθυλαιθέρα με μίγματα άλλων ΜΣΑΦ, όπως η ινδομεθακίνη και η δικλοφαινάκη καθώς και με μίγμα ανενεργών ουσιών, σε ασθενείς με έρπητα ζωστήρα ή μεθερπητική νευραλγία (De Benedittis G, Lorenzetti A, 1996). Φάνηκε ότι το μίγμα ασπιρίνης μείωσε σημαντικά τον πόνο, σε σχέση με το placebo ($P < 0,05$). Καλά έως άριστα αποτελέσματα επιτεύχθηκαν στο 86% των ασθενών με οξεία ερπητική νευραλγία και στο 82% των ασθενών με μεθερπητική νευραλγία που χρησιμοποίησαν το παραπάνω μίγμα. (NNT=1,83, από μετα-ανάλυση των Hempenstall K et al, 2005). Καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με προσβολή του τριδύμου, ήπιο ως μέτριο πόνο και διαταραχές αισθητικότητας. Τα μίγματα των άλλων ΜΣΑΦ δε φάνηκε να έχουν καλύτερη δράση από το placebo. Η παραπάνω μελέτη αφορούσε μικρό δείγμα ασθενών (15 με οξεία ερπητική νευραλγία και 22 με μεθερπητική νευραλγία). Σίγουρα, η χρήση τοπικών θεραπευτικών παραγόντων, που

στερούνται των ανεπιθύμητων ενεργειών των συστηματικώς χορηγούμενων φαρμάκων και των επεμβατικών τεχνικών, θα ήταν πολύ χρήσιμη στην κλινική πράξη, αλλά η αποτελεσματικότητά τους μένει να δειχθεί από μεγαλύτερες δοκιμές.

Μια πιθανή εξήγηση της τοπικής δράσης της ασπιρίνης είναι η απευαισθητοποίηση των αλγούποδοχέων και η διακοπή του φαύλου κύκλου:

φλεγμονή → τροποποίηση λειτουργίας νευρώνων → παραγωγή κυτταροκινών
→ περαιτέρω ευαισθητοποίηση νευρώνων και μη φυσιολογική αντίδραση στα ερεθίσματα (υπεραλγησία), μέσω της αναστολής σύνθεσης προσταγλαδινών.

ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ (ΤΑΦ)

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά είναι από τα πιο μελετημένα και αποτελεσματικά φάρμακα στη θεραπεία της μεθερπητικής νευραλγίας και γενικότερα του νευροπαθητικού πόνου. Χάρη στην ιδιότητά που έχουν να **αναστέλλουν την επαναπρόσληψη νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης** από τα νευρικά κύτταρα, ανακουφίζουν από τον πόνο ενισχύοντας τη δράση ανασταλτικών κατιόντων νευρώνων του ενδογενούς συστήματος αναλγησίας (αδρενεργικών και σεροτονινεργικών) οι οποίοι συνάπτονται στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού με τους νευρώνες που εμπλέκονται στην αγωγή των νευρικών ώσεων προς το θάλαμο, αναστέλλοντας τη λειτουργία τους.

Παρατίθενται διάφορες τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες που έχουν διερευνήσει τη δράση της *αμιτριπυλίνης*, ενός ΤΑΦ πρώτης γενιάς, της *νοτριπυλίνης*, ενός ΤΑΦ δεύτερης γενιάς με λιγότερο συχνές παρενέργειες από την αμιτριπυλίνη, της *μαπροτιλίνης*, ενός τετρακυκλικού αντικαταθλιπτικού με εκλεκτική νοραδρενεργική δράση και της *δεσιπραμίνης*, ενός ΤΑΦ με εκλεκτική νοραδρενεργική δράση. Πρέπει να σημειωθεί ότι πρόκειται για σχετικά μικρές μελέτες.

Οι Watson P et al (1982) μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της *αμιτριπυλίνης* σε σχέση με *placebo*. Βρέθηκε ότι η αμιτριπυλίνη, σε μέση ημερήσια δόση 75mg, είχε καλά έως εξαιρετά αποτελέσματα στους 16 από τους συνολικά 24 ασθενείς (67%, $P<0,001$). Σε πολύ λίγους ασθενείς παρατηρήθηκε αντικαταθλιπτική δράση ($P<0,05$). (NNT=1,6).

Σε μελέτη, με 58 ασθενείς, διάρκειας έξι εβδομάδων, έγινε σύγκριση της *αμιτριπυλίνης*, της *λοραζεπάμης*-ενός αγχολυτικού της ομάδας των βενζοδιαζεπινών-και του *placebo*. Η ανώτατη δόση αμιτριπυλίνης ήταν 150mg (μέση δόση 65mg την ημέρα)

και λοραζεπάμης 6mg την ημέρα. Μέτρια έως καλή ανακούφιση παρατηρήθηκε στο 47% των ασθενών που έλαβαν αμιτριπτυλίνη και μόνο στο 15% αυτών που έλαβαν λοραζεπάμη ή placebo (NNT=3,2). Οι υψηλές δόσεις (150mg την ημέρα) και τα υψηλά επίπεδα αμιτριπτυλίνης στο πλάσμα, σχετίστηκαν με καλύτερα αναλγητικά αποτελέσματα. Σημαντικές παρενέργειες ήταν η καταστολή και η χειροτέρευση της διάθεσης (Max MB et al, 1988).

Σε μελέτη των Watson P et al (1998), έγινε σύγκριση της επίδρασης στον πόνο, τη διάθεση και τον ύπνο, δύο τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, της **αμιτριπτυλίνης** και της **νοτριπτυλίνης**, σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία (εδώ οριζόμενης ως νευραλγία διάρκειας τουλάχιστον τριών μηνών). Οι 33 ασθενείς που περιλήφθηκαν στη μελέτη υποβλήθηκαν σε θεραπεία 5 εβδομάδων με αμιτριπτυλίνη και στη συνέχεια σε θεραπεία για άλλες 5 εβδομάδες με νοτριπτυλίνη ή αντίστροφα. Η αρχική δόση ορίστηκε στα 10mg για ασθενείς άνω των 65 ετών και στα 20mg για νεότερους ασθενείς και η τιτλοποίηση ως τη βέλτιστη δόση έγινε σταδιακά. Υπήρξε πολύ καλή ανταπόκριση τόσο του παροξυσμικού όσο και του σταθερού πόνου καθώς και της αλλοδυνίας. Περίπου οι μισοί ασθενείς παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην κλινική τους εικόνα και στην καθημερινή τους λειτουργικότητα. Δεν καταγράφηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φαρμάκων όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, αλλά η νοτριπτυλίνη φάνηκε να είναι καλύτερα ανεκτή ($p=0,05$). Οι συχνότερες παρενέργειες ήταν η ξηροστομία, η δυσκοιλιότητα, η ζάλη και η υπνηλία..

Η ίδια ομάδα (Watson CP et al) το 1992 συνέκρινε την **αμιτριπτυλίνη** με τη **μαπροτιλίνη**, έναν εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης. Οι 35 ασθενείς της μελέτης έλαβαν θεραπεία διαδοχικά και με τις δύο ουσίες οι οποίες δόθηκαν σε δόση έως 100mg την ημέρα. Η αμιτριπτυλίνη φάνηκε να είναι ελαφρώς πιο αποτελεσματική και να προκαλεί λιγότερες σοβαρές παρενέργειες. Κάποιοι ασθενείς ανταποκρίθηκαν και στις δύο ουσίες και κάποιοι μόνο στη μία, κάτι που μπορεί να υποδηλώνει, ότι σε μερικούς ασθενείς, η αμιτριπτυλίνη δρα μέσω εκλεκτικού νοραδρενεργικού μηχανισμού και ότι οι ασθενείς διαφέρουν στα ενδογενή αναλγητικά συστήματα που έχουν να κάνουν με τη νοραδρεναλίνη και τη σεροτονίνη. Το αναλγητικό αποτέλεσμα δε συνδέθηκε με την αντικαταθλιπτική δράση των φαρμάκων αυτών, αφού οι περισσότεροι ασθενείς κατά την έναρξη της μελέτης δεν εμφάνιζαν κατάθλιψη.

Μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που συγκρίθηκε με την αμιτριπτυλίνη είναι οι φαινοθειαζίνες. Σε μία μελέτη των Graff-Radford SB et al (2000), ερευνήθηκε η

αναλγητική δράση της **αμιτριπτυλίνης** και της **φλουφαιναζίνης** σε μονοθεραπεία αλλά και σε συγχορήγηση. 49 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία μοιράστηκαν τυχαία σε τέσσερις θεραπευτικές ομάδες: η πρώτη έλαβε μόνο αμιτριπτυλίνη, η δεύτερη συνδυασμό αμιτριπτυλίνης και της φλουφαιναζίνης, η τρίτη μόνο φλουφαιναζίνη και η τέταρτη εικονικό φάρμακο. Η θεραπευτική παρέμβαση διήρκεσε 8 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στις δύο πρώτες ομάδες αλλά όχι στις άλλες δύο. Επίσης, δε φάνηκε να ενισχύεται η δράση της αμιτριπτυλίνης από την προσθήκη της φλουφαιναζίνης, αν και πρέπει να σημειωθεί ότι η φλουφαιναζίνη χορηγήθηκε σε χαμηλές δόσεις για την ελαχιστοποίηση του δοσοεξαρτώμενου κινδύνου εμφάνισης όψιμης δυσκινησίας.

Η **δεσιπραμίνη** είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης με μικρότερη κατασταλτική και αντιχολινεργική δράση από τα ΤΑΦ πρώτης γενιάς. Σε μια μελέτη διάρκειας έξι εβδομάδων συγκρίθηκε η δεσιπραμίνη με *placebo* σε 26 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία. Η μέση δόση δεσιπραμίνης ήταν 167mg την ημέρα ενώ η μέγιστη 250 mg. Η δεσιπραμίνη ήταν ικανοποιητική και ανώτερη του placebo στην αντιμετώπιση τόσο του αυτόματου πόνου (σταθερού ή παροξυσμικού), όσο και της μηχανικής αλλοδυνίας (NNT=1,6). Το αναλγητικό αποτέλεσμα της δεσιπραμίνης ήταν στατιστικά σημαντικό από την τρίτη εβδομάδα θεραπείας και μετά, ενώ στατιστικά σημαντική αναλγητική δράση παρατηρήθηκε και στην ομάδα των ασθενών χωρίς καταθλιπτική συμπτωματολογία. Η υψηλή συχνότητα αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών αποδόθηκε στις σχετικά υψηλές δόσεις του φαρμάκου. (Kishore- Kumar R et al, 1990)

Σε μια νεώτερη μελέτη των Rowbotham MC et al, (2005) συγκρίθηκαν η **δεσιπραμίνη**, η **αμιτριπτυλίνη** και η **φλουοξετίνη** -ένας εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI)- σε 47 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία. Η τιτλοποίηση ως τη μέγιστη δόση, που για τη δεσιπραμίνη και την αμιτριπτυλίνη ορίστηκε στα 150mg την ημέρα και για τη φλουοξετίνη στα 60mg την ημέρα, έγινε σε τρεις εβδομάδες και αυτή η δόση διατηρήθηκε σταθερή για τις υπόλοιπες τρεις εβδομάδες θεραπείας. Δεν καταγράφηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών φαρμάκων στη μείωση της μέσης ημερήσιας έντασης του πόνου (P=0,12) και στο ποσοστό μείωσης του αρχικού πόνου (47% μείωση με τη δεσιπραμίνη, 38% με την αμιτριπτυλίνη και 35% με τη φλουοξετίνη), αν και τα δύο ΤΑΦ ήταν ελαφρώς πιο αποτελεσματικά, αφού το 53-80% των

ασθενών που τα δοκίμασαν είχαν σημαντική βελτίωση, αλλά και καλύτερα ανεκτά, αφού η φλουοξετίνη είχε τα υψηλότερα ποσοστά αποχώρησης.

Συμπεράσματα. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά θεωρούνται φάρμακα *πρώτης γραμμής* στην αντιμετώπιση της μεθερπητικής νευραλγίας, αφού μεγάλο ποσοστό των ασθενών που πήραν μέρος στις διάφορες κλινικές μελέτες που έχουν γίνει μέχρι τώρα, ανταποκρίθηκαν καλά, αν και τα θετικά συμπεράσματα από τις μελέτες αυτές έχουν εξαχθεί από σχετικά περιορισμένο αριθμό ασθενών, σε αντίθεση με κάποιες μελέτες για την γκαμπαπεντίνη. Υπολογίζεται ότι είναι αποτελεσματικά (προσφέρουν τουλάχιστον μέτρια ανακούφιση) στο 50% περίπου των ασθενών που τα λαμβάνουν. Η αναλγητική τους δράση έχει, μάλλον, να κάνει με την αναστολή επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και την ενίσχυση της ανασταλτικής δράσης αδρενεργικών νευρικών οδών του ΚΝΣ, αφού οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), αν και πιο ασφαλή φάρμακα από τα ΤΑΦ, δεν είναι αποτελεσματικά στη μεθερπητική νευραλγία, ενώ αντίθετα εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης, όπως η δεσιπραμίνη και η μαπροτιλίνη, αποδείχθηκε ότι έχουν παρόμοια ή και καλύτερη αποτελεσματικότητα από την αμιτριπυλίνη, έναν μικτό αναστολέα, και επιπλέον λιγότερες παρενέργειες (η δεσιπραμίνη). Επίσης, τα ΤΑΦ φαίνεται να δρουν και μέσω αποκλεισμού των α-αδρενεργικών υποδοχέων και των καναλιών νατρίου. Φαίνεται, λοιπόν, να έχουν άμεση αναλγητική δράση και όχι μόνο έμμεση λόγω βελτίωσης της διάθεσης ή της προϋπάρχουσας κατάθλιψης που πολλές φορές συνοδεύει τον χρόνιο πόνο, αφού καλά αναλγητικά αποτελέσματα εμφανίζονται και σε ασθενείς χωρίς διαταραχές της διάθεσης κατά την έναρξη των θεραπειών. Ο συνδυασμός βέβαια αναλγητικής και αντικαταθλιπτικής δράσης είναι πολύ ωφέλιμος, αφού βελτιώνει όχι μόνο τον πόνο, αλλά και τη διάθεση και τον ύπνο που συχνά διαταράσσονται σε ανθρώπους με μεθερπητική νευραλγία, δηλαδή βελτιώνει πιο σφαιρικά την ποιότητα ζωής τους.

Ένα σοβαρό θέμα που περιορίζει τη χρήση των ΤΑΦ, ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα, που αποτελούν όμως και τη μεγαλύτερη μερίδα ασθενών με μεθερπητική νευραλγία, είναι οι συχνές και σημαντικές παρενέργειες που οφείλονται στην αντιχολινεργική τους δράση: *ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, εφίδρωση, κατακράτηση ούρων, ορθοστατική υπόταση*, αλλά και στη δράση τους στο ΚΝΣ: *καταστολή, υπνηλία*, διαταραχή γνωστικών λειτουργιών (*σύγχυση, αποπροσανατολισμός*). Κάποιες από τις παρενέργειες μπορούν να αντιμετωπιστούν με τεχνητή σίελο (δισκία ή σπρέι), υπακτικά και διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες. Δεν είναι επίσης αμελητέος ο κίνδυνος αρρυθμιών και

κολποκοιλιακών αποκλεισμών, γι'αυτό και συστήνεται η λήψη καρδιογραφήματος σε ασθενείς άνω των 40 ετών που πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με ΤΑΦ. Όλα αυτά, οδηγούν συχνά σε απόσυρση από τη θεραπεία, παρά τα όποια θετικά αποτελέσματα στον πόνο.

Βασικές αρχές στη θεραπεία με ΤΑΦ είναι η έναρξη με χαμηλές δόσεις του φαρμάκου, 12,5-25mg πριν τη νυχτερινή κατάκλιση και σταδιακή αύξηση της δόσης κατά 10 mg ανά εβδομάδα, έως ότου επιτευχθεί ικανοποιητική αναλγησία ή εμφανιστούν μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες. Γενικά, η δόση των ΤΑΦ που απαιτείται για επίτευξη αναλγητικής δράσης είναι μικρότερη από την απαιτούμενη δόση για αντικαταθλιπτική δράση. Συνήθως η αναλγητική δράση παρατηρείται στους περισσότερους ασθενείς με δόσεις των **50-100mg την ημέρα** μετά από μια εβδομάδα θεραπείας περίπου, ενώ η αντικαταθλιπτική δράση με τα 150-200mg την ημέρα. Καλό είναι να εξατομικεύεται η επιλογή του αντικαταθλιπτικού ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Για παράδειγμα, σε καταθλιπτικούς ασθενείς με ψυχοκινητική επιβράδυνση και μέτριο πόνο προτιμώνται τα ΤΑΦ με εκλεκτική νοραδρενεργική δράση ή μικρότερη κατασταλτική δράση, όπως η δεσιπραμίνη και η νοτριπτυλίνη. Σε υπέρβαρους ασθενείς είναι καλό να αποφεύγεται η αμιτριπτυλίνη, γιατί οδηγεί σε αύξηση του σωματικού βάρους.

(Plaghki L et al, 2004, Johnson R, 2007)

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ-ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗΣ (SNRIs)

Τα αντικαταθλιπτικά της κατηγορίας αυτής αναστέλλουν την επαναπρόσληψη σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης από τα νευρικά κύτταρα, ενώ είναι και ασθενείς αναστολείς επαναπρόσληψης ντοπαμίνης. Θεωρούνται καλύτερα ανεκτά από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Έχουν μελετηθεί κυρίως η βενλαφαξίνη και ντουλοξετίνη σε διάφορα σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου, όπως τη διαβητική νευροπάθεια, και είναι αρκετά αποτελεσματικά. Δεν έχουν διεξαχθεί τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες για τη δράση των SNRIs στη μεθερπητική νευραλγία. Παρ'όλα αυτά, χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στη θεραπεία της, εφόσον τα αντικαταθλιπτικά πρώτης επιλογής (ΤΑΦ), εμφανίσουν μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες.

ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ

Μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που έχουν μελετηθεί στη μεθερπητική νευραλγία είναι τα αντιεπιληπτικά. Για τα κλασσικά αντιεπιληπτικά όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοτοΐνη και το βαλπροϊκό υπάρχουν μόνο μικρές, μη ελεγχόμενες μελέτες που στηρίζουν τη χρήση τους στη μεθερπητική νευραλγία.

Καλύτερα από όλα έχει μελετηθεί η **γκαμπαπεντίνη (Neurontin)**, ένα δομικό ανάλογο του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή GABA, ο οποίος παίζει ένα ρόλο στη μεταφορά και τροποποίηση των αλγογόνων ερεθισμάτων στον εγκέφαλο. Η γκαμπαπεντίνη αλληλεπιδρά με τις α2δ υπομονάδες των τασεο-εξαρτώμενων **καναλιών ασβεστίου** της μεμβράνης των νευρικών κυττάρων και μπλοκάρει τη λειτουργία τους, δηλαδή μειώνει την είσοδο Ca^{++} στα νευρικά κύτταρα, πράγμα το οποίο οδηγεί σε μειωμένη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών (γλουταμικό, νοραδρεναλίνη, ουσία P) και συνεπώς αναστολή της διεγερσιμότητας των νευρώνων. Αυτός είναι ο πιθανός μηχανισμός αναλγητικής δράσης της γκαμπαπεντίνης. Υπάρχουν δύο μεγάλες πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με placebo μελέτες για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της γκαμπαπεντίνης σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία.

Στην πρώτη μελέτη έλαβαν μέρος 229 άτομα με μεθερπητική νευραλγία έντασης τουλάχιστον 40mm της κλίμακας VAS, τα οποία κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες: η μία ομάδα έλαβε θεραπεία με γκαμπαπεντίνη και η ομάδα ελέγχου έλαβε placebo. Η τιτλοποίηση της γκαμπαπεντίνης από την αρχική δόση των 300mg την ημέρα ως τη μέγιστη δόση των 3600mg έγινε σταδιακά μέσα σε τέσσερις εβδομάδες. Αν η δόση των 3600mg δε γινόταν ανεκτή, η θεραπεία συνεχιζόταν με τη μέγιστη ανεκτή δόση. Το 83% έλαβε 2400mg και παραπάνω την ημέρα, κατανεμημένα σε τρεις δόσεις και το 65% έλαβε 3600mg την ημέρα. Η θεραπεία διήρκεσε συνολικά οκτώ εβδομάδες. Διαπιστώθηκε ότι η γκαμπαπεντίνη ήταν σαφώς ανώτερη του placebo, τόσο στη μείωση της μέσης ημερήσιας έντασης του πόνου ($P<0,001$), όσο και στη βελτίωση παραμέτρων ποιότητας ζωής (ύπνος, διάθεση). Το **NNT** για μέτρια ανακούφιση υπολογίστηκε στο **2,8**. Η κλινική βελτίωση ήταν εμφανής από τη δεύτερη εβδομάδα και μετά και έφτανε στο μέγιστο την τέταρτη εβδομάδα για να διατηρηθεί έτσι ως το τέλος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνότερες στην ομάδα του ενεργού φαρμάκου και κατά σειρά συχνότητας ήταν η *υπνηλία*, η *ζάλη*, η *αταξία* και τα *περιφερικά οιδήματα*. Παρ'όλα αυτά, τα ποσοστά αποχώρησης από τη θεραπεία ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο ομάδων ($P=0,2$). Δεν καταγράφηκε μεγαλύτερη συχνότητα

παρενεργειών σε άτομα άνω των 65 χρονών συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς. (Rowbotham M et al, 1998)

Η δεύτερη μεγάλη μελέτη για την γκαμπαπεντίνη περιέλαβε 334 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία, με μέση ηλικία τα 73 έτη, οι οποίοι μοιράστηκαν σε τρεις ομάδες: η πρώτη έλαβε γκαμπαπεντίνη 1800mg την ημέρα, η δεύτερη γκαμπαπεντίνη 2400mg και η άλλη placebo. Η θεραπευτική παρέμβαση διήρκεσε συνολικά 7 εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο δοσολογικών σχημάτων της γκαμπαπεντίνης ως προς το αναλγητικό αποτέλεσμα, αλλά η διαφορά μεταξύ των δύο δοσολογικών σχημάτων και του placebo ήταν στατιστικά σημαντική ($P < 0,01$) και εμφανής ήδη από την αρχή της δεύτερης εβδομάδας. Στο τέλος της μελέτης, ένας στους τρεις είχε μείωση της έντασης του πόνου 50% και παραπάνω ($NNT=5,3$). Οι υπόλοιπες μετρήσεις για τον ύπνο, τη ζωτικότητα και την πνευματική υγεία ανέδειξαν τη γκαμπαπεντίνη ανώτερη του placebo. Οι περισσότερες παρενέργειες από το ΚΝΣ, όπως ζάλη και υπνηλία, ήταν παροδικές και είχαν ήπια ως μέτρια ένταση (Rice AS et al, 2001).

Συμπέρασμα. Η γκαμπαπεντίνη συστήνεται ως φάρμακο *πρώτης επιλογής* στην αντιμετώπιση της μεθερπητικής νευραλγίας. Είναι αποτελεσματικό και αρκετά ασφαλές σε δόσεις **έως 3600mg την ημέρα**. Θεωρείται εξίσου αποτελεσματικό με τα ΤΑΦ, αλλά πιο ανεκτό και ασφαλές, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, καθώς στερείται σοβαρών παρενεργειών καρδιαγγειακής φύσης, δεν επηρεάζει τα ηπατικά ένζυμα (αφού δε μεταβολίζεται στο ήπαρ) και δε συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος, (οπότε δεν αλληλεπιδρά με άλλα φάρμακα και μπορεί να συγχωρηγηθεί ασφαλώς με οπιοειδή και ΤΑΦ, επιτρέποντας τη μείωση των δόσεων ή ακόμα και τη διακοπή των φαρμάκων αυτών). Επιπλέον, βελτιώνει σημαντικά παραμέτρους ποιότητας ζωής (ύπνο, ζωτικότητα, διάθεση, πνευματική υγεία). Απαιτείται σταδιακή τιτλοποίηση για την επίτευξη καλύτερου αναλγητικού αποτελέσματος και για την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών. Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου γίνεται εμφανής μετά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας και φαίνεται ότι δεν αναπτύσσεται αντοχή στο αναλγητικό αποτέλεσμα, αν και οι υπάρχουσες μελέτες αφορούν διάστημα θεραπείας έως 8 εβδομάδες. (Plaghki L et al, 2004)

Ένα άλλο αντιεπιληπτικό φάρμακο, για το οποίο υπάρχει καλά σχεδιασμένη κλινική μελέτη που να δείχνει την αποτελεσματικότητά του στη μεθερπητική νευραλγία, είναι η **πρεγκαμπαλίνη (pregabalin-Lyrica)**. Πρόκειται για ένα δομικό ανάλογο του GABA που συνδέεται με τα κανάλια ασβεστίου των νευρικών κυττάρων και έχει βρεθεί να

είναι δραστικό σε διάφορα εργαστηριακά-πειραματικά μοντέλα νευροπαθητικού πόνου. Απορροφάται γρήγορα από το γαστρεντερικό και κάνει αναλγητικά επίπεδα στο πλάσμα πιο γρήγορα από την γκαμπαπεντίνη (μέσα σε μία ώρα από τη λήψη per os) και κατά συνέπεια έχει γρήγορη έναρξη δράσης και επίσης έχει λίγες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Μελετήθηκε πρώτα σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια και αποδείχθηκε καλό και ασφαλές αναλγητικό φάρμακο σε αυτή την κατηγορία νευροπαθητικού πόνου.

Οι Dworkin RH et al δημοσίευσαν το 2003 μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη που συνέκρινε τη δράση της πρεγκαμπαλίνης και του placebo σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία. Σε αυτή τη μελέτη έλαβαν μέρος 173 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία, έντασης τουλάχιστον 40mm της κλίμακας VAS, οι οποίοι κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες: την ομάδα ελέγχου (εικονική θεραπεία) και την ομάδα παρέμβασης (πρεγκαμπαλίνη σε δόση 300mg ή 600mg την ημέρα). Η θεραπευτική παρέμβαση κράτησε συνολικά 8 εβδομάδες, με την τιτλοποίηση να πραγματοποιείται μέσα στην πρώτη εβδομάδα. Η ανάλυση των μετρήσεων έδειξε ότι η πρεγκαμπαλίνη ήταν ανώτερη του placebo όσον αφορά τη μείωση της έντασης του αυτόματο πόνου (αλλά όχι της αλλόδυνίας και υπεραλγησίας) και τη βελτίωση του ύπνου, καθ'όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Αντίθετα, σε άλλες μετρήσεις που είχαν να κάνουν με τη ζωτικότητα, την κοινωνική λειτουργικότητα, την πνευματική και συναισθηματική υγεία δεν καταγράφηκαν σημαντικά οφέλη από τη χρήση της πρεγκαμπαλίνης. Οι μισοί ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία με την πρεγκαμπαλίνη είχαν αρκετά ικανοποιητική μείωση της έντασης του πόνου, δηλαδή τουλάχιστον κατά 50%. Ο NNT για μείωση του πόνου τουλάχιστον κατά 30% υπολογίστηκε στο 2,7 και κατά 50% στο 3,4. Η έναρξη της αναλγητικής δράσης ήταν γρήγορη και εμφανής από την πρώτη κιάλας μέρα της σταθεροποίησης της δόσης στη μέγιστη προβλεπόμενη τιμή και συνεχίστηκε έτσι μέχρι το τέλος της μελέτης. Οι συνηθέστερες παρενέργειες, ζάλη και υπνηλία, ήταν σε μεγάλο ποσοστό (>80%) ήπιας ή μέτριας έντασης και εξανάγκασαν σε διακοπή της θεραπείας το 32% των ασθενών. Σοβαρές παρενέργειες από το καρδιαγγειακό ή το νευρικό σύστημα δεν υπήρξαν.

Συμπέρασμα. Η πρεγκαμπαλίνη στις δόσεις 300mg ή 600mg την ημέρα ανακουφίζει αποτελεσματικά από τον πόνο και βελτιώνει τον ύπνο σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία. Η αναλγητική της δράση (με βάση το δείκτη NNT) είναι συγκρίσιμη με αυτή των ΤΑΦ, της γκαμπαπεντίνης και των οπιοειδών. Το πλεονέκτημα σε σχέση με τις άλλες κατηγορίες φαρμάκων είναι ίσως η γρήγορη ανακούφιση από τον πόνο,

χωρίς την ανάγκη μιας αργής και μακρόχρονης τιτλοποίησης προς την τη μέγιστη δόση. Φαίνεται επίσης, να είναι ασφαλές φάρμακο, αν και η κλινική εμπειρία από τη χρήση είναι ακόμα σχετικά περιορισμένη.

ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ

Τα οπιοειδή αναλγητικά όπως η κωδεΐνη, η οξυκωδώνη και η μορφίνη συνταγογραφούνται σχετικά συχνά στη μεθερπητική νευραλγία, αν και παραδοσιακά, ο νευροπαθητικός πόνος θεωρείται ανθεκτικός σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων και πράγματι, επαρκής υποστήριξη αυτής της τακτικής από μακροχρόνιες, ελεγχόμενες μελέτες είναι περιορισμένη. (Plaghki L et al, 2004). Επιπλέον, λόγω του κινδύνου πρόκλησης καταστολής και εθισμού, οι περισσότεροι γιατροί αποφεύγουν να χορηγούν οπιοειδή σε χρόνιο πόνο καλοήθους αιτιολογίας, όπως είναι η μεθερπητική νευραλγία, αν και φαίνεται ότι ο κίνδυνος αντοχής και εθισμού δεν είναι τόσο μεγάλος σε ασθενείς με καλή νεφρική και ηπατική λειτουργία, χωρίς ιστορικό κατάχρησης ουσιών, οι οποίοι λαμβάνουν οπιοειδή σε μέτριες και σταθερές δόσεις. Πρόσφατες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα οπιοειδή, ιδιαίτερα τα μακράς δράσης σκευάσματα, είναι ανώτερα του placebo στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, αλλά δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητά τους και την ασφάλειά τους σε μακροχρόνια χρήση. Γενικά, όμως, η αποτελεσματικότητά τους στο νευροπαθητικό πόνο είναι μικρότερη σε σχέση με το σωματικό πόνο.

Ειδικότερα στη μεθερπητική νευραλγία έχουν μελετηθεί καλύτερα η μορφίνη και η οξυκωδώνη, σε σκευάσματα μακράς δράσης, και η τραμαδόλη, σε σχέση με placebo, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή αντιεπιληπτικά καθώς και συνδυασμός μορφίνης και γκαμπαπεντίνης.

Η **οξυκωδώνη** είναι ένα ισχυρό ημισυνθετικό οπιοειδές με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα όταν χορηγείται από το στόμα. Η κλινική αποτελεσματικότητά και ασφάλεια της οξυκωδώνης στη μεθερπητική νευραλγία δοκιμάστηκε σε μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη 50 ασθενών με μέτρια ή σοβαρή μεθερπητική νευραλγία. Μία ομάδα έλαβε θεραπεία με σκεύασμα ελεγχόμενης απελευθέρωσης (**controlled-release**) οξυκωδώνης σε αρχική δόση 10mg ανά 12ωρο και με δυνατότητα αύξησης **ως τα 60mg την ημέρα** και η ομάδα ελέγχου έλαβε placebo. Η οξυκωδώνη καταγράφηκε ως πιο αποτελεσματική από το placebo στη μείωση του

σταθερού και παροξυσμικού πόνου και της αλλοδυνίας, με εξαίρεση τη χαμηλότερη δόση του φαρμάκου κατά της διάρκειας της πρώτης εβδομάδας θεραπείας (NNT για τουλάχιστον μέτρια ανακούφιση=2,5). Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν πιο συχνά με την οξυκωδώνη με συχνότερες τη *δυσκοιλιότητα*, τη *ναυτία* και την *καταστολή*, χωρίς όμως αυτό να επηρεάσει σημαντικά την προτίμηση των ασθενών, αφού το 67% όσων έλαβαν οξυκωδώνη δήλωσαν ότι έμειναν ικανοποιημένοι με την θεραπεία, έναντι μόλις του 11% των ασθενών της ομάδας ελέγχου. (Watson P et al, 1998)

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη σε 76 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία έγινε *σύγκριση των οπιοειδών, των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και του placebo*. Κάθε ασθενής πέρασε από τρεις θεραπευτικές περιόδους, διάρκειας 8 εβδομάδων η κάθε μία, λαμβάνοντας διαδοχικά οπιοειδή, ΤΑΦ και placebo. Οι δόσεις κάθε φαρμάκου αυξάνονταν σταδιακά. Η μέση ημερήσια δοσολογία συντήρησης ήταν 91mg **μορφίνης** ή 15 mg **μεθαδόνης** (εφόσον η μορφίνη δε γινόταν καλά ανεκτή) και 89mg **νορτριπτυλίνης** (ή 63mg **δεσιπραμίνης**, εφόσον η νορτριπτυλίνη δε γινόταν ανεκτή). Οι 44 από τους 76 ασθενείς κατάφεραν να ολοκληρώσουν και τις τρεις θεραπείες. Τα οπιοειδή και τα ΤΑΦ μείωσαν την ένταση του πόνου περισσότερο από το placebo ($P<0,001$), και δεν είχαν σημαντική επίδραση στις μετρήσεις της γνωστικής λειτουργίας. Φαίνεται, λοιπόν, από τη μελέτη αυτή ότι η αποτελεσματικότητα των οπιοειδών στη μεθερπητική νευραλγία είναι συγκρίσιμη με αυτή των ΤΑΦ (NNT=3 για τα οπιοειδή και NNT=6,2 για τα ΤΑΦ) και μάλιστα από τους ασθενείς που δοκίμασαν και τις δύο κατηγορίες φαρμάκων, το 54% ανέφεραν ότι έμειναν πιο ικανοποιημένοι από τη θεραπεία με οπιοειδή, παρ' ότι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν με τη μορφίνη, έναντι του 30% ($P=0,02$) που εξέφρασαν μεγαλύτερη προτίμηση για τη νορτριπτυλίνη. (Raja S et al, 2002).

Σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη 57 ασθενών με μεθερπητική νευραλγία ή διαβητική νευροπάθεια ερευνήθηκε η υπόθεση ότι η **συνδυασμένη χορήγηση μορφίνης και γκαμπαπεντίνης**, δύο αναλγητικών ουσιών με διαφορετικό μηχανισμό δράσης, μπορεί να έχει συνεργικό αποτέλεσμα βελτιώνοντας την αποτελεσματικότητά τους σε χαμηλότερες δόσεις και μειώνοντας τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τη μεμονωμένη χορήγηση των ίδιων φαρμάκων. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν διαδοχικά σε τέσσερις θεραπευτικές παρεμβάσεις: γκαμπαπεντίνη σε μέγιστη ημερήσια δόση 3200mg ή 2400mg (οι ασθενείς άνω των 60 χρονών), μορφίνη σε σκεύασμα σταδιακής απελευθέρωσης (sustained-release) per os σε ημερήσια δόση 120mg ή 60mg (οι ασθενείς άνω των 60 χρονών), **συνδυαστική θεραπεία με 60mg μορφίνης και 2400mg**

γκαμπαπεντίνης και placebo (1,6mg λοραζεπάμης). Η τιτλοποίηση ως την προκαθορισμένη δόση ή τη μέγιστη ανεκτή δόση γινόταν μέσα σε τρεις εβδομάδες και κάθε θεραπεία κρατούσε πέντε εβδομάδες. Η συνδυαστική θεραπεία ήταν σαφώς ανώτερη της μονοθεραπείας με γκαμπαπεντίνη και του placebo ($P < 0,001$) και ελαφρώς ανώτερη της μονοθεραπείας με μορφίνη ($P = 0,04$) στη μείωση της έντασης του πόνου και επιπλέον πέτυχε καλύτερη βαθμολογία στις μετρήσεις για την ποιότητα ζωής. Οι συχνότερες παρενέργειες ήταν η *δυσκοιλιότητα*, η *καταστολή* και η *ξηροστομία*. Η συνδυαστική θεραπεία είχε μεγαλύτερη συχνότητα δυσκοιλιότητας από ότι η γκαμπαπεντίνη μόνη της και μεγαλύτερη συχνότητα ξηροστομίας από ότι η μορφίνη μόνη της. Φάνηκε τελικά ότι η *συνδυαστική θεραπεία πέτυχε καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα* και μάλιστα με χαμηλότερες μέγιστες δόσεις για κάθε φάρμακο από τις μονοθεραπείες. Αυτό το αποτέλεσμα ενισχύει την υπόθεση της συνεργικής δράσης των δύο φαρμάκων. (Gilron I et al, 2005)

Η **τραμαδόλη** (tramadol) είναι ένα φάρμακο εγκεκριμένο για τη θεραπεία του μέτριου έως σοβαρού πόνου και η αναλγητική του δράση του αποδίδεται σε δύο μηχανισμούς: στη διέγερση των μ υποδοχέων οπιοειδών και στην αναστολή επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης. Απορροφάται εύκολα από το γαστρεντερικό σωλήνα, έχει καλή βιοδιαθεσιμότητα (70%) και παρουσιάζει περίπου το 1/5 της αποτελεσματικότητας της μορφίνης. Λόγω του μικρού κινδύνου για εθισμό, δεν είναι ελεγχόμενο φάρμακο. Διάφορες μελέτες έχουν επισημάνει την αποτελεσματικότητά του σε διάφορες κατηγορίες νευροπαθητικού πόνου, όπως η διαβητική νευροπάθεια. Η αποτελεσματικότητά του στη μεθερπητική νευραλγία, καθώς και η ασφάλειά του, σε συνεχή χορήγηση για έξι εβδομάδες, μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo, πολυκεντρική δοκιμή. Έλαβαν μέρος 127 άτομα, ηλικίας 18 έως 85 ετών, που υπέφεραν από μεθερπητική νευραλγία έντασης τουλάχιστον 40mm. Στη μία ομάδα δόθηκαν ταμπλέτες τραμαδόλης των 100mg με δυνατότητα σταδιακής αύξησης **ως τα 400mg** την ημέρα και η ομάδα ελέγχου έλαβε ταμπλέτες placebo. Η πρώτη ομάδα είχε μεγαλύτερη μείωση του πόνου ($P = 0,017$) και το **NNT** (για μείωση του πόνου πάνω από 50%) ήταν **4,7**. Η τραμαδόλη, χορηγούμενη για έξι συνεχόμενες εβδομάδες ήταν καλώς ανεκτή με κυριότερες παρενέργειες τη *ναυτία* και τη *δυσκοιλιότητα* (Boureau F et al, 2003).

Συμπέρασμα. Από τις παραπάνω καλά σχεδιασμένες μελέτες προκύπτει ότι τα ισχυρά οπιοειδή, οξυκωδώνη ελεγχόμενης απελευθέρωσης και μορφίνη μακράς δράσης προσφέρουν ικανοποιητική ανακούφιση στη μεθερπητική νευραλγία, συγκρίσιμη με αυτή των ΤΑΦ, και συστήνονται ως θεραπεία **πρώτης γραμμής** σε περιπτώσεις σοβαρής

νευραλγίας. Ο συνδυασμός οπιοειδών με γκαμπαπεντίνη φαίνεται να είναι επίσης αποτελεσματικός και να πλεονεκτεί έναντι της μονοθεραπείας με γκαμπαπεντίνη. Η τραμαδόλη, που προσφάτως κυκλοφόρησε και στην Ελλάδα, έχει πιο μέτρια αποτελέσματα. Χρειάζεται επαγρύπνηση για την αντιμετώπιση των παρενεργειών (κυρίως δυσκοιλιότητα και ναυτία). Η ασφάλεια σε μακρόχρονη χορήγηση δεν είναι καλά μελετημένη.

ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Η λιδοκαΐνη είναι ένα αντιαρρυθμικό τάξης IB, αλλά και τοπικό αναισθητικό και η δράση της βασίζεται στην αναστολή καναλιών νατρίου. Η αποτελεσματικότητά της στην ανακούφιση του πόνου, ιδιαίτερα του οξέος μετεγχειρητικού, είναι γνωστή εδώ και μερικές δεκαετίες, αλλά για αρκετό καιρό δεν θεωρούνταν χρήσιμο θεραπευτικό εργαλείο λόγω των παρενεργειών από το καρδιαγγειακό και το ΚΝΣ. Από τη δεκαετία του 1990, όμως, και μετά η κλινική χρήση της λιδοκαΐνης για την αντιμετώπιση του *ανθεκτικού νευροπαθητικού πόνου* έχει κερδίσει αρκετή προσοχή για δύο βασικούς λόγους. *Πρώτον*, έχει βρεθεί, σε εργαστηριακές ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, ότι η λιδοκαΐνη, μπλοκάροντας τα **κανάλια νατρίου**, εξουδετερώνει τις *αυτόματες και έκτοπες νευρωνικές εκφορτίσεις*, που παράγονται στη μεμβράνη των νευρικών κυττάρων μετά από τραυματισμό περιφερικών νεύρων και οι οποίες ενοχοποιούνται για τις κλινικές εκδηλώσεις του νευροπαθητικού πόνου. *Δεύτερον*, η δημιουργία σκευασμάτων για την από του στόματος χορήγηση τοπικών αναισθητικών, όπως η μεξιλετίνη, θα μπορούσε να κάνει δυνατή τη μακροχρόνια θεραπεία με αυτή την κατηγορία φαρμάκων, καθώς η ενδοφλέβια χορήγηση λιδοκαΐνης είναι δύσκολα εφαρμόσιμη στην πράξη. (ανασκόπηση των Mao J, Chen L, 2000)

Συστηματική χορήγηση (IV και per os)

Από αρκετές κλινικές μελέτες πάνω στη συστηματική χορήγηση λιδοκαΐνης (κυρίως IV αλλά και sc) σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο ποικίλης αιτιολογίας, τόσο κεντρικό, όσο και περιφερικό, βγήκαν τα παρακάτω συμπεράσματα: 1) Η *ενδοφλέβια χορήγηση λιδοκαΐνης* σε δόση **1,5-5mg/kg** σωματικού βάρους είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, της αλλοδυνίας και υπεραλγησίας. 2) Τα θεραπευτικά επίπεδα λιδοκαΐνης στο πλάσμα είναι 0,62-5μg/ml. 3) Είναι δυνατή η *υποδόρια χορήγηση* αρκεί να επιτυγχάνει ικανοποιητικά επίπεδα του φαρμάκου στο

πλάσμα. 4). Ο νευροπαθητικός πόνος περιφερικής αιτιολογίας ανταποκρίνεται καλύτερα στη λιδοκαΐνη από ότι ο νευροπαθητικός πόνος που οφείλεται σε βλάβη του ΚΝΣ. 5) Οι υψηλές δόσεις λιδοκαΐνης σχετίζονται με σοβαρές παρενέργειες, όπως έντονη ζάλη. (ανασκόπηση των Mao J και Chen L, 2000)

Η **μεξιλετίνη** είναι δομικό ανάλογο της λιδοκαΐνης με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα, όταν χορηγείται από το στόμα, και η μέγιστη δράση του φαρμάκου επιτυγχάνεται 1,5-4 ώρες μετά τη χορήγησή του. Κλινικές μελέτες για τη χρήση της σε νευροπαθητικό πόνο έδειξαν ότι είναι αποτελεσματική σε αρκετές περιπτώσεις, όπως στην επώδυνη διαβητική νευροπάθεια, όπου όχι μόνο αποδείχθηκε αρκετά αποτελεσματική στη δόση των 675mg την ημέρα, αλλά και ασφαλής, αφού στις κλινικές δοκιμές δεν καταγράφηκε καμία σοβαρή αρρυθμογόνος δράση. Έχουν παρατηρηθεί εντούτοις αρκετές παρενέργειες από το γαστρεντερικό και το ΚΝΣ, όπως ξηροστομία, κεφαλαλγία, ζάλη και υπνηλία. Η χρήση της αντενδείκνυται σε ασθενείς με 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό και σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Η χρήση της μεξιλετίνης είναι, λοιπόν, ελπιδοφόρα αλλά πρέπει να διενεργηθούν καλά σχεδιασμένες μελέτες σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία, να μελετηθεί η ασφάλεια σε μακροχρόνια χρήση και τέλος να καθοριστούν κάποια συγκεκριμένα κριτήρια σχετικά με τη δοκιμασία IV λιδοκαΐνης, ώστε να μπορεί αυτή να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικό της ανταπόκρισης στη μεξιλετίνη.

Τοπική διήθηση

Μια συνήθης πρακτική στην προσπάθεια αντιμετώπισης της μεθερπητικής νευραλγίας είναι η τοπική υποδόρια διήθηση της πάσχουσας περιοχής με **διάλυμα τοπικών αναισθητικών και κορτικοειδούς** με στόχο την απευαισθητοποίηση των αλγοϋποδοχέων.

Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη, μη ελεγχόμενη, όπου έλαβαν μέρος 3960 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία, διάρκειας από 2 μήνες έως 5 χρόνια, διερευνήθηκαν τα αποτελέσματα από την τοπική διήθηση με διάλυμα 2% ξυλοκαΐνη, 0,5% βουπιβακαΐνη, 4mg/ml δεξαμεθαζόνη. Μετά την πρώτη συνεδρία, οι ασθενείς επανέρχονταν σε 6 εβδομάδες και η διήθηση επαναλαμβάνονταν σε όσους δεν είχαν βελτίωση. Συνολικά, το 96% των ασθενών εμφάνισαν αισθητή βελτίωση με τη θεραπεία αυτή, ενώ το 4% που δεν ανταποκρίθηκαν ήταν κυρίως άτομα άνω των 60 χρονών ή έπασχαν από μεθερπητική νευραλγία παραπάνω από δύο χρόνια. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από λίγους ασθενείς ήταν εφίδρωση και ζάλη. (Bhargava et al, 1998)

Patch λιδοκαΐνης

Το αυτοκόλλητο (patch) λιδοκαΐνης (**Lidoderm**) εφαρμόζεται απευθείας πάνω στο δέρμα της πάσχουσας περιοχής, για 12 ώρες την ημέρα, και δρα τοπικά, αφού η συστηματική απορρόφηση του φαρμάκου είναι κλινικά ασήμαντη. Σκοπός είναι να καλυφθεί όλη η πάσχουσα περιοχή, γι' αυτό πολλές φορές χρειάζεται να τοποθετηθούν παραπάνω από ένα patch στο ίδιο άτομο. Φαίνεται ότι το patch λιδοκαΐνης ανακουφίζει από τον συνεχή πόνο και την αλλοδυνία μειώνοντας τις αυτόματες εκφορτίσεις στους αλγούποδοχείς του δέρματος που έχουν υποστεί βλάβη, μπλοκάροντας τα κανάλια νατρίου.

Σε δύο τυχαιοποιημένες, τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες (vehicle-controlled) φάνηκε να υπάρχει σαφώς μεγαλύτερη αποτελεσματικότητά του patch λιδοκαΐνης στην μεθερπητική νευραλγία, σε σχέση με το patch χωρίς ενεργό φάρμακο (vehicle patch). Στην *πρώτη μελέτη* (Rowbotham MC et al, 1996) 35 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία πέρασαν από 4 θεραπευτικές φάσεις: στις δύο εφαρμόστηκαν patch λιδοκαΐνης, σε μία ένα vehicle patch και σε άλλη μία δεν έγινε καμία παρέμβαση. Τα patch που περιείχαν λιδοκαΐνη μείωσαν σημαντικά την ένταση του πόνου και της αλλοδυνίας σε σύγκριση με τα vehicle patch και τη μη παρέμβαση. Η *δεύτερη μελέτη* (Galer b et al, 1999) αφορούσε 32 ασθενείς, οι οποίοι είχαν προηγουμένως χρησιμοποιήσει το patch λιδοκαΐνης σε τακτική βάση για τουλάχιστον ένα μήνα. Η μελέτη περιελάμβανε δύο περιόδους θεραπείας, μία με patch λιδοκαΐνης και μία με vehicle patch. Το 78% των ασθενών εξέφρασαν τελικά την προτίμησή τους για το patch λιδοκαΐνης, έναντι μόλις του 9,5% που προτίμησαν το placebo ($P < 0,001$). $NNT=2$. Και στις δύο μελέτες το αυτοκόλλητο ήταν καλώς ανεκτό και προκάλεσε μόνο ήπιας ή μέτριας βαρύτητας δερματικές αντιδράσεις (ερύθημα ή εξάνθημα).

Συμπέρασμα. Φαίνεται να υπάρχει σημαντικό όφελος από τη χρήση του patch λιδοκαΐνης. Τα πλεονεκτήματά του σε σχέση με άλλες θεραπευτικές μεθόδους, όπως η έλλειψη συστηματικών παρενεργειών και φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, ο απλός τρόπος χρήσης, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του πιθανώς και σε μακροχρόνια χρήση και η έλλειψη ανάγκης για σταδιακή τιτλοποίηση το καθιστούν **θεραπεία πρώτης γραμμής**, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, οι οποίοι είναι πιο επιρρεπείς σε παρενέργειες από τα συστηματικώς χορηγούμενα φάρμακα και οι οποίοι συμμορφώνονται δύσκολα, ιδίως όταν συνυπάρχουν και άλλα χρόνια νοσήματα και πολυφαρμακία.

ΚΑΨΑΪΣΙΝΗ

Η καψαΐσίνη είναι μια ουσία που προέρχεται από την καυτερή πιπεριά (chilli pepper), παρασκευάζεται σε μορφή κρέμας και εφαρμόζεται τοπικά στην πάσχουσα περιοχή. Προσδένεται στους αλγούποδοχείς του δέρματος και σε πρώτη φάση προκαλεί ευαισθητοποίηση των νευρώνων που γίνεται αντιληπτή ως τοπικό αίσθημα καύσου. Ύστερα από επανειλημμένες εφαρμογές, προκαλείται επίμονη απευαισθητοποίηση, η οποία αποδίδεται είτε σε εκφύλιση των αλγούποδοχέων του δέρματος ή σε εξάντληση των νευροπεπτιδίων που εμπλέκονται στον πόνο, όπως του πεπτιδίου P, και η οποία αναστρέφεται λίγες εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Χρησιμοποιείται στη διαβητική νευροπάθεια, στη μεθερπητική νευραλγία, στην οστεοαρθρίτιδα και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Η μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της καψαΐσινης στην μεθερπητική νευραλγία έγινε το 1993, από τους Watson CP et al, σε 143 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία, διάρκειας τουλάχιστον έξι μηνών. Οι ασθενείς μοιράστηκαν σε δύο ομάδες παρέμβασης: η μία ομάδα χρησιμοποίησε **κρέμα καψαΐσινης 0,075%** και η ομάδα ελέγχου μια κρέμα παρόμοιας υφής, που όμως δεν περιείχε καψαΐσίνη. Μετά από τέσσερις εβδομάδες θεραπείας, παρατηρήθηκε 21% μείωση της έντασης του πόνου στην ομάδα της καψαΐσινης και 6% στην ομάδα ελέγχου ($P < 0,05$). Μετά το τέλος της μελέτης, 77 ασθενείς συνέχισαν να χρησιμοποιούν την κρέμα καψαΐσινης και παρακολούθηθηκαν για *άλλα δύο χρόνια* προκειμένου να εκτιμηθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της κρέμας σε μακρόχρονη εφαρμογή. Το όφελος από τη χρήση της κρέμας διατηρήθηκε ή ενισχύθηκε στο 86% των ασθενών κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης θεραπείας, χωρίς να προκληθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μια μετα-ανάλυση έξι τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών για τη δράση της καψαΐσινης στο νευροπαθητικό πόνο (Mason L et al, 2004) οδήγησε στα παρακάτω συμπεράσματα: 1) Το σχετικό όφελος από τη χορήγηση καψαΐσινης 0,075%, τρεις με τέσσερις φορές την ημέρα, σε σύγκριση με placebo, είναι 1,4. 2) Το NNT, στις οκτώ εβδομάδες, για >50% μείωση του πόνου, είναι 5,7. 3) Στις τέσσερις εβδομάδες θεραπείας, το ποσοστό ασθενών με τουλάχιστον 50% μείωση του πόνου είναι 57% με την κρέμα καψαΐσινης 0,075% και 42% με την κρέμα placebo. Στις οκτώ εβδομάδες, τα ποσοστά είναι αντίστοιχα 60% και 42%. 4) Σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός ασθενών έχει τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες με την καψαΐσίνη σε σύγκριση με το placebo. Ένας στους τρεις

ασθενείς έχουν τοπικό αίσθημα καύσου και για κάθε δέκα ασθενείς που χρησιμοποιούν την καψαϊσίνη, ο ένας θα αποσυρθεί λόγω αυτής της παρενέργειας. 5) Η κρέμα καψαϊσίνης είναι πιο αποτελεσματική στη διαβητική νευροπάθεια από ότι στη μεθερπητική νευραλγία.

Συμπέρασμα. Η καψαϊσίνη είναι ανώτερη του placebo στην αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου και της μεθερπητικής νευραλγίας, αλλά η αποτελεσματικότητά της είναι μέτρια. Μπορεί, εντούτοις να χρησιμοποιηθεί **συμπληρωματικά** σε ασθενείς που μπορούν να ανεχθούν το κάψιμο ή και ως μονοθεραπεία σε μικρό αριθμό ασθενών με ανυπόφορο πόνο που δεν ανταποκρίνονται ή δεν ανέχονται άλλες θεραπείες.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ NMDA ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Οι υποδοχείς NMDA σχετίζονται με την ανάπτυξη αντοχής στα οπιοειδή, απευαισθητοποιώντας τους υποδοχείς οπιοειδών, καθώς επίσης και με μη αναστρέψιμες νευροτοξικές αλλαγές, όπως η απόπτωση, και με αλλαγές στα νευρικά κύτταρα που οδηγούν σε ανώμαλη αλγαισθησία, δηλαδή υπεραλγησία και αλλοδυνία. Η πιθανή αυτή εμπλοκή στους μηχανισμούς του νευροπαθητικού πόνου οδήγησε τους ερευνητές στη μελέτη της συμβολής των ανταγωνιστών των NMDA υποδοχέων στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου. Εκπρόσωποι αυτής της φαρμακευτικής κατηγορίας που έχουν δοκιμαστεί στη μεθερπητική νευραλγία είναι η κεταμίνη, η μεμαντίνη και η δεξτρομεθορφάνη.

Η **κεταμίνη** σε μικρές, μη ελεγχόμενες μελέτες έχει βρεθεί ότι μειώνει ικανοποιητικά τον πόνο και την υπεραλγησία σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία, χορηγούμενη ενδοφλεβίως, υποδόρια, από του στόματος και τοπικά, αν και οι παρενέργειες σε παρεντερική κυρίως χορήγηση είναι πιθανώς μη ανεκτές. Λείπουν, εντούτοις, μεγάλες καλά οργανωμένες μελέτες. Προοπτικές ελεγχόμενες μελέτες για τη μεμαντίνη και τη δεξτρομεθορφάνη έδειξαν ότι η δράση τους στην μεθερπητική νευραλγία δεν είναι ανώτερη του placebo. (Dubinsky RM et al, 2004)

ΝΕΥΡΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΙ

Συμπαθητικός αποκλεισμός

Οι συμπαθητικοί νευρικοί αποκλεισμοί με τοπικά αναισθητικά, παρότι αποτελεσματικοί στην οξεία ερπητική νευραλγία, δε φαίνεται να παρέχουν παρατεταμένη ανακούφιση σε επιμένουσα για αρκετούς μήνες ή χρόνια μεθερπητική νευραλγία. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα έχει περιορισμένο ρόλο στην παθογένεια του πόνου και της αλλοδυνίας στη μεθερπητική νευραλγία. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι σε ασθενείς, στους οποίους κυριαρχούν οι περιφερικοί μηχανισμοί (βλάβη των πρώτων αισθητικών νευρώνων), ο συμπαθητικός αποκλεισμός μπορεί να προσφέρει έστω κάποια προσωρινή ανακούφιση, σε αντίθεση με τους ασθενείς στους οποίους κυριαρχούν οι κεντρικοί μηχανισμοί.

Οι Colding et al σε δύο δημοσιεύσεις (1969, 1973) σχετικά με την εφαρμογή συμπαθητικών νευρικών αποκλεισμών σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία, ανέφεραν ότι περίπου το 40-50% των ασθενών είχαν πλήρη ή σημαντική ανακούφιση μετά το τέλος των θεραπειών, αλλά το μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπιάζε μέσα στο επόμενο εξάμηνο. Οι Milligan NS και Nash TP (1985), από μία μη ελεγχόμενη μελέτη 77 ασθενών με μεθερπητική νευραλγία, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε συμπαθητικό αποκλεισμό του αστεροειδούς γαγγλίου, διαπίστωσαν ότι η επεμβατική αυτή τεχνική είχε *καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με διάρκεια πόνου λιγότερο από ένα χρόνο*. Γενικά, έχει προταθεί η χρήση των συμπαθητικών αποκλεισμών να περιορίζεται σε ειδικές περιπτώσεις, όπου έστω και η βραχυπρόθεσμη ανακούφιση αποτελεί σημαντικό θεραπευτικό στόχο. (ανασκόπηση των Wu CL et al, 2000)

Ενδοραχιαίος και Επισκληρίδιος αποκλεισμός

Η επεμβατική μέθοδος της ενδοραχιαίας (intrathecal) έγχυσης διαλύματος κορτικοειδούς και τοπικού αναισθητικού έχει μελετηθεί σε ασθενείς με *σοβαρή, ανθεκτική* σε άλλες μορφές θεραπείας, μεθερπητική νευραλγία. Στηριζόμενοι στην υπόθεση ότι μια αντιφλεγμονώδης θεραπεία μπορεί να περιορίσει την πρόοδο της νόσου, αφού υπάρχουν ενδείξεις ότι η μεθερπητική νευραλγία έχει φλεγμονώδη στοιχεία (υψηλές συγκεντρώσεις IL-8 στο ΕΝΥ ασθενών με επίμονη μεθερπητική νευραλγία, παρουσία έντονης φλεγμονής γύρω από το νωτιαίο μυελό σε νεκροτομικό υλικό τέτοιων ασθενών), οι Kotani et al το 2000 δημοσίευσαν μια μεγάλη τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη 277 ασθενών με

ανθεκτική μεθερπητική νευραλγία, διάρκειας τουλάχιστον ενός έτους, όπου συνέκριναν την **ενδοραχιαία έγχυση διαλύματος λιδοκαΐνης και μεθυλπρεδνιζολόνης με placebo**. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: 1) την ομάδα ελέγχου στην οποία δεν έγινε καμία παρέμβαση, 2) την ομάδα της ενδοραχιαίας έγχυσης 3ml διαλύματος λιδοκαΐνης 3%, μία φορά την εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες και 3) την ομάδα της ενδοραχιαίας έγχυσης μικτού διαλύματος 3ml λιδοκαΐνης 3% και 60 mg μεθυλπρεδνιζολόνης, με το ίδιο πρόγραμμα Η ένεση γινόταν στο O2-O3 μεσοσπονδύλιο διάστημα ανεξάρτητα από τον εντοπισμό της βλάβης. Μετά την ολοκλήρωση διετούς παρακολούθησης φάνηκε ότι το 90% περίπου των ασθενών της ομάδας του μικτού διαλύματος είχαν καλή έως εξαιρετική (>50%) σφαιρική ανακούφιση ($P < 0,001$ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου) και >70% μείωση της βαρύτητας του καυστικού και διαξιφιστικού πόνου και της αλλοδυνίας σε όλες τις επανεξετάσεις, χωρίς να αναφερθούν ανεπιθύμητες ενέργειες ή υποτροπές (**NNT=1,13**). Στην ομάδα του απλού διαλύματος λιδοκαΐνης, μόνο το 15% των ασθενών είχαν >50% βελτίωση στο τέλος της θεραπείας ($P=0,03$ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου) και περισσότεροι από τους μισούς από αυτούς υποτροπίασαν στη διάρκεια της παρακολούθησης. Στην ομάδα ελέγχου, λιγότερο από το 5% των ασθενών είχαν βελτίωση της κλινικής τους εικόνας μέχρι το τέλος της παρακολούθησης. Η συγκέντρωση της IL-8 στο ENY μειώθηκε κατά 50% στην τρίτη ομάδα, ενώ στις άλλες ομάδες δε μεταβλήθηκε. Πιθανώς, λοιπόν, η αντιφλεγμονώδης δράση της μεθυλπρεδνιζολόνης να συντελεί στο καλό αναλγητικό αποτέλεσμα της μεθόδου.

Σε μια μικρότερη μελέτη 25 ασθενών με ανθεκτική μεθερπητική νευραλγία διάρκειας πάνω από ένα έτος, συγκρίθηκε η **ενδοραχιαία** με την **επισκληρίδια χορήγηση 60 μεθυλπρεδνιζολόνης**. Οι εγχύσεις έγιναν τέσσερις συνολικά φορές με μεσοδιάστημα μιας εβδομάδας. Η βελτίωση του συνεχούς και παροξυσμικού πόνου και της αλλοδυνίας ήταν αισθητά μεγαλύτερη στην ομάδα τη ενδοραχιαίας χορήγησης ($P < 0,001$). (Kikuchi A et al, 1999)

Συμπερασματικά, η **ενδοραχιαία έγχυση μικτού διαλύματος τοπικού αναισθητικού και μεθυλπρεδνιζολόνης** αποτελεί μια καλή εναλλακτική θεραπευτική λύση σε ασθενείς με βαριά νευραλγία που δεν απαντά σε άλλες λιγότερο επεμβατικές μεθόδους. Ο κίνδυνος *αραχνοειδίτιδας* και *μηνιγγίτιδας* φάνηκε από την μεγάλη μελέτη να είναι πολύ μικρός, αλλά σίγουρα αποτελεί θέμα προβληματισμού για τους θεραπευτές. Η χορήγηση ίδιας ποσότητας μεθυλπρεδνιζολόνης στον επισκληρίδιο χώρο δεν φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματική.

ΝΕΥΡΟΔΙΕΓΕΡΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Διαδερμική Ηλεκτρική Νευρική Διέγερση (TENS)

Η συσκευή του TENS χορηγεί, μέσω ηλεκτροδίων που τοποθετούνται πάνω στο επώδυνο δερμοτόμιο, ηλεκτρικό ρεύμα χαμηλής τάσης, το οποίο παρεμβαίνει στη μετάδοση των μηνυμάτων του πόνου από το νωτιαίο μυελό στην ανιούσα νωτιαίοθαλαμική οδό, κλείνοντας την πύλη του πόνου (Εικόνα 8). Έχει μέτρια αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο και, καθώς δεν έχει ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να το χειριστεί και ο ίδιος ο ασθενής στο σπίτι, μπορεί να αποδειχθεί ένα χρήσιμο, **συμπληρωματικό** θεραπευτικό εργαλείο σε ηλικιωμένους ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία. Ενίοτε, το TENS μπορεί να επιδεινώσει την υπεραισθησία. (Kanazi et al, 2000)

Ηλεκτρική Διέγερση Νωτιαίου Μυελού (SPINAL CORD STIMULATION)

Η ηλεκτρική διέγερση του νωτιαίου μυελού (SCS) είναι μια *νευροτροποποιητική* επεμβατική τεχνική η οποία συστήνεται σε σοβαρές και **ανθεκτικές περιπτώσεις νευροπαθητικού πόνου** και πραγματοποιείται με εμφύτευση ηλεκτροδίων στο οπίσθιο τμήμα του νωτιαίου μυελού. Υπάρχει η υπόθεση ότι ενεργοποιεί νωτιαίους και υπερνωτιαίους ενδογενείς αναλγητικούς μηχανισμούς και ότι μπορεί να αποκαταστήσει τη διαταραγμένη ισορροπία μεταξύ διεγερτικών και ανασταλτικών μηχανισμών στους ευαίσθητοποιημένους αισθητικούς νευρώνες του οπισθίου κέρατος, με την προϋπόθεση ότι η μεθερπητική νευραλγία δεν έχει οδηγήσει σε νευρωνικό θάνατο ή πλήρη αποδιαφοροποίηση των νευρώνων αυτών. Έχει πράγματι παρατηρηθεί καλύτερη ανταπόκριση σε ασθενείς με ανατομικά ανέπαφες νευρικές οδούς και ελάχιστες αισθητικές απώλειες.

Η συσκευή της SCS αποτελείται από τρία μέρη: ένα *ηλεκτρόδιο* (lead) που τοποθετείται στον επισκληρίδιο χώρο και χορηγεί ηλεκτρικό ρεύμα στο νωτιαίο μυελό, μια μικρή *γεννήτρια* (power source/electrical pulse generator) που παράγει το ρεύμα και εμφυτεύεται στο υποδόριο του θωρακικού ή κοιλιακού τοιχώματος. και ένα *καλώδιο* (extension) που συνδέει τα δύο μέρη (Εικόνα 9). Η εφαρμογή της μεθόδου γίνεται συνήθως σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο γίνεται εισαγωγή του ηλεκτροδίου στον επισκληρίδιο χώρο, διαδερμικά και υπό τοπική αναισθησία για να υπάρχει λεκτική επικοινωνία με τον ασθενή, και ακολουθεί δοκιμαστική περίοδος ηλεκτρικής διέγερσης που κρατά 5-7 μέρες. Εφόσον υπάρξει σαφής κλινική βελτίωση με πρόκληση παραισθησίας που να καλύπτει την

επώδυνη περιοχή, ακολουθεί σε δεύτερη φάση η μόνιμη εμφύτευση της συσκευής. Μια πιθανή επιπλοκή είναι η λοίμωξη που συμβαίνει συχνότερα στο υποδόριο κανάλι παρά στον επισκληρίδιο χώρο και απαιτεί την αφαίρεση της συσκευής.

Η αποτελεσματικότητα της SCS στην ερπητική νευραλγία έχει μελετηθεί σε μία προοπτική, μη ελεγχόμενη μελέτη 28 ασθενών με ανθεκτική στη φαρμακοθεραπεία και αυξανόμενης έντασης μεθερπητική νευραλγία, διάρκειας πάνω από ενός έτους, και 4 ασθενών με βαριά οξεία ή υποξεία ερπητική νευραλγία. Οι ασθενείς είχαν πόνο και αλλοδυνία, αλλά διατηρημένη αισθητικότητα. Οι 23 ασθενείς με τη μεθερπητική νευραλγία (82%) είχαν μακροπρόθεσμα άριστα αποτελέσματα με σχεδόν πλήρη ανακούφιση, οφειλόμενη στη συνεχή διέγερση με υψηλές συχνότητες και μέτρια ένταση, τόσο αισθητικών όσο και συμπαθητικών οδών. Η αναλγησία διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης (μέσης διάρκειας 29 μήνες). Επιπλέον, η εφαρμογή της μεθόδου οδήγησε σε βελτίωση ψυχοκοινωνικών παραμέτρων και σε μειωμένη κατανάλωση αναλγητικών φαρμάκων. Η συσχέτιση της αναλγησίας με την SCS επιβεβαιωνόταν με τακτικές δοκιμασίες απενεργοποίησης της συσκευής. Οι 15 από τους 23 συνέχισαν τη θεραπεία και μετά το τέλος της παρακολούθησης, ενώ οι 8 διέκοψαν, μετά από αρκετούς μήνες χρήσης, λόγω εξάλειψης του πόνου είτε λόγω αυτόματης υποστροφής ή λόγω πιθανής θεραπευτικής δράσης της μεθόδου. Οι ασθενείς με οξεία ερπητική νευραλγία ανέφεραν άμεση ανακούφιση και χρησιμοποίησαν τη μέθοδο για περίπου 2,5 μήνες. (Henning Harke et al, 2002).

ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Οι ψυχολογικές θεραπείες παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση όλων των συνδρόμων χρόνιου πόνου, συμπληρώνοντας τις φαρμακευτικές και επεμβατικές θεραπείες. Η *γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία*, η *βιοανάδραση* (biofeedback), οι *τεχνικές χαλάρωσης* και η *ύπνωση*, αν και δεν έχουν μελετηθεί ειδικά στη μεθερπητική νευραλγία, εντούτοις, έχουν αποδειχθεί ωφέλιμες σε πολλές καταστάσεις χρόνιου πόνου συμπεριλαμβανομένου του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου. Η αναθεώρηση των αντιλήψεων για τον πόνο και τη λειτουργικότητα, η εκμάθηση τεχνικών χαλάρωσης και η μείωση των επιπέδων άγχους και κατάθλιξης βοηθούν τον ασθενή να χειριστεί καλύτερα την εμπειρία του χρόνιου πόνου. (Kanazi et al, 2000)

ΒΕΛΟΝΙΣΜΟΣ

Τα συμπεράσματα από διάφορες μικρές μελέτες για την αποτελεσματικότητα του βελονισμού στη μεθερπητική νευραλγία δεν είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Όπως από μία μικρή τυχαιοποιημένη, τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη 62 ασθενών με μεθερπητική νευραλγία που υποβλήθηκαν σε 8 εβδομαδιαίες συνεδρίες βελονισμού. Στην ομάδα ελέγχου εφαρμόστηκε TENS ως εικονική θεραπεία. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο αναλγητικό αποτέλεσμα μεταξύ των δύο ομάδων κατά τη διάρκεια ή μετά το τέλος της θεραπείας. Επτά ασθενείς από την ομάδα ελέγχου και επτά ασθενείς από την ομάδα βελονισμού είχαν σημαντική βελτίωση στο τέλος των θεραπειών. (Lewith G et al, 1983). Πιθανώς, ο βελονισμός να είναι χρήσιμος ως **συμπληρωματική** θεραπεία σε ορισμένους ασθενείς.

Τα δεδομένα είναι διαφορετικά στην περίπτωση του έρπητα ζωστήρα και της οξείας ερπητικής νευραλγίας. Φαίνεται, από προοπτικές μη ελεγχόμενες μελέτες (case series), ότι η άμεση έναρξη βελονισμού σε ασθενείς με οξύ έρπητα ζωστήρα έχει πολύ καλά αποτελέσματα στην ανακούφιση του πόνου και πιθανώς μειώνει την επίπτωση του χρόνιου πόνου. (Boaler J, 1996)

ΤΟ ΕΜΒΟΛΙΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΕΡΠΗΤΑ ΖΩΣΤΗΡΑ ΚΑΙ ΤΗΣ ΜΕΘΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

Οι Oxman M et al δημοσίευσαν το 2005 τα αποτελέσματα μιας μεγάλης τυχαιοποιημένης, διπλή-τυφλής, ελεγχόμενης μελέτης η οποία ερευνά την αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά του έρπητα ζωστήρα, του **live attenuated Oka/Merck VZV vaccine (zoster vaccine)** στη μείωση της επίπτωσης, της βαρύτητας ή και των δύο, τόσο του έρπητα ζωστήρα όσο και της μεθερπητικής νευραλγίας σε ηλικιωμένους ενήλικες, μέσω ενίσχυσης της κυτταρικής τους ανοσίας. Έλαβαν μέρος **38.546** ενήλικες ηλικίας *60 χρονών και άνω*, ανοσοεπαρκείς και με ιστορικό ανεμευλογιάς. Μοιράστηκαν σε δύο ομάδες: η μία έλαβε μια υποδόρια ένεση του εμβολίου και η δεύτερη μια ένεση με διάλυμα placebo. Παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο 3,12 έτη για την εμφάνιση έρπητα ζωστήρα και παραπάνω από το 95% των ατόμων ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Τα άτομα εκπαιδεύτηκαν ώστε να αναγνωρίζουν τα συμπτώματα του έρπητα ζωστήρα και όσοι χαρακτηρίζονταν, βάσει κλινικών κριτηρίων, ως ύποπτες περιπτώσεις έρπητα ζωστήρα, ελάμβαναν την ενδεδειγμένη θεραπεία με famciclovir και αναλγητικά και συμπλήρωναν ένα ερωτηματολόγιο (το Zoster Brief Pain Inventory), ειδικά σχεδιασμένο

να μετρά τον πόνο και τη δυσφορία από τη νόσο και την επίδρασή της στην ποιότητα ζωής, τις καθημερινές δραστηριότητες και τη γενική κατάσταση υγείας. Εν συνεχεία, γινόταν η επιβεβαίωση των πραγματικών περιστατικών έρπητα ζωστήρα με εργαστηριακές μεθόδους (δοκιμασία ανίχνευσης του ιϊκού DNA με PCR).

Καταγράφηκαν συνολικά 957 περιστατικά έρπητα ζωστήρα (315 στους εμβολιασμένους και 642 στην ομάδα ελέγχου) και 107 περιστατικά μεθερπητικής νευραλγίας –εδώ οριζόμενης ως πόνος που επιμένει πάνω από 90 ημέρες από την εμφάνιση του εξανθήματος και ο οποίος έχει ένταση από 3 και πάνω σε μια κλίμακα από 0 έως 10- (27 στην ομάδα του εμβολίου και 80 στην ομάδα ελέγχου). Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων οδήγησε στα εξής συμπεράσματα:

1) Η χρήση του εμβολίου μείωσε την *επίπτωση του έρπητα ζωστήρα κατά 51,3%*, τη *βαρύτητα της νόσησης από έρπητα ζωστήρα*, όπως αυτή προσδιορίστηκε με βάση το ερωτηματολόγιο, κατά **61%**, ($P < 0,001$ σε σχέση με το placebo) και την *επίπτωση της μεθερπητικής νευραλγίας κατά 66,5%* ($P < 0,001$).

2) Σε άτομα άνω των 70 ετών η αποτελεσματικότητα του εμβολίου είναι μικρότερη, σε σχέση με μικρότερες ηλικίες, όσον αφορά την πρόληψη της νόσησης από έρπητα ζωστήρα, αλλά μεγαλύτερη όσον αφορά την μείωση της βαρύτητας της νόσου.

Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές παρενέργειες από τη χρήση του εμβολίου, καθώς τα ποσοστά σοβαρών συστηματικών παρενεργειών, νοσηλειών και θανάτων ήταν χαμηλά και παρόμοια και στις δύο ομάδες. Τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως *ερύθημα*, *πόνος*, *ευαισθησία* και *οίδημα* παρατηρήθηκαν συχνότερα στην ομάδα του εμβολίου, αλλά γενικά ήταν ήπιες. Μέσα στις πρώτες 42 ημέρες από τον εμβολιασμό εκδηλώθηκαν 7 περιστατικά έρπητα ζωστήρα στην ομάδα του εμβολίου, στα οποία δεν ανιχνεύθηκε το ιϊκό DNA του εμβολίου, και 24 στην ομάδα ελέγχου, πράγμα που σημαίνει ότι το εμβόλιο δεν προκαλεί τη νόσο.

Συμπέρασμα. Φαίνεται ότι το εμβόλιο live attenuated Oka/Merck VZV vaccine (zoster vaccine) είναι αποτελεσματικό στην πρόληψη τόσο του έρπητα ζωστήρα, όσο και της μεθερπητικής νευραλγίας, καθώς και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής κατά τη διάρκεια της νόσησης. Η εφαρμογή του στο γενικό πληθυσμό, ίσως αποτελέσει μια λύση στο δύσκολο αντιμετωπίσιμο πρόβλημα της μεθερπητικής νευραλγίας. Σημειώνεται ότι για το **Varivax**, το εμβόλιο που έχει εγκριθεί για την πρόληψη της ανεμευλογιάς στα παιδιά, δεν υπάρχουν δεδομένα που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά του στην προστασία των ηλικιωμένων από τον έρπητα ζωστήρα και τη μεθερπητική νευραλγία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Η θεραπεία του έρπητα ζωστήρα με τα νουκλεοσιδικά ανάλογα ακυκλοβίρη, βαλακυκλοβίρη, φαμκυκλοβίρη ή μπριβουντίνη επιταχύνει την επούλωση του ερπητικού εξανθήματος, μειώνει την ένταση του πόνου και πιθανώς προλαμβάνει την ανάπτυξη μεθερπητικής νευραλγίας, γι' αυτό συστήνεται η έγκαιρη χορήγησή τους, μέσα στις πρώτες 72 ώρες από την εμφάνιση του εξανθήματος, σε όλους τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών (ασθενείς ηλικίας άνω των πενήντα ετών, ασθενείς κάτω των πενήντα με εκτεταμένο εξάνθημα ή μέτριο προς έντονο πόνο, ασθενείς με οφθαλμικό έρπητα ζωστήρα). Η λήψη των κορτικοειδών πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης από το στόμα, συμπληρωματικά στην αντι-ϊική αγωγή, επιταχύνει το ρυθμό επούλωσης των βλαβών, μειώνει την ένταση της οξείας ερπητικής νευραλγίας σε ηλικιωμένους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νόσο, αλλά δεν έχει επίδραση στην επίπτωση της μεθερπητικής νευραλγίας. Ενδείκνυται, επίσης η χορήγηση των κοινών αναλγητικών φαρμάκων (ΜΣΑΦ, παρακεταμόλη), των οπιοειδών, των αντιεπιληπτικών (γκαμπαπεντίνης ή πρεγκαμπαλίνης) ή των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών για την ανακούφιση του πόνου, χωρίς όμως να υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των παραπάνω στη μείωση του οξέος πόνου και την πρόληψη της μεθερπητικής νευραλγίας. Η διενέργεια νευρικών αποκλεισμών (περιφερικών νεύρων, συμπαθητικοί, επισκληρίδιοι), κατά την οξεία φάση του έρπητα ζωστήρα, είναι μια συνήθης πρακτική στα ιατρεία πόνου, που έχει πολύ καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της ερπητικής νευραλγίας. Η δράση τους στην πρόληψη του χρόνιου πόνου είναι αμφιλεγόμενη.

Στις περιπτώσεις εγκατεστημένης μεθερπητικής νευραλγίας υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η λήψη τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, αντιεπιληπτικών (γκαμπαπεντίνη ή πρεγκαμπαλίνη), οπιοειδών (τραμαδόλη, οξυκωδόνη, μορφίνη) και η χρήση του αυτοκόλλητου λιδοκαΐνης 5% ή της κρέμας καψαΐσίνης δρουν ανακουφιστικά σε μεγάλο ποσοστό ασθενών. Οι νευρικοί αποκλεισμοί φαίνεται να έχουν καλά αποτελέσματα, κυρίως σε ασθενείς με πόνο διάρκειας μικρότερης του ενός έτους. Επεμβατικές νευροδιεγερτικές τεχνικές, όπως η ηλεκτρική διέγερση του νωτιαίου μυελού και η διέγερση του θαλάμου αποτελούν λύσεις τελευταίας επιλογής. Η ψυχολογική υποστήριξη, τέλος, αποτελεί σημαντικό κομμάτι της θεραπείας των ασθενών με χρόνια πόνο.

ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ

ΣΕ ΙΑΤΡΕΙΟ ΠΟΝΟΥ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ ΣΕ ΙΑΤΡΕΙΟ ΠΟΝΟΥ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο νευροπαθητικός πόνος που προκαλείται εξαιτίας της νευρικής βλάβης που επιφέρει η αναζωπύρωση του ιού του έρπητα ζωστήρα είναι ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα που διαταράσσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και προβληματίζει τους επαγγελματίες υγείας, καθώς δεν υπάρχει θεραπεία που να είναι πλήρως αποτελεσματική σε όλους τους ασθενείς. Μεγάλο μέρος των περιπτώσεων έρπητα ζωστήρα και οξείας ερπητικής νευραλγίας αντιμετωπίζονται σε πρωτοβάθμιο επίπεδο με χορήγηση αντι-ιικών φαρμάκων και αναλγητικών. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις ασθενών που βιώνουν πολύ σοβαρό πόνο κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης του έρπητα ζωστήρα, ο οποίος αντιμετωπίζεται ανεπαρκώς ή και καθόλου με τα συνήθη αναλγητικά φάρμακα ή ακόμα και με τα φάρμακα που δίνονται σε σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου (αντιεπιληπτικά, αντικαταθλιπτικά, λιδοκαΐνη), καθώς και περιπτώσεις ηλικιωμένων ασθενών που υποφέρουν από μεθερπητική νευραλγία. Πολλοί, λοιπόν, από τους ασθενείς με πολύ σοβαρό πόνο από έρπητα ζωστήρα ή μεθερπητική νευραλγία αναγκάζονται να καταφύγουν σε οργανωμένα ιατρεία πόνου αναζητώντας ανακούφιση. Κάποιες φορές, οι ασθενείς κατευθύνονται από τους γιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας στα ιατρεία πόνου, από την αρχή κιόλας της νόσησης με έρπητα ζωστήρα, προκειμένου να αντιμετωπιστεί καλύτερα ο πόνος και να προληφθεί η εξέλιξη της οξείας ερπητικής νευραλγίας σε μεθερπητική, σε όσους έχουν προδιάθεση για την επιλοκή αυτή (προχωρημένη ηλικία, εμφάνιση πρόδρομων συμπτωμάτων, βαριά κλινική εικόνα με έντονο πόνο και εκτεταμένο εξάνθημα).

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να περιγράψει τους τρόπους αντιμετώπισης της οξείας ερπητικής νευραλγίας και της μεθερπητικής νευραλγίας σε ένα οργανωμένο ιατρείο πόνου, ενός μεγάλου γενικού νοσοκομείου, και να καταγράψει το βαθμό αποτελεσματικότητας των εφαρμοζόμενων θεραπειών, φαρμακευτικών και επεμβατικών.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη έγινε στο Ιατρείο Πόνου του «Ιπποκράτειου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών» και είναι αναδρομική. Αναζητήθηκαν, από τα αρχεία ασθενών του ιατρείου, οι ιατρικοί φάκελοι όλων των ασθενών που προσήλθαν με οξεία, υποξεία ή μεθερπητική νευραλγία μέσα στο **2007**. Καταγράφηκαν τα στοιχεία που αφορούσαν:

- ◆ το **φύλο** και την **ηλικία** των ασθενών,
- ◆ τη χρονική **διάρκεια** του πόνου. Με βάση τις οδηγίες του Διεθνούς Φόρουμ για την Αντιμετώπιση του Έρπητα (*International Herpes Management Forum- IHMF*), η ερπητική νευραλγία διακρίθηκε σε οξεία, υποξεία και μεθερπητική. [το *IHMF* έχει ορίσει ως οξεία ερπητική νευραλγία τον πόνο που διαρκεί έως 30 ημέρες από την έναρξη των πρόδρομων συμπτωμάτων, ως υποξεία ερπητική νευραλγία τον πόνο από 30 ημέρες έως τέσσερις μήνες από την εμφάνιση των πρόδρομων συμπτωμάτων και ως μεθερπητική νευραλγία τον πόνο που παραμένει μετά τους τέσσερις μήνες.]
- ◆ την **εντόπιση** του εξανθήματος και της επώδυνης περιοχής, (προσβεβλημένα δερμοτόμια)
- ◆ τους **χαρακτήρες** του νευροπαθητικού πόνου (συμπτωματολογία, διαταραχές αισθητικότητας)
- ◆ την **ένταση** του πόνου στην αριθμητική κλίμακα από το 0 έως το 10 (όπου 0=καθόλου πόνος και 10=ο πιο δυνατός πόνος που μπορεί ο ασθενής να φανταστεί)
- ◆ την **προηγηθείσα θεραπεία** (αντι-ική αγωγή, λήψη αναλγητικών φαρμάκων)
- ◆ τη **φαρμακευτική αγωγή** που συνταγογραφήθηκε στο ιατρείο πόνου
- ◆ τις **επεμβατικές τεχνικές** που εφαρμόστηκαν
- ◆ το **ποσοστό βελτίωσης** (ποσοστό μείωσης της έντασης του πόνου) μετά την ολοκλήρωση της τιτλοποίησης των φαρμάκων ή το τέλος των επεμβατικών θεραπειών.

Η λήψη των στοιχείων από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών ελήφθησαν κατόπιν άδειας του επιστημονικού συμβουλίου του νοσοκομείου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια του έτους 2007 προσήλθαν στο Ιατρείο Πόνου του Ιπποκρατείου **44** άτομα παραπονούμενα για πόνο που οφειλόταν σε έρπητα ζωστήρα.

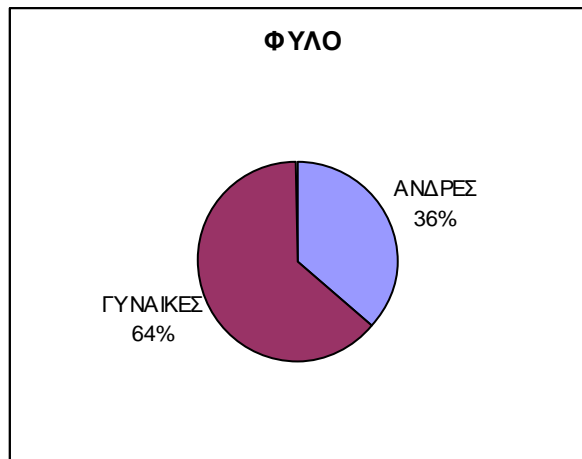
1) ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

α) Φύλο

Τα δύο τρίτα περίπου των ατόμων που προσήλθαν με ερπητική νευραλγία ήταν γυναίκες (16 άνδρες και 28 γυναίκες). (Πίνακας 3, Γράφημα 1)

Πίνακας 3: Κατανομή φύλου

ΦΥΛΟ	
<i>Άνδρες</i>	16 (36%)
<i>Γυναίκες</i>	28 (64%)
<i>Σύνολο</i>	44 (100%)



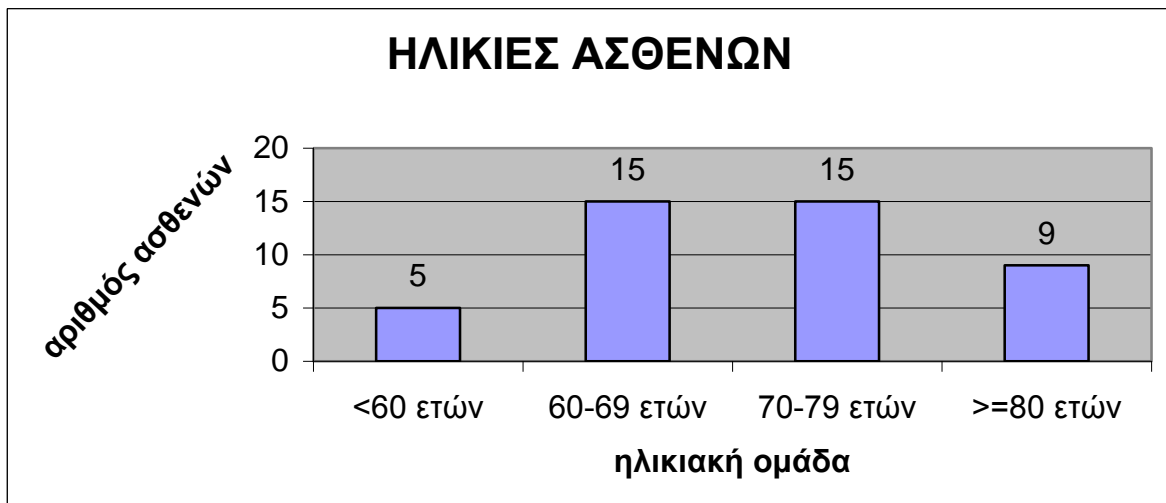
Γράφημα 1: Κατανομή φύλου

β) Ηλικία

Το εύρος των ηλικιών ήταν από 35 έως 90 έτη, με **μέση ηλικία τα 71 έτη**. Μόνο 5 ασθενείς (11,4%) ήταν κάτω από 60 χρονών, ενώ το 70% περίπου των ασθενών ανήκε στην ηλικιακή ομάδα των 60 έως 79 ετών. (Πίνακας 4, Γράφημα 2)

Πίνακας 4: Ηλικίες ασθενών

ΗΛΙΚΙΕΣ	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %
<60 ετών	5	11,4%
60-69 ετών	15	34,1%
70-79 ετών	15	34,1%
>=80 ετών	9	20,5%



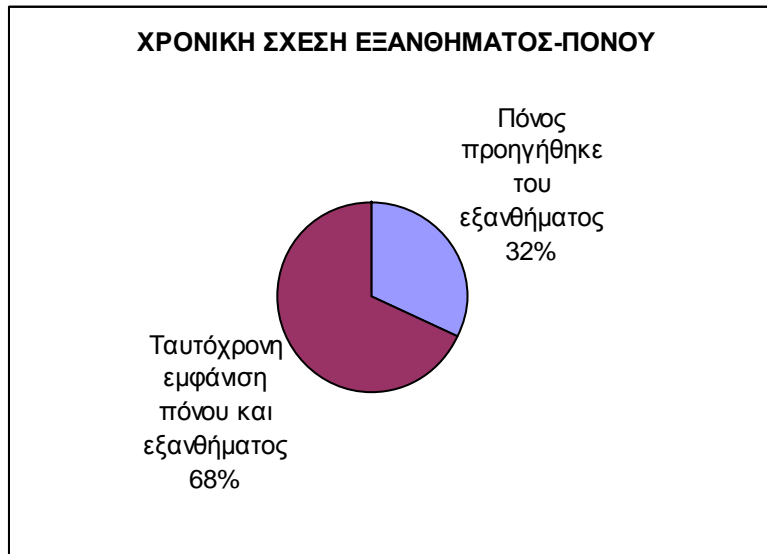
Γράφημα 2: Ηλικίες ασθενών

Καταγράφηκαν 4 περιπτώσεις ασθενών που έπασχαν από Σακχαρώδη Διαβήτη, μία περίπτωση ασθενούς με Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια και μαστεκτομή προ δεκαετίας, μία περίπτωση ασθενούς με κολεκτομή και μία περίπτωση ασθενούς με μαστεκτομή προ δετίας και σχετικά πρόσφατη ακτινοθεραπεία.

2) ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ

α) Πρόδρομα συμπτώματα

Το ένα τρίτο περίπου των ασθενών (32%) ανέφεραν ότι είχαν πόνο στην περιοχή των προσβεβλημένων δερμοτομιών πριν την εμφάνιση του ερπητικού εξανθήματος (**πρόδρομα συμπτώματα ή προερπητική νευραλγία**). Στους 30 ασθενείς (68%) ο πόνος εμφανίστηκε ταυτόχρονα με το εξάνθημα. (Γράφημα 3)



Γράφημα 3: Συχνότητα πρόδρομων συμπτωμάτων

β) Συμπτώματα-Διαταραχές αισθητικότητας

Ο πόνος αναφερόταν ως συνεχής ή διακοπτόμενος και περιγραφόταν με διάφορους τρόπους (κάψιμο, σφίξιμο, κνησμός, μαχαιριά, ηλεκτρικό ρεύμα, μούδιασμα). Αρκετοί ασθενείς παραπονούνταν για εξάρσεις του πόνου μέσα στη μέρα και ορισμένοι για αφύπνιση κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου εξαιτίας του πόνου.

Σε 32 ασθενείς (73%) διαπιστώθηκαν κατά τη νευρολογική εξέταση διαταραχές αισθητικότητας (αλλοδυνία, υπεραλγησία ως επί το πλείστον, αλλά και σε ορισμένες περιπτώσεις υπαισθησία και διαταραχές αντίληψης θερμού ψυχρού).

γ) Ένταση

Όλοι οι ασθενείς κατά την πρώτη επίσκεψή τους στο ιατρείο ανέφεραν ότι ο πόνος που βίωναν είχε ένταση τουλάχιστον 5 (στην αριθμητική κλίμακα 0-10). Οι 26 ασθενείς (60%) ανέφεραν πόνο έντασης τουλάχιστον 8 είτε σε συνεχή βάση ή κατά τη διάρκεια των εξάρσεων. Η **μέση ένταση** του πόνου κατά τη διάρκεια της μέρας υπολογίστηκε στο 7,7.

δ) Διάρκεια

Η **διάρκεια** της ερπητικής νευραλγίας (μέχρι την πρώτη επίσκεψη στο ιατρείο πόνου) κυμαινόταν από λίγες ημέρες έως αρκετά χρόνια. Η μέση διάρκεια ερπητικής νευραλγίας ήταν 43 εβδομάδες. Με οξεία ερπητική νευραλγία προσήλθαν 26 άτομα (59%), με υποξεία ερπητική νευραλγία 5 άτομα (11%) και με μεθερπητική νευραλγία 13 άτομα (30%). (Πίνακας 5, Γράφημα 4). Οι 2 από τους 13 ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία, είχαν χρόνιο πρόβλημα (9 και 15 χρόνια μεθερπητικής νευραλγίας). Η μέση διάρκεια της μεθερπητικής νευραλγίας ήταν 32,3 μήνες και η μέση ηλικία των ασθενών με μεθερπητική νευραλγία ήταν τα 78 έτη.

Πίνακας 5: Διάρκεια ερπητικής νευραλγίας

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΡΠΗΤΙΚΗΣ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό
Έως και 30 ημέρες (οξεία)	26	59%
Από έναν έως 4 μήνες (υποξεία)	5	11%
Από 4 μήνες και πάνω (μεθερπητική)	13	30%



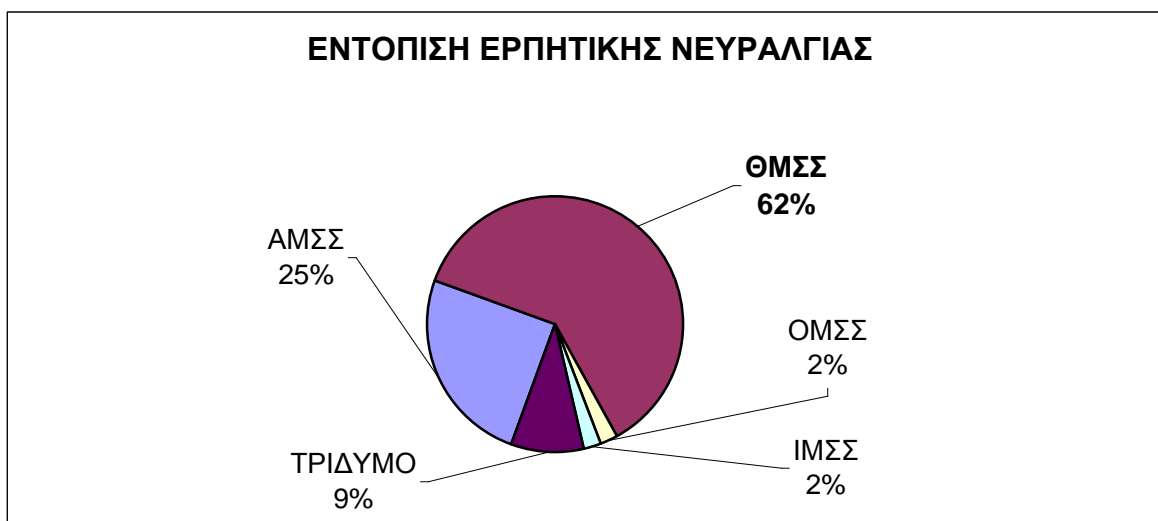
Γράφημα 4: Διάρκεια ερπητικής νευραλγίας

ε) Εντόπιση

Όσον αφορά στην **εντόπιση** του ερπητικού εξανθήματος και της νευραλγίας, διαπιστώθηκε, στην πλειοψηφία των ασθενών, προσβολή των θωρακικών δερμοτομιών, ενώ ακολουθούσε σε συχνότητα η προσβολή αυχενικών δερμοτομιών. Πιο συγκεκριμένα, καταγράφηκαν 27 περιπτώσεις προσβολής των νευροτομιών της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (ΘΜΣΣ), (62% του συνόλου), 11 περιπτώσεις προσβολής της αυχενικής μοίρας (ΑΜΣΣ) (25%), 4 περιπτώσεις προσβολής του πρώτου κλάδου (οφθαλμικού) ή δεύτερου κλάδου (άνω γναθικού) της 5^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας (τριδύμου νεύρου) και από μία περίπτωση προσβολής της οσφυικής (ΟΜΣΣ) και ιεράς (ΙΜΣΣ) μοίρας της σπονδυλικής στήλης. (Πίνακας 6, Γράφημα 5)

Πίνακας 6: Εντόπιση ερπητικής νευραλγίας

ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑΣ	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %
ΘΜΣΣ	27	62%
ΑΜΣΣ	11	25%
ΤΡΙΔΥΜΟ	4	9%
ΟΜΣΣ	1	2%
ΙΜΣΣ	1	2%



Γράφημα 5: Εντόπιση ερπητικής νευραλγίας

3) ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι 33 ασθενείς (75%) είχαν λάβει αντι υική θεραπεία, ενώ οι υπόλοιποι 11 ασθενείς είτε δεν είχαν λάβει θεραπεία για τον έρπητα ζωστήρα ή δεν ήταν δυνατή η ανάκληση της πληροφορίας κατά τη λήψη του ιστορικού. Οι 8 από αυτούς ανήκαν στην ομάδα της μεθερπητικής νευραλγίας.

Οι 36 στους 44 ασθενείς (82%) ανέφεραν ότι ελάμβαναν ή έλαβαν κάποια στιγμή πριν την προσέλευσή τους στο ιατρείο πόνου κάποιου είδους θεραπεία για τον ερπητικό πόνο.

Το 83% αυτών (30 άτομα) ελάμβαναν σε συστηματική βάση ή περιστασιακά κάποιο από τα παρακάτω απλά αναλγητικά, **ασπιρίνη, παρακεταμόλη**, κάποιο **μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες**, όπως λορνοξικάμη, νιμεσουλίδη, μεφαιναμικό οξύ, μελοξικάμη, δεξιμπουπροφαίνη, ή το ήπιο οπιοειδές **κωδεΐνη** σε συνδυασμό με παρακεταμόλη.

Το 44% των ασθενών (16 άτομα) ήταν ήδη σε θεραπεία με ένα από τα δύο **αντιεπιληπτικά**, την γκαμπαπεντίνη (Neurontin) ή την πρεγκαμπαλίνη (Lyrica). Σε 11 περιπτώσεις οξέος ή χρόνιου πόνου (31%) το αντιεπιληπτικό συνδυαζόταν με κοινά αναλγητικά. Σε 4 περιπτώσεις μεθερπητικής νευραλγίας το αντιεπιληπτικό συγχρηγοούνταν με κάποιο **αντικαταθλιπτικό**: το τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό αμιτριπτυλίνη (Saroten) ή τον αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης βενλαφαξίνη (Effexor).

Σε μία ασθενή με πολύ σοβαρή υποξεία ερπητική νευραλγία (έντασης 10) είχε συνταγογραφηθεί διαδερμικό σκεύασμα φεντανύλης (TTS **Durogesic** 50μg/hr).

Ένας ασθενής με χρόνια μεθερπητική νευραλγία χρησιμοποιούσε τα αυτοκόλλητα λιδοκαΐνης (**Lidoderm**).

Ένας άλλος ασθενής με μεθερπητική νευραλγία είχε ήδη υποβληθεί, σε άλλο ιατρείο πόνου, σε 2 συνεδρίες συμπαθητικού αποκλεισμού (αποκλεισμό αστεροειδούς γαγγλίου) χωρίς επιτυχία.

Μια ασθενής επίσης με μεθερπητική νευραλγία, επιμένουσα για 9 χρόνια, είχε ήδη υποβληθεί σε επισκληρίδιο αποκλεισμό καθώς και σε αποκλεισμούς μεσοπλευρίων νεύρων, σε γενικό επαρχιακό νοσοκομείο.

(Πίνακας 7)

Πίνακας 7: Προηγούμενη θεραπεία

ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό (%) του συνόλου των ασθενών	Ποσοστό (%) των ασθενών που αναφέρει προηγούμενη θεραπεία
Οποιαδήποτε θεραπεία	36	82%	100%
<i>Απλά αναλγητικά</i> (σαλικυλικό, παρακεταμόλη, ΜΣΑΦ, κωδεΐνη)	30	68%	83%
<i>Αντιεπιληπτικά</i> (γκαμπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη)	16	36%	44%
<i>Αντικαταθλιπτικά</i> (τρικυκλικά, SNRIs)	4	9%	11%
<i>Λιδοκαΐνη</i> (patch Lidoderm)	1	2%	3%
<i>Ισχυρό οπιοειδές</i> (TTS φεντανύλης)	1	2%	3%
<i>Νευρικοί αποκλεισμοί</i> (συμπαθητικοί, επισκληρίδιοι, περιφερικών νεύρων)	2	5%	6%
<i>Συνδυασμός αντιεπιληπτικών με απλά αναλγητικά</i>	11	25%	31%
<i>Συνδυασμός αντιεπιληπτικών με αντικαταθλιπτικά</i>	4	9%	11%

4) ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΠΟΥ ΕΦΑΡΜΟΣΤΗΚΑΝ ΣΤΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΠΟΝΟΥ.

Προκειμένου να διευκολυνθεί η παρατήρηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων και της αποτελεσματικότητας αυτών, οι ασθενείς χωρίζονται με βάση τη διάρκεια της ερπητικής νευραλγίας:

- ◆ στην ομάδα των ασθενών με έρπητα ζωστήρα και οξεία ερπητική νευραλγία και
- ◆ στην ομάδα των ασθενών με πόνο που είχε ξεκινήσει πάνω από ένα μήνα πριν την προσέλευση στο ιατρείο πόνου (υποξεία και μεθερπητική νευραλγία)

Επίσης χωρίζονται και με βάση τον τρόπο θεραπευτικής παρέμβασης:

- ◆ στην ομάδα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν μόνο με φαρμακευτική αγωγή από του στόματος και με σκευάσματα για τοπική χρήση και
- ◆ στην ομάδα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής και επεμβατικών τεχνικών.

α) Όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις

- ◆ Οι 14 από τους 44 ασθενείς (**32%**) αντιμετωπίστηκαν μόνο με συστηματική από του στόματος φαρμακευτική αγωγή ή σκευάσματα φαρμάκων για τοπική χρήση πάνω στην επώδυνη περιοχή: είτε ξεκίνησαν αγωγή για το νευροπαθητικό πόνο ή αυξήθηκε η δόση των ήδη λαμβανόμενων αναλγητικών ή προστέθηκαν και επιπλέον φάρμακα στην ήδη λαμβανόμενη αγωγή.
- ◆ Οι 29 από τους 44 ασθενείς (**66%**) αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής και με κάποιου είδους επεμβατική τεχνική, η οποία διενεργήθηκε στο ιατρείο πόνου από ειδικά εκπαιδευμένους αναισθησιολόγους και υπό τις απαιτούμενες συνθήκες ασφάλειας.
- ◆ Σε μία ασθενή με χρόνια μεθερπητική νευραλγία έγινε εξ αρχής σύσταση για τοποθέτηση νευροδιεγέρτη νωτιαίου μυελού και δεν έγινε καμία παρέμβαση στο ιατρείο πόνου. (Πίνακας 8, Γράφημα 6)

Πίνακας 8: Όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις (συνοπτικά)

<i>Είδος θεραπευτικής παρέμβασης</i>	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό (%)
Μόνο φαρμακευτική αγωγή	14	32%
Συνδυασμός φαρμακευτικής αγωγής και επεμβατικών τεχνικών	29	66%
Καμία παρέμβαση	1	2%
	44	100%



Γράφημα 6: Όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις (συνοπτικά)

β) Αναλυτικά οι φαρμακευτικές θεραπείες

Η φαρμακευτική αγωγή που χορηγήθηκε μπορεί να διακριθεί στην κυρίως φαρμακευτική αγωγή που περιλαμβάνει τα συστηματικώς χορηγούμενα φάρμακα, δηλαδή αυτά που λαμβάνονται από το στόμα (ταμπλέτες, κάψουλες) ή διαδερμικά (διαδερμικό έμπλαστρο-tts) και στη συμπληρωματική φαρμακευτική αγωγή που περιλαμβάνει τα φαρμακευτικά σκευάσματα για τοπική χρήση.

- ◆ 17 ασθενείς (39% του συνόλου των ασθενών) έλαβαν ως κύρια θεραπεία ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο (γκαμπαπεντίνη ή πρεγκαμπαλίνη).
- ◆ Σε 10 ασθενείς (23%) συνταγογραφήθηκε αντιεπιληπτικό φάρμακο μαζί με κάποιο κοινό αναλγητικό (ΜΣΑΦ ή κωδεΐνη) και σε 4 άλλους αντιεπιληπτικό μαζί με κάποιο αντικαταθλιπτικό της κατηγορίας των τρικυκλικών ή των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης (αμιτριπτυλίνη ή βενλαφαξίνη ή ντουλοξετίνη).
- ◆ Άλλοι 10 ασθενείς (23%) έλαβαν συνδυαστική θεραπεία με τρεις διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων (αντιεπιληπτικό, αντικαταθλιπτικό και κοινό αναλγητικό).
- ◆ Το ισχυρό οπιοειδές φεντανύλη, σε μορφή διαδερμικού σκευάσματος, χορηγήθηκε σε ασθενή με πολύ ισχυρή (VAS=10) υποξεία ερπητική νευραλγία και σε ασθενή με μεθερπητική νευραλγία.
- ◆ Σε μία ασθενή με οξύ έρπητα ζωστήρα και συνεχή ισχυρό πόνο (VAS=9-10), ανθιστάμενο στη συνδυαστική φαρμακευτική αγωγή, χορηγήθηκε αντι-ιϊκή αγωγή, επαναληπτικά ένα μήνα μετά την έναρξη της νόσου.
- ◆ Σε έναν ασθενή χορηγήθηκε το ανάλογο της λιδοκαΐνης, η μεξιλετίνη.

(Πίνακας 9)

- ◆ Σε 6 ασθενείς χορηγήθηκε συμπληρωματικά κρέμα καψαϊσίνης, σε 6 ασθενείς κρέμα με μίγμα τοπικών αναισθητικών (EMLA) και σε 5 ασθενείς το αυτοκόλλητο λιδοκαΐνης (Lidoderm).

(Πίνακας 10)

Πίνακας 9: Συστηματική φαρμακευτική θεραπεία

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό (%) του συνόλου των ασθενών
<i>Αντιεπιληπτικό</i> (γκαμπαπεντίνη ή πρεγκαμπαλίνη)	17	39%
<i>Αντικαταθλιπτικό</i> (αμιτριπυλίνη ή βενλαφαξίνη ή ντουλοξετίνη)	1	2%
<i>Συνδυασμός αντιεπιληπτικού με κοινό αναλγητικό</i> (παρακεταμόλη, ΜΣΑΦ, κωδεΐνη, τραμαδόλη)	10	23%
<i>Συνδυασμός αντιεπιληπτικού με αντικαταθλιπτικό</i>	4	9%
<i>Συνδυασμός αντιεπιληπτικού με αντικαταθλιπτικό και κοινό αναλγητικό</i>	10	23%
<i>Ισχυρό οπιοειδές *</i> (αυτοκόλλητο φεντανύλης)	2	
<i>Μεξιλετίνη*</i>	1	
<i>Αντι-ϊική θεραπεία*</i>	1	

*τα φάρμακα αυτά δόθηκαν στα πλαίσια συνδυαστικής φαρμακευτικής αγωγής και όχι ως μονοθεραπεία

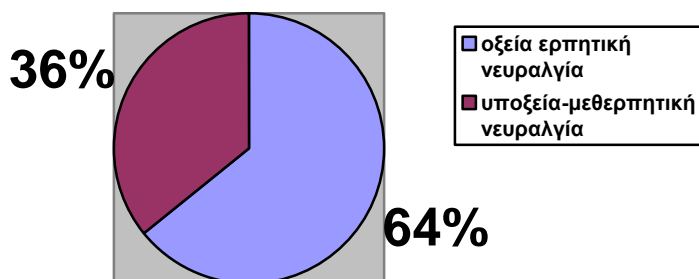
Πίνακας 10: Τοπική φαρμακευτική θεραπεία

ΤΟΠΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό (%) του συνόλου των ασθενών
<i>Αυτοκόλλητο λιδοκαΐνης</i> (patch Lidoderm)	5	11%
<i>Κρέμα καψαΐσίνης</i>	6	14%
<i>Κρέμα EMLA</i>	6	14%

Ανακεφαλαιώνοντας, 18 ασθενείς (**41%**) έλαβαν μονοθεραπεία με γκαμπαπεντίνη ή πρεγκαμπαλίνη ή αμιτριπυλίνη και 24 ασθενείς (**55%**) έλαβαν φαρμακευτική αγωγή per os με περισσότερα του ενός φάρμακα.

Αναφερόμενες παρενέργειες: παρενέργειες από συστηματικώς χορηγούμενα φάρμακα αναφέρθηκαν από 6 ασθενείς και ήταν οι εξής:

- ◆ υπνηλία, σε μία περίπτωση συγχορήγησης γκαμπαπεντίνης, αμιτριπυλίνης και κωδεΐνης
- ◆ εμετός, σε μία περίπτωση συνδυαστικής χορήγησης γκαμπαπεντίνης, βενλαφαζίνης και μεξιλετίνης και σε μία άλλη περίπτωση συγχορήγησης γκαμπαπεντίνης και βενλαφαζίνης
- ◆ ζάλη και ήπια σύγχυση σε μία περίπτωση συνδυαστικής χορήγησης γκαμπαπεντίνης και αμιτριπυλίνης,
- ◆ υπέρταση εξαιτίας της λήψης μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους
- ◆ θόλωση όρασης σε μία περίπτωση θεραπείας με γκαμπαπεντίνη

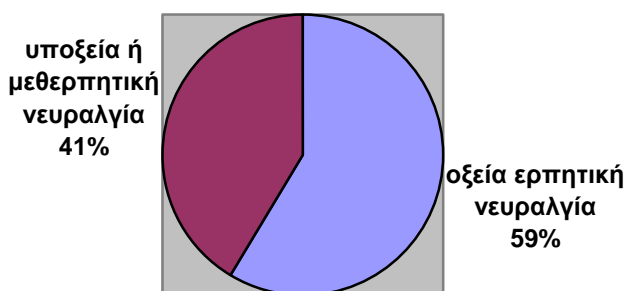


Γράφημα 7: Διάρκεια νευραλγίας στην ομάδα της φαρμακευτικής θεραπείας

14 άτομα αντιμετωπίστηκαν μόνο με φαρμακευτική αγωγή. Οι 9 από αυτούς (64%) ανήκαν στην ομάδα της οξείας ερπητικής νευραλγίας. (Γράφημα 7)

γ) Αναλυτικά οι επεμβατικές θεραπείες

Συνολικά, 29 ασθενείς (66% του συνόλου) υποβλήθηκαν σε κάποιου είδους επεμβατική τεχνική για την αντιμετώπιση του πόνου. Οι 17 από αυτούς (59%) έπασχαν από οξεία ερπητική νευραλγία και οι υπόλοιποι 12 (41%) από υποξεία ή μεθερπητική νευραλγία. 5 ασθενείς με οξεία και υποξεία ερπητική νευραλγία αρνήθηκαν να υποβληθούν σε επεμβατική τεχνική. (Γράφημα 8)



Γράφημα 8: Διάρκεια νευραλγίας στην ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας

Αναλυτικά, οι τεχνικές που εφαρμόστηκαν ήταν οι παρακάτω:

- ◆ Σε 8 ασθενείς με προσβολή αυχενικών ή των πρώτων θωρακικών νευροτομιών ή με προσβολή κλάδων του τριδύμου νεύρου έγινε **συμπαθητικός αποκλεισμός του αστεροειδούς γαγγλίου** με τοπικό αναισθητικό. Ο αριθμός των συνεδριών (για διενέργεια αποκλεισμού) κυμαινόταν από μία έως 13 (μέσος όρος 4,3 συνεδρίες).
- ◆ Σε 8 ασθενείς με προσβολή θωρακικών ή οσφυϊκών νευροτομιών έγινε τοποθέτηση καθετήρα στον **επισκληρίδιο** χώρο και εν συνεχεία 4 με 5 εγχύσεις τοπικού αναισθητικού (και κορτικοειδούς μακράς δράσης-βηταμεθαζόνης στην πρώτη έγχυση) σε διάστημα μιας εβδομάδας. Με εξαίρεση μία ασθενή με υποξεία νευραλγία στην οποία τοποθετήθηκε επισκληρίδιος καθετήρας, αλλά οι εγχύσεις και η παρακολούθηση έγιναν σε νοσοκομείο της περιφέρειας, σε όλες τις άλλες περιπτώσεις οι εγχύσεις έγιναν στο ιατρείο πόνου, σε εξωτερική όμως βάση, χωρίς δηλαδή να απαιτηθεί νοσηλεία των ασθενών. Σε δύο ασθενείς με οξεία ερπητική νευραλγία έγινε επανάληψη της επεμβατικής αυτής τεχνικής (δύο σειρές επισκληρίδιων αποκλεισμών σε διάστημα δύο μηνών).
- ◆ Σε 3 ασθενείς έγιναν **αποκλεισμοί περιφερικών νεύρων** ή πλεγμάτων (αποκλεισμός μείζονος ινιακού νεύρου σε προσβολή 2^{ου} και 3^{ου} αυχενικού νευροτομίου,

υπερκόγχιου και υποκόγχιου νεύρου σε προσβολή του πρώτου και δεύτερου κλάδου του τριδύμου νεύρου, μεσοπλευριων νεύρων σε προσβολή θωρακικών νευροτομιών, βραχιονίου πλέγματος σε προσβολή 4^{ου}-5^{ου}-6^{ου} αυχενικού νευροτομίου).

- ◆ Σε 5 ασθενείς έγιναν *διηθήσεις του υποδορίου ιστού* της επώδυνης περιοχής με τοπικό αναισθητικό.
- ◆ Σε 5 ασθενείς εφαρμόστηκε *συνδυασμός επεμβατικών τεχνικών*. Πιο αναλυτικά, σε δύο ασθενείς εφαρμόστηκε επισκληρίδιος αποκλεισμός και διήθηση υποδορίου, σε άλλους δύο ο συμπαθητικός αποκλεισμός συνδυάστηκε με διήθηση υποδορίου και τέλος, σε έναν ασθενή με υποξύ άλγος εντοπιζόμενο στον αυχένα και το βραχίονα (δερμοτόμια A4-A6), έγινε αποκλεισμός αστεροειδούς γαγγλίου, αποκλεισμός βραχιονίου πλέγματος και τοπική διήθηση υποδορίου στην ωμική ζώνη.

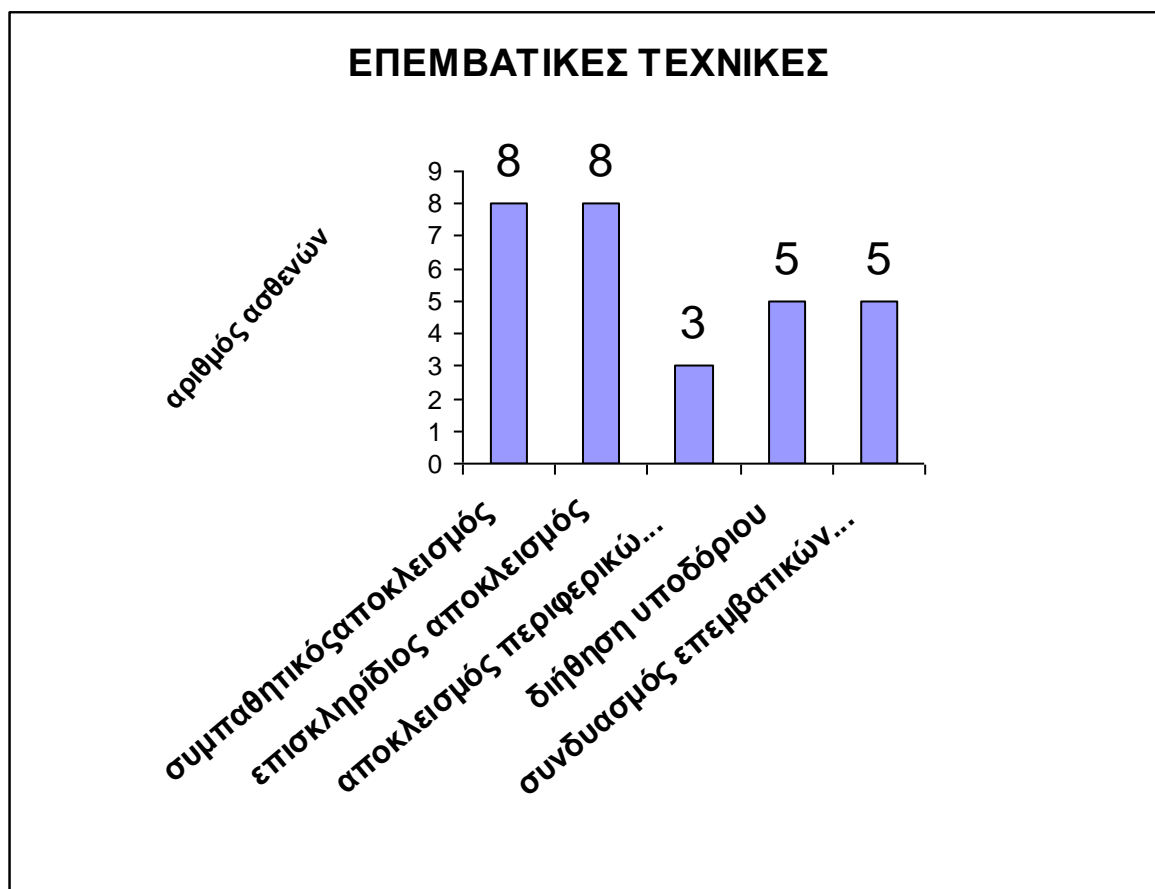
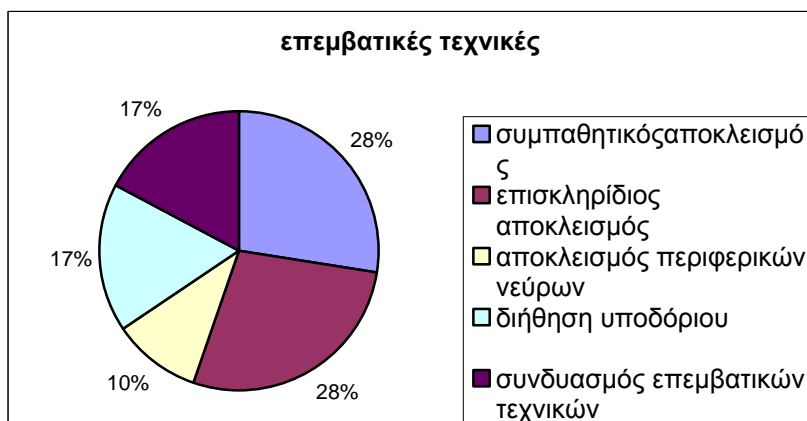
(Πίνακας 11, Γράφημα 9)

Πίνακας 11: Επεμβατικές τεχνικές

ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό % του συνόλου	Οξεία ερπητική νευραλγία (αριθμός ασθενών)	Υποξεία και Μεθερπητική νευραλγία
<i>Συμπαθητικός αποκλεισμός</i> (Αποκλεισμός αστεροειδούς γαγγλίου)	8	18%	6	2
<i>Επισκληρίδιος αποκλεισμός</i>	8	18%	6	2
<i>Αποκλεισμός περιφερικών νεύρων ή πλεγμάτων</i> ¹	3	7%	1	2
<i>Διήθηση υποδορίου</i>	5	11,5%	1	4
<i>Συνδυασμός επεμβατικών τεχνικών</i> ²	5	11,5%	3	2
Συνολικά όλες οι επεμβατικές τεχνικές	29	66%	17 (59%)	12 (41%)

¹αποκλεισμός μείζονος ινιακού νεύρου, υπερκόγχιου και υποκόγχιου νεύρου, μεσοπλευρίων νεύρων, βραχιονίου πλέγματος

²συμπαθητικός αποκλεισμός και διήθηση υποδορίου (2), επισκληρίδιος αποκλεισμός και διήθηση υποδορίου (2), συμπαθητικός αποκλεισμός, αποκλεισμός νευρικού πλέγματος και διήθηση υποδορίου (1)



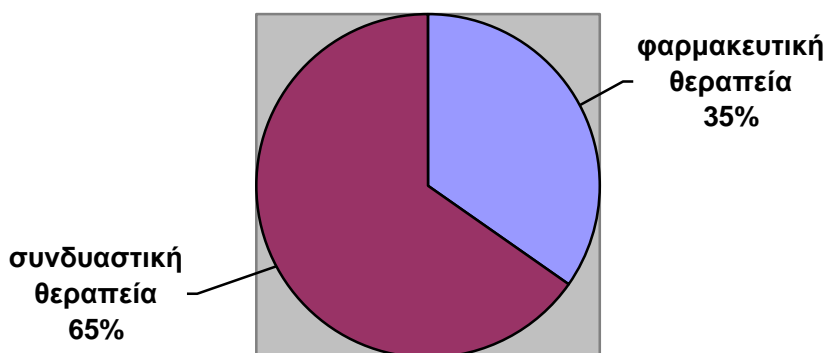
Γράφημα 9: Οι επεμβατικές τεχνικές που εφαρμόστηκαν στο ιατρείο

δ) Θεραπευτικές παρεμβάσεις στην ομάδα της οξείας ερπητικής νευραλγίας

Το 65% των ατόμων που προσήλθαν με οξεία ερπητική νευραλγία (17 άτομα) υποβλήθηκαν σε συνδυαστική θεραπεία. Το 35% πήρε μόνο φάρμακα. (Πίνακας 12, Γράφημα 10)

Πίνακας 12: Θεραπευτικές παρεμβάσεις στους ασθενείς με οξεία ερπητική νευραλγία

Θεραπευτική παρέμβαση στην ομάδα της οξείας ερπητικής νευραλγίας	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %
Μόνο φάρμακα	9	35%
Συνδυαστική θεραπεία	17	65%
	26	100%



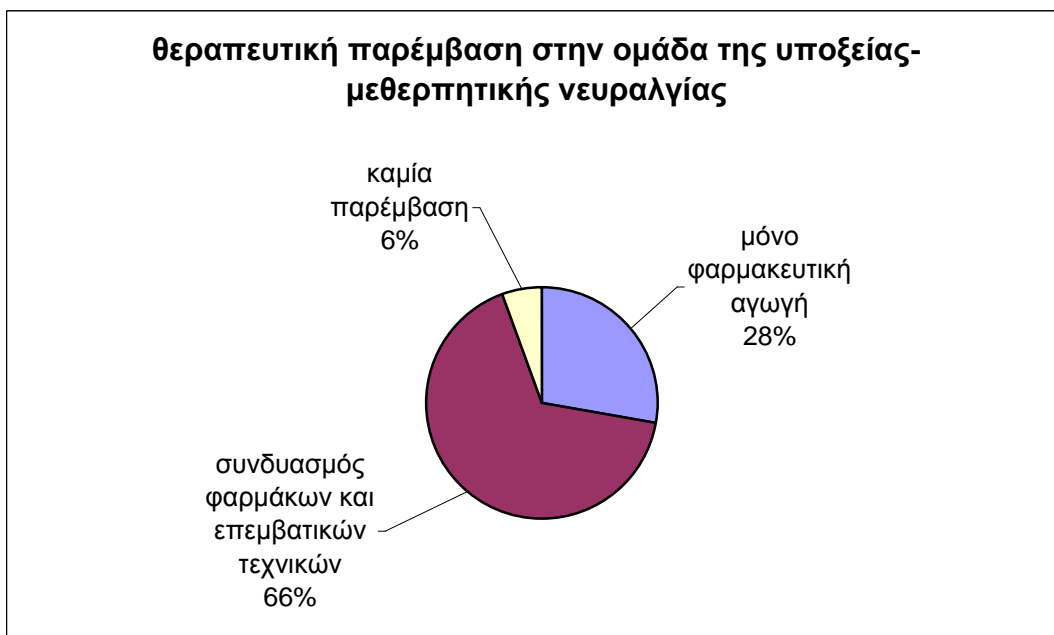
Γράφημα 10: Θεραπευτικές παρεμβάσεις στους ασθενείς με οξεία ερπητική νευραλγία

ε) Θεραπευτικές παρεμβάσεις στην ομάδα της υποξείας και μεθερπητικής νευραλγίας

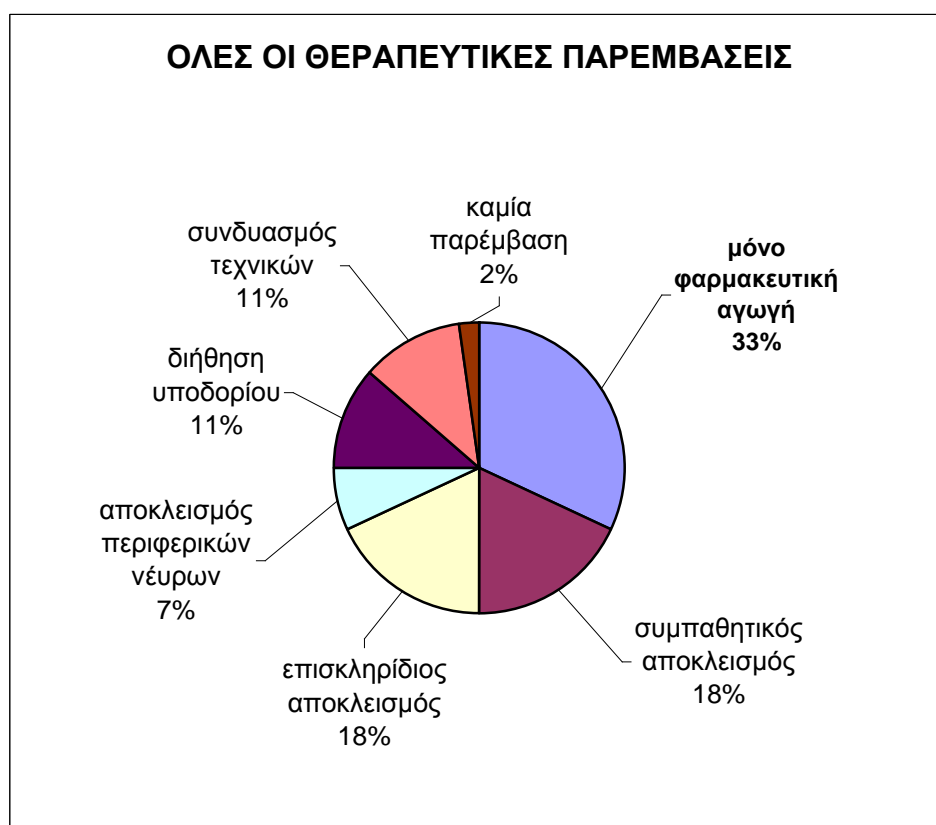
Οι 2 στους τρεις ασθενείς με υποξεία ή μεθερπητική νευραλγία υποβλήθηκαν σε συνδυαστική θεραπεία (συστηματική φαρμακευτική αγωγή και επεμβατικές τεχνικές). (Πίνακας 13, Γράφημα 11)

Πίνακας 13: Θεραπευτικές παρεμβάσεις στους ασθενείς με υποξεία-μεθερπητική νευραλγία

Θεραπευτική παρέμβαση στην ομάδα της υποξείας και μεθερπητικής νευραλγίας	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %
Μόνο φάρμακα	5	28%
Συνδυαστική θεραπεία	12	66%
Καμία παρέμβαση	1	6%
σύνολο	18	100%



Γράφημα 11: Θεραπευτικές παρεμβάσεις στους ασθενείς με υποξεία-μεθερπητική νευραλγία



Γράφημα 12: Όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις (φαρμακευτικές και επεμβατικές)

5) ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

Τα συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα των εφαρμοζόμενων θεραπειών εξάγονται από την παρατηρούμενη κλινική βελτίωση μετά την ολοκλήρωση των επεμβατικών τεχνικών ή τη σταθεροποίηση της δόσης των από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων. Η κλινική βελτίωση καθορίζεται από το ποσοστό μείωσης της έντασης της ερπητικής νευραλγίας που καταγράφηκε στην τελευταία επίσκεψη στο ιατρείο του πόνου, σε σχέση με την αρχική ένταση που καταγράφηκε στην πρώτη επίσκεψη.

- ◆ Ως ικανοποιητική βελτίωση ορίζεται η τελική μείωση της έντασης του πόνου κατά τουλάχιστον 50%.
- ◆ Ως μέτρια βελτίωση ορίζεται η μείωση της έντασης του πόνου από 30% ως 50%.
- ◆ Όταν η τελική βελτίωση είναι κάτω από 30% η ερπητική νευραλγία θεωρείται ανθεκτική στη θεραπεία

Στην περίπτωση στην οποία ο ασθενής δεν προσερχόταν δεύτερη φορά στο ιατρείο του Ιπποκρατείου, δεν ήταν δυνατή η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης θεραπείας και συνεπώς η καταγραφή της κλινικής βελτίωσης.

α) Συνολική βελτίωση ανεξαρτήτως θεραπείας

- ◆ 23 ασθενείς (52%) είχαν μια ικανοποιητική βελτίωση (>50%) μετά το τέλος των επεμβατικών τεχνικών ή την ολοκλήρωση της τιτλοποίησης των φαρμάκων. 18 από αυτούς (41%) ανέφεραν πλήρη ή σχεδόν πλήρη ανακούφιση (βελτίωση τουλάχιστον κατά 80%).
- ◆ Τρεις ασθενείς (7%) ανέφεραν μέτρια βελτίωση (30-50%).
- ◆ Έξι ασθενείς (14%) συνέχισαν να έχουν έντονο πόνο, παρά τις θεραπείες ή η βελτίωση που είχαν ήταν προσωρινή, αφού κράταγε για λίγες ώρες ή ημέρες μετά τις συνεδρίες (ανθεκτική νευραλγία).

[Αυτοί οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν περαιτέρω ως εξής: Σε 2 ασθενείς με ανθεκτική μεθερπητική νευραλγία έγινε σύσταση για τοποθέτηση διεγέρτη νωτιαίου μυελού, σε έναν ασθενή προτάθηκε η συνέχιση των συνεδριών για νευρικούς αποκλεισμούς αλλά αρνήθηκε, οπότε έγινε σύσταση για επανέναρξη φαρμακευτικής αγωγής και τοπική χρήση καψαϊσίνης, σε έναν άλλο συστάθηκε η επανέναρξη φαρμακευτικής αγωγής και η τοπική χρήση κρέμας EMLA, σε έναν άλλο ασθενή συνταγογραφήθηκε τραμαδόλη (Oxalgan).]

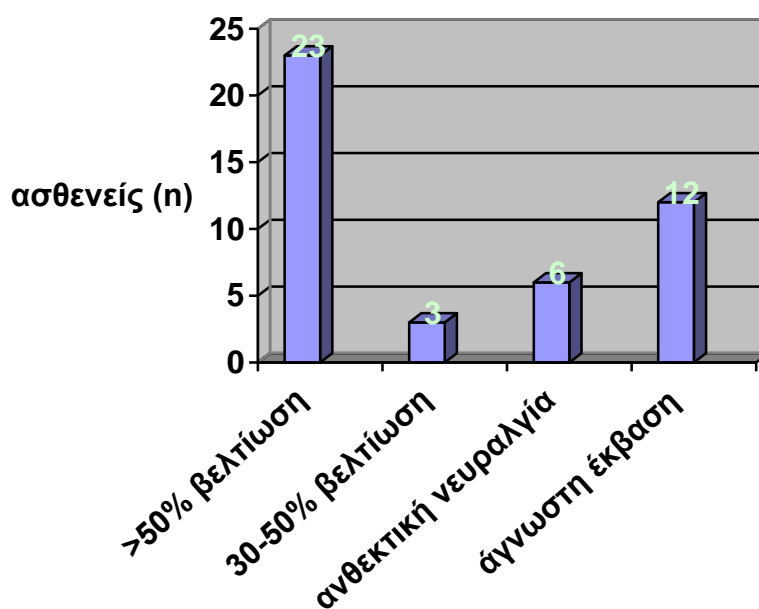
- ◆ Για 12 ασθενείς (27%) δεν ήταν δυνατό να εξαχθεί κάποιο συμπέρασμα, επειδή διακόπηκε πρόωρα η παρακολούθηση από το ιατρείο πόνου.

(Πίνακας 14, Γράφημα 13)

Πίνακας 14: Τελική βελτίωση ανεξαρτήτως θεραπείας

	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %
<i>Συνολικά</i>	44	100%
<i>Ικανοποιητική βελτίωση (>50%)</i>	23	52%
<i>Μέτρια βελτίωση (30-50%)</i>	3	7%
<i>Ανθεκτική νευραλγία</i>	6	14%
<i>Άγνωστη έκβαση</i>	12	27%

ΤΕΛΙΚΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ



Γράφημα 13: Τελική βελτίωση ανεξαρτήτως θεραπείας

β) Βελτίωση σε σχέση με τον τρόπο θεραπείας

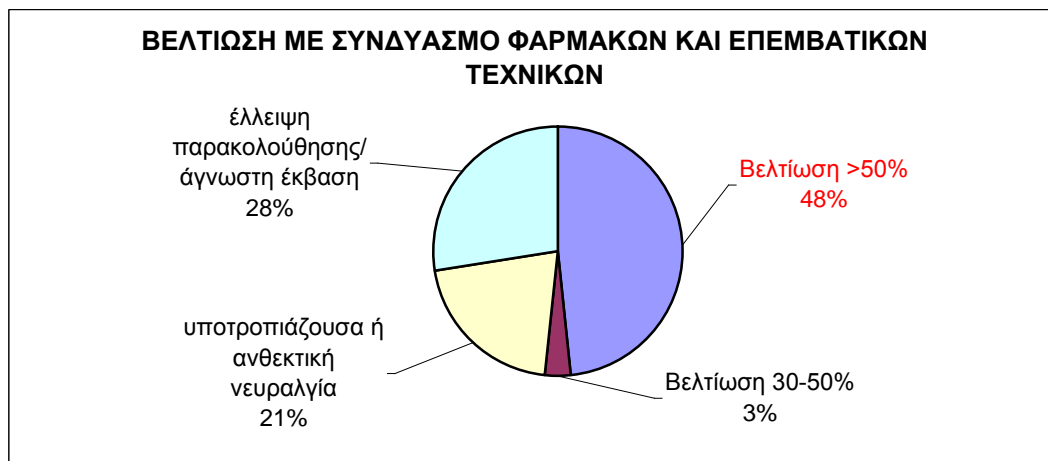
Από τα 14 άτομα που έλαβαν μόνο φαρμακευτική αγωγή, τα 9 (65%) είχαν ικανοποιητική κλινική βελτίωση (μείωση της έντασης του πόνου >50%). Από τα 29 άτομα που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία, τα 14 είχαν την ίδια ικανοποιητική έκβαση (48%). (Πίνακας 15, Γράφημα 14, 15)

Πίνακας 15: Τελική βελτίωση σε σχέση με τη θεραπευτική παρέμβαση

	<i>Μόνο φαρμακευτική αγωγή</i>		<i>Συνδυασμός φαρμακευτικής αγωγής και επεμβατικών τεχνικών</i>	
	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %
<i>Σύνολο</i>	14	100%	29	100%
<i>Ικανοποιητική βελτίωση (>50%)</i>	9	<u>65%</u>	14	<u>48%</u>
<i>Μέτρια βελτίωση (30-50%)</i>	2	14%	1	3%
<i>Ανθεκτική νευραλγία</i>	-	-	6	21%
<i>Άγνωστη έκβαση</i>	3	21%	8	28%



Γράφημα 14: Βελτίωση στους ασθενείς που έλαβαν μόνο φαρμακευτική αγωγή



Γράφημα 15: Βελτίωση στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβατικές τεχνικές

γ) Βελτίωση σε σχέση με τη διάρκεια της νευραλγίας

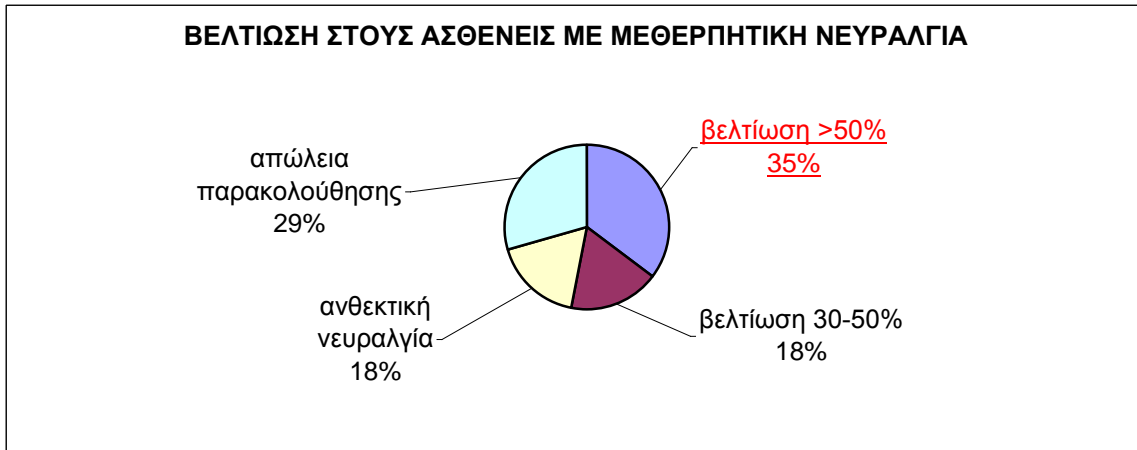
Από τους 26 συνολικά ασθενείς με διάρκεια πόνου έως και ένα μήνα (οξεία ερπητική νευραλγία), οι 17 (65%) είχαν ικανοποιητική κλινική βελτίωση. Από τους 17 ασθενείς με διάρκεια πόνου πάνω από ένα μήνα (υποξεία και μεθερπητική νευραλγία), οι 6 (35%) είχαν ικανοποιητική κλινική βελτίωση. (Πίνακας 16, Γράφημα 16, 17)

Πίνακας 16: Τελική βελτίωση σε σχέση με τη διάρκεια νευραλγίας

	<i>Οξεία ερπητική νευραλγία</i>		<i>Υποξεία και μεθερπητική νευραλγία</i>	
	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό %
<i>Συνολικά</i>	26	100%	17	100%
<i>Ικανοποιητική βελτίωση (>50%)</i>	17	<u>65%</u>	6	<u>35%</u>
<i>Μέτρια βελτίωση (30-50%)</i>	-	-	3	18%
<i>Ανθεκτική νευραλγία</i>	3	12%	3	18%
<i>Άγνωστη έκβαση</i>	6	23%	5	29%



Γράφημα 16: Βελτίωση στους ασθενείς με οξεία ερπητική νευραλγία

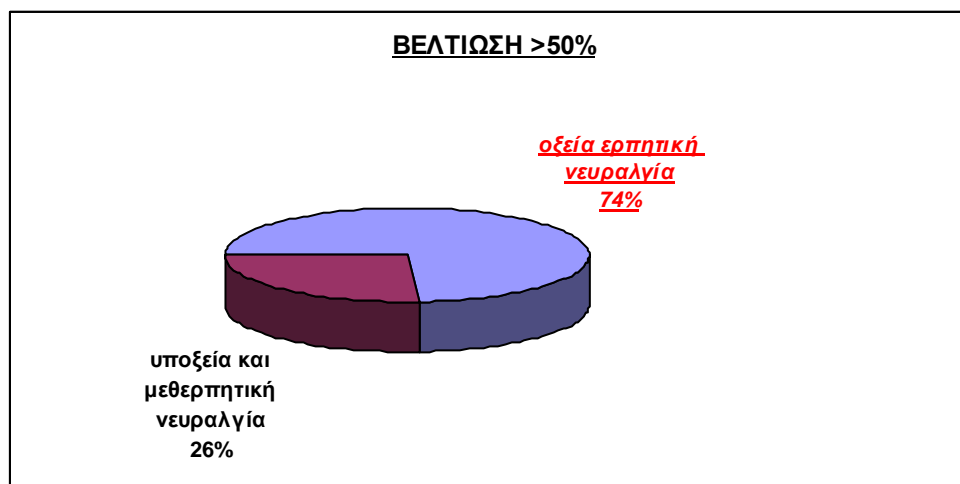


Γράφημα 17: Βελτίωση στους ασθενείς με υποξεία ή μεθερπητική νευραλγία

Από τους συνολικά 23 ασθενείς με καλή πορεία (βελτίωση >50%) οι 17 (74%) ανήκαν στην ομάδα της οξείας ερπητικής νευραλγίας και οι υπόλοιποι 6 στην ομάδα της μεθερπητικής νευραλγίας

Πίνακας 17: Διάρκεια νευραλγίας στους ασθενείς με βελτίωση >50%

Ικανοποιητική κλινική βελτίωση (>50%)	Οξεία ερπητική νευραλγία	Υποξεία και μεθερπητική νευραλγία
23	17	6
100%	74%	26%



Γράφημα 18: Διάρκεια νευραλγίας στους ασθενείς με βελτίωση >50%

δ) Βελτίωση σε σχέση με τη διάρκεια της νευραλγίας και το είδος της θεραπείας

17 ασθενείς με οξεία ερπητική νευραλγία είχαν ικανοποιητική κλινική βελτίωση. Από αυτούς, οι 8 (47%) είχαν πάρει μόνο φάρμακα και οι 9 (53%) είχαν υποβληθεί και σε επεμβατικές τεχνικές. 9 στους 17 ασθενείς (53%) με οξεία ερπητική νευραλγία που υποβλήθηκαν σε επεμβατικές τεχνικές είχαν βελτίωση >50%. 8 στους 9 ασθενείς (89%) με οξεία ερπητική νευραλγία που πήραν μόνο φάρμακα είχαν βελτίωση >50%.

6 ασθενείς με υποξεία και μεθερπητική νευραλγία είχαν ικανοποιητική κλινική βελτίωση. Από αυτούς, οι 5 (83%) είχαν υποβληθεί σε επεμβατικές τεχνικές. Τελικά, 5 στους 12 ασθενείς (42%) με μεθερπητική νευραλγία που υποβλήθηκαν σε επεμβατικές τεχνικές είχαν ικανοποιητική κλινική βελτίωση (>50%).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όσον αφορά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που προσήλθαν στο ιατρείο του πόνου, παρατηρείται μια επικράτηση του γυναικείου φύλου, αν και βιβλιογραφικά, το φύλο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μεθερπητικής νευραλγίας και όχι έρπητα ζωστήρα (B.Jung, et al, 2004). Η πλειοψηφία των ασθενών που προσήλθαν στο ιατρείο ήταν ηλικιωμένα άτομα, καθώς το 90% περίπου ήταν από 60 ετών και πάνω. Πράγματι, ο έρπητας ζωστήρας εμφανίζεται χαρακτηριστικά σε ηλικιωμένα άτομα, λόγω εξασθένησης της ειδικής για τον ιό Τ-κυτταρικής ανοσίας και η συχνότητα εμφάνισής του είναι 8 με 10 φορές μεγαλύτερη στις ηλικίες άνω των 60 ετών (Donahue JG et al, 1995). Επιπλέον, και η συχνότητα της μεθερπητικής νευραλγίας αυξάνει μετά την ηλικία των εξήντα ετών. Περίπου το 90% των περιπτώσεων μεθερπητικής νευραλγίας αφορά άτομα άνω των εξήντα χρόνων (ανασκόπηση των Kost R και Straus S, 1996).

Δε φαίνεται από τα ιστορικά να υπάρχει κάποια άλλη αιτία αναζωπύρωσης του ιού, πέρα από την προχωρημένη ηλικία, με εξαίρεση ίσως μια ασθενή με ιστορικό χειρουργηθέντα καρκίνου του μαστού και πρόσφατη ακτινοβολήση. Δεν υπήρξε περίπτωση πρόσφατης κακοήθειας ή λήψης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

Ένας στους τρεις ασθενείς ανέφερε ότι ο πόνος προηγήθηκε του εξανθήματος. Πράγματι, πολλές φορές, η νόσος ξεκινά με εντοπισμένα ανώμαλη δερματική αισθητικότητα και πόνο, τα οποία προηγούνται των εμφανών δερματικών βλαβών από μία έως πέντε μέρες (πρόδρομα συμπτώματα ή προερπητική νευραλγία). Η κλινική σημασία της προερπητικής νευραλγίας έγκειται στο γεγονός ότι, αφενός δημιουργεί διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα, αφετέρου αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη μεθερπητικής νευραλγίας.

Το γεγονός ότι η πλειοψηφία των ασθενών (60%) που προσήλθαν στο ιατρείο πόνου βρίσκονταν ακόμα στην οξεία φάση του έρπητα ζωστήρα και δεν έπασχαν από χρόνιο νευροπαθητικό πόνο, μπορεί να αποδοθεί στη σπανιότητα της μεθερπητικής νευραλγίας σε σχέση με τον έρπητα ζωστήρα, αλλά πιθανώς αντανακλά και την ενημέρωση των γιατρών που έρχονται σε πρώτη επαφή με τον έρπητα ζωστήρα-παθολόγων, δερματολόγων-για την ύπαρξη των ιατρικών πόνου, και την κοινή πεποίθηση ότι η πρόωμη και επιθετική αντιμετώπιση του πόνου, στα άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση επιπλοκών, μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση μεθερπητικής νευραλγίας, αν και τα βιβλιογραφικά δεδομένα για τις δυνατότητες πρόληψης της μεθερπητικής νευραλγίας με

τις υπάρχουσες θεραπευτικές μεθόδους είναι περιορισμένα. (με εξαίρεση την έγκαιρη αντι-υική αγωγή).

Η διαπίστωση ότι η πλειοψηφία των ασθενών με έρπητα εμφάνιζε προσβολή των θωρακικών νευροτομιών συμφωνεί με τη βιβλιογραφία, όπου αναφέρεται ως συχνότερη εντόπιση του έρπητα ζωστήρα ο θώρακας (ανασκόπηση των Gildea D et al, 2000 και των Wareham D και Breuer J, 2007). Τρεις ασθενείς είχαν προσβληθεί από οφθαλμικό έρπητα ζωστήρα (προσβολή οφθαλμικού κλάδου του τριδύμου νεύρου), μια κατάσταση που συχνά συνοδεύεται από κερατίτιδα, μια δυνητική αιτία τύφλωσης εάν δεν διαγνωστεί και δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει πάντοτε να παραπέμπονται για οφθαλμολογικό έλεγχο. (Gildea D et al, 2000)

Περίπου 3 στους 4 ασθενείς είχαν κάποιου είδους διαταραχή αισθητικότητας με κυριότερη την αλλοδυνία και την υπεραλγησία. Αυτές οι διαταραχές αισθητικότητας με υπερβολική αντίδραση στα ερεθίσματα, αντανακλούν την υπερδιεγερσιμότητα του νευρικού συστήματος που είναι απόρροια της νευρικής βλάβης και της τροποποίησης της λειτουργίας του νευρικού συστήματος, εξαιτίας της αναζωπύρωσης του ιού του έρπητα ζωστήρα.

Η ελάχιστη αναφερόμενη ένταση πόνου ήταν στο 5, δηλαδή όλα τα άτομα που προσήλθαν στο ιατρείο βίωναν έναν τουλάχιστον μέτριο πόνο, ενώ ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό από αυτούς, περίπου 6 στους 10, είχαν πόνο έντασης από 8 και πάνω, δηλαδή πόνο ισχυρό έως ανυπόφορο. Οποσδήποτε, ένας τόσο ισχυρός πόνος έχει σημαντική επίπτωση και στην ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Διαπιστώνεται ένα σημαντικό ποσοστό λήψης αντι-υικής θεραπείας, πριν την προσέλευση στο ιατρείο, καθώς 2 στους τρεις ασθενείς είχαν λάβει αγωγή με νουκλεοσιδικά ανάλογα, αν και είναι άγνωστο αν η θεραπεία αυτή είχε χορηγηθεί σύμφωνα με τις επίσημες οδηγίες, δηλαδή εντός 72 ωρών από την εμφάνιση του εξανθήματος. Είναι γνωστό από μεγάλες μελέτες ότι η έγκαιρη χορήγηση της θεραπείας, μέσα στις πρώτες 72 ώρες, συσχετίζεται με καλά αποτελέσματα όσον αφορά τον περιορισμό της οξείας νόσησης και την πρόληψη του χρόνιου πόνου. Τα δεδομένα για τη δράση των φαρμάκων αυτών μετά τις 72 ώρες είναι περιορισμένα, αν και συνήθως, στην κλινική πράξη, δίνεται θεραπεία και μετά από αυτό το διάστημα. Ένας ασθενής με σοβαρή οξεία ερπητική νευραλγία ανταποκρίθηκε στην επαναληπτική αντι-υική θεραπεία.

Όσον αφορά την προηγηθείσα θεραπεία, δηλαδή αυτήν που είχαν λάβει οι ασθενείς πριν την προσέλευση στο ιατρείο του πόνου, παρατηρείται μια αρκετά συχνή χρήση (στο

68% των ασθενών) των κοινών αναλγητικών δηλαδή της παρακεταμόλης και των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων καθώς και της κωδεΐνης, ενός οπιοειδούς για ήπιο και μέτριο πόνο το οποίο κυκλοφορεί σε σκεύασμα μαζί με παρακεταμόλη (Lonalgal, Lonalgal). Τα φάρμακα αυτά δεν έχουν επιβεβαιωμένα αποτελεσματική δράση σε σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου, αλλά γενικά η χρήση τους συστήνεται (ιδίως για περιπτώσεις με ήπιο ή μέτριο πόνο) και είναι αρκετά διαδεδομένη. Η δεύτερη συχνότερη κατηγορία φαρμάκου που χρησιμοποιούνταν συστηματικά από το 36% των ασθενών με οξεία, υποξεία ή μεθερπητική νευραλγία (οι μισοί έπασχαν από μεθερπητική νευραλγία) ήταν τα αντιεπιληπτικά γκαμπαπεντίνη (Neurontin) και πρεγκαμπαλίνη (Lyrica), ενώ κάποιο αντικαταθλιπτικό φάρμακο της κατηγορίας των τρικυκλικών ή των SNRIs είχε χορηγηθεί μόνο στο 9% των ασθενών και πάντα σε συνδυασμό με γκαμπαπεντίνη. Αν και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, με κυριότερο εκπρόσωπο την αμιτριπτυλίνη (Saroten), έχουν ίσως την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην ερπητική νευραλγία, φαίνεται ότι αποφεύγεται η συνταγογράφησή τους πιθανότατα για τον φόβο των ανεπιθύμητων ενεργειών στους ηλικιωμένους ασθενείς. Η γκαμπαπεντίνη είναι ένα επίσης καλά μελετημένο φάρμακο, ίσης σχεδόν αποτελεσματικότητας με την αμιτριπτυλίνη, αλλά πιθανώς πιο ανεκτό και ασφαλές, το οποίο γενικά προτείνεται ως πρώτης επιλογής στην ερπητική νευραλγία. Πράγματι, φαίνεται ότι προτιμάται έναντι της αμιτριπτυλίνης. Η δράση των αντικαταθλιπτικών της κατηγορίας των SNRIs (βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη) δεν έχει μελετηθεί ακόμα επαρκώς στην ερπητική νευραλγία (δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες), αλλά έχουν ξεκινήσει να χορηγούνται στην ερπητική νευραλγία, επειδή είναι καλύτερα ανεκτά από τα τρικυκλικά και επειδή έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους σε άλλα σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου, όπως η επώδυνη διαβητική νευροπάθεια. Επίσης, φαίνεται ότι στην καθημερινή ιατρική πρακτική εφαρμόζεται η συνδυαστική χορήγηση φαρμάκων με στόχο την ενίσχυση του αναλγητικού αποτελέσματος, ιδίως ο συνδυασμός ενός αντιεπιληπτικού με ένα κοινό αναλγητικό.

Η τακτική της συγχορήγησης φαρμάκων ακολουθείται και από τους γιατρούς του ιατρείου πόνου. Παρατηρείται, δηλαδή, μια τάση να χορηγούνται ταυτόχρονα περισσότερα του ενός φάρμακα, με διαφορετικό μηχανισμό δράσης, προκειμένου να ενισχυθεί το αναλγητικό αποτέλεσμα (καλύπτοντας περισσότερους του ενός παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς) και να μειωθούν οι παρενέργειες. Αυτή η τακτική μπορεί να ακολουθηθεί εξ αρχής χωρίς να προϋποτίθεται η αποτυχία της μονοθεραπείας. Έτσι, σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (55%) δόθηκε συνδυαστική από του στόματος φαρμακευτική αγωγή.

Φαίνεται να προτιμάται η συγχορήγηση αντιεπιληπτικών με κοινά αναλγητικά και η τριπλή θεραπεία με αντιεπιληπτικό, αντικαταθλιπτικό και κοινά αναλγητικά. Σε ορισμένους ασθενείς, η συστηματική φαρμακευτική θεραπεία συμπληρώθηκε με χρήση ουσιών που δρουν τοπικά στις νευρικές απολήξεις του δέρματος (αυτοκόλλητο λιδοκαΐνης, κρέμα μίγματος τοπικών αναισθητικών, κρέμα καψαϊσίνης). Ισχυρό οπιοειδές (διαδερμικό σκεύασμα φεντανύλης) χορηγήθηκε μόνο σε δύο ασθενείς με πολύ σοβαρή υποξεία και μεθερπητική νευραλγία. Σημαντικές παρενέργειες που εξανάγκασαν σε διακοπή της θεραπείας ή μείωση της δοσολογίας αναφέρθηκαν από 6 μόνο ασθενείς και ήταν υπνηλία, εμετός, ζάλη, σύγχυση, θόλωση όρασης και υπέρταση.

Ένας στους τρεις ασθενείς έλαβε μόνο φαρμακευτική αγωγή, είτε γιατί επρόκειτο για περιπτώσεις με μέτριο πόνο που αντιμετωπιζόνταν μερικώς με την ήδη λαμβανόμενη αναλγητική αγωγή, είτε γιατί υπήρχε αντένδειξη για την εφαρμογή επεμβατικής τεχνικής ή γιατί υπήρξε άρνηση από την πλευρά του ασθενούς.

Δύο στους τρεις ασθενείς που προσήλθαν στο ιατρείο συμφώνησαν να υποβληθούν (επιπλέον της φαρμακευτικής αγωγής) και σε κάποιου είδους επεμβατική τεχνική. Το μεγαλύτερο ποσοστό (60% περίπου) όσων υποβλήθηκαν σε επεμβατική τεχνική, βρίσκονταν στην οξεία φάση του έρπητα ζωστήρα.

Τόσο οι ασθενείς με οξεία ερπητική νευραλγία, όσο και οι ασθενείς με υποξεία και μεθερπητική νευραλγία αντιμετωπίστηκαν, ως επί το πλείστον, με συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής και επεμβατικών τεχνικών, προκειμένου να επιτευχθεί η μεγαλύτερη δυνατή ανακούφιση από τον πόνο.

Οι επεμβατικές τεχνικές που εφαρμόστηκαν ήταν συμπαθητικοί αποκλεισμοί (και συγκεκριμένα ο αποκλεισμός του αστεροειδούς γαγγλίου), επισκληρίδιοι αποκλεισμοί με τοποθέτηση επισκληρίδιου καθετήρα, αποκλεισμοί περιφερικών νεύρων και τοπικές διηθήσεις με τοπικό αναισθητικό στην πάσχουσα περιοχή. Σε κάθε ασθενή εφαρμόστηκε διαφορετικός αριθμός αποκλεισμών, ανάλογα με την ανταπόκρισή του.

Καταγράφεται μια ικανοποιητική βελτίωση της κλινικής εικόνας σε σημαντικό ποσοστό ασθενών, καθώς παραπάνω από τους μισούς (52%) ανέφεραν τουλάχιστον 50% μείωση της έντασης του συνεχούς ή παροξυσμικού πόνου στην τελευταία επίσκεψή τους στο ιατρείο πόνου (μετά το τέλος των νευρικών αποκλεισμών και τη σταθεροποίηση της δόσης των συστηματικώς χορηγούμενων φαρμάκων), και επιπλέον, ένα επίσης σημαντικό ποσοστό (41% όλων των ασθενών) ανέφεραν πλήρη ή σχεδόν πλήρη ανακούφιση. Πρόκειται για μια κλινικά σημαντική εξέλιξη, δεδομένου ότι η ερπητική νευραλγία, ως σύνδρομο

νευροπαθητικού πόνου, είναι σχετικά δύσκολα αντιμετωπίσιμη. Μια καλύτερη, βέβαια, εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των θεραπειών, θα ήταν η παρακολούθηση των ίδιων ασθενών για τουλάχιστον ένα εξάμηνο μετά την τελευταία αυτή επίσκεψη, ώστε να διαπιστωθεί εάν η βελτίωση διατηρούνταν στο χρόνο ή αν αντίθετα υπήρχε υποτροπή του πόνου. Επίσης, χρειάζεται προσοχή στο πώς ερμηνεύεται η βελτίωση, καθώς είναι γνωστό ότι η σε μεγάλο ποσοστό ασθενών, η νευραλγία υποχωρεί με την πάροδο του χρόνου και μόνο σε ένα μικρό ποσοστό θα μεταπέσει σε μεθερπητική. Δεν είναι εύκολο, συνεπώς, να διαπιστωθεί πόσοι ασθενείς βελτιώνονται λόγω της φυσικής πορείας της νόσου και πόσοι βελτιώνονται χάρη στη θεραπεία. Από την άλλη, βέβαια, παρατηρείται και ένα ποσοστό, μικρό μεν, αλλά υπαρκτό, περιπτώσεων που εμφάνισαν ανθεκτικότητα στη θεραπεία.

Για ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών, περίπου έναν στους 4, δεν ήταν δυνατή η παρακολούθηση και παρότι και αυτοί υποβλήθηκαν σε κάποιες θεραπείες δεν ήταν δυνατό να καταγραφεί το αποτέλεσμα. Η έλλειψη επαρκών στοιχείων είναι μια συνήθης αδυναμία των αναδρομικών μελετών που βασίζονται σε στοιχεία που λαμβάνονται από φακέλους ασθενών.

Από τη συσχέτιση του βαθμού βελτίωσης με τον τρόπο θεραπείας, προκύπτει παραδόξως η διαπίστωση ότι η θεραπεία που περιελάμβανε φαρμακευτική αγωγή και επεμβατικές τεχνικές ήταν λιγότερο αποτελεσματική από τη φαρμακευτική θεραπεία (ικανοποιητική βελτίωση είχε το 65% όσων έλαβαν μόνο φάρμακα, έναντι του 48% όσων υποβλήθηκαν και σε επεμβατικές τεχνικές). Πιθανώς, οι περιπτώσεις που αντιμετωπίστηκαν με επεμβατικές τεχνικές να ήταν πιο σοβαρές από αυτές που αντιμετωπίστηκαν μόνο με φάρμακα, αυτό είναι κάτι που δεν είναι δυνατό να εξαχθεί από την παρούσα μελέτη. Ο σχεδιασμός της μελέτης, ούτως ή άλλως, δεν επιτρέπει τη σύγκριση των δύο θεραπευτικών μεθόδων (φαρμακευτικής και συνδυαστικής με επεμβατικές τεχνικές), καθώς, αφενός το δείγμα των ασθενών είναι μικρό και ετερογενές (με διαφορές στη διάρκεια της νευραλγίας, την προηγηθείσα θεραπεία), αφετέρου οι θεραπευτικές μέθοδοι εμφανίζουν επίσης μεγάλη ετερογένεια (διαφορετικές επεμβατικές τεχνικές, διαφορετικός αριθμός συνεδριών). Μια τέτοια σύγκριση (μονοθεραπεία με φάρμακα ή συνδυασμός φαρμάκων και επεμβατικών αναισθησιολογικών τεχνικών για την καλύτερη αντιμετώπιση του πόνου;) απαιτεί τη διεξαγωγή μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης. Θα πρέπει, δηλαδή να συλλεχθεί ένας μεγάλος αριθμός ανοσοεπαρκών ασθενών με οξεία ή μεθερπητική νευραλγία, και αυτοί να μοιραστούν με τυχαίο τρόπο σε δύο ομάδες, την ομάδα που θα λάβει ένα συγκεκριμένο φάρμακο ή

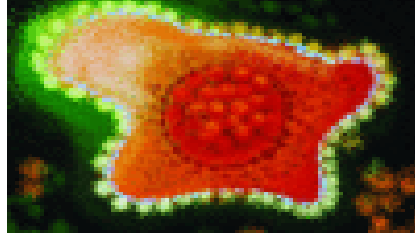
συνδυασμό φαρμάκων με προοπτική τιτλοποίησης ως τη μέγιστη επιτρεπόμενη δόση (ομάδα ελέγχου) και την ομάδα που θα λάβει την ίδια φαρμακευτική αγωγή και επιπλέον θα υποβληθεί σε μία συγκεκριμένη επεμβατική τεχνική. Πάντως, είναι σημαντική η διαπίστωση ότι τα φάρμακα για τον νευροπαθητικό πόνο μπορούν να ανακουφίσουν σε σημαντικό βαθμό, μεγάλο ποσοστό ασθενών, χωρίς να χρειαστεί πιο επεμβατική θεραπεία.

Πρέπει να τονιστεί, βέβαια, ότι οι επεμβατικές τεχνικές αντιμετώπισης του πόνου και ιδίως οι πιο περίπλοκες, όπως οι συμπαθητικοί και επισκληρίδιοι αποκλεισμοί, ενέχουν κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών και γι'αυτό πρέπει να εφαρμόζονται μόνο σε οργανωμένα ιατρεία πόνου και από ειδικά εκπαιδευμένους αναισθησιολόγους, ώστε να ελαχιστοποιείται αυτός ο κίνδυνος και να αναγνωρίζονται έγκαιρα και αντιμετωπίζονται άμεσα τυχόν επιπλοκές.

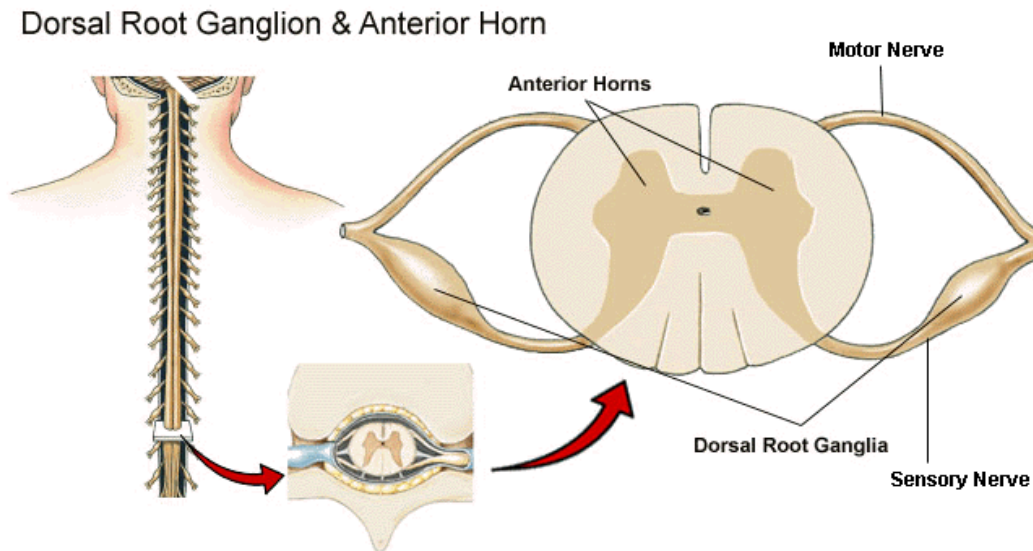
Από τη συσχέτιση του βαθμού βελτίωσης με τη διάρκεια της νευραλγίας φαίνεται ότι οι ασθενείς με οξεία ερπητική νευραλγία αντιμετωπίζονται καλύτερα σε σχέση με τους ασθενείς με χρόνιο πόνο, καθώς 2 στους τρεις ασθενείς με οξεία ερπητική νευραλγία είχαν ικανοποιητική έκβαση, με βελτίωση πάνω από 50%, ενώ μόνο ένας στους τρεις ασθενείς, με διάρκεια πόνου πάνω από ένα μήνα, είχε την ίδια ικανοποιητική έκβαση. Έχει, λοιπόν, νόημα η πρώιμη επιθετική αντιμετώπιση του ερπητικού πόνου.

Συμπερασματικά, ένα σημαντικός αριθμός ασθενών με σοβαρή ερπητική νευραλγία, που αντιμετωπίζεται στο ιατρείο πόνου με συνδυασμό συστηματικής φαρμακευτικής αγωγής και επεμβατικών τεχνικών, έχει κλινικά σημαντική ανακούφιση. Το όφελος φαίνεται να είναι μεγαλύτερο στους ασθενείς με διάρκεια πόνου έως ένα μήνα. Είναι, συνεπώς, σημαντική η πρώιμη και πολυπαραγοντική αντιμετώπιση, σε ιατρεία πόνου, των ασθενών που πάσχουν από αυτό το σύνδρομο νευροπαθητικού πόνου, και ιδίως αυτών με τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών, δηλαδή ατόμων άνω των 50 χρόνων και αυτών που έχουν εκτεταμένο ερπητικό εξάνθημα ή πολύ σοβαρό πόνο κατά την οξεία φάση του έρπητα ζωστήρα.

ΕΙΚΟΝΕΣ



Εικόνα 1: Ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (Varicella-Zoster Virus)



The dorsal root ganglion transmits *sensory* information while the anterior horn directs *motor* neurons.

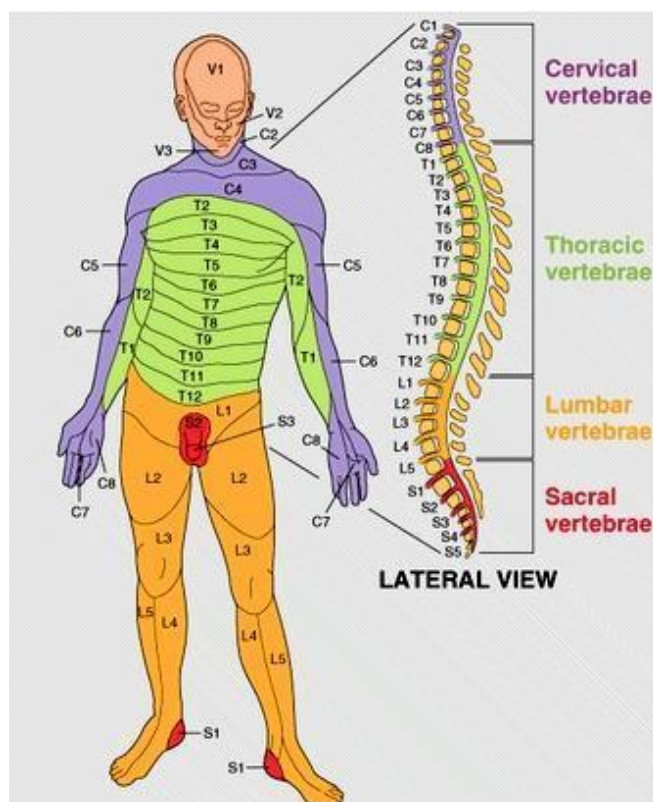
Εικόνα 2: Διατομή νωτιαίου μυελού (κινητικές και αισθητικές ρίζες, γάγγλια οπισθίων ριζών, πρόσθια και οπίσθια κέρατα νωτιαίου μυελού)



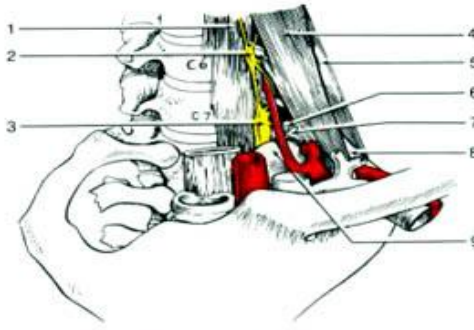
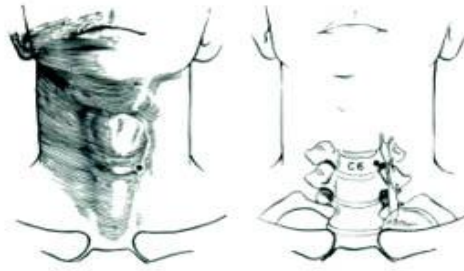
Εικόνα 3: Φυσαλλίδες ερπητικού εξανθήματος



Εικόνα 4: Ερπητικό εξάνθημα



Εικόνα 5: Δερμοτόμια



- | | |
|-----------------------------|--|
| 1. Longus Colli Muscle | 6. Transverse Process of First Thoracic Vertebra |
| 2. Middle Cervical Ganglion | 7. Tubercle of First Rib |
| 3. Stellate Ganglion | 8. Brachial Plexus |
| 4. Scalenus Anterior Muscle | 9. Dome of Pleura |
| 5. Scalenus Medius Muscle | |

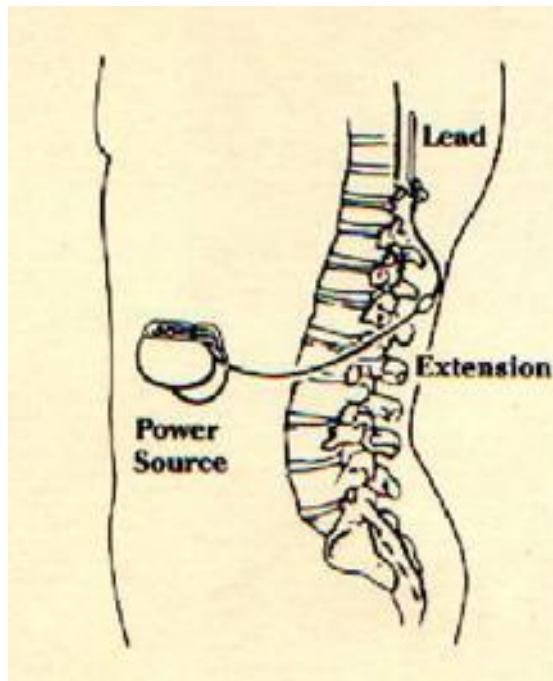
Εικόνα 6: Αστεροειδές γάγγλιο



Εικόνα 7: Αποκλεισμός αστεροειδούς γαγγλίου



Εικόνα 8: TENS



Εικόνα 9: Ηλεκτρική διέγερση νωτιαίου μυελού (SCS)-Συσκευή

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Berry JD, Petersen KL. A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster. *Neurology*. 2005;65:444-47. (abstract)
- Beutner K et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995;39:1546-53.
- Boaler J. Acupuncture in the management of herpes zoster. *Acupuncture in Medicine*. 1996;14:80-4.
- Bhargava R et al. Jaipur block in postherpetic neuralgia. *International Journal of Dermatology*. 1998;37:465-8.
- Boureau F et al. Tramadol in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2003;104:323-31.
- Bowsher D. The effects of preemptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1997;13:327-31.
- Breuer J, Whitley R. Varicella Zoster Virus: Natural history and current therapies of varicella and herpes zoster. *HERPES*. 2007;14 Suppl 2.
- De Benedittis G, Lorenzetti A. Topical aspirin/diethyl ether mixture vs indomethacin and diclofenac/diethyl ether mixtures for acute herpetic neuralgia and postherpetic neuralgia: a double-blind crossover placebo- controlled study. *Pain*. 1996;65:45-51.
- Donahue JG et al. The incidence of herpes zoster. *Archives of Internal Medicine*. 1995;155:1605-9. (abstract)
- Dubinsky RM et al. Practice Parameter: Treatment of postherpetic neuralgia. An evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;63:959-65.
- Dworkin RH et al. A high-risk method for studying psychosocial antecedents of chronic pain: the prospective investigation of herpes zoster. *Journal of Abnormal Psychology*. 1992;101:200-5. (abstract)
- Dworkin RH et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003;60:1274-83.

- Galer B et al. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain*. 1999;80:533-38.
- Garry EM et al. Varicella zoster virus induces neuropathic changes in rat dorsal root ganglia and behavioral reflex sensitisation that is attenuated by gabapentin or sodium channel blocking drugs. *Pain*. 2005;118:97-111. (abstract)
- Gildea D et al. Neurologic complications of the reactivation of Varicella-Zoster Virus. Review article. *New England Journal of Medicine*. 2000;342:635-44.
- Gilron I et al. Morphine, Gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352:1324-34.
- Gnann J, Whitley R. Herpes Zoster. *New England Journal of Medicine*. 2002;347:340-45.
- Gnann J. Antiviral therapy for herpes zoster. *HERPES*. 2006;13:suppl 1.
- Graff-Radford SB et al. Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clinical Journal of Pain*. 2000;16:188-92. (abstract)
- deGreef H. Famciclovir, a new oral antiherpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1995;4:241-6. (abstract)
- Haruhiko M et al. Optimum pain relief with continuous epidural infusion of local anaesthetics shortens the duration of zoster-associated pain. *Clinical Journal of Pain*. 2004;20:302-8. (abstract)
- Henning Harke et al. Spinal Cord Stimulation in postherpetic neuralgia and in acute herpes zoster pain. *Anesthesia and Analgesia*. 2002;94:694-700.
- Hwang SM et al. The effects of epidural blockade on the acute pain in herpes zoster. *Archives of Dermatology*. 1999;135:1359-64.
- Jackson J et al. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia, a meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 1997;157:909-11.
- Johnson R. Zoster-associated pain: what is known, who is at risk and how can it be managed? *HERPES*. 2007;14 Suppl 2.
- Jung B et al. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology*. 2004;62:1545-51. (abstract)

- Kanazi et al. Treatment of Postherpetic Neuralgia: An Update. *Drugs*. 2000;59:1113-26. (abstract)
- Kikuchi A et al. Comparative therapeutic evaluation of intrathecal versus epidural methylprednisolone for long-term analgesia in patients with intractable postherpetic neuralgia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 1999;24:287-93. (abstract)
- Kishore-Kumar R et al. Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1990;47:305-12.
- Kost R, Straus S. Postherpetic neuralgia - pathogenesis, treatment, and prevention. Review article. *New England Journal of Medicine*. 1996;335:32-40.
- Kotani N et al. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343:1514-9.
- Lewith G et al. Acupuncture compared with placebo in post-herpetic pain. *Pain*. 1983;17:361-68. (abstract)
- Mao J, Chen L. Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. Review article. *Pain*. 2000;87:7-17.
- Mason L et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *British Medical Journal*. 2004;328:991-4.
- Max MB et al. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1988;38:1427. (abstract)
- Milligan NS, Nash TP. Treatment of post-herpetic neuralgia. A review of 77 consecutive cases. *Pain*. 1985;23:381-6. (abstract)
- Oxman M et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *New England Journal of Medicine*. 2005;352:2271-83.
- Pasqualucci A et al. Prevention of post-herpetic neuralgia: acyclovir and prednisolone vs epidural local anesthetic and methylprednisolone. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2000;44:903-5. (abstract)
- Plaghki L et al. Systemic overview of the pharmacological management of postherpetic neuralgia. An evaluation of the clinical value of critically selected drug treatments based on efficacy and safety outcomes from randomized controlled studies. *Dermatology*. 2004;208:206-16.
- Raja S et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2002;59:1015-21. (abstract)

- Rice AS et al. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Pain*. 2001;94:215-24. (abstract)
- Roenn J, Paice J, Preodor M. Current Diagnosis and Treatment of Pain. Lange Medical Books/ McGraw-Hill. 2006. Ch.4: Samuel S et al. Interventional procedures for pain control.
- Rowbotham M et al. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain*. 1996;65:39-44. (abstract)
- Rowbotham M et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280:1837-42.
- Rowbotham M et al. Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. *The Journal of Pain*. 2005;6:741-746. (abstract)
- Tyring S et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1995;123:89-95.
- Wareham D, Breuer J. Herpes Zoster. Clinical review. *British Medical Journal*. 2007;334:1211-5.
- Watson CP et al. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1982;32: 671.
- Watson CP et al. Amitriptyline vs maprotiline in postherpetic neuralgia:a randomized, double-blind, crossover trial. *Pain* 1992;48:29-36. (abstract)
- Watson CP et al. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clinical Therapy*. 1993;15:510-26. (abstract)
- Watson CP et al. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1998;50:1837-1841.
- Watson CP et al. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia. A randomized trial. *Neurology*. 1998;51:1166-1171.
- Whitley R et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1996;125:376-83. (abstract)
- Wijck AJM et al. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *The Lancet*. 2006;367:219-23.

- Wood M et al. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *New England Journal of Medicine*. 1994;330:896-900.
- Wu CL, Marsh A, Dworkin R. The role of sympathetic nerve blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain*. 2000;87:121-29.
- www.painclinic.org