

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ "ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ" ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΚΕΝΤΡΟ ΠΟΝΟΥ & ΠΑΡΗΓΟΡΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ Α. ΒΑΔΑΛΟΥΚΑ

**Μελέτη της στάγδην ενδοφλέβιας χορήγησης
λιδοκαΐνης στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΕΥΜΟΡΦΙΑΣ ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΥ

ΙΑΤΡΟΥ-ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΥ

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2014

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	2
ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ(ΑΠΟΔΟΣΗ ΣΤΑ ΑΡΧΑΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ).....	6
ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ (ΑΠΟΔΟΣΗ ΣΤΑ ΝΕΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ).....	7
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	9
ΕΞΕΛΙΞΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	11
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	12
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	27
1.ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ.....	28
1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	28
1.2.ΑΙΤΙΑ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ	28
1.3.ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ.....	29
2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ-ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ.....	30
2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	30
2.2. ΣΤΑΘΜΙΣΗ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΩΝ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ.....	31
2.3. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ DN4.....	32
2.4. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ PAIN DETECT.....	32
2.5. ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΩΝ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ.....	33
2.6. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ-ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ.....	33
2.7. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ-ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ.....	34
2.8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	34
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.....	35
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.....	36
PAIN DETECT.....	38

3.ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ.....	39
3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	39
3.2. QST(QUANTITATIVE SENSORY TESTING).....	40
3.3. ΝΕΥΡΟΜΕΤΡΟ.....	41
3.4. ΚΛΑΣΣΙΚΗ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ(ΗΛΕΚΤΡΟΝΕΥΡΟΜΥΟΓΡΑΦΗΜΑ).....	43
3.5. ΜΕΛΕΤΗ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΩΝ.....	43
3.6. ΜΙΚΡΟΝΕΥΡΟΓΡΑΦΙΑ.....	43
3.7. ΠΡΟΚΛΗΤΑ ΔΥΝΑΜΙΚΑ.....	44
3.8. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ.....	44
3.9. ΒΙΟΨΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ.....	45
4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ.....	46
4.1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ.....	46
4.2. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ.....	48
4.2.α. ΜΕΘΕΡΠΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΑΛΓΙΑ.....	48
4.2.β. ΕΠΩΔΥΝΗ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ.....	49
4.2.γ. ΧΡΟΝΙΑ ΟΣΦΥΑΛΓΙΑ ΜΕ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	51
4.2.δ. ΧΡΟΝΙΟΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ.....	52
4.2.ε. ΛΟΙΠΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ.....	53
4.3. ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ.....	56
4.4. ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ.....	57
4.4.α. ΜΟΡΙΑ ΠΟΥ ΔΕΣΜΕΥΟΥΝ ΤΗΝ $\alpha 2\delta 1$ ΥΠΟΜΟΝΑΔΑ ΤΩΝ ΕΞΑΡΤΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΦΟΡΑ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΔΙΑΥΛΩΝ.....	57
4.4.β. ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ.....	58
4.4.γ. ΟΠΙΟΕΙΔΗ.....	60

4.4.δ. ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΟ ΕΠΙΘΕΜΑ ΚΑΨΑΪΣΙΝΗΣ 8%.....	62
4.4.ε. ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΟ ΕΠΙΘΕΜΑ ΛΙΔΟΚΑΪΝΗΣ 5%.....	63
4.5. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ.....	64
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ.....	65
4.6. ΑΛΛΗΛΕΠΙΡΔΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟ ΠΟΝΟ.....	66
5. ΝΕΥΡΑΛΓΙΑ ΤΡΙΔΥΜΟΥ.....	72
5.1. ΟΡΙΣΜΟΙ-ΓΕΝΙΚΑ.....	72
5.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	73
5.3. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΡΙΔΥΜΟΥ ΝΕΥΡΟΥ.....	73
5.4. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	77
5.5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	81
5.6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	82
5.7. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	84
5.7.α. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	84
5.7.β. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	85
6. ΛΙΔΟΚΑΪΝΗ.....	86
6.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	86
6.2. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ.....	87
6.3. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ.....	87
6.4. ΧΗΜΙΚΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ.....	88
6.5. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ-ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ.....	89
6.6. ΛΙΔΟΚΑΪΝΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ.....	90
6.6.α. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ.....	90
6.6.β. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΛΙΔΟΚΑΪΝΗΣ.....	90

6.7. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΛΙΔΟΚΑΪΝΗΣ.....	94
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	95
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	96
ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ.....	97
ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ.....	97
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	101
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	104
ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΥΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	106
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ.....	165
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	177
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	181
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	182
ABSTRACT.....	183
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	184

ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

(ΑΠΟΔΟΣΗ ΣΤΑ ΑΡΧΑΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ)

Ὁνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσιν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωύτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λουπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοις τε καὶ ὑρκισμένοις νόμῳ ἡτρικῷ ἄλλωδὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἶργειν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὀμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγναι δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἱ κίας δὲ ὁκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄδ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπήης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἡγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὁρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιόρκοῦντι, τάναντία τουτέων.

ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

(ΑΠΟΔΟΣΗ ΣΤΑ ΝΕΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ)

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή.

Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνία του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδελφία μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία.

Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο.

Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη.

Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.

Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

*Στους αγαπημένους μου γονείς που στάθηκαν πάντα, με αγάπη και χωρίς όρους δίπλα μου,
Στον αγαπημένο μου σύζυγο Χρήστο,
Στα δύο μου κοριτσάκια, τη Νίνα και τη Μαίρη, που κάθε μέρα με κάνουν όλο και περισσότερο
περήφανη που είμαι η μαμά τους.*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο χρόνιος νευροπαθητικός πόνος, στις μέρες μας, αποτελεί παγκοσμίως ένα δυσεπίλυτο, βασανιστικό και εξουθενωτικό πρόβλημα, που επηρεάζει την ποιότητα της ζωής των ασθενών που πάσχουν από αυτόν. Έχει ποικίλες ψυχολογικές, κοινωνικές και οικονομικές επιδράσεις στους ίδιους, στους οικοίους τους, στο κοινωνικό σύνολο και στα συστήματα παροχών υγείας. Παρ'όλο ότι συνεχώς αυξάνει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας στο θέμα αυτό, αλλά και παρ'ότι συνεχώς πραγματοποιείται πρόοδος στη δημιουργία φαρμακευτικών ουσιών αλλά και επεμβατικών και μη τεχνικών για την αντιμετώπισή του, εξακολουθεί να ταλαιπωρεί και πολλές φορές να είναι ανυπόφορος.

Όταν το 2004 ξεκίνησα την εκπαίδευση μου στο Κέντρο Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής, στο Αρεταίειο Νοσοκομείο πραγματικά εξεπλάγην με το πόση μεγάλη έκταση έχει πάρει αυτή η νοσολογική οντότητα και στον ελληνικό χώρο. Το Κέντρο Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής στο Αρεταίειο Νοσοκομείο δέχεται μεγάλο αριθμό ασθενών με χρόνια νευροπαθητικό πόνο από όλη την Ελλάδα, γι αυτό μπορεί να θεωρηθεί σαν πανελλήνιο κέντρο αναφοράς για την επιδημιολογία του αλλά και την αντιμετώπιση του. Οι υπεύθυνες του Κέντρου, αναπληρώτριες καθηγήτριες κες Α.Βαδαλούκα, Ε.Αργύρα και Ι.Σιαφάκα κατέχουν εμπεριστατωμένη γνώση και εμπειρία στο χρόνια νευροπαθητικό πόνο, καθώς έχουν περιθάψει χιλιάδες ασθενών με αυτόν τον πόνο, αλλά έχουν συμμετάσχει σε πληθώρα διεθνών επιστημονικών συναντήσεων σαν εισηγήτριες διαφόρων θεμάτων σχετικών με αυτόν.

Έτσι, κατά τη διάρκεια των δέκα ετών που έχω παραμείνει, στην αρχή σαν εκπαιδευόμενη και μετά σαν εθελόντρια στο Κέντρο Πόνου του Αρεταίειου Νοσοκομείου, είχα την ευκαιρία να παρακολουθήσω τη θεραπευτική πορεία πάρα πολλών ασθενών με χρόνια νευροπαθητικό πόνο. Και όταν οι υπεύθυνες του Κέντρου, μου ανέθεσαν να πραγματοποιήσω τη διδακτορική διατριβή μου πάνω στη θεραπεία του με λιδοκαΐνη, επέλεξα να εφαρμόσω το πρωτόκολλο της μελέτης σε μία ομάδα ασθενών με αυτού του είδους τον πόνο, που ταλαιπωρούνται υπερβολικά από την πάθησή τους: τους πάσχοντες από νευραλγία τριδύμου.

Πράγματι η εικόνα των ασθενών που πάσχουν από νευραλγία τριδύμου πολλές φορές είναι εντυπωσιακή: οι ασθενείς μοιάζουν κεραυνοβολημένοι, δεν μπορούν καν να μιλήσουν και δε βοηθούνται από καμμία φαρμακευτική αγωγή. Κατά την εφαρμογή του πρωτοκόλλου είχαμε τη χαρά να διαπιστώσουμε ότι σε αυτή την περίπτωση η λιδοκαΐνη χορηγούμενη σε στάγδην έγχυση μπορεί να βοηθήσει ικανοποιητικά.

Για την πραγματοποίηση και ολοκλήρωση αυτής της κλινικής μελέτης συνέβαλαν αρκετοί άνθρωποι τους οποίους θα ήθελα μέσα σε λίγες γραμμές να τους εκφράσω τις ευχαριστίες μου.

Πρώτα από όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω την αναπληρώτρια καθηγήτρια Ανασθησιολογίας κα Ι.Σιαφάκα που ήταν η επιβλέπουσα της μελέτης, για τη συνεχή συμπαράστασή της , κατά τη σχεδίαση αλλά και την πραγματοποίηση της, την αναπληρώτρια καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κα Ε.Αργύρα που σα μέλος της τριμελούς επιτροπής ήταν πάντα διαθέσιμη με την εποικοδομητική παρέμβασή της σε οποιαδήποτε περίπτωση και δυσκολία και την καθηγήτρια κα Α.Φασουλάκη για την ηθική συμπαράσταση και την προθυμία της για βοήθεια.

Επίσης θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στο νοσηλευτικό προσωπικό, στους εθελοντές και στους εκπαιδευόμενους του Κέντρου Πόνου και Παρηγορητικής αγωγής του Αρεταίειου Νοσοκομείου που ήταν πάντα πρόθυμοι αρωγοί στην προσπάθειά μου, στη Γραμματέα κα Εύα Βλαμοπούλου για τη βοήθειά της στις γραφειοκρατικές διαδικασίες, στη συνάδελφό μου κα Δ.Σαρρίδου για την ηθική της συμπαράσταση και στην Εταιρεία CORMED και τον κο Κωστόπουλο για την προσφορά του Neurometer.

Στο συνάδελφο νευρολόγο κο Παναγιώτη Ζή, οφείλω ευγνωμοσύνη για την αμέριστη συμπαράστασή του και την ακούραστη συνεισφορά του στην ολοκλήρωση της μελέτης και τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων, του εύχομαι καλή τύχη, να εκπληρωθούν όλα τα όνειρά του, να κατακτήσει τη θέση που του αξίζει, μαζί με πολλή προσωπική και οικογενειακή ευτυχία.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην αναπληρώτρια Α.Βαδαλούκα είναι πολύ λίγο για τη συνεισφορά της στην περάτωση αυτής της μελέτης, αλλά κυρίως για την ευκαιρία που μου έδωσε όλα αυτά τα χρόνια, να σταθώ δίπλα της, να πάρω επιστημονικές αλλά και γνώσεις ζωής μέσα σε ένα κλίμα θετικής ενέργειας και ανθρωπιάς. Της εύχομαι να είναι πάντα καλά.

Κλείνοντας δε θα παραλείψω να εκφράσω για άλλη μια φορά την ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου, για τις αρχές που μου έδωσαν, για την ηθική τους συμπαράσταση και τη βοήθειά τους που με οδήγησαν να καταφέρω να ολοκληρώσω τη μελέτη, χωρίς να στερήσω χρόνο από το σύζυγό μου και τα παιδιά μου που λατρεύω.

Έφη Σταυροπούλου,

Αναισθησιολόγος

ΕΞΕΛΙΞΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΘΕΜΑ:Μελέτη της στάγδην ενδοφλέβιας χορήγησης λιδοκαΐνης στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου.

ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τυχαιοποιημένη ,διπλή, τυφλή, διασταυρούμενη, ελεγχόμενη με εικονική φάρμακο μελέτη (Randomised, double, blind, crosssectional,placebo controlled study).

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ ΓΙΑ ΕΚΠΟΝΗΣΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:

29 / 03 /2006

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΑΠΟ Γ.Σ.Ε.Σ. ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

05 /07 /2006

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΘΕΜΑΤΟΣ – ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

6/10/2006

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ-ΑΙΤΗΣΗΣ ΟΡΙΣΜΟΥ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΜΕΛΟΣ ΔΕΠ ΠΡΟΟΔΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

κα Ιωάννα Σιαφάκα, Αν Καθηγήτρια Αναισθησιολογία Πανεπιστημίου Αθηνών

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. κα Ι.Σιαφάκα, Αν.Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

2. κα Α.Φασουλάκη, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

3. κα Ε.Αργύρα, Αν.Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΤΗΣ ΙΑΤΡΟΥ-ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΥ ΕΥΜΟΡΦΙΑΣ ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΥ

ΟΝΟΜΑ: Ευμορφία (Εφη)

ΕΠΩΝΥΜΟ: Σταυροπούλου

ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΕΡΑ: Δημήτριος

ΟΝΟΜΑ ΜΗΤΕΡΑΣ: Στέλλα-Μαρία

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ: Αθήνα

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 6 Ιουνίου 1964

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ: Ερασινίδου 32, Άγιος Αρτέμιος, Τ.Κ.11632

ΤΗΛΕΦΩΝΟ: 2107623939-6937103320

e-mail: efistavropoulou@yahoo.gr

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: Σύζυγος του οφθαλμιάτρου Χρήστου Χατζηπέτρου και μητέρα της Φωτεινής, 18 ετών και της Μαρίας, 14 ετών.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ & ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΩΝ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΩΝ 1982-2014

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

Νοέμβριος 1988-Νοέμβριος 1992: Εκπαίδευση για την απόκτηση του τίτλου ειδικότητας της Αναισθησιολογίας στο 401 ΓΣΝΑ για 10 μήνες και στο Γενικό Νοσοκομείο «Γιώργος Γεννηματάς» για 3 έτη και 2 μήνες.

Ιούνιος 1993-Μάιος 1999: Ελεύθερος επαγγελματίας (Επιστημονικός συνεργάτης του Θεραπευτηρίου «ΥΓΕΙΑ»- μέλος του Αναισθησιολογικού της Νευροχειρουργικής Κλινικής (Διευθυντής Δ.Ρολόγης) και του τμήματος εμβολισμών (Διευθυντές: Σ.Τζανής και Π.Βλαχόπουλος).

Μάιος 1994-Ιούνιος 1995: αγροτικός ιατρός στο Κέντρο Υγείας Προσοτσάνης του νομού Δράμας με απόσπαση στην ιατρική υπηρεσία του ΕΚΑΒ Αθήνας .

Αύγουστος 1996-Μάιος 1999: ιατρός του αναισθησιολογικού τμήματος του 3^{ου} Νοσοκομείου ΙΚΑ

Μάιος 1999-σήμερα: επιμελήτρια του Αναισθησιολογικού τμήματος, ΜΕΘ και Ιατρείου Πόνου του Γ.Ν. «Η Ελπίς».

Σεπτέμβριος 2006-σήμερα: Εθελοντική εργασία στο Κέντρο Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής της Α!Πανεπιστημιακής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Αρεταίειο Νοσοκομείο).

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

- 1982 Έως 1988: Σπουδές στην Ιατρική σχολή του Πανεπιστημίου Αθήνας με βαθμό πτυχίου «Λίαν Καλώς».
- Ξένες γλώσσες: Αγγλικά (πτυχίο Lower-Cambridge), Γαλλικά (πτυχίο Sorbonne I)
- Σεμινάρια Πληροφορικής:
 1. Εκπαιδευτικό πρόγραμμα 40 ωρών με τίτλο : «Πληροφορική και Οργάνωση Εργασίας» και αντικείμενο την εκμάθηση των Windows 98,Microsoft Word-Excel-PowerPoint,Internet από την System Συμβουλευτική Α.Ε.
 - 2 . Εκπαιδευτικό πρόγραμμα 20 ωρών (Expert level) με τίτλο «Οργάνωση Ιατρείου και Ιατρικού Φακέλου σε περιβάλλον Access» και αντικείμενο την εκμάθηση των Microsoft Excel και Access 2000 από την System Συμβουλευτική Α.Ε.
 3. Κάτοχος του Ευρωπαϊκού Διπλώματος Περιοχικής Αναισθησίας της European Society of Regional Anesthesia (DESRA) (part I ,Salzburg 2009 & part II,Porto 2010).

ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ-ΣΥΜΠΟΣΙΑ ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΗ

1. Ετήσιο συμπόσιο «Ημέρες ανάνηψης», 1987 από την Β! Χειρουργική κλινική του Πανεπιστημίου Αθήνας .
2. 1^ο Πανελλήνιο διαιτητικό Ιατρικό Συνέδριο «Περιεγχειρητική αντιμετώπιση των νεοπλασιών του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος» (Αθήνα, 1989).
3. Ετήσιο Συμπόσιο «Ημέρες ανάνηψης» (Αθήνα, 1990).
4. 1^ο Συνέδριο Αναισθησιολογίας & Εντατικής Ιατρικής (Αθήνα, 1990).
5. 10th Annual Congress of the European Society of Regional Anaesthesia (Athens, 1991)
6. 9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας (Πάτρα, 1991).
7. EACTA 7th annual meeting (the Netherlands, 1992).
8. 2ο Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής

(Αθήνα, 1992).

9. 1^ο Συμπόσιο Επεμβατικής Οξυμετρίας (1993, Καλαμπάκα).

10. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας (Αθήνα, 1993).

11. 49th PGA (New York, 1995).

12. 1^η Ημερίδα Ελληνικής Εταιρείας Πόνου (Αθήνα, 1995).

13. 5th ESA Annual Meeting (Lausanne, 1997).

14. Αναισθησιολογικές εξελίξεις : «Αναισθησία στην οξεία χειρουργική κοιλία» (Αθήνα 1997).

15. Μεσογειακό και Διαβαλκανικό συνέδριο Περιοχικής

Αναισθησίας και Θεραπείας Πόνου (Αθήνα 1998).

16. Αναισθησιολογικές εξελίξεις 1999: «Αναισθησία και αγγεία» (Αθήνα 1999).

17. 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας (Κως 1999).

18. Αναισθησιολογικές εξελίξεις : «Αναισθησία και Εγκέφαλος»

(Αθήνα 2000).

19. Συνεχιζόμενη εκπαίδευση στην Αναισθησιολογία : «Εγκεφαλικό

monitoring» (Αθήνα 2000).

20. 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας (Θεσ/νίκη 2001).

21. 8^ο Πανελλήνιο συνέδριο Εντατικής Θεραπείας (Αθήνα 2001).

22. 15^ο Πανελλήνιο συνέδριο Αναισθησιολογίας (Κρήτη 2003)

23 . 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας: «Τι νεότερο στην Αναισθησιολογία και την Περιεγχειρητική Ιατρική 2000-2003». (Αθήνα 2-3 Απριλίου 2004).

24. 8^ο Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής (Σάνη, Χαλκιδική ,2004)

25. 1^ο Συμπόσιο πόνου & φλεγμονής. (Αθήνα 2004).

26. 3^η Ημερίδα «Γνωριμία με την παρηγορητική φροντίδα» (Αθήνα 2004).

27. «Αντιμετώπιση χρόνιου πόνου και παρηγορητική αγωγή-Ιατρεία πόνου στα επαρχιακά νοσοκομεία» (Θήβα 2005).

28. 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής (Λουτράκι 2005)
29. FAST TRACK ANESTHESIA (Athens 2005)
30. 6^η Επιστημονική συνάντηση Ελληνικής Εταιρείας Πόνου «Νευροπαθητικός πόνος», (Αθήνα 2005).
31. 4^η Ημερίδα «Γνωριμία με την παρηγορητική φροντίδα» (Αθήνα 2005).
32. 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής (Aldemar Olympic Village, 19-21 Μαΐου 2006).
33. 4th World Congress of World Institute of Pain, Budapest, September 25-28, 2007 Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής (Aldemar Olympic Village, 19-21 Μαΐου 2006).
34. 9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής (Λουτράκι, 2007).
35. Ημερίδα : «Περιεγχειρητική Ιατρική» (34^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο), Αθήνα, 21 Μαΐου 2008.
36. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής (Ιωάννινα, 2009)
37. NeuPSIG Satellite on Neuropathic Pain to the 2008 World Congress on Pain, London, UK, August 13-15, 2008.
38. XXVIII Annual Congress of the EUROPEAN Society of Regional Anaesthesia & Pain Therapy, Salzburg, AUSTRIA, September 9-12, 2009.
39. 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής (Σάμος 23-26 Σεπτεμβρίου 2010).
40. 3rd International Congress on Neuropathic pain. Athens, Greece May 27-30, 2010
41. XXX Annual Congress of the EUROPEAN Society of Regional Anaesthesia & Pain Therapy, Dresden, Germany September 7-10, 2011.
42. 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλγολογίας, Θεσσαλονίκη, 2010.
43. 12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής, 13-16 Οκτωβρίου 2011, Ελούντα Κρήτης.
44. 9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλγολογίας, Αθήνα, 1-13 Μαΐου 2012.
- 45.
45. 31st Annual ESRA Congress, 2012, Bordeaux, France, 5-8 September, 2012

45. 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιτοχικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής αγωγής 18-21/10/2012, Costa Navarino.
46. ALGOS .International Symposium of W.I.P.. Kos, 26-29 September 2013.
47. Pain Academy of Europe. Barcelona. Spain, 7-8 December 2012.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΣΕ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ – ΚΛΙΝΙΚΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ-ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ(σαν εκπαιδευόμενι)

1. Μαθήματα Ηλεκτροκαρδιογραφήματος από την Α! Προπαιδευτική Πανεπιστημιακή Κλινική του Πανεπιστημίου Αθήνας
2. 4° Πανελλήνιο Σεμινάριο Αναισθησιολογίας (Αθήνα 1990)
3. Μετεκπαιδευτικά μαθήματα : «Η Αναισθησιολογία & οι βασικές επιστήμες» (Πάτρα 1991)
4. 4° Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Αναισθησιολογίας & Εντατικής Θεραπείας (Θεσ/νίκη 1991).
5. Συνεχιζόμενη Εκπαίδευση στην Αναισθησιολογία (οργάνωση από τη F.E.E.A) : Κύκλοι 1,2,3,4,5 (Δεκέμβριος 1999).
6. Πρόγραμμα ATLS (1998).
7. Σεμινάριο Βασικής & Εξειδικευμένης Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (οργανωμένο από την Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης)(Αρεταίειο Νοσοκομείο 1999)
8. Διήμερο Σεμινάριο Βασικής & Εξειδικευμένης υποστήριξης της ζωής (Αρεταίειο Νοσοκομείο 2000).
9. ATLS Refresh Course (2003).
10. Κλινικό Φροντιστήριο : «Περιοχική Διοισοφάγειος υπερηχογραφία»(2003).
11. Κλινικό Φροντιστήριο : «Θωρακική επισκληρίδιος-περιφερικοί αποκλεισμοί-περιοχική αναισθησία στα παιδιά» (2003)
12. Κλινικό Φροντιστήριο : «Περιοχειρητική Διοισοφάγειος Υπερηχογραφία» από την Ελληνική Εταιρεία Καρδιοθωρακικής & Αγγειακής Αναισθησίας (2004).
13. Κλινικό Φροντιστήριο : « Ινοπτική διασωλήνωση-Εκλεκτική Διασωλήνωση ενός βρόγχου» από την Ελληνική Εταιρεία Καρδιοθωρακικής & Αγγειακής Αναισθησίας (2004).
14. BLS/AED PROVIDER COURSE , 17 December 2006,(approved by the European Resuscitation Council), ΑΘΗΝΑ 2006.
15. XI Cadaver workshop ,Neural blockades on cadavers, Innsburg, Austria ,21-23 February 2008.
16. Σεμινάριο : «Σχεδιασμός και δημοσίευση κλινικών μελετών» υπό την αιγίδα της Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας , Αθήνα 26Οκτωβρίου-1 Νοεμβρίου 2009.

17. 16th Annual Advanced Interventional Pain Conference and Practical Workshop . Budapest, Hungary (18 ECME credits) (29-31 August, 2011).

18. WIP Benelux 2012, 14-15 June, 2012, Crowne Plaza & University of Maastricht, The Netherlands (6 ECME credits).

19. 18th Annual Advanced Pain Conference and Practical Workshop, Budapest, Hungary, August 26-28 2013.

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΕ ΑΛΛΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑ

1. Παρακολούθηση των δραστηριοτήτων του Ανασθησιολογικού Τομέα του Ωνάσειου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου και συμμετοχή στη χορήγηση αναισθησίας σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και πλαστικής ή αντικατάστασης καρδιακών βαλβίδων (8/04/2002 έως 8/07/2002)
2. Παρακολούθηση των εργασιών του Ιατρείου πόνου της Α! Ανασθησιολογικής Κλινικής του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Αρεταίειο Νοσοκομείο από 13/3/2005 έως 13/9/06).

ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΜΕ ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ ΣΕ ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ, ΚΛΙΝΙΚΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ, ΠΡΟΕΔΡΕΙΑ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΕΣ ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

1. Συμμετοχή σαν εισηγήτρια στην Στρογγυλή τράπεζα : «ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ»(1986) που οργανώθηκε από την πανεπιστημιακή καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημίου Αθήνας.
2. Συμμετοχή σαν εισηγήτρια στο Κλινικό φροντιστήριο: «Ο ασθενής δεν αερίζεται και δεν διασωληνώνεται: Τι κάνω;» στα πλαίσια του 13^{ου} Πανελληνίου Ανασθησιολογικού Συνεδρίου(Θεσσαλονίκη 2001).
3. Συμμετοχή στο Προεδρείο ελεύθερων ανακοινώσεων: «Διεγχειρητική-μετεγχειρητική αναλγησία» στα πλαίσια του 7^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Ανασθησίας, Θεραπείας πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής (Λουτράκι 2005).
4. Συμμετοχή στην Οργανωτική Επιτροπή του 8^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Περιφερειακής Ανασθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής (Aldemar Olympic Village 19-21 Μαΐου 2006).
5. Συμμετοχή στο Προεδρείο ελεύθερων ανακοινώσεων : «Περιεγχειρητική αναισθησία –αναλγησία» στα πλαίσια του 8^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Περιφερειακής Ανασθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής (Aldemar Olympic Village 19-21 Μαΐου 2006).
6. Συμμετοχή σαν Εισηγήτρια στο βήμα νέων ομιλητών με θέμα:Μυοπεριτοναικά σύνδρομα» στο 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πόνου, Χανιά 19-22 Οκτωβρίου 2006.

7. Συμμετοχή σαν Εισηγήτρια στο «1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μηχανικής διάγνωσης και θεραπείας με διεθνή συμμετοχή» με θέμα : Η φαρμακευτική αγωγή στο χρόνιο ασθενή με οσφυαλγία, Αθήνα 23-25 Μαΐου 2008
8. Συμμετοχή στην Επιστημονική Επιτροπή του 10^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής (Λευκωσία ,Κύπρος 20-23/11/2008).
9. Συμμετοχή με Εισήγηση στη 2^η Διημερίδα «Ετήσιες πολυθεματικές ιατρικές ΕΛΠΙ(ς)δοφόρες ημέρες»,16-17 Απριλίου 2010,Γ.Ν.Α. «Η ΕΛΠΙΣ», με τίτλο «Νευροπαθητικός πόνος μετά το χειρουργείο»
10. Συμμετοχή με Εισήγηση σε στρογγυλή τράπεζα με τίτλο: «Μη οπιοειδή στην περιεγχειρητική αναλγησία και έκβαση», 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερειακής Αναισθησίας ,Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής, Κύπρος, 20-23 Νοεμβρίου 2008.
11. Συμμετοχή στην οργανωτική επιτροπή του 10^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου Περιφερειακής Αναισθησίας ,Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής ,Κύπρος ,20-23 Νοεμβρίου 2008
12. Συμμετοχή με Εισήγηση σε στρογγυλή τράπεζα με τίτλο:Περιεγχειρητική συνάντηση του αγγειοχειρουργού με άλλους ειδικούς» με τίτλο: «Χρόνιος πόνος-μέλος φάντασμα», «12 Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειολογίας-Αγγειο χειρουργικής», Ζάππειο, Αθήνα 21-24 Ιανουαρίου 2010.
13. Συμμετοχή με εισήγηση σε στρογγυλή τράπεζα του 11^ο Πανελλήνιου Συνεδρίου Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής (Σάμος 23-26 Σεπτεμβρίου 2010) με τίτλο: «Εμφυτευμένα συστήματα-νευροτροποποίηση» με θέμα: Επισκληρίδια αναλγησία μέσω εξωτερικών συσκευών» .
14. Συμμετοχή στην οργανωτική επιτροπή του 11^ο Πανελλήνιου Συνεδρίου Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής (Σάμος 23-26 Σεπτεμβρίου 2010).
15. Σχολιάστρια στο 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλγολογίας, Θεσσαλονίκη, 2010.
16. Οργανώτρια και Εισηγήτρια στο 1^ο -2^ο -3^ο -4^ο -5^ο Εφαρμοσμένο Workshop Περιφερειακής Αναισθησίας της ESRA HELLAS (2009-2010, 2010-2011, 2011-2012, 2012-2013, 2013-2014).
17. Συμμετοχή με εισήγηση σε στρογγυλή τράπεζα του 12^ο Πανελλήνιου Συνεδρίου Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής με τίτλο :Επίδραση της περιφερειακής αναισθησίας –αναλγησίας στην υποτροπή του καρκίνου.
18. Συμμετοχή στην επιστημονική επιτροπή του 12^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου Περιφερειακής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής (Ελούντα Σεπτεμβριος 2012).
19. Συμμετοχή σε στρογγυλή τράπεζα με τίτλο: Καρκινικός πόνος –Σύνδρομο μετά από ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία στο 9^ο Πανελλήνιο συνέδριο Αλγολογίας (Αθήνα 11-13 Μαΐου 2012).

20. Συμμετοχή με Εισήγηση στο 1ο Σεμινάριο Παρηγορητικής φροντίδας για νοσηλευτές με τίτλο: Παρενέργειες οπιοειδών. Αθήνα, Αρεταίειο Νοσοκομείο ,Μάιος 2012.
21. Συμμετοχή στην επιστημονική επιτροπή του 14^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου Περιοχικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής (Κόστα Ναυαρίνο ,Οκτώβριος 2012).
22. Συμμετοχή με Εισήγηση στο 14^{ου} Πανελλήνιο Συνέδριο Περιοχικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής (Κόστα Ναυαρίνο ,Οκτώβριος 2012) με τίτλο: Παρεντερική χορήγηση COX2-Ανασολέων. Νεότερα δεδομένα. .
23. . Συμμετοχή με Εισήγηση στο 9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλγολογίας, Αθήνα 11-13 Μαΐου 2012 με τίτλο: Σύνδρομο μετά ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία.
24. Συμμετοχή με Εισήγηση στο ALGOS .International Symposium of W.I.P.. Kos, 26-29 September 2013 με τίτλο:Pharmacological treatment of Neuropathic Pain: Guidelines of the Hellenic Society of Pain Management and Palliative Care.
25. Συμμετοχή με Εισήγηση στο 2ο Σεμινάριο Παρηγορητικής φροντίδας για νοσηλευτές με τίτλο: Παρενέργειες οπιοειδών. Αθήνα, Αρεταίειο Νοσοκομείο ,Μάιος 2013.
26. Συμμετοχή με Εισήγηση στο 2^ο και 3ο Σεμινάριο Παρηγορητικής φροντίδας για νοσηλευτές με τίτλο: Δερματικές αλλοιώσεις στους ασθενείς τελικού σταδίου. Αθήνα, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Μάιος 2013 & Φεβρουάριος 2014.
27. Συμμετοχή στην Οργανωτική Επιτροπή του 9^{ου} Πανελλήνιου Συνεδρίου Αλγολογίας
28. Συμμετοχή με Εισήγηση στο 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αλγολογίας , Λίμνη Πάλσθηρα με τίτλο: Προεγχειρητικό QST, CPM(Conditioned Pain Modulation) και οξύς μετεγχειρητικός πόνος:αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες του Persistent postsurgical pain;
29. Συμμετοχή στην Επιτροπή κλινικών Φροντιστηρίων Περιοχικής Αναισθησίας του 15ου Συνεδρίου Περιοχικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής , Καλαμπάκα, 2-5/10/2014.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ –ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

1. Use of propofol for anaesthesia during conversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhythm with endocardic defibrillation shock. Its effects on cardiovascular dynamics and on the atrial natriuretic peptide.

(5^ο όνομα)

2 .Ο ρόλος του αναισθησιολόγου στην παροχή επείγουσας φροντίδας σε ασθενείς με σοβαρές γναθοπροσωπικές κακώσεις. 2^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, Χαλκιδική 1992 (3^ο όνομα).

3.Προκαταρκτική συγκριτική μελέτη των εγκεφαλοπροστατευτικών ιδιοτήτων προποφόλης-ισοφλουρανίου κατά τη διάρκεια εγκεφαλικής ισχαιμίας.

7^ο ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΟΝΩΝ, Χανιά Κρήτης, 1992 (1^ο όνομα).

4. Η εμπειρία μας από τον ανάστροφο καθετηριασμό της έσω σφαγίτιδας. 10^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ, Αθήνα 1993. (1^ο όνομα).

5. Μελέτη των εγκεφαλοπροστατευτικών ιδιοτήτων της προποφόλης κατά τη διάρκεια εγκεφαλική ισχαιμίας.

10^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ, Αθήνα 1993

(1^ο όνομα).

6. Η χρήση της σφαγιτιδικής οξυμετρίας σε επεμβάσεις ανευρυσμάτων εγκεφάλου.11^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ, Κέρκυρα 1995. (1^ο όνομα).

7. Σύγκριση της τοπικής ανοχής δύο σκευασμάτων προποφόλης, τριγλυκερίδια μακράς αλύσου και μίγμα τριγλυκεριδίων μακράς και μέσης αλύσου κατά την ενδοφλέβια χορήγηση τους.

7^ο ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, Χαλκιδική 2002. (3^ο όνομα).

8. Παροδικές νευρολογικές επιπλοκές μετά από ραχιαία αναισθησία με levobupivacaine HCL.

14^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ, Κρήτη 2003. (1^ο όνομα).

9.Υπαραχνοειδής αναισθησία με Levobupivacaine HCL : Εκτίμηση του αισθητικού αποκλεισμού και των καρδιαγγειακών επιδράσεων της.

14^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΚΡΗΤΗ 2003.

(1^ο όνομα).

10. Επίδραση του καπνίσματος στην εκδήλωση μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου.

8^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ (της Εταιρείας Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδας) Σάνη, Χαλκιδική 9-10 /2004. (3^ο όνομα).

11. Σύγκριση προποφύλης –ρεμιφεντανύλης και σεβοφλουρανίου για τη διατήρηση της αναισθησίας σε επεμβάσεις μικρής διάρκειας.

8^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ (της Εταιρείας Ανασθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδας) Σάνη, Χαλκιδική 9-10/2004. (1^ο όνομα).

12. Συγκριτική μελέτη των μεταβολών στο καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα κατά τη διασωλήνωση της τραχείας με λαρυγγική μάσκα διασωλήνωσης και με άμεση λαρυγγοσκόπηση.

FAST TRACK ANESTHESIA. «Aegli» Conference center, Zappeion, Athens, Greece, March 31-April 2, 2005 (1^ο όνομα).

13. Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα σχετιζόμενο με ετερόλογη μετάγγιση (Σύνδρομο TRALI (Transfusion related acute lung injury) σε ηλικιωμένο ασθενή.

16^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ. Μύκονος, Μάιος 2005. (1^ο όνομα).

14. Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε σύνδρομο μετά διουρηθρική προστατεκτομή (Περιγραφή περιστατικού).

16^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ. Μύκονος 2005, Μάιος 2005.(1^ο όνομα).

15. Συνδυασμένη αναισθησία με λεβομπουπιβακαΐνη σε επεμβάσεις κάτω κοιλίας :χαρακτηριστικά αισθητικού και κινητικού αποκλεισμού και μεταβολές αναπνευστικών παραμέτρων.

16^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ. Μύκονος 2005. (1^ο όνομα)

16. Συγκριτική μελέτη των επιδράσεων της ενδοραχιαίας και της συνδυασμένης ενδοραχιαίας-επισκληρίδιας αναισθησίας στο καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα

7^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ,ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΟΝΟΥ & ΠΑΡΗΓΟΡΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ Λουτράκι 2005.(1^ο όνομα).

17 .Η εφαρμογή του υπερπλάτιου αποκλεισμού σαν συμπληρωματική αγωγή στη θεραπεία της ωμαλγίας.

7^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ, ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΟΝΟΥ & ΠΑΡΗΓΟΡΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ. Λουτράκι 2005 (4^ο όνομα).

18. Αξιολόγηση της λειτουργίας του ιατρείου πόνου την δεκαετία 1995-2005. 8^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ, ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΟΝΟΥ & ΠΑΡΗΓΟΡΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ. Aldemar Olympian Village 19-21 Μαΐου 2006 (4^ο όνομα).

19. Η εφαρμογή της διαδερμικής φεντανύλης 12γ/h στους υπερήλικες με χρόνια πόνο καλοήθους αιτιολογίας . 9^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ,ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΟΝΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΗΓΟΡΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ. Ιωάννινα 4-7/10/2007 (1^ο όνομα).

20. Η επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης της λιδοκαΐνης στο νευροπαθητικό πόνο. 9^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ, ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΟΝΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΗΓΟΡΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ. Ιωάννινα 4-7/10/2007 (1^ο όνομα).

21. Η υποθρεψία σε θήλεις ασθενείς του ιατρείου πόνου .9^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ,ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΟΝΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΗΓΟΡΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.

Ιωάννινα 4-7/10/2007 (2^ο όνομα).

22. Evolution of a pain clinic during the decade 1995-2005, XXVI ESRA ANNUAL CONGRESS ,Valencia, Spain, September 12-15, 2007.

23. The effectiveness of intravenous lidocaine on neuropathic pain, XXVI ESRA ANNUAL CONGRESS ,Valencia, Spain, September 12-15, 2007.

24. The effects of pregabalin premedication and ropivacaine on postoperative pain after abdominal surgery, XXVI ESRA ANNUAL CONGRESS ,Valencia, Spain, September 12-15, 2007.

25. Επίδραση της μιδαζολάμης στην ενδοτραχειακή διασωλήνωση με προποφόλη και ρεμιφεντανύλη, χωρίς νευρομυϊκό αποκλεισμό, 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας ,9-13 Μαΐου 2007, Αθήνα.

25. Ενδοκαρδίτιδα ,ως επιπλοκή πνευμονίας από μυκόπλασμα με καλή έκβαση, 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας ,9-13 Μαΐου 2007, Αθήνα.

26. Μυοπεριτονικά σύνδρομα: Διήθηση trigger points με προσθήκη COX-2 στο τοπικό αναισθητικό ,17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας ,9-13 Μαΐου 2007, Αθήνα.

27. Συνθήκες διασωλήνωσης κατά τη χορήγηση rocuronium και remifentanyl στην εισαγωγή στην αναισθησία σε υπερήλικες, 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας ,9-13 Μαΐου 2007, Αθήνα.

28. Tarlov cysts as a cause of severe low back pain : a case report, Algos 2009, International symposium of W.I.P, Mykonos 2008.

29. Η εφαρμογή της τοπικής αναισθησίας κρέμας EMLA κατά τη διάρκεια των παροξυσμών της νευραλγίας τριδύμου, 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιτομικής Αναισθησίας ,Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής ,Κύπρος ,20-23 Νοεμβρίου 2008.

30.Μετεγχειρητική αναλγησία σε επεμβάσεις αμυγδαλεκτομής:σύγκριση τραμαδόλης –σελεκοξίμπης. Πανελλήνιο Συνέδριο Ανααισθησιολογίας ,6-10 Μαΐου 2009,Ρόδος.

31.Η σημασία της ψυχολογικής υποστήριξης των νοσηλευτριών του ανααισθησιολογικού τμήματος σε ασθενείς που χειρουργούνται με υπαραχνοειδή ανααισθησία. Πανελλήνιο Συνέδριο Ανααισθησιολογίας ,6-10 Μαΐου 2009,Ρόδος.

32.Μελέτη των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών και του βαθμού ενημέρωσης σχετικά με τη λειτουργία του ιατρείου πόνου ασθενών που επισκέφτηκαν για οποιοδήποτε λόγο το Γ.Ν.Α. «Η Ελπις», 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιοχικής Ανααισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής (Σάμος 23-26 Σεπτεμβρίου 2010).

33.Επιτυχής συνδυασμός διέγερσης νωτιαίου μυελού και περιφερικής υποδόριας νευροδιέγερσης σε ασθενή με ταυτόχρονο σύνδρομο Raynaud και σύνδρομο μετά αποτυχημένη πεταλεκτομή, 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιοχικής Ανααισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής (Σάμος 23-26 Σεπτεμβρίου 2010).

34.Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των υψηλών δόσεων πρεγκαμπαλίνης σε ομάδα ηλικιωμένων ασθενών με μεθερπητική νευραλγία. 12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιοχικής Ανααισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής (Ελούντα 10/2011).

35.Επιτυχής εφαρμογή του διαδερμικού επιθέματος καψαισίνης 8% σε ασθενή με οσφυοισχιαλγία σε έδαφος παθολογικής παχυσαρκίας και ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Επιτυχής εφαρμογή του διαδερμικού επιθέματος καψαισίνης 8% (12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιοχικής Ανααισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής-Ελούντα, Οκτώβριος 2011).

36. Επιτυχής εφαρμογή του διαδερμικού επιθέματος καψαισίνης 8% σε χρόνιο μετεγχειρητικό πόνο – παρουσίαση περιστατικού. (12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιοχικής Ανααισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής-Ελούντα, Οκτώβριος 2011).

37. Μελέτη της επαναλαμβανόμενης εφαρμογής του διαδερμικού επιθέματος καψαϊσίνης 8% σε ασθενείς με μεθερπητική νευραλγία. (12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιοχικής Ανααισθησίας, Θεραπείας Πόνου & Παρηγορητικής Αγωγής-Ελούντα, Οκτώβριος 2011).

38. Evaluation of the safety and efficacy of high doses of pregabalin in very old patients with posyherpetic neuralgia.The 6th world congress,World Institute of pain ,Miami Beach, Florida, USA , February 4-6, 2012.

39. Εφαρμογή του διαδερμικού επιθέματος καψαισίνης 8% σε σπάνια μορφή περιφερικής νευροπάθειας οφειλόμενης σε χρόνια έκθεση σε βαρέα μέταλλα . 9^ο Πανελλήνιο συνέδριο Αλγολογίας (Αθήνα 11-13 Μαΐου 2012).

40. «Γ.Ν.Α. Ελπίς» :Απολογισμός πέντε ετών λειτουργίας (2007-2011). 9^ο Πανελλήνιο συνέδριο Αλγολογίας (Αθήνα 11-13 Μαΐου 2012).
41. Αναγνωσταρά Σ., Ντάφλου Κ., Σταυροπούλου Ε., Κωνσταντίνου Κ., Σουβατζόγλου Ρ., Καρρά Α., Βαδαλούκα Α., Πολυπαραγοντική προσέγγιση σε ασθενείς με χρόνια μη καρκινικό νευροπαθητικό πόνο, 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής αγωγής 18-21/10/2012, Costa Navarino.
42. Μαραθεύτης Ν., Σταυροπούλου Ε., Γιαννακά Φ., Χέλμη Α., Σουρτζής Η., Θερμοπληξία δια ραδιοσυχνότητας για θεραπεία της νευραλγίας τριδύμου με χρήση του αξονικού τομογράφου. Αποτελέσματα σε σειρά 51 ασθενών, 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής αγωγής 18-21/10/2012, Costa Navarino.
44. Ντάφλου Κ., Αναγνωσταρά Σ., Καρρά Α., Σουβατζόγλου Ρ., Κωνσταντίνου Κ., Σταυροπούλου Ε., Σιαφάκα Ι., Αργύρα Ε., Βαδαλούκα Α. Η χρήση του επιθέματος καψαϊκίνης (8%) στην αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια νευροπαθητικό πόνο διάφορης αιτιολογίας, 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής αγωγής 18-21/10/2012, Costa Navarino.
45. Σταυροπούλου Ε., Βιτσαρά Σ., Σιαφάκα Ι., Καρρά Α., Βαδαλούκα Α., Επιτυχής εφαρμογή διαδερμικού επιθέματος καψαϊκίνης 8% σε χρόνια μετεγχειρητικό πόνο (μετά από ολική αρθροπλαστική γόνατος), 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής αγωγής 18-21/10/2012, Costa Navarino.
46. Σαρρίδου Δ., Μουστάκα Α., Αναγνωσταρά Σ., Σταυροπούλου Ε. Μελέτη του περιφερικού αποκλεισμού sub-tenon' με μίγμα λιδοκαΐνης 0,75%, με ή χωρίς προσθήκη υαλουρονιδάσης για αναισθησία σε οφθαλμολογικές επεμβάσεις. 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής αγωγής 18-21/10/2012, Costa Navarino.
47. Μόκα Ε., Σιαφάκα Ι., Σταυροπούλου Ε., Σερπετίνης Ι., Γαμποπούλου Ζωή, Αργύρα Ε. ESRA HELLAS: www.esrahellas.gr. Ιστορικό των πρώτων 7 μηνών, επισκεψιμότητα και προοπτικές ταχείας εξάπλωσης . 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής αγωγής 18-21/10/2012, Costa Navarino.
48. Αργύρα Ε., Μόκα Ε., Γαμποπούλου Ζ., Σταυροπούλου Ε., Βαδαλούκα Α., Σιαφάκα Ι.. Προσδιορισμός της ελληνικής πρακτικής αναφορικά με την εφαρμογή της περιφερικής αναισθησίας :προκαταρκτικά αποτελέσματα πολυκεντρικής έρευνας του Ελληνικού Τμήματος της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Περιφερικής Αναισθησίας (European Society of Regional Anesthesia(ESRA HELLAS)). 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής αγωγής 18-21/10/2012, Costa Navarino.
47. Σταυροπούλου Ε., Μπερδούσης Ι., Σκανδάλης Ν., Μητροπούλου Α., Βραχνού Ε., Αργύρα Ε., Σιαφάκα Ι., ALGOS .International Symposium of W.I.P.. Kos, 26-29 September 2013 Βαδαλούκα Α. Νοσηλεία κατ'οίκον σε ασθενείς τελικού σταδίου:εμπειρία ενός έτους. 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής αγωγής 18-21/10/2012, Costa Navarino.

48. Σταυροπούλου Ε., Αλεξάνδρου κ.α. Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και οξεία νεφρική ανεπάρκεια σε σύνδρομο μετά διουρηθρική προστατεκτομή (περιγραφή περιστατικού). 21^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 11-14 Οκτωβρίου 2012.
49. Stavropoulou E., Argyra E., Vadalouka A., Isaia C., Karra A., Bernali N., Siafaka I. Effect of intravenous lidocaine in trigeminal neuralgia. ALGOS .International Symposium of W.I.P.. Kos, 26-29 September 2013.
50. Maratheftis N., Stavropoulou E., Sarriou M., Sourtzis H. A 25 consecutive cases series study of successful radiofrequency thermocoagulation for the treatment of trigeminal neuralgia: Use of a new electrode and an advanced combustion protocol. ALGOS .International Symposium of W.I.P.. Kos, 26-29 September 2013.
51. Raptis E., Vadalouka A., Stavropoulou E., Argyra E., Siafaka I. Treating-to- target for pain relief: The satisfaction criterion (SACR). ALGOS .International Symposium of W.I.P.. Kos, 26-29 September 2013.
52. Zis P., Sykioti P., Stavropoulou E., Argyra E., Siafaka I., Vadalouka A., Karandreas N.. Validation of the greek version of the DN4 Diagnostic Questionnaire for neuropathic pain: preliminary results. ALGOS .International Symposium of W.I.P.. Kos, 26-29 September 2013.
53. Isaia C., Stavropoulou E., Raptis E., Siafaka I., Argyra E., Vadalouka A. Analgesic efficacy of pregabalin in patients with chronic low back pain. ALGOS .International Symposium of W.I.P.. Kos, 26-29 September 2013.
54. Σκαλιστήρα Μ., Κρεμαστινού Φ., Σταυροπούλου Ε., Μήτσος Α., Γουλιάμη Μ., Παναρέτου Β. Αξιολόγηση του νετεγχειρητικού πόνου με τρεις διαφορετικές κλίμακες βαθμολογικής κατάταξης. 9^ο Συνέδριο αλγολογίας, Αθήνα 11-13 Μαΐου 2012.
55. M.Skalistira, I.Siafaka, E.Argyra, F.Kremastinou, E.Stavropoulou, V.Panaretou, A.Vadalouka. Cerebral Oxygenation in major abdominal operations under combined general and epidural anaesthesia. 31st Annual ESRA Congress 2012, 5-8 September 2012.
56. Stavropoulou E., Zis P., Karra A., Isaia Ch, Vadalouka A.. Capsaicine patch 8% use in intractable neuropathic pain. 7th World Congress, World Institute of Pain, Maastricht,, the Netherlands, May 7-19, 2014.

Βραβεύσεις και έπαινοι επιστημονικών εργασιών

1. Έπαινος στους: Αργύρα Ε., Μόκα Ε., Γαμποπούλου Ζ., Σταυροπούλου Ε., Βαδαλούκα Α., Σιαφάκα Ι.. για την ελεύθερη Ανακοίνωση με τίτλο: .. Προσδιορισμός της ελληνικής πρακτικής αναφορικά με την εφαρμογή της περιοχικής αναισθησίας :προκαταρκτικά αποτελέσματα πολυκεντρικής έρευνας του Ελληνικού Τμήματος της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Περιοχικής Αναισθησίας (European Society of Regional Anesthesia(ESRA HELLAS) στο 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιοχικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής αγωγής 18-21/10/2012, Costa Navarino.
2. 2^ο prize in recognition of the presentation of the scientific work entitled: .. Validation of the greek version of the DN4 Diagnostic Questionnaire for neuropathic pain: preliminary results to Zis P., Sykioti P., Stavropoulou E., Argyra E., Siafaka I., Vadalouka A., Karandreas N . ALGOS .International Symposium of W.I.P.. Kos, 26-29 September 2013.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Χειρουργική αντιμετώπιση των παθήσεων της θωρακοσφυικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ «ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ», (τόμος 4) Σεπτέμβριος 1997. (5^ο όνομα)
2. Η κεφαλαλγία ως συνοδό σύμπτωμα των εκφυλιστικών παθήσεων της ΑΜΣΣ. ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ «ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ» Μάρτιος 1997. (5^ο όνομα).
3. Πως αντιμετωπίζεται ο χρόνιος πόνος : παρεμβατικές τεχνικές. Περιοδικό VITRO, Απρίλιος 2009.
4. Pregabalin vs. opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label Study. Pain Pract. 2014 Jan;14(1):32-42. doi: 10.1111/papr.12045. Erub 2013 Mar 6.(3^ο όνομα).
5. Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου: Εργαστηριακός Έλεγχος για την εκτίμηση του Νευροπαθητικού Πόνου. Σεπτέμβριος 2013. Έκδοση 1.0.
5. The Effect of Intravenous Lidocaine on Trigeminal Neuralgia: A Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial. Hindawi Publishing Corporation. ISRN Pain Volume 2014, Article ID 853826, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/853826> .(1^ο όνομα).
6. The Use of Intravenous Lidocaine in Trigeminal Neuralgia. Pain Physician 2014; 17:E107-E110 • ISSN 2150-1149.(1^ο όνομα).

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΙΕΣ

1. Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία.
2. Ελληνική Εταιρεία Αλγολογίας .
3. Ελληνική Εταιρεία Παρηγορητικής και Συμπτωματικής Φροντίδας Καρκινοπαθών και μη Ασθενών.
3. European Society of Regional Anesthesia (ESRA)
4. Ιδρυτικό μέλος και ταμίας για δεύτερη συνεχή φορά του διοικητικού Συμβουλίου της ESRA HELLAS (Ελληνικό τμήμα της European Society of Regional Anesthesia).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

1.1 Εισαγωγή

Πόνος είναι ένα δυσάρεστο συναίσθημα που συνήθως προκαλείται από ένα έντονο και καταστροφικό ερέθισμα. Η Διεθνής Ένωση για τη Μελέτη του Πόνου (IASP) ορίζει ότι : «πόνος είναι μία δυσάρεστη συναισθηματική και αισθητηριακή εμπειρία που σχετίζεται με μία πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη ή περιγράφεται σε όρους μίας τέτοιας βλάβης». Οι περισσότεροι πόνοι υποχωρούν όταν περάσει το βλαπτικό ερέθισμα, αλλά ορισμένες φορές παραμένουν αφού περάσει το βλαπτικό ερέθισμα ή υπάρχουν παρότι δεν υπάρχει ανάλογο βλαπτικό ερέθισμα (1).

Ανάλογα με τη διάρκεια του πόνου διακρίνεται σε οξύ και χρόνιο πόνο. Χρόνιος πόνος ονομάζεται ο πόνος που διαρκεί για μακρύ διάστημα, ενώ ο πόνος που περνά γρήγορα ονομάζεται οξύς. Παραδοσιακά η διάκριση χρόνιου και οξέως πόνου στηρίζεται σε ένα αυθαίρετο διάστημα από την έναρξη του, που συνήθως είναι οι τρεις ή οι έξι μήνες(2), ενώ υπάρχουν λίγοι ερευνητές που ορίζουν σε διάστημα τους 12 μήνες(3).

Ο πόνος ανάλογα με την αιτιολογία του διακρίνεται σε: αλγαισθητικό, νευροπαθητικό, ψυχογενή(4) και μικτό.

Νευροπαθητικός είναι ο πόνος που οφείλεται σε βλάβη ή ασθένεια που προσβάλλει το σωματοαισθητικό σύστημα(5). Ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να συσχετιστεί με ανώμαλη αίσθηση που ονομάζεται δυσαισθησία και από αλλοδυνία που είναι πόνος που παράγεται από ερέθισμα που υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν είναι επώδυνο. Επί πλέον χαρακτηριστικά του είναι ο παροξυσμικός πόνος υπό μορφή ηλεκτρικής εκκένωσης, η αίσθηση καψίματος ή κρύου και η φαγούρα.

Στην Ευρώπη από νευροπαθητικό πόνο πάσχουν 7-8% του συνολικού πληθυσμού, και το 5% αυτών εμφανίζει σοβαρό νευροπαθητικό πόνο (6,7).

1.2 Αίτια του νευροπαθητικού πόνου

Ο νευροπαθητικός πόνος διακρίνεται σε κεντρικό (όταν προσβάλλει το κεντρικό νευρικό σύστημα δηλ. τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό), περιφερικό (όταν προσβάλλει τα περιφερικά νεύρα από τις ρίζες τους και κάτω) και μικτός όταν προσβάλλει σημεία και στο κεντρικό και στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Έτσι ο κεντρικός νευροπαθητικός πόνος μπορεί να οφείλεται σε τραυματισμό του νωτιαίου μυελού, σε κατά πλάκας σκλήρυνση και σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Αίτια περιφερικού νευροπαθητικού πόνου μπορεί να είναι ο σακχαρώδης διαβήτης παθήσεις του μεταβολισμού, ο έρπητας ζωστήρας, διατροφικές ανεπάρκειες, τοξίνες, απομακρυσμένες εκδηλώσεις κακοήθων νόσων, ανοσολογικές παθήσεις και τραύμα του κορμού ενός νεύρου. Ο

καρκίνος συχνά προκαλεί νευροπαθητικό πόνο, είτε λόγω μαζών που πιέζουν άμεσα νευρικούς σχηματισμούς, είτε σαν παρενέργεια χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας ή χειρουργικής επέμβασης.

1.3 Μηχανισμοί δημιουργίας του νευροπαθητικού πόνου

Οι κυριότεροι μηχανισμοί δημιουργίας νευροπαθητικού πόνου είναι:

1. Όταν συμβεί μία βλάβη στο νευρικό σύστημα μπορεί να προκαλέσει ανώμαλη λειτουργία του: οι νευρώνες γίνονται ασυνήθιστα ευαίσθητοι και αναπτύσσουν αυτόματη παθολογική δραστηριότητα, ανώμαλη διεγερσιμότητα και αυξημένη ευαισθησία σε χημικά, θερμικά και μηχανικά ερεθίσματα. Στους περισσότερους ασθενείς όταν συμβεί μία βλάβη ιστών ή φλεγμονώδους διαδικασίας σταματά όταν επέλθει η επούλωση. Ορισμένες φορές όταν η αλγαισθησία επιμένει λόγω επαναλαμβανόμενων διεγέρσεων από την συνεχιζόμενη βλάβη ή ασθένεια (πχ. σ. διαβήτη).

Τότε παράγονται στους αλγαισθητικούς υποδοχείς φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως πεπτιδίο σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης και η ουσία P που προκαλούν τοπικό οίδημα, αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα που επιτρέπει στην διαφυγή προσταγλανδινών, βραδυκινίνης, αυξητικού παράγοντα και κυτοκινών. Αυτές οι ουσίες διεγείρουν τους αλγοϋποδοχείς ελαττώνοντας τον ουδό διέγερσης και δημιουργώντας έκτοπη εκπόλωση. Οι έκτοπες εκπολώσεις μπορούν να προκαλέσουν αυτόματο πόνο από τα ραχιαία γάγγλια, από άλλα σημεία κατά μήκος των τραυματισμένων νευρώνων αλλά και από γειτονικές μη τραυματικές νευρικές ίνες (8). Η διαδικασία με την οποία οι γειτονικές μη προσβεβλημένες ίνες διεγείρονται σαν αποτέλεσμα μη συναπτικής «λογομαχίας» ονομάζεται **εφαπτική διαβίβαση**. Όλη αυτή η παραπάνω ανώμαλη λειτουργία ονομάζεται **περιφερική ευαισθητοποίηση**.

2. Η **αλλοδυνία** είναι σύμπτωμα που αναφέρεται στον πόνο που οφείλεται σε ερέθισμα που φυσιολογικά δεν είναι επώδυνο και μπορεί να οφείλεται σε ελάττωση του ουδού διέγερσης. Η αλλοδυνία διακρίνεται σε μηχανική (όταν πόνος προκαλείται από ελαφρά αφή) και σε θερμική (όταν πόνος προκαλείται από φυσιολογικά μη επώδυνο θερμό ή ψυχρό ερέθισμα).

3. Η **υπεραλγησία** αναφέρεται σε υπέρμετρη αντίληψη πόνου σαν αποτέλεσμα βλάβης περιφερικών ινών και διακρίνεται σε πρωταρχική ή δευτερεύουσα. Η πρωταρχική οφείλεται σε ευαισθητοποίηση των περιφερικών αλγοϋποδοχείς (πχ. η ευαισθησία μετά από κόψιμο ιστού) ενώ η δευτεροπαθής είναι η ευαισθησία διπλανών μη τραυματισμένων ιστών. Αυτή μπορεί να οφείλεται στην επαπτική διαβίβαση ή σε διόγκωση της περιοχής που τραυματίστηκε ή και στα δύο.

Η αλλοδυνία και η υπεραλγησία είναι χαρακτηριστικά προκλητού πόνου

2. Από τα ραχιαία κέρατα του νωτιαίου μυελού ξεκινά το νωτιαιοθαλαμικό δερμάτιο που αποτελεί το κυριότερο ανιόν αλγαισθητικό μονοπάτι. Αυτή η εν εξελίξει αυτόματη δραστηριότητα έχει σαν αποτέλεσμα οι νευρώνες του νωτιαιοθαλαμικού δερματίου να αναπτύξουν αυξημένη βασική δραστηριότητα, διευρυσμένα δεκτικά

πεδία και αυξημένη απάντηση σε προσαγωγά ερεθίσματα συμπεριλαμβανομένων των φυσιολογικά ανώδυνων απτικών ερεθισμάτων. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται κεντρική ευαισθητοποίηση.

3. Όταν έχουμε καταστροφή ενός νευρικού σχηματισμού αλλαγές συμβαίνουν και σε κεντρικό επίπεδο. Η απώλεια των προσαγωγών σημάτων προκαλεί λειτουργικές αλλαγές στα ραχιαία κέρατα του νωτιαίου μυελού. Η ελάττωση της εισόδου ερεθισμάτων μέσω των μεγάλων ινών ελαττώνει και τη δραστηριότητα των διάμεσων ανασταλτικών αλγαισθητικών νευρώνων πχ την απώλεια της προσαγωγού αναστολής. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας είναι η υπολειτουργία των κατιόντων αντιαλγαισθητικών συστημάτων και η απώλεια της κατιούσας αναστολής. Με την απώλεια της νευρωνικής εισαγωγής ερεθισμάτων (deafferentation) το νωτιαιοθαλαμικό δεμάτιο αρχίζει να εκπολώνεται αυτόματα. Αυτή η διαταραχή ονομάζεται «υπερευαισθησία από απώλεια νευρωνικής εισαγωγής ερεθισμάτων» (deafferentation hypersensitivity).

4. Η νευρογλοία ίσως παίζει επίσης ρόλο στην κεντρική ευαισθητοποίηση. Η βλάβη ενός νευρικού σχηματισμού προκαλεί τραυματισμό στη γλοία η οποία εκλύει προφλεγμονώδεις κυττοκίνες και γλουταμικό, τα οποία με τη σειρά τους επηρεάζουν τους νευρώνες (9).

5. Τέλος αλλαγές συμβαίνουν και σε κυτταρικό αλλά και μοριακό επίπεδο, όπως αλλαγές στην έκφραση των ιόντων ασβεστίου, αλλαγές στους νευροδιαβιβαστές και τους υποδοχείς τους καθώς στην έκφραση γονιδίων στην εισαγωγή νευρικών ερεθισμάτων (10).

2.ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΝΠ – ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

2.1 Εισαγωγή

Την τελευταία δεκαετία, αρκετά κλινικά εργαλεία με τη μορφή ερωτηματολογίων έχουν αναπτυχθεί και σταθμιστεί για την αναγνώριση του Νευροπαθητικού πόνου (Ν.Π).

Τα ερωτηματολόγια μπορεί να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή πρακτική και στην κλινική έρευνα, επιτρέποντας την διάγνωση του Ν.Π. μέσα από περιορισμένο αριθμό στοιχείων, που σχετίζονται κυρίως με την περιγραφή διαφόρων χαρακτήρων του πόνου. Η μεγάλη επιτυχία και η ταχεία διάδοση αυτών των ερωτηματολογίων οφείλεται στην απλότητα και στην ευκολία χρήσης τους. Παρ' όλα αυτά, όπως και με κάθε εργαλείο, αυτά τα ερωτηματολόγια έχουν περιορισμούς. Έτσι, τ' αποτελέσματα που λαμβάνονται θα πρέπει πάντα να ερμηνεύονται μέσα στο πλαίσιο, μιας πλέον σφαιρικής κλινικής εκτίμησης των ασθενών (11).

Παρατίθενται και περιγράφονται τα κυρίως χρησιμοποιούμενα ερωτηματολόγια για τη διάγνωση του Ν.Π. και αναλύεται η δυνητική αξία τους καθώς και οι περιορισμοί στην καθημερινή πρακτική και στο πεδίο της κλινικής έρευνας.

Για την αναγνώριση του ΝΠ γενικά έχουν αναπτυχθεί πέντε ερωτηματολόγια, ενώ ένα άλλο αφορά στην αναγνώριση του Ν.Π. σε ασθενείς με οσφυαλγία (πίνακας 1). Ένα κοινό στοιχείο σε όλα αυτά τα ερωτηματολόγια, είναι ότι βασίζονται σε προφορικές αναφορές περιγραφής του πόνου.

Δύο από αυτά τα πέντε ερωτηματολόγια που σταθμίστηκαν από το 2005, το Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)(12) και το Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4), είναι ερωτηματολόγια που χορηγούνται στον ασθενή από τον ιατρό και περιλαμβάνουν στοιχεία που σχετίζονται με την αναφορά συμπτωμάτων από τον ασθενή και στοιχεία που σχετίζονται με την εξέταση της αισθητικότητας του ασθενή από τον γιατρό. Τ' άλλα τρία ερωτηματολόγια αυτοσυμπληρώνονται από τον ασθενή και περιλαμβάνουν μόνο στοιχεία που σχετίζονται με τα συμπτώματα του ΝΠ: το Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ), το ID Pain και το Pain DETECT. Το ερωτηματολόγιο Standardized Evaluation of Pain (SIEP) αναπτύχθηκε πρόσφατα ειδικά για την αναγνώριση του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με οσφυαλγία(13,14).

2.2 Στάθμιση Ερωτηματολογίων ΝΠ

Η διαδικασία στάθμισης είναι παρόμοια για όλα τα ερωτηματολόγια. Αρχικά έγινε επιλογή από μια σειρά στοιχείων όπως πόνος και περιγραφές αισθητικότητας με βάση δημοσιεύσεις σε αυτό το πεδίο και την κλινική εμπειρία. Στη συνέχεια, έγινε σύγκριση δύο ομάδων ασθενών με και χωρίς ΝΠ, επιλέγοντας τους πλέον ευκρινείς όρους και καθορίζοντας την ευαισθησία και την ειδικότητα του συνδυασμού τους, για την αναγνώριση του νευροπαθητικού πόνου.

Οι μελέτες στάθμισης διαφέρουν, όσον αφορά τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών. Τέσσερις μελέτες περιλαμβάνουν μόνο ασθενείς με περιφερικό ΝΠ (LANSS, NPQ, ID Pain και PainDetect) ενώ μια (DN4) περιλαμβάνει ασθενείς με περιφερικό ή κεντρικό ΝΠ.

Κάποιες μελέτες περιλαμβάνουν ασθενείς με μικτό πόνο (ριζοπάθεια, LANSS, IDPain, PainDETECT) ή με σύμπλοκο σύνδρομο περιοχικού πόνου τύπου I (LANSS, IDPain), ενώ στη μελέτη στάθμισης του DN4 ερωτηματολογίου περιελήφθησαν ασθενείς με αμιγή ΝΠ(15,16).

Ο αριθμός στοιχείων, η ορολογία τους και η μέθοδος βαθμολόγησης διαφέρουν μεταξύ των ερωτηματολογίων. Παρ' όλα αυτά, περιγραφές πόνου όπως (κάψιμο, ηλεκτρική εκκένωση, πόνος αφής), και οι όροι που σχετίζονται με μη φυσιολογικές αισθήσεις όπως η παραισθησία και η δυσαισθησία (καρφιά βελόνες, μυρμήγκιασμα, μούδιασμα) έχουν επιλεγεί σε όλα τα ερωτηματολόγια. Αυτοί οι όροι επομένως, μπορεί να θεωρηθούν ως τα κύρια συμπτώματα των συνδρόμων ΝΠ.

Οι μεθοδολογικές διαφορές που περιγράφονται παραπάνω, μπορεί να εξηγούν τις διαφορές στην ευαισθησία (εύρος 67%-85%) και στην ειδικότητα (εύρος 74%-90%) μεταξύ των ερωτηματολογίων. Παρ' όλα

αυτά οι συνολικές διακριτικές ιδιότητες των περισσότερων ερωτηματολογίων, μπορεί να θεωρηθούν από «πολύ καλές» έως «εξαιρετικές», και συμπίπτουν με την κρίση του ειδικού αλγολόγου.

Λίγες μελέτες έχουν απευθείας (21,22) συγκρίνει διάφορα ερωτηματολόγια για τη διάγνωση του ΝΠ. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν, ότι αυτά τα διαγνωστικά εργαλεία έχουν παρόμοια λειτουργικότητα σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών(17). Πολλά από αυτά τα ερωτηματολόγια έχουν μεταφραστεί σε πολλές γλώσσες. Το ερωτηματολόγιο που έχει σταθμιστεί στη μητρική γλώσσα του ασθενούς, θα πρέπει να προτιμάται. Στην Ελληνική γλώσσα έχουν ήδη σταθμιστεί το DN4 και το Pain DETECT.

2.3 Ερωτηματολόγιο DN4 (πίνακας 2)

Το ερωτηματολόγιο αυτό αναπτύχθηκε και σταθμίστηκε το 2005 από την ομάδα του Bouhassira και συνεργατών (11). Το ερωτηματολόγιο DN4 χρησιμοποιήθηκε σε προοπτική μελέτη 160 ασθενών με επώδυνη συνδρομή λόγω νευρολογικής ή σωματικής βλάβης. Οι πλέον συχνές αιτίες νευρικής βλάβης (n=89) ήταν τραυματισμοί νεύρων, μεθερπητική νευραλγία και πόνος μετά από εγκεφαλικό. Οι μη νευρολογικές βλάβες (n=71), περιελάμβαναν, οστεοαρθρίτιδα, φλεγμονώδη αρθροπάθεια και μηχανικής αιτιολογίας οσφυαλγία. Κάθε ασθενής εξετάστηκε χωριστά από δύο ειδικούς αλγολόγους, για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση του νευροπαθητικού ή μη νευροπαθητικού πόνου(18). Η συχνότητα των περιγραφών πόνου και των αισθητικών δυσλειτουργιών, συγκρίθηκε συστηματικά μεταξύ των δυο ομάδων των ασθενών(12).

Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει επτά ερωτήσεις που έχουν σχέση με την επώδυνη περιοχή και απαντώνται με ναι/όχι από τον ασθενή. Συγκεκριμένα, ο ασθενής απαντά εάν έχει κάψιμο, επώδυνη αίσθηση κρύου, αίσθηση ηλεκτρικού ρεύματος, μυρμήγκιασμα, βελονιές και τσιμπήματα, μούδιασμα, φαγούρα(16).

Περιλαμβάνει επίσης 3 ερωτήσεις που απαντώνται από τον ασθενή με ναι/όχι και προκύπτουν από την κλινική εξέταση της επώδυνης περιοχής : Ο ασθενής απαντά στον γιατρό εάν έχει υπαισθησία αφής, υπαισθησία νύξης, ή εάν ο πόνος προκαλείται ή εντείνεται από τρίψιμο/χάιδεμα.

Κάθε απάντηση βαθμολογείται με 1 εάν είναι ναι ή με 0 εάν είναι όχι. Η συνολική βαθμολογία προκύπτει από το άθροισμα των 10 απαντήσεων. Διάγνωση ΝΠ προκύπτει εάν η βαθμολογία είναι ίση ή μεγαλύτερη από το 4. Το DN4 έχει ευαισθησία 83% και ειδικότητα 90% (17).

2.4 Ερωτηματολόγιο Pain Detect (πίνακας 3)

Το ερωτηματολόγιο αυτό αναπτύχθηκε και σταθμίστηκε το 2006 από την ομάδα των Freynhagen R και συν. σε προοπτική, πολυκεντρική μελέτη και εφαρμόστηκε σε 8.000 ασθενείς με οσφυαλγία(19).

Το ερωτηματολόγιο είναι απλό, συμπληρώνεται από τον ασθενή και μπορεί να καθορίσει την συχνότητα νευροπαθητικού στοιχείου, σε ασθενείς με οσφυαλγία.

Εάν η συνολική βαθμολογία είναι ≥ 19 : είναι πιθανή η ύπαρξη νευροπαθητικού πόνου, εάν είναι < 12 : δεν είναι πιθανή η ύπαρξη νευροπαθητικού πόνου και αν η βαθμολογία κυμαίνεται μεταξύ 12 και 19 το αποτέλεσμα είναι αβέβαιο, ωστόσο υπάρχει πιθανότητα νευροπαθητικού στοιχείου.

Έχει ευαισθησία 85% και ειδικότητα 80%

2.5 Συνθήκες Χρήσης και Περιορισμοί Ερωτηματολογίων ΝΠ

Τα διαγνωστικά ερωτηματολόγια έχουν σταθμιστεί σε ασθενείς που έχουν πόνο αποκλειστικά ή κυρίως σε μία μόνο θέση. Η ικανότητα αυτών των εργαλείων να διακρίνουν, μεταξύ ΝΠ και μη ΝΠ, είναι επομένως αξιόπιστη, μόνο όταν εφαρμόζονται σε ασθενείς με μια ειδική επώδυνη περιοχή(20).

Σε πρόσφατη μελέτη χρησιμοποιήθηκε το DN4, για την εκτίμηση ασθενών με δύο ή τρεις επώδυνες περιοχές και εφαρμόστηκε επιτυχώς, μετά την χορήγηση ειδικών οδηγιών(23). Αυτή η διαδικασία όμως φαίνεται, να είναι λιγότερο κατορθωτή σε ασθενείς με πολλαπλές επώδυνες περιοχές. Έτσι, για πρακτικούς και θεωρητικούς λόγους, αυτά τα ερωτηματολόγια, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για διάγνωση σε ασθενείς με διάχυτο πόνο(24).

Τέλος, θα πρέπει να τονισθεί, ότι τα ερωτηματολόγια, δεν είναι κατάλληλα για την εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Άλλα ερωτηματολόγια, όπως το Neuropathic Pain Scale (NPS) και το Neuropathic Pain Symptom Inventory (N PSI) έχουν ειδικά σταθμιστεί για αυτό το σκοπό(25,26).

2.6 Ερωτηματολόγια ΝΠ – Κλινικές Εφαρμογές

Τα διαγνωστικά εργαλεία, έχουν σχεδιασθεί σαν απλά και εύκολα στη χρήση ερωτηματολόγια, επειδή το κύριο αντικείμενό τους, ήταν να βοηθήσουν τον κλινικό γιατρό και ιδίως τον μη ειδικό αλγολόγο, στην αναγνώριση του ΝΠ, στην καθημερινή πρακτική(18). Πολλοί κλινικοί δεν αισθάνονται άνετα, για την εκτίμηση των συνδρόμων ΝΠ που θεωρούνται πολύπλοκα σύνδρομα και που απαιτούν ειδικές και χρονοβόρες διαδικασίες. Από αυτή την άποψη, τα διαγνωστικά ερωτηματολόγια, έχουν ένα κύριο εκπαιδευτικό ρόλο, στο να αποδείξουν ότι η αναγνώριση του ΝΠ είναι δυνατή, ακόμη και από μη ειδικούς(21). Παρ' όλα αυτά τα ερωτηματολόγια ΝΠ αποτυγχάνουν να αναγνωρίσουν το 10-20% των ασθενών που έχουν ήδη διαγνωσθεί με ΝΠ από τον κλινικό γιατρό. Έτσι αυτά τα εργαλεία δεν μπορούν ν' αντικαταστήσουν την κλινική κρίση και τ' αποτελέσματά τους θα πρέπει να ερμηνεύονται στα πλαίσια μιας γενικότερης εκτίμησης αυτών των ασθενών(13).

Αυτά τα ερωτηματολόγια, που σχεδιάστηκαν για την αναγνώριση δυνητικών περιστατικών ΝΠ, δεν δίνουν καμία πληροφόρηση, σχετική με την αιτία της βλάβης/ νόσου η διάγνωση των οποίων απαιτεί πλήρη κλινική εξέταση, σε συνδυασμό με απεικονιστικό, εργαστηριακό ή ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο του ασθενούς(14).

2.7 Ερωτηματολόγια ΝΠ – Εφαρμογές στην Έρευνα

Τα ερωτηματολόγια ΝΠ, λόγω της απλότητας και της εξαιρετικής ευαισθησίας και ειδικότητας που έχουν, χρησιμοποιούνται σε επιδημιολογικές μελέτες(15).

Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του ποσοστού ασθενών με ΝΠ, σε διαφορά συνδρομα όπως σε : διαβητική νευροπάθεια , οσφυαλγία , μετεγχειρητικό πόνο , καρκίνο και άλλα(27,28,29).

Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη αποδείχθηκε ότι η βαθμολογία του DN4 στην οξεία φάση του έρπη ζωστήρα, ήταν προγνωστική για την ανάπτυξη μεθερπητικής νευραλγίας(18).

Επίσης τα ερωτηματολόγια ΝΠ έχουν συμπεριληφθεί στα διαγνωστικά κριτήρια αρκετών κλινικών μελετών(30), επιτρέποντας στους ερευνητές να επιλέξουν μια περισσότερο ομοιόμορφη σειρά ασθενών(16,17).

2.8 Συμπεράσματα

Τον Απρίλιο του 2013, με πρωτοβουλία της Ελληνικής Εταιρείας Θεραπείας Πόνου και Παρηγορικής Αγωγής πραγματοποιήθηκε η πρώτη συνάντηση ειδικών για τη σύνταξη Κατευθυντήριων Οδηγιών για τον Νευροπαθητικό Πόνο.

Για την διάγνωση του Νευροπαθητικού Πόνου, μετά από συναίνεση,προέκυψαν τα παρακάτω συμπεράσματα:

1. Τα διαγνωστικά ερωτηματολόγια του ΝΠ μπορεί ν' αποτελέσουν το πρώτο βήμα στη διαγνωστική διαδικασία για την αναγνώριση του ΝΠ.
2. Τα αποτελέσματά τους θα πρέπει να συνδυασθούν με τη γενική εξέταση του ασθενούς, έτσι ώστε να βρεθεί η δυνητική αιτία του πόνου.
3. Τα ερωτηματολόγια που έχουν σταθμιστεί στη μητρική γλώσσα του ασθενούς, θα πρέπει να προτιμούνται.
4. Στην Ελληνική γλώσσα έχουν σταθμιστεί το DN4 και το Pain DETECT και προτείνονται για την διάγνωση του νευροπαθητικού Πόνου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1
Ερωτηματολόγια ΝΠ
**Ευαισθησία
%**
**Ειδικότητα
%**

<u>LANSS</u> Leeds Assessment of Neuropathic Neuropathic Symptoms & signs Bennett 2001	Περιγραφή επώδυνης περιοχής με παραισθησία, υπεραλγησία Αλλοδυνία σε ασθενείς με ΝΠ	83	87
S-LANSS		94	91
<u>NPQ</u> Neuropathic Pain Questionnaire Krause& Backonja 2003	Ποιότητα πόνου. Περιγραφή Αισθητικότητας, συναίσθημα, ευαισθησία από τον ασθενή	66	74
<u>DN4</u> Douleur Neuropathic en 4 Questions Bouhassira 2005		83	90
<u>Pain DETECT</u> Freynhagen 2006	Αναγνώριση Νευροπαθητικού στοιχείου σε ασθενείς με ΟΣΦΥΑΛΓΙΑ	85	80
<u>ID Pain</u> Portenoy 2006	Διαφοροποίηση νευροπαθητικού /αλγαισθητικού πόνου	73	69

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Ερωτηματολόγιο DN 4

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

Ερώτηση 1:

Ο πόνος παρουσιάζει ένα ή περισσότερα από τα εξής χαρακτηριστικά;

Ερώτηση 3:

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

	ΝΑΙ	Ο
	Ι	ΧΙ
1 – Κάψιμο		
2- Επώδυνη αίσθηση κρύου σαν να παγώνει		
3 – Σαν ηλεκτρικό ρεύμα		

	ΝΑ	ΟΧΙ
	Ι	
8 – Υπαισθησία αφής		
9 - Υπαισθησία νύξης		

Ερώτηση 2:

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

Ερώτηση 4:

Ο πόνος προκαλείται ή εντείνεται από :

	ΝΑ	Ο
	Ι	ΧΙ
4 – Μυρμήγκιασμα		
5 – Βελονιές & τσιμπήματα		
6 – Μούδιασμα		
7 – Φαγούρα		

	ΝΑ	ΟΧΙ
	Ι	
10–Τρίψιμο ή χაΐδεμα		

Βαθμολογία

Ασθενούς = > 4

ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

Ημερομηνία: _____ Ασθενής: Επίθετο: _____ Όνομα: _____

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

καθόλου μέγιστος

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



Επίμονος πόνος με ελαφρές διακυμάνσεις

☐


Επίμονος πόνος με κρίσεις πόνου

☐


Κρίσεις πόνου χωρίς πόνο στα μεσοδιαστήματα

☐


Συχνές κρίσεις πόνου με πόνο και στα μεσοδιαστήματα

☐

Προσδιορίστε την κύρια περιοχή πόνου



Ο πόνος σας εξαπλώνεται και σε άλλες περιοχές του σώματός σας; ναι ☐ όχι ☐
Αν ναι, σχεδιάστε ένα βέλος που να δείχνει την κατεύθυνση προς την οποία εξαπλώνεται ο πόνος.

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

καθόλου ☐

σχεδόν καθόλου ☐

ελαφρώς ☐

μέτρια ☐

πολύ ☐

πάρα πολύ ☐

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

καθόλου ☐

σχεδόν καθόλου ☐

ελαφρώς ☐

μέτρια ☐

πολύ ☐

πάρα πολύ ☐

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

καθόλου ☐

σχεδόν καθόλου ☐

ελαφρώς ☐

μέτρια ☐

πολύ ☐

πάρα πολύ ☐

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

καθόλου ☐

σχεδόν καθόλου ☐

ελαφρώς ☐

μέτρια ☐

πολύ ☐

πάρα πολύ ☐

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

καθόλου ☐

σχεδόν καθόλου ☐

ελαφρώς ☐

μέτρια ☐

πολύ ☐

πάρα πολύ ☐

Υποφέρετε από μούδιασμα στην περιοχή που σημειώσατε;

καθόλου ☐

σχεδόν καθόλου ☐

ελαφρώς ☐

μέτρια ☐

πολύ ☐

πάρα πολύ ☐

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

καθόλου ☐

σχεδόν καθόλου ☐

ελαφρώς ☐

μέτρια ☐

πολύ ☐

πάρα πολύ ☐

(Να συμπληρωθεί από τον γιατρό)

καθόλου

σχεδόν καθόλου

ελαφρώς

μέτρια

πολύ

πάρα πολύ

x 0 = 0

x 1 =

x 2 =

x 3 =

x 4 =

x 5 =

Συνολικό αποτέλεσμα στα 35

Ημερομηνία: _____ Ασθενής: Επώνυμο: _____ Όνομα: _____

Μεταφέρετε εδώ το συνολικό αποτέλεσμα του ερωτηματολογίου πόνου:
Συνολικό αποτέλεσμα

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



Επίμονος πόνος με
ελαφρές διακυμάνσεις

0



Επίμονος πόνος με
κρίσεις πόνου

-1

αν σημειώσατε αυτό ή



Κρίσεις πόνου χωρίς πόνο
στα μεσοδιαστήματα

+1

αν σημειώσατε αυτό ή



Συχνές κρίσεις πόνου με πόνο
και στα μεσοδιαστήματα

+1

αν σημειώσατε αυτό



Εξάπλωση πόνου;

+2

αν ναι

Τελικό αποτέλεσμα

Αποτέλεσμα ελέγχου

για την ύπαρξη παράγοντα νευροπαθητικού πόνου



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



DFNS



3.ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

3.1 Εισαγωγή

Οι εγκυρότερες κατευθυντήριες οδηγίες για την εκτίμηση του νευροπαθητικού πόνου (Ν.Π) ανήκουν σε 3 επιστημονικές εταιρείες: 1.Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Συνομοσπονδίας Νευρολογικών Εταιριών (EFNS) 2.Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ομάδας μελέτης του Νευροπαθητικού Πόνου (NeuPSIG) της Διεθνούς Εταιρείας Μελέτης Πόνου (IASP) και 3.Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Γερμανικής Νευρολογικής Εταιρείας (D.G.N.).

Και οι 3 εταιρείες συμφωνούν στα περισσότερα σημεία με μικρές διαφορές και αποκλίσεις. Προτείνουν όμως και τη χρήση νευροφυσιολογικών και απεικονιστικών εξετάσεων (άλλων λιγότερο, άλλων περισσότερο) για την τεκμηρίωση του αισθητικού προφίλ, της υποκείμενης νευρολογικής νόσου και την ταυτοποίηση της βλάβης του σωματοαισθητικού συστήματος των ασθενών που πάσχουν από Ν.Π(31,32).

Οι κυριότερες από τις προτεινόμενες αυτές εργαστηριακές εξετάσεις είναι :

1. Η δοκιμασία QST(quantitative sensory test)/Νευρόμετρο
2. Η κλασική νευροφυσιολογική μελέτη-ηλεκτρονευρομυογράφημα
3. Η μελέτη των αντανακλαστικών που σχετίζονται με τον πόνο
4. Η μικρονευρογραφία
5. Τα προκλητά δυναμικά που σχετίζονται με τον πόνο
6. Η λειτουργική νευροαπεικόνιση (Pet-scan, FMRI)
7. Η βιοψία δέρματος

Ας δούμε τι εξετάζει η κάθε μέθοδος και ποιος είναι ο βαθμός τεκμηρίωσης της χρήσης της κάθε μιας και σε ποιο τομέα:

3.2 QST(QuantitativeSensoryTest)

Η συσκευή QST είναι ένα ευρέως αποδεκτό εργαλείο για την έρευνα των σωμαστοαισθητικών αλλαγών σε ασθενείς με Ν.Π. Εκτιμά και ποσοτικοποιεί την αισθητική λειτουργία. Μετρά τον ουδό αντίληψης και πόνου διαφόρων αισθητικών ερεθισμάτων εφαρμόζοντας τα στο δέρμα με αυξανόμενη ή ελαττούμενη ένταση. Τα ερεθίσματα αυτά είναι η αφή και η δόνηση που εξετάζουν τη μηχανική ευαισθησία, το τσίμπημα με βελόνα και η εφαρμογή ψυχρού, θερμού ή καυτού (χρησιμοποιούνται οι ίνες VonFrey, διαπασόν, βαθμονομημένες βελόνες και το thermotest αντίστοιχα). Είναι γνωστό ότι κάθε ερέθισμα μεταφέρεται με διαφορετικά νευροανατομικά μονοπάτια. Συγκεκριμένα οι ίνες Αβ μεταφέρουν την αφή και τη δόνηση, οι ίνες Αδ το τσίμπημα της βελόνας και το ψυχρό ενώ οι ίνες C το θερμό και καυτό. Η δοκιμασία QST είναι ψυχοφυσιολογική μέθοδος γιατί εκτός από την εφαρμογή ενός συγκεκριμένου ερεθίσματος χρειάζεται και η υποκειμενική συμμετοχή του ασθενούς (πατά ένα κουμπί ή απαντά λεκτικά).

Παθολογικές τιμές στη δοκιμασία QST έχουν διαπιστωθεί και σε μελέτες με ασθενείς που δεν εμφάνιζαν Ν.Π.(με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ινομυαλγία, οστεοαρθρίτιδα) (μελέτες ClassIV)(33,34).

Οι συστάσεις της EFNS (36)αναφέρουν ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν μαζί με την κλινική εξέταση για να τεκμηριώσουν το αισθητικό προφίλ του ασθενούς. Επειδή παθολογικές τιμές μπορούν να βρεθούν και σε μη Ν.Π. η εξέταση δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί σα μέσο διαφορικής διάγνωσης (GoodPracticePoint).

Αναφέρουν ότι η δοκιμασία είναι βοηθητική στην ποσοτικοποίηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας στην αλλοδυνία και την υπεραλγησία και ότι μπορεί να αποκαλύψει διαφορετική επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στα διάφορες συνιστώσες του πόνου(GradeA).

Το NeuPSIG σε οδηγίες του 2011(35) συστήνει επίσης ότι μπορεί να χρησιμοποιείται μαζί με την κλινική εξέταση για την τεκμηρίωση του αισθητικού προφίλ. Δεν μπορεί όμως να εκτιμήσει το επίπεδο της βλάβης στο νευράξονα. Συστήνεται ότι μπορεί να αποκαλύψει διαφορετική επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στις διάφορες συνιστώσες του πόνου. Παρόλα αυτά η σχέση του QST με την πρόβλεψη του θεραπευτικού αποτελέσματος απομένει να καθιερωθεί με προοπτικές μελέτες.

Οι συστάσεις της Γερμανικής Νευρολογικής Εταιρείας αναφέρουν ότι συστήνεται να χρησιμοποιείται για το λειτουργικό έλεγχο των λεπτών ινών.(WasnerG.

Diagnosis of neuropathic pain. In: Diener HC, Putzki N. (eds), Guidelines for diagnostics and therapy in neurology, 4th ed., Stuttgart: Georg Thieme, 2008:622-9)

3.3 NEYPOMETPO

Neurotron, Incorporated

Innovative Medical Technology

Established 1981



Το νευρόμετρο (NeurometerCPT/C) είναι η πρώτη συσκευή μέτρησης του ουδού αγωγής των αισθητικών νεύρων (sNCT)[®] (39). Η λειτουργία του ελέγχεται από μικροεπεξεργαστή και από βαθμονομημένο κρύσταλλο χαλαζία με πολλαπλούς τρόπους λειτουργίας. Το νευρόμετρο περιλαμβάνει μία απομακρυσμένη μονάδα απάντησης για άμεση χρήση από τον ασθενή και ένα εκτυπωτή για καταγραφή των μετρήσεων. Στη συσκευή περιλαμβάνεται και η δυνατότητα ανάλυσης του CPT καθώς και software βάση δεδομένων. Είναι επίσης διαθέσιμες προσαρμοσμένες πειραματικές τροποποιήσεις ώστε να ταιριάζει σε ειδικές ερευνητικές ανάγκες που περιλαμβάνουν αρακτηριστικά όπως το διπλασιασμό της χορηγούμενης έντασης από το μηχανήμα η τροποποίηση του λογισμικού. Μελέτες σχετικά με την αναλγησία έδειξαν ότι ο διπλασιασμός της έντασης του χορηγούμενου ρεύματος ακόμη και όταν χορηγείται για παρατεταμένες χρονικές περιόδους σε κατά τα άλλα υγιείς ασθενείς δεν προκαλούν καμμία ανεπιθύμητη δράση (40-43).

Η συσκευή του νευρόμετρου εκτελεί εκτιμήσεις του ουδού αγωγής των αισθητικών νεύρων (sensory nerve conduction threshold/sNCT), καθορίζοντας τον ουδό αντίληψης του ηλεκτρικού ρεύματος (Current Perception Thresholds/CPT) (44-45). Η συσκευή NeurometerCPT χρησιμοποιεί ένα μοναδικό νευροεκλεκτικό ηλεκτρικό ερέθισμα για να

εκτελέσει εξαιρετικά ευαίσθητες ποσοτικές εκτιμήσεις όλων των κύριων υποπληθυσμών των αισθητικών νευρικών ινών σε οποιοδήποτε σημείο του δέρματος ή των βλεννογόνων. Η εφαρμογή μη αιματηρού, ανώδυνου ερεθίσματος κάνει την εξέταση του ουδού της αντίληψης του ηλεκτρικού ρεύματος ένα ιδανικό τρόπο αντικατάστασης άλλων επώδυνων και επικίνδυνων εξετάσεων που δεν γίνονται εύκολα ανεκτοί από τους ασθενείς(46). Η εκτεταμένη ευαισθησία της διαγνωστικής αυτής μεθόδου επιτρέπει την ποσοτικοποίηση της υπεραισθησίας(νευρίτιδα) που προηγείται της προοδευτικής νευρικής βλάβης καθώς και τις καταστάσεις υπαισθησίας(νευροπάθεια)(47,51-53).

Το νευρόμετρο μπορεί να διεγείρει διαδερμικά νευρικές ίνες με ημιτονοειδές ηλεκτρικό ρεύμα σε τρεις συχνότητες (2000,250,5 Hz) που η καθεμία μπορεί να διεγείρει τρεις διαφορετικές ομάδες νευρικών ινών. Σε μελέτες σε ανθρώπους έχει αναφερθεί ότι το ημιτονοειδές ηλεκτρικό ρεύμα σε συχνότητα 2000,250,5 Hz διεγείρει εκλεκτικά τις Αβ, Αδ&C ίνες αντίστοιχα(39-43).

Στο παρελθόν το νευρόμετρο έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της αισθητικής λειτουργίας σε ασθενείς με περιφερική διαβητική νευροπάθεια(34-38), με σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα(39,40), σύνδρομο δόνησης παλάμης-χεριού ή με μεταμόσχευση δείκτη(41). Σήμερα, το νευρόμετρο χρησιμοποιείται στις κλινικές πόνου για τη διάγνωση, την πρόγνωση και την πορεία μιάς νόσου. Λόγω της ποσοτικής ηλεκτροφυσιολογικής διάγνωσης που παρέχει ένα εκλεκτικό τρόπο διάγνωσης της λειτουργίας των νευρικών ινών, έχει χρησιμοποιηθεί σε βοηθητικό διαγνωστικό μέσο διάγνωσης της αλλοδυνίας, της δυσαισθησίας αλλά και της προσποίησης(42).

Η εκλεκτική εκτίμηση της λειτουργίας των Αδ και C ινών είναι δύσκολη με άλλα μέσα αλλά μπορεί εύκολα να γίνει με το νευρόμετρο(49). Η εκτίμηση της λειτουργίας αυτών των ινών εμπλέκεται στη διάγνωση πολλών συνδρόμων οξέως και χρόνιου πόνου, πράγμα που συνεισφέρει τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπεία της νόσου(48).

Το νευρόμετρο είναι μια ελάχιστα αιματηρή διαγνωστική δοκιμασία που μπορεί να εκτελεστεί σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος (50) χωρίς κανένα περιορισμό και μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε διάφορες παθήσεις του νωτιαίου μυελού (αυχενκήσπονδυλωτική μυελοπάθεια και στένωση νωτιαίου σωλήνα) που συνοδεύονται από νευροπάθεια(40).

3.4 ΚΛΑΣΣΙΚΗ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ(ΗΛΕΚΤΡΟΝΕΥΡΟΜΥΟΓΡΑΦΗΜΑ)

Τόσο η EFNS, όσο και η Γερμανική Νευρολογική Εταιρεία συστήνουν την κλασσική νευροφυσιολογική μελέτη σαν τη μέθοδο ελέγχου των παχέωνεμμύελων ινών Αβ (δε μπορούν να ελέγξουν τις C και Αδ ίνες) και σαν το πιο χρήσιμο εργαλείο για την τεκμηρίωση και την εκτίμηση των περιφερικών νευροπαθειών(31,32).

3.5 ΜΕΛΕΤΗ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΩΝ

Η NeuPSIG συστήνει ότι τα αντανακλαστικά του τριδύμου μέσω των Αβ ινών έχουν καθιερωθεί σα χρήσιμα στη διάγνωση της νευραλγίας τριδύμου. Πρέπει να ελέγχονται διότι είναι παθολογικά σε ασθενείς με δομική βλάβη όπως σε μεθερπητική νευραλγία, σε συμπτωματική νευραλγία και φυσιολογικά σε ιδιοπαθή νευραλγία(32) .

3.6 ΜΙΚΡΟΝΕΥΡΟΓΡΑΦΙΑ

Είναι μια ελάχιστα αιματηρή τεχνική καταγραφής δραστηριότητας ενός άξονα ενός περιφερικού νεύρου. Είναι η μόνη τεχνική που μπορεί να καταγράψει και να ποσοτικοποιήσει αισθητικά φαινόμενα από μεγάλες αισθητικές ίνες (παραισθησία και δυσαισθησία απτική) η από τις μικρές εμμύελες και αμύελες ίνες (αυτόματος πόνος).

Θεωρείται σχετικά ασφαλής τεχνική όταν εκτελείται από έμπειρους μελετητές. Είναι όμως χρονοβόρα και χρειάζεται την συνεργασία του εξεταζόμενου. Γίνεται σε λίγα κέντρα στον κόσμο και δεν υπάρχουν δημοσιευμένα κανονιστικά δεδομένα από υγιείς παρά μόνο μη τυφλές συγκρίσεις ομάδων. Νέα συστήματα software τώρα επιτρέπουν την καταγραφή πολλαπλών C ινών που ίσως να προέρχονται από συνεχιζόμενη ανώμαλη δραστηριότητα περιφερικών αλγοϋποδοχέων, πράγμα που φαίνεται πως είναι πιθανή αιτία του αυτόματου πόνου στις περιφερικές νευροπάθειες.

Η EFNS(36) δε τη συνιστά για την εκτίμηση των ασθενών με περιφερική νευροπάθεια. Το ίδιο και η NeuPSIG (35), γιατί έχει μελετηθεί σε μικρές μόνο ομάδες ασθενών. Θεωρεί σημαντικό να μελετηθεί στο μέλλον: 1. για την κατανόηση της συχνότητας και του παθοφυσιολογικού ρόλου των αυτόματων έκτοπων ώσεων στη δημιουργία του Ν.Π και 2. αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ανθρώπινες φαρμακολογικές μελέτες για να εκτιμήσουμε την αποτελεσματικότητα παραγόντων στην ελάττωση η κατάργηση δημιουργίας έκτοπων ώσεων σε περιφερικούς υποδοχείς.

3.7 ΠΡΟΚΛΗΤΑ ΔΥΝΑΜΙΚΑ

Τα προκλητά δυναμικά είναι ένα ηλεκτρικό δυναμικό που καταγράφεται από το νευρικοσυστήμα , μετά από ένα ερέθισμα που είναι διακριτό από τα δυναμικά που παράγονται αυτόματα π.χ. από το Ηλεκτροεγκεφαλογραφήμα , το Ηλεκτρομυογραφήμα, το Ηλεκτροκαρδιογραφήμακ.λ.π.

Τα σωματοαισθητικάπροκλητά δυναμικά παρακολουθούν τη λειτουργία του σωματοαισθητικούσυστήματος(αίσθηση πόνου-θερμότητας). Συγκεκριμένα το σωματοαισθητικόσυστήμα που μεταδίδει το πόνο και τη θερμότητα παρακολουθείται χρησιμοποιώντας τα λέιζερ προκληταδυναμικά(LaserEvokedPotentials)

Τα Laser evoked potentials είναι μια εύκολη και αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης των υποφλοιωδώναλγαισθητικώνμονοπατιών(κυρίως το νωτιοθαλαμικόδεμάτιο,το πλάγιο στέλεχος και τις ίνες που μεταφέρουν πόνο από το θάλαμο προς το φλοιό) μετά από ερεθισμό περιοχών του δέρματος.

Αν και ακριβά στην εφαρμογή τους, τόσο η EFNS(36), η Γερμανική Εταιρεία Αναισθησιολόγων, όσο και η NeuPSIG(35) συστήνουν ότι τα laserevokedpotentials είναι χρήσιμα για την εκτίμηση της λειτουργίας των μονοπατιών των Αδ ινών. Άλλες τεχνικές διέγερσης των δυναμικών των Αδ ινών δεν στηρίζονται με επαρκείς μελέτες τεκμηρίωσης ενώ οι μέχρι τώρα μελέτες που αφορούν τα προκλητά δυναμικά των Cινών (με οποιαδήποτε μέθοδο διέγερσης) δεν αρκούν για να δημιουργηθούν συστάσεις για τη χρήση τους.

3.8 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

Η PositronEmissionTomography(PETscan) και η FunctionalMagneticResonanceImaging (FMRI) μετρούν με διαφορετικό τρόπο η καθεμιά την περιοχική εγκεφαλική αιματική ροή (RCBF) η τη μεταβολική δραστηριότητα σε καθορισμένες περιοχές του εγκεφάλου .

Η λειτουργική νευροαπεικόνιση αποκαλύπτει ένα δίκτυο εγκεφαλικών περιοχών που ενεργοποιούνται από κοινού με ένα βλαβερό ερέθισμα: π.χ. ενεργοποίηση του πλάγιου θαλάμου και της οπίσθιας νήσου θεωρούνται ότι σχετίζονται με διακριτές αισθητικές πλευρές της διαδικασίες του πόνου κ.λ.π.

Στον ετερόπλευρο αυτόματο νευροπαθητικό πόνο, μέτρια η συγκλίνουσα ένδειξη από ανεξάρτητες ομάδες έρευνας δείχνει ότι υπάρχει ελαττωμένη RCBF ηρεμίας στον ετερόπλευρο θάλαμο και όταν χορηγείται αναλγητική αγωγή αυτό το φαινόμενο αντιστρέφεται (αυτό έχει φανεί μόνο σε μεμονωμένα περιστατικά ή σε σειρά περιστατικών με <20 ασθενείς και πρέπει να επιβεβαιωθεί με μεγαλύτερες σειρές ασθενών στο μέλλον, ώστε η αποκατάσταση της θαλαμικής κυποαιμάτωσης να θεωρείται δείκτης του Ν.Π, που να χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της θεραπευτικής πορείας).

Στους ασθενείς με προκλητό Ν.Π, η αλλοδυνία και η υπεραλγησία σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα σε περιοχές του ετερόπλευρου θαλάμου, της νήσου και σωματοαισθητικών περιοχών. Γι αυτό η EFNS ενθαρρύνει τις λειτουργικές νευροαπεικονιστικές τεχνικές αν και μαζί με τη NeuPSIG δεν τις θεωρεί εξετάσεις ρουτίνας για την εκτίμηση του Ν.Π(35,36).

3.9 ΒΙΟΨΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Η βιοψία δέρματος επώδυνων περιοχών είναι μια ελάχιστα αιματηρή μέθοδος που επιτρέπει την ανοσοσήμανση και την επισκόπηση των ενδοεπιδερμικών απολήξεων των Αδ και C ινών. Έτσι η Intraepidermal Nerve Fibre Density (IENFD) εκφράζει με ευαισθησία και ειδικότητα περίπου 88% την πυκνότητα αυτών των ινών στο δέρμα(35).

Σε ασθενείς με επώδυνα άκρα πόδια και φυσιολογικό έλεγχο αγωγιμότητας νεύρων η IENFD μπορεί να αποδείξει νόσο των μικρών ινών. Τέτοια νόσος μπορεί να αποδειχτεί με μεγαλύτερη ευαισθησία από ότι με τη δοκιμασία QST και τα Laser Evoked Potential(36).

Παλαιές και νέες μελέτες δείχνουν ότι αυτή η μέθοδος δείχνει μικρότερη πυκνότητα μικρών ινών από ότι η υγιής πλευρά.

Ποιοτικές και μεταβολές της IENFD διαπιστώνονται και στο σύνδρομο CRPS.

Η DNG, η EFNS και η NeuPSIG συνιστούν ότι η βιοψία δέρματος, πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με πόδια που καίνε ή πονούν όταν υπάρχει η κλινική υποψία νόσου μικρών ινών (grade B). Στη μεθερπητική νευραλγία η δερματική νεύρωση ελαττώνεται (grade B) ενώ μεγάλος αριθμός διατηρημένων ινών σχετίζεται με αλλοδυνία (grade B). Η IENFD εμφανίζει ασθενή αρνητική συσχέτιση με τη σοβαρότητα του πόνου και δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση του πόνου (grade C). Η μελέτη των IENFD μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο παρακολούθησης της απάντησης στη θεραπεία ασθενών με διαβητική νευροπάθεια (level C).

Στην συνάντηση ειδικών για την συγγραφή κατευθυντήριων οδηγιών για την φαρμακευτική αντιμετώπιση του Νευροπαθητικού Πόνου, της Ελληνικής Εταιρείας Θεραπείας Πόνου και Παρηγορικής Φροντίδας, η κοινή συνάντηση και συζήτηση βάσει των διεθνών δεδομένων και της κλινικής πρακτικής του Έλληνα Ειδικού Ιατρού κατέληξε στο ακόλουθο συμπέρασμα: "Ο εργαστηριακός έλεγχος για τη διάγνωση του Νευροπαθητικού Πόνου δεν είναι μέθοδος ρουτίνας αλλά γίνεται μόνον όταν κριθεί απαραίτητος. Κυρίως χρησιμοποιείται για να επιβεβαιώσουμε το ευεργετικό αποτέλεσμα της θεραπείας μας."

4.ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

4.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Στόχος της αναλγητικής αγωγής είναι η ελάττωση του πόνου σε ποσοστό 30-50%, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η ικανοποίηση του ασθενούς(54).

1. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση αποτελεί πρώτης γραμμής θεραπεία του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου (ΝΠ).
2. Η αναφορά σε παρεμβατικές τεχνικές και συμπληρωματικές θεραπείες γίνεται όπου αυτές ενδείκνυνται, μόνες τους ή σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή.
3. Λαμβάνεται πάντα υπ' όψιν η ηλικία του ασθενούς και οι συνοσηρότητες.
4. Θεραπεία Πρώτης Γραμμής: είναι η πλέον αξιόπιστη θεραπεία για την αντιμετώπιση του πόνου που οφείλεται σε διαγνωσμένο σύνδρομο ΝΠ.
5. Θεραπεία Δεύτερης Γραμμής: είναι η θεραπεία που επιλέγεται εφόσον με την θεραπεία πρώτης γραμμής δεν επιτυγχάνεται επαρκής ελάττωση του πόνου ή εμφανίζονται μη ανεκτές ανεπιθύμητες δράσεις. Η θεραπεία δεύτερης γραμμής χορηγείται είτε σε συνδυασμό με φάρμακα πρώτης γραμμής είτε μόνη της.
6. Θεραπεία Τρίτης Γραμμής: είναι η θεραπεία που επιλέγεται εφόσον με την θεραπεία πρώτης και δεύτερης γραμμής δεν επιτυγχάνεται επαρκής ελάττωση του πόνου ή εμφανίζονται μη ανεκτές ανεπιθύμητες δράσεις. Συστήνεται η παραπομπή του ασθενούς σε εξειδικευμένα κέντρα αντιμετώπισης πόνου.
7. Όταν η μονοθεραπεία συνδέεται με περιορισμένη κλινική αποτελεσματικότητα, ανεπιθύμητες δράσεις ή και τα δύο, προτείνεται ο συνδυασμός δύο ή και περισσότερων φαρμάκων διαφορετικού μοριακού στόχου (συνδυασμένη φαρμακοθεραπεία). Η συνεργιστική τους αλληλεπίδραση βελτιώνει το κλινικό αποτέλεσμα και μειώνει τις

ανεπιθύμητες δράσεις διότι χορηγούνται μικρότερες δόσεις από κάθε φάρμακο αντίστοιχα.

8. Η αλλαγή του φαρμακευτικού παράγοντα θα πρέπει να γίνεται με σταδιακή ελάττωση του προηγούμενου και σταδιακή αύξηση του επόμενου για την αποφυγή μη ελεγχόμενου πόνου και εμφάνισης στερητικών εκδηλώσεων.

9. Ο χρόνος αναμονής του θεραπευτικού αποτελέσματος για κάθε φαρμακευτικό παράγοντα ή συνδυασμό φαρμάκων της θεραπείας 1ης γραμμής και η απόφαση επιλογής φαρμάκου 2ης και 3ης γραμμής, εκτιμάται χωριστά για κάθε σύνδρομο νευροπαθητικού πόνου.

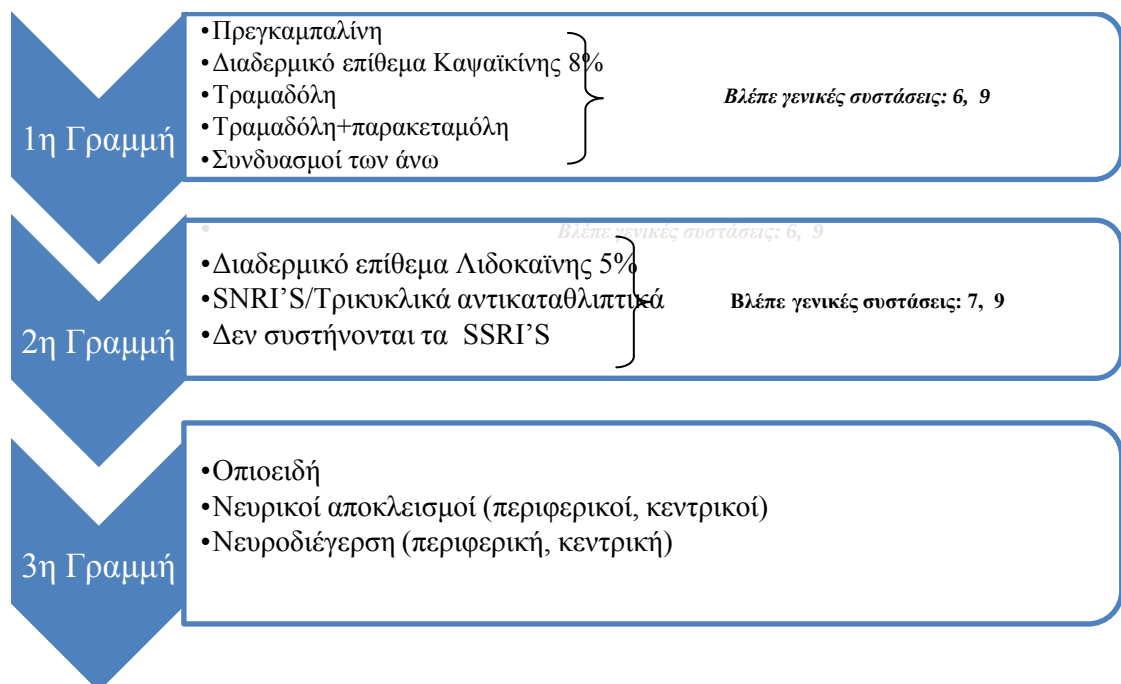
10. Όλοι οι φαρμακευτικοί παράγοντες που αναφέρονται είναι αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας για το νευροπαθητικό πόνο και διατίθενται στη χώρα μας.

4.2 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

4.2α. Μεθερπητική Νευραλγία (MEN)

- Η MEN ανήκει στα σύνδρομα χρόνιου περιφερικού νευροπαθητικού πόνου(58).
- Ορίζεται ως «πόνος ή ανώμαλες αισθήσεις με δερματομακτική κατανομή που εμφανίζεται ή επιμένει 120 ημέρες μετά την έναρξη της ερπητικής λοίμωξης και διαρκεί πέραν του έτους (9%).
- Η τοποανατομική εντόπιση της MEN κατά συχνότητα εμφάνισης είναι, θωρακική, οσφυϊκή, αυχενική, στο τρίδυμο και κρανιακά νεύρα.
- MEN εμφανίζει το 15% του πληθυσμού με ερπητική λοίμωξη.
- Επιβαρυντικοί παράγοντες αποτελούν η ηλικία (>70 ετών 35-47,5%), η ανοσοκαταστολή, ο καρκίνος, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ένταση του πόνου, η βαρύτητα της βλάβης και η έκταση της δερματομακτικής κατανομής.
- Προφύλαξη : εμβολιασμός ευαίσθητων ομάδων, άμεση χορήγηση αντιϊκής θεραπείας και άμεση αντιμετώπιση του οξέος πόνου (φλεγμονώδους και νευροπαθητικού). Κατά την οξεία φάση συστήνονται οι συμπαθητικοί αποκλεισμοί.

Προτεινόμενος Θεραπευτικός αλγόριθμος



Ελληνικά δεδομένα που διαφέρουν από τις Διεθνείς κατευθυντήριες Οδηγίες – Παρατηρήσεις (55):

- Η Τραμαδόλη συστήνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής
- Τα αντικαταθλιπτικά δεν περιλαμβάνονται στη θεραπεία πρώτης γραμμής
- Το διαδερμικό επίθεμα Λιδοκαΐνης 5% δεν προτείνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής
- Ο χρόνος αναμονής του κλινικού αποτελέσματος μεταξύ θεραπειάς 1ης, 2ης & 3ης γραμμής είναι 2-4 εβδομάδες.

4.2β. Επώδυνη Περιφερική Διαβητική Νευροπάθεια (ΠΔΝ)

Η Περιφερική Διαβητική Νευροπάθεια (ΠΔΝ) εμφανίζεται στο 50% του πληθυσμού με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Οφείλεται σε καταστροφή νεύρων λόγω της μικροαγγειοπάθειας των αγγείων που τα τροφοδοτούν (vasa nervorum).

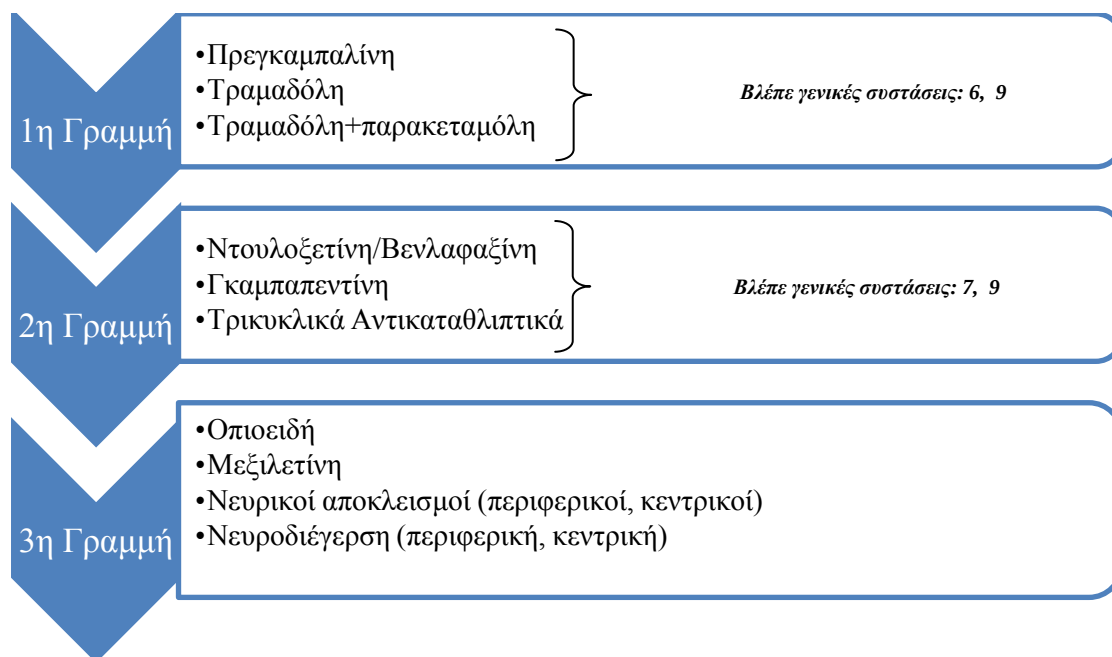
Η κλινική συμπτωματολογία της ποικίλλει.

Ένα ποσοστό 10-26% του πληθυσμού με ΠΔΝ εμφανίζει πόνο (επώδυνη ΠΔΝ) που εντοπίζεται κυρίως στα άκρα, είναι μέτριος έως σοβαρός (80%), δυνατόν να συνυπάρχει με υπαισθησία τύπου γάντι-κάλτσα, κινητικές διαταραχές και διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ)).

Ο πόνος της ΠΔΝ είναι νευροπαθητικός (καύσος, υπεραισθησία, παραισθησία, αλλοδυνία, παροξυσμικός πόνος κατά την διάρκεια του ύπνου).

Τα συμπτώματα εξελίσσονται και επηρεάζουν την σχετική με την υγεία ποιότητα ζωής του ασθενούς. Προφύλαξη : περιοδικός έλεγχος και διατήρηση επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (70-130mg/dl ή 3.9-7.2 mmol/l πριν το γεύμα), διατήρηση A1C<7%, υγιεινή των άκρων, τήρηση συγκεκριμένου τρόπου ζωής (διακοπή λήψης αλκοόλ, χρήσης καπνού, άσκηση, διατροφή).

Προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος



Ελληνικά δεδομένα που διαφέρουν απο τις Διεθνεις κατευθυντηριες Οδηγιες – Παρατηρήσεις :

Η πρεγκαμπαλίνη μονο φαρμακο πρωτης γραμμης απο τα αντιεπιληπτικα

Γκαπαπεντινη φαρμακο δευτερης γραμμης

Τραμαδολη,Τραμαδολη-παρακεταμολη φαρμακο πρωτης γραμμης

Ντουλοξετινη-Βενλαφαξινη φαρμακα δευτερης γραμμης

Ο χρόνος αναμονής του κλινικού αποτελέσματος μεταξύ θεραπείας 1^{ης}, 2^{ης}& 3^{ης} γραμμής είναι 2-4 εβδομάδες

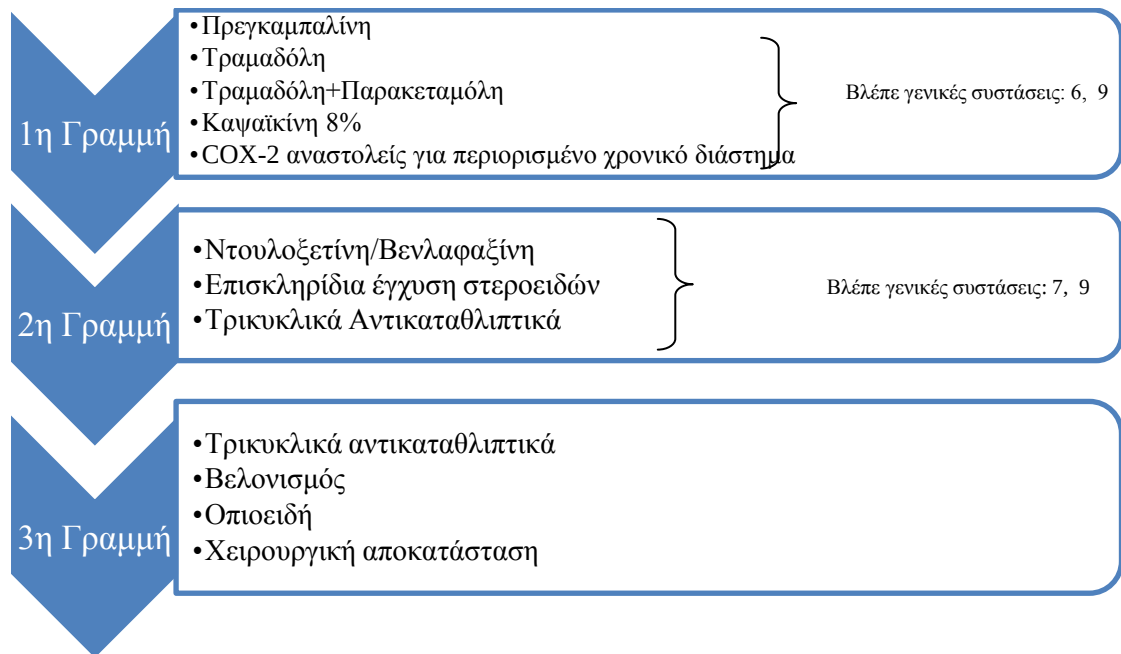
4.2γ. Χρόνια Οσφυαλγία με Νευροπαθητικό στοιχείο

Χρόνια Οσφυαλγία ορίζεται ο πόνος που συνεχίζει πέραν των 12 εβδομάδων, εντοπίζεται στην περιοχή μεταξύ 10ης πλευράς και έσω μηρογλουτιαίας πτυχής με ή χωρίς αντανάκλαση στο κάτω άκρο. Η χρόνια οσφυαλγία ανήκει στα σύνδρομα μεικτού πόνου για τον οποίον ευθύνονται αλγαισθητικοί και νευροπαθητικοί μηχανισμοί πόνου.

Το 20-37% των ασθενών με χρόνια οσφυαλγία έχει νευροπαθητικό στοιχείο πόνου. Η παρουσία νευροπαθητικού στοιχείου συνδυάζεται με μεγαλύτερης έντασης πόνο και υψηλότερο κόστος υγείας. Μηχανισμοί που ευθύνονται για το νευροπαθητικό στοιχείο είναι : Η μηχανική συμπίεση νευρικής ρίζας από προβάλουσα κήλη μεσοσπονδυλίου δίσκου (**μηχανικός νευροπαθητικός πόνος νευρικής ρίζας**), η βλάβη τοπικών νευρικών προσεκβολών στον εκφυλισμένο δίσκο (**τοπικός νευροπαθητικός πόνος**) και η επίδραση μεσολαβητών φλεγμονής που προέρχονται από τον εκφυλισμένο δίσκο ή τις νευρικές ίνες (**φλεγμονώδης νευροπαθητικός πόνος νευρικής ρίζας**).

Η θεραπευτική προσέγγιση της χρόνιας οσφυαλγίας με νευροπαθητικό στοιχείο είναι πολυπαραγοντική (φαρμακολογική και μη φαρμακολογική)(58).

Προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος



Ελληνικά δεδομένα που διαφέρουν απο τις Διεθνεις κατευθυντηριες Οδηγιες – Παρατηρήσεις :

Πρεγκαμπαλινη- Καψαϊκινη 8% φαρμακα πρωτης γραμμης

Τραμαδολη,Τραμαδολη-παρακεταμολη φαρμακο πρωτης γραμμης

Ο χρόνος αναμονής του κλινικού αποτελέσματος μεταξύ θεραπείας 1^{ης}, 2^{ης}& 3^{ης} γραμμής είναι 1-2 εβδομάδες.

4.2.δ. Χρόνιος Μετεγχειρητικός Νευροπαθητικός Πόνος (ΜΤΝΠ)

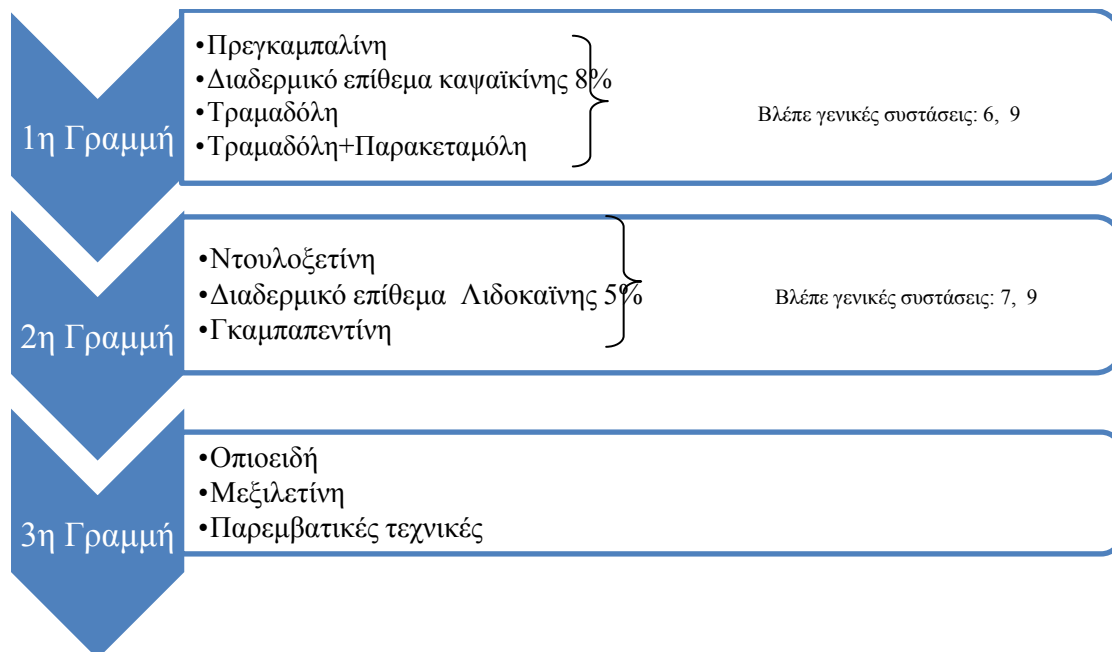
Ο χρόνιος ΜΤΧ πόνος είναι συνήθως ΝΠ πόνος

Ορίζεται ως «ο πόνος που διαρκεί τουλάχιστον 2 μήνες μετά από χειρουργική επέμβαση ενώ έχει αποκλειστεί κάθε άλλη αιτία που να ευθύνεται για την ύπαρξή του (π.χ. χρόνια φλεγμονή, εξέλιξη κακοήθειας)(60).

Συνήθη σύνδρομα ΜΤΧΝΠ πόνου είναι τα σύνδρομα μετά μαστεκτομή, θωρακοτομή, διόρθωση βουβωνοκήλης, καισαρική τομή, ακρωτηριασμός άκρου και ολική αρθροπλαστική

Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνισή του αποτελούν η χειρουργική τεχνική, η ένταση του προ & μετεγχειρητικού πόνου το γενετικό & χαρακτηρισιολογικό profil του ασθενούς, οι συνοδές θεραπείες (ΑΚΘ/ΧΜΘ).

Προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος



Ελληνικά δεδομένα που διαφέρουν απο τις Διεθνεις κατευθυντηριες Οδηγιες – Παρατηρήσεις :

Καψαϊκίνη 8%φάρμακο πρωτης γραμμης

Τραμαδόλη ,τραμαδόλη-παρακεταμόλη φάρμακα πρωτης γραμμης

Ο χρόνος αναμονής του κλινικού αποτελέσματος μεταξύ θεραπείας 1^{ης}, 2^{ης} & 3^{ης} γραμμής είναι 1-2 εβδομάδες.

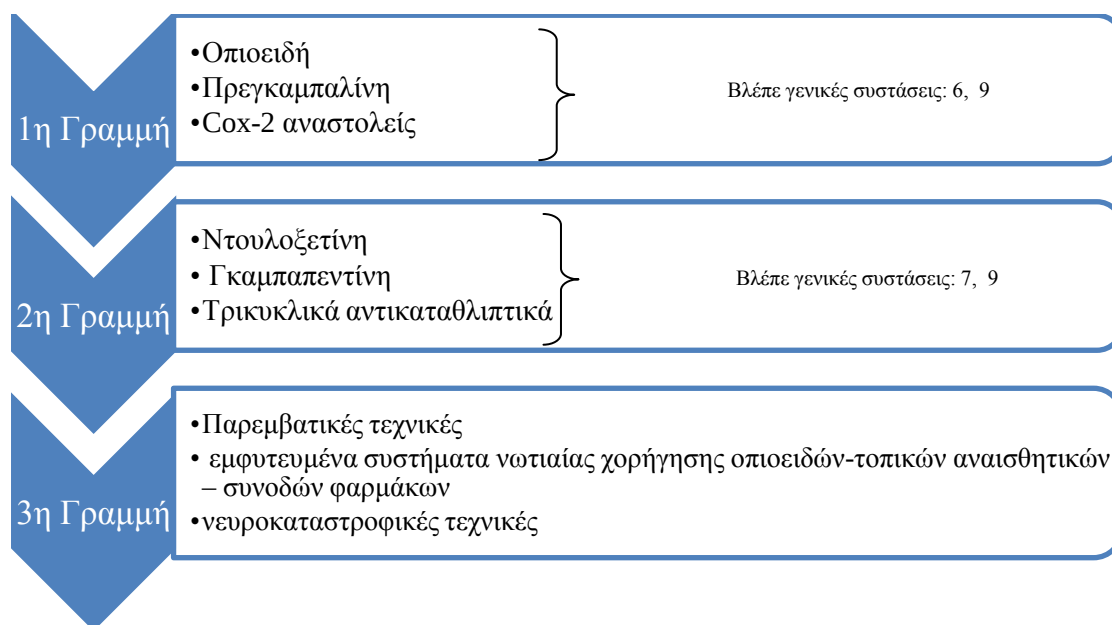
4.2.ε. Λοιπά σύνδρομα

1) Χρόνιος νευροπαθητικός πόνος καρκινοπαθούς

Ασθενείς με καρκίνο εμφανίζουν χρόνιο ΝΠ πόνο σε ποσοστό 19-39% πολλαπλής αιτιολογίας. Κύριες αιτίες είναι η ίδια η νόσος (επέκταση του όγκου & διήθηση νευρικών

σχηματισμών, πίεση-διήθηση του ΝΜ, παρανεοπλασματική νευροπάθεια), η θεραπεία (χειρουργική, ΑΚΘ, ΧΜΘ) και τα σχετιζόμενα με τον καρκίνο αίτια (ΜΕΝ)(61

Προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος



Ελληνικά δεδομένα : Ο χρόνος αναμονής του κλινικού αποτελέσματος μεταξύ θεραπειάς 1^{ης} -2^{ης} & 3^{ης} γραμμής είναι 1 -2 εβδομάδες.

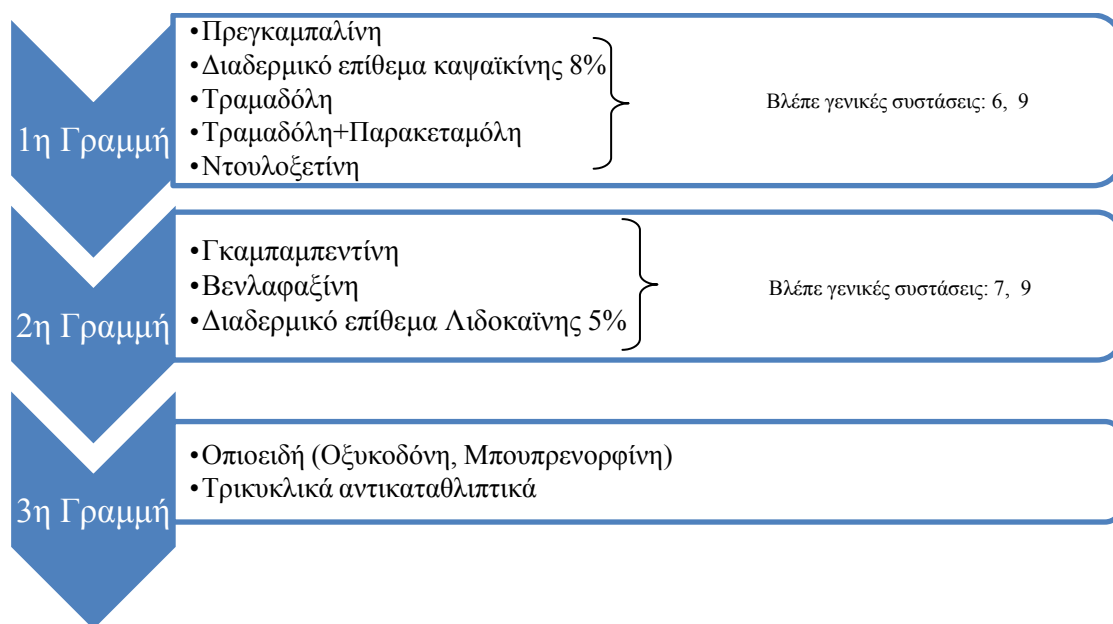
II) Χρόνιος νευροπαθητικός πόνος μετά Χημειοθεραπεία (ΧΜΘ)

Οφείλεται σε βλάβη περιφερικών νευρών, αισθητικών, κινητικών και του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ) από ορισμένα αντινεοπλασματικά φάρμακα. Είναι δοσοεξαρτώμενη & προσβάλλει μέχρι και το 90% των ασθενών που λαμβάνουν ΧΜΘ(62).

Είναι μερικώς αναστρέψιμη ή μόνιμη βλάβη στο 20% των ασθενών που θα την εμφανίσουν. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι το είδος του ΧΜΘ φαρμάκου, ο τρόπος-χρόνος χορήγησης, η συνυπάρχουσα νευροπάθεια, οι συνήθειες του ασθενούς (κάπνισμα, αλκοόλ κ.α.)

Εκδηλώνεται με αισθητικού τύπου διαταραχές με κατανομή του τύπου γάντι-κάλτσα που συνήθως είναι αμφοτερόπλευρη και συμμετρική.

Προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος



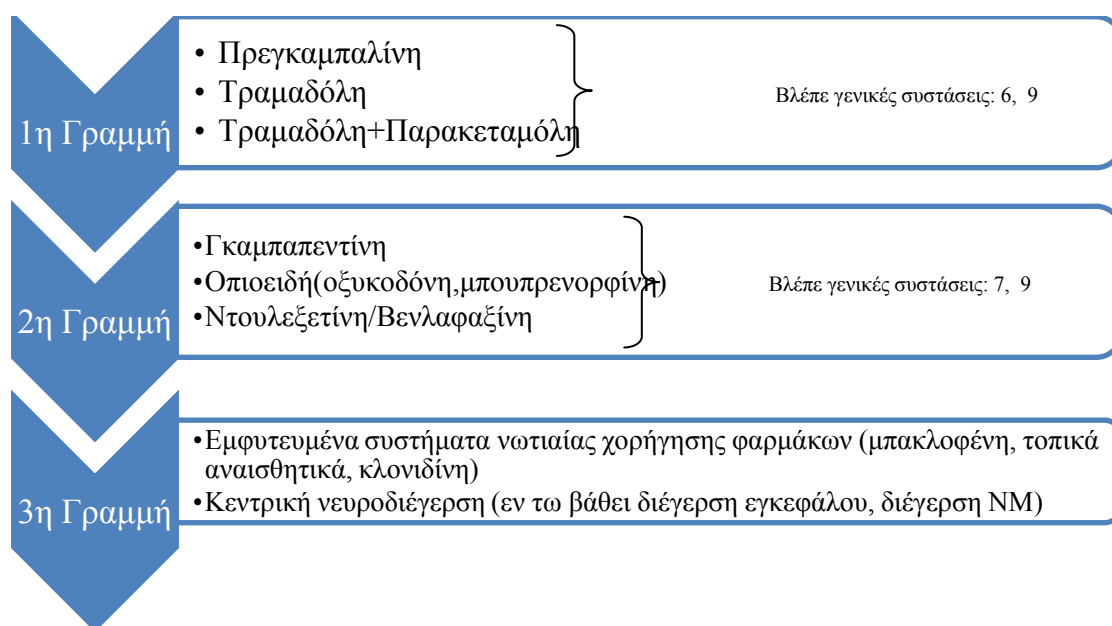
Ελληνικά δεδομένα : Ο χρόνος αναμονής του κλινικού αποτελέσματος μεταξύ θεραπειάς 1^{ης}, 2^{ης} και 3^{ης} γραμμής είναι 2-4 εβδομάδες.

4.3 ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

Πόνος που προκύπτει σαν συνέπεια βλάβης ή νόσου που προσβάλλει το σωματοαισθητικό σύστημα σε οποιοδήποτε σημείο, από τον ΝΜ μέχρι τις κεντρικές δομές του(64). Ο μυοσκελετικός & σπλαχνικός αλγαισθητικός πόνος που μπορεί να συνυπάρχει σε σύνδρομο κεντρικού πόνου ή ο πόνος λόγω μεταβολών σε κεντρικές δομές μετά από βλάβη του Περιφερικού Νευρικού συστήματος, δεν περιλαμβάνεται στην οντότητα του κεντρικού ΝΠ πόνου.

Κύριες αιτίες κεντρικού ΝΠ πόνου είναι το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) (8% εμφανίζουν κεντρικό ΝΠ πόνο), ο τραυματισμός Σπονδυλικής Στήλης (70%), η Πολλαπλή Σκλήρυνση (30%) και η νόσος Parkinson (40-75% έχουν αισθητικά συμπτώματα). Τα χαρακτηριστικά του κεντρικού ΝΠ πόνου ποικίλλουν μεταξύ των διάφορων συνδρόμων αλλά και μεταξύ των ασθενών. Δεν υπάρχει δηλ. συγκεκριμένο παθογνωμονικό σύνολο συμπτωμάτων.

Προτεινόμενος θεραπευτικός αλγόριθμος



Ελληνικά δεδομένα που διαφέρουν απο τις Διεθνεις κατευθυντηριες Οδηγιες – Παρατηρήσεις :

Τραμαδολη φαρμακο πρωτης γραμμης

4.4 ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

4.4.α Μόρια που δεσμεύουν την α2δ1 υπομονάδα των εξαρτώμενων από δυναμικό διαύλων ασβεστίου.

Κύριοι εκπρόσωποι είναι η Πρεγκαμπαλίνη και η Γκαμπαπεντίνη. Ελέγχουν τον μηχανισμό της κεντρικής ευαισθητοποίησης διότι δεσμεύονται με την α2δ1 υπο μονάδα των εξαρτώμενων από δυναμικό διαύλων ασβεστίου, ελαττώνοντας έτσι την εισροή ασβεστίου στις νευρικές απολήξεις και αναστέλλοντας την απελευθέρωση του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή γλουταμικού οξέος στο συναπτικό διάστημα, μειώνοντας τη μετάδοση διεγερτικών μηνυμάτων μετασυναπτικά(65).

Η Πρεγκαμπαλίνη αναπτύσσει ισχυρότερο δεσμό από την Γκαμπαπεντίνη με την α2δ1 υπομονάδα.

Η φαρμακοκινητική της είναι γραμμική, η βιοδιαθεσιμότητά της είναι 90%, ο χρόνος μισής ζωής 6 ώρες αποβάλλεται δε αναλύωτη από τους νεφρούς.

Δεν παρουσιάζει αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, οι δε ανεπιθύμητες δράσεις της εφ' όσον εκδηλωθούν, είναι ήπιας ή μέτριας βαρύτητας & υποχωρούν σε 2-3 ημέρες. Προσοχή απαιτείται στη χορήγησή της σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Η προσαρμογή των δόσεων πρέπει να γίνεται ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενούς.

Τα χαρακτηριστικά του φαρμάκου επιτρέπουν ταχύτερη τιτλοποίηση συγκριτικά με την Γκαμπαπεντίνη. Η Γκαμπαπεντίνη δεν έχει γραμμική φαρμακοκινητική, η βιοδιαθεσιμότητά της είναι 60% και απαιτείται αργή τιτλοποίηση της δόσης.

Πρεγκαμπαλίνη	
Δόση έναρξης :	75mg μία φορά την ημέρα κατά προτίμηση το βράδυ
Τιτλοποίηση:	Αύξηση κατά 75- 150 mg ανά 3-7 ημέρες
Μέγιστη δόση :	600 mg/ημ. σε δύο ή τρεις δόσεις
Απαιτούμενος Χρόνος μελέτης αποτελέσματος :	4 εβδομάδες

Σύσταση : προσαρμογή δόσεων προς τα κάτω σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια.
Βραδεία τιτλοποίηση σε άτομα με συνοσηρότητες και σε εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών

Γκαμπαπεντίνη	
Δόση έναρξης :	300 mg το βράδυ
Τιτλοποίηση:	Αύξηση κατά 300mgx2/ημ ή 300mgx3/ημ κάθε 1-7 ημέρες
Μέγιστη δόση :	3.600 mg/ημ. σε τρεις διαιρεμένες δόσεις
Απαιτούμενος Χρόνος μελέτης αποτελέσματος :	4-6 εβδομάδες
Σύσταση : προσαρμογή δόσεων προς τα κάτω σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια Βραδεία τιτλοποίηση σε άτομα με συνοσηρότητες και σε εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών	

4.4.β Αντικαταθλιπτικά

(α) Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αμιτριπτυλίνη, ιμιπραμίνη, νορτριπτυλίνη κ.α.)

- Η αναλγητική τους δράση είναι ανεξάρτητη από την αντικαταθλιπτική και αποδίδεται στην ενίσχυση του μηχανισμού της κατιούσας ρύθμισης μέσω αναστολής της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης από τις προσυναπτικές νευρικές απολήξεις, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδά τους στο πλάσμα, αλλά και μέσω αποκλεισμού διαφόρων υποδοχέων (χολινεργικών, αδρενεργικών, ισταμινεργικών) και ιοντικών διαύλων (δίαυλοι Νατρίου στην περιφέρεια).
- Ανεπιθύμητες δράσεις τους είναι η ορθοστατική υπόταση, οι διαταραχές αγωγιμότητας, η ξηροστομία, η κατακράτηση ούρων, η δυσκοιλιότητα κ.α.
- Δεν συστήνεται η χορήγησή τους σε ηλικιωμένους και άτομα με ισχαιμία του μυοκαρδίου και κοιλιακή αρρυθμία.

Νορτριπτυλίνη – Δεσιπραμίνη	
Δόση έναρξης :	25mg το βράδυ
Τιτλοποίηση:	Αύξηση κατά 25mgκάθε 3-5 ημέρες
Μέγιστη δόση :	150 mg/ημ.
Απαιτούμενος Χρόνος μελέτης αποτελέσματος :	6-8 εβδομάδες (2 εβδομάδες σε μέγιστη δόση)

(β) Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης – νορεπινεφρίνης (SNRI'S)

Ντουλοξετίνη: Καλά ανεκτό φάρμακο, δεν παρουσιάζει ανεπιθύμητες δράσεις από το καρδιαγγειακό. Κύρια ανεπιθύμητη δράση της είναι η ναυτία, η οποία αποφεύγεται με σταδιακή αύξηση της δόσης. Απαιτείται προσοχή στη χορήγησή της σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια και στη συγχορήγησή της με Τραμαδόλη.

Ντουλοξετίνη	
Δόση έναρξης :	30 mg/ημ
Τιτλοποίηση:	60 mg/ημ. μετά 1 εβδομάδα
Μέγιστη δόση :	60mgx 2/ημ.
Απαιτούμενος Χρόνος μελέτης αποτελέσματος :	4 εβδομάδες

Βενλαφαξίνη : Καλύτερα ανεκτή είναι η βενλαφαξίνη σταδιακής αποδέσμευσης. Κύριες ανεπιθύμητες δράσεις της είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές.

Βενλαφαξίνη	
Δόση έναρξης :	37,5 mgX2 η 75mgSRX1
Τιτλοποίηση:	Αύξηση κατά 75mg την ημέρα
Μέγιστη δόση :	225 mg/ημ.
Διακοπή θεραπείας :	Σταδιακή
Απαιτούμενος Χρόνος μελέτης αποτελέσματος :	4 εβδομάδες

4.4.γ Οπιοειδή

Τραμαδόλη

Η Τραμαδόλη είναι ασθενής μ-αγωνιστής και αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης.

Ο συνδυασμός αυτός της προσδίδει κλινική αποτελεσματικότητα για τον έλεγχο του νευροπαθητικού πόνου.

Ο κίνδυνος εξάρτησης από την Τραμαδόλη είναι μικρός. Κύρια ανεπιθύμητη δράση της είναι ο έμετος.

Προσοχή απαιτείται στην χορήγηση σε υπερήλικες, σε άτομα με επιληψία και στην συγχορήγησης της με SSRI's & SNRI's λόγω πιθανότητας εμφάνισης σεροτονεργικού συνδρόμου.

Διατίθεται επίσης σε δισκία σταθερού συνδυασμού με Παρακεταμόλη.

Τραμαδόλη	
Δόση έναρξης :	50 mgX3 για 1-2 ημερες
Τιτλοποίηση:	Αύξηση ανά 50-100 mg/ημ. σε διαιρεμένες δόσεις
Μέγιστη δόση :	400 mg/ημ. (100 mg/6 ώρες) σε ασθενείς >75 ετών έως 300 mg/ημ.
Απαιτούμενος Χρόνος μελέτης αποτελέσματος :	4 εβδομάδες

- **Ισχυρά Οπιοειδή (μ- αγωνιστές)**

- Δεν συστήνονται ως πρώτης γραμμής θεραπεία στο Χρονιο Νευροπαθητικο Πονο, δεδομένου ότι η χρόνια χρήση τους συνδυάζεται με ανοσοκαταστολή, υπογοναδισμό, ανοχή, υπεραλγία, εθισμό, εκτροπή χρήσης & φυσική εξάρτηση.
- Δεν συστήνονται για άτομα με ιστορικό εξάρτησης, η δε χορήγησή τους πρέπει να συνδυάζεται με περιοδική παρακολούθηση και έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς.
- Κύριες ανεπιθύμητες δράσεις είναι η ναυτία-έμετος, αναπνευστική και κεντρική καταστολή και η δυσκοιλιότητα για την οποία δεν αναπτύσσεται εύκολα ανοχή. Συστήνεται η συγχορήγηση υπακτικών.
- Οι χορηγούμενες δόσεις πρέπει να εξατομικεύονται με γνώμονα τον έλεγχο του νευροπαθητικού πόνου. Προτείνονται σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης.

Μορφίνη(ενδεικτικά)	
Δόση έναρξης :	10-15 mg/4ώρες ή επί πόνου
Τιτλοποίηση:	Μετατροπή της συνολικής ημερήσιας δόσης του σκευάσματος άμεσης αποδέσμευσης σε βραδείας αποδέσμευσης οπιοειδές.
Μέγιστη δόση :	Δεν υπάρχει. Δόσεις μεγαλύτερες των 120-180mg πρέπει να χορηγούνται από εξειδικευμένο αλγολόγο
Διακοπή :	Σταδιακή
Απαιτούμενος Χρόνος μελέτης αποτελέσματος :	4 εβδομάδες

4.4.δ Διαδερμικό επίθεμα Καψαϊκίνης 8%

Η Καψαϊκίνη είναι αγωνιστής των TRPV1 υποδοχέων στις αλγαισθητικές νευρικές απολήξεις.

Η εφαρμογή της στην επώδυνη περιοχή προκαλεί απευαισθητοποίηση των TRPV1 υποδοχέων (defunctionalization).

Συστήνεται για αντιμετώπιση της μηχανικής και θερμικής αλλοδυνίας, του καύσου και του κνησμού.

Εφαρμόζεται (έως 4 επιθέματα) επί 30 min στ' άκρα και επί 60 min στα λοιπά σημεία του σώματος.

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα αναμένεται σε 2 εβδομάδες και διαρκεί 8-12 εβδομάδες. Η θεραπεία επαναλαμβάνεται 4-6 φορές.

Κατά τη διάρκεια εφαρμογής του επιθέματος συστήνεται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, η προληπτική χορήγηση αναλγητικών και η αποφυγή εφαρμογής σε βλεννογόνους. Η καψαϊκίνη 8% δεν παρουσιάζει συστηματικές αντιδράσεις. Κύρια ανεπιθύμητη δράση της είναι ο καύσος, το ερύθημα και το τοπικό οίδημα, τα οποία υποχωρούν σε 24 ώρες.

Θεωρείται ιδανικό φάρμακο για τον έλεγχο του νευροπαθητικού πόνου, ηλικιωμένων ατόμων με συνοσηρότητες και ελαττωμένη ανθεκτικότητα στα κεντρικώς δρώντα φάρμακα.

4.4.ε Διαδερμικό επίθεμα Λιδοκαΐνης 5%

Η Λιδοκαΐνη αποκλείει τους εξαρτώμενους από δυναμικό διαύλους Νατρίου. Είναι αποτελεσματική για τον έλεγχο των έκτοπων διεγέρσεων και της αλλοδυνίας διαφόρων συνδρόμων περιφερικού ΝΠ.

- Δεν απορροφάται συστηματικά, οι δε ανεπιθύμητες δράσεις της είναι τοπικές και ήπιας βαρύτητας.
- Ενδείκνυται η εφαρμογή της σε περιοχές με σαφώς εντοπισμένη συμπτωματολογία ΝΠ, καθώς και σε υπερήλικες με συνοσηρότητες και αδυναμία συμμόρφωσης.

Διαδερμικό επίθεμα Λιδοκαΐνης 5%	
Δοσολογία :	Έως 3 επιθέματα την ημέρα επικόλληση επί 12 συνεχόμενες ώρες
Τιτλοποίηση:	Δεν απαιτείται
Απαιτούμενος Χρόνος μελέτης αποτελέσματος :	3 εβδομάδες

4.5 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

Βήματα για την αντιμετώπιση συνδρόμων Νευροπαθητικού Πόνου (Dworkin '10, Mayo Clinic)

Βήμα I

- Εκτίμηση του πόνου και διάγνωση νευροπαθητικού πόνου (ΝΠ). Εάν η διάγνωση είναι ασαφής, αναφορά σε αλγολόγο ή νευρολόγο
- Εντόπισε και θεράπευσε την αιτία του νευροπαθητικού πόνου. Εάν υπάρχει ασάφεια σχετικά με την θεραπεία της αιτίας, αναφορά σε ειδικό
- Εντόπισε συνοσηρότητες οι οποίες υφίστανται ή επιδεινώνονται εξ' αιτίας της θεραπείας του νευροπαθητικού πόνου, εάν απαιτείται προσαρμογή δόσεων ή πρόσθετη παρακολούθηση της θεραπείας.
- Εξήγησε τη διάγνωση και το θεραπευτικό πλάνο στον ασθενή και καθόρισε ρεαλιστικές προσδοκίες.

Βήμα II

Άρχισε τη θεραπεία της νόσου που προκαλεί ΝΠ Πόνου. Άρχισε την θεραπεία των συμπτωμάτων με τα φάρμακα εκλογής για τον ΝΠ

Βήμα III

Επανεκτίμησε τον πόνο και την σχετική με την υγεία ποιότητα ζωής του ασθενούς.

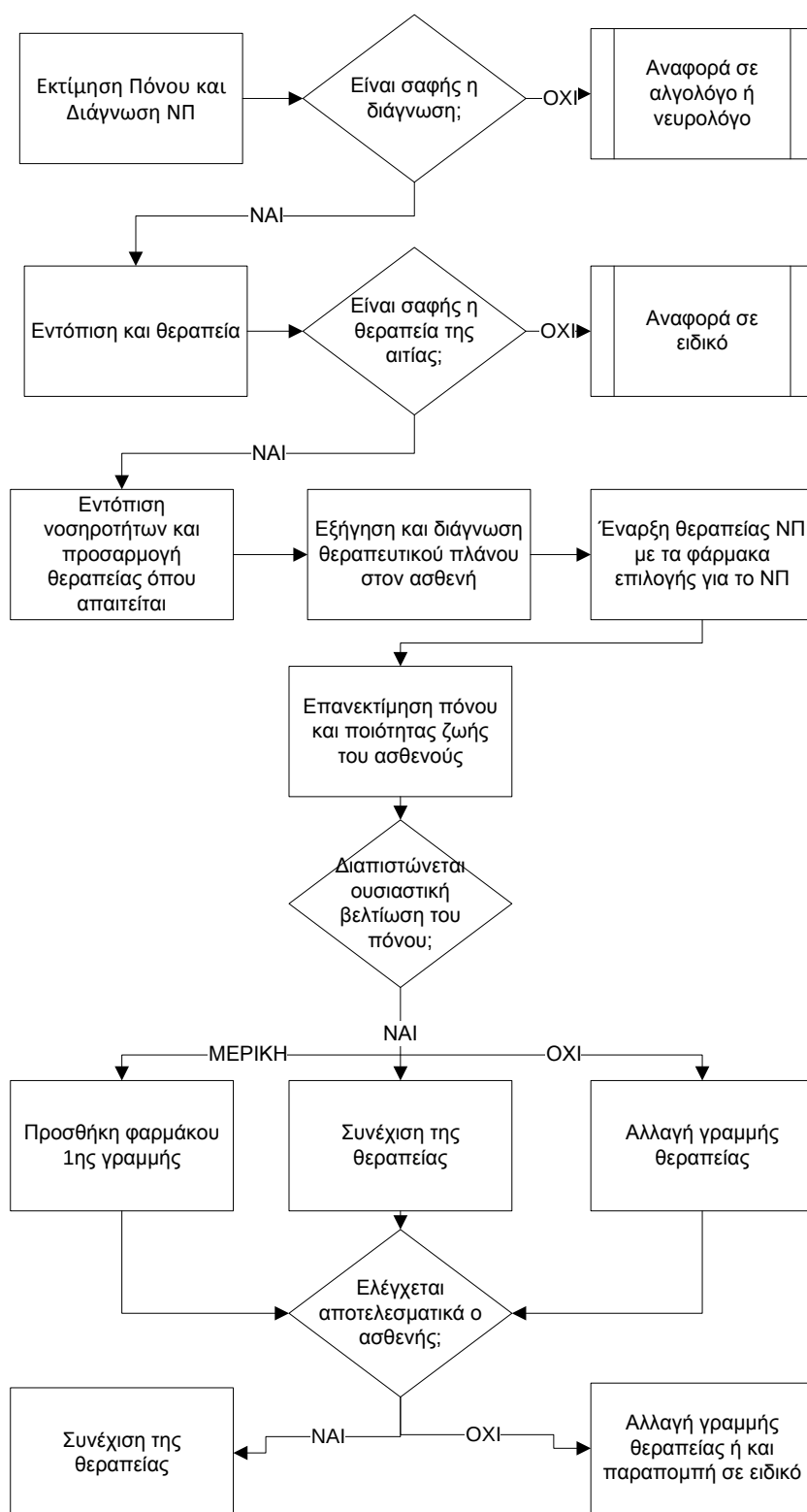
Εάν διαπιστώνεις ουσιαστική βελτίωση του πόνου (π.χ. μέση μείωση του πόνου $\leq 3/10$) και ανεκτές ανεπιθύμητες δράσεις συνέχισε τη θεραπεία. Εάν διαπιστώνεις μερική βελτίωση του πόνου (π.χ. μέσος πόνος που παραμένει $\geq 4/10$) μετά από ικανό χρόνο χορήγησης, πρόσθεσε ένα από τα άλλα φάρμακα πρώτης γραμμής. Εάν διαπιστώσεις μη επαρκή βελτίωση του πόνου (π.χ. ελάττωση $< 30\%$) μετά από ικανή δόση και για ικανό διάστημα, άλλαξε το φάρμακο πρώτης γραμμής με ένα άλλο.

Βήμα IV

Εάν τα φάρμακα πρώτης γραμμής μόνα τους ή σε συνδυασμό αποτύχουν τότε διατηρώντας οσα απο τα φάρμακα πρωτης γραμμης θεωρεις βασικα,προσθεσε και χορήγησε φάρμακα δεύτερης και τρίτης γραμμής ή παράπεμψε τον ασθενή σε αλγολόγο ή πολυδύναμο κέντρο πόνου.

Ακολουθεί διαγραμματική απεικόνιση του Θεραπευτικού Αλγορίθμου

Διαγραμματική απεικόνιση Θεραπευτικού Αλγορίθμου



4.6 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟ ΠΟΝΟ

Οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων, εδώ και αρκετά χρόνια, έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον όλων των ιατρικών ειδικοτήτων, ιδιαίτερα όμως των θεραπειών των αρρώστων με χρόνιο πόνο. Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις αντιπροσωπεύουν το 3 – 5% των ανεπιθύμητων ενεργειών των αναλγητικών φαρμάκων που μπορούν να προβλεφθούν, ενώ αντικατοπτρίζουν το 16% των νοσηλευόμενων, ασθενών εξαιτίας των παρενεργειών που οφείλονται στη χρήση φαρμάκων για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου(56).

Στην καθημερινή κλινική πρακτική, στους ασθενείς με χρόνιο νευροπαθητικό πόνο αρκετές φορές απαιτείται συνδυασμός πολλαπλών φαρμάκων, διαφόρων κατηγοριών, συχνά για μεγάλο χρονικό διάστημα, για την καλύτερη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων των ασθενών αυτών (πολλαπλό αναλγητικό μίγμα – multiple drug “cocktail”). Στόχος μιας πολυδύναμης αναλγητικής φαρμακευτικής αγωγής είναι η μείωση της δόσης του εκάστοτε χορηγούμενου φαρμάκου χωριστά, με συνέπεια τη μείωση του ποσοστού των ανεπιθύμητων ενεργειών και τη βελτίωση του αναλγητικού αποτελέσματος, που μπορεί να οφείλεται σε συνεργική ή αθροιστική δράση(57). Στα χορηγούμενα φάρμακα συχνά περιλαμβάνονται αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά, οπιοειδή, αντιαρρυθμικά, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, αδρενεργικοί αγωνιστές ή ανταγωνιστές, στεροειδή και μη στεροειδή φάρμακα, μυοχαλαρωτικά και ήπια αναλγητικά. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι ο χρόνιος νευροπαθητικός πόνος συσχετίζεται με την πολλαπλότητα σωματικών και ψυχικών συμπτωμάτων, όπως αϋπνία, κατάθλιψη, αγωνία και κόπωση, συχνά απαιτείται και η επιπλέον χορήγηση φαρμάκων και άλλων κατηγοριών, όπως βενζοδιαζεπίνες, φαινοθειαζίνες και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – SSRIs). Επιπλέον, αρκετοί ασθενείς ταυτόχρονα λαμβάνουν και φάρμακα για λόγους που δε σχετίζονται με την αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου (αντιόξινα, H₂ – ανταγωνιστές, οιστρογόνα, θυροξίνη και αντιθυρεοειδικά φάρμακα, υπολιπιδαιμικά, αντιυπερτασικά, αντιβιοτικά, αντιπηκτικά και αντιδιαβητικά φάρμακα).

Οι βασικές αρχές που καθορίζουν τη στοχευμένη χορήγηση ενός φαρμάκου για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του νευροπαθητικού πόνου περιλαμβάνουν α) την επίτευξη ικανοποιητικής θεραπευτικής δόσης για μια ικανή χρονική περίοδο και β) την επιλογή εκείνης της δόσης που θα επιφέρει ισορροπία μεταξύ στοχευμένης δράσης και ανεπιθύμητων ενεργειών. Επομένως, κατά την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, είναι επιτακτική η ανάγκη ο κλινικός ιατρός να μην έχει μόνο γνώσεις αναφορικά με τη

δοσολογία και τα χρονικά μεσοδιαστήματα χορήγησης των αναλγητικών, αλλά να είναι και ενημερωμένος για τις πιθανές αλληλεπιδράσεις των χορηγουμένων φαρμάκων, που δυνητικά αυξάνουν την τοξική τους δράση ή παρεμποδίζουν την ανάδειξη της αποτελεσματικότητας τους στην αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου(63).

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων που χορηγούνται για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου είναι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου (ηλικιωμένοι, με πολλαπλά νοσήματα, υπό πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή, με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία) και τα φάρμακα υψηλού κινδύνου (μικρό θεραπευτικό εύρος, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, επαγωγείς ή αναστολείς ενζυμικών μεταβολικών συστημάτων)(66).

Οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου χωρίζονται σε αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικής, που αφορούν στην απορρόφηση, την κατανομή, τη βιομετατροπή και την απέκκριση των φαρμάκων και σε αλληλεπιδράσεις φαρμακοδυναμικής, που σχετίζονται με μεταβολές του φαρμακολογικού αναλγητικού αποτελέσματος του εκάστοτε φαρμάκου, εξαιτίας αθροιστικής, συνεργικής, συναγωνιστικής ή ανταγωνιστικής δράσης.

Κατά τις αλληλεπιδράσεις που αφορούν στη φαρμακοδυναμική των χορηγουμένων αναλγητικών, δεν παρατηρείται μεταβολή της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα, αλλά το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης είναι η αύξηση ή η ελάττωση της αναλγητικής ικανότητας του φαρμάκου στόχου(67). Ως παράδειγμα επιθυμητής συνεργικής δράσης είναι το αποτέλεσμα του συνδυασμού της μορφίνης και της παρεκοξίμης, της τραμαδόλης και της παρακεταμόλης και γενικότερα των οπιοειδών και των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή των οπιοειδών και της παρακεταμόλης. Από τις ανεπιθύμητες συνέπειες των αλληλεπιδράσεων φαρμακοδυναμικής χαρακτηριστικά αναφέρεται η άθροιση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από συγχορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών και κορτικοστεροειδών, θειοριδαζίνης και αμιτρυπτιλίνης, τραμαδόλης και τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών(68). Οι αλληλεπιδράσεις που αφορούν στη φαρμακοδυναμική συχνά ενισχύουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών σε συνδυασμό – συγχορήγηση με άλλα συνοδά αναλγητικά, με αποτέλεσμα αναπνευστική καταστολή (οπιοειδή και κατασταλτικά του ΚΝΣ – κυρίως βενζοδιαζεπίνες), διέγερση (οπιοειδή και αντιχολινεργικά), ναυτία και έμετο (οπιοειδή και τραμαδόλη), καθώς και δυσκοιλιότητα ή επίσχεση ούρων (οπιοειδή και αντιχολινεργικά).

Συχνά χρησιμοποιούμενα συνοδά φάρμακα κατά την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου που κατέχουν αντιχολινεργικές ιδιότητες είναι τα αντικαταθλιπτικά

(τρικυκλικά, παροξετίνη), τα αντισταμινικά, τα αντιπαρκινσονικά, τα φάρμακα του γαστρεντερικού συστήματος (σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη, διμενυνδρινάτη), τα αντισπασμωδικά, τα ελάσσονα αντιψυχωσικά (χλωροπρομαζίνη, θειοριδαζίνη) και από τα οπιοειδή ή μεπεριδίνη.

Το σεροτονινεργικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από την τριάδα διαταραχή επιπέδου συνείδησης (σύγχυση, διέγερση και αγωνία), νευρομυϊκή υπερδραστηριότητα (τρόμος, μυοκλονίες, αυξημένα αντανάκλαστικά, μυϊκός σπασμός) και υπερδραστηριότητα αυτόνομου νευρικού συστήματος (διαφόρεση, υπερθερμία, μυδρίαση, ταχυκαρδία και ταχύπνοια). Συχνά μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες και μπορεί να εκδηλωθεί με ήπια μορφή μετά από συγχορήγηση SRIs και λιθίου ή βουσπιρόνης, με μορφή μέτριας βαρύτητας μετά από υπερδοσολογία SSRIs ή μετά από συγχορήγηση SRIs και σεροτονινεργικών φαρμάκων, ή με σοβαρή μορφή μετά από ταυτόχρονη χορήγηση SRIs και MAOIs. Σε παρόμοια αποτελέσματα μπορεί να οδηγήσει και η συγχορήγηση τραμαδόλης και SSRIs ή τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Ο φαρμακολογικός μηχανισμός που οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης σε επίπεδο συνάψεων μπορεί να περιλαμβάνει αυξημένη σύνθεση σεροτονίνης (L – τρυπτοφάνη), αναστολή μονοαμινοξειδάσης (ισοκαρβοξαζίδη, φαινελζίνη, σελεγελίνη, τρανυλκυπρομίνη, λινεζολίδη, ισονιαζίδη), αναστολή επαναπρόσληψης σεροτονίνης (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, SSRIs, SRIs, SNRIs, τραμαδόλη, πενταζοκίνη, μεπεριδίνη, μεθαδόνη, δεξτρομεθορφάνη, δεξτροπροποξυφαίνη, σιμπουτραμίνη), άμεση διέγερση υποδοχέων σεροτονίνης (βουσπιρόνη, τρυπτάνες) και μη ειδική αύξηση σεροτονινεργικής δραστηριότητας (λίθιο).

Συχνά επικρατεί ο φόβος ότι ο συνδυασμός φαρμάκων, ή η προσθήκη νέου αναλγητικού σε ήδη υπάρχον θεραπευτικό αναλγητικό σχήμα μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας ή σε μειωμένη αποτελεσματικότητα. Παραδοσιακά, οι κλινικοί ιατροί, στην προσπάθεια κατανόησης των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, επικεντρώνονται στις αλληλεπιδράσεις της φαρμακοκινητικής των χορηγουμένων αναλγητικών, δηλαδή στο ρόλο της δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, στην ασυμβατότητα των φυσικοχημικών ιδιοτήτων, στην απορρόφηση από το γαστρεντερικό σωλήνα, στη νεφρική απέκκριση και στη συνεργική δράση των συγχωρηγούμενων φαρμάκων, με κύριο αποτέλεσμα τη μεταβολή (αύξηση ή ελάττωση) της συγκέντρωσης του προς συζήτηση φαρμάκου – στόχου στο πλάσμα. Οι παραπάνω μηχανισμοί συχνά μπορεί να αποδειχθούν σημαντικοί, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση του δυνητικά καταστροφικού σεροτονινεργικού συνδρόμου, που μπορεί να προκληθεί, όπως

προαναφέρθηκε, από το συνδυασμό SSRIs και μη αναστρέψιμων αναστολέων μονοαμινοξειδάσης (Monoamine Oxidase Inhibitors – MAOIs) ή τραμαδόλης. Παρόλα αυτά, πρόσφατες μελέτες τονίζουν ότι οι σημαντικότερες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, που δυνητικά μπορεί να εμφανιστούν κατά την αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου, εμπλέκουν τις ηπατικές οδούς βιομετατροπής των φαρμάκων που καταλύονται από το σύμπλεγμα των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 και ιδιαίτερα των 2D6 και 3A3/4 ισοενζύμων. Το κυτόχρωμα P450 2D και P450 3A είναι υποοικογένειες του μικτού συστήματος οξειδάσης P450. Ο εξειδικευμένος μοριακός μηχανισμός δράσης κάποιων από τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις έχει πρόσφατα διερευνηθεί.

Με τον όρο μεταβολισμό αναφερόμαστε στη συνολική τύχη ενός φαρμάκου από τη στιγμή που χορηγείται στον ανθρώπινο οργανισμό και εδώ περιλαμβάνονται η απορρόφηση, η κατανομή, η βιομετατροπή και η απέκκριση. Με τον όρο βιομετατροπή αναφερόμαστε συνήθως στη βιοχημική πλέον μετατροπή του φαρμάκου μέσα στο ζώντα οργανισμό, συνήθως με ενζυμικά καταλυόμενες αντιδράσεις. Επομένως, ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου και η βιομετατροπή αυτού δεν είναι συνώνυμα. Ο κύριος στόχος της βιομετατροπής ενός φαρμάκου είναι η αύξηση της υδροφιλικότητας αυτού και η διευκόλυνση της απέκκρισής του. Πάντως οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων που χορηγούνται για την αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου σε γενικές γραμμές εστιάζονται στο σύνολο των διαδικασιών του μεταβολισμού αυτών και ιδιαίτερα στις βιοχημικές αντιδράσεις της βιομετατροπής τους.

Οι αντιδράσεις της φαρμακολογικής βιομετατροπής έχουν συνήθως τρεις διαφορετικές συνέπειες που μπορούν να επηρεάσουν τη δράση ενός φαρμάκου. 1) ενεργοποίηση που μπορεί να συμβεί όταν ένα ανενεργό πρόδρομο προφάρμακο μετατρέπεται σε μια ενεργό φαρμακολογικά ουσία 2) διατήρηση της δραστηριότητας όταν ένα ενεργό σύμπλεγμα μετατρέπεται σε άλλη ενεργό ουσία, που μπορεί να είναι φαρμακευτικά βιοισοδύναμη, λιγότερο ή περισσότερο ενεργή σε σχέση με το αρχικό φάρμακο και 3) απενεργοποίηση όταν ένα ενεργό φαρμακευτικό σύμπλοκο μετατρέπεται σε ανενεργό παράγωγο. Ο βιομετασχηματισμός των φαρμάκων μπορεί να πραγματοποιηθεί σε κάθε ιστό του ανθρώπινου σώματος. το σημαντικότερο όμως όργανο βιομετατροπής είναι το ήπαρ, με τις αντιδράσεις φάσης I και φάσης II. Οι αντιδράσεις φάσης I (μικροσωμιακά ένζυμα) μπορούν να συνεπάγονται ενεργοποίηση, απενεργοποίηση ή καμιά μεταβολή στη δραστηριότητα του μεταβολιζόμενου φαρμάκου, ενώ οι αντιδράσεις της φάσης II (μικροσωμιακά, μιτοχονδριακά, κυτταροπλασματικά ένζυμα ή και συνδυασμός) τις περισσότερες φορές

οδηγούν σε απενεργοποίηση της δραστηριότητας της φαρμακευτικής ουσίας που υφίσταται βιομετατροπή.

Το μικτό σύστημα οξειδωσης του κυτοχρώματος P450 αποτελείται από τα κυριότερα ένζυμα μεταβολισμού των διαφόρων ουσιών της φάσης I. Αναφορικά με την ονοματολογία, τα ένζυμα του συμπλέγματος του κυτοχρώματος P450 συμβολίζονται με τα γράμματα CYP. Στη συνέχεια ακολουθεί ένας αριθμός που υποδεικνύει την οικογένεια αυτού και ένα κεφαλαίο γράμμα που αναφέρεται στην υποοικογένεια, ενώ τέλος ακολουθεί και πάλι ένας αριθμός που αναφέρεται στο εξατομικευμένο ένζυμο (πχ CYP3A4). Στον άνθρωπο, τα ένζυμα CYP1, CYP2 και CYP3 ευθύνονται για την πλειονότητα των φαρμακευτικών αντιδράσεων βιομετασχηματισμού και αποτελούν το 70% του περιεχομένου κυτοχρώματος P450 στο ανθρώπινο ήπαρ. Τα κυριότερα ισοένζυμα που ευθύνονται για τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που στοχεύουν στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου είναι τα CYP1A2, CYP2D6 και CYP3A3/4.

Το CYP450 1A2 παρουσιάζει κλινικό ενδιαφέρον, καθώς ευθύνεται για το μεταβολισμό της θεοφυλλίνης, της βαρφαρίνης, και της καφεΐνης. Η δράση του αναστέλλεται από τις κινολόνες και τα μακρολίδια και αυξάνεται από φάρμακα όπως η φαινυτοΐνη, η πεντοβαρβιτάλη, η ομεπραζόλη και το κάπνισμα. Η δραστηριότητα του CYP450 2D6 ισοενζύμου παρουσιάζει διαφασική κατανομή, αφού το γονίδιο που ευθύνεται για την έκφραση του ενζύμου παρουσιάζει πολυμορφισμό, γεγονός που οδηγεί σε κλινικούς φαινότυπους, είτε έντονου / ταχέος, είτε πτωχού μεταβολισμού φαρμάκων (extensive / fast – poor drug metabolism).

Το CYP450 2D6 ευθύνεται για το μεταβολισμό αντιψυχωσικών, αναλγητικών, αντιαρρυθμικών, SSRIs και τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, ενώ η δράση του αναστέλλεται από τη χρήση των SSRIs, της αλλοπεριδόλης και της κινιδίνης και ενισχύεται από τη χρήση αντιφυματικών φαρμάκων (Πίνακας 1). Αξίζει να σημειωθεί ότι το 5 – 10% της καυκάσιας φυλής παρουσιάζουν ιδιότητες πτωχής δραστηριότητας του CYP450 2D6 και άρα φάρμακα που μεταβολίζονται από αυτό θα εμφανίζουν μεγαλύτερη συγκέντρωση στο πλάσμα αυτών των ασθενών.

Η υποοικογένεια ισοενζύμων CYP450 3A παρουσιάζει τη μεγαλύτερη αφθονία ανάμεσα σε όλες τις ισομορφές του κυτοχρώματος P450 και είναι υπεύθυνη για το μεταβολισμό μιας μεγάλης ομάδας φαρμάκων και ενδογενώς παραγόμενων ουσιών στον ανθρώπινο οργανισμό (Πίνακας 2). Οι κυριότεροι εκπρόσωποι αυτής της υποοικογένειας είναι οι ισομορφές CYP3A3 και CYP3A4, που παρουσιάζουν στο 97% σχεδόν πανομοιότυπη δομή, με αλληλοεπικαλυπτόμενη ενζυμική καταλυτική δραστηριότητα, καθώς και

διαφοροποίηση μεταβολικής ικανότητας από άτομο σε άτομο, και που συχνά αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως CYP3A3, CYP3A4 ή CYP3A3/4.

Μια λεπτομερής κατανόηση των μηχανισμών και των τρόπων με τους οποίους τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 καταλύουν το μεταβολισμό των φαρμάκων θα βελτίωνε σημαντικά την ποιότητα της αναλγησίας της φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις θα ήταν περισσότερο προβλέψιμες με βάση τη γνώση ποια φαρμακευτικά συμπλέγματα επάγουν, αναστέλλουν ή μεταβολίζονται από συγκεκριμένα ένζυμα του συστήματος του κυτοχρώματος P450. Παρόλο που μια τέτοια γνώση προσφέρει την πιθανότητα πρόβλεψης των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, το μέγεθος των αλληλεπιδράσεων στο σύνολό τους, καθώς και η κλινική τους σημασία συχνά είναι αρκετά δύσκολο να προβλεφθεί αποκλειστικά και μόνο με βάση τα *in vitro* επιστημονικά δεδομένα, ενώ κλινικές μελέτες σε ανθρώπους συνεχίζουν να είναι απαραίτητες. Στους Πίνακες 1 και 2 που προαναφέρθηκαν, παρουσιάζονται τα ενζυμικά υποστρώματα, οι αναστολείς και οι επαγωγείς των ισοενζύμων CYP 2D6 και CYP 3A3/4, που φαίνεται ότι σχετίζονται ιδιαίτερα με τις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου.

Είναι σαφές ότι οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις του κυτοχρώματος P450 περιλαμβάνουν επαγωγή ή αναστολή. Πολλά φάρμακα είναι είτε επαγωγείς, είτε αναστολείς, είτε ενζυμικά υποστρώματα των CYP2D6 και CYP3A3/4. Πρακτικά ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες, Α και Β. Στην κατηγορία Α ανήκουν τα φάρμακα που ακούν σε μια αλληλεπίδραση συνεργική δράση (*accomplice drugs*), δηλαδή συμβάλλουν ώστε ένα άλλο φάρμακο να γίνει περισσότερο επικίνδυνο ή λιγότερο αποτελεσματικό – δραστικό. Τα φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία Β είναι ενζυμικά υποστρώματα και η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα μπορεί να αυξάνεται (*bullet drugs*) παρουσία αναστολέα (*accomplice: inhibitor*) ή να μειώνεται (*blank drugs*) παρουσία επαγωγέα (*accomplice: inducer*). Άρα, στην κατηγορία Α ανήκουν οι επαγωγείς και οι αναστολείς του κυτοχρώματος P450 και στην κατηγορία Β ανήκουν τα ενζυμικά υποστρώματα του κυτοχρώματος P450.

Συμπερασματικά, παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, κατά την αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου, περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά των θεραπευόμενων ασθενών (γενετικός πολυμορφισμός, συνοδά νοσήματα, διατροφικές συνήθειες, περιβαλλοντικοί παράγοντες, κάπνισμα, αλκοόλ) και παραμέτρους που αφορούν στα χορηγούμενα φάρμακα (δοσολογία, διάρκεια

χορήγησης, μεσοδιαστήματα δόσεων, οδός χορήγησης, μορφή χορηγούμενου φαρμάκου). Οι στρατηγικές που μπορούν να μας βοηθήσουν αν αποφύγουμε ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις περιλαμβάνουν τον έλεγχο της τρέχουσας φαρμακευτικής αγωγής (θεραπευτικό monitoring, αποφυγή περιττής πολυφαρμακίας), την αναγνώριση των φαρμάκων και των ασθενών υψηλού κινδύνου και την αναζήτηση βοήθειας από εξειδικευμένους θεραπευτές χρόνιου πόνου.

5. ΝΕΥΡΑΛΓΙΑ ΤΡΙΔΥΜΟΥ

5.1 Ορισμοί-Γενικά

Η νευραλγία τριδύμου (TN) είναι μια από τις πιο επώδυνες καταστάσεις του ανθρώπινου γένους. Αποτελεί μία νευροπαθητικού τύπου διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επεισόδια έντονου πόνου, στο πρόσωπο, στην περιοχή κατανομής του τρίδυμου νεύρου που συχνά ενεργοποιείται από ελαφρά αφή. Η IASP (International Association for the Study of Pain) ορίζει κατά παρόμοιο τρόπο τη νευραλγία τριδύμου ως: επαναλαμβανόμενα επεισόδια ξαφνικού, σοβαρού, διαξιφιστικού πόνου στην κατανομή ενός ή περισσοτέρων κλάδων του τριδύμου νεύρου(69).

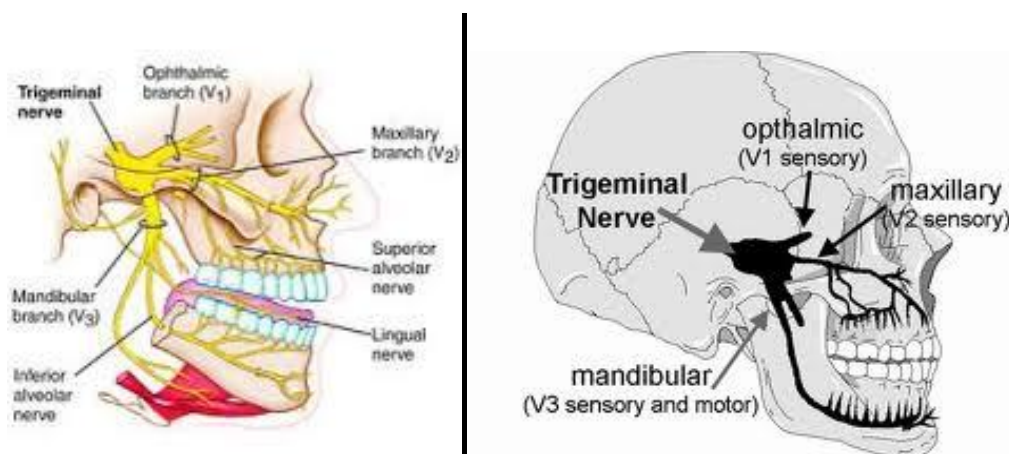
Η πάθηση είναι γνωστή από τον πρώτο αιώνα μετά μ.Χ., όταν περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Αρεταίο τον Καυκάσιο(70).

Σε πρόσφατη ταξινόμηση της Διεθνούς Εταιρείας Κεφαλαλγίας(71) η νευραλγία τριδύμου διακρίνεται σε **ιδιοπαθή** (όταν υπάρχει δυνητική αγγειακή συμπίεση της 5^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας) και σε **συμπτωματική** (όταν είναι δευτεροπαθής εκδήλωση χωροκατακτητικής εξεργασίας εγκεφάλου, πολλαπλής σκλήρυνσης, δομικών διαταραχών της βάσης του κρανίου και άλλων συγγενών καταστάσεων). Η διάκριση της νευραλγίας τριδύμου σε **τυπική** και **άτυπη** στηρίζεται στο σχηματισμό των συμπτωμάτων και όχι στην αιτιολογία της νόσου.

Συνώνυμοι όροι με τη νευραλγία τριδύμου είναι: προσωπαλγία (72), αυτοκτονική νόσος (73), νόσος του Fothergills (74), tic douloureux (έτσι ονομάστηκε από τον Nicolaus Andre το 1756 εξαιτίας του σπασμού του προσώπου που μπορεί να συνοδεύει τις κρίσεις του πόνου)(75).

5.2 Επιδημιολογία

Η νευραλγία τριδύμου είναι σπάνια πάθηση και γι αυτό είναι δύσκολο να έχουμε υψηλής ποιότητας επιδημιολογικά στοιχεία. Η ετήσια συχνότητα της νευραλγίας τριδύμου στις Η.Π.Α. είναι 4-5/100.000(76), με 5,7 ανά 100000 γυναίκες και 2,5 ανά 100000 άνδρες. Συνολικά εκτιμάται ότι 1 στους 15.000 ή 20.000 ανθρώπους πάσχουν από TN. Πιθανώς όμως η πραγματική συχνότητα της νόσου είναι σημαντικά μεγαλύτερη γιατί συχνά δε γίνεται σωστή διάγνωσή της. Συνήθως τα συμπτώματά της εμφανίζονται στην ηλικία των 50 ετών αν και αναφέρονται περιπτώσεις μικρών παιδιών ακόμη και 3 ετών που πάσχουν από τη νόσο. Η TN είναι πιο συχνή στις γυναίκες από τους άνδρες, αλλά αυτή η αυξημένη συχνότητα μπορεί να οφείλεται στο ότι οι γυναίκες ζουν πιο πολύ(77).

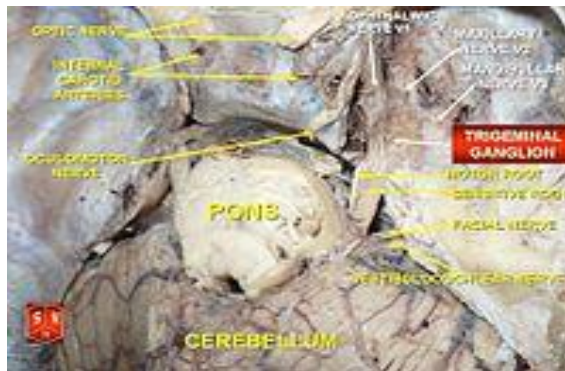


5.3 Ανατομία του τριδύμου νεύρου(78)

Το τρίδυμο νεύρο είναι η μεγαλύτερη εγκεφαλική συζυγία, το μεγαλύτερο αισθητικό νεύρο του προσώπου και της κεφαλής και το κινητικό νεύρο των μυών της μάσησης. Αναδύεται από τα πλάγια της γέφυρας, κοντά στο ανώτερο όριό της, σχηματίζοντας δύο κλάδους: τη μικρή κινητική ρίζα (τοποθετημένη μπροστά) και τη μεγάλη αισθητική ρίζα (τοποθετημένη στη μέση προς τα πλάγια).

Η αισθητική και η κινητική ρίζα του τ.ν. ξεκινούν και καταλήγουν στο ημισελήνοειδές ή πιο γνωστό στο Γαζέριο γάγγλιο, που είναι ανάλογο με τα ραχιαία γάγγλια του νωτιαίου μυελού. Το Γαζέριο γάγγλιο (Εικ.1) που περιέχει τα κυτταρικά σώματα των προσαγωγών αισθητικών ινών καταλαμβάνει μία κοιλότητα (cavum Meckelii) στη σκληρά μήνιγγα που καλύπτει το αποτύπωμα του τριδύμου κοντά στην κορυφή του λιθοειδούς τμήματος του μετωπιαίου οστού. Έχει σχήμα ημισελήνου με την κυρτότητά του να κατευθύνεται προς τα

εμπρός, προς τα έσω έρχεται σε σχέση με την έσω καρωτίδα και προς τα πίσω με το σηραγγώδη κόλπο. Η κινητική ρίζα εκτείνεται μπροστά και εσωτερικά της αισθητικής ρίζας και περνά κάτω από το γάγγλιο. Αφήνει το κρανίο μέσω του ωοειδούς τρήματος και ακριβώς κάτω από το τρήμα ενώνεται με το κάτω γναθιαίο νεύρο. Το μείζον επιφανειακό λιθοειδές νεύρο κείται επίσης κάτω από το γάγγλιο.



Εικ.1. Γαζέρειο γάγγλιο

Στην έσω πλευρά του το γάγγλιο δέχεται ίνες από το συμπαθητικό καρωτιδικό πλέγμα. Παρέχει ίνες προς το σκηνίδιο της παρεγκεφαλίδας και προς τη σκληρά μήνιγγα του μέσου βόθρου του κρανίου.

Από το κυρτό τμήμα του γαγγλίου που εκτείνεται προς τα μπροστά και έσω προκύπτουν τρία μεγάλα νεύρα: το οφθαλμικό, το άνω γναθιαίο και το κάτω γναθιαίο. Το οφθαλμικό και το άνω γναθιαίο έχουν αποκλειστικά αισθητικές ίνες. Το κάτω γναθιαίο νεύρο ενώνεται έξω από το κρανίο με την κινητική ρίζα.

Οι τρεις κλάδοι του τριδύμου αφήνουν το κρανίο από 3 διαφορετικά τρήματα: το οφθαλμικό νεύρο από το άνω κογχικό σχίσμα, ο άνω γναθιαίος κλάδος από το στρογγύλο τρήμα και ο κάτω γναθιαίος κλάδος από το ωοειδές τρήμα (Εικ.2).

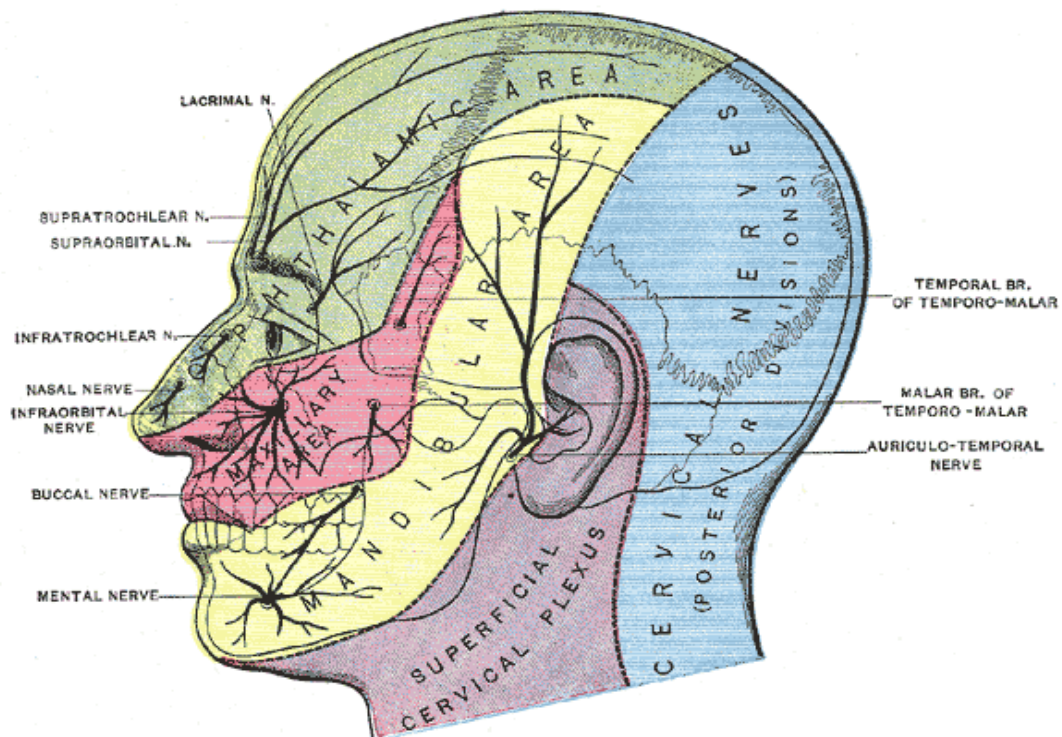
Ο οφθαλμικός κλάδος(V₁) που διαιρείται σε τρεις κλάδους: τον **δακρυικό, μετωπιαίο** (με κλάδους το **υπερτροχίλιο** και **υπερκόγχιο** νεύρο) και **ρινοβλεννογόνιο** που **δίνει έσω ρινικούς κλάδους** και τον **έξω ρινικό κλάδο**, τη **μακριά ρίζα του ακτινωτού γαγγλίου**, το **μακρύ ακτινωτό**, το **υποτροχίλιο** και τα **ηθμοειδή νεύρα**.

Τα παραπάνω νεύρα φέρουν αισθητικές πληροφορίες από το θόλο του κρανίου και το μέτωπο, από τα άνω βλέφαρα το αμφιβληστροειδή και τον κερατοειδή χιτώνα του ματιού, τη μύτη(συμπεριλαμβανομένης της κορυφής της εκτός από τη ρινική άλω), από το ρινικό βλεννογόνο, τους μετωπιαίους κόλπους και από τμήματα των μηνίγγων(της σκληράς και των αιμοφόρων αγγείων. Το **οφθαλμικό(Ciliary η lenticular)** γάγγλιο είναι ένα μικρό συμπαθητικό γάγγλιο με μέγεθος κεφαλής καρφίτσας που βρίσκεται πίσω από τον οφθαλμικό κόγχο πλάι στην οφθαλμική αρτηρία και δέχεται αισθητικές ίνες από το nasociliary νεύρο (δέχεται επίσης ίνες από το σφηνο ύπερώιο νεύρο και τους πυρήνες οφθαλμοκινητικού νεύρου και δίνει ίνες που κατευθύνονται στον ακτινωτό μυ και στο σφιγκτήρα της κόρης).

Ο **άνω γναθιαίος κλάδος (V₂)** είναι ο ενδιαμέσος κλάδος και σε θέση και σε μέγεθος που αφήνει το κρανίο μέσω του στρογγύλου τρήματος και διασταυρώνεται με το σφηνοϋπερώιο βόθρο και στρίβει προς τα έξω πίσω από τη γνάθο και εισέρχεται στο τρήμα μέσω της υποκόγχιας σχισμής περνά κάτω από τον υποκόγχιο βόθρο και εμφανίζεται στο πρόσωπο περνώντας από το υποκόγχιο τρήμα φέρει αισθητικές πληροφορίες από τα κάτω βλέφαρα και το μάγουλο, από τους ρώθωνες και τα άνω χείλη, από τα δόντια και τα ούλα της άνω γνάθου, από την υπερώα και την οροφή του φάρυγγα, από την άνω γνάθο, από τους ηθμοειδείς και σφηνοειδείς κόλπους και από τμήματα των μηνίγγων. Οι κλάδοι του διακρίνονται σε ενδοκράνιους(μέσο μηνιγγικό), σε πτερυγοϋπερώιους (σφηνοϋπερώιο, οπίσθιο άνω φατνιακό και πρόσθιο άνω φατνιακό), κλάδους του υποκόγχιου καναλιού(μέσος άνω φατνιακός και κατώτερος palpebral) και κλάδους του προσώπου(εξωτερικός ρινικός και άνω labial).

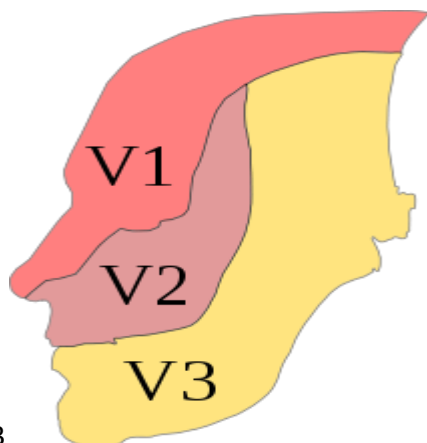
Το σφηνοϋπερώιο γάγγλιο (γάγγλιο του Μέκελ) είναι το μεγαλύτερο συμπαθητικό γάγγλιο που σχετίζεται με το τρίδυμο νεύρο και βρίσκεται στο σφηνοϋπερώιο βόθρο κοντά στο σφηνοϋπερώιο τρήμα. Δέχεται αισθητικές ίνες από το άνω γναθιαίο νεύρο , μία κινητική και μία συμπαθητική ρίζα με μεταγαγγλιακές αγγειοδιασταλτικές, εκκριτικές ίνες και συμπαθητικές ίνες από το καρωτιδικό πλέγμα.

Ο **κάτω γναθιαίος κλάδος (V₃)** φέρει αισθητικές πληροφορίες από τα κάτω χείλη και ούλα, από το πιγούνι και την κάτω γνάθο εκτός από τη γωνία της (δέχεται νεύρωση από A₂-A₃ αυχενικά νεύρα), από τμήματα του έξω ωτός και από τμήματα των μηνίγγων. Ο κάτω γναθιαίος κλάδος μεταφέρει την αίσθηση της αφής- θέσης και πόνου-θερμότητας από το στόμα. Δε μεταφέρει την αίσθηση της γεύσης αλλά ένας κλάδος του, το γλωσσικό νεύρο μεταφέρει πολλαπλούς τύπους νευρικών ινών που δεν προέρχονται από το κάτω γναθιαίο



Εικ.2 Περιφερικά νεύρα των τριών κλάδων του τριδύμου

Οι περιοχές της δερματικής κατανομής των τριών κλάδων του τριδύμου(δερμοτόμια)) έχουν απότομα και σαφή όρια με μικρή αλληλεπικάλυψη (σε αντίθεση με τα δερμοτόμια του υπόλοιπου σώματος (Εικ.3).



Εικ.3

Οι κινητικοί κλάδοι του τριδύμου νεύρου κατανέμονται στο κάτω γναθικό νεύρο. Αυτές οι ίνες προέρχονται από τον κινητικό πυρήνα της 5^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας που εντοπίζεται κοντά στον κύριο πυρήνα του τριδύμου στη γέφυρα. Οι κινητικοί κλάδοι του τριδύμου ελέγχουν την κίνηση οκτώ μυών, συμπεριλαμβανομένων των τεσσάρων μυών της μάσησης. Αυτοί οι μύες είναι : οι μύες της μάσησης δηλ. ο μασητήρας, ο κροταφίτης, ο μέσος και πλάγιος και πτερυγοειδής και άλλοι δηλ. ο εκτείνων veli pallatini, ο myloid, η πρόσθια γαστέρα του διγάζτορα και ο εκτείνων το τύμπανο. Με εξαίρεση τον τελευταίο όλοι οι άλλοι μύες εμπλέκονται στην λειτουργία του δαγκώματος, της μάσησης και της κατάποσης. Όλοι αυτοί οι μύες έχουν αμφοτερόπλευρη αντιπροσώπευση στο φλοιό του εγκεφάλου, για αυτό οποιουδήποτε μεγέθους κεντρική βλάβη (όσο μεγάλη κι αν είναι) δεν προκαλούν ορατό έλλειμμα. Παράλυση του περιφερικού κλάδου προκαλεί παράλυση στη μια πλευρά του σαγωνιού το οποίο στρίβει προς την πάσχουσα πλευρά όταν ανοίγει γεγονός που οφείλεται στη φυσιολογική λειτουργία του πτερυγοειδούς στην αντίθετη πλευρά.

5.4 Αιτιολογία

Υπάρχουν διάφορες εκδοχές σχετικά με την αιτιολογία της νευραλγίας τριδύμου, οι οποίες όμως είναι αμφιλεγόμενες και πάσχουν από έλλειψη αντικειμενικών αποδείξεων. Αυτές οι θεωρίες αφορούν την ενδογενή και εξωγενή μέθη (), την παθολογία της κροταφογναθικής άρθρωσης(80,81), και την υψηλή θέση της κορυφής της λιθοειδούς-πυραμοειδούς κορυφής του κροταφικού οστού(82,83).

Σήμερα, τρεις είναι οι επικρατέστερες αιτιολογικές θεωρίες της νευραλγίας τριδύμου: η πρώτη έχει σχέση με τις ασθένειες που μπορούν να την προκαλέσουν, η δεύτερη σχετίζεται με τον άμεσο τραυματισμό του νεύρου και η τρίτη με την πολυαιτιολογική προέλευση της νόσου. Στους περισσότερους ασθενείς δεν μπορεί να ταυτοποιηθεί κάποια αιτία (84).

Οι ασθενείς με νευραλγία τριδύμου συχνά εμφανίζουν αγγειακές παθήσεις όπως αρτηριοσκλήρυνση, αγγειακή υπέρταση, γι αυτό και μερικοί ερευνητές πρότειναν την αγγειακή θεωρία σαν αιτιολογία της νευραλγίας τριδύμου. Αυτοί διαπίστωσαν μορφολογικές και λειτουργικές διαταραχές τόσο στο κεντρικό όσο και στο περιφερικό τμήμα του συστήματος του τριδύμου νεύρου(85,86,87). Παρ'όλα αυτά δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτές οι διαταραχές σχετίζονται με τη νευραλγία τριδύμου. Σε μελέτη του Smoliar (88), σε μεγάλο αριθμό πτωμάτων που πέθαναν από καρδιαγγειακή νόσο βρέθηκαν μορφολογικές αλλοιώσεις των αγγείων του τριδύμου, που όμως δε συσχετίστηκαν με συνυπάρχουσα νευραλγία τριδύμου. Γι αυτό είναι προτιμότερο να υποστηριχτεί η άποψη ότι οι λειτουργικές και οι ανατομικές αλλαγές αυτών των αγγείων δεν είναι η πρωταρχική αιτία αλλά επηρεάζουν την παθογένεση της πάθησης(89,90).

Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται επίσης η σημασία της σκλήρυνσης κατά πλάκας στην αιτιολογία της νευραλγίας τριδύμου(91). Υπάρχουν όμως και αναφορές που αποσυνδέουν τις δύο παθήσεις γιατί αναφέρουν ότι η νευραλγία τριδύμου εμφανίζεται μόνο σε 0,9-4,5% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας(92,93) ενώ 1,7-15% των ασθενών με νευραλγία τριδύμου έχουν και σκλήρυνση κατά πλάκας(92, 94, 95, 96). Η άποψη αυτή έχει υποστηριχτεί και από τους Rusthom & Olafson (92), οι οποίοι εξέτασαν 3880 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και 1735 με νευραλγία τριδύμου και διεπίστωσαν ότι μόνο 35 ασθενείς είχαν και τις δύο παθήσεις. Οι Gintautas Sabalys και συνεργάτες δημοσίευσαν στο 2013 ότι η συχνότητα της σκλήρυνσης κατά πλάκας σε ασθενείς με νευραλγία τριδύμου είναι παρόμοια με τη συνύπαρξη άλλων ασθενειών όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, ελονοσία κ.λ.π. (97).

Έχει μελετηθεί και η σχέση της νευραλγίας τριδύμου και του σακχαρώδους διαβήτη. Σε μελέτη των Urban και συνεργατών (98) με 40 ασθενείς βρέθηκε ότι 60% των ασθενών που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζουν αισθητική πολυνευροπάθεια επιβεβαιωμένη με ΗΜΓ που συχνά προσβάλλει και το τρίδυμο νεύρο.

Οι φλεγμονώδεις παθήσεις των δοντιών αποτελούν κι αυτές στη διεθνή βιβλιογραφία αναφερόμενο αίτιο νευραλγίας τριδύμου(99-104). Βέβαια οι Kerr και συνεργάτες (89) δε συνηγορούν με την παραπάνω άποψη.Σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα της νευραλγίας τριδύμου αποτελούν και οι ωτορινολαρυγγολογικές παθήσεις (94,95).

Η πιο συχνά αναφερόμενη αιτία της νευραλγίας τριδύμου σχετίζεται με τη θεωρία της νευροαγγειακής συμπίεσης (146) και μάλιστα σε ποσοστό 95% των ασθενών. Η συμπίεση μπορεί να συμβεί είτε στη ζώνη εισόδου της ρίζας του τριδύμου νεύρου(106-117) , είτε από μία αρτηριοφλεβώδη δυσπλασία (118-121), είτε από αιθουσαίο σβάνωμα (122-123), μηνιγγίωμα (124-125), επιδερμοειδή κύστη (126-129), αρτηριακά ανευρύσματα, άθροιση αγγείων και απόφραξη από αραχνοειδίτιδα)(130-141). Η συμπίεση του νεύρου μπορεί να γίνεται από την εξεργασία που υπάρχει στην περιοχή η από ένα παρεμβαλλόμενο αγγείο η από διόγκωση του περιεχόμενου του οπισθίου βόθρου που πιέζει το νεύρο προς το αγγείο η τη βάση του κρανίου.

Όμως δεν ανευρίσκεται πάντα κάποιο αγγείο στην πάσχουσα περιοχή(144). Υπάρχουν αναφορές όπου η νευραλγία εντοπίζεται στο αντίθετο ημιμόριο από την πλευρά που βρίσκεται η χωροκατακτητική εξεργασία(142). Επιπλέον υπάρχουν ενδείξεις ενάντια σε αυτή την θεωρία: σε δύο μελέτες σε πτώματα που δεν έπασχαν από νευραλγία τριδύμου νευροαγγειακή επαφή παρατηρήθηκε σε ποσοστό 13-23%, ενώ συμπίεση σε ποσοστό 8-10%(144,145). Σε άλλη μελέτη με MRI απεικόνιση σε 85 ασθενείς που δεν έπασχαν από νευραλγία τριδύμου το νεύρο εμφάνιζε κάποια επαφή με το αγγείο σε ποσοστό 46%, σε ποσοστό 14% ήταν σε επαφή με cisternae, σε ποσοστό 30% ήταν σε επαφή με τη ζώνη εισόδου και στο υπόλοιπο 2% μόνο υπήρχε πραγματική παραμόρφωση στη ζώνη εισόδου της ρίζας (145). Παρόλο όμως που η θεωρία της αγγειακής συμπίεσης είναι πολύ δημοφιλής δεν μπορεί να εξηγήσει όλα τα φαινόμενα που σχετίζονται με τη νευραλγία τριδύμου.

Από το 1925 ο Sicard (146) πρότεινε ότι η νευραλγία τριδύμου εκδηλώνεται εξαιτίας της βράχυνσης των οστέινων καναλιών μέσα από τα οποία περνούν οι κλάδοι του τριδύμου.

Για την αιτιολογία της νευραλγίας τριδύμου έχει προταθεί και η αλλεργική υπόθεση(147, 148). Παρόλα αυτά υπάρχει μόνο έμμεση ένδειξη που υποστηρίζει ότι αλλεργία μπορεί να προκαλέσει νευραλγία τριδύμου. Αυτή αποδίδει συχνά τον απροσδόκητο και ανώμαλο τρόπο έναρξης των συμπτωμάτων, των υφέσεων και των

υποτροπών σε εξωγενείς και ενδογενείς προκλητικούς παράγοντες και τελικά στα αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης στον ορρό. Έχει παρατηρηθεί ότι το κοινό κρυολόγημα, η χρόνια ρινίτιδα, η αμυγδαλίτιδα μπορούν να ενεργοποιήσουν τοπική άνοση αντίδραση με αποτέλεσμα της αύξηση της έκκρισης της IgG ανοσοσφαιρίνης (97) και τα μαστοκύτταρα αυξάνουν την έκκριση βιολογικά ενεργών ουσιών όπως η ισταμίνη και σεροτονίνη στον ενδοκυττάριο χώρο πράγμα που παίζει ρόλο στην παθογένεση της φλεγμονής . Αυτή η διαδικασία έχει επιβεβαιωθεί από δεδομένα της μελέτης της μορφολογίας του τριδύμου νεύρου και από τη μέτρηση των επιπέδων ισταμίνης στο περιφερικό αίμα και στο σάλιο(150). Επιπλέον η έρευνα ανοσοφθορισμού σε περιφερικά τμήματα ριζών τριδύμου ασθενών που έπασχαν από νευραλγία τριδύμου έδειξαν αποκοκκιωμένα μαστοκύτταρα και συσσωρεύσεις άνοσων συμπλεγμάτων διαφόρων μεγεθών. Κατά την ύφεση της κρίσης δεν διαπιστώθηκαν μαστοκύτταρα στο τρίδυμο νεύρο. Σ τη φάση της κρίσης τα επίπεδα ισταμίνης στο αίμα και το σάλιο ήταν ψηλότερα από των υγιών ,αλλά και τα επίπεδα ισταμίνης ήταν ψηλότερα στο σάλιο απ'ότι στο αίμα γεγονός που συνηγορεί σε τοπική έκλυση ισταμίνης.

Οι Jia & Li πρότειναν επίσης μία άλλη θεωρία της παθογένεσης της νευραλγίας τριδύμου(151) τη θεωρία του βιοσυντονισμού. Βάσει αυτής της θεωρίας όταν η συχνότητα μιάς δόνησης ενός σχηματισμού που περικυκλώνει το τρίδυμο είναι κοντά στη συχνότητα της φυσικής συχνότητας του νεύρου τότε συμβαίνει βιοσυντονισμός που μπορεί να καταστρέψει το νεύρο, να οδηγήσει στην ανώμαλη μετάδοση της ώσης που τελικά οδηγεί στη δημιουργία πόνου .

Οι Devor & συνεργάτες (152) στήριξαν την θεωρία της παθογένεσης της νευραλγίας τριδύμου, τη θεωρία της ανάφλεξης που στηρίζεται στις πρόσφατες εξελίξεις σχετικά με την ανώμαλη ηλεκτρική συμπεριφορά σε τραυματισμένους αισθητικούς νευρώνες στα ευρήματα από ιστοπαθολογικές παρατηρήσεις που έχουν ληφθεί από ασθενείς με νευραλγία τριδύμου που έκαναν μικροαγγειακή χειρουργική αποσυμπίεση. Βάσει αυτών των δεδομένων η νευραλγία τριδύμου είναι αποτέλεσμα ειδικών ανωμαλιών στους προσαγωγούς νευρώνες στη ρίζα του τριδύμου. Ο τραυματισμός καθιστά τους τραυματισμένους άξονες και τα αξονοτομηθέντα σώματα πιο ευερέθιστα. Αυτά με τη σειρά τους προκαλούν κρίσεις παροξυσμικού πόνου σαν αποτέλεσμα συγχρωτισμού μετά τη δραστηριότητα της εκπόλωσης. Βέβαια χρειάζονται περισσότερες ενδείξεις για να επαληθευτεί αυτή η απόδειξη

5.5 Κλινική εικόνα

Η νευραλγία του τριδύμου συνήθως προσβάλλει ένα, δύο ή και τους τρεις κλάδους του νεύρου. Σε 10-12% των περιπτώσεων, μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρη (δηλαδή συμβαίνει και στη δεξιά και στην αριστερή πλευρά του προσώπου). Οι κλάδοι του τριδύμου που προσβάλλονται πιο συχνά είναι ο δεύτερος (V_2 = άνω γναθιαίος) και ο τρίτος(V_3 = κάτω γναθιαίος) αλλά ο πόνος μπορεί να γίνει αισθητός στο αυτί, τη μύτη, το μάτι, τα χείλη, το μέτωπο, το κρανίο, τα μάγουλα, τα χείλη κλπ. Συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης από 50 ετών, παρόλο ότι μπορεί να προσβληθούν και νεότεροι (ακόμη και σε ηλικία 3 ετών)(77). Επί πλέον είναι πιο συχνή στις γυναίκες από ότι στους άνδρες (78).

Η νευραλγία τριδύμου συνήθως ξεκινά ξαφνικά και η έναρξη είναι αξιοσημείωτη. Εμφανίζει υφέσεις και εξάρσεις, οι περίοδοι ύφεσης τείνουν να είναι μικρότερης διάρκειας ενώ οι υποτροπές συχνά τείνουν να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια. Το 65% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών θα έχουν μία δεύτερη κρίση στα επόμενα 5 χρόνια και το 77% σε 10 χρόνια (90). 50% των ασθενών εμφανίζουν υφέσεις διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών. Η συχνότητα των κρίσεων είναι συνήθως 3-4 ημερησίως αλλά μπορεί να φτάνουν και τις 70 την ημέρα. Ορισμένες φορές οι κρίσεις έρχονται τόσο γρήγορα που είναι αδύνατο να καθοριστεί αν υπάρχει κενό μεταξύ των κρίσεων. Συχνά υπάρχει μία ανθεκτική περίοδος που δεν ενεργοποιούνται κρίσεις. Το 1/3 των ασθενών εμφανίζουν κρίσεις τη νύχτα ενώ είναι πολύ σπάνιο να εμφανιστεί νευραλγία τριδύμου μόνο στον 1^ο-οφθαλμικό κλάδο.

Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν ένα χαμηλής έντασης υπόβαθρο πόνου (περίπου 50%). Αυτή η κατάσταση έχει ονομαστεί με διάφορα ονόματα: άτυπη κεφαλαλγία, τύπου 2 κεφαλαλγία (154), νευραλγία τριδύμου με συνυπάρχοντα συνεχή προσωπικό πόνο (από τη νέα Διεθνή Κατάταξη των διαταραχών κεφαλαλγίας) (155). Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν διαταραχές του αυτόνομου όπως οίδημα επιπεφυκότα, δακρύρροια, ρινική συμφόρηση ή ρινόρροια, οίδημα βλεφάρων, βλεφαρόπτωση ή εξίδρωση προσώπου(156). Όταν συνυπάρχουν συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα είναι δύσκολο να καθοριστεί αν πρόκειται για νευραλγία τριδύμου ή για μία ποικιλία παθήσεων που ονομάζονται ετερόπλευρος νευραλγικόμορφος πόνος με συμπτώματα από το αυτόνομο ή ετερόπλευρος νευραλγικόμορφος πόνος με οίδημα επιπεφυκότα και δακρύρροια. Σε αναδρομική μελέτη με ασθενής που έκαναν μικροαγγειακή αποσυμπίεση φάνηκε ότι το 67% των ασθενών ανέφεραν ένασύμπτωμα από το αυτόνομο, 14% των ασθενών εμφάνιζαν τέσσερα ή παραπάνω συμπτώματα και πως οι ασθενείς που είχαν

συμπτώματα από το αυτόνομα ήταν πιο πιθανό να είχαν κακή ανταπόκριση στην επέμβαση.

Είναι σημαντικό να εξετάζουμε με προσοχή το πρόσωπο και τη στοματική κοιλότητα καθώς και τις εγκεφαλικές συζυγίες γιατί οποιαδήποτε ανωμαλία σε αυτές πρέπει να παραπέμπεται στον ανάλογο ειδικό (157).

5.6 Διάγνωση

Η διάγνωση της νευραλγίας τριδύμου στηρίζεται σχεδόν ολοκληρωτικά στην λήψη ιστορικού. Τα διαγνωστικά κριτήρια της δεν έχουν επικυρωθεί από μελέτες ασθενών-μαρτύρων και στηρίζονται μόνο στην ομοφωνία των ειδικών κυρίως των νευρολόγων που ασχολούνται με την κεφαλαλγία και σε επιδημιολογικές μελέτες από το 1990(158).

Παρ'όλα αυτά περαιτέρω έλεγχος μπορεί να είναι απαραίτητος ιδίως αν υπάρχουν κάποιες ενδείξεις-κόκκινες σημαίες ότι δεν πρόκειται για μία απλή ιδιοπαθή νευραλγία τριδύμου (Πίνακας 1)

Κόκκινες σημαίες
Αισθητικές διαταραχές στην περιοχή
Κώφωση ή άλλη διαταραχή των αυτιών
Δύσκολη αντιμετώπιση του πόνου
Κακή ανταπόκριση στην καρβαμαζεπίνη
Ιστορικό βλάβης στο δέρμα ή στο στόμα που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε περινευρική διήθηση
Εντόπιση μόνο στον πρώτο κλάδο ή αμφοτερόπλευρη εντόπιση συνιστά
καλοήγη, κακοήγη μάζα ή σκλήρυνση κατά πλάκας
Ηλικία έναρξης κάτω από 40 ετών
Οπτική νευρίτιδα
Οικογενειακό ιστορικό σκλήρυνσης κατά πλάκας
Πίνακας 1

Έτσι θα αποφευχθεί η πιθανότητα άλλου αίτιου κρανιοπροσωπικού πόνου και θα ταυτοποιηθεί η ύπαρξη συμπίεσης από μη αγγειακό αίτιο.

Επί πλέον πρέπει να γίνεται ο βασικός εργαστηριακός έλεγχος ώστε να λαμβάνονται οι τιμές αναφοράς των βιοχημικών παραμέτρων έτσι ώστε να μας βοηθούν στην παρακολούθηση της τοξικότητας φαρμάκων που θα χορηγηθούν για την αντιμετώπισή της.

Σε διάφορες μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα εργαλεία αυτοδιάγνωσης που θα μπορούσαν να προσφέρουν διάγνωση με αποτελεσματική ευαισθησία και ειδικότητα αλλά οι ενδείξεις για τη χρήση τους εξειδικευμένα στη νευραλγία τριδύμου δεν είναι αρκετές.

Τα ερωτηματολόγιο Mc Gill είναι ένα γενικό εργαλείο πόνου που χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη με μικρό αριθμό ασθενών που έπασχαν από νευραλγία τριδύμου και διέγινωσε τη νόσο στο 90% των ασθενών(158).

Σε άλλη μελέτη, μία εκτενέστερη εκδοχή του ερωτηματολογίου Brief Pain Inventory εμφάνισε τη δυνατότητα να ταυτοποιήσει τη διαφορά της καθημερινότητας 114 ασθενών με κλασσική νευραλγία τριδύμου και 42 ασθενών με μη τυπική νευραλγία τριδύμου(159).

Και τα δύο παραπάνω εργαλεία χρειάζεται να δοκιμαστούν σε μεγαλύτερες σειρές ασθενών που πάσχουν από νευραλγία τριδύμου.

Μεταξύ των απεικονιστικών εξετάσεων η πιο χρήσιμη είναι η MRI εγκεφάλου με η χωρίς σκιαγραφικό. Με αυτή θα αποκλειστεί άλλο δυνητικό αίτιο του πόνου και θα διευκρινιστούν οι κόκκινες σημαίες που τυχόν υπάρχουν. Η συγκεκριμένη εξέταση είναι πολύ ευαίσθητη στο να ταυτοποιήσει: παραρινοκολπίτιδα, εξωκρανίακή μάζα στην πορεία του τριδύμου, μάζες στο σφηραγγώδη κόλπο, απομυελινωτικές πλάκες λόγω σκλήρυνσης κατά πλάκας, μάζες(επιδερμοειδείς, δερμοειδείς κύστες, ανευρύσματα και αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες) στο θάλαμο, στο στέλεχος, στη γεφυροπαραγκεφαλική γωνία.

Η MRI είναι η πιο ευαίσθητη εξέταση για τη διάγνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας και οι όγκοι του οπισθίου βόθρου είναι οι πιο συχνοί όγκοι που προκαλούν νευραλγία τριδύμου. Επί πλέον αυτή η εξέταση, όταν είναι υψηλής ευκρίνειας, ιδίως οι τεχνικές T1-T2 ογκομετρικής απόκτησης με λεπτές φέτες και στα τρία επίπεδα, ίσως μπορεί να κάνει ορατή την επαφή του νεύρου με αγγείο. Βέβαια αυτές οι τεχνικές είναι ακριβές και δεν περιλαμβάνονται στον κλασσικό έλεγχο της κεφαλής και η επαφή του αγγείου μπορεί να είναι φυσιολογική παραλλαγή. Η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολόγων και η Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Νευρολογικών Εταιρειών όμως σε έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών συμπεραίνουν ότι επί του παρόντος η MRI πολύ λίγο ευαίσθητη στην εντόπιση αγγειακής

συμπίεσης του τριδύμου νεύρου ώστε αυτή η εξέταση να χρησιμοποιείται σα μέθοδος ρουτίνας για την ανίχνευσή της (160,161).

Τέλος, ανάλογα με τη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν οι ασθενείς με νευραλγία τριδύμου, ιδίως όταν πρόκειται για αντιεπιληπτικά μπορεί να εμφανιστεί λευκοπενία, αύξηση των τρανσαμινασών και υπονατριαιμία. Ο εργαστηριακός έλεγχος αυτών των παραμέτρων πρέπει να γίνεται μόνο όταν υπάρχει κλινική ένδειξη. Για τους ασθενείς που παίρνουν φάρμακα που προκαλούν ενζυματική επαγωγή, το Εθνικό Ινστιτούτο για την άριστη υγεία και φροντίδα, της Μ.Βρετανίας συστήνει ο έλεγχος γενική αίματος, ηπατικά ένζυμα, βιτ. D, ασβέστιο ορρού και αλκαλική φωσφατάση κάθε δύο έως πέντε χρόνια (161).

5.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση

5.7.α Φαρμακευτική αγωγή

Όλα τα φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της νευραλγίας τριδύμου είχαν παραχθεί για άλλες ασθένειες όπως η επιληψία. Το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε ήταν η φενυντοΐνη και μάλιστα με θετικά αποτελέσματα, αλλά δεν υπάρχουν ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες που να το αποδεικνύουν.

Υπάρχει μικρός αριθμός ελεγχόμενων τυχαιοποιημένων μελετών που ερευνά την αποτελεσματικότητα διαφόρων φαρμάκων για τη νευραλγία τριδύμου. Από αυτές τέσσερις αφορούν την καρβαμαζεπίνη και είναι ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (160). Τα αποτελέσματα που αφορούσαν συνολικά 147 ασθενείς ήταν ικανοποιητικά (100% ανακούφιση στο 70% των ασθενών) με αριθμό “number needed to treat” 1.7-1.8 και ελάττωσε τόσο τη συχνότητα όσο και την ένταση των παροξυσμών και ήταν αποτελεσματική τόσο στον αυτόματο όσο και τον προκλητό πόνο. Η αποτελεσματικότητά της φαίνεται ότι περιοριζόταν από την ελαττωμένη ανοχή που εκφραζόταν με ψηλό αριθμό “number needed to treat” 3,4 για τις ήπιες και 24 για τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές οι παρενέργειες ήταν πιο σοβαρές σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Στη Μ.Βρετανία άδεια χρήσης για τη νευραλγία τριδύμου έχει μόνο η καρβαμαζεπίνη όμως το NICE στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της νευραλγίας τριδύμου σφιστίνει τη χρήση της καρβαμαζεπίνης μόνο στην πρωτοβάθμια φροντίδα και όταν δεν μπορεί ο πόνος να ρυθμιστεί να παραπέμπεται σε ειδικούς ώστε να αρχίζουν χρήση άλλων

αντιεπιληπτικών που πρέπει να ξεκινούν σε χαμηλές δόσεις και να αυξάνονται σταδιακά ώστε να έχουμε τον καλύτερο έλεγχο του πόνου με τις λιγότερες παρενέργειες .

Το δεύτερο φάρμακο εκλογής είναι η οξυκαρβαμαζεπίνη , ένα κετο-παράγωγο της καρβαμαζεπίνης , που έχει την ίδια αποτελεσματικότητα αλλά λιγότερες παρενέργειες και αλληλεπιδράσεις(160).

Αν οι ασθενείς εμφανίσουν αλλεργία στα παραπάνω φάρμακα οι διεθνείς οδηγίες συνιστούν τη χρήση της μπακλοφένης και της λαμοτριγίνης . Και τα δύο αυτά φάρμακα εμφανίζουν συχνά ανεπιθύμητες δράσεις. Η τελευταία μάλιστα έχει συνδυαστεί και με την καρβαμαζεπίνη όπου φάνηκε να είναι αποτελεσματικότερη από το εικονικό φάρμακο(153).

Σε μικρή μελέτη έχει μελετηθεί ο συνδυασμός γκαμπαπεντίνης και ροπιβακαΐνης σε έγχυση σε σημεία πυροδότησης του πόνου με καλά αποτελέσματα (154). Σε άλλη πιο μεγάλη μελέτη αναφέρεται η αποτελεσματικότητα της πρεγκαμπαλίνης(155).

5.7.β. Χειρουργική αγωγή

Για τη χειρουργική θεραπεία της νευραλγίας υπάρχουν δύο επιλογές : 1. Η μικροαγγειακή αποσυμπίεση και 2. Οι παρηγορητικές επεμβάσεις .

Η πρώτη επιλογή έχει να κάνει με τους ασθενείς όπου υπάρχει συμπίεση του νεύρου από αγγείο ενώ η δεύτερη αφορά όλες τις νευραλγίες τριδύμου και προκαλεί ελεγχόμενη μερική καταστροφή στη ρίζα του τριδύμου με σκοπό την ανακούφιση που όμως μπορεί να προκληθεί ταυτόχρονα μούδιασμα στην κατανομή του τριδύμου.

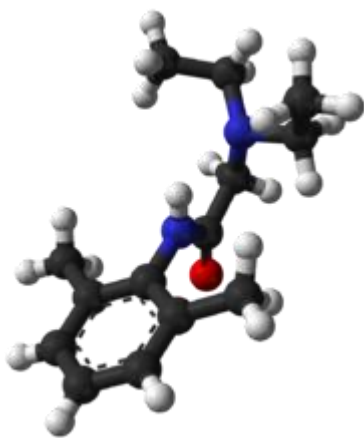
Οι παρηγορητικές επεμβάσεις περιλαμβάνουν τη δημιουργία αλλοίωσης : 1. με θερμότητα από ραδιοσυχνότητες 2. Με χημικές ουσίες κυρίως με συμπυκνωμένη γλυκερόλη και 3. Με μηχανική συμπίεση του νεύρου πάνω στο οστό που το περιβάλλει με τη βοήθεια ενός μπαλονιού. Όλες αυτές οι επεμβάσεις γίνονται διαδερμικά με βελόνα διαμέσου του ωοειδούς τρήματος και αποσκοπούν στην προσέγγιση του οπισθογοασσερειο τμήμα του τριδύμου νεύρου. Η πιο πρόσφατη τεχνική είναι η στερεοτακτική χειρουργική όπου με το Gamma Knife καταστρέφεται η ρίζα του νεύρου με υψηλή και συμπυκνωμένη δόση ακτινοβολίας.

Από τις παραπάνω μεθόδους η μικροαγγειακή αποσυμπίεση παρέχει στους ασθενείς έως 80% πιθανότητα να μείνουν ελεύθεροι πόνου χωρίς τη βοήθεια φαρμάκων με πιθανότητα υποτροπής 10% σε 10-20 έτη. Βάσει μιας συστηματικής μελέτης η μικροαγγειακή αποσυμπίεση δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα(157,156). Γενικά παρέχει τα καλύτερα αποτελέσματα με την μικρότερη πιθανότητα υποτροπής.

Σχετικά με τις παρενέργειες των επεμβάσεων, η μικροαγγειακή αποσυμπίεση φέρει τον κίνδυνο της γενικής αναισθησίας, τον κίνδυνο της προγραμματισμένης ανοικτής κρανιοτομίας (160,161). Οι διαδερμικές επεμβάσεις γίνονται υπό καταστολή που διαρκεί λίγο και σχετίζονται με αυτόνομες αντιδράσεις του αντανακλαστικού του τριδύμου-πνευμονογαστρικού που μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα σε ασθενείς με καρδιαγγειακή αστάθεια.

6.ΛΙΔΟΚΑΪΝΗ

6.1 Εισαγωγή



Η λιδοκαΐνη η αλλιώς ξυλοκαΐνη η λιγνοκαΐνη είναι ένα κοινό τοπικό αναισθητικό και αντιαρρυθμικό φάρμακο φάρμακο. Είναι το πρώτο αμίδιο που παρήχθηκε, με το όνομα ξυλοκαΐνη από το Σουηδό χημικό ΝίλςΛέφγκρεν το 1943. Ο συνάδελφος του ΜπενγκτΛούντγκβιστ έκανε τα πρώτα πειράματα ένεσης του φαρμάκου για να επιφέρει αναισθησία στον ίδιο του τον εαυτό (162,163). Πρώτη φορά βγήκε στην αγορά το 1949.

Η λιδοκαΐνη είναι ένα τοπικό αναισθητικό με γρήγορη έναρξη και μέση διάρκεια δράσης. Γι αυτό είναι κατάλληλη για τοπική και επιφανειακή αναισθησία. Όταν

συνδυαστεί με αδρεναλίνη, ελαττώνεται η απορρόφησή της από τους ιστούς κι έτσι διπλασιάζεται η διάρκεια δράσης της.

Η λιδοκαΐνη είναι ένα σημαντικό αντιαρρυθμικό φάρμακο της κατηγορίας 1B: έχει χρησιμοποιηθεί ενδοφλεβίως για τη θεραπεία της κοιλιακής αρρυθμίας, αν και πλέον η χρήση της σαν πρώτης γραμμής φάρμακο σ' αυτήν, έχει αντικατασταθεί από την αμιοδαρόνη.

Έχει ακόμη χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στο υποτροπιάζον *status epilepticus* (χωρίς όμως να είναι τεκμηριωμένη η χρήση της), σαν αντιβηχικό δρώντας κάτω από το λάρυγγα(164,165) και έχει φανεί αποτελεσματική στη θεραπεία τσιμπημάτων από θαλάσσια μέδουσα(166).

6.2 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η λιδοκαΐνη

- Κολποκοιλιακό αποκλεισμό 2^{ου} & 3^{ου} βαθμού (χωρίς βηματοδότη)
- Σοβαρό φλεβοκομβοκοιλιακό αποκλεισμό (χωρίς βηματοδότη)
- Ιστορικό ανεπιθύμητων αντιδράσεων στη λιδοκαΐνη ή άλλο αμιδικό τοπικό αναισθητικό
- Συγχορήγηση με κινιδίνη, φλεκαϊνίνη, δισοπυραμίδη, προκαϊναμίδη (Class Ι αντιαρρυθμικά)
- Προηγούμενη χορήγηση αμιοδαρόνης
- Σε υπόταση που δεν οφείλεται σε αρρυθμία
- Σε βραδυκαρδία
- Σε επιταχυνόμενο ιδιοκοιλιακό ρυθμό
- Σε βηματοδότη
- Σε πορφυρία, ιδίως σε οξεία διαλείπουσα πορφυρία. Η λιδοκαΐνη έχει χαρακτηριστεί σαν πορφυρογόνα παρ'ότι οι κλινικές ενδείξεις δε συνιστούν ότι δεν είναι (167, 168)
- Σε σύνδρομο Adams-Stokes και Wolf-Parkinson-White

6.3 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

Οι ανεπιθύμητες δράσεις της λιδοκαΐνης είναι σπάνιες όταν χρησιμοποιείται σαν τοπικό αναισθητικό και με το σωστό τρόπο. Οι αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες

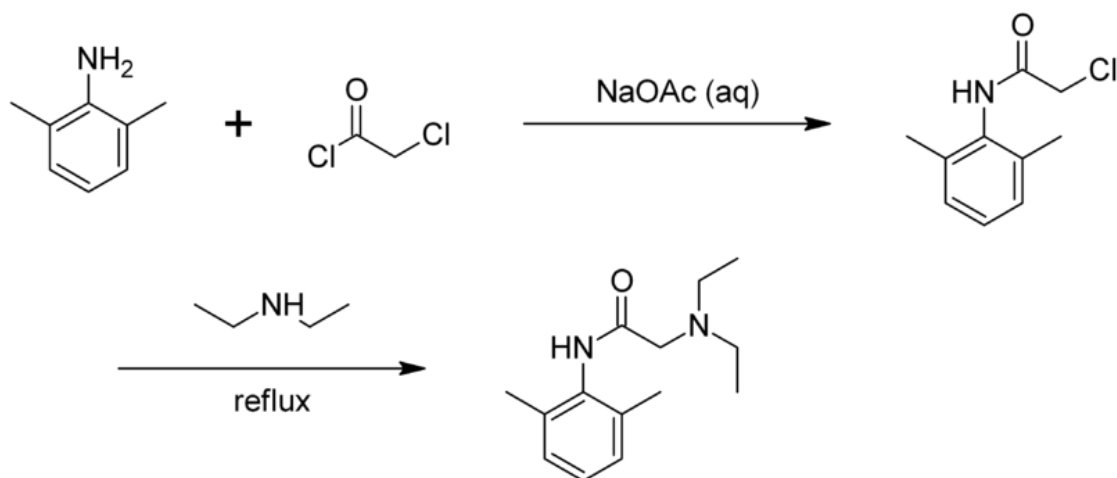
(169)ενώ η υπερβολική συστηματική έκθεση με μεγάλες ποσότητες οδηγούν σε τοξικές αντιδράσεις από το Κ.Ν.Σ στις μικρότερες δόσεις και το καρδιαγγειακό σύστημα στις μεγαλύτερες. Τα συμπτώματα από τα Κ.Ν.Σ. περιλαμβάνουν νευρική, περιτοματική αιμωδία, τρόμο, σύγχυση, αλλαγές στις κόρες των ματιών, σπασμούς που ακολουθούνται από καταστολή, απώλεια συνείδησης, αναπνευστική καταστολή και άπνοια. Τα συμπτώματα από το καρδιαγγειακό σύστημα περιλαμβάνουν Υπόταση, βραδυκαρδία, αρρυθμία που μπορεί να καταλήξει σε καρδιοαναπνευστική ανακοπή(170).

Η τοξική δράση της λιδοκαΐνης μπορεί να συμβεί και κατά την ενδοφλέβια χορήγηση ή την κατά λάθος τοπική χορήγηση, συμβαίνει συνήθως όταν χορηγηθεί σε πολύ γρήγορο ρυθμό(>3mg/kg), μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε θάνατο ιδίως σε παιδιά, ενώ η λιδοκαΐνη και οι δύο κύριοι μεταβολίτες της μπορούν να μετρηθούν στο αίμα ή στο πλάσμα, ενώ η τοξικότητά της μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χορήγηση ενδοφλεβίως γαλακτωμάτων λιπιδίων(171).

Σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών έχει παρατηρηθεί σχετική αδυναμία δράσης της λιδοκαΐνης: σε υποκαλιαμική αισθητική υπερδιέγερση σε ασθενείς με διαταραχές υπερδραστηριότητας, σε ασθενείς με ελλείμματα προσοχής, σε οδοντιατρικούς ασθενείς με απρόσμενες θέσεις νεύρων και σε ορισμένους ασθενείς με σύνδρομο EhlerDanlos(172).

6.4 ΧΗΜΙΚΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ

Η λιδοκαΐνη παράγεται σε δύο βήματα, από την αντίδραση της 2,6-ξυλιδίνης με το χλωροακετυλχλωρίδιο και ακολουθεί αντίδραση με τη διεθυλαμίνη(173,174):



6.5 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ-ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

Η λιδοκαΐνη έχει μοριακό βάρος 234,34, σημείο τήξης 66,69°C, το pH της υδροχλωρικής λιδοκαΐνης είναι 6.0(5.0-7.0) ενώ το pKa της είναι 7,9. Σε ποσοστό 95% μεταβολίζεται με απαλκυλίωση στο ήπαρ από το CYP3A4 σε monoethylglycinexylidide (MEGX) και μετά σε ανενεργή γλυκίνη ξυλιδίνη(175).

Ο χρόνος μισής ζωής της λιδοκαΐνης είναι 90-120 λεπτά στους περισσότερους ασθενείς, μπορεί όμως να επιμηκυνθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και να ξεπεράσει τις 24 ώρες (176). Λιγότερο από 10% του φαρμάκου απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα και συνυπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της, αλλά μπορεί να αυξήσει την άθροιση των μεταβολιτών.

Η θεραπευτική δράση της λιδοκαΐνης εμφανίζεται σε επίπεδα πλάσματος 6-25 μmol/l (1,5-6 mg ελεύθερης βάσης/ml). Η αναλογία της κατανομής αίματος /πλάσματος είναι περίπου 0,8. Ανεπιθύμητες δράσεις εμφανίζονται όταν τα επίπεδα στο πλάσμα ξεπεράσουν τα 6 mg ελεύθερης βάσης /ml.

Η σύνδεση της λιδοκαΐνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος εξαρτάται από τη συγκέντρωση του φαρμάκου και το κλάσμα που συνδέεται ελαττώνεται με την αύξηση της συγκέντρωσής του. Σε συγκεντρώσεις 1-4 mg ελεύθερης βάσης /ml, 60-80% της λιδοκαΐνης είναι συνδεδεμένη με πρωτεΐνες του πλάσματος. Εκτός από τη συγκέντρωση η σύνδεση της λιδοκαΐνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος εξαρτάται από τη συγκέντρωση στο πλάσμα της α-1-όξινης γλυκοπρωτεΐνης.

Η λιδοκαΐνη διαπερνά τον πλακούντα και το αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η αιμοδιύλιση έχει αμελητέα επίδραση στη φαρμακοκινητική της λιδοκαΐνης.

Η δράση της αφορά την μεταβολή της αγωγής των νευρικών σημάτων στους νευρώνες μέσω του αποκλεισμού των ταχείας τάσης διαύλων νατρίου στην νευρωνική κυτταρική μεμβράνη που είναι υπεύθυνες για τη μετάδοση των σημάτων(177). Ο επαρκής αυτός αποκλεισμός της μεμβράνης του μετασυναπτικού νευρώνα προκαλεί αναστολή της μετάδοσης του δυναμικού ενέργειας κι έτσι εμποδίζεται η μετάδοση των επώδυνων ερεθισμάτων στον εγκέφαλο. Με προσεκτική τιτλοποίηση της δοσολογίας μπορούμε να πετύχουμε εκλεκτικό αισθητικό αποκλεισμό στις μικρές συγκεντρώσεις φαρμάκου ενώ σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις και κινητικό αποκλεισμό.

6.6 ΛΙΔΟΚΑΪΝΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Η αναλγητική δράση της συστηματικής χορήγησης της λιδοκαΐνης αναφέρθηκε πρώτη φορά το 1962 όταν οι Bartlett&Hutaserani (178) χρησιμοποίησαν ενδοφλέβια έγχυση λιδοκαΐνης για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου. Τριάντα έξι χρόνια μετά οι Grudine (179) και συνεργάτες απέδειξαν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση λιδοκαΐνης όχι μόνο ελαττώνει τον μετεγχειρητικό πόνο, αλλά ίσως ελαττώνει το χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο σε ασθενείς που υπεβλήθηκαν σε οπισθοθωβική ριζική προστατεκτομή.

Το 1980 οι Boas et al έδειξαν ότι η συστηματική χορήγηση της λιδοκαΐνης μετριάζει και τον πόνο κεντρικής αιτιολογίας που αποτελεί μία μορφή ανθεκτικού στη συμβατική θεραπευτική αγωγή πόνου (180).

6.6.α Παθοφυσιολογία του πόνου

Η ενεργοποίηση των διαύλων Νατρίου πιθανώς παίζουν ρόλο στη δημιουργία και τη διατήρηση τόσο του νευροπαθητικού όσο και του φλεγμονώδους πόνου. Στη δημιουργία και διατήρηση του πόνου εμπλέκονται και οι δίαυλοι Νατρίου 1,3 και 1,7 οι ευαίσθητοι στην τετραδοτοξίνη και οι δίαυλοι Νατρίου 1,8 και 1,9 οι ανθεκτικοί στην τετραδοτοξίνη. Όλο και περισσότερο πια αυξάνονται οι ενδείξεις ότι ο πολλαπλασιασμός και η ενεργοποίηση των διαύλων Νατρίου μετά από βλάβη νεύρου ή μία φλεγμονώδη διεργασία μπορεί να οδηγήσουν σε έκτοπες εκφορτίσεις από το σημείο της βλάβης, τα γάγγλια των ραχιαίων νωτιαίων ριζών ή ακόμη και από διπλανούς ανέπαφους νευρώνες (181-183). Οι αυτόματες εκπολώσεις φαίνεται να αναπτύσσονται και στις εμμύελες και στις αμύελες ίνες νευρικές ίνες, δηλαδή και από τους αλγοϋποδοχείς αλλά και από τους χαμηλού ουδού μηχανοϋποδοχείς. Εκτός από τον αυτόματο πόνο, υπάρχουν προκλινικές ενδείξεις ότι στη δημιουργία του προκλητού πόνου παίζουν κάποιο ρόλο οι δίαυλοι Νατρίου 1,3 και 1,7 οι ευαίσθητοι στην τετραδοτοξίνη και οι δίαυλοι Νατρίου 1,8 και 1,9 οι ανθεκτικοί στην τετραδοτοξίνη.

6.6.β Κλινικές εφαρμογές της συστηματικής χορήγησης της λιδοκαΐνης

Αρκετές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η συστηματική χορήγηση λιδοκαΐνης και τα παράγωγά της για χρήση από το στόμα, είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση τόσο του νευροπαθητικού όσο και του αλγαισθητικού πόνου (184-187).

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα που ανακουφίζουν τον κλινικό και πειραματικό πόνο κυμαίνονται από 5 έως 10 μg/ml, σγκέντρωση πολύ μικρότερη από εκείνη που μπορεί να

εμποδίζει τη νευρική αγωγή(188). Οι Tremont-Lukatsch et al 2006 σε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας και μετανάλυση(189) σχετικά με τη συστηματική χορήγηση λιδοκαΐνης(πιο συχνά σε δοσολογία 5mg/kg BΣ σε 30-60 min) και των συνθετικών αναλόγων που λαμβάνονται από το στόμα διαπίστωσαν ότι αυτοί οι παράγοντες ανακουφίζουν καλύτερα από το εικονικό φάρμακο και είναι ισοδύναμα με τη γκαμπαπεντίνη, την αμιτριπτυλίνη, την αμανταδίνη και τη μορφίνη το νευροπαθητικό πόνο που οφείλεται σε σακχαρώδη διαβήτη, τραύμα, αγγειακή εγκεφαλική νόσο, αλλά είναι αναποτελεσματική στην πλεξοπάθεια λόγω διήθησης από όγκο και στην πολυνευροπάθεια από HIV.

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που ερευνούν το ρόλο της λιδοκαΐνης στη θεραπεία του κεντρικής αιτιολογίας πόνου λόγω τραυματισμού του νωτιαίου μυελού. Η N. Attal και οι συνεργάτες της (190) διεξήγαγαν μία τυφλή διπλή διασταυρούμενη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για να διαπιστώσουν την αποτελεσματικότητα της συστηματικής χορήγησης της λιδοκαΐνης σε διαφορετικές συνιστώσες του νευροπαθητικού πόνου με τη χρήση της δοκιμασίας QST (quantitative sensory testing). Στη μελέτη αυτή χορηγήθηκε ενδοφλεβίως λιδοκαΐνη σε δοσολογία 5 mg/kg BΣ ή εικονικό φάρμακο (φυσιολογικός ορρός) σε 16 ασθενείς με τραύμα του νωτιαίου μυελού (n=10 ασθενείς) ή αγγειακό επεισόδιο του νωτιαίου μυελού (n=6 ασθενείς). Πριν και μετά τη χορήγηση της λιδοκαΐνης γινόταν έλεγχος του αυτόματου και προκλητού πόνου στο επίπεδο και κάτω από το επίπεδο της βλάβης. Φάνηκε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση λιδοκαΐνης ελάττωσε την ένταση του αυτόματου πόνου την ένταση της δυναμικής και στατικής μηχανικής αλλοδυνίας αλλά ήταν λιγότερο αποτελεσματική στη θερμική αλλοδυνία και υπεραλγησία.

Η N. Finnerup et al. (191) ολοκλήρωσαν παρόμοια μελέτη για την αναλγητική δράση της λιδοκαΐνης χορηγούμενης ενδοφλεβίως σε ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού με τη χρήση των μεταβολών της VAS και του QST. Μελετήθηκαν 24 ασθενείς με τραύμα στο νωτιαίο μυελό και πόνο στο σημείο της βλάβης αλλά και κάτω από αυτή, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλεβίως λιδοκαΐνη σε δόση 5 mg/kg BΣ και εικονικό φάρμακο (φυσιολογικό ορρό) σε 30 min, σε τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή, διασταυρούμενη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Και σε αυτή τη μελέτη η λιδοκαΐνη ελάττωσε τον αυτόματο πόνο στο επίπεδο της βλάβης και κάτω από αυτή αλλά και την μηχανική δυσσυστολή ενώ δεν ήταν αποτελεσματική στην αλλοδυνία στο ψυχρό και στο τσίμπημα με βελόνα.

Οι Kvarnstrom et al (192) επίσης ερευνήσαν την αναλγητική δράση της ενδοφλέβια χορηγούμενης λιδοκαΐνης στο νευροπαθητικό πόνο μετά τραυματική βλάβη με πόνο στο σημείο της βλάβης και κάτω από αυτό χρησιμοποιώντας την κλίμακα VAS για την ένταση

του πόνου και την αισθητική λειτουργία και τη δοκιμασία QST. Η μελέτη ήταν μια διπλή τυφλή διασταυρούμενη μελέτη τριών περιόδων με τρεις αγωγές σε 10 ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού, που έλαβαν λιδοκαΐνη σε δοσολογία 2,5 mgr/kgBΣ σε 40 min και φάνηκε ότι η λιδοκαΐνη δεν άλλαξε τον ουδό της αλλαγής της θερμοκρασίας ή της μηχανικής, δυναμικής και στατικής ευαισθησίας. Σ' αυτή τη μελέτη είχαμε χαμηλότερης δοσολογίας χορηγούμενης λιδοκαΐνης και γι αυτό είχαμε απόκλιση με τα αποτελέσματα των δύο προηγούμενων μελετών.

Η λιδοκαΐνη σε ενδοφλέβια χορήγηση έχει μελετηθεί για την αντιμετώπιση της χρόνιας καθημερινής κεφαλαλγίας. Συγκεκριμένα σε δύο μελέτες των William&Stark (193) και των Rosenetal(194) φάνηκε ότι η ενδοφλέβια χρήση της σε σχετικά χαμηλές δόσεις για αρκετές ημέρες βοήθησε στην ουσιαστική ελάττωση της έντασης του πόνου, της κατάχρησης παυσιπόνων για αρκετό χρονικό διάστημα. Βέβαια για την πλήρη τεκμηρίωση αυτής της βελτίωσης χρειάζονται περαιτέρω μελέτες.

Περισσότερο όμως η συστηματική χρήση της λιδοκαΐνης έχει μελετηθεί στη θεραπεία του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου. Οι Violaetal(195) χορήγησαν δύο θεραπευτικές δόσεις λιδοκαΐνης (5 & 7,5 mgr/kgBΣ) σε ασθενείς με ανθεκτική επώδυνη διαβητική νευροπάθεια σε μια διπλή τυφλή, διασταυρούμενη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (φυσιολογικό ορρό) για 4 ώρες σε 4 εβδομαδιαίες συνεδρίες. Και οι δύο δοσολογίες ελάττωσαν τον πόνο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο για αρκετές ημέρες αλλά δεν υπερτέρησαν σε σχέση με αυτό στις τιμές του σακχάρου νηστείας και στην ποιότητα του ύπνου.

Οι Kastrupetal(196)πραγματοποίησαν παρόμοιου τύπου μελέτη με την προηγούμενη σε 15 ασθενείς που έπασχαν από επώδυνη νευροπάθεια με πλεονεκτικά αποτελέσματα όταν χορηγήθηκε λιδοκαΐνη, μελέτησαν (με παρόμοιο σχεδιασμό με τις παραπάνω μελέτες) ακόμη χαμηλότερες δόσεις λιδοκαΐνης(2mgr/kgBΣ) σε 9 ασθενείς με διάφορα είδη επώδυνης νευροπάθειας και διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική ελάττωση της έντασης του πόνου.

Οι Bakonja&Tremont-Lukats(198)εκτέλεσαν προοπτική ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 32 ασθενείς με περιφερικό νευροπαθητικό πόνο που έλαβαν τρεις διαφορετικές δοσολογίες λιδοκαΐνης (1,3,5 mgr/kgBΣ) χορηγούμενες για 6 ώρες και έδειξαν ότι αποτελεσματική στην ελάττωση των βαθμολογιών του πόνου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, με στατιστικά σημαντικό τρόπο, είναι η λιδοκαΐνη σε δοσολογία 5 mgr/kgBΣ στις 6 και 10 ώρες μετά την αγωγή.

Ικανοποιητικά αποτελέσματα εμφανίζει η συστηματική χορήγηση της λιδοκαΐνης και στη μεθερπητική νευραλγία (MEN). Η N. Attal και οι συνεργάτες της (199) σε μελέτη τους για τη χρήση της λιδοκαΐνης σε ασθενείς με περιφερικό νευροπαθητικό πόνο περιέλαβαν 8 ασθενείς με MEN που έλαβαν 5 mg/kg BΣ και εμφάνισαν ελάττωση του πόνου τους με peak effect στα 60-120 min μετά το τέλος της έγχυσης ενώ η ανακούφιση διήρκεσε συνολικά περίπου 6 ώρες. Επίσης παρατήρησαν εκτός από ελάττωση του αυτόματου πόνου και ελάττωση της στατικής και δυναμικής μηχανικής αλλοδυνίας και υπεραλγησίας όμως δεν επηρέασε τη θερμική αλλοδυνία και υπεραλγησία.

Το ίδιο και ο Rowbotham και οι συνεργάτες του (200) σε μελέτη σχεδιασμένη όπως η προηγούμενη με ίδια δοσολογία λιδοκαΐνης σε 17 ασθενείς με MEN είχαν παρόμοια αποτελέσματα.

Οι Wallace et al (201) σε μελέτη με ίδιο σχεδιασμό σε 19 ασθενείς με MEN χορήγησαν λιδοκαΐνη με σκοπό να έχουν επίπεδα στο πλάσμα 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 µg/ml λιδοκαΐνης και βρήκαν ότι όταν τα επίπεδα στο πλάσμα είναι μεγαλύτερα από 1.5 µg/ml είχαν ελάττωση του αυτόματου πόνου αλλά και της αλλοδυνίας και ο πόνος επανήλθε στις αρχικές τιμές του την έβδομη ημέρα.

Σε μελέτη όμως των Baronowski et al (202) σε 24 ασθενείς, με παρόμοιο σχεδιασμό, όπου χορηγήθηκε λιδοκαΐνη σε δύο δοσολογίες, 1 και 5 mg/kg BΣ, δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στην ένταση του αυτόματου ή προκλητού πόνου αλλά μόνο 65% και 85% ελάττωση της έκτασης της αλλοδυνίας.

Όμως και στα σύνδρομα CRPS I & II, ο Wallace et al (203) απέδειξαν ότι η λιδοκαΐνη ελάττωσε το μέγεθος της επώδυνης περιοχής όταν χορηγήθηκε με στόχο συγκέντρωση πλάσματος 1, 2, 3 µg/ml. Επί πλέον ελάττωσε την αλλοδυνία σε ψυχρό ερέθισμα, αλλά δεν ελάττωσε τον αυτόματο πόνο και τα άλλα είδη αλλοδυνίας, παρά μόνο στον ουδό του δροσερού, ψυχρού, θερμού και καυτού ουδού στην επώδυνη περιοχή, δηλαδή στη συγκεκριμένη πάθηση η λιδοκαΐνη επηρεάζει περισσότερο τον πόνο που προκαλείται από ψυχρό ερέθισμα παρά από μηχανικό ερέθισμα.

Όμως οι Tremont-Lukats et al (204) μελέτησαν 32 ασθενείς με CRPS εκ των οποίων οι 23 εμφάνιζαν νευροπαθητικό πόνο. Όταν χορηγήθηκε λιδοκαΐνη σε δοσολογία 5 mg/kg BΣ εμφανίστηκε σημαντική ανακούφιση που δεν εμφανίστηκε σε χαμηλότερες δόσεις.

Σε αναδρομική μελέτη 49 ασθενών με CRPS ο Schwartzman et al (205) έδειξε ότι το 76% ασθενών που έλαβε λιδοκαΐνη για 5 ημέρες με σκοπό τα επίπεδα στο πλάσμα να είναι 5 mg/l υπό συνεχή παρακολούθηση, εμφάνισε βελτίωση 25%, ενώ το 31% των ασθενών

εμφάνισε τουλάχιστον 50% βελτίωση σε όλες τις παραμέτρους του πόνου για διάστημα κατά μέσο όρο 3,2 μήνες με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες ή επιπλοκές.

Οι Grigorasetal(206) μελέτησαν τη συστηματική χορήγηση της λιδοκαΐνης σε ασθενείς με χρόνιο μετεγχειρητικό πόνο (μετά επέμβαση για σαμαστού, χορηγώντας σε συνεχή έγχυση λιδοκαΐνη σε δοσολογία 1,5 mg/kg/ησε σύγκριση με τη χορήγηση ίδιου όγκου φυσιολογικού ορού(placebo). Συμπεράναν ότι η λιδοκαΐνη ελαττώνει τη ν συχνότητα και τη σοβαρότητα του χρόνιου μετεγχειρητικού πόνου.

Οι Wuetal(207) χρησιμοποίησαν τη στάγδην χορήγηση τηςλιδοκαΐνηςσε ασθενείς με χρόνιο πόνο μετά ακρωτηριασμό και συμπεράναν ότι ελαττώνει σημαντικά τον πόνο του κολοβώματος αλλά όχι και τον πόνο του μέλους φάντασμα.

Όμως η συστηματική χορήγηση της λιδοκαΐνης έχει μελετηθεί και στην ινομυαλγία. Συγκεκριμένα οι Sorensen et al(208), οι Raphael et al (48)και οι Schafranski et al(49)χρησιμοποίησαν παρόμοιες δοσολογίες λιδοκαΐνης με ικανοποιητικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του πόνου αλλά και ορισμένων ψυχοφυσιολογικών μετρήσεων.6.7

6.7.ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΛΙΔΟΚΑΙΝΗΣ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της συστηματικής χορήγησης λιδοκαΐνης σχετίζονται με τη δοσολογία χορήγησής της και είναι η ζάλη, καταστολή,εμβοές και σε μεγαλύτερες δόσεις σπασμοί και αρρυθμίες. Η χρήση της μεξιλετίνης που είναι από του στόματος χορηγούμενο ανάλογο, γενικά γενικά χρειάζεται μακρύ διάστημα τιτλοποίησης και η χρήση τηςπεριορίζεται από υψηλή επίπτωση ναυτίας και εμέτου.

Σε ανασκόπηση 27 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών για το χρόνιο νευροπαθητικό πόνο (των Tremont-Lukasetal(209)) περιλαμβάνονται 13 μελέτες που χρησιμοποιήθηκε συστηματικά λιδοκαΐνη σε διάφορες δόσεις και διάρκεια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν ήταν η μεταλλική γεύση, η αϋπνία, αλλεργικές αντιδράσεις και ταχυκαρδία. Από αυτές τις μελέτες απουσιάζουν οι σοβαρές παρενέργειες της λιδοκαΐνης όπως η καρδιακή αρρυθμία και η αιμοδυναμική αστάθεια. Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λιδοκαΐνη είναι οι επιληπτικοί σπασμοί, η υπνηλία, η σύγχυση, ο πονοκέφαλος,η ναυτία, ο έμετος, το μούδιασμα, το μυρμήγκιασμα και η ζάλη(210).

Η λιδοκαΐνη πρέπει να χορηγείται μόνο σε φυσιολογική αγωγιμότητα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και με ομαλές συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών, ώστε να αποκλείεται ο κίνδυνος καρδιακών αρρυθμιών.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Μελέτη της στάγδην ενδοφλέβιας χορήγησης λιδοκαΐνης στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λιδοκαΐνη είναι ένα τοπικό αναισθητικό που ανήκει στην κατηγορία των αμιδίων και έχει χρησιμοποιηθεί συστηματικά σαν αντιαρρυθμικό φάρμακο, καθώς και για να ανακουφίσει τον καρκινικό και οξύ μετεγχειρητικό πόνο (3-5). Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί και για την ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου ποικίλης αιτιολογίας και έχει φανεί σε διάφορες τυχαιοποιημένες και μη μελέτες, ελεγχόμενες ή όχι με εικονικό φάρμακο, ότι υπερέχει αυτού σε αποτελεσματικότητα χωρίς να προκαλεί μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες(6).

Η λιδοκαΐνη σε συστηματική χορήγηση, αλλά και τα ομοειδή της που χορηγούνται από το στόμα δρουν αποκλείοντας τους διαύλους Νατρίου στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Δρά επίσης και κεντρικά (9) και μάλιστα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο (7-8). Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που προτείνουν ότι η συστηματική χορήγηση λιδοκαΐνης είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής στη θεραπεία νευραλγίας τριδύμου (10-11).

Η νευραλγία τριδύμου είναι η πιο συχνή νευραλγία. Στις Η.Π.Α. η ετήσια συχνότητα εμφάνισή της είναι 5/100.000 (1). Η Διεθνής Ένωση για τη Μελέτη του Πόνου(International Association for the study of Pain=IASP) έχει δώσει τον ορισμό της: είναι τα ξαφνικά, συνήθως ετερόπλευρα, σοβαρά, σύντομα, διαξιφιστικά, επαναλαμβανόμενα επεισόδια πόνου στην κατανομή ενός ή περισσότερων κλάδων του τριδύμου νεύρου. Η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας (American Federation of Neurology=AAN) και η Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Νευρολογικών Εταιρειών (European Federation of Neurologic Societies=EFNS) συστήνουν σαν πρώτη γραμμής επιλογή φαρμακευτικής θεραπείας την καρβαμαζεπίνη και την οξυκαρβαμαζεπίνη και την μπακλοφένη και λαμοτριγίνη σε δεύτερης γραμμής επιλογή(2). Παρόλα αυτά, ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν πόνο ανθεκτικό στη φαρμακευτική αγωγή με ένα ή με συνδυασμό περισσότερων φαρμάκων ή σοβαρές ανεπιθύμητες παρότι η φαρμακευτική αγωγή ελέγχει ικανοποιητικά την ένταση του πόνου.

Δεδομένου ότι η νευραλγία είναι μία νόσος που προκαλεί νευροπαθητικό πόνο επιλέχθηκε να αποτελέσει τη νόσο από την οποία πάσχει η ομάδα ασθενών που λαμβάνουν μέρος στη μελέτη μας.

Καθώς υπάρχουν λίγες αναδρομικές μελέτες που να ελέγχουν τη δράση της ενδοφλέβιας χορήγησης στην ανακούφιση της νευραλγίας τριδύμου εκτελέσαμε μία προοπτική, τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη της δράσης της συστηματικής χορήγησης της λιδοκαΐνης σε ασθενείς που έπασχαν από νευραλγία τριδύμου.

Καταγράψαμε και συγκρίναμε τις μεταβολές της έντασης του αυτόματου πόνου κατά τη χορήγηση της λιδοκαΐνης και του εικονικού φαρμάκου, τις αιμοδυναμικές ή τυχόν άλλες μεταβολές, τις ανεπιθύμητες δράσεις της αγωγής καθώς και την επίδρασή της στα χαρακτηριστικά του προκλητού πόνου δηλ.τηναλλοδυνία και υπεραλγησία (θερμού, ψυχρού, μηχανική) με τη βοήθεια κλινικής εξέτασης και της ψυχοφυσιολογικής εργαστηριακής δοκιμασίας QST.

Έχει φανεί σε μελέτες ότι η χρήση της δοκιμασίας QST μπορεί να δώσει πληροφορίες για την εκλεκτική δράση της λιδοκαΐνης σε ασθενείς με κεντρικό νευροπαθητικό πόνο (12) και σε ασθενείς με περιφερική νευρική βλάβη όπου ελαττώνει τον αυτόματο πόνο, τη μηχανική αλλοδυνία-υπεραλγησία αλλά δεν επιδρά στη θερμική αλλοδυνία και υπεραλγησία(13).

Βασικός σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της μεταβολής της έντασης του πόνου σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο (λόγω νευραλγίας τριδύμου) πριν και μετά την έγχυση, τόσο στις placebo, όσο και στις εγχύσεις με λιδοκαΐνη, καθώς και αν η τελευταία μεταβολή είναι πιο έντονη στις συνεδρίες με λιδοκαΐνη παρά στις συνεδρίες με placebo.

Λέξεις κλειδιά: Νευραλγία τριδύμου, λιδοκαΐνη, αυτόματος πόνος, αλλοδυνία, υπεραλγησία.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Κέντρο Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής της Α!Αναισθησιολογικής Κλινικής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθénas στο Αρεταίειο Νοσοκομείο ύστερα από έγκριση της εκεί Επιτροπής Έρευνας και Ηθικής-Δεοντολογίας.

Οι προϋποθέσεις εισαγωγής ασθενών στη μελέτη ορίστηκε να είναι:

1. Να πάσχουν από μεγάλης διάρκειας (>1 έτος) νευροπαθητικό πόνο /νευραλγία τριδύμου.
2. Να είναι μεγαλύτεροι από 18 ετών
3. Η ένταση του πόνου τους βάσει της κλίμακας VAS να είναι μεγαλύτερη από 3
4. Η βαθμολογία του διαγνωστικού ερωτηματολογίου DN4 πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 4.
5. Οι προϋποθέσεις 3&4 πρέπει να ισχύουν και όταν λαμβάνουν συνήθη φαρμακευτική αγωγή (αντιεπιληπτικά, σπασμολυτικά, οπιοειδή, αντιφλεγμονώδη και απλά αναλγητικά φάρμακα).

Τα κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από τη μελέτη ορίστηκαν ως εξής:

1. Ιστορικό αλλεργίας στη λιδοκαΐνη
2. Ιστορικό κατάχρησης ουσιών
3. Διαταραχές μνήμης και αντίληψης
4. Ψυχιατρικές παθήσεις
5. Εγκυμοσύνη
6. Σοβαρή καρδιακή, ηπατική ή νεφρική νόσος

Βάσει των παραπάνω από το Φεβρουάριο του 2007 έως το Σεπτέμβριο του 2011 επιλέχθηκαν 23 ασθενείς που εκπληρούσαν τους παραπάνω όρους. Σε αυτούς εξηγήθηκαν ο σκοπός και το πρωτόκολλο της μελέτης. Τελικά 20 ασθενείς αποδέχτηκαν να συμμετέχουν στη μελέτη.

Όταν οι ασθενείς ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με αντιεπιληπτικά, σπασμολυτικά, οπιοειδή, αντιφλεγμονώδη και απλά αναλγητικά, δινόταν η οδηγία να τη διατηρήσουν σταθερή μία εβδομάδα πριν και κατά τη διάρκεια που έπαιρναν μέρος στη μελέτη. Επιτρεπόταν να λάβουν απλά αναλγητικά δύο φορές την ημέρα αν η ένταση του πόνου τους βάσει της κλίμακας VAS ήταν μεγαλύτερη από 6.

Κάθε ασθενής ελάμβανε μέρος σε τέσσερις συνεδρίες που απείχαν η μία από την άλλη δύο ημέρες. Σε δύο συνεδρίες χορηγούσα μελιδοκαΐνη (5 mg/kg Βάρους Σώματος) σε 250 ml φυσιολογικού ορού, που θεωρούνταν «ενεργός» θεραπεία (Ε) και σε άλλες δύο συνεδρίες ελάμβαναν 250 ml φυσιολογικό ορό χωρίς άλλο περιεχόμενο, που θεωρούνταν

«εικονική»θεραπεία(P). Η διάρκεια της συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης ήταν για όλες τις συνεδρίες μία ώρα και όλα τα διαλύματα περιέχονταν σε πανομοιότυπα φιαλίδια.

Η σειρά με την οποία κάθε ασθενής ελάμβανε κάθε είδους θεραπεία (P ή E) ήταν τυχαία και επιλεγόταν μέσω λίστας τυχαιοποίησης που περιείχε κάθε φορά τέσσερις διαφορετικές διαδοχικές εναλλαγές θεραπειών που παράγονταν μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή και παρεχόταν στην έναρξη των συνεδριών σε κλειστούς φακέλλους. Τους φακέλους παραλάμβανε ένας ερευνητής (ερευνητής Α) που ήταν υπεύθυνος για την παρασκευή των διαλυμάτων βάσει της λίστας τυχαιοποίησης. Ένας δεύτερος ερευνητής (ερευνητής Β) ο οποίος δεν γνώριζε το περιεχόμενο κάθε διαλύματος, ήταν υπεύθυνος για τις δοκιμασίες που θα υποβαλλόταν κάθε ασθενής και θα τον παρακολουθούσε κατά τη διάρκεια της κάθε συνεδρίας. Το περιεχόμενο κάθε διαλύματος δε γνώριζαν ούτε οι ίδιοι οι ασθενείς. Στο τέλος κάθε συνεδρίας ο ίδιος ερευνητής ήταν υποχρεωμένος να συμπληρώσει όλες τις μετρήσεις που γίνονταν κατά τη διάρκεια των συνεδριών και να τις διατηρήσει κλειστές σε φακέλλους έως το τέλος της μελέτης.

Το πρωί κάθε συνεδρίας όλοι οι ασθενείς οδηγούνταν σε μία απομονωμένη ήσυχη αίθουσα όπου ο ερευνητής Β εφάρμοζε στον ασθενή τον απαραίτητο εξοπλισμό για να εκτελέσει τις μετρήσεις του NeurometerCPT(της εταιρείας NEUOTRONInc)και έδινε τις κατάλληλες οδηγίες για το πώς θα συνεργαστεί ο ασθενής με τη συσκευή.

Το NeurometerCPTή Νευρόμετρο είναι μία συσκευή QST που παράγει ηλεκτρικό ρεύμα στις συχνότητες 2000, 250,5Hz οι οποίες διέγερναν εκλεκτικά με αυξανόμενη ένταση τις αισθητικές νευρικές ίνες Αβ, Αδ και C. Οι ασθενείς όφειλαν να πατούν ένα κουμπί στο χειριστήριο της συσκευής όταν ένιωθαν την ώση του ηλεκτρικού ρεύματος. Για κάθε συχνότητα ηλεκτρικού ρεύματος δηλαδή και για κάθε είδος αισθητικής ίνας, το σημείο αυτό αντιστοιχούσε στον ουδό αντίληψης αίσθησης (perceptionthreshold) τους. Οι φυσιολογικές τιμές του Νευρόμετρουποικίλουν από 8 (μικρότερη τιμή σημαίνει υπερευαθησία των ινών) έως 13(μεγαλύτερες τιμές σημαίνουν υποαισθησία των ινών). Οι μετρήσεις του Νευρόμετρου γίνονταν λίγο πριν και μετά το τέλος της ενδοφλέβιας έγχυσης του εκάστοτε διαλύματος.

Κατόπιν ο ίδιος ερευνητής κατέγραφε την ένταση του πόνου βάσει της κλίμακας VAS 0-10,όπου με το 0 αντιστοιχούσε η κατάσταση όπου ο ασθενής δεν ένιωθε καθόλου πόνο και με το 10 η κατάσταση όπου ο ασθενής ένιωθε το χειρότερο δυνατό πόνο, αμέσως πριν και αμέσως μετά από την ενδοφλέβια έγχυση των εκάστοτε διαλυμάτων .

Επίσης κατά τις ίδιες χρονικές στιγμές ο ερευνητής Β κατέγραφε την ένταση του προκλητού πόνου δηλαδή της αλλοδυνίας και της υπεραλγησίας βαθμολογώντας με τη βοήθεια της κλίμακας Likert 0-4 (όπου 0=καθόλου πόνος, 1=λίγος πόνος, 2=μέτριος πόνος, 3=πολύς πόνος και 4=ανυπόφορος πόνος).

Τα είδη της αλλοδυνίας που εξετάζαμε ήταν:

- ✓ Η μηχανική αλλοδυνία (με την εφαρμογή πίεσης με ένα απλό αχρησιμοποίητο μολύβι στην επώδυνη περιοχή).
- ✓ Η θερμική αλλοδυνία (με την εφαρμογή γάζας που είχε εμβαπτιστεί σε υδατόλουτρο με θερμοκρασία 40°C στην επώδυνη περιοχή).
- ✓ Η αλλοδυνία ψυχρού (με την εφαρμογή του Samedicthermotest (της SamedicAB, Stocholm-Sweden) σε θερμοκρασία 26°C στην επώδυνη περιοχή).

Τα είδη της υπεραλγησίας που εξετάζαμε ήταν:

- ✓ Η υπεραλγησία στο τσίμπημα βελόνας (με την εφαρμογή τσιμπήματος με βελόνα 26 G στην επώδυνη περιοχή)
- ✓ Η υπεραλγησία από καυτό ερέθισμα (με την εφαρμογή γάζας εμβαπτισμένης σε υδατόλουτρο με θερμοκρασία 46°C στην επώδυνη περιοχή)
- ✓ Η υπεραλγησία από παγωμένο ερέθισμα (με την εφαρμογή του Samedicthermotest) σε θερμοκρασία 20°C στην επώδυνη περιοχή).

Μετά ξεκινούσε η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση. Καθ' όλη τη διάρκειά της ο ερευνητής Β παρακολουθούσε μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος τριών απαγωγών την καρδιακή συχνότητα (HR), μέσω ηλεκτρονικού πιεσόμετρου την συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση (SAP/DAP) και μέσω παλμικού οξύμετρου τον κορεσμό σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος (SaO₂%).

Είχε ζητηθεί από τους ασθενείς να αναφέρουν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη παρενέργεια νιώσουν (υπνηλία, διανοητική σύγχυση, μεταλλική γεύση, μούδιασμα περιτοματικό, διαταραχές όρασης, τρόμο, ξηροστομία κ.λ.π).

Στο τέλος της συνεδρίας χορηγούνταν στον ασθενή το «ημερολόγιο πόνου», όπου έπρεπε να καταγράφει την ένταση του πόνου του (βαθμολογία VAS) στις 4 και 8 το απόγευμα της ίδιας μέρας, στις 12 το βράδυ και στις 8 το πρωί της επόμενης ημέρας.

Στατιστική ανάλυση

Επιλέχθηκε ο τύπος της μελέτης μας να είναι τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, **διασταυρούμενη** για πιο αξιόπιστα αποτελέσματα, λόγω του ότι αυτού του τύπου οι μελέτες είναι προτιμητέες όταν αναμένεται να διαρκέσουν για μεγαλύτερο διάστημα λόγω της σπανιότητας των περιστατικών που θα συμπεριλάβουν.

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της παρούσας μελέτης για κάθε ασθενή πραγματοποιούνταν 4 συνεδρίες συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης που απείχαν μεταξύ τους 2 ημέρες. Στις δύο συνεδρίες το χορηγούμενο διάλυμα περιείχε λιδοκαΐνη ενώ στις άλλες δύο συνεδρίες το διάλυμα είναι placebo. Η σειρά με την οποία χορηγούνταν τα διαλύματα σε κάθε ασθενή ήταν τυχαία. Ωστόσο, το δυνητικό πρόβλημα σε ένα τέτοιο σχεδιασμό αποτελεί "η μεταφορά της επίδρασης" (carryover effect). Με άλλα λόγια, η "μεταφορά" ορίζεται ως η επίδραση της θεραπείας (λιδοκαΐνης ή placebo) από την προηγούμενη χρονική περίοδο (συνεδρία) στην επόμενη χρονική περίοδο (συνεδρία). Αυτό συμβαίνει στην περίπτωση που η επίδραση της έγχυσης του διαλύματος "μεταφέρεται" από την 1η συνεδρία στην 2η συνεδρία κ.ο.κ., συγχέοντας το αποτέλεσμα της 2ης συνεδρίας, κ.ο.κ. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να αντιμετωπιστεί αν μεταξύ των διαδοχικών συνεδριών υπάρχει αρκετό διάστημα το οποίο να επιτρέπει την εξάλειψη της προηγούμενης επίδρασης. Στην παρούσα μελέτη οι συνεδρίες απείχαν 2 ημέρες μεταξύ τους, που θεωρείται επαρκής χρονική περίοδος για την εξάλειψη της μεταφοράς της επίδρασης. Ωστόσο, η παραπάνω υπόθεση εξετάστηκε και στατιστικά με τη χρήση του μοντέλου μικτών αλληλεπιδράσεων.

Παράλληλα έγινε υπολογισμός του απαραίτητου μεγέθους του δείγματος ασθενών που θα έπαιρναν μέρος στη μελέτη, λαμβάνοντας σαν πρωτεύον καταληκτικό σημείο την ποσοστιαία μεταβολή στην κλίμακα VAS μεταξύ της έναρξης και της λήξης κάθε συνεδρίας (πριν την έγχυση και στο τέλος της έγχυσης αντίστοιχα). Για τον υπολογισμό της τιμής VAS χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος των δύο ομοειδών μετρήσεων σε κάθε σκέλος:

$$\frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n} \quad \frac{\sum_{i=1}^k Y_i}{k}$$

Όπου:

X_i = μέτρηση στο τέλος της έγχυσης

Yi: μέτρηση πριν την έγχυση

n=1, 2

k=1, 2

για το σκέλος Δ.Χ.(διάλυμα ξυλοκαΐνης) και Δ.Π(διάλυμα εικονικού φαρμάκου/Placebo).

Οι δυνατοί συνδυασμοί αλληλουχιών δίνονται στην παρακάτω λίστα:

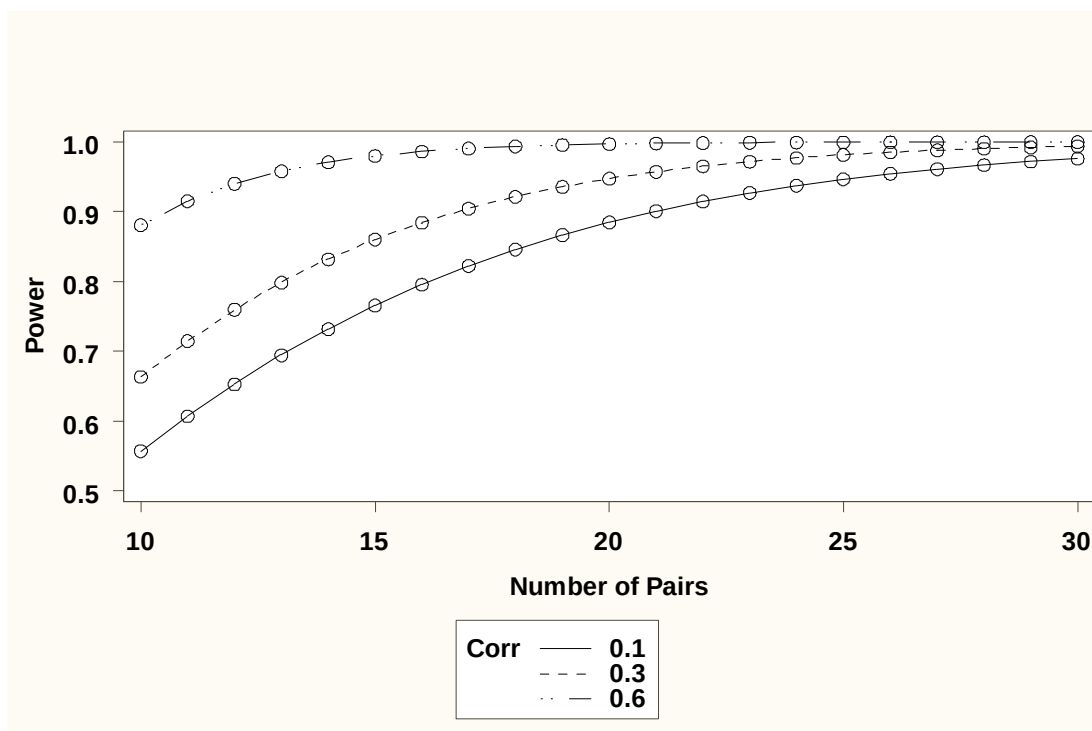
Δ.Χ. Δ.Χ. Δ.Π.Δ.Π.

1. Δ.Χ. Δ.ΠΔ.Π. Δ.Χ.
2. Δ.Χ. Δ.Π. Δ.Χ. Δ.Π
3. Δ.Π. Δ.Χ. Δ.Χ. Δ.Π.
4. Δ.Π. Δ.Χ. Δ.Π. Δ.Χ.
5. Δ.Π.Δ.Π.Δ.Χ. Δ.Χ.

Σε κάθε ένα από τους παραπάνω συνδυασμούς αλληλουχιών θα αντιστοιχεί τυχαίος αριθμός περιστατικών ενώ ερευνήσαμε αν υπάρχει μεταφορά της επίδρασης της μίας θεραπευτικής αγωγής στην επόμενη (carryover effect).

Computed Power			
Index	Corr	N of patients	Power
1	0.1	10	0.557
2	0.1	20	0.885
3	0.1	30	0.976
4	0.3	10	0.663
5	0.3	20	0.948
6	0.3	30	0.994
7	0.6	10	0.881
8	0.6	20	0.997
9	0.6	30	>.999

Πίνακας 2



Το παρακάτω γράφημα αποδίδει τη σχέση μεταξύ των διαφορετικών καμπυλών ισχύος και μεγέθους δείγματος, όπου φαίνεται ξεκάθαρα ότι πάνω από 20 ασθενείς η διαφορά στην ισχύ είναι πολύ μικρή.

Ένα μέγεθος δείγματος επομένως 20 ασθενών κρίνεται ικανοποιητικό για την εξυπηρέτηση του σκοπού της μελέτης (Γράφημα 1).

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, οι τιμές της VAS και του Νευρόμετρου εκφράστηκαν σαν μέση τιμή±σταθερή απόκλιση(means±standarddeviation). Οι διαφορές μεταξύ των τιμών VAS πριν και μετά τη συνεδρία για κάθε είδος διαλύματος(E&P) ελέγχθηκαν με τη χρήση του t-test κατά ζεύγη. Οι διαφορές μεταξύ της τιμής VAS κατά την έναρξη και κατά το τέλος της συνεδρίας μεταξύ των δύο ειδών συνεδριών (E&P) ελέγχθηκε με την εφαρμογή του ανεξάρτητου t-test(unpaired).

Η διαφορά μεταξύ των διχοτομημένων δεδομένων όλων των ειδών αλλοδυνίας και υπεραλγησίας πριν και μετά την ενδοφλέβια έγχυση κάθε είδους διαλύματος (A&P) ξεχωριστά, ελέγχθηκε με τη χρήση του Wilcoxon'ssignedranktest. Η σύγκριση της δράσης της ξυλοκαΐνηςκαι του εικονικού φαρμάκου στον προκλητό νευροπαθητικό πόνο δηλαδή την αλλοδυνία και την αλλοδυνία έγινε με τη χρήση του Fischer'sexacttest. Οι μεταβολές

των ζωτικών σημείων και των τιμών του Νευρόμετρου πριν και μετά τις συνεδρίες ελέγχθηκαν με το κατά ζεύγη t-test για κάθε είδος διαλύματος (A&P) και η σύγκριση των μεταβολών των ζωτικών σημείων πριν και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση μεταξύ των δύο ειδών διαλυμάτων (A&P) έγινε με το ανεξάρτητο t-test. Η σύγκριση των μεταβολών των ζωτικών σημείων κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης έγινε με την εφαρμογή του CuzicktestforTrend.

Οι μεταβολές της βαθμολογίας VAS για κάθε είδος διαλύματος όπως τις κατέγραφαν οι ασθενείς στο ημερολόγιο πόνου εκτιμήθηκαν με την εφαρμογή του μοντέλου γραμμικής εξάρτησης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Η σχέση του είδους του εγχυόμενου διαλύματος και των ανεπιθύμητων δράσεων που προκαλούνται εξαιτίας του διερευνήθηκε με τη βοήθεια του Fisher's exact test.

Τέλος ερευνήσαμε αν υπάρχει μεταφορά της επίδρασης της μίας θεραπευτικής αγωγής στην επόμενη (carryover effect) με τη χρήση του μοντέλου μικτών αλληλεπιδράσεων.

Οι τιμές P ήταν αμφίδρομες. Η τιμή $P < 0.05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική ενώ για όλες τις στατιστικές δοκιμασίες χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο ανάλυσης δεδομένων STATA version 11.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Προκειμένου να διερευνηθεί αν υπήρχε στατιστικά σημαντική "μεταφορά της επίδρασης" (Carryover effect) ελήφθη υπόψη η αλληλεπίδραση της έγχυσης διαλύματος (λιδοκαΐνη ή placebo) και της αντίστοιχης συνεδρίας. Για κάθε μια ερευνητική υπόθεση εφαρμόστηκε μοντέλο μικτών επιδράσεων με εξαρτημένη μεταβλητή την ερευνητική υπόθεση και ανεξάρτητες μεταβλητές την έγχυση διαλύματος (με λιδοκαΐνη ή placebo), τη συνεδρία (1, 2, 3 και 4) και την αλληλεπίδρασή τους. Όπως φάνηκε από τον Πίνακα 1 σε καμία περίπτωση η αλληλεπίδραση δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική ($p\text{-value} > 0,05$). Επομένως, δεν υπήρχε σημαντική "μεταφορά της επίδρασης" κατά τις εγχύσεις.

Πίνακας 1. Αποτελέσματα εφαρμογής μοντέλου μικτών επιδράσεων, για την αξιολόγηση της "μεταφοράς της επίδρασης".

Μοντέλο Εφαρμογής	Μεταφορά της Επίδρασης (betacoefficient)	p-value
Ένταση πόνου (VAS)	-0,495	0,192
Αλλοδυνία		
Πίεση με μύτη μολυβιού	-0,120	0,100
Εφαρμογή θερμού 40°C	-0,104	0,076
Εφαρμογή ψυχρού 26°C	-0,146	0,057
Υπεραλγησία		
Τρύπημα με βελόνα 21G	-0,027	0,790
Εφαρμογή θερμού 46°C	-0,037	0,703
Εφαρμογή ψυχρού 20°C	-0,049	0,617
Μετρήσεις NeurometerΠάσχουσα		
Πλευρά - 5HZ		
1ου κλάδου	1,114	0,126
2ου κλάδου	0,065	0,912
3ου κλάδου	0,458	0,542
Μετρήσεις NeurometerΠάσχουσα		
Πλευρά - 250HZ		
1ου κλάδου	0,186	0,797
2ου κλάδου	0,257	0,741
3ου κλάδου	0,132	0,844
Μετρήσεις NeurometerΠάσχουσα		
Πλευρά - 2000HZ		
1ου κλάδου	0,336	0,653
2ου κλάδου	-0,017	0,987
3ου κλάδου	0,815	0,228

Για τον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος, υποθέσαμε ότι η μέση ποσοστιαία μεταβολή για το σκέλος Δ.Χ. είναι 40% και για το σκέλος Δ.Π. 20%, και με τυπική απόκλιση 20% κοινή και για τα δύο σκέλη, εξετάστηκε η ισχύς για μέγεθος δείγματος 10, 20 και 30

ασθενών και για συντελεστή συσχέτισης μεταξύ των μετρήσεων των ασθενών 0.1, 0.3 και 0.6, για την διενέργεια ενός pairedt-test σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%.

Όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2) ένα δείγμα μεγέθους 20 ασθενών αντιστοιχούσε σε ισχύ πάνω από 80% (88,5%-99,7%) σε όλα τα ενδεχόμενα συντελεστή συσχέτισης μεταξύ των μετρήσεων των ασθενών.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ (ΣΤΟΙΧΕΙΑ & ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΥΓΕΙΑΣ)

Όσο αφορά στα δημογραφικά στοιχεία, το 65% του συνολικού δείγματος αποτελείται από γυναίκες και το υπόλοιπο 35% άντρες (Γράφημα 2). Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ασθενών ήταν τα 65,2 έτη με σταθερή απόκλιση τα 15,56 έτη, ενώ η μικρότερη ηλικία ήταν τα 28 έτη και μεγαλύτερη τα 92 έτη (Γράφημα 3). Επίσης, το 25% των ασθενών του δείγματος ήταν καπνιστές. Στο 80% του δείγματος η εντόπιση του νευροπαθητικού πόνου ήταν στον 3ο κλάδο, στο 10% στο 2ο κλάδο και 10% στον 1ο κλάδο. Αναφορικά με την συνύπαρξη άλλων παθήσεων, 3 ασθενείς (15%) έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη και 4 ασθενείς (20%) από αρτηριακή υπέρταση. Σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή, το 45% ελάμβανε Πρεγκαμπαλίνη (Lyrica), το 60% Γκαμπαπεντίνη (Neurontin) και το 30% Καρβαμαζεπίνη (Tegetol).

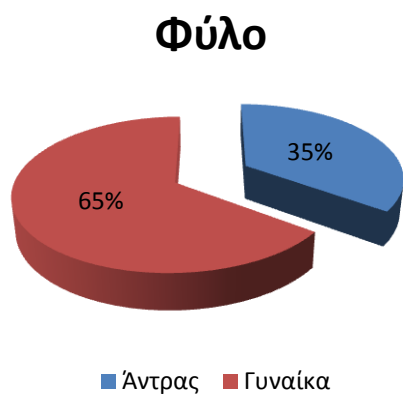
Από την εφαρμογή του ερωτηματολογίου DN4 στην πρώτη επίσκεψη, προέκυψε ότι η μέση βαθμολογία των ασθενών του δείγματος είναι 6,3 μονάδες με σταθερή απόκλιση τις 0,64 μονάδες και εύρος τις 5 με 7 μονάδες. Επομένως, το σύνολο των ασθενών λαμβάνει τιμή άνω των 4 μονάδων στην κλίμακα του DN4 ερωτηματολογίου (Γράφημα 4). Το γεγονός αυτό συνηγόρησε προς επιβεβαίωση ότι ο πόνος των ασθενών ήταν νευροπαθητικός.

Τα αποτελέσματα της περιγραφικής ανάλυσης των δημογραφικών χαρακτηριστικών και του DN4 σκορ φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 3 και η κατανομή τους απεικονίζεται στο Σχήμα 1.

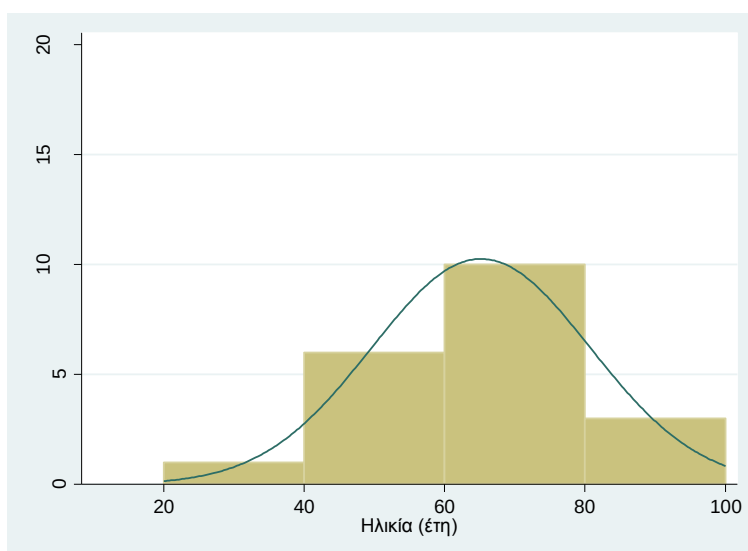
Πίνακας 3. Περιγραφική ανάλυση των δημογραφικών στοιχείων και του ιστορικού υγείας, για το σύνολο των ασθενών του δείγματος.

Δημογραφικά Στοιχεία		
Φύλο (n, %)		
<i>Αντρας</i>	7	35,0
<i>Γυναίκα</i>	13	65,0
Ηλικία (έτη: μέση τιμή, ΣΑ)		
	65,2 (15,56)	28 – 92
Κάπνισμα (n, %)		
<i>Όχι</i>	15	75,0
<i>Ναι</i>	5	25,0
Εντόπιση Νευροπαθητικού πόνου (n, %)		
<i>1ου κλάδου</i>	2	10,0
<i>2ου κλάδου</i>	2	10,0
<i>3ου κλάδου</i>	16	80,0
Άλλες Παθήσεις		
<i>Διαβητικοί</i>	3	15,0
<i>Υπερτασικοί</i>	4	20,0
<i>Υπερλιπιδαιμία</i>	2	10,0
<i>Κολπική Μαρμαρυγή</i>	1	5,0
<i>Αλλεργικοί</i>	1	5,0
Φαρμακευτική Αγωγή		
<i>Lyrice</i>	9	45,0
<i>Neurontin</i>	12	60,0
<i>Lonarid</i>	2	10,0
<i>Approvel</i>	1	5,0
<i>CoDiovan</i>	1	5,0
<i>Lonalgal</i>	1	5,0
<i>Nitrong</i>	1	5,0
<i>Tegretol</i>	6	30,0
<i>Dilatrend, Brezit</i>	1	5,0
<i>Lexotanil</i>	1	5,0
<i>Tavor</i>	1	5,0
<i>Vasexten</i>	1	5,0
<i>Zanidip, Tiaven</i>	1	5,0
DN4 σκορ (μέση τιμή, ΣΑ)		
	6.3 (0,64)	5 – 7

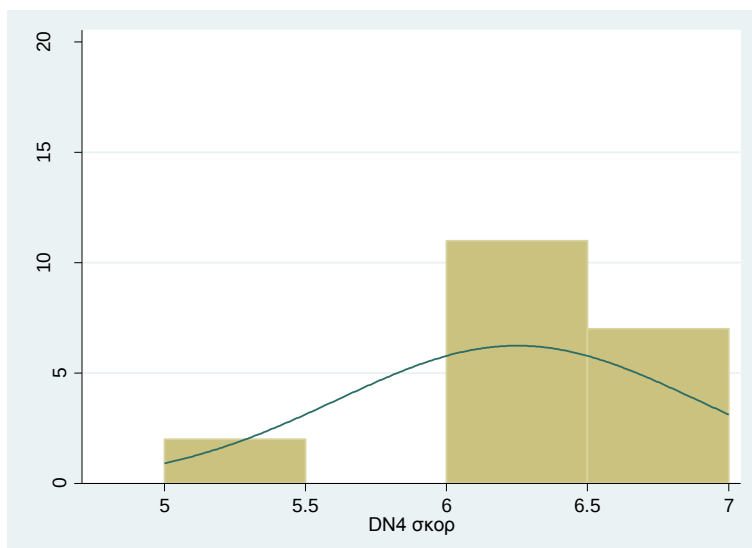
Γράφημα 2. Κατανομή του φύλου στο σύνολο των ασθενών του δείγματος.



Γράφημα 3. Κατανομή της ηλικίας του συνόλου των ασθενών του δείγματος



Γράφημα 4. Κατανομή της βαθμολογίας DN4 στο σύνολο των ασθενών του δείγματος



- **1.Περιγραφή μεταβλητών κατά την 1η Συνεδρία**

Στην 1η συνεδρία έγινε, έπειτα από τυχαιοποίηση, έγχυση με λιδοκαΐνη σε 13 ασθενείς (65%) και έγχυση με placebo σε 7 ασθενείς (35%). Πριν την έγχυση, η μέση τιμή της έντασης του πόνου με την κλίμακα VAS στους ασθενείς που έλαβαν διάλυμα λιδοκαΐνης και placebo ήταν 6,5 (1,71) και 7 (1,29) αντίστοιχα. Στο τέλος της έγχυσης και στις 2 ομάδες ασθενών υπήρχε μείωση της έντασης του πόνου. Η διαφορά πριν και μετά για τους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη ήταν 5,6 μονάδες, ενώ η αντίστοιχη διαφορά για όσους έλαβαν placebo ήταν 2,1 μονάδες.

Ακολουθούν τα περιγραφικά αποτελέσματα αναφορικά με την εκτίμηση της αλλοδυνίας στην πάσχουσα περιοχή. Οι ασθενείς ανέφεραν μεταβολή στη διάμεση αλλοδυνία πριν και μετά την έγχυση λιδοκαΐνης στην περίπτωση της μηχανικής αλλοδυνίας (πίεση με τη μύτη μολυβιού) και στην εφαρμογή ψυχρού 26°C (από "μέτριο πόνο" σε "καθόλου πόνο").

Η διάμεση εκτίμηση της αλλοδυνίας πριν και μετά την έγχυση, έπειτα από εφαρμογή θερμού 40°C κελσίου παρέμενε ίδια ("καθόλου πόνος"). Από την άλλη, οι ασθενείς που έλαβαν placebo, επίσης ανέφεραν μεταβολή στη διάμεση αλλοδυνία πριν και μετά την έγχυση στην περίπτωση της μηχανικής αλλοδυνίας (με πίεση με τη μύτη μολυβιού) και στην εφαρμογή θερμού 40 κελσίου (από "μέτριο πόνο" σε "καθόλου πόνο"). Η διάμεση εκτίμηση της αλλοδυνίας πριν και μετά την έγχυση, έπειτα από εφαρμογή ψυχρού 26°C παρέμενε ίδια ("καθόλου πόνος").

Όσο αφορά στην εκτίμηση της υπεραλγησίας στην πάσχουσα περιοχή, οι ασθενείς ανέφεραν μεταβολή στο διάμεσο βαθμό του πόνου πριν και μετά την έγχυση λιδοκαΐνης σε

όλες τις περιπτώσεις (τρύπημα με βελόνα 21G, εφαρμογή θερμού 46 κελσίου και εφαρμογή ψυχρού 20 κελσίου). Η διάμεση εκτίμηση της υπεραλγησίας μεταβλήθηκε από "μέτριο πόνο" σε "καθόλου πόνο". Αντίθετα, οι ασθενείς που έλαβαν placebo, δεν ανέφεραν καμιά μεταβολή στη διάμεση υπεραλγησία πριν και μετά την έγχυση. Σε όλες τις περιπτώσεις, η διάμεση εκτίμηση παρέμενε σταθερή ("μέτριος πόνος").

Τα παραπάνω περιγραφικά στοιχεία φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 1.1 και απεικονίζονται στα Γραφήματα 1.1, 1.2, 1.3, 1.4

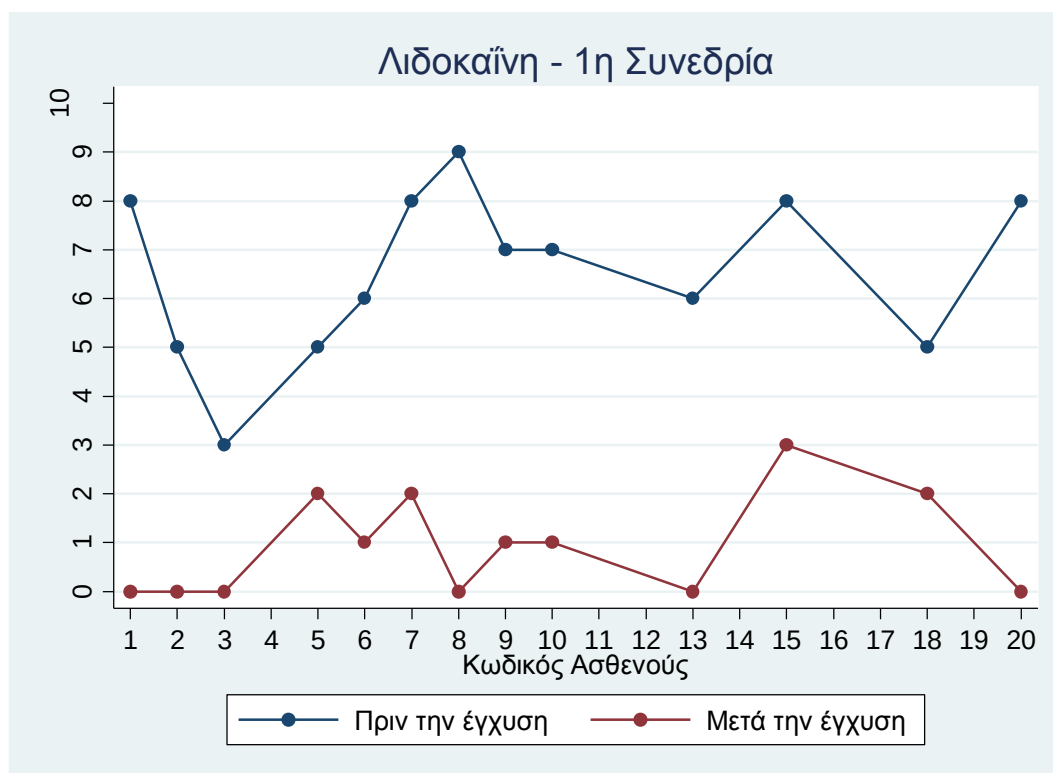
Πίνακας1.1. Περιγραφική ανάλυση των μεταβλητών κατά την 1η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

1η Συνεδρία				
Ένταση Πόνου (VAS)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη	Μέση τιμή (ΣΑ)	Εύρος	Μέση τιμή (ΣΑ)	Εύρος
(n=13)	6,5 (1,71)	3 – 9	0,9 (1,04)	0 – 3
Placebo				
(n=7)	7,0 (1,29)	5 – 8	4,9 (1,35)	3 – 7
Αλλοδυνία*	Πριν		Μετά	
(Πίεση με μύτη μολυβιού)				
Λιδοκαΐνη	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
(n=13)	2	2 – 2	1	1 – 1
Placebo	2	1 – 3	1	1 – 2
(n=7)				
Αλλοδυνία*	Πριν		Μετά	
(Εφαρμογή θερμού 40°C)				
Λιδοκαΐνη	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
(n=13)	1	1 – 2	1	1 – 1
Placebo	2	1 – 2	1	1 – 2
(n=7)				
Αλλοδυνία*	Πριν		Μετά	
(Εφαρμογή ψυχρού 26°C)				
Λιδοκαΐνη	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
(n=13)	2	1 – 2	1	1 – 1
Placebo	2	1 – 2	2	1 – 2
(n=7)				
Υπεραλγησία*	Πριν		Μετά	
(Τρύπημα με βελόνα 21G)				
Λιδοκαΐνη	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
(n=13)	2	2 – 3	1	1 – 1
Placebo	2	2 – 3	2	1 – 2
(n=7)				
Υπεραλγησία*	Πριν		Μετά	
(Εφαρμογή θερμού 46°C)				
Λιδοκαΐνη	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
(n=13)	2	2 -3	1	1 – 1

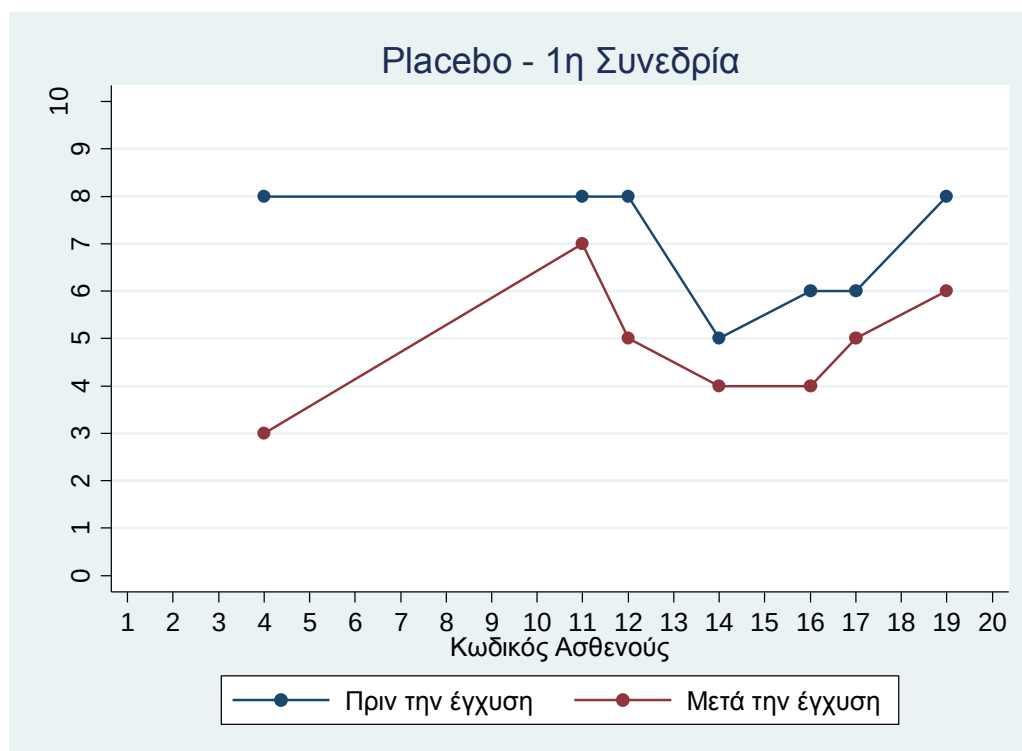
Placebo (n=7)	2	1 – 2	2	1 – 2
Υπεραλγησία* (Εφαρμογή ψυχρού 20°C)	Πριν	Μετά		
Λιδοκαΐνη (n=13)	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
	2	2 – 2	1	1 – 2
Placebo (n=7)	2	1 – 2	2	1 – 2

*1= Καθόλου πόνος, 2= Μέτριος πόνος, 3= Μεγάλος πόνος και 4= Ανυπόφορος πόνος.

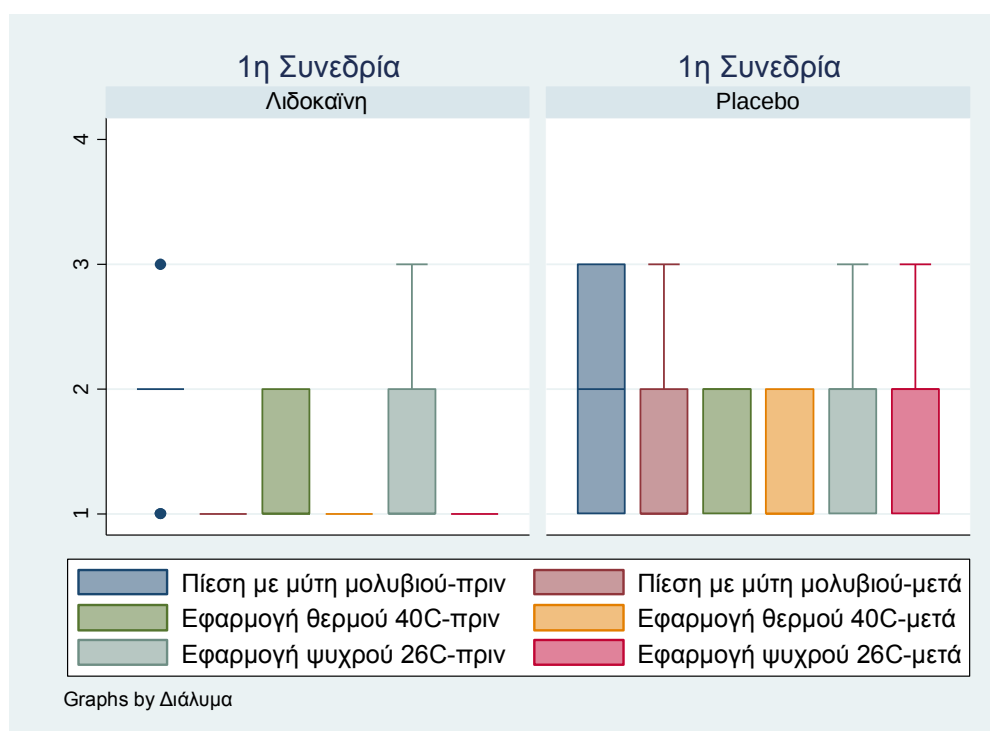
Γράφημα 1.1. Μεταβολή της VAS κατά την 1η συνεδρία, για τους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη.



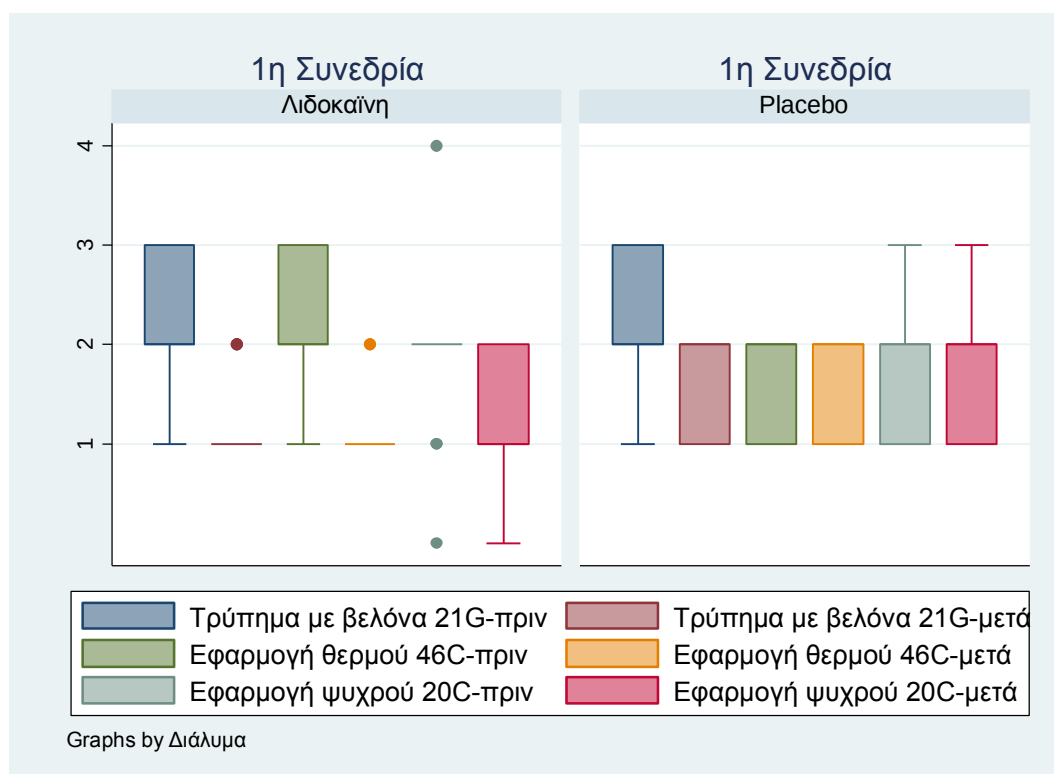
Γράφημα 1.2. Μεταβολή της VAS κατά την 1η συνεδρία, για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο(Placebo)



Γράφημα 1.3. Μεταβολές της αλλοδυνίας(μηχανική, σε θερμό και ψυχρό) και για τα δύο διαλύματα (λιδοκαΐνης-placebo)



Γράφημα 1.4. Μεταβολές της υπεραλγησίας (τσίμπημα με βελόνα, καυτό και παγωμένο) και για τα δύο διαλύματα (λιδοκαΐνης-placebo)



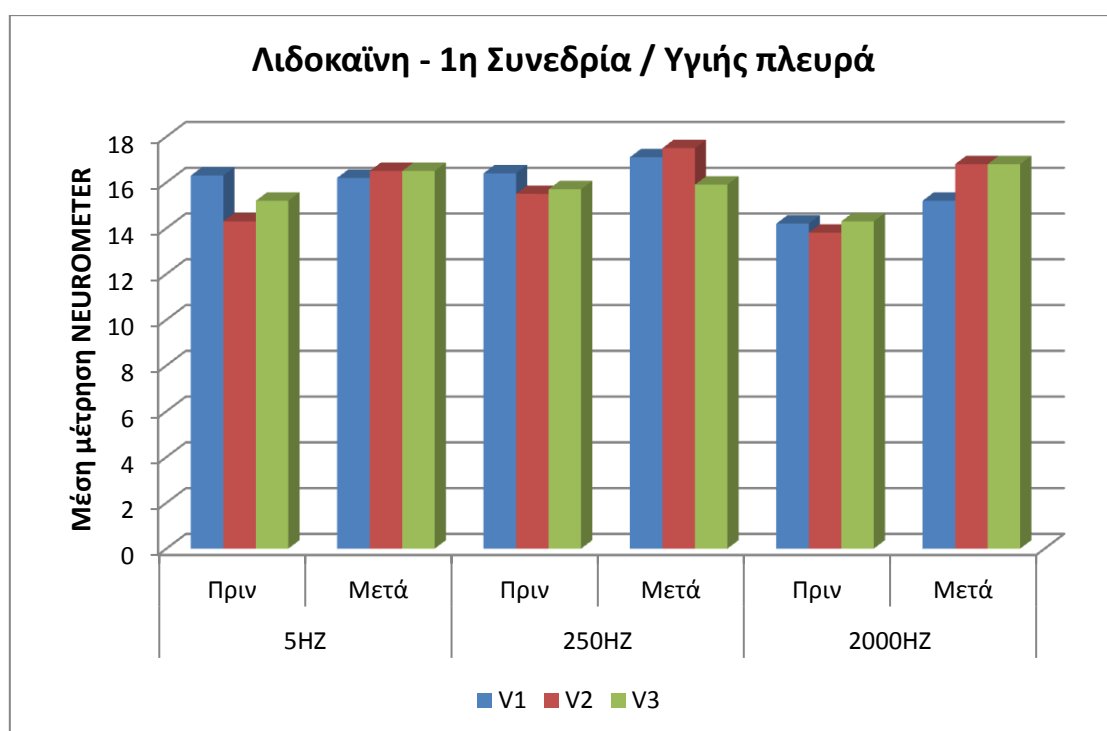
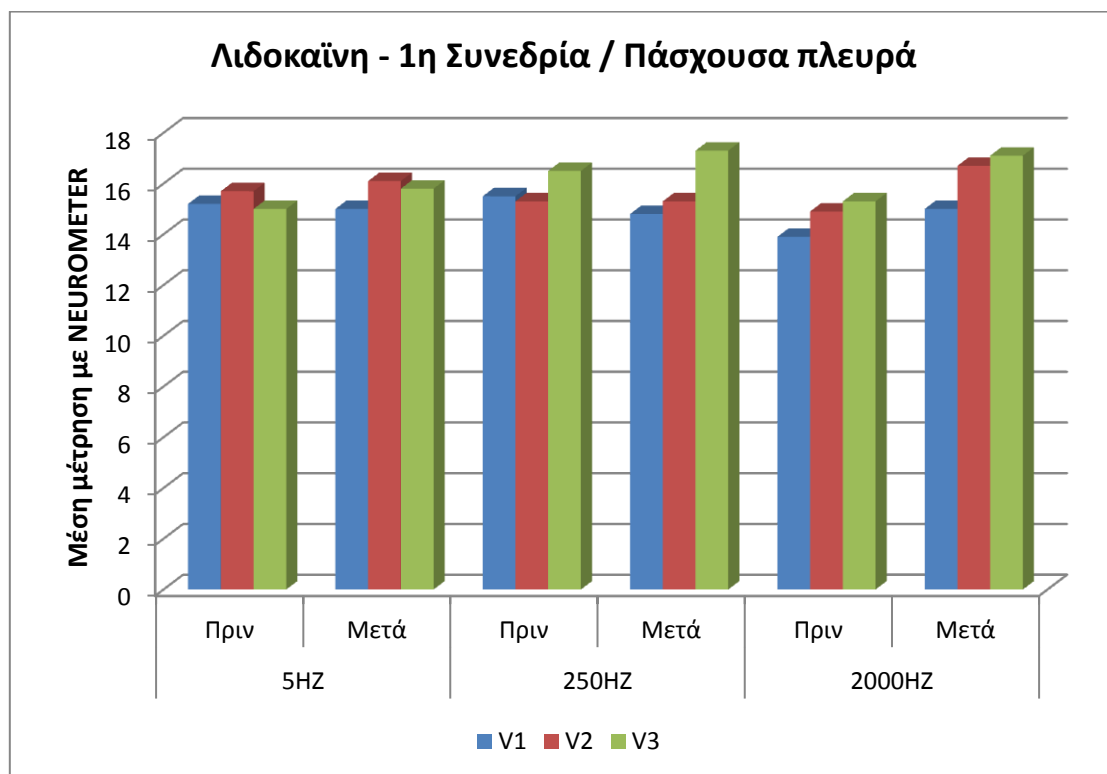
Στη συνέχεια, περιγράφονται τα αποτελέσματα που αφορούν στην καταγραφή του ουδού του αντίληψης του ερεθίσματος με το NeurometerCPT . Τα περιγραφικά στοιχεία των μετρήσεων φαίνονται αναλυτικά και για τις 2 ομάδες ασθενών, τόσο στην πάσχουσα, όσο και στην υγιή πλευρά. Όσο αφορά στην πάσχουσα πλευρά για τους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη, αλλά και για όσους έλαβαν placebo η μέση τιμή είναι άνω των φυσιολογικών μετρήσεων (>13) στα 5HZ, 250 HZ και 2000 HZ. Αναφορικά με την υγιή πλευρά για τους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη η μέση τιμή είναι άνω των φυσιολογικών μετρήσεων (>13) στα 5HZ, 250 HZ και 2000 HZ, ενώ για όσους έλαβαν placebo είναι κοντά στο άνω φυσιολογικό όριο (τιμή 13). Τα παραπάνω περιγραφικά στοιχεία φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 1.2 και απεικονίζονται στα Γραφήματα 1.5, 1.6, 1.7, 1.8.

Πίνακας 1.2. Περιγραφική ανάλυση των μετρήσεων του Neurometer κατά την 1η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

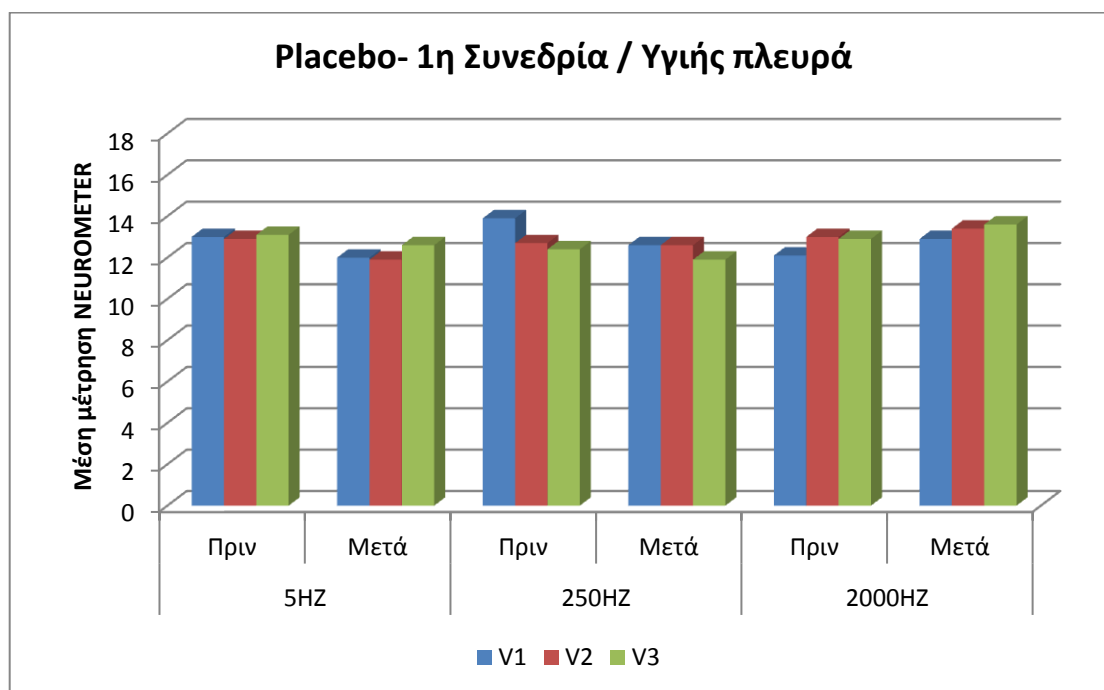
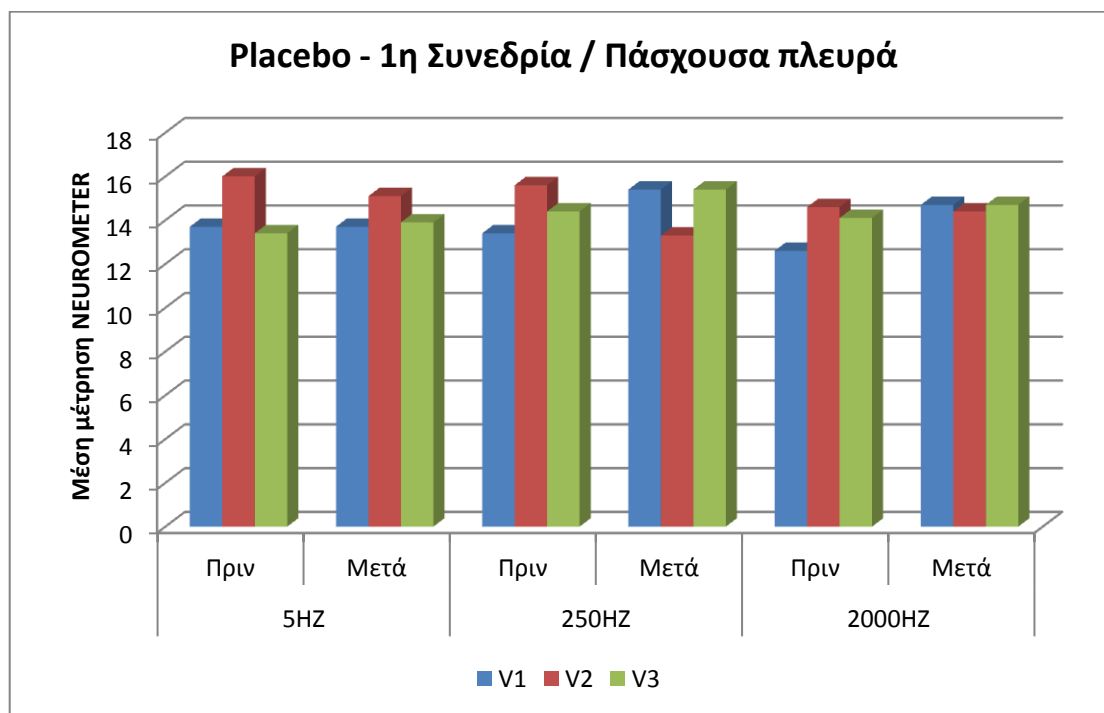
1η Συνεδρία - Πάσχουσα Πλευρά						
Λιδοκαΐνη (n=13)			Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
5HZ	1ου κλάδου	Πριν	15,2	3,74	7	19
		Μετά	15,0	4,24	6	19
	2ου κλάδου	Πριν	15,7	3,59	8	20
		Μετά	16,1	4,52	7	20
	3ου κλάδου	Πριν	15,0	4,18	8	21
		Μετά	15,8	4,67	8	21
Placebo (n=7)						
5HZ	1ου κλάδου	Πριν	13,7	5,15	7	22
		Μετά	13,7	4,31	8	19
	2ου κλάδου	Πριν	16,0	3,32	11	20
		Μετά	15,1	4,06	8	19
	3ου κλάδου	Πριν	13,4	3,99	6	18
		Μετά	13,9	4,06	9	22
Λιδοκαΐνη (n=13)						
250HZ	1ου κλάδου	Πριν	15,5	4,29	7	20
		Μετά	14,8	4,45	7	20
	2ου κλάδου	Πριν	15,3	3,9	10	21
		Μετά	15,3	4,87	8	21
	3ου κλάδου	Πριν	16,5	2,85	9	20
		Μετά	17,3	2,39	11	20
Placebo (n=7)						
250HZ	1ου κλάδου	Πριν	13,4	3,99	8	18
		Μετά	15,4	2,94	10	18
	2ου κλάδου	Πριν	15,6	2,76	12	19
		Μετά	13,3	2,93	10	18
	3ου κλάδου	Πριν	14,4	4,5	8	21
		Μετά	15,4	3,64	11	22
Λιδοκαΐνη (n=13)						
2000HZ	1ου κλάδου	Πριν	13,9	3,97	8	21
		Μετά	15,0	4,67	8	21
	2ου κλάδου	Πριν	14,9	3,75	11	25
		Μετά	16,7	3,77	11	21
	3ου κλάδου	Πριν	15,3	4,63	8	21
		Μετά	17,1	4,4	12	22
Placebo (n=7)						
2000HZ	1ου κλάδου	Πριν	12,6	4,83	5	21
		Μετά	14,7	3,4	11	21
	2ου κλάδου	Πριν	14,6	3,1	12	20
		Μετά	14,4	3,95	10	22
	3ου κλάδου	Πριν	14,1	5,34	7	22
		Μετά	14,7	4,39	9	22

1η Συνεδρία - Υγιής Πλευρά						
Λιδοκαΐνη (n=13)			Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
5HZ	1ου κλάδου	Πριν	16,3	3,09	11	20
		Μετά	16,2	3,63	7	20
	2ου κλάδου	Πριν	14,3	4,11	7	18
		Μετά	16,5	3,97	8	21
	3ου κλάδου	Πριν	15,2	4,17	7	20
		Μετά	16,5	4,67	8	22
Placebo (n=7)						
5HZ	1ου κλάδου	Πριν	13,0	3,87	7	17
		Μετά	12,0	3,96	7	18
	2ου κλάδου	Πριν	12,9	3,8	8	18
		Μετά	11,9	3,89	7	18
	3ου κλάδου	Πριν	13,1	3,93	8	18
		Μετά	12,6	3,36	8	19
Λιδοκαΐνη (n=13)						
250HZ	1ου κλάδου	Πριν	16,4	2,33	12	19
		Μετά	17,1	5,33	7	25
	2ου κλάδου	Πριν	15,5	4,12	7	19
		Μετά	17,5	3,6	10	22
	3ου κλάδου	Πριν	15,7	3,07	10	19
		Μετά	15,9	4,65	8	21
Placebo (n=7)						
250HZ	1ου κλάδου	Πριν	13,9	3,89	9	18
		Μετά	12,6	4,04	7	19
	2ου κλάδου	Πριν	12,7	3,99	8	18
		Μετά	12,6	3,46	8	18
	3ου κλάδου	Πριν	12,4	2,94	9	17
		Μετά	11,9	3,24	8	18
Λιδοκαΐνη (n=13)						
2000HZ	1ου κλάδου	Πριν	14,2	3,61	10	21
		Μετά	15,2	4,78	9	25
	2ου κλάδου	Πριν	13,8	3,05	11	20
		Μετά	16,8	4,42	11	24
	3ου κλάδου	Πριν	14,3	4,61	9	23
		Μετά	16,8	4,2	7	22
Placebo (n=7)						
2000HZ	1ου κλάδου	Πριν	12,1	2,73	9	16
		Μετά	12,9	4,18	8	19
	2ου κλάδου	Πριν	13,0	2,24	10	16
		Μετά	13,4	3,46	9	19
	3ου κλάδου	Πριν	12,9	2,79	10	18
		Μετά	13,6	2,76	11	18

Γραφήματα 1.5-1.6. Μετρήσεις του Neurometer κατά την 1η συνεδρία, στους ασθενείς που έλαβαν placebo στην πάσχουσα και υγιή πλευρά αντίστοιχα



Γραφήματα 1.7-1.8. Μετρήσεις του Neurometer κατά την 1η συνεδρία, στους ασθενείς που έλαβαν placebo στην πάσχουσα και υγιή πλευρά αντίστοιχα



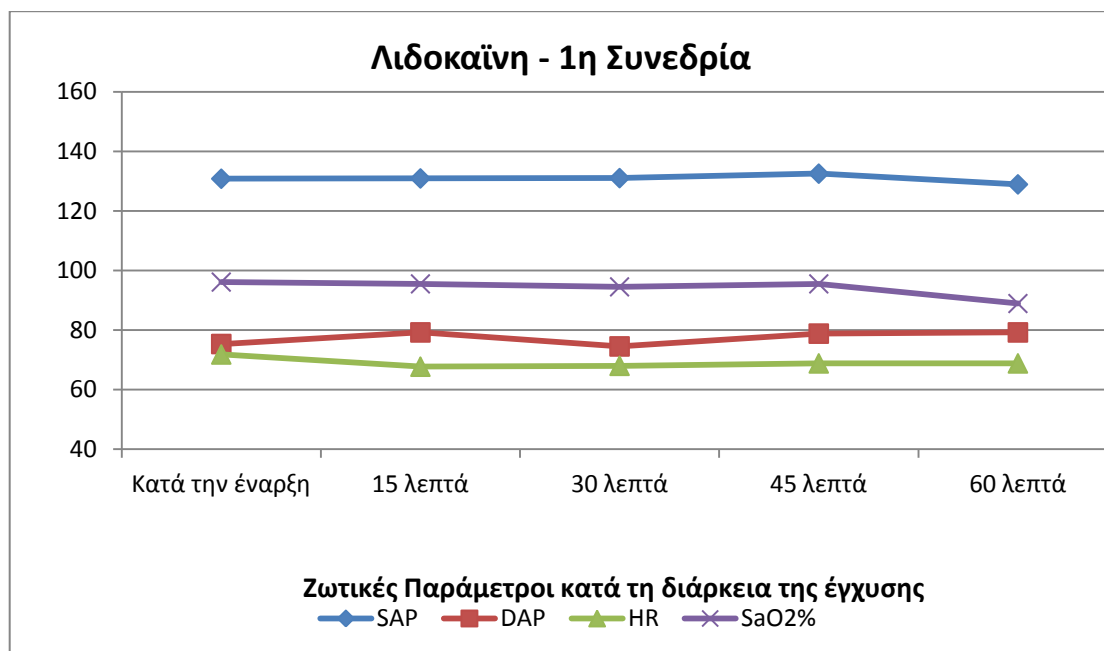
Ακολουθεί η περιγραφή των ζωτικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της έγχυσης και συγκεκριμένα της αρτηριακής πίεσης, συστολικής (SAP) και διαστολικής (DAP), των καρδιακών παλμών (HR) και του κορεσμού σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος (SaO₂%). Γενικά, δεν φαίνεται να υπήρχε μεταβολή στις ζωτικές παραμέτρους, τόσο για τους ασθενείς που έλαβαν ή όχι λιδοκαΐνη. Τα περιγραφικά στοιχεία φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 1.3 και απεικονίζονται στα Γραφήματα 1.9, 1.10.

Πίνακας 1.3. Περιγραφική ανάλυση των ζωτικών παραμέτρων κατά την 1η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

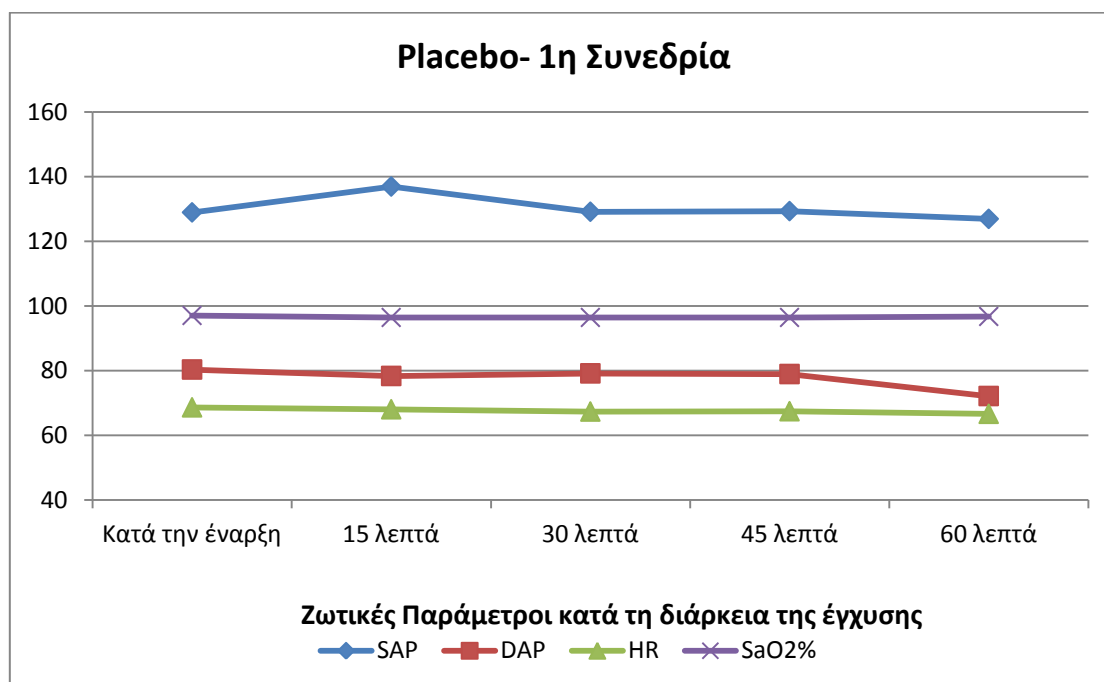
1η Συνεδρία Λιδοκαΐνη (n=13)		Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
SAP	Κατά την έναρξη	130,8	18,27	104	166
	15 λεπτά	130,9	16,03	109	158
	30 λεπτά	131,0	17,77	97	163
	45 λεπτά	132,5	14,89	102	157
	60 λεπτά	128,9	14,12	101	150
DAP	Κατά την έναρξη	75,3	11,74	54	93
	15 λεπτά	79,2	9,09	68	98
	30 λεπτά	74,5	9,96	67	100
	45 λεπτά	78,8	9,44	65	96
	60 λεπτά	79,2	9,79	66	98
HR	Κατά την έναρξη	71,8	14,06	59	102
	15 λεπτά	67,7	12,53	53	102
	30 λεπτά	68,0	11,20	54	101
	45 λεπτά	68,8	11,15	52	102
	60 λεπτά	68,8	9,45	52	92
SaO₂%	Κατά την έναρξη	96,1	1,38	93	99
	15 λεπτά	95,5	1,81	93	99
	30 λεπτά	94,5	1,94	90	97
	45 λεπτά	95,5	1,51	92	98

	60 λεπτά	88,9	26,75	0	98
Placebo (n=7)					
		Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
SAP	Κατά την έναρξη	128,9	18,6	101	155
	15 λεπτά	136,9	24,7	108	176
	30 λεπτά	129,1	13,3	109	142
	45 λεπτά	129,3	15,5	100	146
	60 λεπτά	126,9	14,8	105	146
DAP	Κατά την έναρξη	80,3	8,58	70	94
	15 λεπτά	78,3	11,8	61	95
	30 λεπτά	79,1	11,9	61	96
	45 λεπτά	78,9	10,3	62	91
	60 λεπτά	72,1	21,2	25	86
HR	Κατά την έναρξη	68,6	5,91	60	76
	15 λεπτά	68,0	4,69	61	74
	30 λεπτά	67,3	4,42	62	73
	45 λεπτά	67,4	5,26	61	73
	60 λεπτά	66,6	3,64	62	72
SaO2%	Κατά την έναρξη	97,0	1,73	94	99
	15 λεπτά	96,4	1,51	95	98
	30 λεπτά	96,4	1,51	94	98
	45 λεπτά	96,4	1,99	94	99
	60 λεπτά	96,7	1,38	95	99

Γράφημα 1.9. Μετρήσεις $\text{SaO}_2\%$, SAP/DAP, HR κατά την 1^η συνεδρία σε ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη



Γράφημα 1.10. Μετρήσεις $\text{SaO}_2\%$, SAP/DAP, HR κατά την 1^η συνεδρία σε ασθενείς που έλαβαν placebo



Στη συνέχεια, καταγράφηκαν οι παρενέργειες που εμφάνισαν οι ασθενείς ανάλογα με το διάλυμα έγχυσης. Από τον Πίνακα 1.3 προκύπτει ότι μεταξύ των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη, το 30,8% εμφάνισε υπνηλία, το 7,7% σύγχυση, το 7,7% δυσαρθρία, το 15,4% ξηροστομία και τέλος το 15,4% ένιωσε αστάθεια. Από το σύνολο των ασθενών που πήραν το placeboδιάλυμα, το 14,3% ανέφερε ότι παρουσίασε πονοκέφαλο, το 14,3% ξηροστομία και το ίδιο ποσοστό ασθενών δήλωσε αίσθημα ζέστης.

Πίνακας 1.4. Περιγραφική ανάλυση των παρενεργειών κατά την 1η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

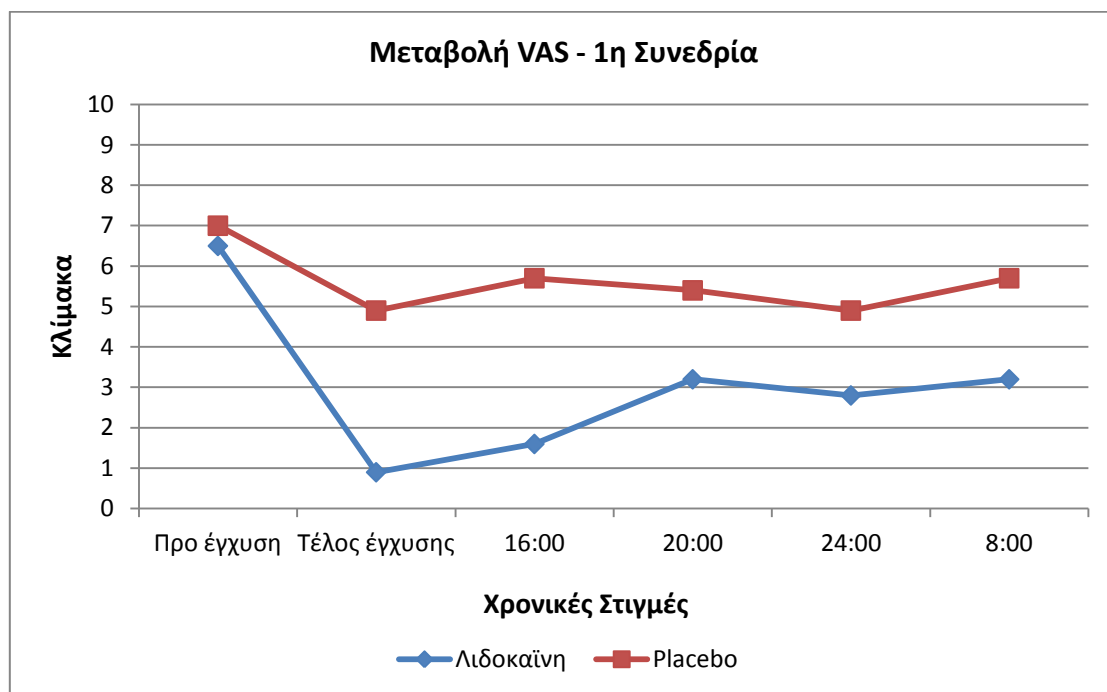
1η Συνεδρία	Έγχυση Ασθενών με n (%)		
Παρενέργειες	Λιδοκαΐνη	Placebo	Σύνολο
Υπνηλία			
Όχι	9 (69,2)	7 (100,0)	16
Ναι	4 (30,8)	0 (0)	4
Σύγχυση			
Όχι	12 (92,3)	7 (100,0)	19
Ναι	1 (7,7)	0 (0)	1
Δυσαρθρία			
Όχι	12 (92,3)	7 (100,0)	19
Ναι	1 (7,7)	0 (0)	1
Διαταραχές Όρασης			
Όχι	13 (100,0)	7 (100,0)	20
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Τρόμος			
Όχι	13 (100,0)	7 (100,0)	20
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Πονοκέφαλος			
Όχι	13 (100,0)	6 (85,7)	19
Ναι	0 (0)	1 (14,3)	1
Ξηροστομία			
Όχι	11 (84,6)	6 (85,7)	17
Ναι	2 (15,4)	1 (14,3)	3
Αίσθημα Ζέστης			
Όχι	13 (100,0)	6 (85,7)	19
Ναι	0 (0)	1 (14,3)	1
Άλλη			
Όχι	11 (84,6)	7 (100,0)	18
Ναι*	2 (15,4)	0 (0)	2

*Αστάθεια

Τέλος, όσο αφορά στην 1η συνεδρία των ασθενών, παρουσιάζεται η μεταβολή της έντασης πόνου (VAS) προ έγχυσης, στο τέλος της έγχυσης καθώς και στις χρονικές στιγμές 16:00, 20:00, 24:00 και 8:00 της επόμενης ημέρας). Από τον Πίνακα 1.4 και το Γράφημα 1.11 προκύπτει ότι η μεταβολή στους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη είναι μεγαλύτερη σε

σχέση με όσους έλαβαν placebo, ειδικά προ και στο τέλος της έγχυσης. Επιπλέον, η ένταση του πόνου διατηρείται σταθερά χαμηλότερα σε όσους έλαβαν λιδοκαΐνη.

Γράφημα 1.11. Οι μεταβολές της έντασης του πόνου βάσει της κλίμακας (VAS) σύμφωνα με το ημερολόγιο πόνου κατά την 1η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.



- Περιγραφή μεταβλητών κατά την 2η Συνεδρία**

Στη 2η συνεδρία έγινε, έπειτα από τυχαιοποίηση, έγχυση με λιδοκαΐνη σε 5 ασθενείς (5%) και έγχυση με placebo σε 15 ασθενείς (75%). Πριν την έγχυση, η μέση τιμή της έντασης του πόνου με την κλίμακα VAS στους ασθενείς που έλαβαν διάλυμα λιδοκαΐνης και placebo ήταν 7 (1,41) και 5,5 (2,13) αντίστοιχα. Στο τέλος της έγχυσης και στις 2 ομάδες ασθενών υπήρχε μείωση της έντασης του πόνου. Η διαφορά πριν και μετά για τους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη ήταν 4,6 μονάδες, ενώ η αντίστοιχη διαφορά για όσους έλαβαν placebo ήταν 2,2 μονάδες.

Ακολουθούν τα περιγραφικά αποτελέσματα αναφορικά με την εκτίμηση της αλλοδυνίας στην πάσχουσα περιοχή. Οι ασθενείς αναφέρουν μεταβολή στη διάμεση αλλοδυνία πριν και μετά την έγχυση λιδοκαΐνης στην περίπτωση που γίνεται πίεση με τη μύτη μολυβιού (από "μέτριο πόνο" σε "καθόλου πόνο"). Η διάμεση εκτίμηση της αλλοδυνίας πριν και μετά την έγχυση, έπειτα από εφαρμογή θερμού 40 κελσίου και

ψυχρού 26 κελσίου παραμένει ίδια ("καθόλου πόνος"). Το ίδιο συμβαίνει και για τους ασθενείς που έλαβαν placebo. Επίσης αναφέρουν μεταβολή στη διάμεση αλλοδυνία πριν και μετά την έγχυση στην περίπτωση που γίνεται πίεση με τη μύτη μολυβιού (από "μέτριο πόνο" σε "καθόλου πόνο"). Η διάμεση εκτίμηση της αλλοδυνίας πριν και μετά την έγχυση, έπειτα από εφαρμογή θερμού 40 κελσίου και ψυχρού 26 κελσίου παραμένει ίδια ("καθόλου πόνος").

Όσο αφορά στην εκτίμηση της υπεραλγησίας στην πάσχουσα περιοχή, οι ασθενείς αναφέρουν μεταβολή στο διάμεσο βαθμό του πόνου πριν και μετά την έγχυση λιδοκαΐνης σε όλες τις περιπτώσεις (τρύπημα με βελόνα 21G, εφαρμογή θερμού 46 κελσίου και εφαρμογή ψυχρού 20 κελσίου). Η διάμεση εκτίμηση της υπεραλγησίας μεταβάλλεται από "μέτριο πόνο" σε "καθόλου πόνο". Αντίθετα, οι ασθενείς που έλαβαν placebo, αναφέρουν μεταβολή στη διάμεση υπεραλγησία πριν και μετά την έγχυση μόνο στην περίπτωση της εφαρμογής ψυχρού 20 κελσίου (από "μέτριο πόνο" σε "καθόλου πόνο"). Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, η διάμεση εκτίμηση παραμένει σταθερή.

Τα παραπάνω περιγραφικά στοιχεία φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 2.1 και απεικονίζονται στα Γραφήματα 2.1, 2.2, 2.3, 2.4.

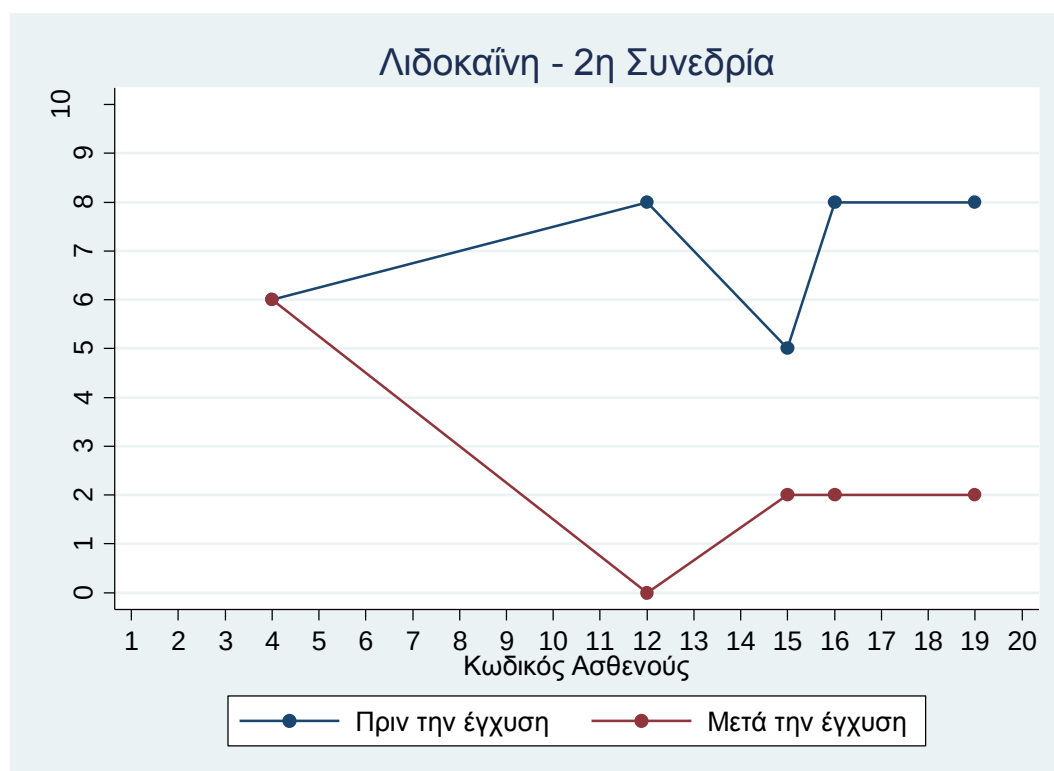
Πίνακας 2.1. Μεταβολές της VAS κατά τη 2η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

2η Συνεδρία				
Ένταση Πόνου (VAS)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη	Μέση τιμή (ΣΑ)	Εύρος	Μέση τιμή (ΣΑ)	Εύρος
(n=5)	7 (1,41)	5 - 8	2,4 (2,19)	0 – 6
Placebo				
(n=15)	5,5 (2,14)	2 - 8	3,3 (2,02)	0 – 6
Αλλοδυνία*				
(Πίεση με μύτη μολυβιού)				
Λιδοκαΐνη	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
(n=5)	2	2 - 3	1	1 – 1
Placebo				
(n=15)	2	1 - 2	1	1 – 2
Αλλοδυνία*				
(Εφαρμογή θερμού 40°C)				
Λιδοκαΐνη	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
(n=5)	1	1 - 2	1	1 – 1
Placebo				
(n=15)	1	1 - 2	1	1 – 1
Αλλοδυνία*				
(Εφαρμογή ψυχρού 26°C)				
Λιδοκαΐνη	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
(n=5)	1	1 - 2	1	1 – 1

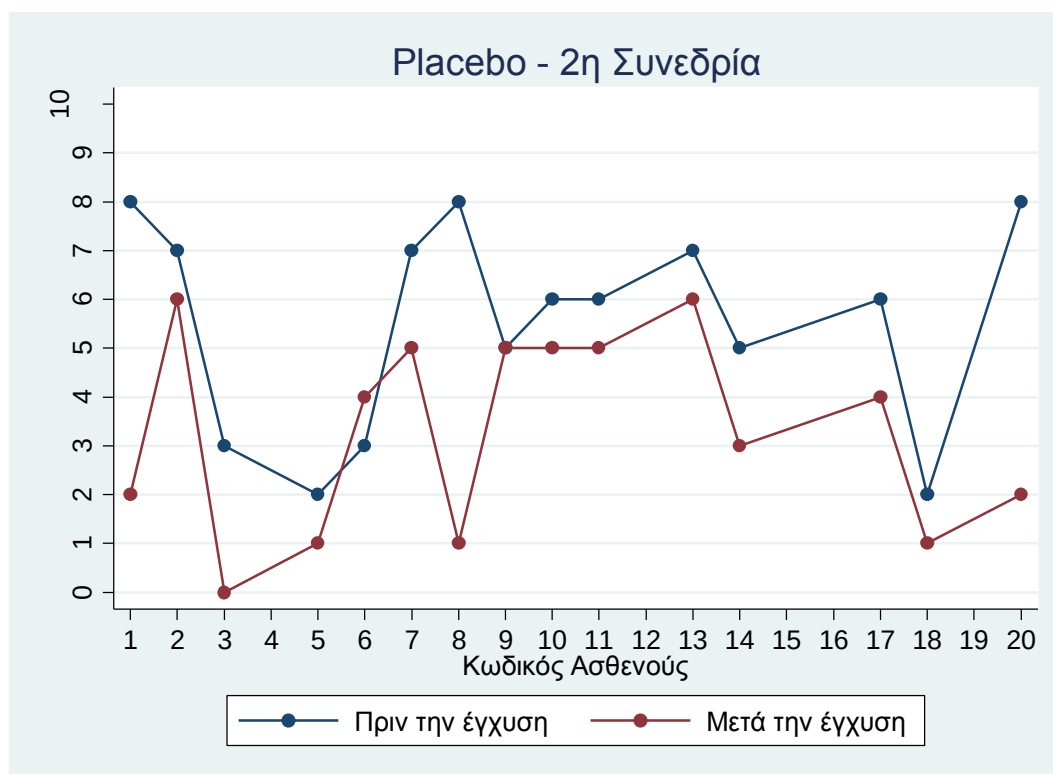
Placebo (n=15)	1	1 - 1	1	1 - 1
Υπεραλγησία* (Τρύπημα με βελόνα 21G)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη (n=5)	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
Placebo (n=15)	2	2 - 2	1	1 - 2
	2	2 - 2	2	1 - 2
Υπεραλγησία* (Εφαρμογή θερμού 46°C)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη (n=5)	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
Placebo (n=15)	2	1 - 3	1	1 - 1
	1	1 - 2	1	1 - 2
Υπεραλγησία* (Εφαρμογή ψυχρού 20°C)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη (n=5)	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
Placebo (n=15)	2	2 - 2	1	1 - 2
	2	1 - 2	1	1 - 1

*1= Καθόλου πόνος, 2= Μέτριος πόνος, 3= Μεγάλος πόνος και 4= Ανυπόφορος πόνος

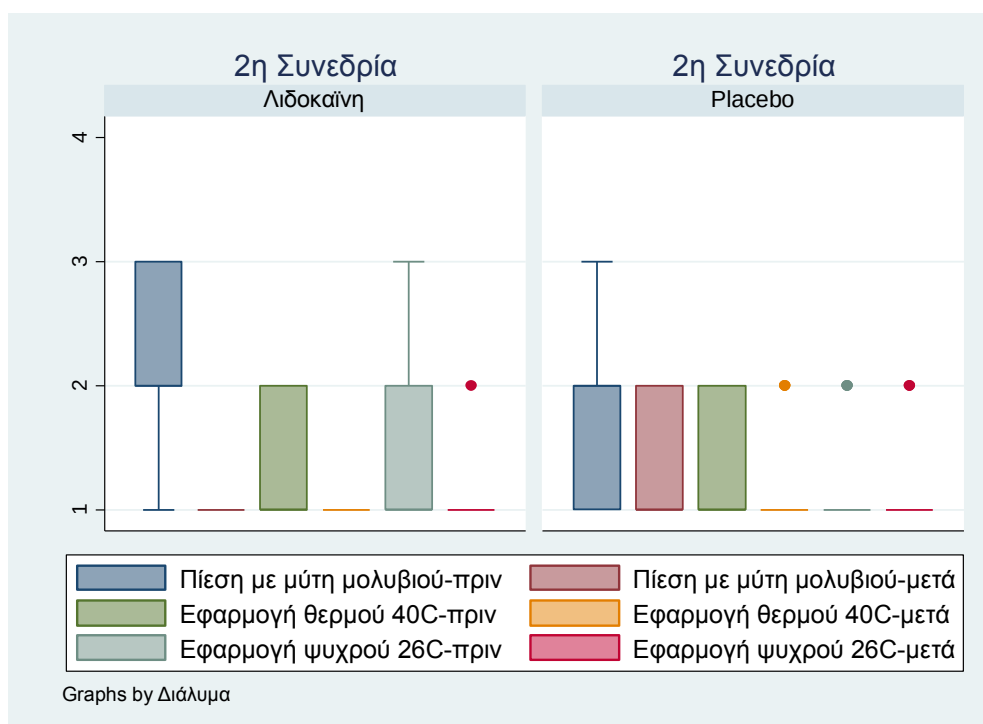
Γράφημα2.1. Μεταβολές της VAS κατά τη 2η συνεδρία, των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη.



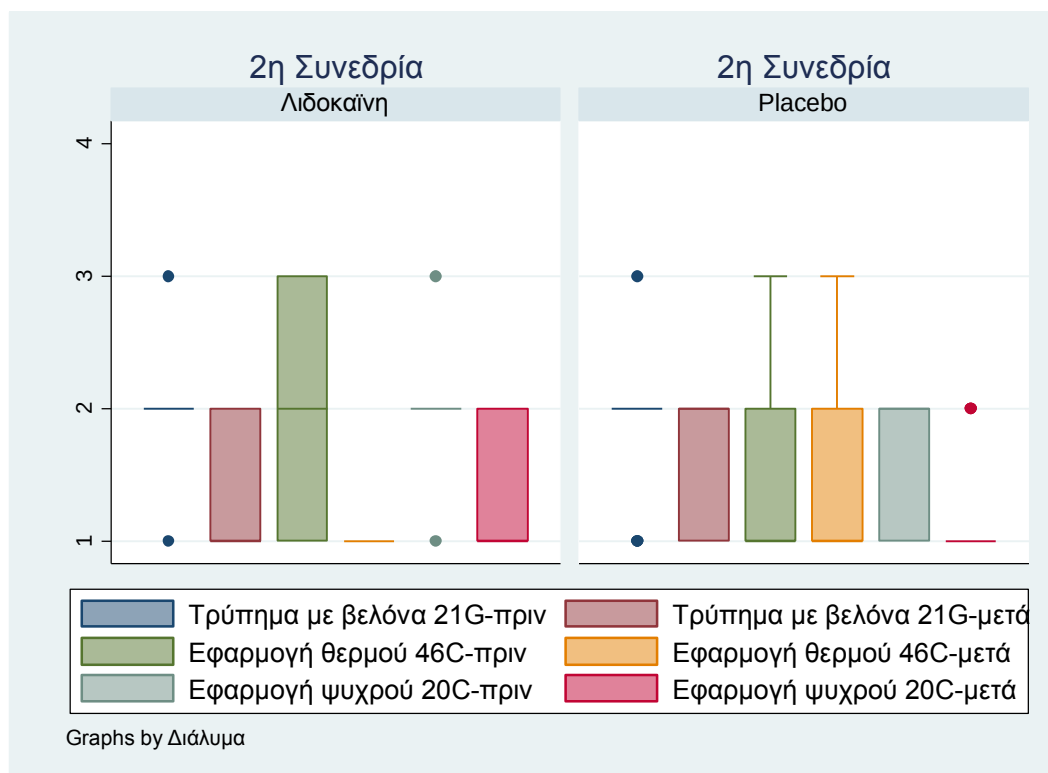
Γράφημα2.. Μεταβολές της VAS κατά τη 2η συνεδρία, των ασθενών που έλαβαν Placebo.



2.3. Μεταβολές της αλλοδυνίας(μηχανική, σε θερμό και ψυχρό) και για τα δύο διαλύματα (λιδοκαΐνης-placebo)



2.4. Μεταβολές της υπεραλγησίας(σε τσίμπημα με βελόνα,σε καυτό και παγωμένο) και για τα δύο διαλύματα (λιδοκαΐνης-placebo)



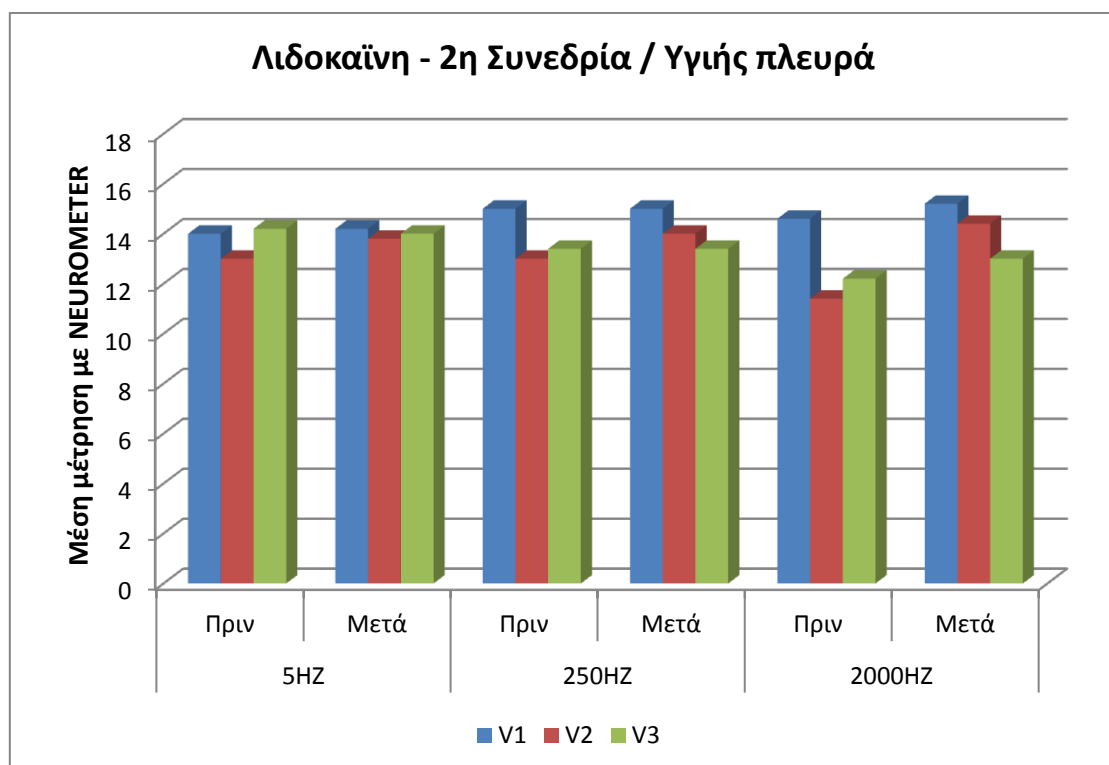
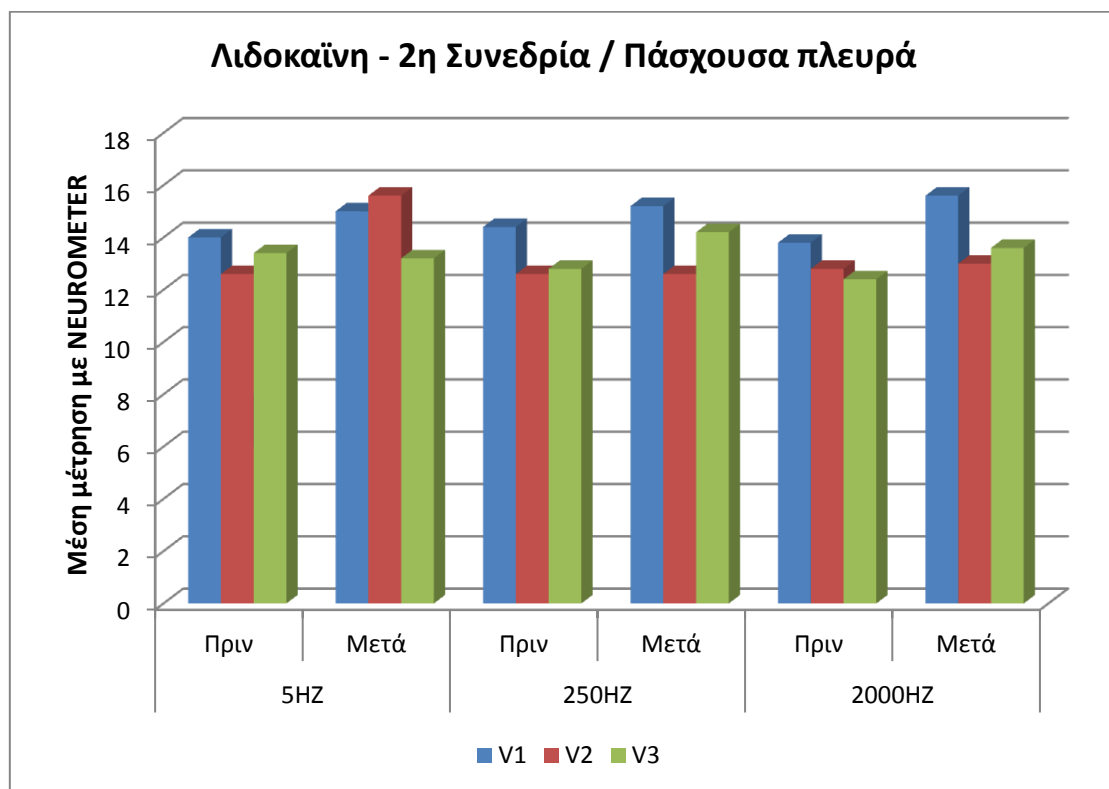
Στη συνέχεια, περιγράφονται τα αποτελέσματα που αφορούν στην καταγραφή του ουδού του πόνου με το Neurometer. Τα περιγραφικά στοιχεία των μετρήσεων φαίνονται αναλυτικά και για τις 2 ομάδες ασθενών, τόσο στην πάσχουσα, όσο και στην υγιή πλευρά. Όσο αφορά στην πάσχουσα πλευρά για τους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη, αλλά και για όσους έλαβαν placebo η μέση τιμή είναι άνω της τιμής 12 και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι άνω των φυσιολογικών μετρήσεων (>13) στα 5HZ, 250 HZ και 2000 HZ. Αναφορικά με την υγιή πλευρά για τους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη η μέση τιμή είναι άνω των φυσιολογικών μετρήσεων (>13) στα 5HZ και 250 HZ, ενώ στα 2000 HZ είναι άνω τις τιμής 11. Για όσους έλαβαν placebo είναι άνω του φυσιολογικού ορίου (τιμή 13). Τα παραπάνω περιγραφικά στοιχεία φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 2.2 και απεικονίζονται στα Γραφήματα 2.5, 2.6, 2.7, 2.8.

Πίνακας 2.2. Περιγραφική ανάλυση των μετρήσεων Neurometer κατά την 2η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

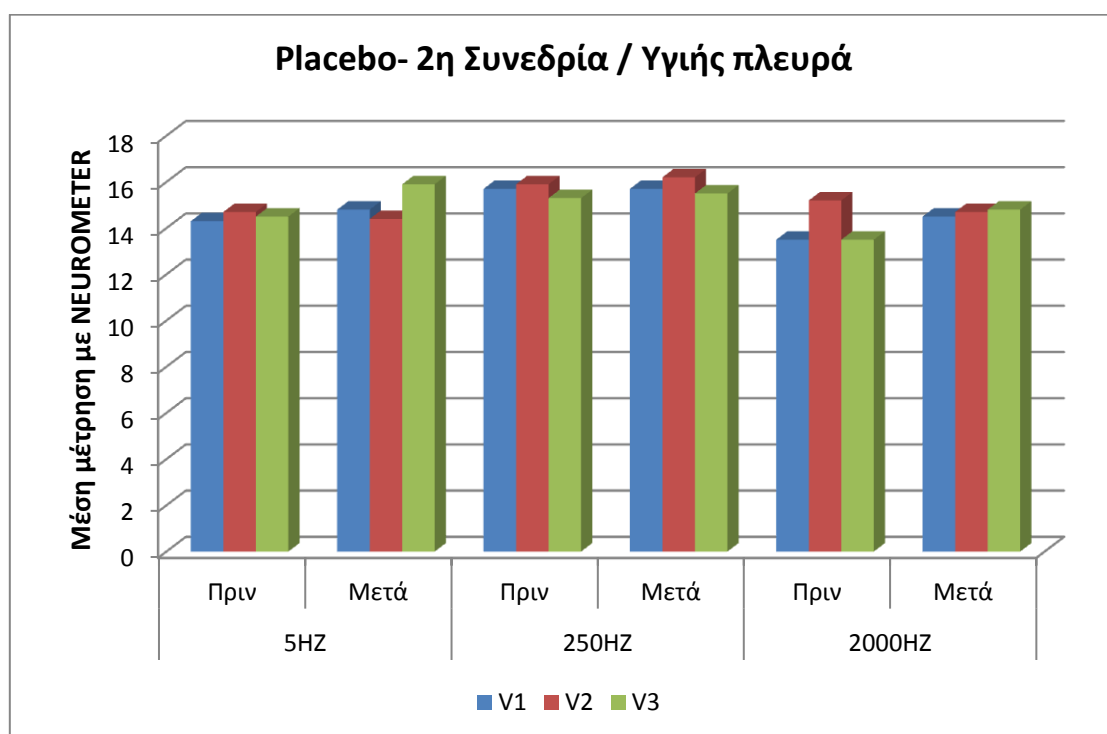
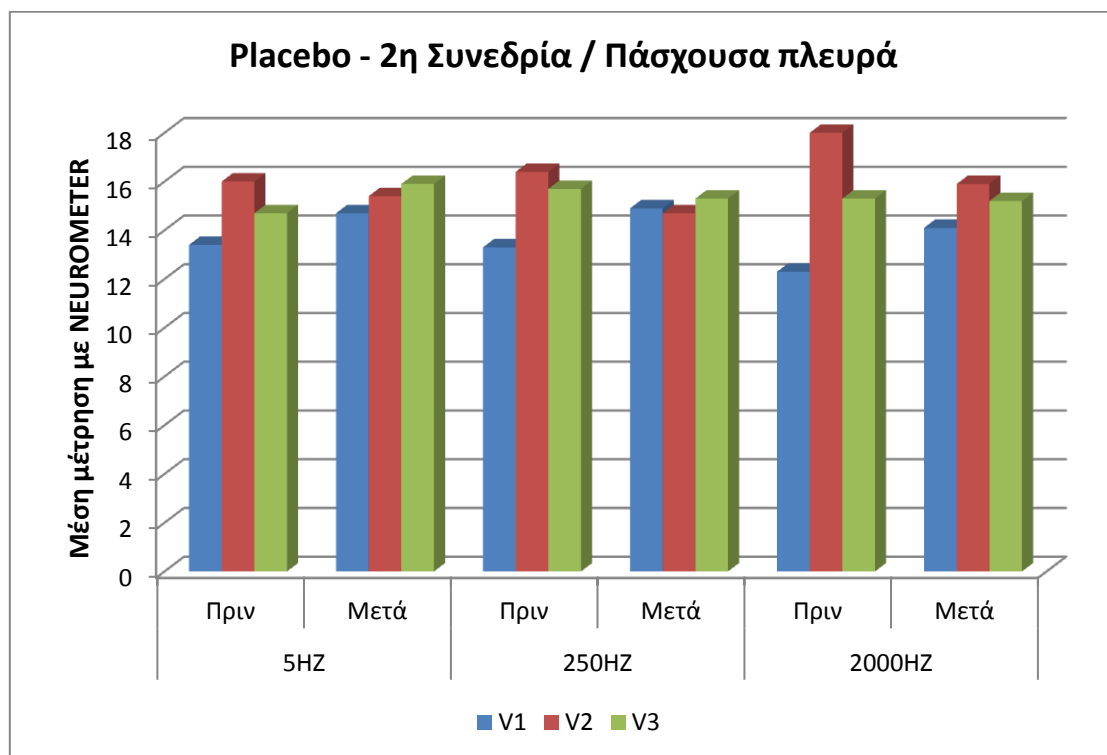
2η Συνεδρία - Πάσχουσα Πλευρά						
Λιδοκαΐνη (n=5)			Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
5HZ	1ου κλάδου	Πριν	14,0	3,08	10	17
		Μετά	15,0	3,39	11	19
	2ου κλάδου	Πριν	12,6	5,13	7	19
		Μετά	15,6	3,97	10	19
	3ου κλάδου	Πριν	13,4	5,50	6	18
		Μετά	13,2	3,35	8	16
Placebo (n=15)						
5HZ	1ου κλάδου	Πριν	13,4	5,03	7	21
		Μετά	14,7	5,01	7	22
	2ου κλάδου	Πριν	16,0	3,85	8	20
		Μετά	15,4	4,15	9	21
	3ου κλάδου	Πριν	14,7	4,18	7	21
		Μετά	15,9	4,28	7	22
Λιδοκαΐνη (n=5)						
250HZ	1ου κλάδου	Πριν	14,4	3,05	10	18
		Μετά	15,2	4,32	10	21
	2ου κλάδου	Πριν	12,6	5,08	7	18
		Μετά	12,6	4,93	8	20
	3ου κλάδου	Πριν	12,8	5,22	6	18
		Μετά	14,2	3,70	10	19
Placebo (n=15)						
250HZ	1ου κλάδου	Πριν	13,3	4,50	6	19
		Μετά	14,9	4,49	6	20
	2ου κλάδου	Πριν	16,4	2,92	11	20
		Μετά	14,5	4,22	9	21
	3ου κλάδου	Πριν	15,7	3,39	11	22
		Μετά	15,7	3,97	10	21
Λιδοκαΐνη (n=5)						
2000HZ	1ου κλάδου	Πριν	13,8	3,42	11	18
		Μετά	15,6	5,03	11	22
	2ου κλάδου	Πριν	12,8	2,05	11	15
		Μετά	13,0	4,85	8	21
	3ου κλάδου	Πριν	12,4	4,67	7	19
		Μετά	13,6	4,67	9	21
Placebo (n=15)						
2000HZ	1ου κλάδου	Πριν	12,3	4,45	5	21
		Μετά	14,1	4,57	5	21
	2ου κλάδου	Πριν	18,0	10,6	12	20
		Μετά	15,9	3,71	12	22
	3ου κλάδου	Πριν	15,3	4,00	9	22
		Μετά	15,2	3,55	11	23

2η Συνεδρία - Υγιής Πλευρά						
Λιδοκαΐνη (n=5)			Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
5HZ	1ου κλάδου	Πριν	14,0	3,94	10	20
		Μετά	14,2	4,21	9	19
	2ου κλάδου	Πριν	13,0	2,92	11	18
		Μετά	13,8	3,63	11	20
	3ου κλάδου	Πριν	14,2	3,90	10	20
		Μετά	14,0	4,53	11	22
Placebo (n=15)						
5HZ	1ου κλάδου	Πριν	14,3	4,19	7	19
		Μετά	14,8	4,21	7	19
	2ου κλάδου	Πριν	14,7	4,40	7	20
		Μετά	14,4	4,50	7	19
	3ου κλάδου	Πριν	14,5	4,90	8	23
		Μετά	15,9	4,12	8	22
Λιδοκαΐνη (n=5)						
250HZ	1ου κλάδου	Πριν	15,0	4,30	9	19
		Μετά	15,0	6,48	10	25
	2ου κλάδου	Πριν	13,0	3,81	9	19
		Μετά	14,0	4,85	10	22
	3ου κλάδου	Πριν	13,4	3,05	11	18
		Μετά	13,4	4,77	8	21
Placebo (n=15)						
250HZ	1ου κλάδου	Πριν	15,7	3,56	8	19
		Μετά	15,7	4,40	7	21
	2ου κλάδου	Πριν	15,9	3,72	10	21
		Μετά	16,2	3,44	10	22
	3ου κλάδου	Πριν	15,3	3,96	10	21
		Μετά	15,5	4,02	10	22
Λιδοκαΐνη (n=5)						
2000HZ	1ου κλάδου	Πριν	14,6	3,91	11	21
		Μετά	15,2	5,50	12	25
	2ου κλάδου	Πριν	11,4	0,89	10	12
		Μετά	14,4	5,41	11	24
	3ου κλάδου	Πριν	12,2	4,87	7	20
		Μετά	13,0	2,55	11	17
Placebo (n=15)						
2000HZ	1ου κλάδου	Πριν	13,5	3,04	8	18
		Μετά	14,5	3,74	8	22
	2ου κλάδου	Πριν	15,3	3,56	9	22
		Μετά	14,7	3,45	8	21
	3ου κλάδου	Πριν	13,5	4,72	7	23
		Μετά	14,8	3,71	9	23

Γραφήματα 2.5-2.6. Μετρήσεις του Neurometer κατά την 2η συνεδρία, στους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη στην πάσχουσα και υγιή πλευρά αντίστοιχα



Γραφήματα 2.7-2.8. Μετρήσεις τουNeurometer κατά την 2η συνεδρία, στους ασθενείς που έλαβανplacebo στην πάσχουσα και υγιή πλευρά αντίστοιχα



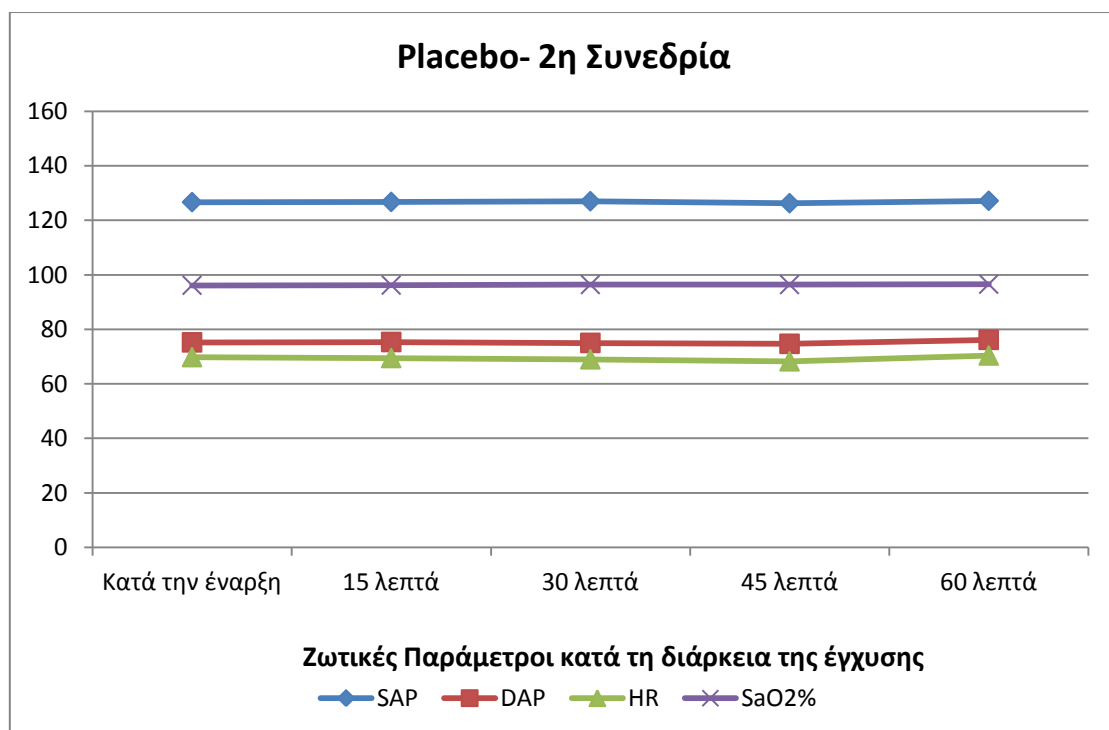
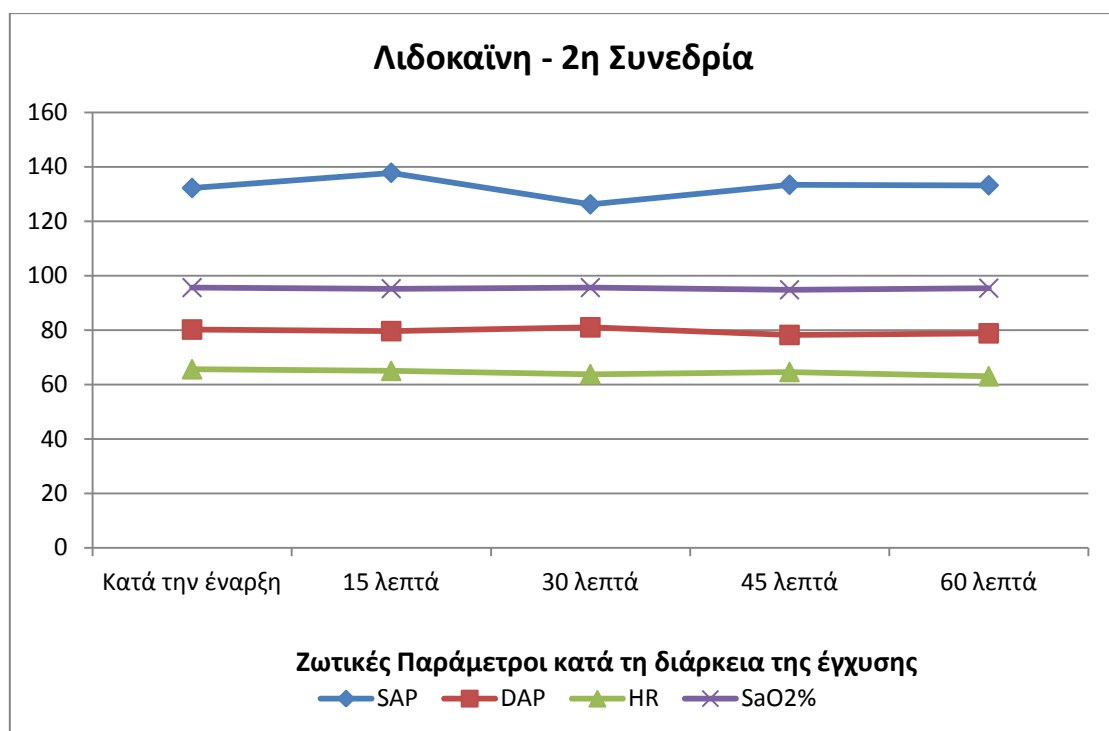
Ακολουθεί η περιγραφή των ζωτικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της έγχυσης και συγκεκριμένα της αρτηριακής πίεσης, συστολικής (SAP) και διαστολικής (DAP), των καρδιακών παλμών (HR) και του κορεσμού σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος (SaO₂%). Γενικά, δεν φαίνεται να υπάρχει μεταβολή στις ζωτικές παραμέτρους, τόσο για τους ασθενείς που έλαβαν ή όχι λιδοκαΐνη. Τα περιγραφικά στοιχεία φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 2.3 και απεικονίζονται στο Σχήμα 2.3.

Πίνακας 2.3. Περιγραφική ανάλυση των ζωτικών παραμέτρων κατά την 2η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

2η Συνεδρία					
Λιδοκαΐνη (n=5)					
		Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
SAP	Κατά την έναρξη	132,2	11,30	114	141
	15 λεπτά	137,8	23,17	113	176
	30 λεπτά	126,2	15,04	103	142
	45 λεπτά	133,4	14,12	120	151
	60 λεπτά	133,2	10,33	121	146
DAP	Κατά την έναρξη	80,2	9,09	69	94
	15 λεπτά	79,6	9,32	71	95
	30 λεπτά	81	11,83	68	96
	45 λεπτά	78,2	8,11	70	91
	60 λεπτά	78,8	4,60	74	86
HR	Κατά την έναρξη	65,6	5,90	60	74
	15 λεπτά	65	5,70	58	71
	30 λεπτά	63,8	7,26	55	73
	45 λεπτά	64,6	5,94	58	72
	60 λεπτά	63	6,44	56	71
SaO₂%	Κατά την έναρξη	95,6	2,07	94	99
	15 λεπτά	95,2	1,64	94	98
	30 λεπτά	95,6	1,95	94	99
	45 λεπτά	94,8	2,17	92	98
	60 λεπτά	95,4	2,19	92	98
Placebo (n=15)					
		Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
SAP	Κατά την έναρξη	126,7	16,59	105	163

	15 λεπτά	126,7	17,01	100	150
	30 λεπτά	127,0	14,05	100	152
	45 λεπτά	126,3	14,49	102	159
	60 λεπτά	127,1	16,73	101	152
DAP	Κατά την έναρξη	75,2	8,06	65	93
	15 λεπτά	75,3	9,68	61	93
	30 λεπτά	75,0	8,60	61	92
	45 λεπτά	74,7	6,91	64	94
	60 λεπτά	76,1	8,18	60	92
HR	Κατά την έναρξη	69,8	10,43	62	100
	15 λεπτά	69,5	11,60	59	103
	30 λεπτά	69,0	11,24	57	99
	45 λεπτά	68,3	9,99	60	100
	60 λεπτά	70,4	12,89	60	102
SaO2%	Κατά την έναρξη	96,1	2,20	90	99
	15 λεπτά	96,2	2,14	90	99
	30 λεπτά	96,4	2,47	89	99
	45 λεπτά	96,4	2,47	90	99
	60 λεπτά	96,5	2,47	90	99

Γραφήματα 2.9, 2.10. Μεταβολές των ζωτικών παραμέτρων κατά την 2η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος



Στη συνέχεια, καταγράφονται οι παρενέργειες που εμφάνισαν οι ασθενείς ανάλογα με το διάλυμα έγχυσης. Από τον Πίνακα 2.4 προκύπτει ότι μεταξύ των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη, το 40% εμφάνισε υπνηλία, το 20% πονοκέφαλο και το 20% ξηροστομία. Από το σύνολο των ασθενών που πήραν το placeboδιάλυμα, το 6,7% ανέφερε ότι είχε υπνηλία και το 6,7% ξηροστομία. Κανένας ασθενής δεν ανέφερε οποιαδήποτε άλλη παρενέργεια.

Πίνακας 2.4. Περιγραφική ανάλυση των παρενεργειών κατά την 2η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

2η Συνεδρία	Έγχυση Ασθενών με n (%)		
Παρενέργειες	Λιδοκαΐνη	Placebo	Σύνολο
Υπνηλία			
Όχι	3 (60,0)	14 (93,3)	17
Ναι	2 (40,0)	1 (6,7)	3
Σύγχυση			
Όχι	5 (100,0)	15 (100,0)	20
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Δυσαρθρία			
Όχι	5 (100,0)	15 (100,0)	20
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Διαταραχές Όρασης			
Όχι	5 (100,0)	15 (100,0)	20
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Τρόμος			
Όχι	5 (100,0)	15 (100,0)	20
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Πονοκέφαλος			
Όχι	4 (80,0)	15 (100,0)	19
Ναι	1 (20,0)	0 (0)	1
Ξηροστομία			
Όχι	4 (80,0)	14 (93,3)	18
Ναι	1 (20,0)	1 (6,7)	2
Αίσθημα Ζέστης			
Όχι	5 (100,0)	15 (100,0)	20
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Άλλη			
Όχι	5 (100,0)	15 (100,0)	20
Ναι	0 (0)	0 (0)	0

Τέλος, όσο αφορά στη 2η συνεδρία των ασθενών, παρουσιάζεται η μεταβολή της έντασης πόνου (VAS) προ έγχυσης, στο τέλος της έγχυσης καθώς και στις χρονικές στιγμές 16:00, 20:00, 24:00 και 8:00 της επόμενης ημέρας. Από τον Πίνακα 2.5 και Γράφημα 2.9 προκύπτει ότι η μεταβολή στους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη είναι μεγαλύτερη σε σχέση με όσους έλαβαν placebo. Οι ασθενείς που πήραν λιδοκαΐνη προ της έγχυσης δηλώνουν μεγαλύτερη

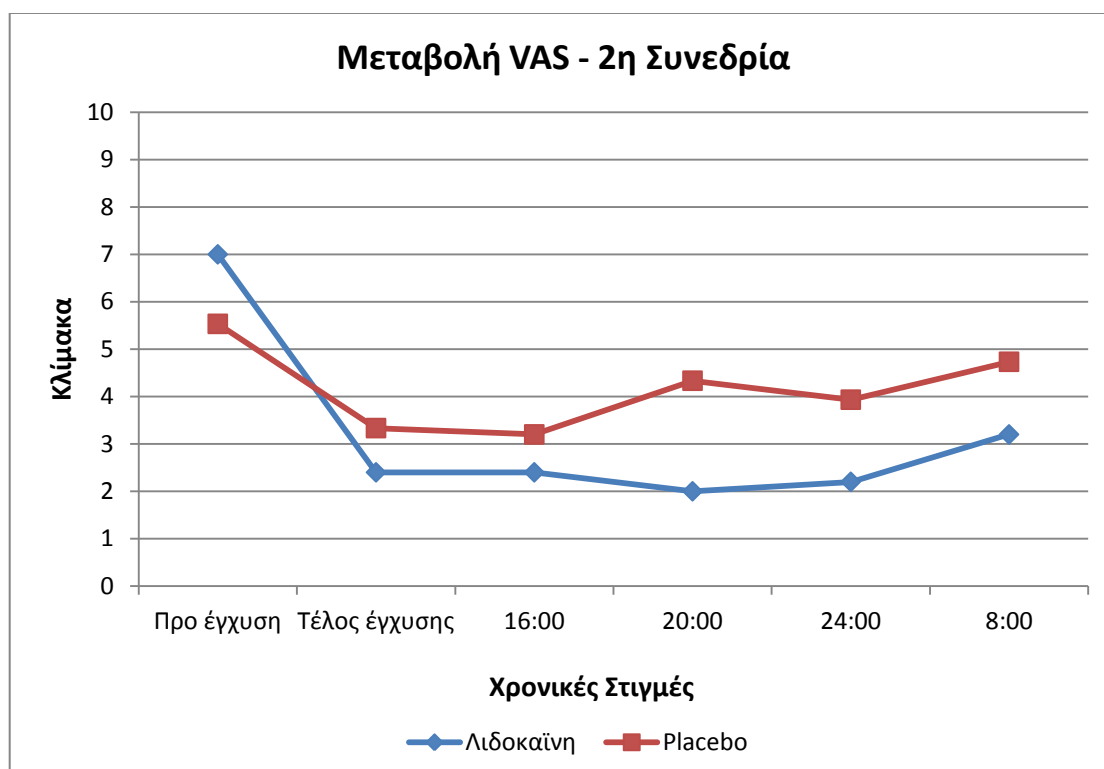
ένταση πόνου στην κλίμακα VAS, σε σχέση με τους ασθενείς που πήραν placebo. Παρόλο το γεγονός αυτό, στη συνέχεια στο ημερολόγιο πόνου δηλώνουν μειωμένη ένταση πόνου στις επόμενες χρονικές στιγμές σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo.

Πίνακας 2.5. Περιγραφική ανάλυση της έντασης του πόνου στην κλίμακα (VAS) σύμφωνα με το ημερολόγιο πόνου κατά την 2η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

Λιδοκαΐνη (n=5)	Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
Προ έγχυσης	7,0	1,41	5	8
Στο τέλος έγχυσης	2,4	2,19	0	6
16:00	2,4	1,52	0	4
20:00	2,0	0,00	2	2
24:00	2,2	1,30	0	3
8:00	3,2	1,48	1	5

Placebo (n=15)				
Προ έγχυσης	5,5	2,13	2	8
Στο τέλος έγχυσης	3,3	2,02	0	6
16:00	3,2	2,48	0	7
20:00	4,3	2,26	1	7
24:00	3,9	1,49	2	7
8:00	4,7	2,49	1	8

Γράφημα 2.11. Μεταβολές της έντασης του πόνου στην κλίμακα (VAS) σύμφωνα με το ημερολόγιο πόνου κατά την 2η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.



- **Περιγραφή μεταβλητών κατά την 3η Συνεδρία**

Στην 3η συνεδρία έγινε, έπειτα απότυχαιοποίηση, έγχυση με λιδοκαΐνη σε 11 ασθενείς (55%) και έγχυση με placebo σε 9 ασθενείς (45%). Πριν την έγχυση, η μέση τιμή της έντασης του πόνου με την κλίμακα VAS στους ασθενείς που έλαβαν διάλυμα λιδοκαΐνης και placebo ήταν 5,8 (1,66) και 5,0 (1,73) αντίστοιχα. Στο τέλος της έγχυσης και στις 2 ομάδες ασθενών υπήρχε μείωση της έντασης του πόνου. Η διαφορά πριν και μετά για τους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη ήταν 4,1 μονάδες, ενώ η αντίστοιχη διαφορά για όσους έλαβαν placebo ήταν 1,9 μονάδες.

Ακολουθούν τα περιγραφικά αποτελέσματα αναφορικά με την εκτίμηση της αλλοδυνίας στην πάσχουσα περιοχή. Οι ασθενείς αναφέρουν μεταβολή στη διάμεση αλλοδυνία πριν και μετά την έγχυση λιδοκαΐνης στην περίπτωση που γίνεται πίεση με τη μύτη μολυβιού και έπειτα από εφαρμογή θερμού 40 κελσίου (από "μέτριο πόνο" σε "καθόλου πόνο"). Η διάμεση εκτίμηση της αλλοδυνίας πριν και μετά την έγχυση, έπειτα από εφαρμογή ψυχρού 26 κελσίου παραμένει ίδια ("καθόλου πόνος"). Αναφορικά με την διάμεση αλλοδυνία πριν και μετά την έγχυση placebo διαλύματος οι ασθενείς δηλώνουν μείωση στην περίπτωση που γίνεται πίεση με τη μύτη μολυβιού (από "μέτριο πόνο" σε "καθόλου πόνο"). Η διάμεση εκτίμηση της αλλοδυνίας πριν και μετά την έγχυση, έπειτα από εφαρμογή θερμού 40 κελσίου και ψυχρού 26 κελσίου παραμένει ίδια ("καθόλου πόνος").

Όσο αφορά στην εκτίμηση της υπεραλγησίας στην πάσχουσα περιοχή, οι ασθενείς αναφέρουν μεταβολή στο διάμεσο βαθμό του πόνου πριν και μετά την έγχυση λιδοκαΐνης σε όλες τις περιπτώσεις (τρύπημα με βελόνα 21G, εφαρμογή θερμού 46 κελσίου και εφαρμογή ψυχρού 20 κελσίου). Η διάμεση εκτίμηση της υπεραλγησίας μεταβάλλεται από "μέτριο πόνο" σε "καθόλου πόνο". Αντίθετα, οι ασθενείς που έλαβαν placebo, αναφέρουν μεταβολή στη διάμεση υπεραλγησία πριν και μετά την έγχυση μόνο στην περίπτωση του τρυπήματος με βελόνα 21G (από "μέτριο πόνο" σε "καθόλου πόνο"). Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, η διάμεση εκτίμηση παραμένει σταθερή.

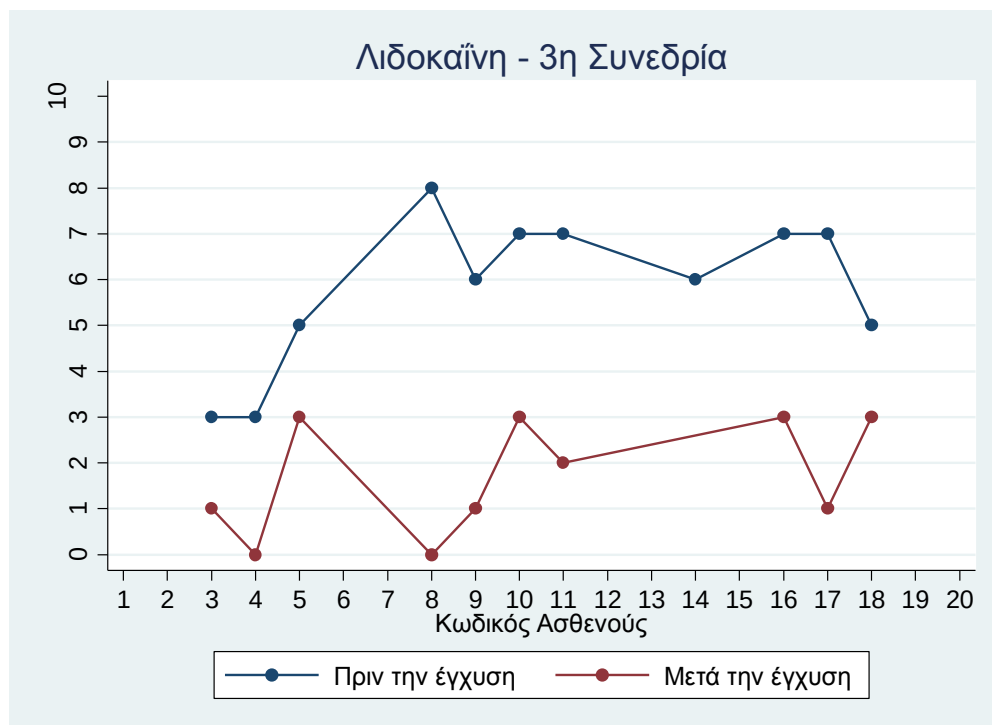
Τα παραπάνω περιγραφικά στοιχεία φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 3.1 και απεικονίζονται στα Γραφήματα 3.1, 3.2, 3.3, 3.4.

Πίνακας 3.1. Περιγραφική ανάλυση των μεταβλητών κατά την 3η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

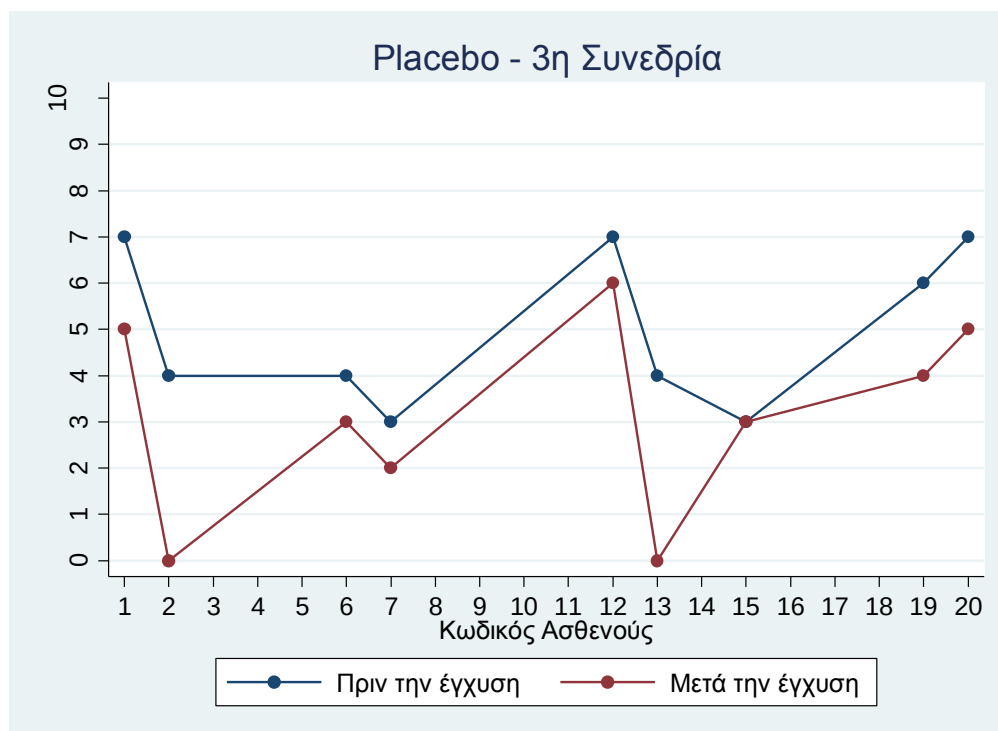
3η Συνεδρία				
Ένταση Πόνου (VAS)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη	Μέση τιμή (ΣΑ)	Εύρος	Μέση τιμή (ΣΑ)	Εύρος
(n=11)	5,8 (1,66)	3 - 8	1,7 (1,25)	0 – 3
Placebo				
(n=9)	5,0 (1,73)	3 - 7	3,1 (2,15)	0 – 6
Αλλοδυνία*				
(Πίεση με μύτη μολυβιού)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
(n=11)	2	2 - 2	1	1 – 1
Placebo				
(n=9)	2	2 - 2	1	1 – 1
Αλλοδυνία*				
(Εφαρμογή θερμού 40°C)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
(n=11)	2	1 - 2	1	1 – 1
Placebo				
(n=9)	1	1 - 1	1	1 – 1
Αλλοδυνία*				
(Εφαρμογή ψυχρού 26°C)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
(n=11)	1	1 - 2	1	1 – 1
Placebo				
(n=9)	1	1 - 1	1	1 – 1
Υπεραλγησία*				
(Τρύπημα με βελόνα 21G)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
(n=11)	2	1 - 3	1	1 – 1
Placebo				
(n=9)	2	2 - 2	1	1 – 2
Υπεραλγησία*				
(Εφαρμογή θερμού 46°C)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
(n=11)	2	1 - 2	1	1 – 1
Placebo				
(n=9)	1	1 - 1	1	1 – 1
Υπεραλγησία*				
(Εφαρμογή ψυχρού 20°C)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
(n=11)	2	1 - 2	1	1 – 1
Placebo				
(n=9)	1	1 - 2	1	1 – 1

*1= Καθόλου πόνος, 2= Μέτριος πόνος, 3= Μεγάλος πόνος και 4= Ανυπόφορος πόνος

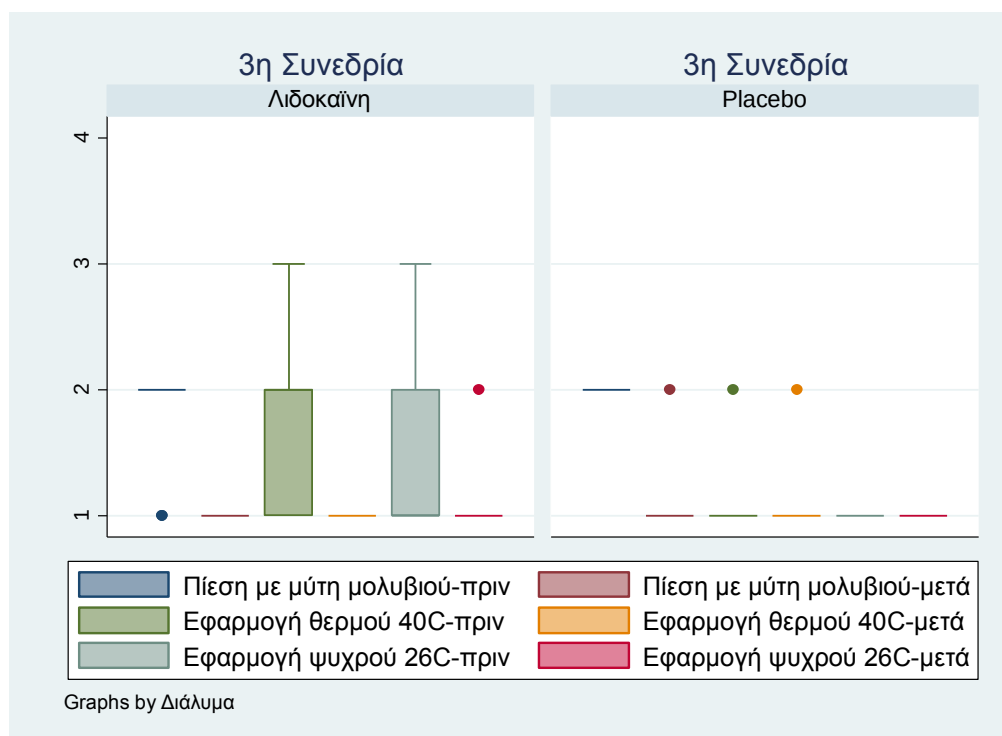
Γράφημα3.1. Μεταβολές της VAS κατά την3η συνεδρία, των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη.



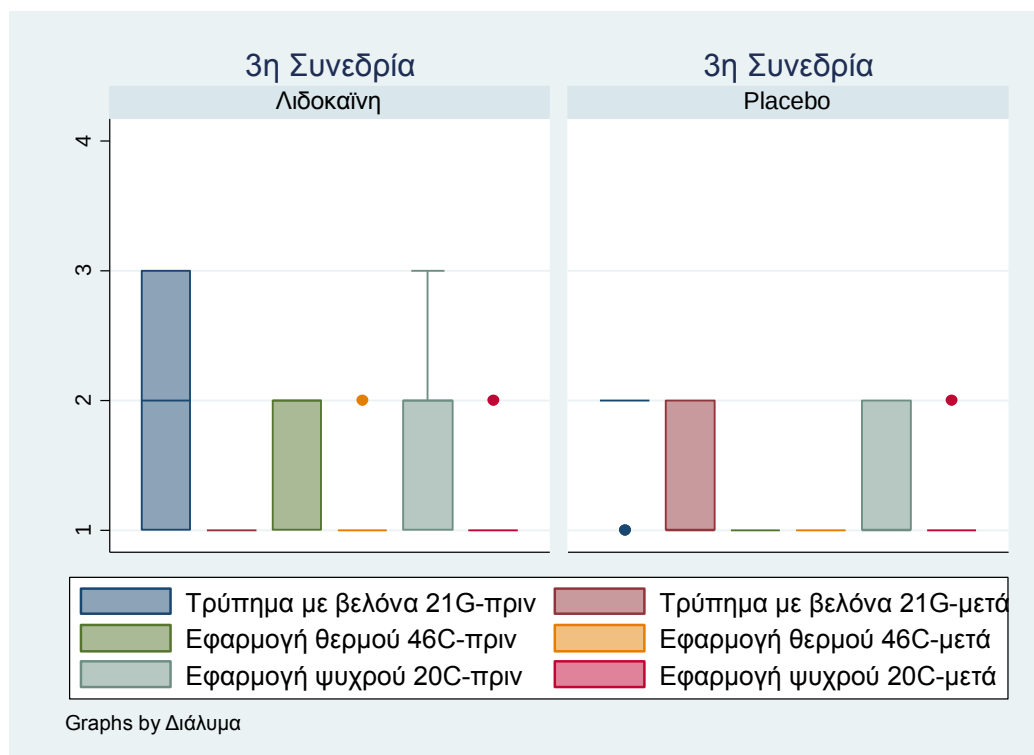
Γράφημα3.2. Μεταβολές της VAS κατά την3η συνεδρία, των ασθενών που έλαβαν placebo.



Γράφημα 3.3. Μεταβολές της αλλοδυνίας(μηχανική, σε θερμό και ψυχρό) και για τα δύο διαλύματα (λιδοκαΐνης-placebo)



Γράφημα 3.4. Μεταβολές της υπεραλγησίας(σε τσίμπημα με βελόνα,σε καυτό και παγωμένο) και για τα δύο διαλύματα (λιδοκαΐνης-placebo)



Στη συνέχεια, περιγράφονται τα αποτελέσματα που αφορούν στην καταγραφή του ουδού του πόνου με το Neurometer. Τα περιγραφικά στοιχεία των μετρήσεων φαίνονται αναλυτικά και για τις 2 ομάδες ασθενών, τόσο στην πάσχουσα, όσο και στην υγιή πλευρά. Όσο αφορά στην πάσχουσα πλευρά για τους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη, αλλά και για όσους έλαβαν placebo η μέση τιμή είναι άνω της τιμής 12 και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι άνω των φυσιολογικών μετρήσεων (>13) στα 5HZ, 250 HZ και 2000 HZ. Αναφορικά με την υγιή πλευρά για τους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη η μέση τιμή είναι άνω των φυσιολογικών μετρήσεων (>13) στα 5HZ, 250 HZ και στα 2000 HZ. Αντίθετα, για όσους έλαβαν placebo η μέση τιμή στις περισσότερες περιπτώσεις είναι εντός των φυσιολογικών τιμών. Τα παραπάνω περιγραφικά στοιχεία φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 3.2 και απεικονίζονται στο Σχήμα 3.2.

Πίνακας 3.2. Περιγραφική ανάλυση των μετρήσεων Neurometer κατά την 3η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

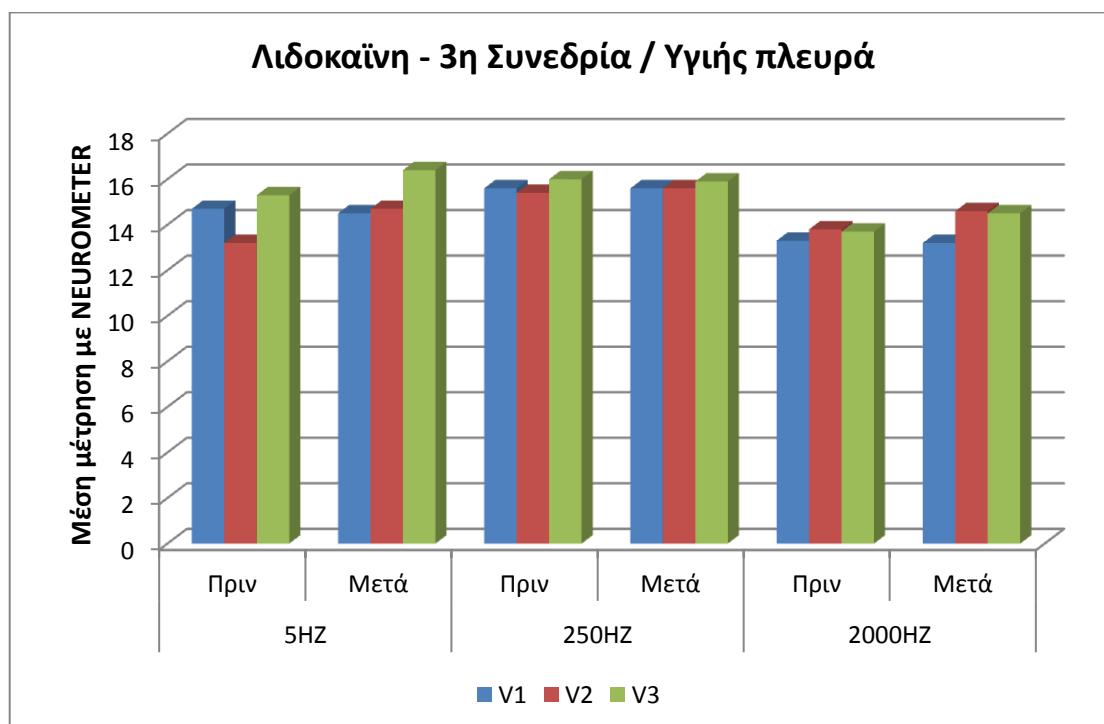
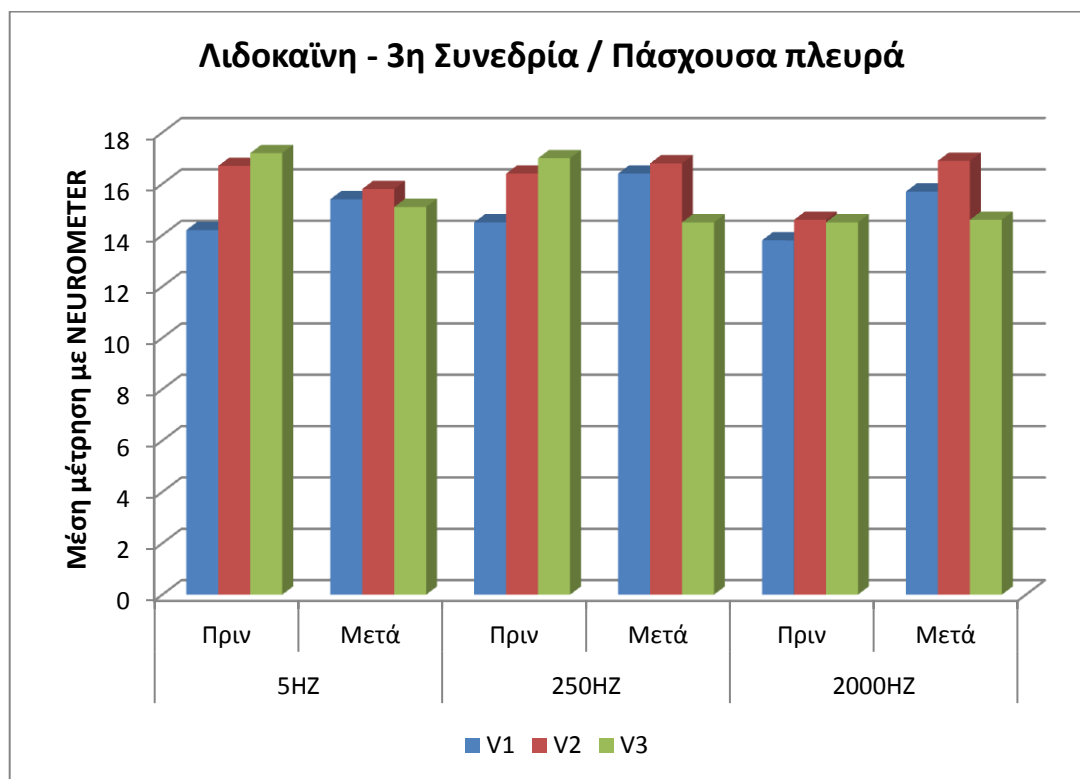
3η Συνεδρία - Πάσχουσα Πλευρά						
Λιδοκαΐνη (n=11)			Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
5HZ	1ου κλάδου	Πριν	14,2	3,82	7	18
		Μετά	15,4	3,80	9	23
	2ου κλάδου	Πριν	16,7	4,00	9	23
		Μετά	15,8	3,97	10	22
	3ου κλάδου	Πριν	17,2	3,40	8	21
		Μετά	15,1	4,72	7	23
Placebo (n=9)						
5HZ	1ου κλάδου	Πριν	12,3	5,85	2	21
		Μετά	12,3	4,33	5	17
	2ου κλάδου	Πριν	14,6	3,75	9	19
		Μετά	12,9	4,72	6	18
	3ου κλάδου	Πριν	13,0	4,85	7	19
		Μετά	13,4	4,33	6	18
Λιδοκαΐνη (n=11)						
250HZ	1ου κλάδου	Πριν	14,5	5,15	7	23
		Μετά	16,4	4,48	10	23
	2ου κλάδου	Πριν	16,4	4,39	9	22
		Μετά	16,8	4,26	10	22
	3ου κλάδου	Πριν	17,0	3,63	10	21
		Μετά	14,5	4,37	9	23
Placebo (n=9)						
250HZ	1ου κλάδου	Πριν	14,7	2,40	11	18
		Μετά	14,4	4,48	6	19
	2ου κλάδου	Πριν	16,0	3,84	10	21
		Μετά	12,1	5,78	6	20

	3ου κλάδου	Πριν	13,8	4,87	8	20
		Μετά	12,8	4,35	6	19
Λιδοκαΐνη (n=11)						
2000HZ	1ου κλάδου	Πριν	13,8	5,10	7	25
		Μετά	15,7	4,58	9	25
	2ου κλάδου	Πριν	14,6	4,54	10	25
		Μετά	16,9	4,74	12	25
	3ου κλάδου	Πριν	14,5	4,50	8	22
		Μετά	14,6	5,01	9	25
Placebo (n=9)						
2000HZ	1ου κλάδου	Πριν	15,1	5,51	10	22
		Μετά	15,0	6,69	8	24
	2ου κλάδου	Πριν	15,4	5,10	9	22
		Μετά	12,7	5,00	7	19
	3ου κλάδου	Πριν	14,2	4,89	7	20
		Μετά	13,7	4,77	6	21

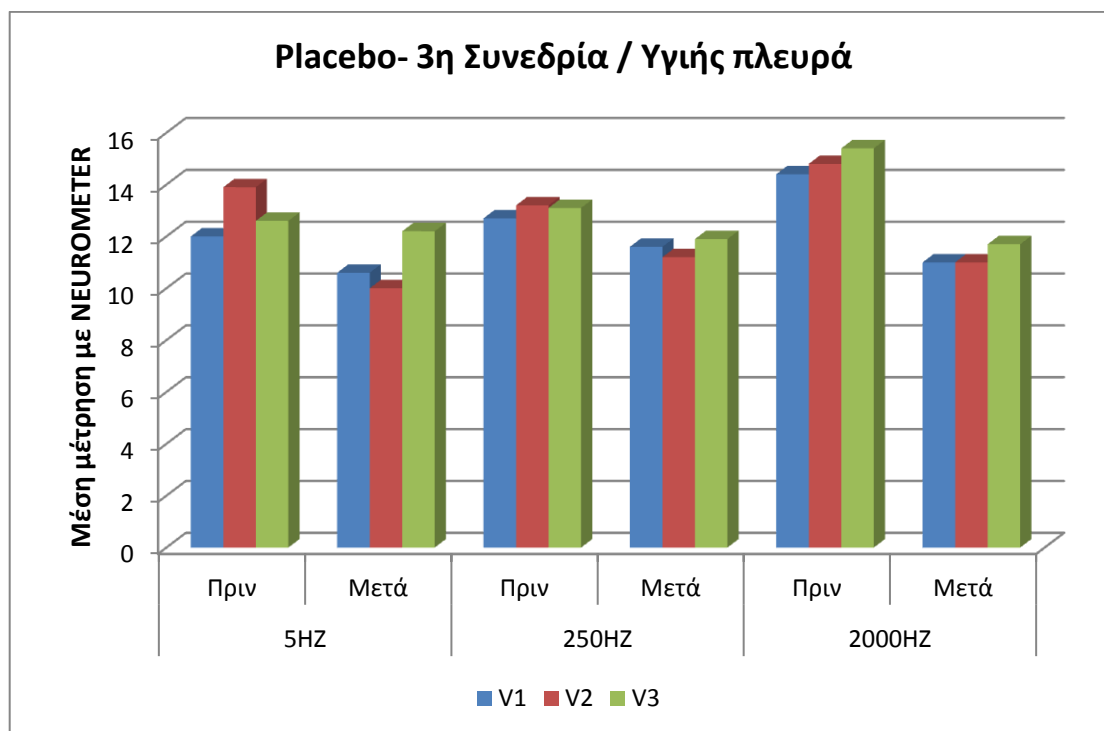
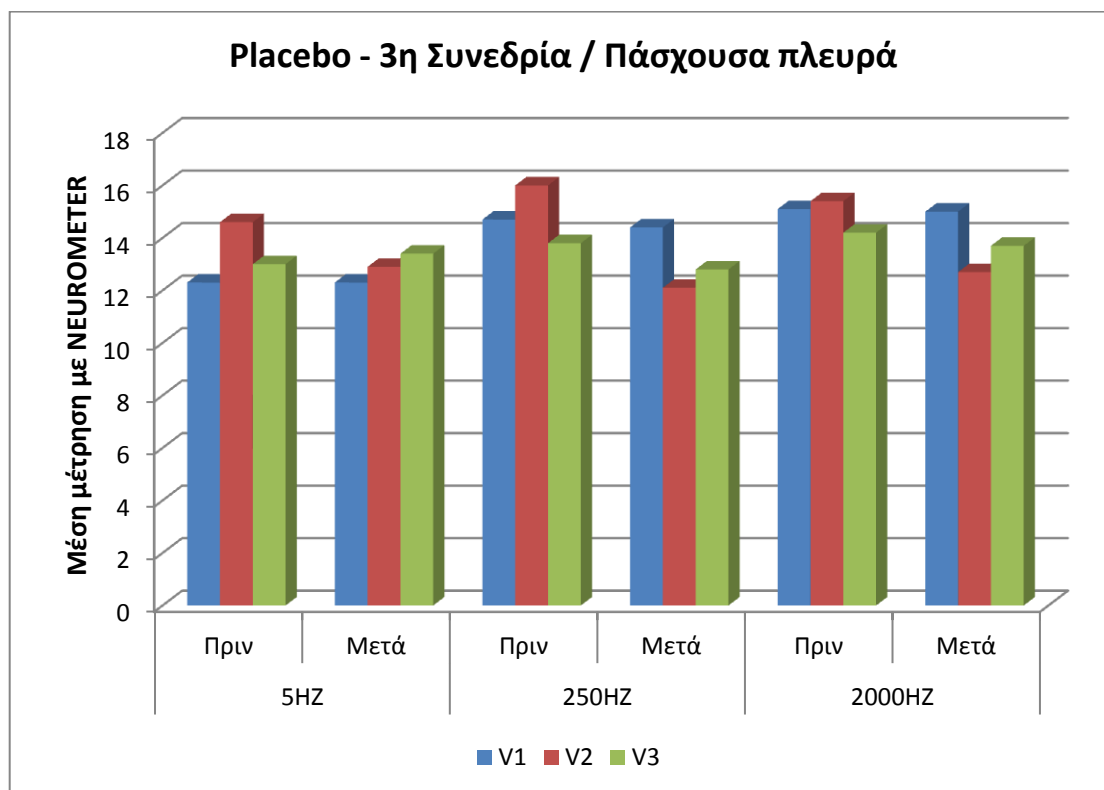
3η Συνεδρία - Υγιής Πλευρά						
Λιδοκαΐνη (n=11)			Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
5HZ	1ου κλάδου	Πριν	14,7	3,64	9	20
		Μετά	14,5	5,09	7	23
	2ου κλάδου	Πριν	13,2	2,99	8	19
		Μετά	14,7	3,88	9	23
	3ου κλάδου	Πριν	15,3	3,23	9	19
		Μετά	16,4	3,75	10	22
Placebo (n=9)						
5HZ	1ου κλάδου	Πριν	12,0	4,92	7	18
		Μετά	10,6	3,54	7	15
	2ου κλάδου	Πριν	13,9	4,40	8	19
		Μετά	10,0	2,65	7	13
	3ου κλάδου	Πριν	12,6	5,05	8	20
		Μετά	12,2	4,55	7	18
Λιδοκαΐνη (n=11)						
250HZ	1ου κλάδου	Πριν	15,6	4,11	10	21
		Μετά	15,6	4,46	10	23
	2ου κλάδου	Πριν	15,4	3,83	9	20
		Μετά	15,6	4,82	10	24
	3ου κλάδου	Πριν	16,0	3,97	8	21
		Μετά	15,9	4,01	10	23
Placebo (n=9)						
250HZ	1ου κλάδου	Πριν	12,7	4,97	8	20
		Μετά	11,6	4,80	7	18
	2ου κλάδου	Πριν	13,2	5,19	7	20
		Μετά	13,1	1,99	9	15
	3ου κλάδου	Πριν	11,9	4,01	9	19

			Μετά	15,5	3,92	8	17
Λιδοκαΐνη (n=11)							
2000HZ	1ου κλάδου	Πριν	13,3		2,41	11	19
		Μετά	13,2		4,02	9	24
	2ου κλάδου	Πριν	13,8		2,99	10	21
		Μετά	14,6		3,93	11	25
	3ου κλάδου	Πριν	13,7		3,95	9	23
		Μετά	14,5		4,18	10	25
Placebo (n=9)							
2000HZ	1ου κλάδου	Πριν	14,4		5,55	9	22
		Μετά	11,0		2,69	7	14
	2ου κλάδου	Πριν	14,8		5,12	10	22
		Μετά	11,0		1,87	8	13
	3ου κλάδου	Πριν	15,4		6,58	9	24
		Μετά	11,7		2,96	7	15

Γραφήματα 3.5, 3.6.Μετρήσεις τουNeurometer κατά την 3η συνεδρία, στους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη στην πάσχουσα και υγιή πλευρά.



Γραφήματα 3.7, 3.8. Μετρήσεις του Neurometer κατά την 3η συνεδρία, στους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη στην πάσχουσα και υγιή πλευρά.



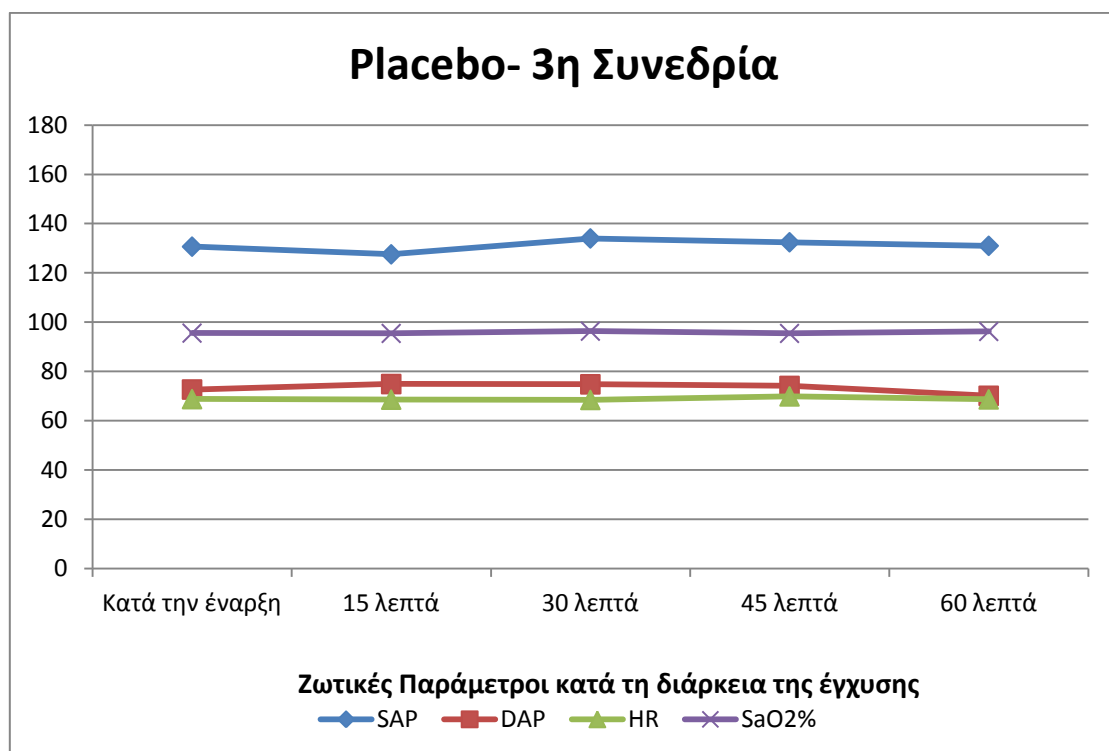
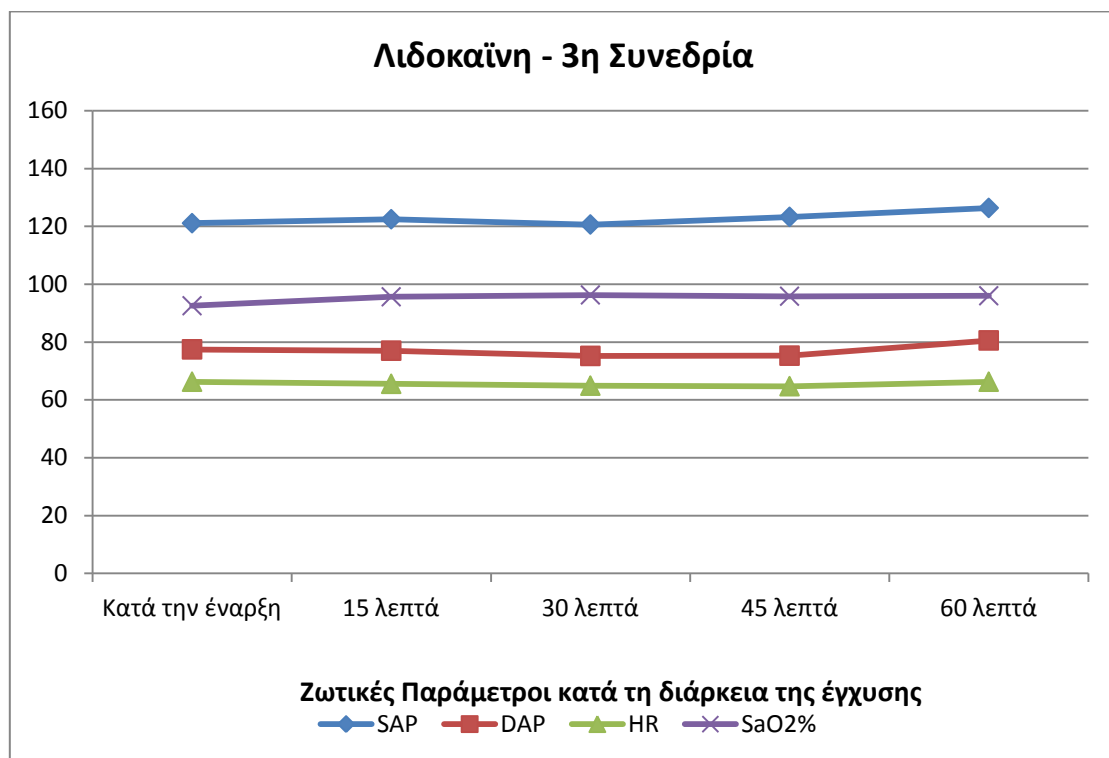
Ακολουθεί η περιγραφή των ζωτικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της έγχυσης και συγκεκριμένα της αρτηριακής πίεσης, συστολικής (SAP) και διαστολικής (DAP), των καρδιακών παλμών (HR) και του κορεσμού σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος (SaO₂%). Γενικά, δεν φαίνεται να υπάρχει μεταβολή στις ζωτικές παραμέτρους, τόσο για τους ασθενείς που έλαβαν ή όχι λιδοκαΐνη. Τα περιγραφικά στοιχεία φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 3.3 και απεικονίζονται στα Γραφήματα 3.9, 3.10.

Πίνακας 3.3. Περιγραφική ανάλυση των ζωτικών παραμέτρων κατά την 3η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

3η Συνεδρία Λιδοκαΐνη (n=11)		Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
SAP	Κατά την έναρξη	121,1	11,67	105	140
	15 λεπτά	122,5	15,86	106	158
	30 λεπτά	120,6	17,24	99	157
	45 λεπτά	123,3	15,07	105	155
	60 λεπτά	126,4	14,38	104	149
DAP	Κατά την έναρξη	77,5	7,35	67	89
	15 λεπτά	77,0	11,37	67	106
	30 λεπτά	75,2	9,34	60	93
	45 λεπτά	75,3	8,80	62	89
	60 λεπτά	80,5	10,10	67	104
HR	Κατά την έναρξη	66,3	5,46	59	74
	15 λεπτά	65,5	6,80	55	81
	30 λεπτά	64,9	5,79	58	73
	45 λεπτά	64,7	5,18	58	75
	60 λεπτά	66,3	4,92	60	75
SaO₂%	Κατά την έναρξη	92,5	9,20	65	97
	15 λεπτά	95,6	1,36	93	97
	30 λεπτά	96,3	1,56	94	99
	45 λεπτά	95,8	1,54	93	98
	60 λεπτά	96,0	1,34	93	98
Placebo (n=9)		Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
SAP	Κατά την έναρξη	131	13	115	151
	15 λεπτά	128	19,5	100	156
	30 λεπτά	134	14,5	121	158
	45 λεπτά	132	15,5	110	160
	60 λεπτά	131	18,1	103	161

DAP	Κατά την έναρξη	72,7	13,2	58	100
	15 λεπτά	74,9	11,3	61	93
	30 λεπτά	74,8	13,3	55	95
	45 λεπτά	74,1	10,7	61	96
	60 λεπτά	70,1	10,8	57	92
HR	Κατά την έναρξη	68,8	11,6	62	98
	15 λεπτά	68,6	10,3	60	94
	30 λεπτά	68,4	11,2	57	96
	45 λεπτά	69,9	10,2	60	95
	60 λεπτά	68,7	10,4	61	95
SaO2%	Κατά την έναρξη	95,6	1,74	93	99
	15 λεπτά	95,4	1,88	94	99
	30 λεπτά	96,3	1,12	95	99
	45 λεπτά	95,4	1,59	94	99
	60 λεπτά	96,2	1,2	95	99

3.9,3.10.Γραφήματα των ζωτικών παραμέτρων κατά την 3η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.



Στη συνέχεια, καταγράφονται οι παρενέργειες που εμφάνισαν οι ασθενείς ανάλογα με το διάλυμα έγχυσης. Από τον Πίνακα 3.4 προκύπτει ότι μεταξύ των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη, το 20% εμφάνισε υπνηλία, το 20% πονοκέφαλο, το 20% ξηροστομία, το 20% αίσθημα ζέστης και το 40% δήλωσε πως αισθάνθηκε ζάλη. Από το σύνολο των ασθενών που πήραν το placeboδιάλυμα, κανένας ασθενής δεν ανέφερε οποιαδήποτε παρενέργεια.

Πίνακας 3.4. Περιγραφική ανάλυση των παρενεργειών κατά την 3η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

3η Συνεδρία Παρενέργειες	Έγχυση Ασθενών με n (%)		
	Λιδοκαΐνη	Placebo	Σύνολο
Υπνηλία			
Όχι	8 (80,0)	9 (100,0)	17
Ναι	2 (20,0)	0 (0)	2
Σύγχυση			
Όχι	10 (100,0)	9 (100,0)	19
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Δυσαρθρία			
Όχι	10 (100,0)	9 (100,0)	19
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Διαταραχές Όρασης			
Όχι	10 (100,0)	9 (100,0)	19
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Τρόμος			
Όχι	10 (100,0)	9 (100,0)	19
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Πονοκέφαλος			
Όχι	8 (80,0)	9 (100,0)	17
Ναι	2 (20,0)	0 (0)	2
Ξηροστομία			
Όχι	8 (80,0)	9 (100,0)	17
Ναι	2 (20,0)	0 (0)	2
Αίσθημα Ζέστης			
Όχι	8 (80,0)	9 (100,0)	17
Ναι	2 (20,0)	0 (0)	2
Άλλη			
Όχι	6 (60,0)	9 (100,0)	15
Ναι*	4 (40,0)	0 (0)	4

*Ζάλη

Τέλος, όσο αφορά στην 3η συνεδρία των ασθενών, παρουσιάζεται η μεταβολή της έντασης πόνου (VAS) προ έγχυσης, στο τέλος της έγχυσης καθώς και στις χρονικές στιγμές 16:00, 20:00, 24:00 και 8:00 της επόμενης ημέρας. Από τον Πίνακα 3.5 και Γράφημα 3.11 προκύπτει ότι η μεταβολή στους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη είναι μεγαλύτερη σε σχέση με όσους έλαβαν placebo. Οι ασθενείς που πήραν λιδοκαΐνη προ της έγχυσης δηλώνουν μεγαλύτερη ένταση πόνου στην κλίμακα VAS, σε σχέση με τους ασθενείς που

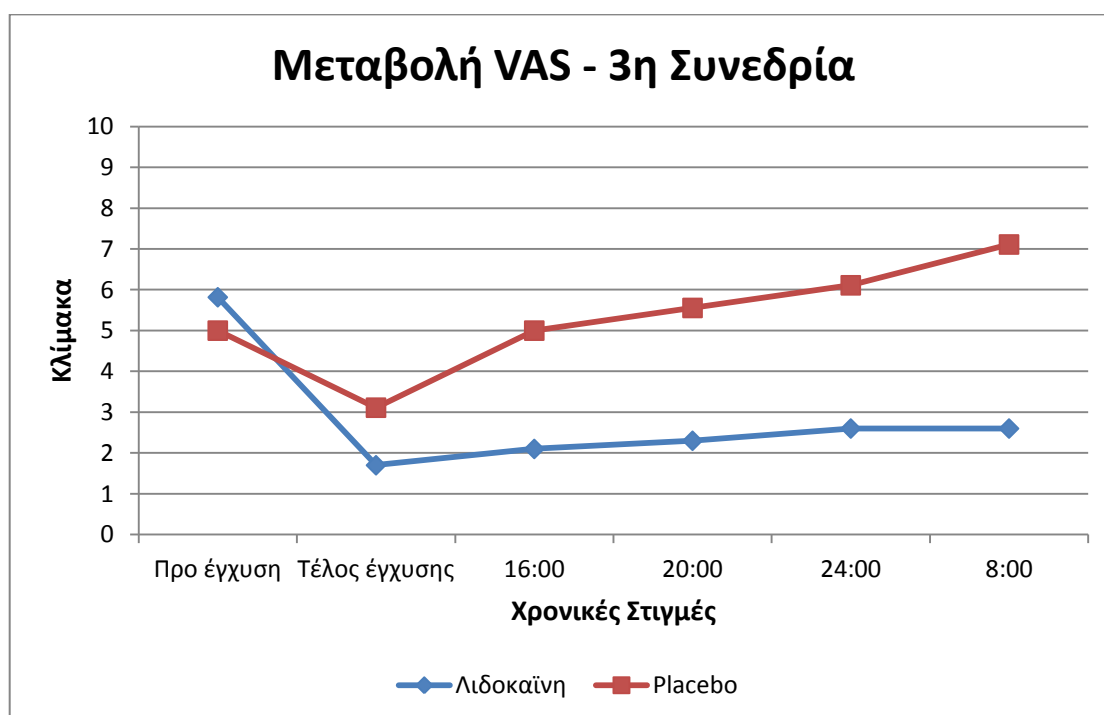
πήραν placebo. Παρόλο το γεγονός αυτό, στη συνέχεια στο ημερολόγιο πόνου δηλώνουν μειωμένη ένταση πόνου στις επόμενες χρονικές στιγμές σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo.

Πίνακας 3.5. Περιγραφική ανάλυση της έντασης του πόνου στην κλίμακα (VAS) σύμφωνα με το ημερολόγιο πόνου κατά την 3η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

Λιδοκαΐνη (n=11)	Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
Προ έγχυσης	5,8	1,66	3	8
Στο τέλος έγχυσης	1,7	1,25	0	3
16:00	2,1	1,20	0	5
20:00	2,3	2,00	0	6
24:00	2,6	1,90	0	6
8:00	2,6	1,43	1	5

Placebo (n=9)	Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
Προ έγχυσης	5,0	1,73	3	7
Στο τέλος έγχυσης	3,1	2,15	0	6
16:00	5,0	1,94	3	7
20:00	5,6	2,07	3	8
24:00	6,1	2,80	2	10
8:00	7,1	2,71	3	10

Γράφημα 3.11. Μεταβολές έντασης του πόνου στην κλίμακα (VAS) σύμφωνα με το ημερολόγιο πόνου μετά την 3η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.



- **Περιγραφή μεταβλητών κατά την 4η Συνεδρία**

Ακολουθεί η περιγραφική ανάλυση των μεταβλητών κατά την 4η συνεδρίατων ασθενών, η οποία αποτελεί και την τελευταία. Στην 4η συνεδρία έγινε, έπειτα από τυχαιοποίηση, έγχυση με λιδοκαΐνη σε 11 ασθενείς (55%) και έγχυση με placebo σε 9 ασθενείς (45%). Πριν την έγχυση, η μέση τιμή της έντασης του πόνου με την κλίμακα VAS στους ασθενείς που έλαβαν διάλυμα λιδοκαΐνης και placebo ήταν 5,9 (1,30) και 4,6 (2,19) αντίστοιχα. Στο τέλος της έγχυσης και στις 2 ομάδες ασθενών υπήρχε μείωση της έντασης του πόνου. Η διαφορά πριν και μετά για τους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη ήταν 4,3 μονάδες, ενώ η αντίστοιχη διαφορά για όσους έλαβαν placebo ήταν 2,3 μονάδες.

Ακολουθούν τα περιγραφικά αποτελέσματα αναφορικά με την εκτίμηση της αλλοδυνίας στην πάσχουσα περιοχή. Κατά την 4η συνεδρία, οι ασθενείς και των 2 ομάδων δεν αναφέρουν καμιά μεταβολή στη διάμεση αλλοδυνία πριν και μετά την έγχυση διαλύματος ("καθόλου πόνο").

Όσο αφορά στην εκτίμηση της υπεραλγησίας στην πάσχουσα περιοχή, οι ασθενείς αναφέρουν μεταβολή στο διάμεσο βαθμό του πόνου πριν και μετά την έγχυση λιδοκαΐνης στις περιπτώσεις τρυπήματος με βελόνα 21G και εφαρμογή ψυχρού 20 κελσίου. Η διάμεση εκτίμηση της υπεραλγησίας μεταβάλλεται από "μέτριο πόνο" σε "καθόλου πόνο". Αντίθετα, οι ασθενείς που έλαβαν placebo, δεν αναφέρουν μεταβολή στη διάμεση υπεραλγησία πριν και μετά την ("καθόλου πόνο").

Τα παραπάνω περιγραφικά στοιχεία φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 4.1 και απεικονίζονται στα Γραφήματα 4.1, 4.2, 4.3, 4.4.

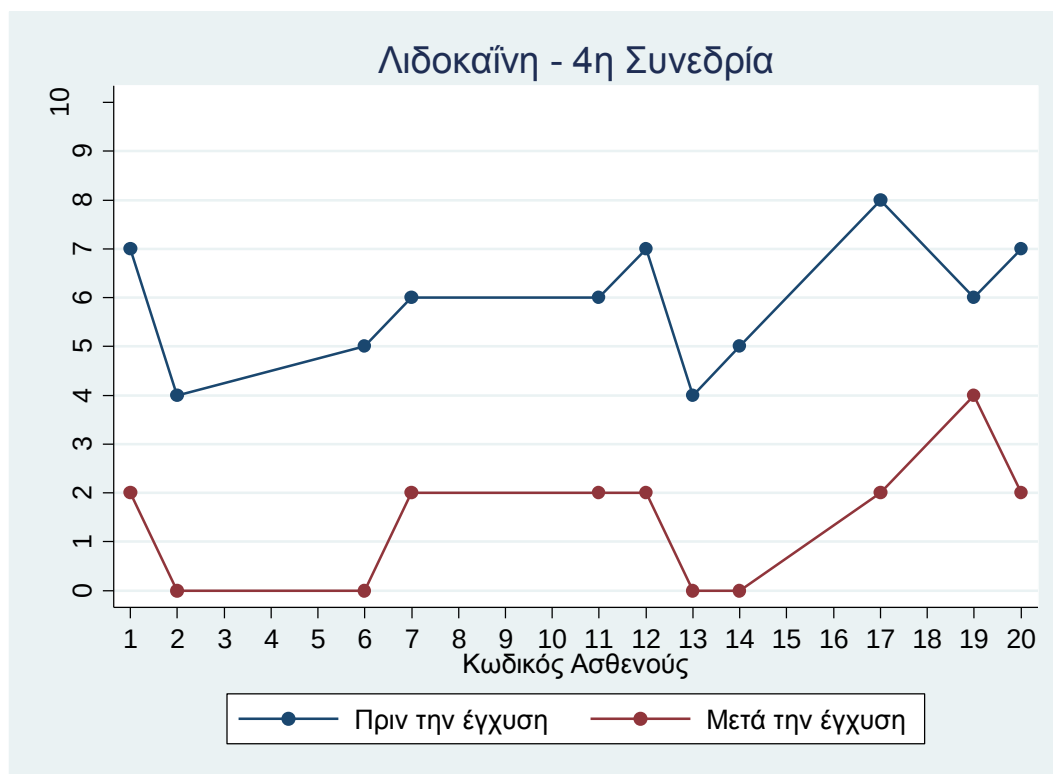
Πίνακας 4.1. Περιγραφική ανάλυση των μεταβλητών κατά την 4η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

4η Συνεδρία				
Ένταση Πόνου (VAS)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη	Μέση τιμή (ΣΑ)	Εύρος	Μέση τιμή (ΣΑ)	Εύρος
(n=11)	5,8 (1,66)	3 - 8	1,7 (1,25)	0 – 3
Placebo				
(n=9)	5,0 (1,73)	3 - 7	3,1 (2,15)	0 – 6
Αλλοδυνία*				
(Πίεση με μύτη μολυβιού)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη	Διάμεση τιμή	IQR	Διάμεση τιμή	IQR
(n=11)	1	1 - 2	1	1 – 1
Placebo				
(n=9)	1	1 - 2	1	1 – 1
Αλλοδυνία*				
(Εφαρμογή θερμού 40°C)	Πριν		Μετά	

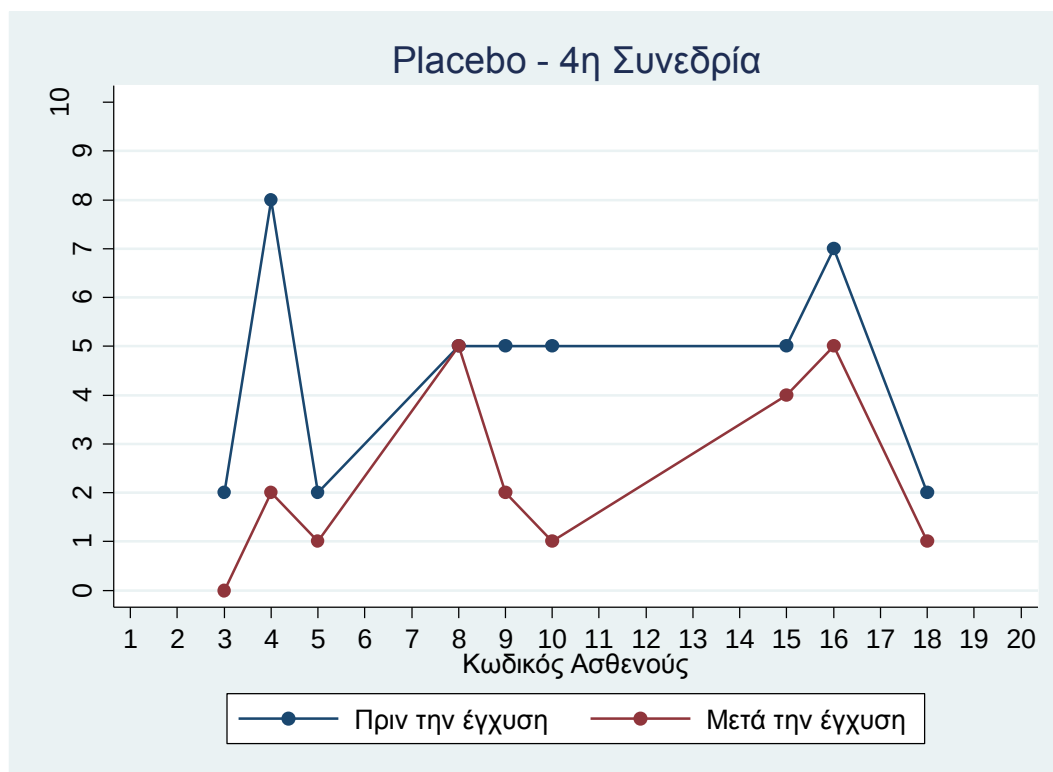
Λιδοκαΐνη (n=11)	Διάμεση τιμή 1	IQR 1 - 2	Διάμεση τιμή 1	IQR 1 – 1
Placebo (n=9)	1	1 - 2	1	1 – 1
Αλλοδυνία* (Εφαρμογή ψυχρού 26°C)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη (n=11)	Διάμεση τιμή 1	IQR 1 - 2	Διάμεση τιμή 1	IQR 1 – 1
Placebo (n=9)	1	1 - 2	1	1 – 1
Υπεραλγησία* (Τρύπημα με βελόνα 21G)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη (n=11)	Διάμεση τιμή 2	IQR 2 - 2	Διάμεση τιμή 1	IQR 1 – 1
Placebo (n=9)	1	1 - 2	1	1 – 1
Υπεραλγησία* (Εφαρμογή θερμού 46°C)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη (n=11)	Διάμεση τιμή 1	IQR 1 - 2	Διάμεση τιμή 1	IQR 1 – 1
Placebo (n=9)	1	1 - 2	1	1 – 1
Υπεραλγησία* (Εφαρμογή ψυχρού 20°C)	Πριν		Μετά	
Λιδοκαΐνη (n=11)	Διάμεση τιμή 2	IQR 1 - 2	Διάμεση τιμή 1	IQR 1 – 1
Placebo (n=9)	1	1 - 2	1	1 – 2

*1= Καθόλου πόνος, 2= Μέτριος πόνος, 3= Μεγάλος πόνος και 4= Αφυπόφορος πόνος

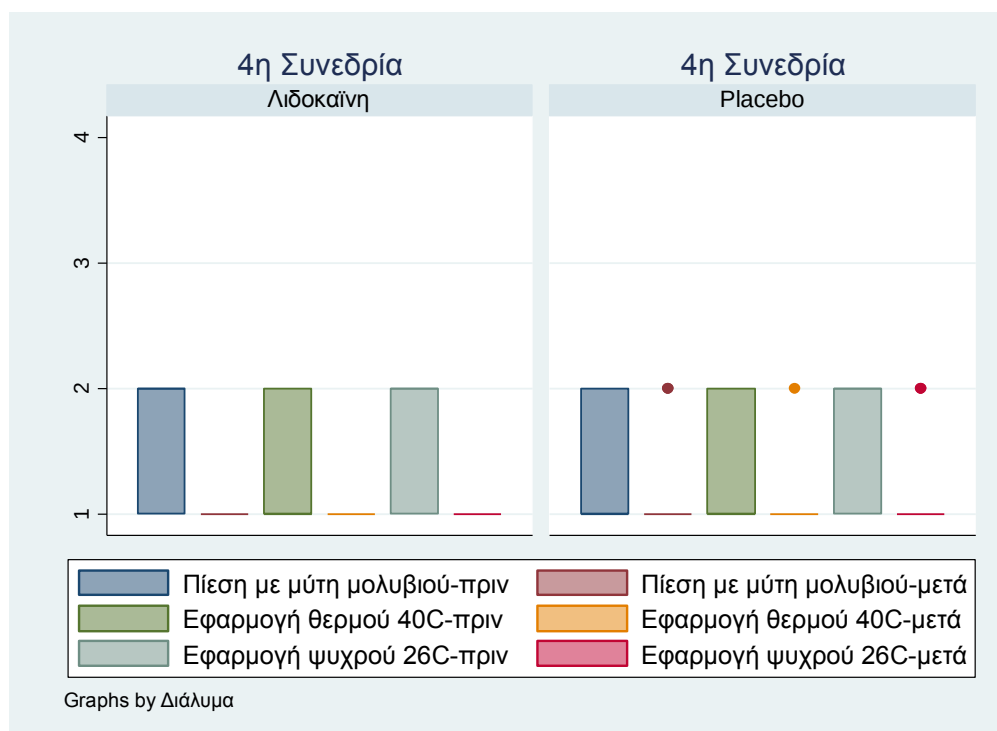
Γράφημα4.1. Μεταβολές της VAS κατά την4η συνεδρία, των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη.



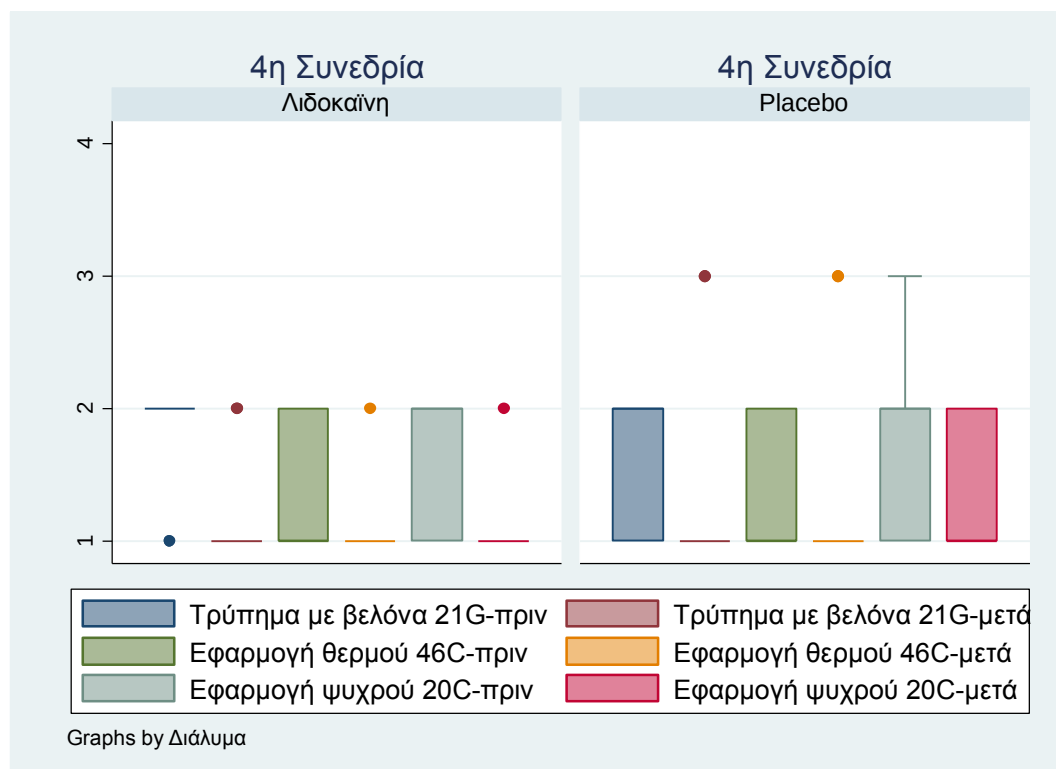
Γράφημα4.2. Μεταβολές της VAS κατά την4η συνεδρία, των ασθενών που έλαβαν placebo.



Γράφημα 4.3. Μεταβολές της αλλοδυνίας(μηχανική, σε θερμό και ψυχρό) και για τα δύο διαλύματα (λιδοκαΐνης-placebo)



Γράφημα 4.4. Μεταβολές της υπεραλγησίας(τσίμπημα με βελόνα, σε καυτό και παγωμένο) και για τα δύο διαλύματα (λιδοκαΐνης-placebo).



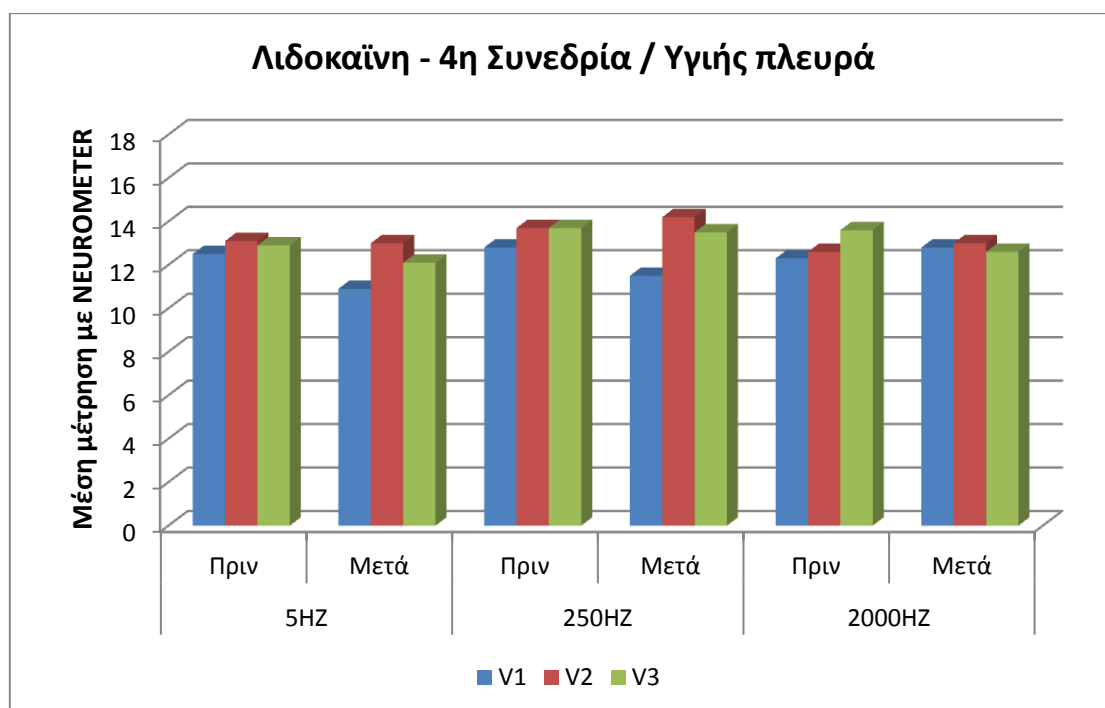
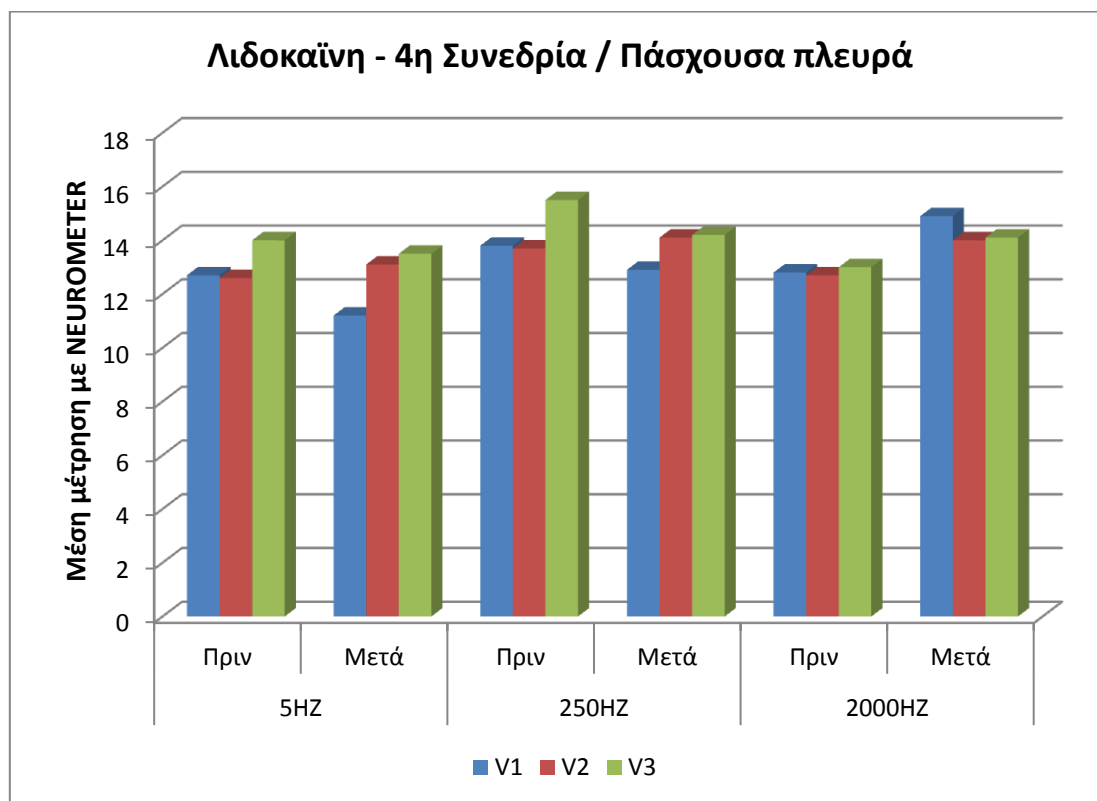
Στη συνέχεια, περιγράφονται τα αποτελέσματα που αφορούν στην καταγραφή του ουδού του πόνου με το Neurometer. Τα περιγραφικά στοιχεία των μετρήσεων φαίνονται αναλυτικά και για τις 2 ομάδες ασθενών, τόσο στην πάσχουσα, όσο και στην υγιή πλευρά. Όσο αφορά στην πάσχουσα πλευρά για τους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη, αλλά και για όσους έλαβαν placebo η μέση τιμή είναι άνω της τιμής 12 και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι άνω των φυσιολογικών μετρήσεων (>13) στα 5HZ, 250 HZ και 2000 HZ. Αναφορικά με την υγιή πλευρά για τους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη η μέση τιμή είναι άνω των φυσιολογικών μετρήσεων (>13) στα 5HZ, 250 HZ και στα 2000 HZ. Το ίδιο συμβαίνει και για όσους έλαβαν placebo, εκτός από τις μετρήσεις στα 2000 HZ όπου η μέση τιμή στις περισσότερες περιπτώσεις είναι εντός των φυσιολογικών τιμών. Τα παραπάνω περιγραφικά στοιχεία φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 4.2 και απεικονίζονται στο Σχήμα 4.2.

Πίνακας 4.2. Περιγραφική ανάλυση των μετρήσεων Neurometer κατά την 4η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

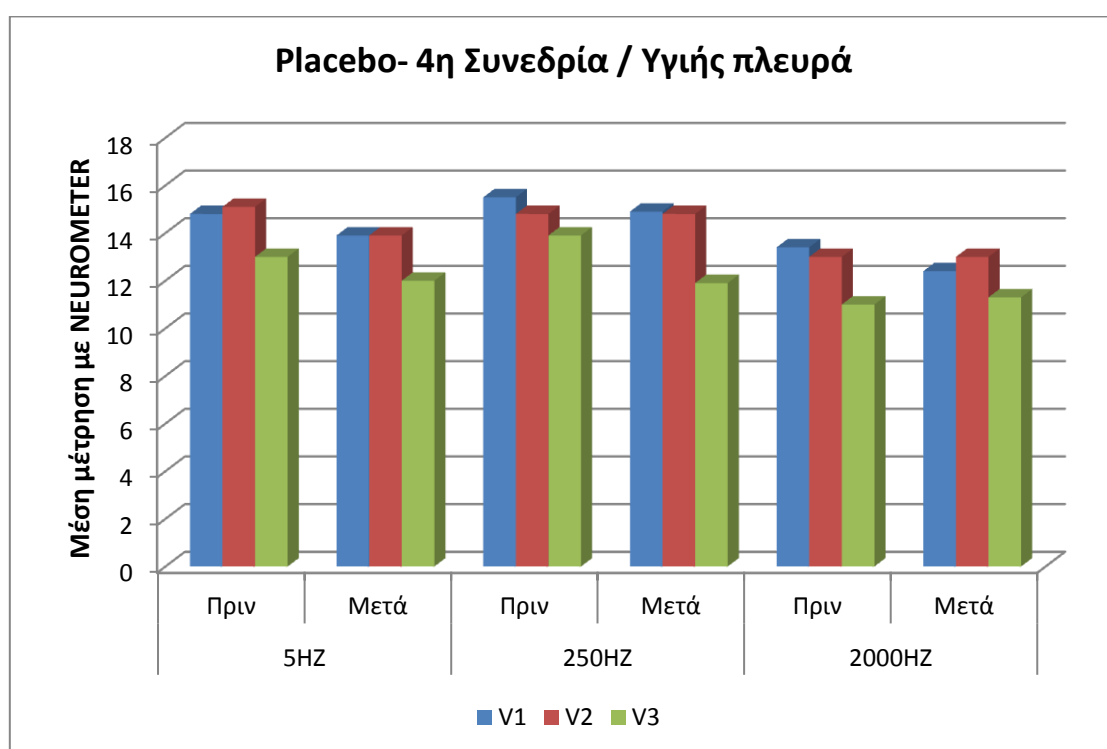
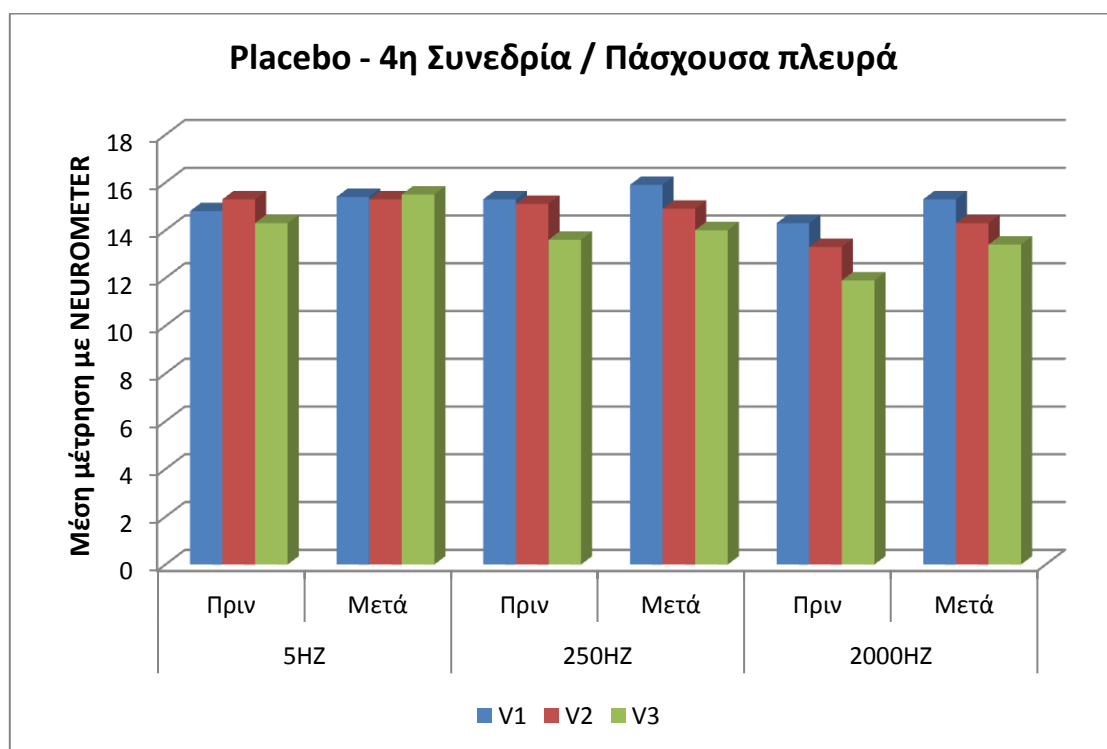
4η Συνεδρία - Πάσχουσα Πλευρά						
Λιδοκαΐνη (n=11)			Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
5HZ	1ου κλάδου	Πριν	12,7	4,03	8	18
		Μετά	11,2	2,93	7	18
	2ου κλάδου	Πριν	12,6	3,44	9	19
		Μετά	13,1	4,23	6	18
	3ου κλάδου	Πριν	14,0	4,24	7	20
		Μετά	13,5	3,80	7	19
Placebo (n=9)						
5HZ	1ου κλάδου	Πριν	14,8	3,77	10	21
		Μετά	15,4	4,31	9	22
	2ου κλάδου	Πριν	15,3	3,33	11	19
		Μετά	15,3	3,45	11	21
	3ου κλάδου	Πριν	14,3	2,71	12	19
		Μετά	15,5	3,74	9	21
Λιδοκαΐνη (n=11)						
250HZ	1ου κλάδου	Πριν	13,8	4,40	7	20
		Μετά	12,9	4,25	8	24
	2ου κλάδου	Πριν	13,7	2,87	11	21
		Μετά	14,1	5,20	7	24
	3ου κλάδου	Πριν	15,5	4,11	7	21
		Μετά	14,2	5,06	7	22
Placebo (n=9)						
250HZ	1ου κλάδου	Πριν	15,3	3,20	10	19
		Μετά	15,9	4,22	8	21
	2ου κλάδου	Πριν	15,1	3,23	9	18
		Μετά	14,9	3,04	9	19
	3ου κλάδου	Πριν	13,6	3,85	8	19
		Μετά	14,0	3,30	9	19
Λιδοκαΐνη (n=11)						
2000HZ	1ου κλάδου	Πριν	12,8	5,17	6	21
		Μετά	14,9	3,99	7	19
	2ου κλάδου	Πριν	12,7	3,95	7	21
		Μετά	14,0	4,47	7	19
	3ου κλάδου	Πριν	13,0	4,31	8	19
		Μετά	14,1	3,53	9	21
Placebo (n=9)						
2000HZ	1ου κλάδου	Πριν	14,3	4,65	9	21
		Μετά	15,3	4,46	10	22
	2ου κλάδου	Πριν	13,3	1,75	10	16
		Μετά	14,3	2,05	13	19
	3ου κλάδου	Πριν	11,9	3,14	9	17
		Μετά	13,4	3,50	8	19

4η Συνεδρία - Υγιής Πλευρά						
Λιδοκαΐνη (n=11)			Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
5HZ	1ου κλάδου	Πριν	12,5	4,30	6	18
		Μετά	10,9	3,36	5	16
	2ου κλάδου	Πριν	13,1	3,65	9	18
		Μετά	13,0	4,02	6	18
	3ου κλάδου	Πριν	12,9	5,28	7	20
		Μετά	12,1	4,57	6	17
Placebo (n=9)						
5HZ	1ου κλάδου	Πριν	14,8	2,60	11	18
		Μετά	13,9	3,72	9	18
	2ου κλάδου	Πριν	15,1	3,31	11	19
		Μετά	13,9	4,26	8	18
	3ου κλάδου	Πριν	13,0	2,56	10	18
		Μετά	12,0	2,14	8	15
Λιδοκαΐνη (n=11)						
250HZ	1ου κλάδου	Πριν	12,8	4,21	6	18
		Μετά	11,5	2,77	6	17
	2ου κλάδου	Πριν	13,7	2,94	11	18
		Μετά	14,2	3,82	8	19
	3ου κλάδου	Πριν	13,7	2,76	11	18
		Μετά	13,5	3,47	6	17
Placebo (n=9)						
250HZ	1ου κλάδου	Πριν	15,5	3,85	11	19
		Μετά	14,9	3,40	9	18
	2ου κλάδου	Πριν	14,8	3,54	10	18
		Μετά	14,8	3,73	9	19
	3ου κλάδου	Πριν	13,9	3,36	9	18
		Μετά	11,9	3,64	7	17
Λιδοκαΐνη (n=11)						
2000HZ	1ου κλάδου	Πριν	12,3	3,35	6	16
		Μετά	12,8	2,99	5	16
	2ου κλάδου	Πριν	12,6	2,06	8	16
		Μετά	13,0	1,48	10	15
	3ου κλάδου	Πριν	13,6	3,26	9	19
		Μετά	12,6	2,91	8	17
Placebo (n=9)						
2000HZ	1ου κλάδου	Πριν	13,4	3,70	8	19
		Μετά	12,4	2,33	8	16
	2ου κλάδου	Πριν	13,0	2,45	9	17
		Μετά	13,0	2,67	9	18
	3ου κλάδου	Πριν	11,0	2,56	8	16
		Μετά	11,3	2,87	7	17

Γραφηματα 4.5, 4.6. Μεταβολές των μετρήσεων Neurometer στην πάσχουσα και υγιή πλευρά κατά την 4^η συνεδρία, στους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη



Γραφήματα 4.7-4.8. Μετρήσεις του Neurometer κατά την 4η συνεδρία, στην πάσχουσα και υγιή πλευρά, στους ασθενείς που έλαβαν placebo.



Ακολουθεί η περιγραφή των ζωτικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της έγχυσης και συγκεκριμένα της αρτηριακής πίεσης, συστολικής (SAP) και διαστολικής (DAP), των καρδιακών παλμών (HR) και του κορεσμού σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος (SaO₂%).

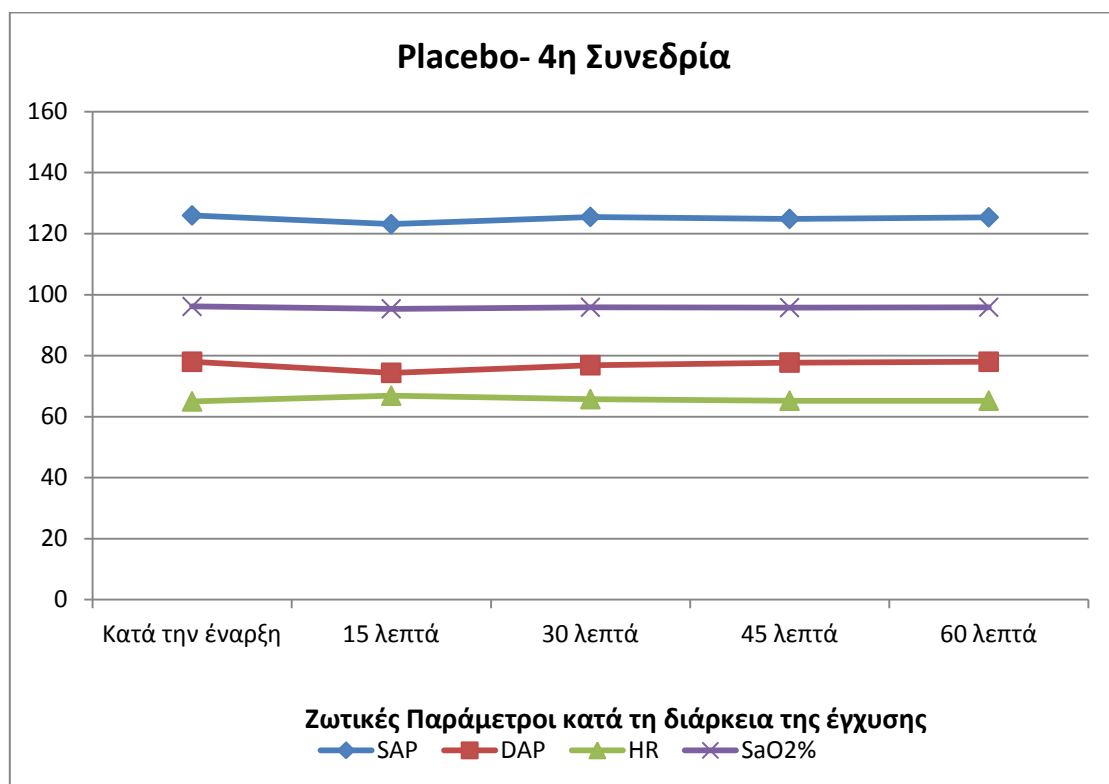
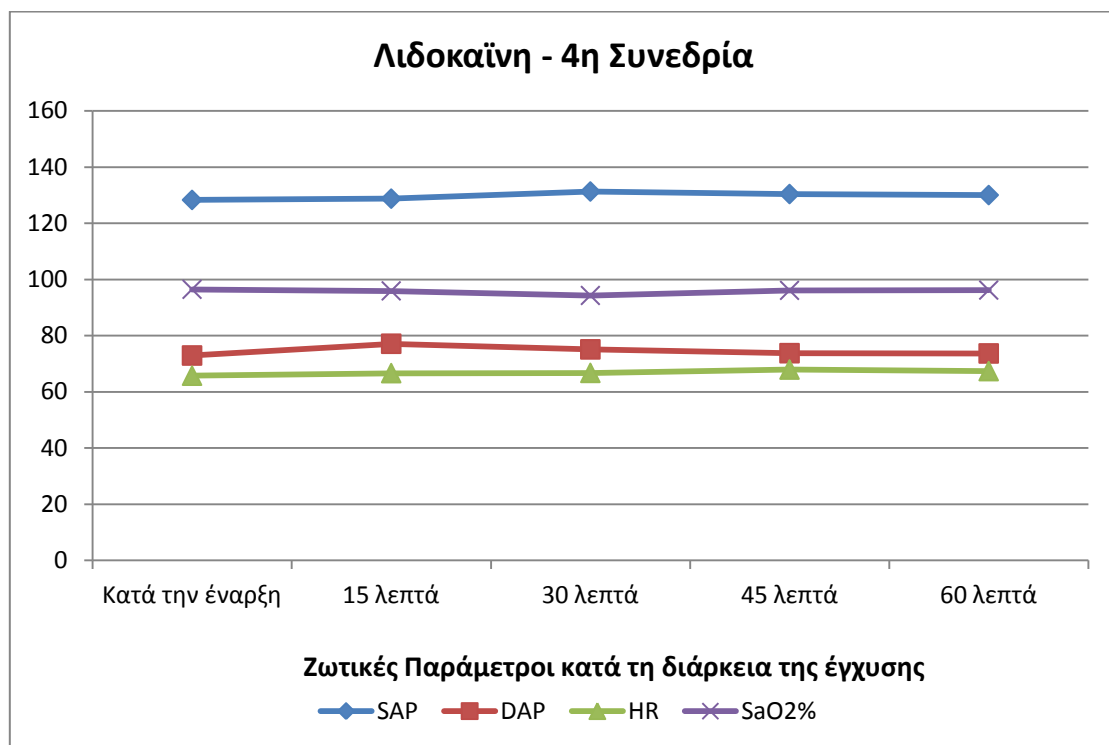
Γενικά, δεν φαίνεται να υπάρχει μεταβολή στις ζωτικές παραμέτρους, τόσο για τους ασθενείς που έλαβαν ή όχι λιδοκαΐνη. Τα περιγραφικά στοιχεία φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 4.3 και απεικονίζονται στα Γραφήματα 4.9,4.10.

Πίνακας 4.3. Περιγραφική ανάλυση των ζωτικών παραμέτρων κατά την 4η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

4η Συνεδρία					
Λιδοκαΐνη (n=11)					
		Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
SAP	Κατά την έναρξη	128,3	12,30	110	152
	15 λεπτά	128,7	12,67	113	155
	30 λεπτά	131,3	13,32	115	156
	45 λεπτά	130,4	14,94	114	160
	60 λεπτά	130,0	12,41	113	150
DAP	Κατά την έναρξη	72,9	11,05	63	100
	15 λεπτά	77,1	6,56	70	92
	30 λεπτά	75,1	8,25	63	92
	45 λεπτά	73,7	8,08	64	94
	60 λεπτά	73,6	9,63	62	91
HR	Κατά την έναρξη	65,7	9,59	55	90
	15 λεπτά	66,6	8,91	58	91
	30 λεπτά	66,7	8,83	59	91
	45 λεπτά	67,9	8,51	61	92
	60 λεπτά	67,4	7,97	62	90
SaO₂%	Κατά την έναρξη	96,5	2,21	92	99
	15 λεπτά	95,9	2,26	92	99
	30 λεπτά	94,3	3,23	87	98
	45 λεπτά	96,1	2,02	92	98
	60 λεπτά	96,2	2,36	91	98
Placebo (n=9)					
		Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
SAP	Κατά την έναρξη	126,0	14,25	111	155
	15 λεπτά	123,1	16,26	100	148
	30 λεπτά	125,5	15,37	101	143
	45 λεπτά	124,9	11,52	104	139
	60 λεπτά	125,4	13,76	105	144
DAP	Κατά την έναρξη	78,0	8,38	67	92
	15 λεπτά	74,4	7,98	66	87

	30 λεπτά	76,9	7,97	63	87
	45 λεπτά	77,8	7,94	67	87
	60 λεπτά	78,0	10,01	60	89
HR	Κατά την έναρξη	65,0	6,57	58	78
	15 λεπτά	66,9	7,64	59	82
	30 λεπτά	65,8	6,94	60	82
	45 λεπτά	65,3	7,46	59	82
	60 λεπτά	65,3	7,15	59	81
SaO2%	Κατά την έναρξη	96,1	1,55	94	98
	15 λεπτά	95,4	1,30	94	97
	30 λεπτά	95,9	1,55	94	98
	45 λεπτά	95,8	1,49	93	98
	60 λεπτά	95,9	1,25	94	98

Γραφήματα 4.9, 4.10. Μεταβολές των ζωτικών παραμέτρων κατά την 4η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.



Στη συνέχεια, καταγράφονται οι παρενέργειες που εμφάνισαν οι ασθενείς ανάλογα με το διάλυμα έγχυσης. Από τον Πίνακα 4.4 προκύπτει ότι μεταξύ των ασθενών που έλαβαν

λιδοκαΐνη το 45,4% εμφάνισε υπνηλία. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη δεν υπήρχε καμιά άλλη παρενέργεια. Παράλληλα, από το σύνολο των ασθενών που πήραν το placeboδιάλυμα, κανένας ασθενής δεν ανέφερε οποιαδήποτε παρενέργεια.

Πίνακας 4.4. Περιγραφική ανάλυση των παρενεργειών κατά την 3η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.

4η Συνεδρία	Έγχυση Ασθενών με n (%)		
	Λιδοκαΐνη	Placebo	Σύνολο
Υπνηλία			
Όχι	6 (54,6)	8 (100,0)	14
Ναι	5 (45,4)	0 (0)	5
Σύγχυση			
Όχι	11 (100,0)	8 (100,0)	19
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Δυσαρθρία			
Όχι	11 (100,0)	8 (100,0)	19
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Διαταραχές Όρασης			
Όχι	11 (100,0)	8 (100,0)	19
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Τρόμος			
Όχι	11 (100,0)	8 (100,0)	19
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Πονοκέφαλος			
Όχι	11 (100,0)	8 (100,0)	19
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Ξηροστομία			
Όχι	11 (100,0)	8 (100,0)	19
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Αίσθημα Ζέστης			
Όχι	11 (100,0)	8 (100,0)	19
Ναι	0 (0)	0 (0)	0
Άλλη			
Όχι	11 (100,0)	8 (100,0)	19
Ναι	0 (0)	0 (0)	0

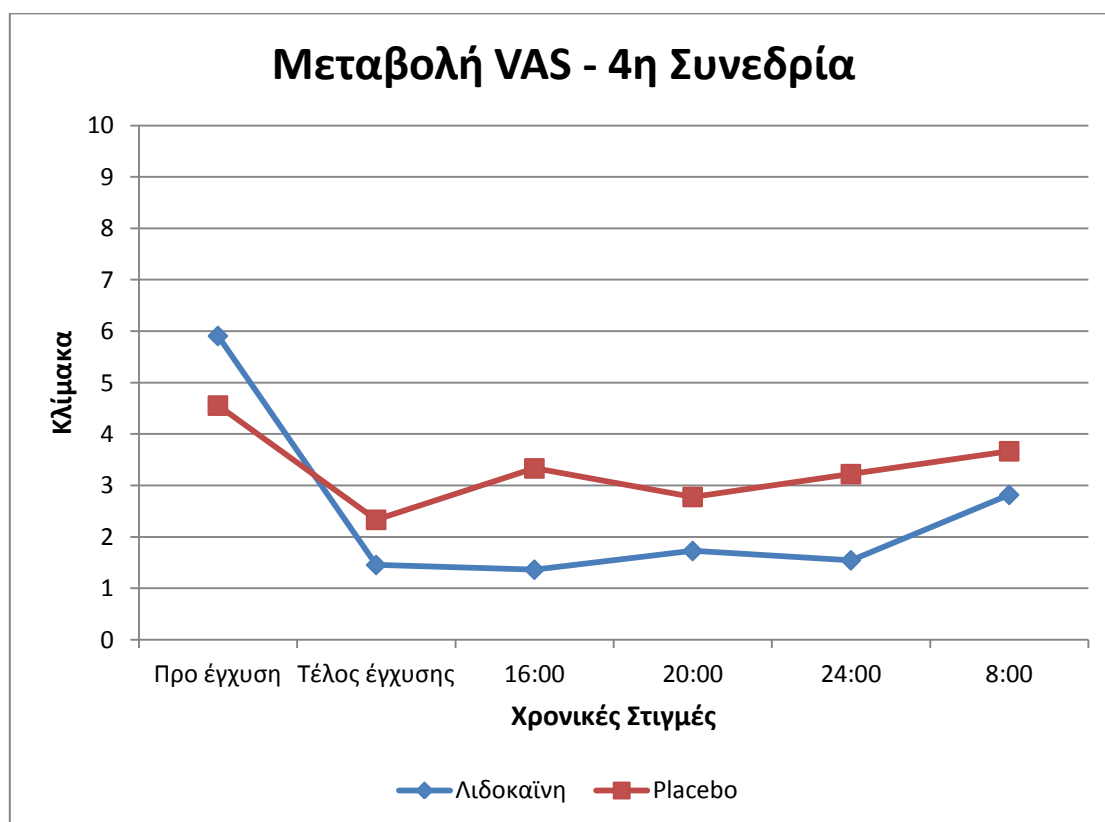
Τέλος, όσο αφορά στην 4η συνεδρία των ασθενών, παρουσιάζεται η μεταβολή της έντασης πόνου (VAS) προ έγχυσης, στο τέλος της έγχυσης καθώς και στις χρονικές στιγμές 16:00, 20:00, 24:00 και 8:00 της επόμενης ημέρας. Από τον Πίνακα 4.5 και Σχήμα 4.4 προκύπτει ότι η μεταβολή στους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη είναι μεγαλύτερη σε σχέση με όσους έλαβαν placebo. Οι ασθενείς που πήραν λιδοκαΐνη προ της έγχυσης δηλώνουν μεγαλύτερη ένταση πόνου στην κλίμακα VAS, σε σχέση με τους ασθενείς που πήραν placebo. Παρόλο το γεγονός αυτό, στη συνέχεια στο ημερολόγιο πόνου δηλώνουν μειωμένη ένταση πόνου στις επόμενες χρονικές στιγμές σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo.

Πίνακας 4.5. Περιγραφική ανάλυση της έντασης του πόνου στην κλίμακα (VAS) σύμφωνα με το ημερολόγιο πόνου κατά την 4η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης.

Λιδοκαΐνη (n=11)	Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
Προ έγχυσης	5,9	1,30	4	8
Στο τέλος έγχυσης	1,5	1,29	0	4
16:00	1,4	2,06	0	5
20:00	1,7	1,42	0	4
24:00	1,5	2,07	0	6
8:00	2,8	2,04	0	7

Placebo (n=9)	Μέση τιμή	(ΣΑ)	Εύρος	
Προ έγχυσης	4,6	2,19	2	8
Στο τέλος έγχυσης	2,3	1,87	0	5
16:00	3,3	2,18	0	6
20:00	2,8	2,73	0	8
24:00	3,2	1,72	1	5
8:00	3,7	2,24	0	8

Γράφημα 4.4.Μεταβολέστης έντασης του πόνου στην κλίμακα (VAS) σύμφωνα με το ημερολόγιο πόνου κατά την 4η συνεδρία, ανά ομάδα έγχυσης διαλύματος.



5.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Προκειμένου να διερευνηθεί αν η ένταση του πόνου (μετρήσεις VAS) μεταβάλλεται στατιστικά σημαντικά πριν και μετά την έγχυση διαλύματος εφαρμόστηκε t-test κατά ζεύγη. Ο έλεγχος αυτός πραγματοποιείται χωριστά για τις 2 ομάδες ασθενών, ανάλογα με τον αν έλαβαν διάλυμα λιδοκαΐνης ή placebo. Αφού αξιολογείται η μεταβολή της έντασης του πόνου πριν και μετά την έγχυση στον ίδιο ασθενή, πρόκειται για κατά ζεύγη παρατηρήσεις. Από την εφαρμογή του στατιστικού ελέγχου προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της μέσης έντασης του πόνου (VAS) στους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη, πριν και μετά την έγχυση του διαλύματος. Ειδικότερα, η μέση ένταση του πόνου πριν την έγχυση με λιδοκαΐνη είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με μετά. Η μέση μεταβολή είναι 4,7 μονάδες στην κλίμακα VAS και είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $1^0_{/00}$ ($t=15,251$ & $p\text{-value}<0,001$). Επίσης, φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της μέσης έντασης του πόνου (VAS) στους ασθενείς που έλαβαν placebo, πριν και μετά την έγχυση του διαλύματος. Ειδικότερα, η μέση ένταση του πόνου πριν την έγχυση με placebo είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με μετά. Η μέση μεταβολή είναι 2,2 μονάδες στην κλίμακα VAS και είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $1^0_{/00}$ ($t=7,295$ & $p\text{-value}<0,001$). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 5.1 Γραφήματα 5.1, 5.2. Συνεπώς και στις 2 ομάδες ασθενών παρατηρείται σημαντική μείωση της έντασης του πόνου πριν και μετά την έγχυση, ωστόσο η μεταβολή αυτή φαίνεται να είναι μεγαλύτερη για όσους ασθενείς έλαβαν λιδοκαΐνη.

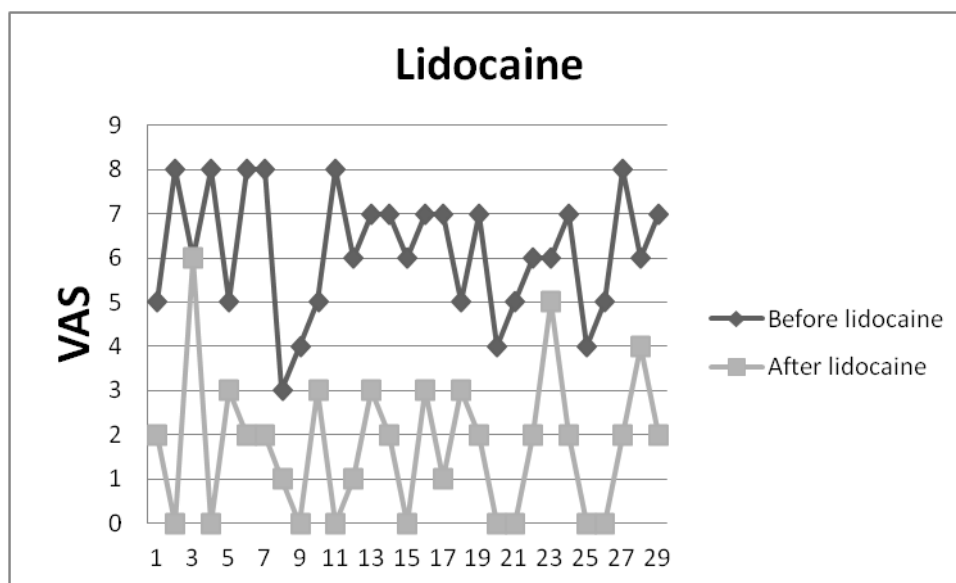
Πίνακας 5.1. Αποτελέσματα συσχέτισης της έντασης του πόνου πριν και μετά την έγχυση διαλύματος, ανά ομάδα ασθενών.

Μέση τιμή (ΣΑ), Min -Max Διάλυμα	Ένταση Πόνου (VAS)		Στατιστικός Έλεγχος¹
	Πριν	Μετά	
<i>Λιδοκαΐνη</i>	6,2 (1,58) 3 - 9	1,5 (0,22) 0 - 6	$t=15,251$ $p<0,001^*$
<i>Placebo</i>	5,5 (2,04) 2 - 8	3,3 (2,01) 0 - 7	$t=7,295$ $p<0,001^*$

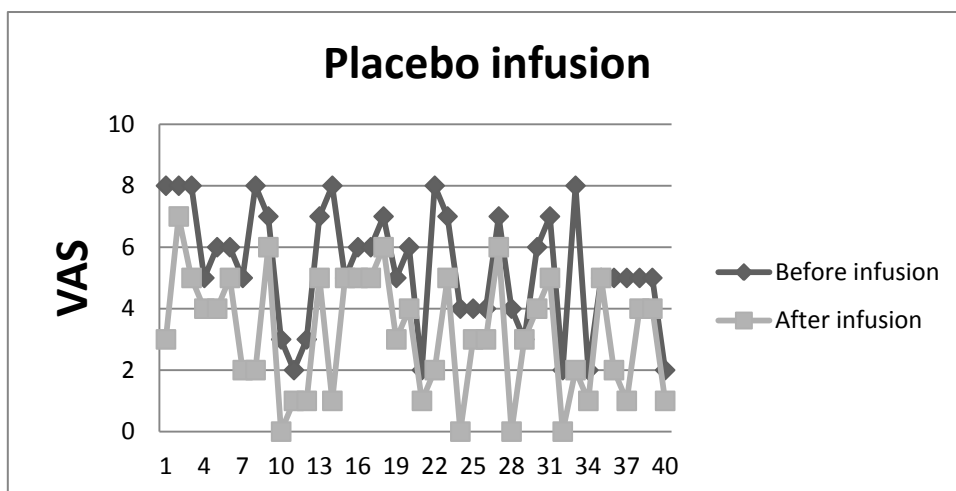
¹t-test κατά ζεύγη

*στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

Γράφημα 5.1. VAS πριν και μετά την έγχυση λιδοκαΐνης



Γράφημα 5.2. VAS πριν και μετά την έγχυση placebo



Προκειμένου να αξιολογηθεί αν η μεταβολή πριν και μετά την έγχυση διαλύματος στους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη διαφέρει στατιστικά σημαντικά σε σύγκριση με τη μεταβολή της έντασης του πόνου των ασθενών που πήραν placebo, έγινε χρήση του t-test για ανεξάρτητα δείγματα. Έτσι, προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της μέσης μεταβολής της έντασης του πόνου (VAS) στους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη και της μέσης μεταβολής της έντασης του πόνου στους ασθενείς που πήραν placebo. Συγκεκριμένα, η μέση μεταβολή της έντασης του πόνου είναι μεγαλύτερη για τους

ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη και η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $1^0_{/00}(t=6,192 \& p\text{-value}<0,001)$. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 5.2

Πίνακας 5.2. Αποτελέσματα συσχέτισης της μεταβολής της έντασης του πόνου πριν και μετά την έγχυση διαλύματος, μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών.

		Διάλυμα		Στατιστικός Έλεγχος ¹
Μέση τιμή (ΣΑ), Min -Max		Λιδοκαΐνη	Placebo	
Μεταβολή	(μετά-πριν)στην	-4,7 (1,95)	-2,2 (1,84)	t=6,192
Ένταση Πόνου (VAS)		-9 έως 0	-7 έως 1	p<0,001*

¹t-testγια ανεξάρτητα δείγματα

*στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

Στη συνέχεια, εξετάζεται αν η ύπαρξη αλλοδυνίας-υπεραλγησίας στις 6 συνιστώσες διαφέρει στατιστικά σημαντικά πριν και μετά το τέλος της έγχυσης διαλύματος, ανά ομάδα ασθενών. Προκειμένου να βαθμολογηθεί η αλλοδυνία, οι ασθενείς απαντούν σύμφωνα με μια 4-βάθμια κλίμακα τύπου Likert (όπου: 1=καθόλου πόνος, 2=μέτριος πόνος, 3=μεγάλος πόνος και 4=ανυπόφορος πόνος). Ο έλεγχος ύπαρξης διαφοράς της αλλοδυνίας-υπεραλγησίας πριν και μετά το τέλος της έγχυσης διαλύματος ανά ομάδα ασθενών γίνεται με εφαρμογή του μη παραμετρικού WilcoxonSignedRankTest (έλεγχος της διάμεσης τιμής).

Αρχικά, γίνεται διερεύνηση της αλλοδυνίας στους ασθενείς πριν και μετά την έγχυση λιδοκαΐνης. Από τον Πίνακα 5.3 φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη τιμή της αλλοδυνίας πριν και στο τέλος της έγχυσης όταν ασκείται πίεση με τη μύτη ενός μολυβιού ($z=5,477 \& p<0,001$), όταν γίνεται εφαρμογή θερμού 40°C ($z=4,234 \& p<0,001$) και εφαρμογή ψυχρού 26 °C($z=3,861 \& p=0,001$). Ειδικότερα, παρατηρείτε στατιστικά σημαντική μείωση της αλλοδυνίας στο τέλος της έγχυσης σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $1^0_{/00}$. Όσο αφορά στη διερεύνηση της αλλοδυνίας στους ασθενείς πριν και μετά την έγχυση placebo, φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη τιμή της αλλοδυνίας πριν και στο τέλος της έγχυσης όταν ασκείται πίεση με τη μύτη ενός μολυβιού ($z=4,472 \& p<0,001$) και όταν γίνεται εφαρμογή θερμού 40°C ($z=2,646 \& p<0,001$). Αντίθετα, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά πριν και στο τέλος της έγχυσης όταν γίνεται εφαρμογή ψυχρού 26 °C($p>0,05$).

Έπειτα, γίνεται διερεύνηση της υπεραλγησίας στους ασθενείς πριν και μετά την έγχυση λιδοκαΐνης. Από τον Πίνακα 5.3 φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη τιμή της υπεραλγησίας πριν και στο τέλος της έγχυσης όταν γίνεται τρύπημα με βελόνα 21G

($z=5,001$ & $p<0,001$), όταν γίνεται εφαρμογή θερμού 46°C ($z=4,621$ & $p<0,001$) και εφαρμογή ψυχρού 20°C ($z=4,451$ & $p<0,001$). Ειδικότερα, παρατηρείτε στατιστικά σημαντική μείωση της υπεραλγησίας στο τέλος της έγχυσης σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $1^0_{/00}$. Αναφορικά με την εξέταση της υπεραλγησίας στους ασθενείς πριν και μετά την έγχυση placebo, φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη τιμή της υπεραλγησίας πριν και στο τέλος της έγχυσης όταν γίνεται τρύπημα με βελόνα 21G ($z=3,000$ & $p=0,003$) και όταν γίνεται εφαρμογή ψυχρού 20°C ($z=3,313$ & $p=0,001$). Αντίθετα, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά πριν και στο τέλος της έγχυσης όταν γίνεται εφαρμογή θερμού 46°C ($p>0,05$).

Πίνακας 5.3. Αποτελέσματα συσχέτισης των 6 συνιστωσών της αλλοδυνίας-υπεραλγησίας πριν και μετά την έγχυση διαλύματος, ανά ομάδα ασθενών.

Διάμεση τιμή (IQR), Min -Max	Αλλοδυνία		Στατιστικός Έλεγχος ¹
Πίεση με μύτη μολυβιού	Πριν	Μετά	
<i>Λιδοκαΐνη</i>	2 (2 - 2) 1 - 3	1 (1 - 1) 1 - 1	$z = 5,477$ $p < 0,001^*$
<i>Placebo</i>	2 (1 - 2) 1 - 3	1 (1 - 1,5) 1 - 3	$z = 4,472$ $p < 0,001^*$
Εφαρμογή θερμού 40°C			
<i>Λιδοκαΐνη</i>	1 (1 - 2) 1 - 3	1 (1 - 1) 1 - 1	$z = 4,234$ $p < 0,001^*$
<i>Placebo</i>	1 (1 - 2) 1 - 2	1 (1 - 1) 1 - 2	$z = 2,646$ $p = 0,001^*$
Εφαρμογή ψυχρού 26°C			
<i>Λιδοκαΐνη</i>	1 (1 - 2) 1 - 3	1 (1 - 1) 1 - 2	$z = 3,861$ $p = 0,001^*$
<i>Placebo</i>	1 (1 - 2) 1 - 3	1 (1 - 1) 1 - 3	$z = 1,633$ $p = 0,103$
Υπεραλγησία			
Τρύπημα με βελόνα 21G	Πριν	Μετά	
<i>Λιδοκαΐνη</i>	2 (2 - 2) 1 - 3	1 (1 - 1) 1 - 2	$z = 5,001$ $p < 0,001^*$
<i>Placebo</i>	2 (2 - 2) 1 - 3	1,5 (1 - 2) 1 - 3	$z = 3,000$ $p = 0,003^*$
Εφαρμογή θερμού 46°C			
<i>Λιδοκαΐνη</i>	2 (1 - 2) 1 - 3	1 (1 - 1) 1 - 2	$z = 4,621$ $p < 0,001^*$
<i>Placebo</i>	1 (1 - 2) 1 - 3	1 (1 - 1,5) 1 - 3	$z = 1,265$ $p = 0,206$
Εφαρμογή ψυχρού 20°C			
<i>Λιδοκαΐνη</i>	2 (1 - 2) 1 - 4	1 (1 - 1) 1 - 2	$z = 4,451$ $p < 0,001^*$
<i>Placebo</i>	2 (1 - 2) 1 - 3	1 (1 - 2) 1 - 3	$z = 3,313$ $p = 0,001^*$

¹Wilcoxon Signed Rank Test

*στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

Επιπλέον, προκειμένου να αξιολογηθεί αν η μεταβολή στις 6 συνιστώσες της αλλοδυνίας-υπεραλγησίας, πριν και μετά την έγχυση διαλύματος στους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη διαφέρει στατιστικά σημαντικά σε σύγκριση με την αντίστοιχη μεταβολή στους ασθενείς που πήραν placebo, έγινε χρήση του Fisher's exact test. Τα αποτελέσματα των επιμέρους στατιστικών ελέγχων παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 5.4.

Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι υπάρχει μείωση της αλλοδυνίας έπειτα από την άσκηση πίεσης με τη μύτη μολυβιού κατά 2 μονάδες για το 7,5% των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη και μείωση κατά 1 μονάδα για το 70% των ασθενών. Από την άλλη, για το 50% των ασθενών που πήραν placebo υπάρχει μείωση κατά 1 μονάδα ενώ για το υπόλοιπο 50% δεν υπάρχει καμία μεταβολή. Συνεπώς, ο βαθμός της μεταβολής της αλλοδυνίας (πίεση με τη μύτη μολυβιού) συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το διάλυμα που έλαβαν οι ασθενείς (Fisher's exact test p-value=0,011<0,05). Ακόμα, παρατηρείται μείωση της αλλοδυνίας έπειτα από εφαρμογή θερμού 40°C κατά 1 μονάδα για το 42,5% των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη. Αντίθετα, μόνο για το 17,5% των ασθενών που πήραν placebo υπάρχει μείωση κατά 1 μονάδα ενώ για την πλειοψηφία (82,5%) δεν υπάρχει καμία μεταβολή. Επομένως, ο βαθμός της μεταβολής της αλλοδυνίας (εφαρμογή θερμού 40°C) συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το διάλυμα που έλαβαν οι ασθενείς (Fisher's exact test p-value=0,015<0,05). Παράλληλα, προκύπτει μείωση της αλλοδυνίας έπειτα από εφαρμογή ψυχρού 26°C κατά 2 μονάδες για το 5% των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη, κατά 1 μονάδα για το 32,5% των ασθενών και καμία μεταβολή για το 62,5%. Αντίθετα, για το 12,5% των ασθενών που πήραν placebo υπάρχει μείωση κατά 1 μονάδα ενώ για την πλειοψηφία (85%) δεν υπάρχει καμία μεταβολή. Ωστόσο, υπάρχει αύξηση κατά 1 μονάδα για το 2,5% των ασθενών που έλαβαν placebo. Έτσι, ο βαθμός της μεταβολής της αλλοδυνίας (εφαρμογή ψυχρού 26°C) συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το διάλυμα που έλαβαν οι ασθενείς (Fisher's exact test p-value=0,023<0,05).

Αναφορικά με την υπεραλγησία, προκύπτει μείωση έπειτα από τρύπημα με βελόνα 21G κατά 2 μονάδες για το 15% των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη και μείωση κατά 1 μονάδα για το 50% των ασθενών. Από την άλλη, για το 35% των ασθενών που πήραν placebo υπάρχει μείωση κατά 1 μονάδα ενώ για το 60% δεν υπάρχει καμία μεταβολή, ενώ υπάρχει και αύξηση κατά 1 μονάδα για το 5% των ασθενών. Συνεπώς, ο βαθμός της μεταβολής της υπεραλγησίας (τρύπημα με βελόνα 21G) συσχετίζεται με το διάλυμα που έλαβαν οι ασθενείς (Fisher's exact test p-value=0,003<0,05). Ακόμα, παρατηρείται μείωση της υπεραλγησίας έπειτα από εφαρμογή θερμού 46°C κατά 2 μονάδες για το 17,5% των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη, κατά 1 μονάδα για το 37,5% των ασθενών, ενώ το 45%

των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη δεν παρουσίασε καμία μεταβολή. Αντίθετα, μόνο για το 17,5% των ασθενών που πήραν placebo υπάρχει μείωση κατά 1 μονάδα. Για την πλειοψηφία (75%) δεν υπάρχει καμία μεταβολή, ενώ υπάρχει και αύξηση κατά 1 μονάδα για το 7,5% των ασθενών που έλαβαν placebo. Συνεπώς, ο βαθμός της μεταβολής της υπεραλγησίας (εφαρμογή θερμού 46°C) συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το διάλυμα που έλαβαν οι ασθενείς (Fisher's exact test p-value < 0,001). Από τον Πίνακα 2.4 φαίνεται ότι για το 45% των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη υπάρχει μεταβολή κατά 1 μονάδα και καμία μεταβολή για το 50%. Παράλληλα, για το 25% των ασθενών που πήραν placebo υπάρχει μείωση κατά 1 μονάδα ενώ για την πλειοψηφία (72,5%) δεν υπάρχει καμία μεταβολή. Ο βαθμός της μεταβολής της αλλοδυνίας (εφαρμογή ψυχρού 20°C) δεν προκύπτει να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το διάλυμα που έλαβαν οι ασθενείς (Fisher's exact test p-value > 0,05).

Πίνακας 5.4. Αποτελέσματα συσχέτισης της μεταβολής των 6 συνιστωσών της αλλοδυνίας-υπεραλγησίας πριν και μετά την έγχυση διαλύματος, μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών.

Σχετική Συχνότητα (%) Μεταβολή(μετά-πριν)	Αλλοδυνία Πίεση με μύτη μολυβιού ΛιδοκαΐνηPlacebo		Στατιστικός Έλεγχος ¹
-2	7,5%	0%	p=0,011*
-1	70%	50%	
0	22,5%	50%	
Μεταβολή(μετά-πριν)	Εφαρμογή θερμού 40°C ΛιδοκαΐνηPlacebo		p=0,015*
-2	2,5%	0%	
-1	42,5%	17,5%	
0	55%	82,5%	
Μεταβολή(μετά-πριν)	Εφαρμογή ψυχρού 26°C ΛιδοκαΐνηPlacebo		p=0,023*
-2	5%	0%	
-1	32,5%	12,5%	
0	62,5%	85%	
1	0%	2,5%	
Μεταβολή(μετά-πριν)	Υπεραλγησία Τρύπημα με βελόνα 21G ΛιδοκαΐνηPlacebo		p=0,003*
-2	15%	0%	
-1	50%	35%	
0	35%	60%	
1	0%	5%	
Μεταβολή(μετά-πριν)	Εφαρμογή θερμού 46°C ΛιδοκαΐνηPlacebo		

-2	17,5%	0%	p<0,001*
-1	37,5%	17,5%	
0	45%	75%	
1	0%	7,5%	

Μεταβολή(μετά-πριν)	Εφαρμογή ψυχρού 20°C		p=0,092
	Λιδοκαΐνη	Placebo	
-3	2,5%	0%	
-2	2,5%	2,5%	
-1	45%	25%	
0	50%	72,5%	

¹Fisher's exact test

*στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

Κατόπιν γίνεται διερεύνηση ύπαρξης διαφοράς στις τιμές των ζωτικών παραμέτρων πριν και μετά την έγχυση, ανά ομάδα ασθενών. Για τον έλεγχο των τιμών της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και του κορεσμού σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος χρησιμοποιείτε το t-test κατά ζεύγη. Από τον Πίνακα 5.5 φαίνεται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της μέσης συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης πριν και μετά την έγχυση με λιδοκαΐνη ($p > 0,05$). Επίσης, δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά της μέσης τιμής της καρδιακής συχνότητας πριν και μετά την έγχυση με λιδοκαΐνη ($p > 0,05$). Ακόμα, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική μεταβολή στα μέσα επίπεδα κορεσμού σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος πριν και μετά την έγχυση με λιδοκαΐνη ($p > 0,05$). Όμοια είναι και τα αποτελέσματα που αφορούν στην ομάδα των ασθενών που έλαβε placebo. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή της μέσης συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και του κορεσμού σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος ($p > 0,05$).

Πίνακας 5.5. Αποτελέσματα συσχέτισης των ζωτικών παραμέτρων πριν και μετά την έγχυση διαλύματος, ανά ομάδα ασθενών.

Μέση τιμή (ΣΑ), Min–Max	Ζωτικές Παράμετροι		Στατιστικός Έλεγχος ¹
Διάλυμα	SAP		
	Κατά την έναρξη	60 λεπτά	
<i>Λιδοκαΐνη</i>	127,6 (14,41)	129,1 (13,01)	t=0,669
	104 – 166	101 - 150	p=0,507
<i>Placebo</i>	127,8 (15,26)	127,6 (15,63)	t=0,338
	101 – 163	101 - 161	p=0,737
	DAP		
	Κατά την έναρξη	60 λεπτά	
<i>Λιδοκαΐνη</i>	75,9 (10,09)	78 (9,45)	t=1,202
	54 - 100	62 - 104	p=0,237
<i>Placebo</i>	76,1 (9,60)	74,4 (12,16)	t=0,936
	58 - 100	25 - 92	p=0,356
	HR		
	Κατά την έναρξη	60 λεπτά	
<i>Λιδοκαΐνη</i>	67,9 (10,18)	67 (7,59)	t=0,746
	55 - 102	52 - 92	p=0,460
<i>Placebo</i>	68,4 (9,23)	68,3 (9,98)	t=0,095
	58 - 100	59 - 102	p=0,925
	SaO₂%		
	Κατά την έναρξη	60 λεπτά	
<i>Λιδοκαΐνη</i>	95,9 (1,69)	96,1 (1,74)	t=0,251
	92 - 99	91 - 98	p=0,803
<i>Placebo</i>	96,2 (1,89)	96,4 (1,80)	t=1,091
	90 - 99	90 - 99	p=0,282

¹t-test κατά ζεύγη

Στη συνέχεια γίνεται διερεύνηση της διακύμανσης των ζωτικών παραμέτρων, ανά ομάδα ασθενών στις διαφορετικές χρονικές στιγμές και συγκεκριμένα, κατά την έναρξη της έγχυσης, στα 15 λεπτά, στα 30 λεπτά, στα 45 λεπτά και στα 60 λεπτά. Για τον έλεγχο ύπαρξης σημαντικής διακύμανσης των τιμών της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και του κορεσμού σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος χρησιμοποιείτε το CuzickTestforTrend. Από τον Πίνακα 2.6 φαίνεται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διακύμανση των ζωτικών παραμέτρων στις διαφορετικές χρονικές στιγμές, τόσο για τους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη, όσο και για τους ασθενείς που πήραν placebo (p> 0,05).

Πίνακας 5.6. Αποτελέσματα ελέγχου διακύμανσης των ζωτικών παραμέτρων στις διαφορετικές χρονικές περιόδους, ανά ομάδων ασθενών.

Ζωτικές Παράμετροι				
Μέση τιμή (ΣΑ)	Διάλυμα	Στατιστικός Έλεγχος ¹	Διάλυμα	Στατιστικός Έλεγχος ¹
SAP	Λιδοκαΐνη		Placebo	
<i>Κατά την έναρξη</i>	127,6 (14,41)	z=0,80 p=0,426	128,1 (15,37)	z=0,16 p=0,871
<i>15 λεπτά</i>	128,9 (16,22)		128,4 (18,85)	
<i>30 λεπτά</i>	127,6 (16,24)		129,0 (14,16)	
<i>45 λεπτά</i>	129,5 (14,84)		128,2 (14,20)	
<i>60 λεπτά</i>	129,1 (13,01)		127,6 (15,63)	
DAP				
<i>Κατά την έναρξη</i>	75,9 (10,09)	z=0,54 p=0,589	76,1 (9,61)	z=0,01 p=0,992
<i>15 λεπτά</i>	78,1 (8,93)		75,6 (9,85)	
<i>30 λεπτά</i>	75,7 (9,43)		76,1 (10,07)	
<i>45 λεπτά</i>	76,4 (8,69)		75,9 (8,58)	
<i>60 λεπτά</i>	78,0 (9,45)		74,4 (12,16)	
HR				
<i>Κατά την έναρξη</i>	67,9 (10,18)	z=0,47 p=0,642	68,4 (9,23)	z=0,40 p=0,690
<i>15 λεπτά</i>	66,5 (9,21)		68,5 (9,33)	
<i>30 λεπτά</i>	66,3 (8,66)		67,9 (9,30)	
<i>45 λεπτά</i>	66,9 (8,42)		67,9 (8,70)	
<i>60 λεπτά</i>	67,0 (7,59)		68,3 (9,98)	
SaO₂%				
<i>Κατά την έναρξη</i>	96,0 (1,64)	z=1,25 p=0,213	96,2 (1,89)	z=0,52 p=0,600
<i>15 λεπτά</i>	95,6 (1,78)		95,9 (1,82)	
<i>30 λεπτά</i>	95,0 (2,28)		96,3 (1,84)	
<i>45 λεπτά</i>	95,7 (1,78)		96,1 (2,00)	
<i>60 λεπτά</i>	96,1 (1,75)		96,4 (1,80)	

¹Cuzick Test for Trend

Τέλος, όσο αφορά στον έλεγχο της μέσης μεταβολής των ζωτικών παραμέτρων μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών εφαρμόστηκε το t-test για ανεξάρτητα δείγματα. Από τον Πίνακα 5.7 παρατηρείτε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της μέσης μεταβολής της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και του κορεσμού σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος μεταξύ των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη ή placebo (p> 0,05).

Πίνακας 5.7. Αποτελέσματα συσχέτισης της μεταβολής των ζωτικών παραμέτρων πριν και μετά την έγχυση διαλύματος, μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών.

Ζωτικές Παράμετροι Μέση τιμή (ΣΑ) Μεταβολή (μετά-πριν)	Διάλυμα		Στατιστικός Έλεγχος ¹
	Λιδοκαΐνη	Placebo	
<i>SAP</i>	1,43 (13,47)	-0,47 (8,63)	t=0,737 p=0,464
<i>DAP</i>	2,2 (11,31)	-1,69 (11,31)	t=1,510 p=0,135
<i>HR</i>	-0,9 (7,20)	-0,10 (6,74)	t=0,476 p=0,636
<i>SaO₂%</i>	0,1 (1,29)	0,2 (1,17)	t=0,542 p=0,589

¹t-testγια ανεξάρτητα δείγματα

Για τη διερεύνηση της μεταβολής της έντασης του πόνου (μετρήσεις VAS), σύμφωνα με το ημερολόγιο πόνου, γίνεται εφαρμογή μοντέλου γραμμικής εξάρτησης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Το μοντέλο λαμβάνει υπόψη τις διαδοχικές χρονικές στιγμές του ημερολογίου πόνου και χρησιμοποιείται χωριστά για τις 2 ομάδες ασθενών. Έτσι, για τους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη προκύπτει ότι:

- προ της έγχυσης, η ένταση του πόνου είναι κατά μέσο όρο 4,8 μονάδες (95% Δ.Ε. 4,1 έως 5,4 μονάδες) υψηλότερη σε σύγκριση με το τέλος της έγχυσης και η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική ($p<0,001$).
- 4 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης (16:00), η ένταση του πόνου είναι κατά μέσο όρο 0,3 μονάδες (95% Δ.Ε. -0,3 έως 1 μονάδες) υψηλότερη σε σύγκριση με το τέλος της έγχυσης και η διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p>0,05$).
- τις επόμενες 4 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης (20:00), η ένταση του πόνου είναι κατά μέσο όρο 0,9 μονάδες (95% Δ.Ε. 0,3 έως 1,6 μονάδες) υψηλότερη σε σύγκριση με το τέλος της έγχυσης και η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,005<0,05$).
- πριν τον ύπνο (24:00), η ένταση του πόνου είναι κατά μέσο όρο 0,9 μονάδες (95% Δ.Ε. 0,2 έως 1,5 μονάδες) υψηλότερη σε σύγκριση με το τέλος της έγχυσης και η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,008<0,05$).

- το πρωί της επόμενης ημέρας (08:00), η ένταση του πόνου είναι κατά μέσο όρο 1,5 μονάδες (95% Δ.Ε. 0,9 έως 2,2 μονάδες) υψηλότερη σε σύγκριση με το τέλος της έγχυσης και η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική ($p<0,001$).

Για τους ασθενείς που έλαβαν placebo προκύπτει ότι:

- προ της έγχυσης, η ένταση του πόνου είναι κατά μέσο όρο 2,1 μονάδες (95% Δ.Ε. 1,4 έως 2,9 μονάδες) υψηλότερη σε σύγκριση με το τέλος της έγχυσης και η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική ($p<0,001$).
- 4 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης (16:00), η ένταση του πόνου είναι κατά μέσο όρο 0,8 μονάδες (95% Δ.Ε. -0,02 έως 1,5 μονάδες) υψηλότερη σε σύγκριση με το τέλος της έγχυσης και η διαφορά αυτή δεν είναι οριακά στατιστικά σημαντική ($p>0,05$).
- τις επόμενες 4 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης (20:00), η ένταση του πόνου είναι κατά μέσο όρο 1,1 μονάδες (95% Δ.Ε. 0,4 έως 1,9 μονάδες) υψηλότερη σε σύγκριση με το τέλος της έγχυσης και η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,004<0,05$).
- πριν τον ύπνο (24:00), η ένταση του πόνου είναι κατά μέσο όρο 1,1 μονάδες (95% Δ.Ε. 0,3 έως 1,9 μονάδες) υψηλότερη σε σύγκριση με το τέλος της έγχυσης και η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,005<0,05$).
- το πρωί της επόμενης ημέρας (08:00), η ένταση του πόνου είναι κατά μέσο όρο 1,9 μονάδες (95% Δ.Ε. 1,1 έως 2,6 μονάδες) υψηλότερη σε σύγκριση με το τέλος της έγχυσης και η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική ($p<0,001$).

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 5.8.

Πίνακας 5.8. Αποτελέσματα εφαρμογής μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, με εξαρτημένη μεταβλητή την ένταση του πόνου σύμφωνα με το ημερολόγιο πόνου (VAS).

Λιδοκαΐνη	β (συντελεστής εξάρτησης)	p-value	95% Δ.Ε. για β	
<i>Προ έγχυσης</i>	4,8	<0,001*	(4,1	5,4)
<i>16:00</i>	0,3	0,337	(-0,3	1,0)
<i>20:00</i>	0,9	0,005*	(0,3	1,6)
<i>24:00</i>	0,9	0,008*	(0,2	1,5)
<i>8:00</i>	1,5	<0,001*	(0,9	2,2)
<i>Στο τέλος έγχυσης</i>	Κατηγορία αναφοράς			
Placebo				
<i>Προ έγχυσης</i>	2,1	<0,001*	(1,4	2,9)
<i>16:00</i>	0,8	0,056	(-0,0	1,5)
<i>20:00</i>	1,1	0,004*	(0,4	1,9)
<i>24:00</i>	1,1	0,005*	(0,3	1,9)
<i>8:00</i>	1,9	<0,001*	(1,1	2,6)
<i>Στο τέλος έγχυσης</i>	Κατηγορία αναφοράς			

*στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

Από τα παραπάνω αποτελέσματα φαίνεται ότι υπάρχει τάση μείωσης της έντασης του πόνου μετά το τέλος της έγχυσης σε σύγκριση με πριν, τόσο στους ασθενείς που έλαβαν λιδοκαΐνη, όσο και στους ασθενείς που πήραν placebo. Ειδικότερα, για τους ασθενείς που πήραν λιδοκαΐνη προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση της έντασης του πόνου στις διαδοχικές χρονικές στιγμές (Spearmanrho= -0,40). Αυτό σημαίνει ότι μειώνεται η ένταση του πόνου (VAS) σε βαθμό στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την αρχική μέτρηση. Το ίδιο συμβαίνει και στην περίπτωση των ασθενών που έλαβαν placebo. Ωστόσο, ο συντελεστής συσχέτισης (Spearmanrho= -0,17) είναι μικρότερος σε σχέση με τον αντίστοιχο συντελεστή των ασθενών που έλαβαν λιδοκαΐνη και η διαφορά τους είναι στατιστικά σημαντική (Fisher'srtoztransformation, z=-2.72 & p=0,001<0,05).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παραπάνω μελέτη, η οποία είναι μία τυφλή, τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που έπασχαν από νευροπαθητικό πόνο λόγω νευραλγίας τριδύμου, έδειξε ότι τόσο η συστηματική χορήγηση λιδοκαΐνης όσο και η συστηματική χορήγηση εικονικού φαρμάκου προκαλεί ελάττωση της έντασης της VAS στο τέλος της χορήγησης και έως το πρωί της επόμενης ημέρας. Όμως η λιδοκαΐνη υπερέχουσε του εικονικού φαρμάκου ως προς αυτό το αποτέλεσμα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

Λόγω του ότι αντιμετωπίσαμε ένα βαθμό δυσκολίας στο να ταυτοποιήσουμε μεγάλο δείγμα ασθενών που θα ελάμβανε μέρος στη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μας, λόγω της σχετικής σπανιότητας της νευραλγίας τριδύμου, επιλέξαμε να εκτελέσουμε μία διασταυρούμενη μελέτη. Αυτό γιατί είναι ένας πολύ ικανοποιητικός τύπος μελέτης για να μελετήσουμε διάφορα είδη φαρμάκων ή δοσολογίες όταν το δείγμα της μελέτης μας είναι μικρό (14).

Επιλέξαμε τη δοσολογία των 5 mg/kg λιδοκαΐνης σε χρονικό διάστημα 60 λεπτών, διότι αυτή η δοσολογία δεν επηρεάζει την ομαλή αγωγή των νευρικών ερεθισμάτων (15,16) αλλά επίσης έχει φανεί ότι έχει πολύ καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου (17). Ο εγχύσεις που χορηγήσαμε προκάλεσαν λίγες και όχι ιδιαίτερα σοβαρές ανεπιθύμητες δράσεις, που μάλιστα δεν είχαν σχέση με το είδος του διαλύματος που χρησιμοποιούσαμε.

Κατά τη διάρκεια των συνεδριών όλοι οι ασθενείς παρέμειναν αιμοδυναμικά σταθεροί και είχαν σταθερό, φυσιολογικό $\text{SaO}_2\%$, γι αυτό και δεν παρατηρήθηκε αποχωρήσεις ασθενών πριν το τέλος των συνεδριών. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα με αυτά άλλων μελετών (18).

Παρατηρήσαμε ότι η ελάττωση της έντασης του πόνου βάσει της κλίμακας VAS κατά το τέλος της έγχυσης της λιδοκαΐνης έως τις 8 του επόμενου πρωινού ήταν μεγαλύτερη σε βαθμό στατιστικά σημαντικό βαθμό από την ελάττωση του πόνου που προκλήθηκε μετά την έγχυση του εικονικού φαρμάκου, παρότι ο χρόνος μισής ζωής της λιδοκαΐνης είναι μόνο 1,6 ώρες (19). Ο ερευνητής Tremont-Lukatskai και οι συνεργάτες του αναφέρουν ότι διαπίστωσαν σε μελέτη τους, ότι χορηγώντας σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο λιδοκαΐνη σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση στην ίδια δοσολογία με αυτή που χρησιμοποιήσαμε στη μελέτη μας η ανακούφιση του πόνου άρχιζε 4 ώρες μετά την έναρξη της χορήγησης και συνεχιζόταν τουλάχιστον για 4 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης (20). Η N. Attal σε άλλη δημοσίευση έδειξε ότι σε ασθενείς που πάσχουν από κεντρικού τύπου νευροπαθητικό πόνο, η λιδοκαΐνη σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση ελάττωσε την τιμή της

VAS για 6 ώρες μετά την έγχυση και μάλιστα σε μία υπομάδα ασθενών παρατηρήθηκε παρατεταμένη αναλγησία που διήρκεσε έως και 7 ημέρες (12). Επί πλέον οι Finnerupetalδιεκδίκησαν σε μελέτη τους την άποψη ότι η λιδοκαΐνη σε συστηματική χορήγηση ανακούφισε το νευροπαθητικό πόνο κεντρικής αιτιολογίας τόσο κάτω όσο και πάνω από τη βλάβη που τον προκάλεσε (23). Επίσης οιArraietal. Παρουσίασαν μία σειρά ασθενών που έπασχαν από νευραλγία τριδύμου και εμφάνισαν ανακούφιση του πόνου τους αφού έλαβαν συστηματικά λιδοκαΐνη με μαγνήσιο που διήρκεσε σε μερικούς από αυτούς τους ασθενείς για σχεδόν ένα χρόνο (11).

Είναι γνωστό ότι τα αντιεπιληπτικά φάρμακα και η λιδοκαΐνη αυξάνουν τον ουδό του νευροπαθητικού πόνου (23). Η λιδοκαΐνη χορηγούμενη συστηματικά δρά τόσο κεντρικά όσο και περιφερικά. Το τελικό αναλγητικό της αποτέλεσμα αντανakλά την πολυπαραγοντική δράση της, που προκύπτει από την αλληλεπίδρασή της με τους υποδοχείς των ιόντων Νατρίου και την άμεση και έμμεση αλληλεπίδρασή της με διάφορους υποδοχείς και μονοπάτια αλγαισθητικής μετάδοσης.

Όσον αφορά την κεντρική ευαισθητοποίηση, έχει προταθεί ότι η λιδοκαΐνη ασκεί περιφερική αντιυπεραλγική δράση στο σωματικό πόνο κα κεντρική δράση στο νευροπαθητικό πόνο με επακόλουθη παρεμπόδιση της κεντρικής υπερδιεγερσιμότητας (9). Η νευραλγία τριδύμου προκαλεί με τη σειρά της και κεντρικό και περιφερικό νευροπαθητικό πόνο γι αυτό και η λιδοκαΐνη μπορεί να ανακουφίσει αυτόν τον πόνο δρώντας τόσο κεντρικά όσο και περιφερικά (24).

Στη μελέτη μας διαπιστώσαμε ότι η συστηματική χορήγηση της λιδοκαΐνης ελάττωσε την τιμή της VASμέχρ το πρωί της επόμενης μέρας της χορήγησης σε ασθενείς που είχαν ήδη λάβει άλλη φαρμακευτική αγωγή χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα. Καθώς δεν παρατηρήσαμε μεταφορά της αλληλεπίδρασης μεταξύ των συνεδριών, θα μπορούσαμε να προτείνουμε τη χρήση της λιδοκαΐνης συστηματικά σαν ένα πρόσθετο θεραπευτικό μέτρο όταν η πρώτης γραμμής θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική σε ικανοποιητικό βαθμό. Έχει ήδη δειχτεί ότι η συστηματική χορήγηση λιδοκαΐνης σε παρόμοια θεραπευτικά πρωτόκολλα προσφέρει αναλγητική δράση παρατεταμένης διάρκειας σε διάφορα σύνδρομα νευροπαθητικού πόνου όπως σε περιφερική νευρική βλάβη και σε τραυματισμό νωτιαίου μυελού (12,13,23). Σε άλλη μελέτη με σειρά ασθενών(19) που έπασχαν από νευροπαθητικό πόνο στην περιοχή του τριδύμου, η λιδοκαΐνη σε άλλη φαρμακοτεχνική μορφή, στη μορφή του διαδερμικού αυτοκόλλητου επιθέματος βοήθησε στην ελάττωση των δόσεων άλλων φαρμακευτικών ουσιών που είχαν ήδη χορηγηθεί για τη θεραπεία της νευραλγίας τριδύμου. Θα ήταν ενδιαφέρον να επεκτείνουμε στο μέλλον την έρευνά μας

για να διαπιστώσουμε κατά πόσο η λιδοκαΐνη εμφανίζει πιο παρατεταμένη δράση από αυτή των 24 ωρών που διαπιστώσαμε στη δική μας μελέτη και αν θα οδηγούσε επίσης στην ελάττωση της συνοδού θεραπείας.

Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν αναφέρονται μελέτες που να εξετάζουν τη μεταβολή των χαρακτηριστικών του προκλητού νευροπαθητικού πόνου δηλαδή της αλλοδυνίας και υπεραλγησίας, στη νευραλγία τριδύμου κατά τη συστηματική χορήγηση λιδοκαΐνης. Σε πειραματική μελέτη με ποντίκια που έπασχαν από νευροπαθητικό πόνο έχειδειχτεί ότι η λιδοκαΐνη σε ενδοφλέβια, όχι όμως και σε υπαραχνοειδή ή τοπική χορήγηση προκαλεί δοσοεξαρτώμενη καταστολή της αλλοδυνίας αφής που υπερβαίνει σε διάρκεια το χρόνο παραμονής της λιδοκαΐνης στο πλάσμα χωρίς όμως να μπορεί να διαπιστωθεί ο μηχανισμός δράσης της (25). Στη μελέτη της N.Kawajapου έχουμε ήδη αναφέρει, όπου φαίνεται ότι η λιδοκαΐνη σε μορφή διαδερμικού επιθέματος (19) μπορεί να παίζει συμπληρωματικό θεραπευτικό ρόλο σε μορφές μέτριας ή σοβαρής έντασης στοματοπροσωπικού πόνου δε έχουμε τη δυνατότητα να ξέρουμε αν μπορεί να βοηθήσει σε ήπιας-μέτριας μορφής πόνο. Είναι όμως ενδιαφέρον να επισημάνουμε, ότι αρκετοί ασθενείς δήλωσαν ότι η χρήση του διαδερμικού αυτοκόλλητου λιδοκαΐνης ελάττωσε σημαντικά τις κρίσεις παροξυσμικού πόνου και ιδίτερα την αλλοδυνία στο ψυχρό που προκαλούνταν από την έκθεση του προσώπου σε ρεύμα ψυχρού αέρα που υπό άλλες συνθήκες τους προκαλούσε διαξιφιστικό πόνο.

Στη μελέτη μας διαπιστώσαμε μέσω της κλινικής εξέτασης ότι κατά την έναρξη των εγχύσεων η πλειοψηφία των ασθενών (>70%) εμφάνιζαν καθόλου, ήπια ή μέτρια αλλοδυνία και υπεραλγησία, προφανώς γιατί είχαν λάβει την πρώτη γραμμή αγωγή (αντιεπιληπτικά ή άλλα αναλγητικά) που επιδρούσαν θετικά στο νευροπαθητικό πόνο.

Στο τέλος της θεραπείας με λιδοκαΐνη η μέση τιμή της μηχανικής, θερμικής και ψυχρής αλλοδυνίας και υπεραλγησίας έπαιρνε το βαθμό 1 της κλίμακας Likert (όπου 1=λίγος πόνος), αλλά στο τέλος της έγχυσης με το εικονικό φάρμακο η μηχανική, η βοήθησε θετικά θερμική αλλοδυνία, η υπεραλγησία από το τσίμπημα με βελόνα και η υπεραλγησία από παγωμένο ελαττωνόταν ενώ δεν υπήρχε μεταβολή της ψυχρής αλλοδυνίας και της υπεραλγησίας στο καυτό. Παρ'ότι και η λιδοκαΐνη και το εικονικό φάρμακο ελάττωσαν τους περισσότερους τύπους αλλοδυνίας η πλειοψηφία αυτών των τύπων προκλητού πόνου, το αποτέλεσμα αυτό σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν πιο έντονο κατά την έγχυση λιδοκαΐνης.

Βάσει των παραπάνω καταλαβαίνουμε ότι στη μελέτες μας η λιδοκαΐνη έδρασε θετικά σε ασθενείς που εμφάνιζαν όχι σοβαρό προκλητό πόνο, άρα δε γνωρίζουμε τι θα συμβεί αν

χορηγηθεί σε ασθενείς με σοβαρό ή αθεράπευτο προκλητό πόνο. Είναι ενθαρρυντικό, όπως έχουμε ήδη αναφέρει παραπάνω, ότι επειδή σε πολλές περιπτώσεις νευροπαθητικού πόνου, αν και η λιδοκαΐνη ελαττώνει σημαντικά τον αυτόματο πόνο (17) και τα διαδερμικά επιθέματά της, που όπως γνωρίζουμε δρούν περιφερικά, ελαττώνουν και τον προκλητό πόνο, θα μπορούσε να ελαττώσει και τον αθεράπευτο προκλητό πόνο. Όμως αυτή η υπόθεση χρειάζεται να αποδειχτεί από περαιτέρω ερευνητικές μελέτες.

Η χρήση της συσκευής NeurometerR-CPT, η οποία είναι ένας τύπος QST (quantitative sensory testing) (29), ενδείκνυται σε κάθε περίπτωση ασθενή για τον οποίο πιθανολογείται η διάγνωση μίας αισθητικής διαταραχής που απαιτεί μία αντικειμενική ποσοτική εκτίμηση. Η εφαρμογή της εκτίμησης με το Neurometer ταυτοποιεί και εντοπίζει περιοχές ανώμαλης λειτουργίας, καθορίζει τη σοβαρότητα της διαταραχής και εκτιμά την αποτελεσματικότητα μίας θεραπευτικής αγωγής.

Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Γερμανικής Νευρολογικής Εταιρείας θεωρεί το QST, σαν την ψυχοφυσιολογική δοκιμασία, που δύναται να καθορίσει την ακεραιότητα της αισθητικής αντίληψης και η Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Νευρολογικών Εταιρειών το συστήνει σαν συνοδό της κλινικής εξέτασης που θα καταγράψει το αισθητικό προφίλ του ασθενούς και θεωρεί ότι είναι βοηθητικό στο να ποσοτικοποιηθεί το αποτέλεσμα μια θεραπευτικής αγωγής στην αλλοδυνία και την υπεραλγησία (30).

Στη μελέτη μας χρησιμοποιήσαμε το Neurometer για να παρατηρήσουμε τις μεταβολές του ουδού αισθητικότητας των ινών του τριδύμου νεύρου λόγω της συστηματικής χορήγησης λιδοκαΐνης (27). Οι Caissie et al έχουν σε μελέτη τους εκτιμήσει τις τιμές του ουδού αισθητικότητας όλων των ειδών των ινών (Αβ, Αδ, C) σε όλους τους κλάδους του τρίδμου νεύρου σε υγιείς ανθρώπους στις συχνότητες ηλεκτρικού ρεύματος 2000, 250, 5 Hz (28).

Πριν την έγχυση οι περισσότερες από τις ίνες του τριδύμου νεύρου εμφάνιζαν υπαισθησία (τιμές >13). πιθανώς λόγω του ότι όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν αντιεπιληπτικά.

Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με τις αλλαγές του ουδού αντίληψης και την αλλοδυνία/υπεραλγησία των ινών του τριδύμου νεύρου ασθενών που πάσχουν από νευραλγία τριδύμου μετά τη συστηματική χορήγηση λιδοκαΐνης. Υπάρχουν αναφορές ότι η λιδοκαΐνη επηρεάζει τη μηχανική αλλοδυνία/υπεραλγησία και τον ουδό αντίληψης σε μερικές περιπτώσεις περιφερικής νευρικής βλάβης/τραυματισμού αλλά δε μεταβάλλει την αλλοδυνία και υπεραλγησία στο ψυχρό και θερμό (13). Στη μελέτη μας παρατηρήσαμε ότι δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική μεταβολή του ουδού αισθητικότητας, παρ'όλο ότι ο

ουδός αισθητικότητας ήταν υψηλότερος στη συχνότητα των 5 και 250 Hz ,ενώ ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερος στη συχνότητα των 2000Hz μόνο στον 2^ο κλάδο του τριδύμου. Η αλλαγή των τιμών μετά την έγχυση της λιδοκαΐνης ήταν μεγαλύτερη στις συχνότητες των 250 και 2000 Hz εφαρμοσμένες στο 2^ο κλάδο του τριδύμου νεύρου σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές μετά την έγχυση με το εικονικό φάρμακο. Δεν μπορούμε να βγάλουμε επαρκή συμπεράσματα για την ακριβή δράση της λιδοκαΐνης στον ουδό αισθητικότητας γιατί είχαμε πολύ μικρό αριθμό ασθενών που έπασχαν από νευραλγία του 2^{ου} κλάδου του τριδύμου νεύρου. Είναι πιθανό ότι πρέπει να επεκτείνουμε τη μελέτη μας σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για να είμαστε σε θέση να εκτιμήσουμε την ακριβή δράση της συστηματικής χορήγησης λιδοκαΐνης στον ουδό αντίληψης όλων των νευρικών ινών του τριδύμου νεύρου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Σήμερα οι επεμβατικές τεχνικές, μείζονες ή ελάχιστες, για την αντιμετώπιση της νευραλγίας τριδύμου(μικροχειρουργική αποσυμπίεση, διαδερμικές θεραπευτικές βλάβες στο γαζέριο γάγγλιο, εφαρμογήgamma-knife), παρ'όλο που ακόμη έχουν χαμηλού επιπέδου ενδείξεις εφαρμογής εφαρμόζονται με πολύ καλά αποτελέσματα σε εκατοντάδες ασθενών, γεγονός που σηματοδοτεί ότι είναι αποτελεσματικές και σε αποδεκτό βαθμό ασφαλείς (2).

Παρ'όλα αυτά ορισμένες φορές η απόφαση για την εφαρμογή τους εμποδίζεται από την πιθανότητα σοβαρών νευρολογικών επιπλοκών ή λιγότερο σοβαρών ανεπιθύμητων δράσεων. Εκτός αυτού συχνά το αποτέλεσμα αυτών των τεχνικών δε διαρκεί πολύ. Γι αυτό η φαρμακευτική αγωγή αποτελεί έναν αναντικατάστατο τρόπο θεραπευτικής αντιμετώπισής της. Η συστηματική χορήγηση λιδοκαΐνης δεν αποτελεί πρώτης γραμμής θεραπευτική αγωγή, όμως όταν η καρβαμαζεπίνη και τα άλλα φάρμακα δε βοηθούν πιθανώς μπορούμε να τη δοκιμάσουμε σαν πρόσθετη θεραπευτική αγωγή με καλά αποτελέσματα στον αυτόματο πόνο και ίσως και στον προκλητό πόνο. Περισσότερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες για τη συστηματική χορήγηση της λιδοκαΐνης και των από του στόματος παραγώγων της θα ήταν πολύ χρήσιμο να εκτελεστούν ώστε να εκτιμηθεί με σαφήνεια η αποτελεσματικότητα, η ανοχή και η εισφορά της στη βελτίωση της ποιότητας της ζωής, καθώς και κατά πόσο εμφανίζει αθροιστικό αποτέλεσμα, μετά από επαναλαμβανόμενη χρήση στη βελτίωση της νευραλγίας τριδύμου.

Περίληψη

Μελέτη της στάγδην ενδοφλέβιας χορήγησης λιδοκαΐνης στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου.

Εισαγωγή: Η νευραλγία τριδύμου είναι μία από τις πιο συνηθισμένες μορφές νευροπαθητικού πόνου. Η θεραπευτική της προσέγγιση αποτελεί πρόκληση, καθώς η θεραπεία πρώτης γραμμής αυτής της πάθησης δε βοηθά πάντα και πολλές φορές προκαλεί ανυπόφορες ανεπιθύμητες δράσεις. Η παρούσα μελέτη εξετάζει κατά πόσο η λιδοκαΐνη σαν πρόσθετο θεραπευτικό μέσο επιδρά θετικά στην αντιμετώπιση τόσο του αυτόματου όσο και του προκλητού πόνου(στην αλλοδυνία /υπεραλγησία) που προκαλεί η νευραλγία τριδύμου.

Υλικό-Μέθοδος: Στη διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μας, έλαβαν μέρος είκοσι ασθενείς που έπασχαν από νευραλγία τριδύμου. Κάθε ασθενής έλαβε μέρος σε δύο συνεδρίες με το ενεργό φάρμακο, τη λιδοκαΐνη σε δοσολογία 5 mg/kgr βάρους σώματος διαλυμένη σε 250 ml φυσιολογικού ορού και σε δύο συνεδρίες με 250 ml φυσιολογικό, με διάρκεια έγχυσης κάθε φορά τα 30 λεπτά. Κατά την έναρξη κάθε συνεδρίας, κατά το τέλος και 24 ώρες μετά δηλ. το επόμενο πρωινό εκτιμούσαμε την ένταση του αυτόματου πόνου με την κλίμακα VAS και τον προκλητό πόνο (αλλοδυνία/ υπεραισθησία) με την δοκιμασία εφαρμογής θερμού, ψυχρού, πίεσης και νυγμού. Επίσης χρησιμοποιήθηκε το νευρόμετρο για την καταγραφή του ουδού του πόνου όλων των ινών των αισθητικών ινών(Αβ, Αδ, C). Καταγράψαμε επίσης τις ανεπιθύμητες δράσεις κατά τη διάρκεια των εγχύσεων. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήσαμε το σύστημα STATA version 11.

Αποτελέσματα: Τόσο η λιδοκαΐνη όσο και το εικονικό φάρμακο ελάττωσαν τη βαθμολογία VAS στο τέλος και 24 ώρες μετά-το επόμενο πρωινό ($p<0,001$), αλλά η λιδοκαΐνη υπερείχε του εικονικού φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες δράσεις της λιδοκαΐνης και του εικονικού φαρμάκου(ήπια σύγχυση, υπνηλία, ξηροστομία κ.λ.π.) ήταν ήπιες , όχι ιδιαίτερα ενοχλητικές, γι αυτό άλλωστε δεν είχαμε καμμία απόσυρση ασθενούς από τη μελέτη. Οι κλινικές δοκιμασίες έδειξαν ότι η λιδοκαΐνη ελάττωσε τη μηχανική, θερμική και ψυχρή αλλοδυνία περισσότερο από το εικονικό φάρμακο, ενώ το εικονικό φάρμακο ελάττωσε μόνο τη μηχανική και θερμική αλλά όχι την αλλοδυνία στο ψυχρό, σε μικρότερο βαθμό από τη λιδοκαΐνη($p<0,05$) . Σχετικά με την καταγραφή του ουδού του πόνου με το νευρόμετρο διαπιστώσαμε ότι αυξήθηκε τόσο στην επώδυνη όσο και στην υγιή πλευρά του προσώπου των ασθενών στις συχνότητες 5, 250, 2000 Hz, περισσότερο όμως στις συχνότητες 5 και 250 Hz κατά τις εγχύσεις με λιδοκαΐνη στην επώδυνη πλευρά ενώ δε είχαμε σημαντική αύξηση μετά την έγχυση του εικονικού φαρμάκου ($p<0,001$) .

Συμπέρασμα: Η λιδοκαΐνη ελάττωσε την ένταση του αυτόματου πόνου αλλά και του προκλητού πόνου περισσότερο από το εικονικό φάρμακο, χωρίς να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες για σχεδόν 24 ώρες σε ασθενείς που πάσχουν από νευραλγία τριδύμου, γεγονός που δείχνει ότι η συστηματική χορήγηση της, μπορεί να θεωρηθεί σα μία επί πλέον θεραπευτική εκδοχή και να χρησιμοποιηθεί σαν πρόσθετη θεραπεία στον ανυπόφορο πόνο που συχνά προκαλείται από αυτή την πάθηση

Abstract

Effect of intravenous lidocaine on neuropathic pain.

Background: Trigeminal Neuralgia (TGN) is the most common kind of neuropathic pain. Its therapeutic approach is challenging as the first line treatment often does not help or causes intolerable side effects. The current study examines whether intravenous lidocaine as additive treatment affects the spontaneous and evoked pain (allodynia/hyperalgesia) of TGN.

Methods: Twenty patients suffering from TGN were enrolled to a randomized double-blind crossover trial. Each patient underwent two active and two placebo infusions of 5 mg/kg lidocaine in 250 ml serum normal (S/N) 0.9% or S/N 0.9% alone, over 60 minutes. At baseline, immediately and the next morning after the infusion we assessed spontaneous pain using visual analog scale (VAS) and evoked pain and hyperalgesia by thermal, cold, pressure application and pinprick tests. For the Quantitative Sensory Testing the Neurometer (R-CPT) was used. We documented the side effects of the treatment during the infusion and for 24 hours. STATA version 11.0 was used for the statistical analysis.

Results: Both lidocaine and placebo reduced VAS score at the end and until the next morning of the infusion ($p < 0,001$) although lidocaine was superior to placebo. The side effects of lidocaine (mild confusion, somnolence, dry mouth etc) were mild, not especially troubling, thus we did not have any drop outs. Clinical tests showed that lidocaine reduced mechanical, thermal and cold allodynia more than placebo, while placebo reduced only mechanical and thermal, but not cold allodynia, in a lesser degree than lidocaine ($p < 0.05$). Concerning evoked pain the values received by the R-CPT were increased at baseline, both at the painful and at the contra lateral side at 5, 250, 2000 Hz before treatment, and got higher at 5 and 250 Hz after the lidocaine infusion at the painful side, whereas after placebo they were reduced ($p < 0,001$).

Conclusion: Lidocaine ameliorated spontaneous and evoked pain of TN more than placebo for almost 24 hours, without serious side effects, suggesting that it could offer an extra and safe therapeutic option as an add on therapy in intractable neuropathic pain because of trigeminal neuralgia.

Βιβλιογραφία

1. International Association for the Study of Pain: Pain definition(Retrieved 10 September 2011). Bonica JJ. The need of a taxonomy. Pain 1979;6(3):247-8.
2. Turk DC, Okifuji A. Pain terms and taxonomies of pain. In : Bonica's management of pain. Hagerstwon , MD. Lippincott Williams& Wilkins, 2001.
3. Spanswick CC, Main CJ. Pain management, an interdisciplinary approach. Edinburg. Churchill Livingstone, 2000.
4. Merskey H& Bogduk N. Classification of chronic pain 2nd ed. Seattle:International Association for the Study of Pain;1994.
5. www.iasp-pain.org. Retrieved 11 December 2010.
6. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ.(April 2006). The epidemiology of chronicpain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. J Pain 7(4):281-9.
7. Bouhasira D,Lanteri-Minet M, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008;136:380-7.
8. Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats . Pain 1983;17:321-39.
9. Wieseler-Frank J, Maier SF, Watkins LR(2005). Central proinflammatory cytokines and pain enhancement. Neuro-Signals 14(4):166-74.
10. Truini A, Cruccu G. Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain. Neurol Sci . May 2006; Suppl2:S179-82.
11. Attal N. et al. The neuropathic components of chronic low back pain: a prospective multicenter study using the DN4 Questionnaire J Pain 2011 ; 12 : 1080-7.
12. Bennett MI. The LANSS Pain Scale: The Leeds assessment of neutopathic symptoms and signs. Pain 2001; 92-147-57.
13. Bouhassira D et al Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. Pain 2004; 108: 248-57.
14. Bouhassira D et al. Herpes zoster and its complications—the patients perspective. An observational prospective study in patients aged over 50 years in France. Pain 2012; 153:342-9.
15. Bouhassira D. Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. Pain 2011; 152 (3suppl) : 574-83.

16. Bouhassira D. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005 ; 114;29-36.
17. Bouhassira D. Neuropathic Pain Screening Tools. *Pain* 2012, Refresher Courses 14th world Congress on Pain.
18. De Andrade DC et al. Chronic pain associated with the chikungunya fever: long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect Dis* 2010; 10:31.
19. Freynhagen R, Baron R, et al. The pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1911 – 20.
20. Galer BS et al. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 1997 ; 48 : 332-8.
21. Garcia de Paredes et al First evidence of oncologic neuropathic pain prevalence after screening 8615 cancer patients. Results of the On study. *Ann Oncol* 2011; 22 : 924-30.
22. Kaki AM et al. Identifying neuropathic pain among patients with chronic low back pain; use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and signs pain scale. *Reg Anesth Pain Med* 2005 ; 30 : 422-8.
23. Krawse SJ. Backonja M. Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain* 2003;306-14.
24. Linguistic Validation certificate, Pain DETECT questionnaire MAPI RESEARCH INSTITUTE 2008.
25. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain-*Curr Med Res Opin* 2006 ;22 : 1555-65.
26. Scholz J, et al. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS Med* 2009; 6 e 1000047.
27. Searle RD et al. Can chronic neuropathic pain following thoracic surgery be predicted during the postoperative period? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9: 999-1002
28. Van Acker K. et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab* 2009 ; 35 : 206-13.
29. Van Seventer et al. Linguistic validation of the DN4 for use in international studies (Dutch, German, Greek, Hungarian). *Eur J Pain* 2010 Jan 14(1) : 58-63.

30. Vranker J H et al. Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke : a randomized , double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2011 ; 152 : 267-73.
31. Haanpää M., Attal N., Backonja M. et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *PAIN®* 152(2011)14-27.
32. L.G L.Garcia-Larrea*. Objective pain diagnostics. *Clinical neurophysiology. Clinical Neurophysiology*(2012)42, 187-197.
33. Pfay B.D. Quantitative Sensory Testing of Neuropathic Pain Patients:potential Mechanistic and Therapeutic Implications. *Curr Pain Headache Rep*(2012)16:199-206.
34. Cruccu G., Truini A. Tools for Assessing Neuropathic Pain. *PLoS Med*6(4):e1000045. Doi:10.1371/journal.pubmed.1000045.
35. Bakonja M., Attal N., Bouhassira D. et al. Value of quantative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIGconsensus. *PAIN*. Published on line 05 June 2013.
36. Cruccu G., Sommer C., Anand P. EFNS Guigelines on Neuropathic Pain Assessment: revised 2009. *European JOURNAL OF Neurology* 2010, 17: 1010-1018.
37. Üçeyler N., Sommer C. Neuropathic Pain Assessment-An Overview of existing guidelines and Discussion Points for the Future. *European Neurological Review.©Touch Briefings* 2011.
38. Shy M.E., Frohman E.M., So Y.T. et al. Quantitative Sensory Testing.Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 60 March 2003.
39. Baquis GD, Brown WF, Capell JT, Chaudhry V, Cros D, Drexinger BR, Gelblum JB, Gilchrist JM, Gitter AJ, Haig AJ, et al.(1999) Technology review: The Neurometer. Current perception threshold (CPT). *Muscle Nerve* 22:523–531.Masson EA.
40. Veves A, Fernando D, BoultonAJM(1989) Current perception threshold: A new, quick, and reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia* 32:724–728.
41. Pitei DL, Watkins PJ, Stevens MJ, Edmonds ME.(1994) The value of the Neurometer in assessing diabetic neuropathy by measurement of the current perception threshold. *Diabet Med* 11:872–876.
42. Liu SS, Gerancher JC, Bainton BG, Kopacz DJ, Carpenter RL(1996) The effects of electrical stimulation at different frequencies on perception and pain in human

- volunteers: Epidural versus intravenous administration of fentanyl. *AnesthAnalg* 82:98–102.
43. Tay B, Wallace MS, Irving G(1997) Quantitative assessment of differential sensory blockade after lumbar epidural lidocaine. *AnesthAnalg* 84:1071–1075.
 44. Chado HN. The current perception threshold evaluation of sensory nerve function in pain management. *PainDigest*. 1995;5:127–134.
 45. The Neurometer: validation and comparison with conventional tests for diabetic neuropathy. Masson EA, Boulton AJ *Diabet Med*. 1991; 8 Spec No():S63-6.
 46. Masson EA, Veves A, Fernando D, Boulton AJM. Current perception threshold: A new, quick, and reproducible method for assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetology*. 1989;32:724–728. doi: 10.1007/BF00274531.
 47. Pitei DL, Watkins PJ, Stevens MJ, Edmonds ME. The value of the Neurometer in assessing diabetic neuropathy by measurement of the current perception threshold. *Diabet Med*. 1994 Nov; 11(9):872-6.
 48. Rendell MS, Dovgan DJ, Bergman TF, O'Donnel GP, Drobny EP, Katims JJ. Mapping diabetic sensory neuropathy by current perception threshold testing. *Diab Care*. 1989;12:636–640.
 49. Katims JJ, Rouvelas P, Sadler BT, Weseley SA. Reproducibility and comparison with nerve conduction in evaluation of carpal tunnel syndrome. *Trans Am SocArtif Intern Organs*. 1989;35:280–283.
 50. Katims JJ, Patil AS, Rendell MS, et al. Current perception threshold screening for carpal tunnel syndrome. *ArchEnvironHealth*. 1991;46:207–212.
 51. Pelmeur PL, Kusiak R. Clinical assessment of hand-arm vibration syndrome. *Nagoya J Med Sci*. 1994;57(Suppl):27–41.
 52. Chu N-S. Current perception threshold in toe-to-digit transplantation and digit-to-digit replantation. *MuscleNerve*. 1996;19:183–186.
 53. Katims JJ, Mitsuata H, Miyazaki T. Electrodiagnostic evaluation of sensory nerve function in the patient with pain: neuroselective current perception threshold (CPT) and pain tolerance threshold (PTT) *Pain Clinic*. 1998;19:535–549
 54. Robert H. Dworkin, PhD. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update, *Mayo clin. Proc*. 2010 March; 85(3 Suppl): S3–S14.

55. Α.Βαδαλούκα, Ε.Βραχνού, Ι.Σιαφάκα. Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση του Χρόνιου Νευροπαθητικού Πόνου. Σεπτέμβριος 2013, Έκδοση 1.0.
56. Barkin RL, Barkin D. Pharmacological management of acute and chronic pain: Focus on Drug Interactions and Patient – Specific Pharmacotherapeutic Selection. Southern Medical Journal, 2001; 94 (8): 756 – 770.
57. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med, 2005; 352: 1112 – 1120.
58. Dickman A. Tramadol: A review of this atypical opioids. Eur J Palliative Care, 2007; 14 (5): 181 – 185.
59. Ereshefsky L. Drug – Drug interactions involving antidepressants: Focus on Venlafaxine. Journal of Clinical Psychopharmacology, 1996; 16 (3) – Suppl 2: 37S – 50S.
60. Gilron I, Watson CPN, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: A practical guide for the clinician. CMAJ, 2006; 175 (3): 265 – 275.
61. Gilron I, Max MB. Combination pharmacotherapy for neuropathic pain: Current evidence and future directions. Expert Rev Neurotherapeutics, 2005; 5 (6): 823 – 830.
62. Haanpaa ML, Gourlay GK, Kent JL, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. Mayo Clin Proc, 2010; 85 (Suppl 3): S15 – S25.
63. Jackson N, Doherty J, Coulter S. Neuropsychiatric complications of commonly used palliative care drugs. PostgradMed J, 2008; 84: 121 – 126.
64. Jensen TS, Finnerup NB. Neuropathic pain treatment: A further step forward. The Lancet, 2009; 374: 1218 – 1219.
65. Lordos EF, Trombert V, Vogt N, Perrenoud JJ. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain: Drug to Drug interaction in the elderly people. J Am Geriatr Soc, 2009; 57 (1): 181 – 182.
66. Richelson E. Pharmacokinetic drug interactions of new antidepressants: A review on the metabolism of other drugs. Mayo Clin Proc, 1997; 72: 835 – 847.
67. Sproule BA, Naranjo CA, Brenner KE, Hassan PC. Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence. Clin Pharmacokinet, 1997; 33 (6): 454 – 471.
68. Virani A, Mailis A, Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions in human neuropathic pain pharmacotherapy. Pain, 1997; 73: 3 – 13.

69. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, IASP Press, Seattle 1994, pp59-71.
70. Adams F. The extenet works of Aretaeus, the Cappadocian. London:Sydenham Society; 1856. P.350-491.URL.
71. D. Appleton & Co. p. 292. Retrieved 2011-08-01
72. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1): 9-160.
73. Prasad, S; Galetta, S (2009). "Trigeminal Neuralgia Historical Notes and Current Concept". *Neurologist* **15** (2): 87–94. doi:10.1097/NRL.0b013e3181775ac3. PMID 19276786. Retrieved 2011-08-01.
74. Jump up ^ Bagheri, SC; et al (December 1, 2004). "Diagnosis and treatment of patients with trigeminal neuralgia". *Journal of the American Dental Association* **135** (12): 1713–7. PMID 15646605. Retrieved 2011-08-01.
75. Jump up ^ Rapini, RP.; Bologna, JL.; Jorizzo, JL (2007). *Dermatology*. 1 and 2. St. Louis: Mosby. p. 101. ISBN 1-4160-2999-0
76. Katusic S, Williams DB, Beard CM, et al. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Neuroepidemiology* 1991; 10:276-281.
77. Bloom, R. "Emily Garland: A young girl's painful problem took more than a year to diagnose".
78. Blumenfeld H. *Neuroanatomy Through Clinical cases*. Sinauer Associates, Inc 2002.
79. Bernat JL, Sullivan JK. Trigeminal neuralgia from digitalis intoxication. *JAMA*. 1979 Jan 12;241(2):164.
80. Costen J.B. Outline of the mandibular joint syndrome. *Laryngoscope*. 1959 Apr;69(4):408-14.
81. Scheerer WD, Hildmann H. [Ear pains by alterations of the mandibular joint (author's transl)]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*. 1979 Mar;58(3):259-63. German.
82. Miller DB. The "missing link" in the origin of trigeminal neuralgia: a new theory and case report. *Funct Orthod*. 1999 Jan-Mar;16(1):4-6, 8, 10-3.
83. Smith DG, Mumford JM. Petrous angle and trigeminal neuralgia. *Pain*. 1980 Jun;8(3):269-77.
84. Zakrewska JM. Diagnosis and differential diagnosis of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain*. 2002 Jan-Feb;18(1):14-21. Review.

85. Marinković S, Todorović V, Gibo H, Budec M, Drndarević N, Pesić D, Joković M, Cetković M. The trigeminal vasculature pathology in patients with neuralgia. *Headache*. 2007 Oct;47(9):1334-9.
86. Drinnan AJ. Differential diagnosis of orofacial pain. *Dent Clin North Am*. 1978 Jan;22(1):73-87.
87. Siqueira SR, Teixeira MJ, Siqueira JT. Clinical characteristics of patients with trigeminal neuralgia referred to neurosurgery. *Eur J Dent*. 2009 Jul;3(3):207-12.
88. Smoliar E, Smoliar A, Sorkin L, Belkin V. Microcirculatory bed of the human trigeminal nerve. *Anat Rec*. 1998 Feb;250(2):245-9.
89. Kerr FW. Pathology of trigeminal neuralgia: light and electron microscopic observations. *J Neurosurg*. 1967 Jan;26(1):Suppl:151-6.
90. Katusic S, Beard CM, Bergstralh E, Kurland LT. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Ann Neurol*. 1990 Jan;27(1):89-95.
91. Montano N, Papacci F, Cioni B, Di Bonaventura R, Meglio M. Percutaneous balloon compression for the treatment of trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. Analysis of the potentially prognostic factors. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 May;154(5):779-83. Epub 2012 Feb 22.
92. Rushton JG, Olafson RA. Trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis: Report of 35 cases. *Arch Neurol*. 1965;13(4):383-6.
93. Hooge JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology*. 1995 Jul;45(7):1294-6.
94. White JC, Sweet WH. *Pain and the Neurosurgeon. A. Forty-Year Experience*. Springfield, Ill: Charles C. Thomas, 1969.
95. Jensen TS, Rasmussen P, Reske-Nielsen E. Association of trigeminal neuralgia with multiple sclerosis: clinical and pathological features. *Acta Neurol Scand*. 1982 Mar;65(3):182-9.
96. Berk C, Constantoyannis C, Honey CR. The treatment of trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis using percutaneous radiofrequency rhizotomy. *Can J Neurol Sci*. 2003 Aug;30(3):220-3. *J Oral Maxillofac Res*. 2012 Oct-Dec; 3(4): e2.
97. Gintautas Sabalys, Gintaras Juodzbals, Hom-Lay Wang. Aetiology and Pathogenesis of Trigeminal Neuralgia: a Comprehensive Review. *J Oral Maxillofac Res*. 2012 Oct-Dec; 3(4): e2. Published online Jan 1, 2013. doi: [10.5037/jomr.2012.3402](https://doi.org/10.5037/jomr.2012.3402)

98. Urban PP, Forst T, Lenfers M, Koehler J, Connemann BJ, Beyer J. Incidence of subclinical trigeminal and facial nerve involvement in diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1999 Jul-Aug;39(5):267-72.
99. Roberts AM, Person P, Chandran NB, Hori JM. Further observations on dental parameters of trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984 Aug;58(2):121-9.
100. Grechko VE, Puzin MN. [Etiological factors in odontogenic lesions of the trigeminal nerve system]. *Stomatologiia (Mosk)*. 1986 Mar-Apr;65(2):34-6. Russian
101. Fracica F, Brickman J, LoMonaco CJ, Lin LM. Trigeminal neuralgia and endodontically treated teeth. *J Endod*. 1988 Jul;14(7):360-2.
102. Hotta TH, Bataglione A, Bataglione C, Bezzon OL. Involvement of dental occlusion and trigeminal neuralgia: a clinical report. *J Prosthet Dent*. 1997 Apr;77(4):343-5.
103. al-Gailani M, Haidar Z. Trigeminal neuralgia: an unusual case of dental origin. *Odontostomatol Trop*. 1987 Sep-Dec;10(3-4):225-7.
104. Moritsch E, Mitschke H. [Surgical elimination of endonasal triggerpoints of a trigeminal neuralgia caused by cauterization (author's transl)]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*. 1977 Jan;56(1):88-90.
105. Lin YW, Lin SK, Weng IH. Fatal paranasal sinusitis presenting as trigeminal neuralgia. *Headache*. 2006 Jan;46(1):174-8.
106. Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 1967 Jan;26(1):Suppl:159-62. 45.
107. Haines SJ, Jannetta PJ, Zorub DS. Microvascular relations of the trigeminal nerve. An anatomical study with clinical correlation. *J Neurosurg*. 1980 Mar;52(3):381-6.
108. Jannetta PJ. Neurovascular compression in cranial nerve and systemic disease. *Ann Surg*. 1980;192(4):518-25.
109. Richards P, Shawdon H, Illingworth R. Operative findings on microsurgical exploration of the cerebello-pontine angle in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983 Dec;46(12):1098-101.
110. Fukushima T. Microvascular decompression for hemifacial spasm and trigeminal neuralgia: results in 4000 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:173.
111. Meaney JF, Eldridge PR, Dunn LT, Nixon TE, Whitehouse GH, Miles JB. Demonstration of neurovascular compression in trigeminal neuralgia with magnetic resonance imaging. Comparison with surgical findings in 52 consecutive operative cases. *J Neurosurg*. 1995 Nov;83(5):799-805.

112. Bowsher D. Trigeminal neuralgia: an anatomically oriented review. *Clin Anat.* 1997;10(6):409-15. Review.
113. Hamlyn PJ. Neurovascular relationships in the posterior cranial fossa, with special reference to trigeminal neuralgia. 2. Neurovascular compression of the trigeminal nerve in cadaveric controls and patients with trigeminal neuralgia: quantification and influence of method. *Clin Anat.* 1997;10(6):380-8.
114. McLaughlin MR, Jannetta PJ, Clyde BL, Subach BR, Comey CH, Resnick DK. Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. *J Neurosurg.* 1999 Jan;90(1):1-8.
115. Brock S, Scaioli V, Ferroli P, Broggi G. Neurovascular decompression in trigeminal neuralgia: role of intraoperative neurophysiological monitoring in the learning period. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2004;82(5-6):199-206. Epub 2004 Nov 30.
116. de Bondt BJ, Stokroos R, Casselman J. Persistent trigeminal artery associated with trigeminal neuralgia: hypothesis of neurovascular compression. *Neuroradiology.* 2007 Jan;49(1):23-6. Epub 2006 Nov 7.
117. Bond AE, Zada G, Gonzalez AA, Hansen C, Giannotta SL. Operative strategies for minimizing hearing loss and other major complications associated with microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *World Neurosurg.* 2010 Jul;74(1):172-7.
118. Chen J, Guo ZY, Liang QZ, Liao HY, Su WR, Chen CX, Fu SX, Han XJ. Structural abnormalities of trigeminal root with neurovascular compression revealed by high resolution diffusion tensor imaging. *Asian Pac J Trop Med.* 2012 Sep;5(9):749-52.
119. Figueiredo PC, Brock M, De Oliveira AM Júnior, Prill A. Arteriovenous malformation in the cerebellopontine angle presenting as trigeminal neuralgia. *Arq Neuropsiquiatr.* 1989 Mar;47(1):61-71. Review.
120. Ito M, Sonokawa T, Mishina H, Iizuka Y, Sato K. Dural arteriovenous malformation manifesting as tic douloureux. *Surg Neurol.* 1996 Apr;45(4):370-5.
121. Edwards RJ, Clarke Y, Renowden SA, Coakham HB. Trigeminal neuralgia caused by microarteriovenous malformations of the trigeminal nerve root entry zone: symptomatic relief following complete excision of the lesion with nerve root preservation. *J Neurosurg.* 2002 Oct;97(4):874-80.
122. Ferroli P, Acerbi F, Broggi M, Broggi G. Arteriovenous micromalformation of the trigeminal root: intraoperative diagnosis with indocyanine green videoangiography: case report. *Neurosurgery.* 2010 Sep;67(3 Suppl Operative):onsE309-10; discussion onsE310.

123. Matthies C, Samii M. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): clinical presentation. *Neurosurgery*. 1997 Jan;40(1):1-9; discussion 9-10.
124. Miller JP, Acar F, Burchiel KJ. Trigeminal neuralgia and vascular compression in patients with trigeminal schwannomas: case report. *Neurosurgery*. 2008 Apr;62(4):E974-5; discussion E975.
125. Haddad FS, Taha JM. An unusual cause for trigeminal neuralgia: contralateral meningioma of the posterior fossa *Neurosurgery* 1990 Jun;26(6):1033-8 Review.
126. Ogasawara H, Oki S, Kohno H, Hibino S, Ito Y. Tentorial meningioma and painful tic convulsif Case report *J Neurosurg* 1995 May;82(5):895-7 Review.
127. Cheng WC, Chang CN. Trigeminal neuralgia caused by contralateral supratentorial meningioma *J Clin Neurosci* 2008 Oct;15(10):1162-3 Epub 2008 Aug 13.
128. Kano H, Awan NR, Flannery TJ, Iyer A, Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery for patients with trigeminal neuralgia associated with petroclival meningiomas *Stereotact Funct Neurosurg* 2011 Feb;89(1):17-24 Epub 2010 Dec 1.
129. Jamjoom AB, Jamjoom ZA, al-Fehaily M, el-Watidy S, al-Moallem M, Nain-Ur-Rahman Trigeminal neuralgia related to cerebellopontine angle tumors *Neurosurg Rev* 1996;19(4):237-41.
130. Mohanty A, Venkatrama SK, Rao BR, Chandramouli BA, Jayakumar PN, Das BS. Experience with cerebellopontine angle epidermoids *Neurosurgery* 1997 Jan;40(1):24-9; discussion 29-30.
131. Guttal KS, Naikmasur VG, Joshi SK, Bathi RJ. Trigeminal neuralgia secondary to epidermoid cyst at the cerebellopontine angle: case report and brief overview *Odontology* 2009 Jan;97(1):54-6 Epub 2009 Jan 29 Review.
132. Guo Z, Ouyang H, Cheng Z. Surgical treatment of parapontine epidermoid cysts presenting with trigeminal neuralgia *J Clin Neurosci* 2011 Mar;18(3):344-6 Epub 2011 Jan 17.
133. Ildan F, Göçer AI, Bağdatoğlu H, Uzuneyüpoğlu Z, Tuna M, Cetinalp E. Isolated trigeminal neuralgia secondary to distal anterior inferior cerebellar artery aneurysm *Neurosurg Rev* 1996;19(1):43-6.
134. Schmerber S, Vasdev A, Chahine K, Tournaire R, Bing F. Internal carotid false aneurysm after thermocoagulation of the gasserian ganglion *Otol Neurotol* 2008 Aug;29(5):673-5.

135. Sindou M, Leston J, Decullier E, Chapuis F. Microvascular decompression for primary trigeminal neuralgia: long-term effectiveness and prognostic factors in a series of 362 consecutive patients with clear-cut neurovascular conflicts who underwent pure decompression J Neurosurg 2007 Dec;107(6):1144-53.
136. Brisman R et al. Trigeminal nerve-blood vessel relationship as revealed by high resolution MRI and its effects on pain relief after gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. Neurosurgery 2002 Jun;50(6):1261-6, discussion 1266-7.
137. Haines SJ, Jannetta PJ, Zorub DS. Microvascular relations of the trigeminal nerve. An anatomical study with clinical correlation. J Neurosurg. 1980 Mar;52(3):381-6.
138. Klun B, Prestor B. Microvascular relations of the trigeminal nerve: an anatomical study Neurosurgery 1986 Oct;19(4):535-9.
139. Majoie CB, Hulsmans FJ, Verbeeten B Jr, Castelijns JA, van Beek EJ, Valk J, Bosch DA. Trigeminal neuralgia: comparison of two MR imaging techniques in the demonstration of neurovascular contact Radiology 1997 Aug;204(2):455-60.
140. Zakrzewska JM, Coakham HB. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: update. Curr Opin Neurol 2012;25:296-301.
141. Sicard A. [Bernard Pierson 1925--1978] Arch Anat Cytol Pathol 1978;26(2):79-80 French.
142. Hanes WJ. Tic douloureux: a new allergic approach to the etiology and treatment A report of seventy-six cases Ann Allergy 1962 Oct;20:635-48.
143. Smirnov VA. [Odontologic and other etiologic factors in trigeminal neuralgia] Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova 1976;76(11):1639-42 Russian.
144. Sabalis GI, Karlov VA, Morkunas RM, Stropus RA. [Peripheral mechanisms of the pathogenesis of trigeminal neuralgia] Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova 1982;82(4):25-9 Russian
145. Jia DZ, Li G. Bioresonance hypothesis: a new mechanism on the pathogenesis of trigeminal neuralgia. Med Hypotheses. 2010 Mar;74(3):505-7.
146. Devor et al. Pathophysiology of trigeminal hypothesis: the ignition hypothesis. Clin J Pain. 2002 Jan-Feb;18(4-13). Review.
147. Zakrzewska JM. Diagnosis and differential diagnosis of trigeminal neuralgia. Clin J Pain 2002;18:14-21.
148. Limonadi FM, Mc Cartney S, Bruchiel KJ. Design of an artificial neural network for diagnosis of facial pain syndromes. Stereotact Funct Neurosurg 20006;84:212-220.

149. Anon. The international classification of headache disorders. 3rd ed(beta version). Cephalalgia 2013;33:629-808.
150. Simms HN, Honey CR. The importance of autonomic symptoms in trigeminal neuralgia. Clinical article. J Neurosurg 2011;115:210-6.
151. Joana Zakrzewska, Linskey ME. Clinical Review. Trigeminal neuralgia. BMJ 2014;348:g474 doi:10. 1136/bmj(Published 17 February 2014).
152. Melzak R et al. Trigeminal neuralgia and atypical facial pain: use of the Mc Gill pain questionnaire discrimination and diagnosis. Pain 1986;27:297-302.
153. Lee JY et al. Development of and psychometric testing for the Brief Pain Inventory-facial in patients with facial pain syndromes. J Neurosurg 2010;113:516-23.
154. Cruccu G et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. Eur J Neurol 2008;15: 1013-28.
155. Gronseth G et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review):report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. Neurology 2008;71:1183-90.
156. NICE. Neuropathic pain-pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non specialist settings. NICE clinical guideline 173.2013:1-44.
157. Zakrzewska JM et al. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia:results from a double-blind placebo controlled crossover trial. Pain 1997;73:223-30.
158. Lemos JM, Flores S, Oliveira P, Almeida A, Gabapentin supplemented with ropivacain block of trigger points improves pain control and quality of life in trigeminal neuralgia patients when compared with gabapentin alone. Clin J Pain2008;24:64-75.
159. Oberman et al. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia. Cephalalgia 2008;28:174-81.
160. Barker et al. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. N Engl J Med 1996;334:1077-83.
161. Lopez BC et al. Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia. Neurosurgery 2004;75:1019-24.
162. LöfgrenN(1948). Studies on local anesthetics: Xylocaine :a new synthetic drug(Inaugural dissertation). Stocholm, Sweden: Ivar Heggstroms.OCLC 646046738.
163. Löfgren N, LundqvistB(1946). "Studies on local anaesthetics II". SvenskKemiskTidskrift 58:206-17.

164. Adcock JJ, DouglasGJ, Garabette M, Gascoigne M, Beatch G, Walker M, Page CP. RSD931, a novel anti-tussive agent acting on airway sensory nerves. (February 2003)). Br. J.Pharmacol. 138(3):407-16.
165. Biller JA Airway obstruction, bronchospasm, and cough.(2007).Principles and practice of palliative care and supportive oncology. Hagerstwon, MD: Lippincott Williams& Wilkins. Pp.297-307.
166. Birsa LM, Verity PG, Lee RF. Evaluation of the effects of various chemicals on discharge of and pain caused by jelly fish nematocysts. (May 2010). Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol 151(4):426-30.
167. Drugs and Porphyrria. Merk Manual. Merck & Company, Inc 2011.
168. "Lidocaine –N01BB02"Drug porphyrogenicity monograph. The Norwegian Porphyrria Center(NAPOS) and the Swedish Porphyrria Centre.
169. Jackson D, Chen AH, Bennett CR. Identifying true lidocaine allergy. (October 1994). J. Am Dent Assoc 125(10)1362-6.
170. Australian Medicines Handbook. Adelaide, S.Aust: Australian Medicines Handbook Pty Ltd.2006.
171. Picard J, Ward SC, Zumpe R, Meek T, Barlow J, Harrop Griffiths W. Guidelines and the adoption of lipid rescue therapy for local anaesthetic toxicity. 2009.
172. Hakim AJ, Grahame R, Norris P, Hopper C (February 2005). "Local anaesthetic failure in joint hypermobility syndrome". *J R Soc Med***98** (2): 84–5.
173. Reilly TJ (1999). "The Preparation of Lidocaine". *JournalofChemicalEducation***76** (11): 1557.
174. Bengt JL, Niels, ML, "Alkyl glycinanilides", issued 1948-05-11, assigned to Astra ApotekarnesKem FAB.
175. Lewin NA, Nelson LH (2006). "Chapter 61: Antidysrhythmics". In Flomenbaum N, Goldfrank LR, Hoffman RL, Howland MD, Lewin NA, Nelson LH. *Goldfrank'sToxicologic Emergencies* (8th ed.). New York: McGraw-Hill. pp. 963–4.
176. Thomson PD, Melmon KL, Richardson JA, Cohn K, Steinbrunn W, Cudihee R, Rowland M (April 1973). "Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans". *Ann. Intern. Med.***78** (4): 499–508.
177. Carterall, William A. (2001). "Molecular Mechanisms of Gating and Drug Block of Sodium Channels". *SodiumChannelsandNeuronalHyperexcitability*. Novartis Foundation Symposia **241**. p. 206.

178. Bartlett EE, Hutaserani Q. Lidocaine (xylocaine) for the relief of postoperative pain. *J Am Med Womens Assoc* 1962;17:809-815.
179. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP JR, Patel MK, Wilkins LJ, Mehta SA, Lumb PD. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 1998; 86:235-239.
180. Boas RA, Covino BG, Shahnarian A. Analgesic responses to i.v. lignocaine. *Br J Anaesth* 1982; 54:501-505.
181. Black JA, Liu S, Tanaka M, Cummins TR, Waxman SG. Changes in the expression of tetrodotoxin-sensitive sodium channels within dorsal root ganglia neurons in inflammatory pain. *Pain* 2004;108:237-247.
182. Matzner O, Devor M. Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na channels. *J Neurophysiol* 1994; 72:349-359.
183. Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats. *Pain* 1983;17:321-339.
184. Challapalli V, Tremont-Lukats IW, Mc-Nicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003345.
185. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002;95:985-991.
186. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Melemenis A, Hogan Q. Regional block and mexiletine: The effect on pain after cancer breast surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26:223-228.
187. Mao J, Chen LL. Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. *Pain* 2000;87:7-17.
188. Amir R, Argoff CE, Bennett GJ, Cummins TR, Durieux ME, Gerner P, Gold MS, Porreca F, Strichartz GR. The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain* 2006;7:S1-29.
189. Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2005;101:1738-1749.
190. Attal N, Gaude V, Brasseur L, Dupuy M, Guirimand F, Parker F, et al. Intravenous lidocaine in central pain: A double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology* 2000; 54:564-574.

191. Finnerup NB, Biering-Sorensen F, Johannesen IL, Terkelsen AJ, Juhl GI, Kristensen AD, Sindrup SH, Bach FW, Jensen TS. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: A randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2005;102:1023-1030.
192. Kvarnstrom A, Karlsten R, Quiding H, Gordh T. The analgesic effect of intravenous ketamine and lidocaine on pain after spinal cord injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:498-506.
193. Williams DR, Stark RJ. Intravenous lignocaine (lidocaine) infusion for the treatment of chronic daily headache with substantial medication overuse. *Cephalalgia* 2003; 23:963-971.
194. Rosen N, Marmura M, Abbas M, Silberstein S. Intravenous lidocaine in the treatment of refractory headache: A retrospective case series. *Headache* 2009; 49:286-291.
195. Viola V, Newnham HH, Simpson RW. Treatment of intractable painful diabetic neuropathy with intravenous lignocaine. *J Diabetes Complications* 2006; 20:34-39.
196. Kastrup J, Petersen P, Dejgaard A, Angelo HR, Hilsted J. Intravenous lidocaine infusion--a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy? *Pain* 1987; 28:69-75.
197. Galer BS, Harle J, Rowbotham MC. Response to intravenous lidocaine infusion predicts subsequent response to oral mexilitine: A prospective study. *Journal of Pain Symptom Management* 1996; 12:161-167.
198. Tremont-Lukats IW, Hutson PR, Backonja MM. A randomized, double-masked, placebo-controlled pilot trial of extended IV lidocaine infusion for relief of ongoing neuropathic pain. *Clin J Pain* 2006; 22:266-271.
199. Attal N, Rouaud J, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology* 2002; 62:218-225.
200. Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1991; 41:1024-1028.
201. Wallace MS, Dyck JB, Rossi SS, Yaksh TL. Computer controlled lidocaine infusion for the evaluation of neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Pain* 1996; 66:69-77.
202. Baranowski AP, De Courcey J, Bonello E. A trial of intravenous lidocaine on the pain and allodynia of postherpetic neuralgia. *Journal of Pain and Symptom Management* 1999; 17:429-433.
203. Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY, Gerayli A, Yaksh TL. Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. *Anesthesiology* 2000; 92:75-83.

204. Tremont-Lukats IW, Hutson PR, Backonja MM. A randomized, double-masked, placebo-controlled pilot trial of extended IV lidocaine infusion for relief of ongoing neuropathic pain. *Clin J Pain* 2006; 22:266-271
205. Schwartzman RJ, Patel M, Grothusen JR, Alexacner GM. Efficace of 5-day continuous lidocaine infusion for the treatment of refractory complex regional pain syndrome. *PainMedicine* 2009; 10:401-412.
206. Grigoras A, Lee P, Sattar F, Shorten G. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Clin J Pain* 2012; 28:567-572.
207. Wu CL, Tella P, Staats PS, Vaslav R, Kazim DA, Wesselmann U, Raja SN. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain: A randomized double-blind, active placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2002; 96:841-848.
208. Sorensen J, Bengtsson A, Backman E, Henriksson KG, Bengtsson M. Pain analysis in patients with fibromyalgia, effects of intravenous morphine, lidocaine and ketamine. *Scan J Rheumatol* 1995; 24:360-365
209. Raphael JH, Southall JL, Treharne GJ, Kitas GD. Efficacy and adverse effects of intravenous lignocaine therapy in fibromyalgia syndrome. *BMC MusculoskeletDisord* 2002; 3:21.
210. Schafranski MD, Malucelli T, Machado F, Takeshi H, Kaiber F, Schmidt C, Harth F. Intravenous lidocaine for fibromyalgia syndromezzz;an open trial. *Clinical Rheumatology* 2009; 28:853-855.
211. Merksey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain term, IASP Press, Seattle 1994, pp59-71.
212. G.Cruccu et al. AANS-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *European Journal of Neurology* 2008; 15: 1013-1028.
213. Gilbert CR, Hanson IR, Brown AB, Higinson RA. Intravenous use of Xylocaine. *Curr Re AnesthAnalg* 1951; 30:301-13
214. De Clive-Lowe SG, Desmond J, North J. Intravenous lignocaine anesthesia. *Anesthesiology* 1958; 13:138-46.
215. Barlett EE, Hutaserani O. Xylocaine for the postoperative pain. *AnesthAnalg* 1961; 40:296-304.
216. Tremont-Lukats IW et al. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: A systemic Review and Meta-Analysis. *AnesthAnalg* 2005; 101:1738-49.

217. Mao J, Chen LL. Systemic lidocaine for neuropathic pain. *Pain* 2000;8:7-17.
218. Tanelian DL, Brose WG. Neuropathic pain can be relieved by drugs that are use-dependent sodium channel blockers: lidocaine, carbamazepine, and mexiletine. *Anesthesiology* 1991;74:949-51.
219. Gabriela Rocha Lauretti. Mechanism of analgesia of intravenous lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol* 2008;58:3:280-286.
220. Arai YC, et al. Intravenous lidocaine and magnesium for management of intractable trigeminal neuralgia: a case series of nine patients. *J Anesth* 2013 May 28.
221. Nagaro T. et al. The efficacy of intravenous lidocaine on various types of neuropathic pain. *Masui* 1995 Juin;44(6):862-7.
222. Attal N, Gaude V, Duruy M, et al. Intravenous lidocaine in central pain. A double-blind placebo-controlled psycho-physical study. *Neurology* 2000;54:564-574.
223. Attal N., Rouaud J., Brasseur L., Chauvin M., Bouhassira D. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology* 2004;62:218-225.
224. Jones, Byron; Kenward, Michael G. (2003). *Design and Analysis of Cross-Over Trials* (Second ed.). London: ChapmanandHall. .
225. Attal N, Gaude V, Brasseur L , Dupuy M, Guirimand F, Parker F, Bouhassira D: Intravenous lidocaine in central pain: A double blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology* 2000;54:546-574.
226. Bach FW, Jensen TS, Kastrup J et al. The effect of intravenous lidocaine on nociceptive processing in diabetic neuropathy. *Pain* 1990; 40:29-34.
227. F. Michael Ferrante, MD, FABPM, John Paggioli, MD, Suma Cherukuri, MD, and G. Richard Arthur, PhD. The analgesic response to intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Anesth Analg* 1996;82:91-97.
228. Ivo W. Tremont-lukats, MD, Vidya Challapali, MD, Ewan D. McNicol, RPh, MS, Joseph Lau, MD, and Daniel B. Carr, MD. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2005;101:1738-49.
229. Nadine Khawaja, Zehra Yilmaz and Tara Rento. Case studies illustrating the management of trigeminal neuropathic pain using topical 5% lidocaine plasters *British Journal of Pain* 0(0) 1–7 © The British Pain Society 2013 Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav DOI:10.1177/2049463713483459 bjp.sagepub.com.

230. Thomson PD, Melmon KL, Richardson JA, Cohn K, Steinbrunn W, Cudihee R, Rowland M. Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans". *Ann. Intern. Med.* 78 (4): 499–508.
231. Tremont-Lukats IW, Hutson PR, Backonja MM. A randomized, double-masked, placebo-controlled pilot trial of extended IV lidocaine infusion for relief of ongoing neuropathic pain. *Clin J Pain.* 2006 Mar-Apr;22(3):266-71.
232. Young-Chang P, Arai, Noboru, Hatakeyama, Makoto, Nishihara, Masahiko, Ikeuchi Makoto, Kurisuno, Tatsunori, Ikemoto. Intravenous lidocaine and magnesium for management of intractable trigeminal neuralgia: a case series of nine patients. *J Anesth* DOI 10.1007/s00540-013-1641-5.
233. Nanna Finnerup et al. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain. *Anesthesiology* 2005; 102:1023-30.
234. Eric Kugelberg and Ulf Lindblom. The mechanism of the pain in trigeminal neuralgia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1959, 22, 36.
235. Chaplan SR, Bach FW, Shafer SL, Yaksh TL. Prolonged alleviation of tactile allodynia by intravenous lidocaine in neuropathic rats. *Anesthesiology.* 1995;83:775-785.
236. ©Copyright 2000 Neurotron, Inc., Baltimore, MD USA.
237. Caissie R., Landry PE., Paquin R., Champogny MF, Berthod F. Quantitative method to evaluate the functionality of the trigeminal nerve. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Nov. 65(11):2254-9.