



**ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών  
—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

## **ΕΚΠΑ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Α' Πανεπιστημιακή Αναισθησιολογική Κλινική,  
Κέντρο Πόνου & Παρηγορικής Αγωγής**

### **Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών:**

**Αλγολογία: Αντιμετώπιση του πόνου. Διάγνωση και θεραπεία.  
Φαρμακευτικές, παρεμβατικές και άλλες τεχνικές**

### **ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Θέμα:**

**Κλινική μελέτη με Nentralip στο Κέντρο Πόνου & Παρηγορικής Αγωγής στο  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αρεταίειο»**

**Του μεταπτυχιακού φοιτητή  
Φυρφέρη Νικολάου**

**Μέλη επιτροπής:  
Σιαφάκα Ιωάννα (Επιβλέπουσα)**

**Τσαρουχά Αθανασία**

**Βαδαλούκα Αθηνά**

**ΑΘΗΝΑ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2020**

## Περιεχόμενα

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Περίληψη	Σελ. 3
2. Εισαγωγή	Σελ. 5
3. Ο πόνος-ορισμός και διαδικασία	Σελ. 8
4. Χρόνιος πόνος	Σελ. 18
5. Αίτια και επιπτώσεις του χρόνιου πόνου	Σελ. 21
6. Κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις του χρόνιου πόνου	Σελ. 23
7. Αξιολόγηση του πόνου	Σελ. 25
8. Φαρμακευτικές προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου	Σελ. 31
9. Η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής	Σελ. 36
10. Τι είναι τα αντιοξειδωτικά και ποια η δράση τους	Σελ. 37
11. Το άλφα λιποϊκό οξύ	Σελ. 38
12. Συμπλήρωμα διατροφής Nevralip Retard	Σελ. 42

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

13. Μη παρεμβατική προοπτική μελέτη κοόρτης	Σελ. 43
14. Στόχοι της μη παρεμβατικής μελέτης	Σελ. 44
15. Πλάνο και διαδικασίες τη μη παρεμβατικής μελέτης	Σελ. 45
16. Μεταβλητές της μελέτης	Σελ. 49
17. Αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις	Σελ. 50
18. Διαχείριση των αναφερόμενων από τους ασθενείς εκβάσεων (PRO-patient reported outcome)	Σελ. 51
19. Διαχείριση και αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων/ανεπιθύμητων ενεργειών	Σελ. 52
20. Στατιστική αξιολόγηση – γενικές πτυχές	Σελ. 55
21. Ανάλυση των μεταβλητών έκβασης σε σχέση με τους στόχους	Σελ. 57
22. Δεοντολογία	Σελ. 59
23. Αποτελέσματα μελέτης	Σελ. 61
24. Συζήτηση	Σελ. 111
25. Συμπεράσματα Μελέτης	Σελ. 114

## Περίληψη

Η εμπειρία του πόνου είναι βαθιά καταγεγραμμένη στη μνήμη και την προσωπική αφήγηση του Ανθρώπου. Στη διαδρομή των πολιτισμών η κατανόηση του πόνου απέκτησε μεταφυσικό και κυρίως θρησκευτικό χαρακτήρα για να φτάσουμε στη σύγχρονη εποχή της απεικονιστικής διάγνωσης, των νέων θεραπευτικών στρατηγικών και της ανάπτυξης αποτελεσματικών σκευασμάτων για τη διαχείριση και αντιμετώπισή του. Παρά την πρόοδο της επιστήμης ωστόσο, η υποθεραπεία του άλγους και δη του χρόνιου συνιστά μείζονα πρόκληση για τα συστήματα υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Ο χρόνιος πόνος, έχοντας υψηλό επιπολασμό και επίμονα γνωρίσματα, λαμβάνει τα γνωρίσματα ασθένειας *per se*, η δε διαχείριση και αντιμετώπισή του καθιστά απαραίτητη τη διεξοδική αξιολόγηση του ασθενούς και την εφαρμογή εξατομικευμένης θεραπείας. Στο πλαίσιο αυτό, σημαντική έχει αποδειχθεί η συνδρομή των αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων διατροφής για την ενίσχυση του καταπονημένου οργανισμού. Η μελέτη περίπτωσης χρήσης του σκεύασματος το Nevralip® 600 retard με κύριο δραστικό συστατικό το άλφα λιποϊκό οξύ, αποκαλύπτει ενδιαφέρουσες πτυχές για την προσέγγιση και την αντιμετώπιση του άλγους, μειώνοντας κάποιες εκ των παρενεργειών από τη χρήση των φαρμάκων τα οποία χορηγούνται για ορισμένες ασθένειες με επιμένων πόνου.

*Λέξεις κλειδιά: χρόνιος πόνος, άλφα λιποϊκό οξύ, αντιοξειδωτικά, Nevralip® 600 retard, συμπληρώματα διατροφής*

## **Abstract**

Pain is prevalent in the history as well as the personal narratives of Man. Throughout the history of mankind cultures have related directly to the expression of pain in a metaphysical and religious manner. It was not until the modern era that digital imaging made diagnosis even more accurate while implementing and developing new therapeutic strategies, effective treating methods and adequate pain management. Despite the advancement of science, however, undertreatment of pain, and chronic pain in particular, remains a major challenge for national health systems.

Chronic pain, with high prevalence and persistent attributes, is widely considered a disease *per se*. Pain management therefore is highly recommended to include thorough evaluation of the patient's status before applying a customized treatment. The contribution of antioxidant dietary supplements has proven to have beneficial effects when it comes to the enhancement of the patient's stamina and physical condition in general. The case study on the use of Nevrallip © 600 retard with alpha lipoic acid as its main active ingredient brings interesting evidence to light concerning treatment and pain management in chronic patients by reducing some of the side effects caused by the use of medication for certain diseases.

*Key words: chronic pain, alpha lipoid acid, antioxidant, Nevrallip® 600 retard, dietary supplements*

## 1. Εισαγωγή

Στόχος της ανά χείρας έρευνας είναι η τεκμηρίωση της υπόθεσης ότι η χρήση σκευάσματος διατροφής με κύριο συστατικό δράσης το άλφα λιποϊκό οξύ, συμπληρωματικά με την ενδεδειγμένη αναλγητική θεραπεία ή αυτοτελώς δύναται να επιφέρει σημαντικά οφέλη σε περιπτώσεις χρόνιου πόνου, κυρίως σε πάσχοντες από διαβήτη τύπου II ή μυοσκελετικές παθήσεις στις οποίες περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, ισχιαλγίες, οσφυαλγίες, αυχενικό σύνδρομο ή σύνδρομο ταρσιαίου σωλήνα. Προκειμένου να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα στη χρήση τέτοιων σκευασμάτων χρησιμοποιήθηκε ως μεθοδολογικό εργαλείο έρευνας η βιβλιογραφική ανασκόπηση συμπληρωματικά με τη μελέτη περίπτωσης συγκεκριμένου σκευάσματος.

Αναδιφώντας σε ένα πλήθος ερευνών και αναλύσεων σχετικά με την ανάγκη διαχείρισης και αντιμετώπισης του πόνου, χρησιμοποιήθηκε ο καθορισμένος από τον Διεθνή Οργανισμό Μελέτης του Πόνου (IASP) ορισμός του και αναλύθηκαν οι προεκτάσεις αυτού από μελέτες<sup>1, 2</sup>, <sup>3</sup> λαμβάνοντας υπόψη την ποικιλομορφία στους ταξινομικούς προσδιορισμούς του όρου <sup>4</sup>. Μελέτες κατέδειξαν το φάσμα του νευροπαθητικού πόνου στο οποίο εντάσσονται ποικίλα κλινικά συμπτώματα τα οποία εμφανίζουν συνεχή χαρακτήρα <sup>5, 6</sup>. Αναλύοντας τον βλαβοαντιληπτικό μηχανισμό του ανθρώπινου οργανισμού έμφαση δόθηκε στον χρόνιο πόνο και τη συνακόλουθη διαδικασία διαρκούς 'εργήγρορσης' στην οποία θέτει τον οργανισμό ακόμα και μετεγχειρητικά ή μετά την επούλωση του αρχικού τραυματισμού και την πάροδο κάποιας ασθένειας. Πολλές έρευνες δίνουν μια εμπειριστατωμένη περιγραφή της πολυδιάστασης του χρόνιου πόνου, η οποία δεν εξαντλείται στις επιπτώσεις του τελευταίου

στο πάσχον σώμα, αλλά συμφύεται με ποικίλα κοινωνικά και οικονομικά γνωρίσματα <sup>7, 8, 9, 10</sup>. Έρευνα σε χώρες μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης επιβεβαίωσε ότι ένας στους πέντε Ευρωπαίους ετησίως επηρεάζεται από χρόνιο πόνο, καθιστώντας τον τελευταίο μείζονα πρόκληση για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και παροχής φροντίδας υγείας. Η σχετιζόμενη συννοσηρότητα όπως επί παραδείγματι οι διαταραχές του ύπνου, η αγχωτική και καταθλιπτική διαταραχή, η μειωμένη κινητικότητα ακόμα και οι διατροφικές διαταραχές τις οποίες αναπτύσσουν πολλοί ασθενείς παρουσιάστηκε σε μελέτες μέσα από τις οποίες αναδείχθηκε η αδυναμία του ασθενούς να επιτελέσει καθημερινές διαδικασίες ρουτίνας λόγω του επίμονου, χρόνιου πόνου <sup>11 12, 13</sup>.

Καθώς ο πόνος συνιστά την υποκειμενική αντίδραση σε αντικειμενικό ερέθισμα, και προκειμένου για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας, υιοθετούνται πρακτικές αποτύπωσής του, μέσω της αξιολόγησης των συμπτωμάτων, πριν αναλυθούν εκτενώς οι φαρμακευτικές μέθοδοι αντιμετώπισής του <sup>14,15,16</sup>. Η σταδιακή κλιμάκωση της αναλγητικής θεραπείας, με τη χρήση παρακεταμόλης, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών ή ήπιων έως ισχυρών οπιοειδών, παραμένει η συνήθης προσέγγιση για την επιλογή της θεραπείας για τον χρόνιο πόνο, για να καταλήξουμε στην συσχέτιση της διατροφής με την εμπειρία του πόνου και του ρόλου των βιταμινών, οξέων και άλλων στοιχείων ή ενώσεων τα οποία ανιχνεύονται σε ποικίλες τροφές και που εξάγονται σε πολλές μελέτες για την αντιμετώπιση και διαχείριση του χρόνιου πόνου <sup>17, 18, 19, 20</sup>.

Πλήθος μελετών με αντικείμενο το άλφα λιποϊκό οξύ και τη δραστικότητα των αντιοξειδωτικών του χαρακτηριστικών χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να διαπιστωθεί η χρησιμότητά του ως συμπληρώματος διατροφής για ασθενείς με εμφανείς, χρόνιες περιφερικές και διαβητικές

νευροπάθειες, ισχιαλγίες, οσφυαλγίες, αυχενικό σύνδρομο, σύνδρομο καρπιαίου και ταρσιαίου σωλήνα και ημικρανίες <sup>21, 22,23,24,25,26</sup>. Σε αυτές καταδεικνύεται η ευεργετική επίδραση του άλφα λιποϊκού οξέως στην αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου II, τις καρδιαγγειακές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της ισχαιμικής καρδιακής νόσου, της υπέρτασης, της καρδιακής ανεπάρκειας, και της αρτηριοσκλήρυνσης <sup>24</sup>.

Προκειμένου για την ανάδειξη της χρησιμότητας του άλφα λιποϊκού οξέως η παρούσα έρευνα εστίασε στη μελέτη περίπτωσης σε συγκεκριμένο σκεύασμα το οποίο κυκλοφορεί ευρέως στην ελληνική αγορά με την εμπορική επωνυμία Nevralip® 600 retard. Αναλύθηκε εκτενώς η δράση του την οποία οφείλει στο συνδυασμό των δραστικών συστατικών του, χωρίς παρατηρούμενες παρενέργειες και παρουσιάστηκαν αναλυτικά στοιχεία τα οποία τεκμαίρουν την αποτελεσματικότητά του ως συμπερασματική διατύπωση για τη χρησιμότητα συμπληρωμάτων διατροφής για τους χρόνια πάσχοντες.

Η εμπειρία του πόνου είναι καταγεγραμμένη στην ιστορία του Ανθρώπου, στη μνήμη και την αδιάλειπτη, προσωπική αφήγηση του Όντος. Ξεκινά με εφιαλτήριο την αισθητηριακή πρόσληψη, θεμελιώνεται όμως σε κοινωνικούς και ψυχολογικούς παράγοντες, οι οποίοι συνδέονται με την έκφραση του πόνου και την έμφαση που δίδεται στην καταπολέμηση του.

Αποδιδόμενος συχνά σε θεϊκή παρέμβαση, κατάρα και απόδειξη ενοχής της ασωτίας του Ανθρώπου, έχει συσχετιστεί κατά καιρούς με διαφορετικούς κοινωνικούς ρόλους, ανθρώπινες συμπεριφορές και 'παρεκκλίσεις' και έχει συχνά αποτελέσει γνώρισμα του αποκαλούμενου 'αδύναμου φύλου.' Παρά το γεγονός της καθολικότητάς του λαμβάνει έναν αμιγώς υποκειμενικό χαρακτήρα, ενίοτε άμεσα εξαρτώμενο από τις προαναφερθείσες κοινωνικές συνιστώσες και μπορεί να ταξινομηθεί ανάλογα με την ένταση και χρονική επαναληψιμότητά

του, καθιστώντας απαραίτητη τη λήψη μέτρων για την ανακούφιση του ανθρώπινου σώματος από τα επώδυνα κελύσματα του.

## **2. Ο πόνος – ορισμός και διαδικασία**

Ως γιος της Έριδας στην ελληνική μυθολογία, ο Πόνος συνδέεται με την αναπόδραστη φθαρτότητα του σώματος. Μια ετυμολογική αναζήτηση στα ομηρικά έπη ανασύρει το ρήμα 'πένομαι' (μοχθώ, επεξεργάζομαι, ετοιμάζω), ενώ η συσχέτιση με το λατινικό 'roena' (ποινή), φανερώνει τη διαλεκτική σχέση του όρου με την τιμωρία, το μόχθο, το σωματικό και ψυχικό άλγος σε μια προσπάθεια κατανόησης των αιτιών που το προκαλούν. Η ηθική ή πνευματική έκπτωση του Όντος, η υπέρβαση και η δοκιμασία του σώματος με στόχο την ηθική ανάταση του Ανθρώπου, συνιστούν την οντολογική αλλά και την κοινωνική διάσταση σε ένα ίδιον γνώρισμα της παν-ανθρώπινης κατάστασης.

Σε κάθε περίπτωση, η εμπειρία του πόνου συνδέεται με το άλγος και την καταπόνηση του σώματος αλλά και της υπέρβασης των ψυχικών ορίων του ανθρώπου, καθώς δεν συνιστά απλώς τη συνειδητή πρόσληψη ενός επιβλαβούς ερεθίσματος, αλλά ταυτοχρόνως και μια συναισθηματική εμπειρία συνοδευόμενη συνήθως από έντονα συναισθήματα δυσαρέσκειας με αποτέλεσμα ένα πρότυπο αντιδραστικής συμπεριφοράς<sup>27</sup>. Ο Διεθνής Οργανισμός Μελέτης του Πόνου (IASP) όρισε τον πόνο ως '[τη] *δυσάρεση αισθητική και συναισθηματική εμπειρία, που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική ιστική βλάβη ή περιγράφεται με τους όρους μιας τέτοιας βλάβης*' προσδίδοντας μια πολυδιάσταση και σαφή πολυδυναμία στην έννοια. Αποτελεί, επίσης, το σημείο όπου η αντικειμενικότητα της βλαβοδεκτικής αίσθησης συναντά την υποκειμενικότητα της αντίληψης του ερεθίσματος.



Ο πόνος δεν είναι μία απλή μεταβίβαση ενός βλαβοδεκτικού ερεθίσματος. Ήδη από τις αρχές του προηγούμενου αιώνα, είχε καταστεί σαφές ότι ο πόνος δεν εξαντλούνταν σε μια απλή αίσθηση, αλλά μάλλον μια πολύπλοκη εμπειρία, μέρος της οποίας μόνον ήταν αισθητηριακό, με τον κορυφαίο νευροφυσιολόγο, Sir Charles Scott Sherrington να κάνει λόγο για ένα *επιτακτικό, προστατευτικό αντανακλαστικό* (“...an imperative, protective reflex...”) <sup>8</sup>. Πράγματι, ο πόνος δεν περιορίζεται σε έναν και μόνο χαρακτηρισμό, αλλά συνιστά μια ποικιλόμορφη αντίδραση του σώματος, η οποία προσδιορίζεται, και, κατά συνέπεια, ταξινομείται ως ακολούθως:

α) αλγαισθητικός πόνος (nociceptive pain) ο οποίος αφορά στην αίσθηση η οποία προκύπτει για τον οργανισμό με την ανίχνευση δυνητικά βλαπτικών διεγέρσεων που προκαλούν ή αναμένεται να προκαλέσουν βλάβες στους ιστούς. Ενεργοποιείται μόνο παρουσία έντονων ερεθισμάτων και από την ικανότητα του νευρικού συστήματος, ακόμη και των πιο πρωτόγονου, να αναγνωρίζει την επικείμενη ή πραγματική βλάβη των ιστών από περιβαλλοντικούς ερεθισμούς. Λειτουργεί προστατευτικά προς τον οργανισμό καθώς προκαλείται από τη διέγερση των αλγοϋποδοχέων, οι οποίοι απαντούν σε διάφορα ερεθίσματα και ενεργοποιούνται σε σημεία που τα κύτταρα έχουν υποστεί ή αναμένεται να υποστούν βλάβη και ως εκ τούτου απαιτεί άμεση ενεργοποίηση, επίδειξη προσοχής και, εν τέλει, απόσυρση από το επιβλαβές ερέθισμα, λόγω τη εγγενούς δυσάρεστης αίσθησης που προκαλεί και του συναισθηματικού άγχους που φέρει<sup>1</sup>. Ο αλγαισθητικός πόνος ορίζει την απεμπλοκή του οργανισμού και αποφυγή του ερεθίσματος τη χρονική στιγμή που συμβαίνει και, όταν ο οργανισμός δεχτεί το ερέθισμα, το σύστημα υπερκεράζει τις περισσότερες άλλες νευρικές λειτουργίες, δρώντας προστατευτικά και αποτρεπτικά για τον οργανισμό.

Διακρίνεται σε σωματικό και σπλαχνικό, με τον πρώτο να εντοπίζεται σε διάφορους ιστούς, όπως το δέρμα, τους μύες, τα οστά και τους συνδέσμους σύνδεσμοι και συχνά αναφέρεται ως μυοσκελετικός πόνος. Προκαλείται από καταστροφή ή φλεγμονή των ιστών, συνήθως είναι οξύς και εντοπισμένος, και αναπαράγεται με την πίεση ή την κίνηση του πάσχοντος ιστού. Ο σπλαχνικός πόνος προέρχεται από τα σπλαχνικά όργανα (σε θώρακα, κοιλιά και πύελο) τα οποία έχουν υποστεί κάποια βλάβη και γι' αυτό δυσλειτουργούν. Δεν είναι απόλυτα εντοπισμένος, αντανακλά σε άλλα σημεία του σώματος, όπως η πλάτη ή η μέση, ανάλογα με το σημείο στο οποίο εντοπίζεται η βλάβη και ενδέχεται να είναι συνεχής ή διακεκομμένος.

β) φλεγμονώδης πόνος (inflammatory pain), ο οποίος συνιστά την άμεση συνέπεια μιας βλάβης ή ασθένειας και επηρεάζει το σωματοαισθητικό σύστημα. Οι μηχανισμοί πρόκλησής του είναι τελείως διαφορετικοί από τους φυσιολογικούς του αλγαισθητικού πόνου. Είναι παθολογικός πόνος και προϋποθέτει πάντα νευρική βλάβη, αλλά είναι εξίσου προστατευτικός. Αυξάνοντας την αισθητηριακή ευαισθησία μετά την αναπόφευκτη βλάβη των ιστών, ο πόνος αυτός βοηθά στην επούλωση του τραυματισμένου μέρους του σώματος αποθαρρύνοντας την σωματική επαφή και την κίνηση. Ο σκοπός της φλεγμονής είναι αφ' ενός η εξουδετέρωση του βλαπτικού ερεθίσματος και αφ' ετέρου η αποκατάσταση της βλάβης που προκάλεσε.

Αντιδρώντας στον πόνο ο οργανισμός αποτρέπει περαιτέρω κίνδυνο βλάβης και προάγει την ανάρρωση, όπως μετά από χειρουργική πληγή ή με φλεγμονή, όπου συνήθως και τα πιο ανεπαίσθητα ερεθίσματα δύνανται να προκαλέσουν πόνο. Χωρίς τη δημιουργία φλεγμονής και την κινητοποίηση που προκαλεί σε πολλά συστήματα του οργανισμού, δεν θα είχαμε την αποκατάσταση της βλάβης που αναζητά ο οργανισμός. Παρά τον προστατευτικό του χαρακτήρα, ο πόνος πρέπει ακόμα να μειωθεί σε ασθενείς με συνεχιζόμενη φλεγμονή, όπως με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα ή σε περιπτώσεις σοβαρών ή εκτεταμένων τραυματισμών <sup>1</sup>.

γ) νευροπαθητικός πόνος (neuropathic pain), ο οποίος αποδίδεται σε μη-ομαλή λειτουργία του νευρικού συστήματος και δεν αποτελεί σύμπτωμα κάποιας διαταραχής. Ορίζεται ως πόνος που προκαλείται από βλάβη ή νόσο του σωματοαισθητικού συστήματος και διαχωρίζεται σε περιφερικό και κεντρικό νευροπαθητικό πόνο<sup>2</sup>. Πρωτογενείς βλάβες και δυσλειτουργίες στο περιφερικό νευρικό σύστημα συνιστούν αίτια πρόκλησης του περιφερικού νευροπαθητικού πόνου και αντίστοιχες στο ΚΝΣ, ευθύνονται για την εκδήλωση κεντρικού νευροπαθητικού πόνου<sup>28</sup>. Στο φάσμα του νευροπαθητικού πόνου εντάσσονται ποικίλα κλινικά συμπτώματα τα οποία εμφανίζουν συνεχή χαρακτήρα και συσχετίζονται με την εμφάνιση αισθητηριακών αντιδράσεων, όπως παραισθησία (υποκειμενική αντίληψη αισθητικού ενοχλήματος, όπως καψίματα, σφιξίματα, μουδιάσματα), δυσαισθησία (παθολογική αίσθηση, η οποία βιώνεται ως καύσος, η μούδιασμα, αυθόρμητη ή προκλητή που είναι πάντα δυσάρεστη), υπαισθησία (μειωμένη ευαισθησία σε ερεθίσματα), υπερευαισθησία (αυξημένη ευαισθησία στο άγγιγμα), αλλοδυνία (πόνος ως αποτέλεσμα ερεθισμού το οποίο συνήθως δεν προκαλεί πόνο), ή υπεραλγησία (αυξημένη ανταπόκριση σε ένα ερέθισμα που συνήθως προκαλεί ήπιο πόνο)<sup>3</sup>.

Έρευνες σχετικές με την επιδημιολογία του νευροπαθητικού πόνου καταδεικνύουν άμεση σύνδεση αυτού με παθήσεις όπως ο καρκίνος, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο έρπης ζωστήρας, νευρολογικά νοσήματα (σκλήρυνση κατά πλάκας) ή χρόνιες μυοσκελετικές παθήσεις. Οι βλάβες ή οι νόσοι του σωματοαισθητικού νευρικού συστήματος μπορούν να οδηγήσουν σε μεταβολή και διαταραχή της μετάδοσης αισθητήριων σημάτων στο νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο, επομένως ο νευροπαθολογικός πόνος δεν επιδρά προστατευτικά προς τον οργανισμό όπως ο αλγαισθητικός πόνος<sup>5</sup>. Τα ρευματικά νοσήματα είναι η πιο συχνή αιτία νευροπαθητικού πόνου καθώς υπολογίζεται ότι αντιπροσωπεύουν το 60% των περιπτώσεων

και είναι περίπου διπλάσια ή τριπλάσια από το σύνολο των υπολοίπων νοσημάτων που τον προκαλούν.

Σε κάθε περίπτωση, οι ταξινομητικοί προσδιορισμοί της έννοιας του πόνου εξακολουθούν να συνιστούν αντικείμενο συζήτησης<sup>4</sup>. Τόσο ο αλγαισθητικός όσο και ο νευροπαθητικός πόνος μπορούν να συνυπάρχουν σε σύνδρομα όπως οσφυαλγία ή καρκινικός πόνος, οι οποίοι μπορούν να αποκτήσουν και χαρακτήρα χρόνιου πόνου.

Η πρόσληψη του ερεθίσματος τόσο στον αλγαισθητικό, όσο και στον φλεγμονώδη και νευροπαθητικό πόνο γίνεται από κοινές αισθητηριακές οδούς, τους αλγοϋποδοχείς, οι οποίοι μεταφέρουν το ερέθισμα στο κεντρικό νευρικό σύστημα προκαλώντας την αντίδραση του σώματος σε αυτό. Η αλγαισθησία περιλαμβάνει την μεταγωγή/μεταβίβαση (*transduction*) του αγγεινού σήματος με τη διέγερση των αλγοϋποδοχέων. Οι αλγοϋποδοχείς είναι ελεύθερες νευρικές απολήξεις των πρωτογενών εμμέλων Αδ και αμύελων C ινών που εντοπίζονται στο δέρμα, τους μύς, τις αρθρώσεις, τα οστά και στα εσωτερικά όργανα. Διαχωρίζονται σε περιφερικούς και σπλαχνικούς, υψηλού ουδού (ελεύθερες νευρικές απολήξεις των εμμέλων Αδ-ινών που μεταφέρουν τη νευρική διέγερση πολύ γρήγορα, 5-30 m/sec και ο ερεθισμός τους προκαλεί τον καλούμενο «πρώτο» ή «ταχύ» πόνο), και πολυπαραγοντικοί (ελεύθερες νευρικές απολήξεις των αμύελων C-ινών μεταφέρουν τη νευρική διέγερση πολύ βραδύτερα, 1-2 m/sec, και ο ερεθισμός τους προκαλεί τον καλούμενο «δεύτερο» ή «βραδύ» πόνο, που είναι βραδύτερος στην έναρξη, βύθιος, διάχυτος, παρατεταμένος και όχι καλά εντοπισμένος). Διαθέτουν τριών ειδών διαύλους ιόντων, τους θερμοευαίσθητους, μη-ειδικούς (TRPV) διαύλους, τους ηλεκτροευαίσθητους διαύλους νατρίου (Nav) και τους ηλεκτροευαίσθητους διαύλους καλίου (Kv). Οι νευρικές απολήξεις ανταποκρίνονται σε επιβλαβή ή δυνητικά επιβλαβή ερεθίσματα, μεταφέροντας το ερέθισμα ως 'μήνυμα' μέσω των νεύρων. Η έκθεση σε

κάποιο ερέθισμα (μηχανικό, θερμικό ή χημικό) το οποίο δυνητικά μπορεί να προκαλέσει βλάβη ενεργοποιεί τους αλγοϋποδοχείς, πληροφορώντας ταυτόχρονα το ΚΝΣ με ακρίβεια για την εντόπιση και την ένταση του ερεθίσματος. Αλγοϋποδοχείς δεν υπάρχουν στον εγκέφαλο, στον αρθρικό χόνδρο των αρθρώσεων και στον πηκτοειδή πυρήνα των μεσοσπονδυλίων δίσκων και διαφέρουν στο βαθμό ευαισθησίας τους: ορισμένοι αντιδρούν σε κάθε αίσθηση, άλλοι είναι περισσότερο ευαίσθητοι σε μηχανικά ερεθίσματα, άλλοι σε θερμικά και άλλοι σε χημικά ερεθίσματα, ενώ υπάρχουν και οι πολυπράγμονες που αντιδρούν σε ποικίλα ερεθίσματα<sup>6</sup>. Η αλγινή διέγερση προκαλεί την έκλυση χημικών διαβιβαστών όπως προσταγλανδίνη, βραδυκίνη, σεροτονίνη, ουσία P; κάλιο και ισταμίνη.

Ακολουθεί η μετάδοση (*transmission*) του επώδυνου ερεθίσματος με τη μορφή ηλεκτρικών δυναμικών μέσω του σωμαισθητικού συστήματος προς τα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού και από εκεί προς τον θάλαμο. Συνιστά το τελευταίο στάδιο της νευρωνικής δραστηριότητας και το σημείο όπου ο πόνος γίνεται συνειδητή πολυδιάστατη εμπειρία. Τα αλγινά ερεθίσματα μεταδίδονται στο στέλεχος του εγκεφάλου και στον θάλαμο, ενεργοποιούνται πολλαπλές περιοχές του φλοιού και αποκρίνονται αποκρίσεις. Οι οδοί μεταφοράς του άλγους περιλαμβάνουν δύο κύρια δεμάτια στη λευκή ουσία του νωτιαίου μυελού, το νωτιοθαλαμικό και το νωτιοδικτυοθαλαμικό. Στο σημείο αυτό συντελούνται οι συνάψεις μέσω των σχηματισμών προσυναπτικού και μετασυναπτικού τμήματος στους οποίους ανήκουν οι υποδοχείς νευροδιαβιβαστών. Το αισθητηριακό ερέθισμα το οποίο προκαλεί τη διέγερση των αλγοϋποδοχέων, οδηγεί στην πρόκληση νευρικού σήματος το οποίο μεταδίδεται από το νευρικό σύστημα στον εγκέφαλο μέσω του νωτιαίου μυελού, καταλήγοντας στον εγκεφαλικό φλοιό όπου γίνεται η επεξεργασία αυτού, ολοκληρώνοντας την αντιληπτική ικανότητα και αντίδραση στο εξωτερικό ερέθισμα. Οι παράγοντες που προκαλούν

την διέγερση των αλγοϋποδοχέων είναι σύνθετοι και εξαρτώνται από το ερέθισμα. Ο κύριος όγκος των αισθητικών και αλγεινών ερεθισμάτων του περιφερικού συστήματος μεταφέρεται στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού, συνιστώντας το σημείο πρώτης σύναψης και εκκίνησης της ανιούσας οδού προς τον εγκέφαλο<sup>29</sup>. Στο οπίσθιο κέρασ διακρίνονται 6 στοιβάδες νευρώνων οι οποίες δέχονται προσαγωγές αλγαισθητικών ινών ή άλλα ερεθίσματα. Στο σημείο όπου εντοπίζονται οι συναπτικές απολήξεις των νευρώνων στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού επάγεται η απελευθέρωση χημικών νευροδιαβιβαστών και διαμέσου των οδών του πόνου μεταφέρουν την πληροφορία του άλγους στον εγκέφαλο. Ο ρόλος των νευροδιαβιβαστών είναι η μετάδοση του ερεθίσματος, για το οποίο είναι υπεύθυνοι, από τον έναν νευρώνα στον επόμενο ή τους επόμενους. Οι νευροδιαβιβαστές είναι αμινοξέα, μονοαμίνες, ιόντα, αέρια και άλλες ουσίες. Δύο από τους πιο σημαντικούς νευροδιαβιβαστές είναι το γλουταμικό αμινοξύ (glutamate, Glu) και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA, γ-aminobutyric acid).

Η τροποποίηση (*modulation*) είναι η διαδικασία κατά την οποία η μεταβίβαση των αλγαισθητικών ώσεων τροποποιείται διαμέσου νευρωνικών επιδράσεων. Η αλλαγή ή η αναστολή της μετάδοσης των ερεθισμάτων στο νωτιαίο μυελό ακολουθούν πολλαπλές και πολύπλοκες οδούς που εμπλέκονται στη ρύθμιση του πόνου οι οποίες, με τη βοήθεια της μνήμης, πυροδοτούν μια αλληλουχία γεγονότων. Κατιούσες οδοί, που προβάλλουν από συγκεκριμένες εγκεφαλικές δομές στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, αναστέλλουν (κατιούσα αναστολή) ή ενισχύουν-διεγείρουν (κατιούσα διευκόλυνση) τη μεταφορά της αλγαισθητικής πληροφορίας στον εγκέφαλο. Η κατιούσα αναστολή συνεπάγεται την απελευθέρωση ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών που αποκλείουν ή εν μέρει εμποδίζουν τη μετάδοση του ερεθίσματος και επομένως προκαλούν αναλγησία. Οι ανασταλτικοί

νευροδιαβιβαστές περιλαμβάνουν: ενδογενή οπιοειδή (εγκεφαλίνες και ενδορφίνες), σεροτονίνη (5-HT), νορεπινεφρίνη (νοραδρεναλίνη), γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), νευροστενίνη, ακετυλοχολίνη, οκυτοκίνη. Υποδοχείς όλων των ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών και κυρίως των ενδορφινών έχουν βρεθεί στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού. Τα ενδογενή οπιοειδή δρουν στους οπιοειδείς υποδοχείς (μ υποδοχείς: ενδορφίνες, εγκεφαλίνες, δυνορφίνες – δ υποδοχείς: εγκεφαλίνες – κ υποδοχείς: δυνορφίνες) εμπλέκονται στην επεξεργασία της επώδυνης πληροφορίας που φθάνει από την περιφέρεια στο ΚΝΣ και παίζουν σημαντικό ρόλο στην αντίληψη του πόνου. Οι υποδοχείς οπιοειδών απαντώνται στο στέλεχος του εγκεφάλου, στο θάλαμο και στο φλοιό, σε προσυναπτικές και μετασυναπτικές θέσεις στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού και στην περιφέρεια.

Αφού ο εγκέφαλος συνειδητοποιήσει τον πόνο θα πρέπει να αντιδράσει σε πολλά επίπεδα προσπαθώντας να μετριάσει την αντίδρασή του σε αυτόν, τροποποιώντας το ερεθίσμα. Τα σήματα που εκπέμπει ο φλοιός του εγκεφάλου στον μεσεγκέφαλο και από εκεί διαμέσου μιας κατιούσας φυγόκεντρης οδού που περιλαμβάνει και το άνω μέρος του στελέχους (periaqueductal gray, PAG), και τον υπομέλανα τόπο (locus coeruleus), τον πυρήνα της ραφής (raphe nucleus), τον γιγαντοκυτταρικό πυρήνα και την οπισθοπλάγια δέσμη του νωτιαίου μυελού, καταλήγουν πάλι στις συνάψεις του οπισθίου κέρατος του νωτιαίου μυελού όπου γίνεται η τροποποίηση του πόνου. Οι βασικές ουσίες που αποκλείουν τα ερεθίσματα είναι οι ενδορφίνες (ενδογενείς οπιοειδείς ουσίες), η νοραδρεναλίνη (η οποία αναστέλει τον πόνο στο ΚΝΣ) μαζί με την σεροτονίνη (υπεύθυνη για τη διατήρηση της ευεξίας στον οργανισμό) και το GABA (αμινοξύ που εκκρίνεται από τους κατασταλτικούς νευρώνες του ΚΝΣ και καταστέλλει τα ερεθίσματα του πόνου στις συνάψεις του νωτιαίου μυελού και του εγκεφάλου στον ενήλικα).

Οι συγκεντρώσεις αυτών των ουσιών στους ιστούς φαίνεται να σχετίζονται άμεσα με τον βαθμό ιστικής βλάβης και κατά συνέπεια, με το αντιλαμβανόμενο επίπεδο πόνου. Επιπλέον, οι προσταγλανδίνες και η ουσία P αυξάνουν την ευαισθησία των υποδοχέων πόνου.

Το 1965 οι Meltzack και Wall σε μια προσπάθεια να ερμηνεύσουν τους ενδογενείς μηχανισμούς ελέγχου του πόνου υπέθεσαν ότι το επώδυνο ερέθισμα για να φτάσει στον εγκέφαλο πρέπει να περάσει από μια «πύλη» και έτσι διατύπωσαν τη «θεωρία της πύλης»<sup>30</sup>. Στην ουσία η θεωρία αυτή έχει σχέση με τον τρόπο με τον οποίο ένα ερέθισμα μπορεί να διαφοροποιηθεί στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Η «πύλη» αυτή βρίσκεται στην πηκτωματώδη ουσία (στιβάδα II) του οπίσθιου κέρατος του νωτιαίου μυελού όπου υπάρχουν οι διαβιβαστικοί νευρώνες και οι ανασταλτικοί ενδονευρώνες. Η αύξηση της δραστηριότητας των διαβιβαστικών νευρώνων μεταβιβάζει τον πόνο σε ανώτερα επίπεδα του ΚΝΣ. Ερέθισμα χαμηλού ουδού διεγείρει τις Αβ ίνες και κλείνει την πύλη εισόδου. Αν το ερέθισμα συνεχιστεί, οι Αδ και C ίνες επιτρέπουν τη διάνοιξη της πύλης εισόδου και την πρόκληση άλγους συνεπεία του ερεθίσματος. Ανώτερα κέντρα μπορούν να ενεργοποιήσουν αυτό το σύστημα και να κλείσουν την πύλη εισόδου. Η ύπαρξη αυτών των μηχανισμών φαίνεται να εξηγεί τον τρόπο με τον οποίο επιτυγχάνεται αναλγησία με το βελονισμό, το διαδερμικό ηλεκτρισμό (TENS), την πίεση ή το τρίψιμο της περιοχής. Στόχος είναι η ενεργοποίηση των Αβ ινών και το κλείσιμο της πύλης. Αν και ο συναπτικός μηχανισμός της δράσης των περισσότερων ουσιών που εμπλέκονται στην πραγματοποίηση της αντίληψης του πόνου δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί, η ενδογενής αναλγησία υπονοεί ένα μάλλον πολυπαραγοντικό σύστημα αλληλεπιδράσεων το οποίο κυριαρχείται από οπιοειδή πεπτίδια και επηρεάζεται από διάφορες άλλες νευροδραστικές ουσίες. Οι ουσίες αυτές έχουν την



ικανότητα του φιλτραρίσματος και της αναστολής των βλαβερών πληροφοριών το λιγότερο σε τρία επίπεδα του εγκεφαλονωτιαίου άξονα (νωτιαίος μυελός, εγκεφαλικό στέλεχος, θάλαμος).

Η θεωρία ελέγχου πύλης των Melzack και Wall είχε σημαντικό κλινικό αντίκτυπο στον τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών και, ίσως το πιο σημαντικό, παρείχε στους ασθενείς την ελπίδα ότι είναι δυνατή η ανακούφιση του πόνου. Η διαφοροποίηση της προσαγωγικής εισόδου και ο δυναμικός ρόλος του εγκεφάλου στην επεξεργασία πληροφοριών που σχετίζονται με τον πόνο προσέφεραν ικανοποιητική εξήγηση σε περιπτώσεις για τις οποίες η παθολογία φάνταζε ανεξήγητη κατά το παρελθόν, όπως ο πόνος από μέλος φάντασμα. Επιπλέον, το άγχος, η κατάθλιψη και άλλοι ψυχολογικοί παράγοντες, οι οποίοι αντιμετωπίζονταν ως «αντιδράσεις στον πόνο», θεωρήθηκαν ως αναπόσπαστο μέρος της επεξεργασίας πληροφοριών σχετικών με αυτόν. Η θεωρία είχε επίσης μια βαθιά επίδραση σε άλλες προσεγγίσεις για τη διαχείριση του πόνου, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των μη αναστρέψιμων, αφαιρετικών χειρουργικών διαδικασιών, και προανήγγειλε νέες θεραπείες όπως διαδερμική ηλεκτρική διέγερση νεύρου και άλλες μορφές νευροτροποποίησης (neuromodulation)<sup>31</sup>.

Ο βλαβοαντιληπτικός μηχανισμός περιλαμβάνει, τέλος, την συνειδητοποίηση/ αντίληψη (*perception*) του πόνου, η οποία προκαλεί τη συναισθηματική απάντηση στον πόνο και την αναγνώριση της πληροφορίας που φτάνει, γεγονός το οποίο προκαλεί την υποκειμενική αντίδραση σε αυτόν, την υποκειμενική δραστηριοποίηση και μετατροπή των μηνυμάτων σε ένα συνεκτικό σύνολο πληροφοριών που διεγείρουν τον εγκέφαλο. Η διαδικασία αυτή είναι άμεσα εξαρτώμενη από παράγοντες όπως η προσοχή η οποία αποδίδεται στο ερέθισμα, η προσδοκώμενη αντίδραση ή η ερμηνεία του εν λόγω ερεθίσματος<sup>29</sup>. Οι πληροφορίες αισθητικότητας μεταδίδονται διαδοχικά από διάφορες τάξεις νευρώνων, οι οποίοι λειτουργούν ως διαβιβαστές των επώδυνων ερεθισμάτων από την περιφέρεια στον

εγκεφαλικό φλοιό και αυτές κατανέμονται σε τέσσερις τύπους προσαγωγών: α) σωματικές προσαγωγές, οι οποίες λαμβάνουν ερεθίσματα από το δέρμα, τους γραμμωτούς μυς και τις αρθρώσεις, β) γενικές σπλαχνικές προσαγωγές, οι οποίες είναι σε μεγάλο βαθμό μη συνειδητές και προέρχονται από τις επιφάνειες ορογόνων και βλεννογόνων υμένων, από τους μυς των σπλάχνων και από τους τασεοϋποδοχείς, γ) ειδικές σωματικές προσαγωγές, οι οποίες σχετίζονται με την όραση, την ακοή και την ισορροπία και, δ) ειδικές σπλαχνικές προσαγωγές, οι οποίες είναι άμεσα εξαρτώμενες από τις αισθήσεις της γεύσης και όσφρησης<sup>32</sup>.

### **3. Χρόνιος πόνος**

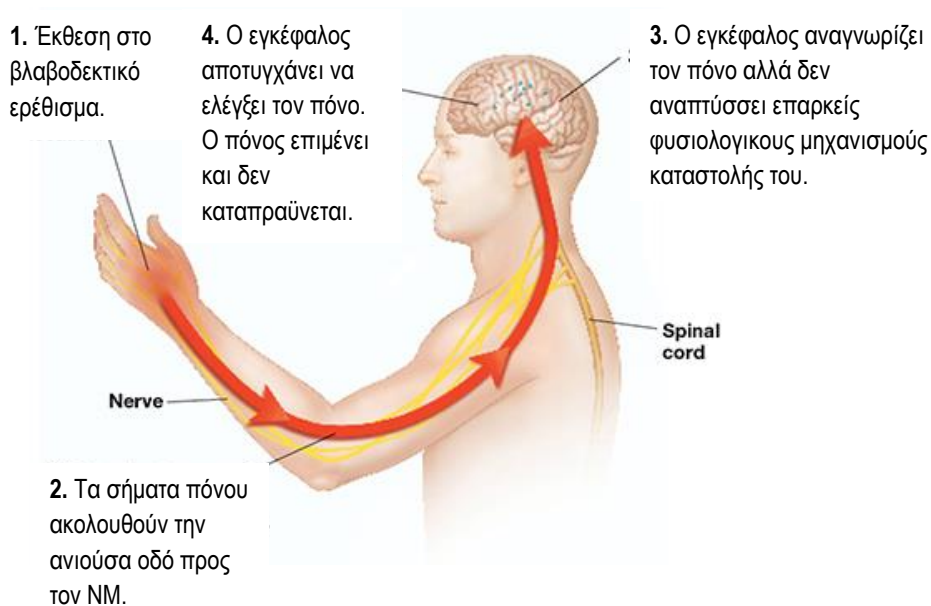
Ο πόνος διακρίνεται σε *οξύ* ή *χρόνιο*, ανάλογα με την παρουσία του ερεθίσματος το οποίο τον προκαλεί και τη διάρκειά του<sup>8</sup>. Ο οξύς πόνος συνιστά βιολογικό σύμπτωμα ενός εμφανούς ιδιοδεκτικού ερεθίσματος, όπως ιστική καταστροφή λόγω νόσου, φλεγμονής ή τραύματος. Συνήθως είναι εντοπισμένος ή συνδέεται άμεσα με το βλαπτικό ερέθισμα. Είναι οξύς και επιμένει για όσο διάστημα υπάρχει η ιστική παθολογία, αυτοπεριορισμένος και μειούμενος καθόλη τη διάρκεια κατά την οποία η διέγερση απομακρύνεται και το ερέθισμα υποχωρεί. Οι επιπτώσεις του κλινικά υποχωρούν μετά από ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 3 μηνών και στην περίπτωση μη αποτελεσματικής θεραπείας του ενδέχεται να μετατραπεί σε χρόνιο πόνο.

Αντιθέτως, ο χρόνιος πόνος μπορεί να θεωρηθεί ως κατάσταση νόσου, καθώς εκτείνεται πλέον του καθορισμένου χρονικού διαστήματος επούλωσης του τραύματος ή διάρκειας της νόσου. Συνδέεται επίσης και με ψυχολογικά αίτια, δεν εξυπηρετεί βιολογικό σκοπό και δεν έχει αναγνωρίσιμο τελικό σημείο (end point), όπως θα δούμε και στη συνέχεια<sup>33</sup>. Τόσο ο οξύς όσο και ο χρόνιος πόνος ακολουθούν κοινές αισθητηριακές οδούς μέχρι να γίνουν αντιληπτοί από

το ΚΝΣ και να εκκινήσουν οι διαδικασίες επούλωσης του τραύματος ή ίασης της νόσου και η φυσιολογική ανταπόκριση του οργανισμού στο αλγεινό ερέθισμα (ενδογενής αναλγησία).

Εξ' ορισμού διαφαίνεται η διάρκεια και ο παρατεταμένος χαρακτήρας του και ορίζεται ως το είδος του πόνου που διαρκεί περισσότερο από 3 μήνες, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις οι 6 μήνες συνιστούν αποδεκτή χρονική περίοδο προκειμένου για την αναγνώριση του πόνου ως *χρόνιου*<sup>10</sup>. Σε κάθε περίπτωση, ο χρόνιος πόνος παραμένει και *εμφανίζεται* ως επιμένων σύμπτωμα και κατόπιν της ίασης του τραύματος ή της προκαλούμενης βλάβης και, για τον λόγο αυτό διαφοροποιείται από τον οξύ πόνο ο οποίος εξυπηρετεί μια προστατευτική βιολογική λειτουργία, δρώντας ως προειδοποίηση μιας εξελισσόμενης ιστικής βλάβης, ένδειξη λοίμωξης, ή εξέλιξης μίας νόσου και εμφανιζόμενος γύρω από τον τραυματισμένο ή τον πάσχοντα ιστό<sup>8</sup>.

Ενώ η προέλευση του οξέως πόνου προέρχεται από γνωστή ή εμφανή πηγή εξωνευρικού ιστού (πχ τραυματισμός, μετάσταση, ισχαιμία, αρθρίτιδα) και είναι εύκολα αναγνωρίσιμη, η φυσιοπαθολογία όπως και η αιτιολογία του χρόνιου πόνου είναι πολυδιάστατη, καθώς ο τελευταίος εμφανίζεται εν απουσία μιας ανιχνεύσιμης αιτίας που τον προκαλεί, δύναται δε να συνιστά εκδήλωση νόσου όπως καρκίνος, διαβήτης, αυχενικό και περικαρπιαίο σύνδρομο, παγκρεατίτιδα, αρθρίτιδα, ινομυαλγία ή κάποιου αυτοάνοσου νοσήματος<sup>34</sup>. Ενώ ο οξύς πόνος θέτει τον οργανισμό σε συναγερμό πυροδοτώντας προστατευτικές και αμυντικές αντιδράσεις, ο χρόνιος δεν επισημαίνει άμεσο κίνδυνο και συνιστά μια καθυστερημένη, συνεχιζόμενη αντίδραση σε βλάβη η οποία δεν είναι πλέον οξεία αλλά συνεχίζει να εκφράζεται ως παρατεινόμενο επώδυνο ερέθισμα, χωρίς καμιά βιολογική σκοπιμότητα ή χρησιμότητα, όπως επισημάνθηκε νωρίτερα (εικ. 1).



### Εικ. 1. Σχηματική αναπαράσταση του χρόνιου πόνου

Παραδείγματα αποτελούν η επώδυνη διαβητική νευροπάθεια, η μεθερπητική νευραλγία, η νευροπάθεια προκαλούμενη από αντινεοπλασματική θεραπεία, από HIV αισθητική νευροπάθεια, η νευροπάθεια από διήθηση από όγκο, ο πόνος στο μέλος-φάντασμα, ο πόνος έπειτα από μαστεκτομή, τα σύνδρομα σύνθετου περιοχικού πόνου (αλγοδυστροφία, αντιδραστική συμπαθητική δυστροφία), η νευραλγία τριδύμου, η σκλήρυνση κατά πλάκας, ο τραυματισμός ή συμπίεση του νωτιαίου μυελού, το κεντρικό άλγος μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, η νόσος του Parkinson κ.ά.

Η προέλευση του επίμονου πόνου μπορεί να είναι αλγαισθητική ή νευροπαθητική, καθώς η μεταβίβασή του ακολουθεί κοινές, όπως αναφέρθηκε, οδούς. Η διαφοροποίηση έγκειται στους μηχανισμούς μέσω των οποίων παράγονται και επεξεργάζονται τα βιολογικά αλγείνα ερεθίσματα. Πράγματι, το Ινστιτούτο Χρόνιου Πόνου (Institute of Chronic Pain) υπογραμμίζει ότι ο χρόνιος πόνος τείνει να είναι ανεξάρτητος από τον τραυματισμό ή την ασθένεια η οποία

τον προκάλεσε και ως εκ τούτου, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται όχι ως σύμπτωμα, ούτε ως μακροχρόνια εκδοχή οξέως πόνου αλλά ως αυτόνομη ασθένεια (*disease entity*)<sup>7</sup>. Ο πόνος αποκτά χαρακτήρα χρόνιο όταν το νευρικό σύστημα παραμένει σε μια διαδικασία διαρκούς 'εγρήγορσης' ακόμα και μετεγχειρητικά, μετά την επούλωση του αρχικού τραυματισμού ή την πάροδο της ασθένειας, συνεπεία των μεταβολών στους νευρώνες στο υποδεκτικό πεδίο μετά την επίδραση των περιφερικών επώδυνων ερεθισμάτων (κεντρική ευαισθητοποίηση), της ακόλουθης αύξησης της ευεραισθητότητάς τους και ελάττωσης του ουδού των νευρώνων στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού<sup>35</sup>. Η υπεραλγησία αυτή οφείλεται είτε σε τοπική αύξηση των διεγερτικών νευρομεταβιβαστών (wind up) (ουσία P, γλουταμικό οξύ, κυτοκίνες, ιντερλευκίνες), είτε σε μείωση των κατασταλτικών νευρομεταβιβαστών (ενδορφίνες, σεροτονίνη), είτε πολλές φορές και σε συνδυασμό των δύο αυτών καταστάσεων.

#### **4. Αίτια και Επιπτώσεις του Χρόνιου Πόνου**

Καθώς οι αιτίες πρόκλησής του είναι ποικίλες, η Διεθνής Στατιστική Ταξινόμηση Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (ICD) προτείνει την ταξινόμηση του χρόνιου πόνου συμφώνως με τις διαδεδομένες κλινικά διαταραχές ως ακολούθως: (1) χρόνιος πρωταρχικός πόνος, ο οποίος δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλες μορφές χρόνιου πόνου, (2) χρόνιος καρκινικός πόνος, 3) χρόνιος μετατραυματικός και μετεγχειρητικός πόνος, (4) χρόνιος νευροπαθητικός πόνος, (5) χρόνιες κεφαλαλγίες και στοματοπροσωπικός πόνος, (6) χρόνιος σπλαγχνικός πόνος και (7) χρόνιος μυοσκελετικός πόνος<sup>9</sup>. Είναι πλέον αποδεκτό ότι ο χρόνιος πόνος, προκαλεί σημαντικές αναδιαρθρώσεις του νευρικού συστήματος, επηρεασμένο από ποικίλους παράγοντες, γενετικούς ή επίκτητους<sup>8</sup>.

Συνήθως ο πόνος γίνεται αντιληπτός αμέσως σχεδόν μετά από τον ερεθισμό κάτι που δεν συμβαίνει όμως με τον χρόνια πόνο ο οποίος έπεται του αλγογόνου ερεθίσματος. Όλοι οι υποδοχείς πόνου είναι ελεύθερες νευρικές απολήξεις και εντοπίζονται στο δέρμα, το περιόστεο, τα αρτηριακά τοιχώματα, τις αρθρικές επιφάνειες, την σκληρή μήνιγγα και την προς τα οστά επιφάνειά της. Οι υποδοχείς αυτοί πόνου ενεργοποιούνται από μηχανικά, θερμικά και χημικά ερεθίσματα. Τα μηχανικά και θερμικά ερεθίσματα τείνουν να εκλύουν ταχύ πόνο. Τα χημικά ερεθίσματα τείνουν να παράγουν βραδύ πόνο, αν και όχι πάντα. Στους πιο κοινούς χημικούς παράγοντες που διεγείρουν την αίσθηση πόνου συμπεριλαμβάνονται: η βραδυκινίνη, η σεροτονίνη, η ισταμίνη, ιόντα καλίου, 14 οξέα, η ακετυλοχολίνη και πρωτεολυτικά ένζυμα.

Το γεγονός αυτό συμβάλλει στην ανάπτυξη αγχωτικών και καταθλιπτικών διαταραχών στους ασθενείς, ενώ, αντίστοιχα, ψυχολογικοί και γνωστικοί παράγοντες είναι πιθανόν να προκαλέσουν με τη σειρά τους χρόνια πόνο, σε μια αντίστροφη σχέση συνάρτησης, ανατροφοδοτώντας έναν φαύλο κύκλο άλγους, επηρεάζοντας όχι μόνον τη φυσική αλλά και την ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς με επακόλουθες κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις<sup>12</sup>. Πράγματι, ο επιπολασμός του χρόνιου πόνου οδηγεί σε αποχή ή χαμηλή αποδοτικότητα στην εργασία, απώλεια εργασίας ή πρόωρη συνταξιοδότηση, ενώ ενδέχεται να καθιστά δυσχερή την αλληλεπίδραση του ασθενούς με το κοινωνικό και οικογενειακό του περιβάλλον<sup>13</sup>.

Ο χρόνιος πόνος παρουσιάζει υψηλό επιπολασμό καθώς επηρεάζει ένα ποσοστό της τάξεως του 20% των ενηλίκων παγκοσμίως<sup>36</sup>. Η ανακούφιση ή καταπολέμησή του, συνεπώς, συνιστούν μείζονα πρόκληση για τον ασθενή, τον θεράποντα ιατρό αλλά και το σύστημα φαρμακευτικής και υγειονομικής περίθαλψης εν γένει<sup>37</sup>. Παρά το γεγονός αυτό και τη

διαθεσιμότητα αποτελεσματικών θεραπειών, ο χρόνιος πόνος παραμένει ένα χρόνια πρόβλημα με μεγάλα ποσοστά υποθεραπείας<sup>15</sup>. Συνήθως ο πάσχων διαθέτει πλούσιο ιατρικό ιστορικό, συμβουλευείται ιατρούς ποικίλων ειδικοτήτων και ακολουθεί ένα πλαίσιο θεραπείας το οποίο συχνά τροποποιείται αναλόγως των αποτελεσμάτων που φέρει, με τον πόνο να παραμένει αναπόσπαστο μέρος της καθημερινότητάς του<sup>7</sup>.

Η ιδιαιτερότητα του φαινομένου της αλγαισθησίας εστιάζεται επομένως στην *υποκειμενικότητα* των αντιδράσεων σε ένα *αντικειμενικά* επώδυνο ερέθισμα και στην διακύμανση σε επίπεδο αντιληπτότητας του τελευταίου από τον ασθενή. Οι μηχανισμοί του πόνου μπορεί να είναι κοινοί στους οργανισμούς που δέχονται το αλγινό ερέθισμα, η αντίδραση των οποίων βασίζεται σε γενετικούς, νευροβιολογικούς, ψυχοκοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, γεγονός που ενισχύει την ανάγκη για διεπιστημονική προσέγγιση του φαινομένου προκειμένου για την ορθή αξιολόγηση και αντιμετώπισή του: η αλληλόδραση ψυχολογικών και βιολογικών παραγόντων εξάρεται ως αδιαχώριστη συνισταμένη για την κατανόηση και διαχείριση του πόνου<sup>10</sup>. Κλινικές μελέτες καταδεικνύουν ότι η διαφοροποίηση σε ποσοστά έως και 30-76% στην ανταπόκριση στον πόνο αποδίδεται σε γενετικούς παράγοντες<sup>38</sup>. Η φυλή και η εθνικότητα έχουν επίσης αποδειχθεί ότι εξηγούν διαφορές στην πρόσληψη των αλγογόνων ερεθισμάτων και την ανταπόκριση σε αυτά, ενώ αντίστοιχες μελέτες αποδεικνύουν ότι το φύλο συνιστά παράγοντα ο οποίος επηρεάζει τα κατώτατα όρια του πόνου<sup>39</sup>.

## **5. Κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις του χρόνιου πόνου**

Η υποκειμενικότητα του πόνου οφείλεται στη συσχέτιση ανάμεσα την αισθητηριακή πρόσληψη, την συναισθηματική (emotional) και γνωστική (cognitive) διάσταση, προσδίδοντας

στον χρόνιο πόνο χαρακτηριστικά *ασθένειας* και όχι πλέον *συμπτώματος* καθώς συνιστά ένα πολυδιάστατο φαινόμενο με έκδηλες οργανικές και ψυχολογικές αντιδράσεις, οι οποίες έχουν αρνητικό αντίκτυπο για την ποιότητα ζωής του ασθενούς<sup>12,7</sup>. Συχνά αναφέρεται ότι ο χρόνιος πόνος επηρεάζει το σύνολο των δραστηριοτήτων των ασθενών, καθώς εμφανίζεται σχετιζόμενη συννοσηρότητα όπως επί παραδείγματι διαταραχές του ύπνου, αγχωτική και καταθλιπτική διαταραχή, μειωμένη κινητικότητα ακόμα και διατροφικές διαταραχές<sup>40,12</sup>.

Αρκετές μελέτες αναδεικνύουν την επίδραση του χρόνιου πόνου στη ζωή του ασθενούς και την επακόλουθη μειωμένη σωματική δραστηριότητα στην οποία οδηγεί, επηρεάζοντας εν συνεχεία και άλλες πτυχές της καθημερινής του ζωής<sup>41</sup>. Η ικανότητα του ασθενούς να επιτελέσει καθημερινές διαδικασίες ρουτίνας, όπως το να περπατά, να ασχολείται με οικιακές ή άλλες εργασίες ή να συμμετέχει σε κοινωνικές δραστηριότητες διατηρώντας έναν *ανεξάρτητο* τρόπο ζωής επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από την επίμονη όχληση την οποία προκαλεί ο χρόνιος πόνος<sup>13</sup>. Την ίδια στιγμή, οι ασθενείς με χρόνιο πόνο θεωρούνται λιγότερο ευχάριστοι, λιγότερο αξιόπιστοι και λιγότερο πρόθυμοι στο χώρο εργασίας τους, διατρέχοντας τον κίνδυνο να χαρακτηριστούν φυγόπονοι, αναξιόπιστοι και απρόθυμοι από τους συναδέλφους ή εργοδότες τους<sup>42</sup>.

Πρόσφατη έρευνα σε χώρες μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης επιβεβαίωσε ότι περίπου ένας στους πέντε Ευρωπαίους ετησίως επηρεάζεται από χρόνιο πόνο, καθιστώντας τον τελευταίο μείζονα πρόκληση για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και παροχής φροντίδας υγείας. Το μέγεθος του προβλήματος καταδεικνύεται με αριθμούς: περίπου 153 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από χρόνιες κεφαλαλγίες, 200 εκατομμύρια αντιμετωπίζουν πόνους οι οποίοι προέρχονται από διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος ενώ περί τα 100 εκατομμύρια άτομα αντιμετωπίζουν άλλες μορφές χρόνιου πόνου. Εκτός από τις προφανείς επιπτώσεις στην



υγεία μίας μεγάλης μερίδας πληθυσμού, το εκτιμώμενο άμεσο και έμμεσο κόστος υγειονομικής περίθαλψης για διαταραχές χρόνιου πόνου στα ευρωπαϊκά κράτη μέλη ξεπέρασε τα 440 δισεκατομμύρια ευρώ το 2016. Την ίδια στιγμή, το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο έχει εκφράσει την ανησυχία του για τις επιπτώσεις των άμεσα συσχετιζόμενων δημογραφικών και δημοσιονομικών εξελίξεων, προειδοποιώντας ότι το προβλεπόμενο κόστος χρηματοδότησης θα έχει σημαντικό αντίκτυπο.

## **6. Αξιολόγηση του πόνου**

Η μέτρηση του πόνου αποτελεί βασικό στοιχείο κάθε ιατρικής εκτίμησης, συμπεριλαμβανομένης της διάγνωσης, της παρακολούθησης της προόδου της νόσου και της αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Κοινή ή εύκολη μέθοδος μέτρησης του πόνου δεν υφίσταται, καθότι ο πόνος συνιστά, όπως προαναφέρθηκε, μία εξόχως προσωπική εμπειρία η οποία δεν καθίσταται πάντοτε αντιληπτή ή αισθητή από οιοδήποτε άλλον πλην του ασθενούς. Οι μέθοδοι δε οι οποίες διατίθενται προς την αξιολόγησή του περιλαμβάνουν αυτοαναφορές, σωματικές και συμπεριφορικές διατυπώσεις και πολυδιάστατες εκτιμήσεις<sup>14</sup>. Η ακριβής μέτρηση της εμπειρίας πόνου επομένως είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί μόνο με τη βοήθεια ποικίλων εργαλείων και μεθόδων. Την πιστότητα στην περιγραφή ενός επώδυνου ερεθίσματος και του ακόλουθου αισθήματος το οποίο προκαλεί δεν μπορεί να εγγυηθεί ο λόγος, καθότι υποκειμενικός, επηρεαζόμενος από την ευφράδεια του ασθενούς, τη γνώση ή την εκφραστική του δεινότητα. Πολλοί επαγγελματίες υγείας υποτιμούν ή δεν θεωρούν επαρκείς τις περιγραφές των ασθενών τους κι ενίοτε οι τελευταία αισθάνονται απομονωμένοι ή εκδηλώνουν θυμό λόγω της απροθυμίας ή αδυναμίας των πρώτων να

ανταποκριθούν ικανοποιητικά στην περιγραφή τους<sup>15</sup>. Για το λόγο αυτό, εφαρμόζονται κατά βάση εργαλεία αξιολόγησης κοινά για τον οξύ όσο και χρόνιο πόνο<sup>16</sup>.

### **7.1. Οπτική αναλογική κλίμακα (VAS)/ γραφική κλίμακα βαθμονόμησης (GRS)**

Η Οπτική Αναλογική Κλίμακα (Visual Analogue Scale) αποτελείται από μια ευθεία γραμμή με τα τελικά σημεία που ορίζουν ακραία όρια όπως «ανυπαρξία πόνου» και «η χειρότερη μορφή πόνου» την οποία θα μπορούσε να περιγράψει ο πάσχων. Ο ασθενής καλείται να επισημάνει το επίπεδο πόνου του στη γραμμή μεταξύ των δύο τελικών σημείων. Το εργαλείο αυτό χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στην ψυχολογία από τον Freyd το 1923. Με την προσθήκη περιγραφικών όρων όπως «ήπιο», «μέτριο» ή «σοβαρό» στην αριθμητική κλίμακα αυτή αποκτά το χαρακτήρα της γραφικής βαθμολόγησης (Graphic Rating Scale).

### **7.2. Numerical Rating Scale (NRS)**

Η κλίμακα αυτή διαφοροποιείται από τις προηγούμενες καθώς οι ασθενείς καλούνται να κυκλώσουν τον αριθμό μεταξύ 0 και 10, 0 και 20 ή 0 και 100 ανάλογα με την ένταση του πόνου. Το μηδέν συνήθως αντιπροσωπεύει «καθόλου πόνο» ενώ το ανώτερο όριο αντιπροσωπεύει «το χειρότερο πόνο» τον οποίο θα μπορούσε να περιγράψει ο ασθενής. Σε αντίθεση με τις κλίμακες VAS / GRS υπάρχουν μόνο 11 πιθανές απαντήσεις σε 0-10, 21 σε 0-20 και 101 σε 0-100 σημεία NRS, επιτρέποντας έτσι μια λιγότερο λεπτή διάκριση των επιπέδων πόνου σε σύγκριση με το VAS / GRS, όπου υπάρχει θεωρητικά απεριόριστος αριθμός πιθανών απαντήσεων.

### **7.3. Κλίμακα Λεκτικής Διαβάθμισης (VRS)**

Σε αυτή χρησιμοποιούνται επίθετα για την περιγραφή διαφορετικών επιπέδων πόνου, με τον ερωτώμενο να καλείται να επισημάνει το επίθετο που ταιριάζει καλύτερα στην ένταση του πόνου. Μεταξύ των δύο άκρων (καθόλου πόνος/ο χειρότερος δυνατός πόνος), διαφορετικά επίθετα που περιγράφουν διαφορετικά επίπεδα έντασης του πόνου τοποθετούνται στη σειρά της σοβαρότητας.

#### 7.4. Σχέδιο πόνου (Pain Drawing)

Στο σχέδιο του πόνου, ο ασθενής καλείται να επισημάνει τις περιοχές του πόνου σε περίγραμμα μιας ανθρώπινης μορφής. Χρησιμοποιούνται διαφορετικά σύμβολα και έχουν αναπτυχθεί διάφορα συστήματα ταξινόμησης.

TABLE. UNIDIMENSIONAL PAIN ASSESSMENT TOOLS	
Scale	Image
Categorical rating scale	
Face pain scale	
Numeric rating scale	
Visual analog scale	

Adapted from references 5-7.

Εικ. 2 Κλίμακες πόνου VAS, NRS, VRS και Pain Drawing

## 7.5 Το Ερωτηματολόγιο McGill Pain (MPQ)

Το ερωτηματολόγιο McGill Pain (MPQ) αποτελείται από τρία βασικά μέτρα – δείκτες οι οποίοι επιλέγονται για να περιγράψουν τον πόνο και την παρούσα έντασή του η οποία βασίζεται σε μια κλίμακα 1-5. Ο δείκτης βαθμολόγησης πόνου είναι κατασκευασμένος από μια αριθμητική ταξινόμηση λέξεων που περιγράφουν αισθητικές, συναισθηματικές και εκτιμητικές πτυχές του πόνου. Η συναισθηματική υποκλίμακα αποτελείται από πέντε σύνολα λέξεων που περιγράφουν την επίδραση του πόνου. Το MPQ είναι το πιο εκτεταμένο εργαλείο έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές μελέτες και έχει δεχτεί ποικίλες αναθεωρήσεις<sup>43</sup>.

Ακόμα και με τη χρήση μεθόδων αξιολόγησης του πόνου η επικοινωνία μεταξύ θεράποντος ιατρού ή/και επαγγελματία υγείας και του ασθενούς είναι πιθανόν να μην εδράζεται σε εντελώς αντικειμενικές συνιστώσες. Τα κίνητρα των τελευταίων είναι δυνατόν να επηρεάζονται από την προσωπική απαίτηση για παραμετροποιημένη θεραπεία η οποία να χαρακτηρίζεται από τις λιγότερες πιθανές αντενδείξεις ή από την επίτευξη αναλγησίας με το όποιο κόστος<sup>7</sup>.

### McGill - Melzack Pain Questionnaire

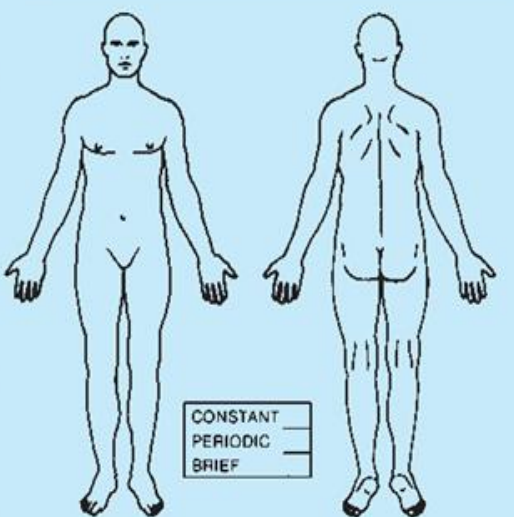
Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_ Time \_\_\_\_\_ am/pm  
 Analgesic(s) \_\_\_\_\_ Dosage \_\_\_\_\_ Time Given \_\_\_\_\_ am/pm  
 \_\_\_\_\_ Dosage \_\_\_\_\_ Time Given \_\_\_\_\_ am/pm

Analgesic Time Difference (hours): +4 +1 +2 +3

PRI: S \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_ E \_\_\_\_\_ M(S) \_\_\_\_\_ M(AE) \_\_\_\_\_ M(T) \_\_\_\_\_ PRT(T) \_\_\_\_\_  
 (1-10) (11-15) (16) (17-19) (20) (17-20) (1-20)

- |              |                 |
|--------------|-----------------|
| 1 FLICKERING | 11 TIRING       |
| QUIVERING    | EXHAUSTING      |
| PULSING      | 12 SICKENING    |
| THROBBING    | SUFFOCATING     |
| BEATING      | 13 FEARFUL      |
| POUNING      | FRIGHTFUL       |
| 2 JUMPING    | TERRIFYING      |
| FLASHING     | 14 PUNISHING    |
| SHOOTING     | GRUELING        |
| 3 PRICKING   | CRUEL           |
| BORING       | VICIOUS         |
| DRILLING     | KILLING         |
| STABBING     | 15 WRETCHED     |
| LANCINATING  | BLINDING        |
| 4 SHARP      | 16 ANNOYING     |
| CUTTING      | TROUBLESOME     |
| LACERATING   | MISERABLE       |
| 5 PINCHING   | INTENSE         |
| PRESSING     | UNBEARABLE      |
| GNAWING      | 17 SPREADING    |
| CRAMPING     | RADIATING       |
| CRUSHING     | PENETRATING     |
| 6 TUGGING    | PIERCING        |
| PULLING      | 18 TIGHT        |
| WRENCHING    | NUMB            |
| 7 HOT        | DRAWING         |
| BURNING      | SQUEEZING       |
| SCALDING     | TEARING         |
| SEARING      | 19 COOL         |
| 8 TINGLING   | COLD            |
| ITCHY        | FREEZING        |
| SMARTING     | 20 NAGGING      |
| STINGING     | NAUSEATING      |
| 9 DULL       | AGONIZING       |
| SORE         | DREADFUL        |
| HURTING      | TORTURING       |
| ACHING       | PPI             |
| HEAVY        | 0 No pain       |
| 10 TENDER    | 1 MILD          |
| TAUT         | 2 DISCOMFORTING |
| RASPING      | 3 DISTRESSING   |
| SPLITTING    | 4 HORRIBLE      |
|              | 5 EXCRUCIATING  |

PPI \_\_\_\_\_ COMMENTS: \_\_\_\_\_



CONSTANT  
 PERIODIC  
 BRIEF


ACCOMPANYING SYMPTOMS: NAUSEA _____ HEADACHE _____ DIZZINESS _____ DROWSINESS _____ CONSTIPATION _____ DIARRHEA _____ COMMENTS: _____	SLEEP: GOOD _____ FITFUL _____ CAN'T SLEEP _____ COMMENTS: _____	FOOD INTAKE: GOOD _____ SOME _____ LITTLE _____ NONE _____ COMMENTS: _____
COMMENTS: _____	ACTIVITY: GOOD _____ SOME _____ LITTLE _____ NONE _____	COMMENTS: _____

Key:  
 PPI = present pain intensity  
 PRI = pain rating index  
 S = sensory components of pain  
 A = affective, or emotional, components of pain  
 E = evaluative terms  
 M = miscellaneous terms

Combinations of words can be identified: M(S) and M(AE) and the entire number totaled: PRI(T). (Copyright 1970, Ronald Melzack)

Εικ. 3 Το ερωτηματολόγιο McGill Pain

## 6.6 Ερωτηματολόγιο DN4<sup>44</sup>



### Ερωτηματολόγιο DN4

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

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

**01** ΕΡΩΤΗΣΗ 1:  
Ο πόνος παρουσιάζει ένα ή περισσότερα από τα εξής χαρακτηριστικά:

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

**02** ΕΡΩΤΗΣΗ 2:  
Ο πόνος συνδυάζεται στην ίδια περιοχή με ένα ή περισσότερα από τα εξής συμπτώματα:

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

ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

**03** ΕΡΩΤΗΣΗ 3:  
Ο πόνος εντοπίζεται σε περιοχή στην οποία η εξέταση διαπιστώνει ένα ή περισσότερα από τα εξής χαρακτηριστικά:

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

**04** ΕΡΩΤΗΣΗ 4:  
Ο πόνος προκαλείται ή εκτείνεται από:

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

ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:      /10

## 7. Φαρμακευτικές προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου

Όπως προαναφέρθηκε, η αίσθηση του πόνου συνιστά το σημείο τομής ανάμεσα σε ένα αντικειμενικό ερέθισμα και την υποκειμενική πρόσληψη του τελευταίου, γεγονός που επηρεάζουν τόσο οι αισθητηριακοί παράγοντες όσο και ψυχογενείς και άλλοι. Ασθενείς με χρόνια πόνο συνήθως παρουσιάζουν μειωμένα όρια πόνου και ως εκ τούτου τείνουν να τον αισθάνονται πιο έντονα<sup>17</sup>.

Ο οργανισμός είδαμε ότι αναπτύσσει φυσικές ανασταλτικές δράσεις όταν τα αλγινά ερεθίσματα καταλήξουν στο νωτιαίο μυελό, εμποδίζοντας τη μετάδοση περαιτέρω ερεθισμάτων. Αυτές εκδηλώνονται από διάμεσους ανασταλτικούς νευρώνες καθώς και από κατιούσες ανασταλτικές οδούς. Από τον εγκέφαλο ξεκινά ένας ισχυρός ανασταλτικός μηχανισμός προς το νωτιαίο μυελό ο οποίος συνδέεται με τη δράση των ενδογενών οπιοειδών, εμποδίζοντας την απελευθέρωση διεγερτικών νευροδιαβιβαστών προσυναπτικά και μεταυναπτικά. συγκεκριμένοι πυρήνες συμμετέχουν και στην ανάπτυξη μίας προ-αλγινής κατάστασης (pronociceptive).

Προκειμένου για τη διαχείριση του μη καρκινικού και του καρκίνου πόνου είναι απαραίτητη διεξοδική αξιολόγηση του ασθενούς πριν από την εφαρμογή εξατομικευμένης θεραπείας. Η σταδιακή κλιμάκωση της αναλγητικής θεραπείας (με τη χρήση παρακεταμόλης, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών ή ήπιων έως ισχυρών οπιοειδών) παραμένει η συνήθης προσέγγιση για την επιλογή της θεραπείας για τον χρόνια πόνο και όχι μόνον όσον αφορά στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν στη φαρμακευτική αντιμετώπιση του καρκίνου, τις οποίες εξέδωσε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) εφαρμόζονται πλέον και σε περιπτώσεις χρόνιου πόνου, ακολουθώντας την κάτωθι διαβάθμιση<sup>45</sup>:

Επίπεδο I: Στην περίπτωση μέτρου πόνου, χορηγείται μη οπιοειδές αναλγητικό και ενδεχομένως συμπληρωματικό αναλγητικό/ ανοσοενισχυτικό, εάν αυτό κριθεί απαραίτητο από τον θεράποντα ιατρό.

Επίπεδο II: Στην περίπτωση κατά την οποία ο πόνος επιμένει ή κλιμακώνεται, προστίθεται ασθενές οπιοειδές.

Επίπεδο III: Όταν ο πόνος γίνεται εξόχως δυνατός συνιστάται η χρήση οπιοειδούς αναλγητικού.

Η αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου εξαρτάται κατ'αρχήν από την αξιολόγηση του αποτελεσματικού, κατάλληλου, εξατομικευμένου αναλγητικού σχήματος με στόχο τη βελτίωση της συνολικής λειτουργικότητας και την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Ο οργανισμός συχνά ανταποκρίνεται θετικά στη φαρμακευτική αγωγή, όπως στη λήψη αναλγητικών φαρμάκων με κύριες δραστικές ουσίες το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, την παρακεταμόλη, την ιμπουπροφαίνη ή ινδομεθακίνη, ή με τη λήψη αντιεπιληπτικών, αντικαταθλιπτικών και άλλων αναλγητικών φαρμάκων, με κύριες δραστικές ουσίες τη βενζοδιαζεπίνη, πρεγκαμαπλίνη, γκαμπαπεντίνη, ντουλοξετίνη, φενλαφαξίνη και άλλες, καθώς επηρεάζουν άμεσα τους μηχανισμούς μετάδοσης και αγωγής των νεύρων, περιορίζουν τη διέγερση και ενισχύουν την αναστολή<sup>17</sup>. Η χρήση οπιούχων φαρμάκων συνιστά μια εφαρμοσμένη πρακτική για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου και ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο<sup>34</sup>. Παράλληλα, αποτελεί μια αμφιλεγόμενη διαδικασία, καθώς η εξάρτηση από αυτά συνιστά μια από τις πιθανότερες αντενδείξεις και η χορήγησή τους γίνεται εφόσον ο θεράπων ιατρός έχει αξιολογήσει τους σχετικούς κινδύνους και τα οφέλη της μακροχρόνιας θεραπείας με οπιοειδή<sup>17</sup>.



Προκειμένου για τη χορήγηση οποιασδήποτε αγωγής, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ηλικία του ασθενούς, πιθανή συννοσηρότητα ή ενδεχόμενη πρότερη έκθεση του ασθενούς σε ισχυρά αναλγητικά ή οπιοειδή. Γενικά για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου η προτεινόμενη φαρμακευτική αγωγή αφορά στις εξής κατηγορίες ουσιών:

**ΜΗ-ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ (ΜΣΑΦ)** - Τα μη-οπιοειδή αναλγητικά όπως η ασπιρίνη και άλλα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) στην καθορισμένη δοσολογία τους επιδρούν στη φλεγμονώδη εξεργασία και, ανεξάρτητα από τον παθογενετικό μηχανισμό της τελευταίας, επιτυγχάνουν τη μείωση ή και την υποχώρηση των φλεγμονωδών φαινομένων. Τα περισσότερα από αυτά φαίνεται ότι επιδρούν ανασταλτικά στη σύνθεση των προσταγλανδινών, οι οποίες προάγουν τη φλεγμονή, επηδρούν ωστόσο στο γαστρεντερικό σύστημα και τους νεφρούς, κυρίως εξαιτίας της αναστολής του ενζύμου κυκλοοξυγονάση (COX), το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή των προσταγλανδινών που επηρεάζουν τη φυσιολογία του βλεννογόνου του στομάχου, τη λειτουργία των νεφρών και των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ. Στην κατηγορία των τελευταίων ανήκουν φάρμακα διάφορης χημικής δομής η χρήση των οποίων θα πρέπει γίνεται λαμβάνοντας υπόψη τις αλληλεπιδράσεις τους με άλλα φάρμακα. Όσον αφορά στον ίδιο τον ασθενή μπορεί να μην παρατηρηθεί ανταπόκριση σε ένα φάρμακο και να παρατηρηθεί σε ένα άλλο της ίδιας ομάδας, που έχει πολύ μικρές χημικές διαφορές με το πρώτο. Γενικά τα ΜΣΑΦ αντενδείκνυνται σε βαριά καρδιακή ανεπάρκεια ή ενεργό πεπτικό έλκος, ενώ σε ασθενείς με μη ρυθμισμένη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκατεστημένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριακή νόσο, και/ή αγγειοεγκεφαλική νόσο η θεραπεία με ΜΣΑΦ θα πρέπει να γίνει μόνον μετά από προσεκτική εκτίμηση. Παρόμοια εξέταση θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη πιο μακροχρόνιας θεραπείας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου

για εμφάνιση καρδιοαγγειακής ασθένειας (π.χ υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, καπνιστές).

**ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ** - Ιδιαίτερα χρήσιμα στην αντιμετώπιση ασθενών με χρόνια πόνο είναι επίσης τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αμιτριπτυλίνη, ιμιπραμίνη, νορτριπτυλίνη, δεσιπραμίνη). Αν και βασική στόχευση τους συνιστά η θεραπεία της κατάθλιψης, τα τρικυκλικά διαθέτουν φάσμα δόσοεξαρτώμενων βιολογικών δράσεων που περιλαμβάνει την πρόκληση αναλγησίας σε ποικιλία κλινικών καταστάσεων. Η αναλγητική τους δράση έχει ταχύτερη έναρξη και επέρχεται σε χαμηλότερη δόση από αυτήν που απαιτείται συνήθως για τη θεραπεία της κατάθλιψης. Υπάρχουν στοιχεία ότι τα τρικυκλικά φάρμακα ενισχύουν την αναλγησία με οπιοειδή, επομένως η χρήση τους δύναται να συνιστά χρήσιμο συμπλήρωμα στη θεραπεία του σοβαρού επίμονου άλγους, όπως συμβαίνει στους κακοήθεις όγκους. Τα τρικυκλικά συνδράμουν σημαντικά στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, όπως συμβαίνει στη διαβητική νευροπάθεια και στη μεθερπητική νευραλγία, για την οποία υπάρχουν ελάχιστες άλλες θεραπευτικές επιλογές. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες τις οποίες προκαλούν εντάσσεται η ορθοστατική υπόταση, η νωθρότητα, η καθυστέρηση στην αγωγιμότητα του μυοκαρδίου, διαταραχές μνήμης, δυσκοιλιότητα και κατακράτηση ούρων, και πολλές εκ των οποίων αποτελούν αθροιστικές παρενέργειες σε αυτές των οπιοειδών. Οι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης, όπως η φλουοξετίνη, έχουν λιγότερες και όχι τόσο σοβαρές παρενέργειες, αλλά δεν έδειξαν να προκαλούν ανακούφιση του πόνου. Η βενλαφαξίνη και η ντουλοξετίνη, οι οποίες είναι μη τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αναστέλλουν την επαναπρόσληψη τόσο της σεροτονίνης όσο και της νορεπινεφρίνης, μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμες σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών<sup>18</sup>.

**ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ** - Απευθύνονται κυρίως σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο. Η φαινυτοΐνη και η καρβαμαζεπίνη (Tegretol) ήταν τα πρώτα που έδειξαν ότι ανακουφίζουν τον πόνο της νευραλγίας του τριδύμου. Πράγματι, τα αντιεπιληπτικά φαίνεται ότι είναι χρήσιμα κυρίως για πόνους που έχουν διαξιφιστικό χαρακτήρα. Νεότερα αντιεπιληπτικά, η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά για ευρύ φάσμα νευροπαθητικών πόνων<sup>46</sup>. Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα, όπως η λιδοκαΐνη σε χαμηλή δόση συνιστούν αποτελεσματική αγωγή για τον νευροπαθητικό πόνο οφειλόμενο σε διάφορες παθήσεις, όπως η νευραλγία τριδύμου<sup>47</sup>. Αυτά τα φάρμακα αναστέλλουν την αυτόματη δραστηριότητα των κύριων προσαγωγών υποδοχέων του πόνου, που εκδηλώνεται, όταν υφίστανται βλάβη<sup>18</sup>.

**ΧΡΟΝΙΑ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΟΠΙΟΕΙΔΗ** - Η μακροχρόνια χρήση οπιοειδών είναι αποδεκτή σε ασθενείς με πόνο λόγω κακοήθους νόσου<sup>48</sup>. Αν και η χρήση τους για χρόνιο πόνο μη κακοήθους προέλευσης είναι αμφιλεγόμενη, τα οπιοειδή αναλγητικά χορηγούνται όταν συνιστούν τη μόνη διαθέσιμη επιλογή για την επίτευξη ικανοποιητικής ανακούφισης. Είναι τα πιο ισχυρά μέσα αντιμετώπισης χρόνιου πόνου καθώς έχουν το ευρύτερο όριο αποτελεσματικότητας από οποιοδήποτε αναλγητικό φάρμακο. Αν και ο εθισμός είναι σπάνιος σε ασθενείς που έχουν χρησιμοποιήσει για πρώτη φορά οπιοειδή ως αναλγητικά, κάποιος βαθμός ανοχής και φυσικής εξάρτησης είναι πιθανόν να εκδηλωθεί μετά από μακροχρόνια χρήση<sup>49</sup>. Γι' αυτό, πριν αρχίσει η θεραπεία με οπιοειδή, πρέπει να διερευνηθούν άλλες επιλογές και να εξηγηθούν στον ασθενή οι περιορισμοί και οι κίνδυνοι των οπιοειδών. Είναι επίσης σημαντικό να σημειωθεί ότι κάποια οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα έχουν μικτές ιδιότητες αγωνιστή-ανταγωνιστή (π.χ. πενταζοκίνη και βουτορφανόλη). Από πρακτική άποψη αυτό σημαίνει ότι μπορούν να επιδεινώσουν τον πόνο, προκαλώντας σύνδρομο στέρησης σε ασθενείς που έχουν

φυσική εξάρτηση από άλλα οπιοειδή αναλγητικά. Για τη μακροχρόνια χορήγηση οπιοειδών από το στόμα εκτός νοσοκομείου είναι επιθυμητή η χρήση σκευασμάτων παρατεταμένης δράσης, όπως η λεβορφανόλη, η μεθαδόνη και η μορφίνη βραδείας αποδέσμευσης. Η διαδερμική χρήση της φαιντανύλης αποτελεί μία επίσης σημαντική εναλλακτική λύση. Το φαρμακοκινητικό προφίλ αυτών των φαρμάκων καθιστά δυνατή την παρατεταμένη ύφεση του πόνου, ελαχιστοποιεί τις παρενέργειες, όπως η καταστολή, που σχετίζονται με τα υψηλά μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα και ίσως ελαττώνει την πιθανότητα παλινδρόμησης (rebound) του πόνου, λόγω ταχείας πτώσης της συγκέντρωσης των οπιοειδών στο πλάσμα. Η δυσκοιλιότητα είναι ουσιαστικά γενική παρενέργεια της χρήσης οπιοειδών και πρέπει να αντιμετωπίζεται αναλόγως<sup>18</sup>.

**ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ** – Σημαντικό πλεονέκτημα των εν λόγω ουσιών είναι η αποφυγή σημαντικών παρενεργειών οι οποίες σχετίζονται με τη λήψη φαρμάκων όπως περιγράφηκαν ανωτέρω. Το μειονέκτημά τους, ωστόσο, εντοπίζεται στην τοπική εφαρμογή και την πιθανή πρόκληση ερεθισμών στα σημεία. Αφορούν κυρίως σε μέτριους έως έντονους νευροπαθητικούς ή μυοσκελετικούς πόνους και τείνουν να λειτουργούν συμπληρωματικά με άλλες αγωγές. Κύριες δραστικές ουσίες είναι η καψαϊκίνη, το σαλυκυλικό οξύ ή η λιδοκαΐνη μεταξύ άλλων<sup>19,50</sup>.

## **8. Η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής**

Η συσχέτιση της διατροφής με την εμπειρία του πόνου και ο ρόλος των βιταμινών, οξέων και άλλων στοιχείων ή ενώσεων τα οποία ανιχνεύονται σε ποικίλες τροφές εξάρονται σε πολλές μελέτες για την αντιμετώπιση και διαχείριση του χρόνιου πόνου<sup>20,22</sup>. Την ίδια στιγμή,

ανακούφιση ή ενίσχυση του οργανισμού τους με τη λήψη ορισμένων βιταμινών ή /και άλλων συμπληρωμάτων διατροφής αναζητούν και οι ίδιοι πάσχοντες ως συμπληρωματική, κατά βάση, (add-on) θεραπεία και όχι ως βασική.

Λόγω των συνήθων παρενεργειών που συνοδεύουν τη φαρμακευτική τους αγωγή, οι ασθενείς με χρόνια πόνο αναπτύσσουν ολοένα και μεγαλύτερο ενδιαφέρον για φυσικά σκευάσματα, όπως τα συμπληρώματα διατροφής και τα βότανα, τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί ανά τους αιώνες για τη μείωση του πόνου ή/και της φλεγμονής<sup>21</sup>. Ανάλογα, επίσης, με το είδος της πάθησης, οι ασθενείς καλούνται να ακολουθήσουν απαρέγκλιτα συγκεκριμένο πρόγραμμα διατροφής όπως σε περιπτώσεις διαβήτη τύπου II, ινομυαλγίας, ή καρδιαγγειακής νόσου<sup>22</sup>. Σε ανάλογες περιπτώσεις, η χρήση φυσικών αντιοξειδωτικών μπορεί να θεωρηθεί χρήσιμη προσέγγιση για τον έλεγχο της ανάπτυξης και της εξέλιξης αρκετών ασθενειών<sup>20</sup>.

## **9. Τι είναι τα αντιοξειδωτικά και ποια η δράση τους**

Τα αντιοξειδωτικά είναι ουσίες που μπορούν να αποτρέψουν ή να επιβραδύνουν τη βλάβη των κυττάρων που προκαλούνται από ελεύθερες ρίζες τις οποίες παράγει το σώμα ως αντίδραση σε περιβαλλοντικές και άλλες πιέσεις. Οι ελεύθερες ρίζες (free radicals) είναι απόβλητες ουσίες που παράγονται από τα κύτταρα καθώς το σώμα επεξεργάζεται τα τρόφιμα και αντιδρά στο περιβάλλον. Εάν το σώμα δεν μπορεί να επεξεργαστεί και να απομακρύνει αποτελεσματικά τις ελεύθερες ρίζες, μπορεί να προκύψει οξειδωτικό στρες.

Το οξειδωτικό στρες έχει τη δυνατότητα να βλάψει την λειτουργία των κυττάρων και του σώματος, καθώς οι ελεύθερες ρίζες λειτουργούν ως αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS)<sup>23</sup>. Παράγοντες που αυξάνουν την παραγωγή ελεύθερων ριζών στο σώμα μπορεί να είναι

εσωτερικοί, όπως η ύπαρξη κάποιας φλεγμονής ή εξωτερικοί, για παράδειγμα, η ρύπανση, η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία ή σε καπνό από τσιγάρο. Το οξειδωτικό στρες έχει συνδεθεί με καρδιακές παθήσεις, καρκίνο, αρθρίτιδα, εγκεφαλικό επεισόδιο, αναπνευστικές παθήσεις, ανοσοανεπάρκεια, εμφύσημα, ασθένεια Parkinson και άλλες φλεγμονώδεις ή ισχαιμικές καταστάσεις.

Πηγές των αντιοξειδωτικών μπορεί να είναι φυσικές ή τεχνητές. Ορισμένες φυτικές τροφές μάλιστα, θεωρούνται ότι είναι πλούσιες σε αντιοξειδωτικά, όπως τα εσπεριδοειδή, τα φυτικά έλαια, τα όσπρια ή οι ξηροί καρποί. Τα φυτικά αντιοξειδωτικά είναι ένα είδος φυτοθρεπτικών συστατικών ή φυτικών θρεπτικών ουσιών. Το ίδιο το σώμα παράγει επίσης μερικά αντιοξειδωτικά, γνωστά ως ενδογενή αντιοξειδωτικά. Τα αντιοξειδωτικά που προέρχονται από άλλους παράγοντες ονομάζονται εξωγενή.

## **10. Το άλφα λιποϊκό οξύ**

Στα ενδογενή αντιοξειδωτικά ανήκει και το άλφα λιποϊκό οξύ, το οποίο συνιστά ένωση με τη χημική ονομασία 1,2-διθειολάνιο-3-πεντανοϊκό οξύ και αναφέρεται ως θειοκτικό οξύ. Μοιάζει με βιταμίνη, αλλά ανήκει στην κατηγορία των αντιοξειδωτικών. Το R-α-λιποϊκό οξύ (1,2-διθειολάνιο-3-πεντανοϊκό οξύ) ανακαλύφθηκε το 1937 από τους Snell et al., που διαπίστωσε ότι ορισμένα βακτήρια χρειάζονταν μια ένωση από εκχύλισμα πατάτας για ανάπτυξη<sup>51</sup>. Το 1951, ο αποκαλούμενος παράγοντας αύξησης της πατάτας απομονώθηκε από τον Reed και συνεργάτες του και το λιποϊκό οξύ ανακαλύφθηκε ως ένα μόριο που βοηθά στη μεταφορά ακυλομάδων και ως συνένζυμο στον κύκλο Krebs<sup>52</sup>. Στη δεκαετία του 1980, το άλφα-λιποϊκό οξύ αναγνωρίστηκε ως ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό. Είναι το μόνο λίπος και υδατοδιαλυτό

αντιοξειδωτικό. Παράγεται από ζώα και ανθρώπους και μπορεί να βρεθεί στο ήπαρ, τους σκελετικούς μύες. Συναντάται στις πατάτες, το μπρόκολο και το σπανάκι. Συμπληρώματα διατροφής του άλφα-λιποϊκού οξέος τυπικά αποτελούνται είτε από το R-α-λιποϊκό οξύ μόνο είτε ό μίγμα R-α-λιποϊκού οξέος και S-άλφα-λιποϊκού οξέος<sup>25</sup>.

Το άλφα λιποϊκό οξύ συντίθεται ενδογενώς στον οργανισμό και συνδέεται με πρωτεΐνες. Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες του λιποϊκού οξέος είναι ποικίλες καθώς παρουσιάζει χηλική μορφή σιδήρου (Fe) και χαλκού (Cu), αποτρέποντας νευροεκφυλιστικές παθήσεις και οξειδωτικό στρες, ενώ έχει την ικανότητα να εξουδετερώνει άμεσα τις ROS και τη δυναμική να αντιδρά με άλλα αντιοξειδωτικά, όπως η γλουταθειόνη, το συνένζυμο Q10 και οι βιταμίνες E και C, συμβάλλοντας και βελτιώνοντας την αντιοξειδωτική τους δράση<sup>53</sup>. Έχει αποδειχτεί, επίσης, ότι διαθέτει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου II, τις καρδιαγγειακές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της ισχαιμικής καρδιακής νόσου, της υπέρτασης, της καρδιακής ανεπάρκειας, και της αρτηριοσκλήρυνσης<sup>24,54</sup>.

Στις ευεργετικές του δράσεις περιλαμβάνεται επίσης η επιβράδυνση της γήρανσης, η βελτίωση της ροής του αίματος και η ενίσχυση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Το άλφα λιποϊκό οξύ αντιδρά με τα ROS, όπως τα ανιόντα υπεροξειδίου, ομαλοποιεί την δραστικότητα της NADPH οξειδάσης, και μπορεί να αποτρέψει την αγγειοτασίνη II που προκαλείται από τα μακροφάγα, μονοκύτταρα, και διηθήσεις των T κυττάρων. Θεωρείται επίσης ότι μπορεί να μπλοκάρει τους υποδοχείς AT1, βελτιώνοντας τη λειτουργία του ενδοθηλίου και μειώνοντας την περιοχή της πλάκας στην αθηροσκλήρωση. Αυτή η εντυπωσιακή σειρά κυτταρικών και μοριακών λειτουργιών έχει ενισχύσει το ενδιαφέρον της

ερευνητικής κοινότητας για τη χρήση του τόσο ως συμπλήρωμα διατροφής όσο και ως μέσον θεραπείας<sup>53</sup>.

Σε κλινικές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η μείωση των φλεγμονωδών αποκρίσεων που διαμεσολαβούνται από τον NF-κΒ συνιστά μία από τις ευεργετικές του δράσεις καθώς το αλιποϊκό οξύ ρυθμίζει την γονιδιακή έκφραση και τα προ φλεγμονώδη μόρια προσκόλλησης<sup>55</sup>. Αποτρέπει επίσης την οξείδωση της LDL με τη μείωση των συγκεντρώσεων της LDL-C, της OX-LDL, της ολικής χοληστερόλης, και της λιποπρωτεΐνης (α) καθώς και άλλων οξειδωτικών βιοδεικτών, ενώ μπορεί επίσης να μειώσει την αορτική έκφραση μορίων προσκόλλησης και την αορτική συσσώρευση μακροφάγων και προ φλεγμονωδών κυτοκινών, με αποτέλεσμα μειωμένο επίπεδο συγκέντρωσης LDL και τριγλυκεριδίων και αυξημένη HDL<sup>56</sup>. Το γεγονός αυτό οφείλεται στη δράση του στη σύνθεση του υποδοχέα της LDL στο ήπαρ, με αποτέλεσμα την αυξημένη απόδοση της χοληστερόλης στο ηπατικό σύστημα και αυξημένη σύνθεση αποπρωτεΐνης, ένα συστατικό για αντεστραμμένη μεταφορά χοληστερόλης, επιδρώντας άμεσα στη διαμόρφωση των λιπιδίων και έμμεσα στα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα, οδηγώντας σε μειωμένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης.

Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι αναστέλλει την αγγειακή υπερπαραγωγή της ενδοθηλίνης I και αυξάνει σημαντικά τη σύνθεση του NO, ενώ δύναται να βελτιώσει την κατάσταση οξειδοαναγωγής του πλάσματος και την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή με την μεσολάβηση NO. Επιπλέον, βελτιώνει την απώλεια της φωσφορυλίωσης eNOS, η οποία συμβάλλει στην βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και αναστέλλει την ενεργοποίηση του TNF-άλφα<sup>55</sup>. Το λιποϊκό οξύ έχει ευεργετική επίδραση και στην πρόληψη της υπέρτασης χαμηλώνοντας το επίπεδο των φλεγμονωδών κυτοκινών στο



πλάσμα του αίματος, αποτρέποντας έτσι αυτές τις παθολογικές αλλαγές στα κύτταρα και εξομάλυνση μεταβολών στην πίεση του αίματος<sup>57</sup>.

Την ίδια στιγμή, η γλυκόζη μετατρέπεται σε ενέργεια από το άλφα λιποϊκό οξύ, η χρήση του οποίου βελτιώνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης, με αποτέλεσμα να ανταποκρίνεται καλύτερα ο διαβητικός ασθενής στην ινσουλίνη. Πρόσφατα, έχουν διεξαχθεί δοκιμές με ασθενείς με νευροπαθητικό διαβήτη που έλαβαν 600 mg άλφα-λιποϊκού οξέος. Η θεραπεία μείωσε τον πόνο, τις παραισθησίες και την μούδιασμα. Η αλληλόδραση του άλφα λιποϊκού οξέως με τα ρυθμιστικά συστατικά της ινσουλίνης η οποία εκχύεται σε ασθενής με διαβήτη τύπου II έχει αποδειχθεί ευεργετική για την πρόσληψη γλυκόζης στους σκελετικούς μύες και την ανοχή του σώματος σε αυτή<sup>24</sup>. Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στη βλάβη των νεύρων έχει μελετηθεί εκτεταμένα σε πειραματικό και κλινικό διαβήτη. Το άλφα λιποϊκό οξύ έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ταχύτητα αγωγής του κινητικού νεύρου στην πειραματική διαβητική νευροπάθεια και για την προστασία των περιφερικών νεύρων από την ισχαιμία στους αρουραίους. Η θεραπεία με άλφα-λιποϊκό οξύ αυξάνει την GSH in vivo και in vitro. Το GSH είναι ένα σημαντικό ενδογενές αντιοξειδωτικό και, μαζί με το λιποϊκό οξύ, φαίνεται να διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στους εξαρτώμενους από την οξειδοαναγωγή μηχανισμούς διαφόρων κυτταρικών στόχων. Καθώς ο διαβήτης έχει συσχετιστεί με αυξημένη παραγωγή και / ή με μειωμένη κάθαρση του ROS, το οξειδωτικό στρες έχει προταθεί ότι συμβάλλει στην ελαττωματική παροχή αίματος στο νεύρο και στην οξειδωτική βλάβη<sup>25</sup>.

## 11. Συμπλήρωμα διατροφής Nevralip<sup>®</sup> Retard

Στο πλαίσιο της αντιμετώπισης ασθενειών με χρόνια πόνο, όπως περιφερικές και διαβητικές νευροπάθειες, ισχιαλγίες, οσφυαλγίες, αυχενικό σύνδρομο, σύνδρομο καρπιαίου και ταρσιαίου σωλήνα ή ημικρανίες, αναπτύχθηκαν συμπληρώματα διατροφής με κύριο συστατικό το άλφα λιποϊκό οξύ.

Το Nevralip 600 retard έχει ισχυρές αντιοξειδωτικές και νευροτροφικές ιδιότητες και βοηθάει στην αντιμετώπιση όλων των συμπτωμάτων που αναφέρθηκαν ανωτέρω. Έχει μελετηθεί στο κέντρο διαβητικού ποδιού του Λαϊκού νοσοκομείου σε ασθενείς με νευροπάθεια και έχει αποδείξει ότι μειώνει σημαντικά όλα τα συμπτώματα της διαβητικής νευροπάθειας<sup>26</sup>.

Συνδυάζει 9 συστατικά, με βασικό το άλφα λιποϊκό οξύ 600mg, 3 ιχνοστοιχεία (σελήνιο, ψευδάργυρος και πικολινικό χρώμιο), και 5 βιταμίνες (B1, B5, B6, βιοτίνη, και βιταμίνη E), τα οποία δρουν συμπληρωματικά προσδίδοντας ισχυρές αντιοξειδωτικές και νευροτροφικές ιδιότητες στο σκεύασμα. Η συνεργική και πολλαπλή αντιοξειδωτική δράση 5 συστατικών του Nevralip 600 retard, (άλφα λιποϊκό οξύ, ψευδάργυρος, σελήνιο, πικολινικό χρώμιο και βιταμίνη E) περιορίζει το οξειδωτικό στρες. Το σύμπλεγμα βιταμινών B που περιέχει και συγκεκριμένα η βιταμίνη B1 (θειαμίνη), γνωστή και ως βιταμίνη κατά της αλλοίωσης των περιφερικών νεύρων (νευρίτιδα), προστατεύει τα νεύρα από φαινόμενα Εκφυλισμού, σταθεροποιώντας τα νευρικά κύτταρα, βελτιώνοντας την ταχύτητα επικοινωνίας μεταξύ τους και βοηθώντας στη μείωση των συμπτωμάτων όπως ο πόνος και το μούδιασμα.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 13. Μη παρεμβατική προοπτική μελέτη κοόρτης

Μη παρεμβατική προοπτική μελέτη κοόρτης, η οποία διενεργήθη από την Α΄ Αναισθησιολογική Κλινική- Κέντρο Πόνου και Παρηγορικής Αγωγής του Αρεταίειου Νοσοκομείου Αθηνών, αναφορικά με τη χρήση του σκευάσματος NEVRALIP καθώς και τη συλλογή και ανάλυση αναφερομένων από τον ασθενή εκβάσεων σχετικά με την ικανοποίηση από τη θεραπεία στον πληθυσμό ενδιαφέροντος.

#### Πληθυσμός ασθενών

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν, 60 ασθενείς με χρόνια ΝΠ που προσήρθαν στο Κέντρο Πόνου και Παρηγορικής Αγωγής, το χρονικό διάστημα από 10/2016 έως 5/2017 για την αντιμετώπιση του πόνου τους και ο θεράπων ιατρός είχε αποφασίσει να χορηγήσει θεραπεία με NEVRALIP

#### Μέθοδοι

Η διάρκεια της μελέτης προκαθορίστηκε στους 6 μήνες. Η περίοδος παρακολούθησης κάθε ασθενή διήρκεσε 6 μήνες ή διήρκεσε\_έως την απώλεια επαφής κατά την παρακολούθηση ή τη διακοπή θεραπείας με NEVRALIP.

Η πληροφόρηση αναφορικά με τα χαρακτηριστικά των ασθενών και της νόσου, τη στρατηγική κλινικής διαχείρισης (πρότυπα διαγνωστικής μεθοδολογίας, θεραπείας και παρακολούθησης) και τις τελικές εκβάσεις ελήφθησαν από τα ιατρικά αρχεία των συμμετεχόντων ασθενών σε

έκαστη επίσκεψη αξιολόγησης. Οι εν λόγω επισκέψεις διεξήχθησαν σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική.

Τα ερωτηματολόγια αξιολόγησης συλλέχτηκαν άμεσα και σε κάθε επίσκεψη από τους ασθενείς, εφόσον είχε ολοκληρωθεί η διαδικασία λήψης συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης.

### **Στατιστική Ανάλυση**

Πραγματοποιήθηκε περιγραφική στατιστική ανάλυση για όλα τα δεδομένα της μελέτης και εφαρμόστηκαν επιδημιολογικές μέθοδοι. Οι συνεχείς μεταβλητές συνοψίστηκαν με τη χρήση περιγραφικών στατιστικών μέτρων και οι κατηγορικές/διακριτές μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως πίνακες συχνοτήτων (N, %). Η εκτίμηση ανάμεσα στις κατηγορικές μεταβλητές εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας είτε τον έλεγχο  $\chi^2$  ( $\chi$  τετράγωνο) είτε τον έλεγχο ακριβείας Fisher, ανάλογα με την περίπτωση. Επιπρόσθετα, προκειμένου να εξεταστούν οι διαφορές στις μέσες τιμές των συνεχών μεταβλητών σε διαφορετικές χρονικές περιόδους, χρησιμοποιήθηκε έλεγχος t κατά ζεύγη ή έλεγχος Wilcoxon Signed Rank Test για τα σχετικά δείγματα και έλεγχος t ή έλεγχος U-Mann Whitney για τα ανεξάρτητα δείγματα. Όλοι οι στατιστικοί έλεγχοι είναι αμφίπλευροι και πραγματοποιούνται σε επίπεδο σημαντικότητας 0,05.

### **14. Στόχοι της μη παρεμβατικής μελέτης**

#### **Πρωτεύων καταληκτικό σημείο-στόχος:**

Να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με NEVRALIP στην καθιερωμένη κλινική πρακτική, 1 μήνα μετά τη πρώτη έναρξη χορήγησης

#### **Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία -Δευτερεύοντες στόχοι:**

**α)** Να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με NEVRALIP στην καθιερωμένη κλινική πρακτική, τους μήνες 3 και 6 μετά την πρώτη έναρξη χορήγησης, είτε ως μονοθεραπεία είτε ως μέρος συνδυασμού θεραπειών.

**β)** Να αξιολογηθεί ο χρόνος παραμονής των ασθενών υπό μονοθεραπεία με Nevralip στη συνήθη κλινική πρακτική

**γ)** Να αξιολογηθεί η χρήση του NEVRALIP στη συνήθη κλινική πρακτική όσον αφορά:

**Τη συνολική εντύπωση των ασθενών για τη μεταβολή (PGIC)** στη γενική κατάσταση της υγείας τους μετά από τη θεραπεία με NEVRALIP τους μήνες 1, 3, 6 και

**Την αυτό-αξιολόγηση της θεραπείας** με NEVRALIP από τον ασθενή όσον αφορά: το επίπεδο δραστηριότητας, τη γενική ποιότητα ζωής, τη προθυμία να υποβληθεί σε μελλοντική θεραπεία και τη σύγκριση με τις προηγούμενες θεραπείες για τον χρόνιο ΝΠ τους μήνες 1, 3, 6

**δ)** Να περιγραφεί ο τύπος των ασθενών που επιλέγονται για αρχική μονοθεραπεία με NEVRALIP.

## **15. Πλάνο και διαδικασίες τη μη παρεμβατικής μελέτης**

Πρόκειται για μία αμιγώς μη παρεμβατική μελέτη και δεν επιβάλλει πρωτόκολλο θεραπείας, ή επιπλέον διαδικασία(ες)/στρατηγική(ες) αναφορικά με τη διάγνωση, τη θεραπεία και την παρακολούθηση του ατόμου, πέρα από αυτές που ισχύουν σε πραγματικές κλινικές συνθήκες.

Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πράξη αναφορικά με τη συχνότητα των επισκέψεων και το είδος των αξιολογήσεων που πραγματοποιήθηκαν. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε φυσιολογικό κλινικό πλαίσιο υπό πραγματικές συνθήκες και,

επομένως, είναι αντιπροσωπευτικότερη του πληθυσμού ενδιαφέροντος της μελέτης και των κλινικών εκβάσεων υπό παρατήρηση.

Η μελέτη περιλάμβανε μία περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών, κατά τη διάρκεια της οποίας συλλέχθηκαν δεδομένα από ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα 60 ατόμων, τα οποία ικανοποιούσαν τα ειδικά για τη μελέτη κριτήρια επιλεξιμότητας χρησιμοποιώντας έντυπες φόρμες αναφοράς περιστατικού (pCRF).

Η μελέτη ολοκληρώθηκε σε τέσσερις (4) επισκέψεις, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν κατά την ένταξη στη μελέτη, και τους 1, 3, και 6 μήνες στη συνέχεια, σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πράξη.

Η συνολική διάρκεια της μελέτης αναμενόταν να είναι 12 μήνες (περίοδος ένταξης: 6 μήνες, περίοδος θεραπείας και παρακολούθησης: 6 μήνες)

#### **Επιλογή του πληθυσμού ασθενών:**

Η μελέτη ενέταξε 60 εξωτερικούς ασθενείς με χρόνια ΝΠ, ηλικίας άνω των ή ίση με 18 έτη. Αναμενόταν ότι το 90% των ενταγμένων συμμετεχόντων θα συμπληρώσει και τις 4 επισκέψεις της μελέτης και θα παρείχε πολύτιμα δεδομένα για την εκτίμηση των καταληκτικών σημείων της μελέτης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να είχαν διαγνωστεί με χρόνια νευροπαθητικό πόνο. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς πρέπει να ελάμβαναν για πρώτη φορά θεραπεία με NEVRALIP. Για να συμπεριληφθούν στη μελέτη, οι ασθενείς έπρεπε να ικανοποιούσαν τα ακόλουθα επιπλέον κριτήρια: ο γιατρός θα έπρεπε να είχε προαποφασίσει να χορηγήσει στους συγκεκριμένους ασθενείς NEVRALIP σύμφωνα με την εγκεκριμένη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Οι ασθενείς θα έπρεπε να είναι σε θέση και να επιθυμούσαν να δώσουν ενυπόγραφη συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης, να συμμορφωθούν με τις ειδικές για τη μελέτη απαιτήσεις, και να συμπληρώσουν τις ειδικές κλίμακες/ερωτηματολόγια της μελέτης.

### **Κριτήρια Ένταξης**

Όλα τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού εξετάστηκαν από τον ερευνητή για να διασφαλιστεί ότι το άτομο πληροί τις προδιαγραφές ένταξης στη μελέτη.

- Εξωτερικός ασθενής οποιουδήποτε φύλου, ηλικίας  $\geq 18$  ετών.
- Ασθενείς, οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με χρόνια νευροπαθητικό πόνο.
- Ασθενής, ο οποίος λαμβάνει για πρώτη φορά θεραπεία με NEVRALIP, για τον οποίο ο θεράπων ιατρός έχει ήδη αποφασίσει να χορηγήσει NEVRALIP σύμφωνα με την εγκεκριμένη Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (Π.Χ.Π). Η ένταξη του ασθενούς στη συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων από το πρωτόκολλο της μελέτης αλλά εμπίπτει στην τρέχουσα πρακτική, και η συνταγογράφηση του NEVRALIP διακρίνεται σαφώς από την απόφαση του ιατρού να συμπεριλάβει το άτομο στην τρέχουσα μελέτη.
- Ο ασθενής είναι σε θέση και επιθυμεί να παράσχει υπογεγραμμένο έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης και να συμμορφωθεί με τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου αυτής της μελέτης.
- Ο ασθενής είναι σε θέση να διαβάσει, κατανοήσει και συμπληρώσει τις ειδικές για τη μελέτη κλίμακες/ερωτηματολόγια.

### **Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών:**

Αποκλείστηκαν από την μελέτη ασθενείς με έκπτωση της νοητικής λειτουργίας κατά την εκτίμηση του ιατρού, ασθενείς που επί του παρόντος ή είχαν κατά το παρελθόν ιστορικό κατάχρησης οινοπνεύματος ή φαρμάκων, ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν κάποια από τις αντενδείξεις της χορήγησης του NEVRALIP, γυναίκες ασθενείς σε κατάσταση κύησης ή γαλουχίας και ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει οποιοδήποτε υπό έρευνα φάρμακο σε διάστημα 1 μήνα ή 5 ημίσεων ζώων του υπό έρευνα παράγοντα πριν από την έναρξη της θεραπείας με NEVRALIP.

### **Κριτήρια απόσυρσης από τη μελέτη:**

Τα ακόλουθα κριτήρια απόσυρσης ίσχυαν για τους ασθενείς που σύμφωνα με τις τοπικά ισχύουσες ρυθμίσεις, είχαν υπογράψει έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης προκειμένου να συμμετάσχουν στην παρούσα μελέτη.

- 1) Οικειοθελής απόσυρση από τον ίδιο τον ασθενή ο οποίος είχε το δικαίωμα να αποσυρθεί από τη συγκεκριμένη μη παρεμβατική μελέτη ανά πάσα στιγμή, χωρίς καμία επίπτωση στην περαιτέρω θεραπεία του.
- 2) Σοβαρής μορφής μη-συμμόρφωση με τις υποδείξεις συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή.
- 3) Ανεπαρκής ικανοποίηση των κριτηρίων ένταξης, π.χ. ο ασθενής δεν πληρούσε τα απαιτούμενα κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού για τη μελέτη.



## 16. Μεταβλητές της μελέτης

Δημογραφικά δεδομένα και άλλες γενικές πληροφορίες για τον ασθενή: κάποιες εκ των μεταβλητών της μελέτης θεωρούνταν υποψήφιοι παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της νόσου και τη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς. Κατά συνέχεια, προκειμένου να περιγραφεί ο πληθυσμός της μελέτης, συλλέχθηκε η ακόλουθη πληροφόρηση:

-Φύλο

-Επαγγελματική κατάσταση

-Οικογενειακή κατάσταση

-Ημερομηνία γέννησης

-Εθνικότητα

-Καπνιστικές συνήθειες

-Σωματομετρικά χαρακτηριστικά (Υψος, Βάρος, περίμετρος μέσης, περίμετρος γοφών)

-Συννοσηρότητες

### **Πληροφόρηση για τη νόσο χρόνιας πόνος:**

Καταγράφηκαν όλες οι σχετιζόμενες με τη νόσο πληροφορίες σε κάθε επίσκεψη, είτε κατά τη διάρκεια της διάγνωσης είτε σε κάθε επακόλουθη επίσκεψη παρακολούθησης / αξιολόγησης.

-Φάση και βαρύτητα του πόνου

-Θέση πόνου

-Σχετιζόμενα συμπτώματα

-Προηγούμενες θεραπείες

### **17. Αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις**

Οι αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις διαδραμάτισαν σημαντικό ρόλο στην παρούσα μελέτη.

- **Numerical Pain Rating Scale (NPRS)** : Η βαθμολογία «μέσος πόνος κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών» στην αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης πόνου (NPRS 0-10, όπου 0-καθόλου πόνος και 10-μέγιστος πόνος) καταγράφηκε κατά την επίσκεψη ένταξης και χρησιμοποιήθηκε ως αρχική βαθμολογία του πόνου σε όλες τις αναλύσεις της αποτελεσματικότητας. Στη συνέχεια σε εβδομαδιαία βάση οι ασθενείς βαθμολογούσαν το πόνο τους έως και τη λήξη της περιόδου παρακολούθησης.

-**Patient Global Impression of Change (PGIC)** : Σε κάθε επικοινωνία παρακολούθησης, ζητήθηκε από τον ασθενή να υποδείξει σε μία κλίμακα Likert επτά σημείων ( 1-πολύ καλύτερη, 2-καλύτερη, 3-λίγο καλύτερη, 4-καμία αλλαγή, 5-λίγο χειρότερη, 6-χειρότερη, 7-πολύ χειρότερη ) τη γενική κατάσταση της υγείας του σε σύγκριση με το πώς ένιωθε πριν λάβει την πιο πρόσφατη θεραπεία με NEVRALIP.

-**Self-assessment of treatment**: Σε κάθε επικοινωνία παρακολούθησης ο ασθενής ρωτήθηκε πέντε ερωτήσεις σχετικά με: **1)** το πώς αντιλαμβάνεται την μεταβολή του επιπέδου του πόνου μετά από τη θεραπεία με NEVRALIP, **2)** το πώς αντιλαμβάνεται τη μεταβολή του επιπέδου δραστηριότητας μετά από θεραπεία με NEVRALIP, **3)** το πώς αντιλαμβάνεται τη μεταβολή της γενικής ποιότητας ζωής μετά από τη θεραπεία με NEVRALIP, **4)** τη τρέχουσα προθυμία να

υποβληθεί σε επαναθεραπεία με NEVRALIP, και 5) μία εκτίμηση σχετικά με το πώς συγκρίνεται το NEVRALIP με προηγούμενες θεραπευτικές αγωγές για το πόνο.

### **18. Διαχείριση των αναφερόμενων από τους ασθενείς εκβάσεων (PRO-patient reported outcome)**

Τα ερωτηματολόγια PRO συμπληρώθηκαν από τον ίδιο τον ασθενή σε κάθε επίσκεψη αξιολόγησης. Ως επισκέψεις αξιολόγησης θεωρήθηκαν οι επισκέψεις κατά τις οποίες ελάμβανε χώρα η αξιολόγηση οιασδήποτε διαδικασίας, δηλαδή η στιγμή κατά την οποία ο αρμόδιος κλινικός ιατρός για την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου προφίλ ασθενών λαμβάνει και αξιολογεί τα αποτελέσματα της εν λόγω διαδικασίας.

Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης ακολουθήθηκαν κατάλληλες διαδικασίες με στόχο την ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων μεροληψίας και τη μεγιστοποίηση της συμμόρφωσης στο πρωτόκολλο. Ο ασθενής συμπλήρωνε τα ερωτηματολόγια σε ανεξάρτητη βάση, ούτως ώστε οι απαντήσεις που θα παρείχε να αντικατοπτρίζουν τις προσωπικές του αντιλήψεις και απόψεις. Ιδανικά, τα ερωτηματολόγια έπρεπε να συμπληρώνονται προ της διενέργειας της συνέντευξης ασθενούς-ιατρού, και προτού λάβει χώρα οιαδήποτε επικοινωνία μεταξύ αυτών με μεταβίβαση πληροφοριών στον ασθενή, όπως επί παραδείγματι για την κατάσταση του πόνου του. Τέτοιου είδους πληροφόρηση θα μπορούσε να επηρεάσει τις παρεχόμενες από τον ασθενή πληροφορίες στα ερωτηματολόγια.

Συνεστήθη η διενέργεια της κλινικής αξιολόγησης από τον ερευνητή ακολούθως της συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων. Προτού ο ασθενής αποχωρήσει από την κλινική, ο

ερευνητής, εφόσον η κλινική αξιολόγηση είχε ολοκληρωθεί, θα έπρεπε να ελέγξει τα ερωτηματολόγια του ασθενούς προκειμένου να διασφαλιστεί η πληρότητα των απαντήσεων.

## **19. Διαχείριση και αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων/ανεπιθύμητων ενεργειών**

### **Ορισμοί**

#### **Ανεπιθύμητο συμβάν**

Ως ανεπιθύμητο συμβάν ορίζεται κάθε μη αναμενόμενο ιατρικό συμβάν που εμφανίζεται σε ασθενή, στον οποίο χορηγήθηκε φαρμακευτικό προϊόν και το οποίο (συμβάν) δεν έχει υποχρεωτικά αιτιολογική σχέση με τη ληφθείσα θεραπεία. Συνεπώς, ανεπιθύμητο συμβάν μπορεί να αποτελεί οποιοδήποτε δυσάρεστο και ακούσιο σημείο (π.χ. παθολογικό εργαστηριακό εύρημα), σύμπτωμα ή νόσος που προσωρινά συσχετίζεται με τη χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος, είτε σχετίζεται είτε όχι με αυτό.

#### **Ανεπιθύμητη ενέργεια**

Η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η απάντηση σε ένα φαρμακευτικό προϊόν, η οποία είναι ενοχλητική και αθέμιτη και εμφανίζεται σε δόσεις που χρησιμοποιούνται συνήθως στον άνθρωπο για την προφύλαξη, διάγνωση ή θεραπεία των ασθενειών ή για την αποκατάσταση, διόρθωση ή τροποποίηση της φυσιολογικής λειτουργίας. Η απάντηση σε αυτό το πλαίσιο σημαίνει ότι υπάρχει τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα αιτιολογικής συσχέτισης ανάμεσα στο φαρμακευτικό προϊόν και το ανεπιθύμητο συμβάν. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να προκύψουν από τη χρήση του προϊόντος εντός ή εκτός της εγκεκριμένης άδειας κυκλοφορίας του ή από εργασιακού τύπου έκθεση. Οι συνθήκες χρήσης εκτός της εγκεκριμένης άδειας

κυκλοφορίας περιλαμβάνουν την εκτός ενδείξεων χρήση, την υπερδοσολογία, τη λανθασμένη χρήση, την κατάχρηση και τα λάθη στη φαρμακευτική αγωγή.

## **Ταξινομήσεις**

### **Σοβαρότητα**

Η σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ή ανεπιθύμητο συμβάν είναι οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια ή ανεπιθύμητο συμβάν, το οποίο οδηγεί σε θάνατο, είναι απειλητικό για τη ζωή, χρήζει ενδονοσοκομειακής νοσηλείας ή επιμήκυνσης υφιστάμενης νοσηλείας, οδηγεί σε εμμένουσα ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα, ή είναι συγγενής ανωμαλία ή εκ γενετής ελάττωμα.

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται ιατρική και επιστημονική κρίση προκειμένου να αποφασιστεί εάν άλλες καταστάσεις θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως σοβαρές, όπως σημαντικά ιατρικά συμβάντα τα οποία ενδέχεται να μην είναι άμεσα απειλητικά για τη ζωή ή οδηγούν σε θάνατο ή νοσηλεία, αλλά μπορεί να είναι επικίνδυνα για τον ασθενή ή μπορεί να απαιτούν παρέμβαση για να προληφθεί μια από τις άλλες εκβάσεις που αναφέρονται ανωτέρω. Παραδείγματα τέτοιων συμβάντων είναι νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή στο σπίτι για αλλεργικό βρογχόσπασμο, δυσκρασίες του αίματος ή σπασμοί που δεν καταλήγουν σε εισαγωγή σε νοσοκομείο ή ανάπτυξη εξάρτησης ή κατάχρησης φαρμάκων.

Τυχόν πιθανολογούμενη μετάδοση λοιμογόνου παράγοντα μέσω φαρμακευτικού προϊόντος θεωρείται σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια.

### **Βαρύτητα**

Η βαρύτητα είναι μία κλινική παρατήρηση και περιγράφει την ένταση του συμβάντος.

- Ήπια: Παροδικά συμπτώματα, καμία παρεμβολή στις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενούς
- Μέτρια: Σημαντικά συμπτώματα, μέτρια παρεμβολή στις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενούς
- Σοβαρή: Σημαντική παρεμβολή στις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενούς.

### **Αιτιότητα**

- Σχετικό: Εύλογη χρονική σχέση ανάμεσα στη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και το συμβάν, όπου δεν υπάρχει άλλη προφανής εξήγηση για την εμφάνιση του συμβάντος
- Μη σχετικό: Υπάρχουν στοιχεία για εναλλακτική(ές) εξήγηση(εις) για το συμβάν (π.χ. το συμβάν αιτιολογείται από ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: α) ιατρική κατάσταση ασθενούς, β) συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, η οποία ενδείκνυται για το συμβάν, ή γ) το συμβάν σημειώθηκε πριν από την εισαγωγή του φαρμακευτικού προϊόντος).

### **Αρμοδιότητα ιατρού αναφορικά με την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

- Οι ιατροί θα πρέπει να αναφέρουν τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες ή κύηση κατά τη διάρκεια της μελέτης το συντομότερο δυνατό μετά από τη διαπίστωσή τους. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να ενημερωθούν οι τοπικές ρυθμιστικές αρχές σύμφωνα με τις τοπικές διατάξεις.

- Ο γιατρός θα πρέπει να καταγράψει με ακρίβεια τον ιατρικό όρο για την ανεπιθύμητη ενέργεια, αναφέροντας κατά προτίμηση τη διάγνωση. Θα πρέπει να καταγραφεί μόνο μία ανεπιθύμητη ενέργεια ανά έντυπο. Εάν δεν υφίσταται διάγνωση, ο ιατρός θα πρέπει να καταγράψει κάθε σημείο και σύμπτωμα ως ξεχωριστή αναφορά.

## **20. Στατιστική αξιολόγηση – γενικές πτυχές**

Συνολικά, πραγματοποιήθηκε περιγραφική στατιστική ανάλυση για όλα τα δεδομένα της μελέτης. Οι συνεχείς μεταβλητές συνοψίστηκαν με τη χρήση περιγραφικών στατιστικών μετρήσεων [μέση τιμή, τυπική απόκλιση (SD), διάμεση τιμή, εύρος]. Οι κατηγορικές/διακριτές μεταβλητές παρουσιάζονται ως πίνακες συχνοτήτων (N, %). Η κανονικότητα της κατανομής των συνεχών μεταβλητών εξετάστηκε χρησιμοποιώντας έλεγχο Kolmogorov-Smirnov προκειμένου να προσδιοριστεί η δυνατότητα χρήσης ή μη παραμετρικών μεθόδων για την ανάλυση των δεδομένων του δείγματος.

Οι εκτιμήσεις σημείου που σχετίζονται με τον κύριο και όλους τους δευτερεύοντες στόχους παρουσιάζονται με 95% ΔΕ.

Η εκτίμηση ανάμεσα στις κατηγορικές μεταβλητές εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας είτε τον έλεγχο  $\chi^2$  ( $\chi$  τετράγωνο) είτε τον έλεγχο ακριβείας Fisher ή έλεγχο McNemar, ανάλογα με την περίπτωση. Επιπρόσθετα, προκειμένου να εξεταστούν οι διαφορές στις μέσες τιμές των συνεχών μεταβλητών σε διαφορετικές χρονικές περιόδους, χρησιμοποιήθηκε έλεγχος t κατά ζεύγη ή έλεγχος Wilcoxon Signed Rank Test για τα σχετικά δείγματα και έλεγχος t ή έλεγχος U-Mann Whitney για τα ανεξάρτητα δείγματα.

Το ιατρικό ιστορικό και η ασφάλεια κωδικοποιήθηκαν κατά MedDRA (την πλέον ενημερωμένη διαθέσιμη έκδοση) ενώ η κατηγορία SOC (κατηγορία συστήματος οργάνων) και προτιμώμενος όρος (PT) παρουσιάζονται υπό τη μορφή πίνακα σε πίνακες συχνότητας (N, %).

Οι συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές κωδικοποιήθηκαν βάσει του λεξικού ταξινόμησης φαρμάκου ATC του Κέντρου συνεργασίας για τη μεθοδολογία στατιστικών φαρμάκου του Π.Ο.Υ. σε επίπεδο θεραπευτικής υποομάδας, χημικής υποομάδας και χημικής ουσίας και παρουσιάζονται σε πίνακες συχνοτήτων. Δεν θα πραγματοποιηθεί ανάλυση σε σχέση με τα καταληκτικά σημεία της μελέτης σε επίπεδο κατηγορίας φαρμάκου.

Όλοι οι στατιστικοί έλεγχοι είναι αμφίπλευροι και πραγματοποιούνται σε επίπεδο σημαντικότητας 0,05. Αναφέρονται οι τιμές p, ακόμα και για τα μη σημαντικά αποτελέσματα, με στρογγυλοποίηση στα 3 δεκαδικά ψηφία εκτός αν η τιμή p είναι μικρότερη από 0,001 (στην οποία περίπτωση θα αναφερθεί  $p < 0,001$ ). Δεν έχει γίνει προσαρμογή για πολλαπλό έλεγχο. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την SAS® έκδοση 9.3

### ***Μέθοδοι υπολογισμού για τα ελλιπή δεδομένα***

Όσον αφορά τον υπολογισμό των ελλিপών δεδομένων, δεν ίσχυσε καμία μέθοδος υπολογισμού των ελλিপών δεδομένων με τις ακόλουθες εξαιρέσεις:

- Για τις μερικώς συμπληρωμένες ημερομηνίες έναρξης με ελλιπή ημερομηνία έναρξης, π.χ. - ΙΟΥΝΙΟΣ2013, η ημέρα ορίστηκε στην πρώτη ημέρα του μήνα, 01ΙΟΥΝΙΟΥ2013. Εάν λείπει ο μήνας, π.χ. 15- -2013, ο μήνας ορίστηκε στον Ιανουάριο του συγκεκριμένου έτους, 15ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ2013. Το αντίστροφο ίσχυσε για τη μερικώς συμπληρωμένη ημερομηνία ολοκλήρωσης, με την ελλιπή ημερομηνία να ορίζεται στο τέλος του μήνα και τον ελλιπή μήνα να ορίζεται στον Δεκέμβριο. Εάν υπάρχει μόνο το



έτος και λείπει τόσο η ημέρα όσο και ο μήνας, τότε υπολογίστηκαν και τα δύο, ορίζοντας την 1η Ιανουαρίου ως την ημερομηνία έναρξης και την 31η Δεκεμβρίου έως την ημερομηνία ολοκλήρωσης.

- Για τις εκβάσεις PRO ακολουθήθηκαν οι σχετικές οδηγίες βαθμολόγησης όσον αφορά τον χειρισμό των τιμών που λείπουν.
- Σε περίπτωση απόσυρσης από τη μελέτη, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της τελευταίας μεθόδου προς μεταφορά (LOCF) για τον υπολογισμό των ελλιπών μετρήσεων PRO.

Τέλος, προκειμένου να εκτιμηθεί ο ρόλος του ιστορικού της πόνου ως αρχικό χαρακτηριστικό, πραγματοποιήθηκαν οι ακόλουθες αναλύσεις υποομάδας στον κύριο και τους δευτερεύοντες στόχους.

- Ανάλυση ανά διάρκεια του πόνου: δύο ομάδες, οι οποίες ορίζονται ως κάτω ή πάνω από τη διάμεση τιμή, όπως εκτιμάται από το δείγμα, τη διάρκεια της νόσου.
- Ανάλυση ανά αλλαγή θεραπείας: ασθενείς που αλλάζουν θεραπεία στην αρχική εκτίμηση έναντι ασθενών που δεν αλλάζουν θεραπεία.

## **21. Ανάλυση των μεταβλητών έκβασης σε σχέση με τους στόχους**

### **Πρωτεύουσες μεταβλητές**

- Ποσοστιαία μεταβολή της βαθμολογίας NPRS “μέσος βαθμός πόνου” από την αρχική βαθμολογία στην έναρξη της θεραπείας έως τη μέση τιμή όλων των βαθμολογιών που καταγράφηκαν μεταξύ των εβδομάδων 2 και 4 μετά από την πρώτη θεραπεία με NEURALIP.

- Ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνει 30% και 50% μείωση της βαθμολογίας NPRS “μέσος βαθμός πόνου” από την αρχική βαθμολογία στην έναρξη της θεραπείας έως το μέσο όρο των βαθμολογιών πόνου που καταγράφηκαν μεταξύ των εβδομάδων 2 και 4 μετά από την πρώτη θεραπεία με NEVRALIP.

#### **Δευτερεύουσες μεταβλητές**

- Ποσοστιαία μεταβολή της βαθμολογίας NPRS “μέσος βαθμός πόνου” από την αρχική βαθμολογία στην έναρξη της θεραπείας έως τη μέση τιμή όλων των βαθμολογιών που καταγράφηκαν μεταξύ των εβδομάδων
  - 5 και 12,
  - 13 και 24.
- Ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνει 30% και 50% μείωση της βαθμολογίας NPRS “μέσος βαθμός πόνου” από την αρχική βαθμολογία στην έναρξη της θεραπείας έως το μέσο όρο των βαθμολογιών πόνου που καταγράφηκαν μεταξύ των εβδομάδων:
  - 5 και 12,
  - 13 και 24.
- Χρόνος (σε μέρες) μεταξύ διαδοχικών επαναθεραπειών με NEVRALIP
- Συνολική εντύπωση του ασθενούς για τη μεταβολή σε κάθε παρακολούθηση (% ασθενών που αναφέρουν οποιουδήποτε βαθμού βελτίωση).
- Αυτό-αξιολόγηση από τον ασθενή της θεραπείας με NEVRALIP, τον 1 μήνα, τους 3 μήνες και τους 6 μήνες.

- Τύπος ασθενών που επιλέχτηκαν για αρχική μονοθεραπεία με NEVRALIP (αιτιολογία πόνου και βαρύτητα).

## **22. Δεοντολογία**

### **Δεοντολογική Ανασκόπηση**

Το τελικό πρωτόκολλο της μη παρεμβατικής μελέτης, περιλαμβανομένης της τελικής έκδοσης του Εντύπου Συγκατάθεσης Κατόπιν Ενημέρωσης, έλαβε την έγγραφη έγκριση ή θετική γνωμοδότηση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Αρεταίειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου (ως ενδείκνυται από τους τοπικά ισχύοντες κανονισμούς).

Το Επιστημονικό Συμβούλιο του κέντρου ενέκρινε επίσης τροποποίηση στο πρωτόκολλο σύμφωνα με τις τοπικά ισχύουσες απαιτήσεις

### **Δεοντολογική διεξαγωγή της μη παρεμβατικής μελέτης**

Η μη παρεμβατική μελέτη εκπονήθηκε σε συμφωνία με τις δεοντολογικές αρχές που υπαγορεύει η Διακήρυξη του Ελσίνκι (αναθεωρημένη έκδοση 2000), η Ορθή Κλινική Πρακτική ICH/GCP και η ισχύουσα νομοθεσία επί της διεξαγωγής Μη-Παρεμβατικών & Επιδημιολογικών Μελετών.

Ο ερευνητής διεξήγαγε τη μη παρεμβατική μελέτη υπό πλήρη συμφωνία με τις διατάξεις και τις κατευθυντήριες οδηγίες που πρεσβεύουν την ιατρική πρακτική και δεοντολογία στη χώρα διεξαγωγής της μη παρεμβατικής μελέτης και σύμφωνα με τις τρέχουσες αποδεκτές τεχνικές και τεχνογνωσία.

## **Διαδικασίες Λήψης Συγκατάθεσης κατόπιν Ενημέρωσης**

Συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης ελήφθη από όλους τους ασθενείς που επιθυμούσαν να συμμετάσχουν στη μελέτη.

Ο/Οι κύριος(οι) ερευνητής(ες) του Κέντρου Πόνου και Παρηγορικής Αγωγής του Αρεταίειου Νοσοκομείου διασφάλισε(αν) την παροχή πλήρους και επαρκούς προφορικής και έγγραφης πληροφόρησης στον/στην ασθενή αναφορικά με τη φύση, το σκοπό και τους δυνητικούς κινδύνους και οφέλη που σχετίζονται με την εν λόγω μελέτη. Οι ασθενείς έπρεπε επίσης να ενημερωθούν ότι φέρουν το δικαίωμα διακοπής της συμμετοχής τους από τη μελέτη οιαδήποτε χρονική στιγμή. Στους ασθενείς έπρεπε επίσης να δοθεί η ευκαιρία υποβολής ερωτήσεων και να παρασχεθεί ο απαραίτητος χρόνος για να λάβουν υπόψη τους την παρεχόμενη πληροφόρηση.

Η υπογεγραμμένη και χρονολογημένη συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης του/της ασθενή έπρεπε να λαμβάνεται πριν την διενέργεια οιασδήποτε σχετιζόμενης με τη μελέτη διαδικασίας.

Ο/Οι κύριος(οι) ερευνητής(ες) έπρεπε να φυλάσσει(ουν) το πρωτότυπο, υπογεγραμμένο Έντυπο Συγκατάθεσης κατόπιν Ενημέρωσης. Ένα αντίγραφο του υπογεγραμμένου Εντύπου Συγκατάθεσης κατόπιν Ενημέρωσης έπρεπε να παραδοθεί στον ασθενή.

## **Προστασία των δεδομένων των ασθενών**

Η παρούσα μελέτη συνάδει με τη σχετιζόμενη νομοθεσία περί προστασίας προσωπικών δεδομένων και ιδιωτικού απορρήτου. Οι ασθενείς συναίνεσαν ως προς τη συλλογή, τη χρήση και την αποκάλυψη των σχετιζόμενων με τη μελέτη δεδομένων τους από τον ερευνητή και τα αρμόδια άτομα που χρειάζονται τις εν λόγω πληροφορίες για τους σκοπούς της μελέτης.

## 23. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

### 23.1.1 Γενικές πληροφορίες

Ο συνολικός αριθμός συμμετεχόντων στην μελέτη είναι N=60, με όλους του ασθενείς να ολοκληρώνουν την συμμετοχή τους στην μελέτη (Πίνακας 1 & 3).

**Πίνακας 1 Κατανομή ασθενών ανά επίσκεψη**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Επίσκεψη</b>		
<b>Επίσκεψη 1</b>	60	100.0
<b>Επίσκεψη 2</b>	60	100.0
<b>Επίσκεψη 3</b>	60	100.0
<b>Επίσκεψη 4</b>	60	100.0

### 23.1.2 Επίσκεψη ένταξης

#### 23.1.2.1 Δημογραφικά δεδομένα και κλινική εξέταση

Στην μελέτη συμμετείχαν 20 άνδρες και 40 γυναίκες στο συνολικό δείγμα των 60 ασθενών (Πίνακας 2). Το 20% των ασθενών προέρχονταν από την Καυκάσια φυλή, ενώ το 80% ήταν άγνωστης προελεύσεως. Το 40 % είχε τελειώσει Τριτοβάθμια εκπαίδευση, το 55% Δευτεροβάθμια και το 3,3% Πρωτοβάθμια εκπαίδευση. Παράλληλα, το 50% των ασθενών ήταν συνταξιούχοι και το 45% εργαζόμενοι. Ενώ το 41,7% των ασθενών ήταν επί του παρόντος καπνιστές (Πίνακας 2) Η μέση τιμή του αριθμού τσιγάρων ήταν 16,8( 5) (Πίνακας 4)

**Πίνακας 2 Δημογραφικά και κοινωνικά δεδομένα**

	N	%
<b>Σύνολο</b>	60	100.0
<b>Φύλο</b>		
Άνδρας	20	33.3
Γυναίκα	40	66.7
<b>Εθνικότητα</b>		
Άγνωστο	48	80.0
Καυκάσια	12	20.0
<b>Ανώτερος Τίτλος Εκπαίδευσης</b>		
Γυμνάσιο	12	20.0
Κανένας	1	1.7
Λύκειο	21	35.0
Μεταπτυχιακό	4	6.7
Πανεπιστήμιο	20	33.3
Πρωτοβάθμια Εκπαίδευση	2	3.3
<b>Τρέχουσα εργασία</b>		
Άγνωστο	2	3.3
Άνεργος	1	1.7
Εργαζόμενος	27	45.0
Συνταξιούχος	30	50.0
<b>Κάπνισμα</b>		
Επί του παρόντος	25	41.7
Παλαιότερα	2	3.3
Ποτέ	33	55.0

**Πίνακας 3 Μέση ηλικία ασθενών**

	N	Μέση τιμή	Διάμεσος	Τυπική Απόκλιση	Ελάχιστη	Q1	Q3	Μέγιστη
<b>Ηλικία</b>	60	61.5	59.6	14.2	26.4	52.0	73.8	84.8

**Πίνακας 4 Αριθμός τσιγάρων ανά ημέρα**

	N	Μέση τιμή	Διάμεσος	Τυπική Απόκλιση	Ελάχιστη	Q1	Q3	Μέγιστη
Πρώην καπνιστές - Αριθμός τσιγάρων ανά ημέρα Επί του παρόντος - Αριθμός τσιγάρων ανά ημέρα	2	30.0	30.0	0.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	25	16.8	20.0	5.0	10.0	15.0	20.0	30.0

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα σωματομετρικά στοιχεία των ασθενών

**Πίνακας 5 Κλινική εξέταση**

	N	Μέση τιμή	Διάμεσος	Τυπική Απόκλιση	Ελάχιστη	Q1	Q3	Μέγιστη
Ύψος (εκατοστά)	60	167.7	167.0	9.0	153.0	160.0	174.0	188.0
Βάρος (kg)	60	71.3	70.0	13.0	42.0	65.0	77.0	120.0

### 23.1.2.2 Συν-νοσηρότητες μη σχετιζόμενες με το νευροπαθητικό πόνο

Κατά την γνώμη του ερευνητή το 98,3 % των ασθενών δεν έφεραν συν-νοσηρότητες που να σχετίζονται με τον νευροπαθητικό πόνο (ΝΠ). (Πίνακας 6)

**Πίνακας 6 Αριθμός ασθενών με συν-νοσηρότητες μη σχετιζόμενες με τον νευροπαθητικό πόνο**

	N	%
Σύνολο	60	100.0
Υπάρχουν συν-νοσηρότητες που να μην σχετίζονται με τον νευροπαθητικό πόνο (ΝΠ); (Κατά τη γνώμη του ερευνητή)		
Όχι	59	98.3
Ναι	1	1.7

### 23.1.2.3 Πληροφορίες για τη νόσο-νευροπαθητικός πόνος

Η μέση ( τυπική απόκλιση [TA]) διάρκεια του ΝΠ σε μήνες και έτη ήταν 3(2.3) και 0,2(0,2), αντίστοιχα. (Πίνακας 8)

**Πίνακας 7 Διάρκεια νευροπαθητικού πόνου πριν την έναρξη της μελέτης**

	N	Μέση τιμή	Τυπική Διάμεσος	Τυπική Απόκλιση	Ελάχιστη	Q1	Q3	Μέγιστη
<b>Διάρκεια νευροπαθητικού πόνου (σε μήνες)</b>	60	3.0	2.2	2.3	0.7	1.4	3.7	10.4
<b>Διάρκεια νευροπαθητικού πόνου (σε έτη)</b>	60	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.3	0.9

29 ασθενείς φαίνεται ότι παρουσίαζαν ΝΠ κάτω από τη διάμεση διάρκεια του πόνου (2.2 μήνες) και 31 ασθενείς πάνω από τη διάμεση (2.2 μήνες).(Πίνακας 8)

Ο διαχωρισμός αυτός, με βάση τη διάμεση διάρκεια του πόνου πριν την έναρξη της μελέτης, πραγματοποιήθηκε προκειμένου να αξιολογηθεί εάν η διάρκεια του πόνου μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματά μας.

**Πίνακας 8 Διάρκεια νευροπαθητικού πόνου πριν την έναρξη της μελέτης**

	N	%
<b>Σύνολο</b>	60	100.0
<b>Διάρκεια νευροπαθητικού πόνου</b>		
<b>Κάτω από τη διάμεση διάρκεια πόνου (μήνες)</b>	29	48.3
<b>Πάνω από τη διάμεση διάρκεια πόνου (μήνες)</b>	31	51.7

Τα κύρια συμπτώματα του ΝΠ ήταν ο αυθόρμητος πόνος (98,3%), μη φυσιολογικές αισθήσεις (96,7%) και επεισόδια πόνου (98,3%). Τα συμπτώματα του αυθόρμητου πόνου αφορούσαν 66,1 % αίσθημα καύσου, 57,6% τσίμπημα και 49,2% αίσθημα πίεση (Πίνακας 9-10).



**Πίνακας 9 Περιγραφή κυρίαρχων συμπτωμάτων**

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Σύνολο</b>		60	100.0
	<b>Αυθόρμητος πόνος</b>		
Όχι		1	1.7
Ναι		59	98.3
	<b>Επεισόδια πόνου</b>		
Όχι		1	1.7
Ναι		59	98.3
	<b>Μη φυσιολογικές αισθήσεις</b>		
Όχι		2	3.3
Ναι		58	96.7
	<b>Προκλητός πόνος</b>		
Όχι		43	71.7
Ναι		17	28.3

**Πίνακας 10 Περιγραφή συμπτωμάτων αυθόρμητου πόνου**

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Σύνολο</b>		59	100.0
	<b>Αίσθημα καύσου</b>		
Όχι		20	33.9
Ναι		39	66.1
	<b>Τσίμπημα</b>		
Όχι		25	42.4
Ναι		34	57.6
	<b>Πίεση</b>		
Όχι		30	50.8
Ναι		29	49.2

Περιγραφή των επεισοδίων πόνου. Το 40,7% των ασθενών ένιωσε ηλεκτρικές κενώσεις, ενώ το 86,4% έναν διαξιφιστικό πόνο. (Πίνακας 11)

**Πίνακας 11 Περιγραφή επεισοδίων πόνου**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Σύνολο</b>	59	100.0
<b>Ηλεκτρικές εκκενώσεις (επεισόδια πόνου)</b>		
Όχι	35	59.3
Ναι	24	40.7
<b>Διαξιφιστικός πόνος (σαν να σε διαπερνά μαχαίρι)</b>		
Όχι	8	13.6
Ναι	51	86.4

Περιγραφή των μη φυσιολογικών αισθήσεων. Το 44,8% των ασθενών είχε το αίσθημα του μυρμηγκιάσματος, το 31% είχε αίσθημα ανατριχίλας ή τσιμπήματος και το 87,9% αισθανόταν μούδιασμα.(Πίνακας 12)

**Πίνακας 12 Περιγραφή μη φυσιολογικών αισθήσεων**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Σύνολο</b>	58	100.0
<b>Αίσθημα μυρμηγκιάσματος</b>		
Όχι	32	55.2
Ναι	26	44.8
<b>Αίσθημα ανατριχίλας ή τσιμπήματος</b>		
Όχι	40	69.0
Ναι	18	31.0
<b>Μούδιασμα</b>		
Όχι	7	12.1
Ναι	51	87.9

Στο 41,2 % των ασθενών ο πόνος προκλήθηκε από το βούρτσισμα ή το απαλό άγγιγμα, για παράδειγμα από την εφαρμογή των ρούχων, ενώ στο 17,6% των ασθενών ο πόνος, προκλήθηκε από τη διαφορά θερμοκρασίας, όπως από το κρύο ή τη θερμότητα/ ζέστη (Πίνακας 13).

**Πίνακας 13 Περιγραφή προκλητού πόνου**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Σύνολο</b>	17	100.0
<b>Πόνος που έχει προκληθεί από βούρτσισμα ή απαλό άγγιγμα (για παράδειγμα, από την εφαρμογή των ρούχων)</b>		
Όχι	10	58.8
Ναι	7	41.2
<b>Πόνος που έχει προκληθεί από πίεση (για παράδειγμα, από δάκτυλο)</b>		
Όχι	1	5.9
Ναι	16	94.1
<b>Πόνος που έχει προκληθεί από το κρύο</b>		
Όχι	14	82.4
Ναι	3	17.6
<b>Πόνος που έχει προκληθεί από τη θερμότητα ή τη ζέστη (για παράδειγμα, από ζεστό νερό)</b>		
Όχι	14	82.4
Ναι	3	17.6

95% των ασθενών είχαν Περιφερικό Νευροπαθητικό Πόνο, 1,7% καρκινικό Νευροπαθητικό Πόνο και το 3,3% ειδικά σύνδρομα Νευροπαθητικού Πόνου (Πίνακας 14).

**Πίνακας 14 Είδη Νευροπαθητικού Πόνου**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Σύνολο</b>	60	100.0
<b>Περιφερικός Ν.Π.</b>		
Όχι	3	5.0
Ναι	57	95.0
<b>Κεντρικός Ν.Π.</b>		
Όχι	60	100.0
<b>Καρκινικός Ν.Π.</b>		
Όχι	59	98.3
Ναι	1	1.7
<b>Ειδικά Σύνδρομα Ν.Π.</b>		
Όχι	58	96.7
Ναι	2	3.3

Πιο συγκεκριμένα, στον Πίνακα 15 παρουσιάζονται τα είδη του περιφερικού ΝΠ. Το 10,5% των ασθενών με περιφερικό ΝΠ παρουσίαζε μεθερπητική νευραλγία, το 66,7% οσφυαλγία με νευροπαθητικά στοιχεία, το 21,1 % αυχεναλγία με νευροπαθητικά στοιχεία και το 3,5% μετεγχειρητικό ΝΠ.

**Πίνακας 15 Περιφερικός Νευροπαθητικός Πόνος**

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Σύνολο</b>		57	100.0
	<b>Μεθερπητική Νευραλγία</b>		
Όχι		51	89.5
Ναι		6	10.5
	<b>Διαβητική πολυνευροπάθεια</b>		
Όχι		57	100.0
	<b>Οσφυαλγία (με Νευροπαθ.Στοιχεία)</b>		
Όχι		19	33.3
Ναι		38	66.7
	<b>Θωρακαλγία (με Νευροπαθ.Στοιχεία)</b>		
Όχι		49	86.0
Ναι		8	14.0
	<b>Αυχεναλγία (με Νευροπαθ.Στοιχεία)</b>		
Όχι		45	78.9
Ναι		12	21.1
	<b>Μετεγχειρητικός Νευροπαθητικός Πόνος</b>		
Όχι		55	96.5
Ναι		2	3.5
	<b>Μετατραυματικός Νευροπαθητικός Πόνος</b>		
Όχι		56	98.2
Ναι		1	1.8
	<b>Νευροπάθεια HIV</b>		
Όχι		56	98.2
Ναι		1	1.8
	<b>Άλλο</b>		
Όχι		55	96.5
Ναι		2	3.5

Επίσης, μεταξύ των ασθενών με ΝΠ ένας ασθενής βίωσε καρκινικό ΝΠ εξαιτίας της νόσου του και μετά τη χειρουργική ογκολογική επέμβαση (Πίνακας 16).

**Πίνακας 16 Καρκινικός Νευροπαθητικός Πόνος**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Σύνολο</b>	1	100.0
<b>Μετά από Θεραπεία (Χημειο-Ακτινο θεραπεία)</b>		
Όχι	1	100.0
<b>Χειρουργείο</b>		
Ναι	1	100.0
<b>Από τη Νόσο</b>		
Ναι	1	100.0

Στα ειδικά σύνδρομα ΝΠ, 2 ασθενείς εμφάνιζαν νευραλγία τριδύμου (Πίνακας 17).

**Πίνακας 17 Ειδικά Σύνδρομα Νευροπαθητικού Πόνου**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Σύνολο</b>	2	100.0
<b>Ινομυαλγία</b>		
Όχι	2	100.0
<b>Σύμπλοκο Περιοχικό Σύνδρομο Πόνου I</b>		
Όχι	2	100.0
<b>Νευραλγία τριδύμου</b>		
Ναι	2	100.0

### 23.1.3 Διάρκεια παρακολούθησης

#### 23.1.3.1 Κλινική εξέταση

Η κλινική εξέταση των ασθενών έδειξε ότι δεν υπήρξε διαφορά στο σωματικό βάρος και ύψος ασθενών, κατά την διάρκεια των επισκέψεων τους. Για το σωματικό ύψος η μέση τιμή ήταν 167,7(9)cm, σταθερή σε όλες τις επισκέψεις, ενώ η μέση τιμή του σωματικού βάρους στην επίσκεψη 2 ήταν 71,1(12,9) kg, στην επίσκεψη 3 70,4( 13) kg και στην επίσκεψη 4, 70(12,8) kg (Πίνακας 18).

**Πίνακας 18 Κλινική εξέταση ανά επίσκεψη**

		<b>Επίσκεψη</b>		
		<b>Επίσκεψη 2</b>	<b>Επίσκεψη 3</b>	<b>Επίσκεψη 4</b>
<b>Ύψος (σε εκ.)</b>	<b>N</b>	60	60	60
	<b>Μέση τιμή</b>	167.7	167.7	167.7
	<b>Διάμεσος</b>	167.0	167.0	167.0
	<b>Τυπική απόκλιση</b>	9.0	9.0	9.0
	<b>Ελάχιστη</b>	153.0	153.0	153.0
	<b>Q1</b>	160.0	160.0	160.0
	<b>Q3</b>	174.0	174.0	174.0
	<b>Μέγιστη</b>	188.0	188.0	188.0
<b>Βάρος (σε κιλά)</b>	<b>N</b>	60	60	60
	<b>Μέση τιμή</b>	71.1	70.4	70.0
	<b>Διάμεσος</b>	70.0	69.0	69.0
	<b>Τυπική απόκλιση</b>	12.9	13.0	12.8
	<b>Ελάχιστη</b>	42.0	42.0	44.0
	<b>Q1</b>	65.0	64.0	64.0
	<b>Q3</b>	77.0	76.0	74.5
	<b>Μέγιστη</b>	118.0	122.0	119.0

### **23.1.3.2 Αλλαγές στην κλινική κατάσταση του ασθενούς από την τελευταία επίσκεψη**

Από τον Πίνακα 19 διαφαίνεται ότι στη 2<sup>η</sup> επίσκεψη σε 9 ασθενείς (15%) είχε τροποποιηθεί η συγχροηγούμενη φαρμακευτική αγωγή/ κλινική κατάσταση του ασθενούς. Στην 3<sup>η</sup> επίσκεψη στο 20% είχε τροποποιηθεί η αγωγή, ενώ μόνο στο 6,7 % των ασθενών είχε τροποποιηθεί η συγχροηγούμενη αγωγή ή κλινική κατάσταση του ασθενούς, στην 4<sup>η</sup> επίσκεψη.

**Πίνακας 19** Αλλαγές στη συγχροηγούμενη φαρμακευτική αγωγή/κλινική κατάσταση του ασθενούς ανά επίσκεψη

	Επίσκεψη					
	Επίσκεψη 2		Επίσκεψη 3		Επίσκεψη 4	
	N	%	N	%	N	%
<b>Σύνολο</b>	60	100.0	60	100.0	60	100.0
<b>Έχει αλλάξει η συγχροηγούμενη φαρμακευτική αγωγή/κλινική κατάσταση του ασθενούς από την τελευταία επίσκεψη;</b>						
<b>Άγνωστο</b>	1	1.7	.	.	1	1.7
<b>Όχι</b>	50	83.3	48	80.0	55	91.7
<b>Ναι</b>	9	15.0	12	20.0	4	6.7

Ουδείς ασθενής υπεβλήθη σε οποιαδήποτε χειρουργική διαδικασία ή άλλη παρέμβαση σχετική με τον Ν.Π μετά τη 2<sup>η</sup> επίσκεψη. (Πίνακας 20).

**Πίνακας 20** Αριθμός ασθενών που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική διαδικασία ανά επίσκεψη

	Επίσκεψη					
	Επίσκεψη 2		Επίσκεψη 3		Επίσκεψη 4	
	N	%	N	%	N	%
<b>Σύνολο</b>	60	100.0	60	100.0	60	100.0
<b>Έχει ο ασθενής υποβληθεί σε οποιαδήποτε ιατρική/χειρουργική διαδικασία σχετική με τον ΝΠ από την τελευταία επίσκεψη;</b>						
<b>Όχι</b>	60	100.0	60	100.0	60	100.0

### 23.1.3.3 Πληροφορίες για τη νόσο-νευροπαθητικός πόνος

Κυρίαρχα συμπτώματα του ΝΠ κατά τις επισκέψεις των ασθενών. Στην 2<sup>η</sup> επίσκεψη το 95% των ασθενών βίωσε αυθόρμητο πόνο, το 91,7% είχε επεισόδια πόνου, το 96,7% είχε μη φυσιολογικές αισθήσεις, ενώ στο 23,3% ο πόνος ήταν προκλητός. Στην 3<sup>η</sup> επίσκεψη το 65% των ασθενών βίωσε αυθόρμητο πόνο, το 41,7% είχε επεισόδια πόνου, το 88,3% είχε μη φυσιολογικές αισθήσεις, ενώ στο 13,3% ο πόνος ήταν προκλητός. Στην 4<sup>η</sup> επίσκεψη το 28,3%

των ασθενών βίωσε αυθόρμητο πόνο, το 3,3% είχε επεισόδια πόνου, το 45% είχε μη φυσιολογικές αισθήσεις, ενώ στο 1,7% ο πόνος ήταν προκλητός. (Πίνακας 21)

**Πίνακας 21 Περιγραφή κυρίαρχων συμπτωμάτων**

	Επίσκεψη					
	Επίσκεψη 2		Επίσκεψη 3		Επίσκεψη 4	
	N	%	N	%	N	%
<b>Σύνολο</b>	60	100.0	60	100.0	60	100.0
<b>Αυθόρμητος πόνος</b>						
Όχι	3	5.0	21	35.0	43	71.7
Ναι	57	95.0	39	65.0	17	28.3
<b>Επεισόδια πόνου</b>						
Όχι	5	8.3	35	58.3	58	96.7
Ναι	55	91.7	25	41.7	2	3.3
<b>Μη φυσιολογικές αισθήσεις</b>						
Όχι	2	3.3	7	11.7	33	55.0
Ναι	58	96.7	53	88.3	27	45.0
<b>Προκλητός πόνος</b>						
Όχι	46	76.7	52	86.7	59	98.3
Ναι	14	23.3	8	13.3	1	1.7

Συμπτώματα του αυθόρμητου πόνου κατά τις επισκέψεις των ασθενών. Στην 2<sup>η</sup> επίσκεψη 33 ασθενείς είχαν αίσθημα καύσους, το 28 ένιωθαν τσίμπημα και το 23 πίεση. Στην 3<sup>η</sup> επίσκεψη 18 ασθενείς είχαν αίσθημα καύσους, 11 ένιωθαν τσίμπημα και 13 πίεση. Στην 4<sup>η</sup> επίσκεψη 7 ασθενείς είχαν αίσθημα καύσους, 7 ένιωθαν τσίμπημα και το 3 πίεση. (Πίνακας 22)



**Πίνακας 22 Περιγραφή συμπτωμάτων αυθόρμητου πόνου**

	Επίσκεψη					
	Επίσκεψη 2		Επίσκεψη 3		Επίσκεψη 4	
	N	%	N	%	N	%
<b>Σύνολο</b>	57	100.0	39	100.0	17	100.0
<b>Αίσθημα καύσου</b>						
Όχι	24	42.1	21	53.8	10	58.8
Ναι	33	57.9	18	46.2	7	41.2
<b>Τσίμπημα</b>						
Όχι	29	50.9	28	71.8	10	58.8
Ναι	28	49.1	11	28.2	7	41.2
<b>Πίεση</b>						
Όχι	34	59.6	26	66.7	14	82.4
Ναι	23	40.4	13	33.3	3	17.6

Επεισόδια πόνου. Στην 2<sup>η</sup> επίσκεψη 20 ασθενείς αισθανόταν ηλεκτρικές κενώσεις, ενώ 45 ένιωθαν διαξιφιστικό πόνο. Στην 3<sup>η</sup> επίσκεψη 11 ασθενείς αισθανόταν ηλεκτρικές κενώσεις, ενώ 15 ένιωθαν διαξιφιστικό πόνο. Στην 4<sup>η</sup> επίσκεψη 2 ασθενείς αισθανόταν διαξιφιστικό πόνο. (Πίνακας 23)

**Πίνακας 23 Περιγραφή επεισοδίων πόνου**

	Επίσκεψη					
	Επίσκεψη 2		Επίσκεψη 3		Επίσκεψη 4	
	N	%	N	%	N	%
<b>Σύνολο</b>	55	100.0	25	100.0	2	100.0
<b>Ηλεκτρικές εκκενώσεις (επεισόδια πόνου)</b>						
Όχι	35	63.6	14	56.0	2	100.0
Ναι	20	36.4	11	44.0	.	.
<b>Διαξιφιστικός πόνος (σαν να σε διαπερνά μαχαίρι)</b>						
Όχι	10	18.2	10	40.0	.	.
Ναι	45	81.8	15	60.0	2	100.0

Περιγραφή των μη φυσιολογικών αισθήσεων. Στην 2<sup>η</sup> επίσκεψη 22 ασθενείς παρουσίαζαν αίσθημα μυρμηγκιάσματος, το 13 ένιωθαν αίσθημα ανατριχίλας ή τσιμπήματος και 53 μούδιασμα. Στην 3<sup>η</sup> επίσκεψη 6 ασθενείς παρουσίαζαν αίσθημα μυρμηγκιάσματος, το 6 ένιωθαν αίσθημα ανατριχίλας ή τσιμπήματος και το 50 μούδιασμα. Στην 4<sup>η</sup> επίσκεψη 5 ασθενείς παρουσίαζαν αίσθημα μυρμηγκιάσματος, 1 ένιωθε αίσθημα ανατριχίλας ή τσιμπήματος και το 21 μούδιασμα. (Πίνακας 24)

**Πίνακας 24 Περιγραφή μη φυσιολογικών αισθήσεων**

	Επίσκεψη					
	Επίσκεψη 2		Επίσκεψη 3		Επίσκεψη 4	
	N	%	N	%	N	%
<b>Σύνολο</b>	58	100.0	53	100.0	27	100.0
<b>Αίσθημα μυρμηγκιάσματος</b>						
Όχι	36	62.1	47	88.7	22	81.5
Ναι	22	37.9	6	11.3	5	18.5
<b>Αίσθημα ανατριχίλας ή τσιμπήματος</b>						
Όχι	45	77.6	47	88.7	26	96.3
Ναι	13	22.4	6	11.3	1	3.7
<b>Μούδιασμα</b>						
Όχι	5	8.6	3	5.7	6	22.2
Ναι	53	91.4	50	94.3	21	77.8

Περιγραφή του προκλητού πόνου. Από τους 14 ασθενείς που παρουσίαζαν προκλητό πόνο, στην 2<sup>η</sup> επίσκεψη 2 ασθενείς βίωναν πόνο που είχε προκληθεί από βούρτσισμα ή απαλό άγγιγμα, 14 ασθενείς βίωναν πόνο στη πίεση και 2 από τη θερμότητα ή τη ζέστη. Στην 3<sup>η</sup> επίσκεψη 1 ασθενής βίωνε πόνο που είχε προκληθεί από βούρτσισμα ή απαλό άγγιγμα, 8 ασθενείς από πίεση και 1 από τη θερμότητα ή τη ζέστη. Στην 4<sup>η</sup> επίσκεψη μόνο 1 ασθενής είχε προκλητό πόνο στη πίεση (Πίνακας 25)

Πίνακας 25 Περιγραφή προκλητού πόνου

	Επίσκεψη					
	Επίσκεψη 2		Επίσκεψη 3		Επίσκεψη 4	
	N	%	N	%	N	%
<b>Σύνολο</b>	14	100.0	8	100.0	1	100.0
<b>Πόνος που έχει προκληθεί από βούρτσισμα ή απαλό άγγιγμα (για παράδειγμα, από την εφαρμογή των ρούχων)</b>						
Όχι	12	85.7	7	87.5	1	100.0
Ναι	2	14.3	1	12.5	.	.
<b>Πόνος που έχει προκληθεί από πίεση (για παράδειγμα, από δάκτυλο)</b>						
Ναι	14	100.0	8	100.0	1	100.0
<b>Πόνος που έχει προκληθεί από το κρύο</b>						
Όχι	14	100.0	8	100.0	1	100.0
<b>Πόνος που έχει προκληθεί από τη θερμότητα ή τη ζέστη (για παράδειγμα, από ζεστό νερό)</b>						
Όχι	12	85.7	7	87.5	1	100.0
Ναι	2	14.3	1	12.5	.	.

### 23.1.4 Θεραπεία με Nevralip

Η μέση συνολική ημερήσια δόση Nevralip σε mg, που έλαβαν οι ασθενείς ήταν 600mg, με μέσο χρόνο θεραπείας 6,1 μήνες και μέγιστη περίοδο χορήγησης τους 6,6 μήνες. (Πίνακας 26-27)

Πίνακας 26 Συνολική ημερήσια δόση

	N	Μέση	Τυπική		Q1	Q3	Μέγιστη
		τιμή	Διάμεσος	απόκλιση			
<b>Συνολική ημερήσια δόση (mg)</b>	60	600.0	600.0	0.0	600.0	600.0	600.0

**Πίνακας 27 Διάρκεια θεραπείας με Nevralip**

	N	Μέση τιμή	Μέση Διάμεσος	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστη	Q1	Q3	Μέγιστη
<b>Διάρκεια θεραπείας με Nevralip (μήνες)</b>	59	6.1	6.1	0.2	5.4	6.0	6.2	6.6

### 23.1.5 Συγχορηγούμενα φάρμακα πόνου

Το 50% των ασθενών ελάμβανε συγχορηγούμενα φάρμακα πόνου (Πίνακας 28), με τις λίστες των συγχορηγούμενων φαρμάκων να φαίνεται στους Πίνακες 29 και 30.

**Πίνακας 28 Αριθμός ασθενών με συγχορηγούμενο φάρμακο**

	N	%
<b>Σύνολο</b>	60	100.0
<b>Λαμβάνει ο ασθενής συγχορηγούμενα φάρμακα πόνου;</b>		
Όχι	30	50.0
Ναι	30	50.0

**Πίνακας 29 Λίστα συγχορηγούμενων φαρμάκων**

	N	%
<b>Σύνολο</b>	76	100.0
Pregabalin	26	34.2
Paracetamol	19	25.0
Tramadol	18	23.7
Lonarid N	4	5.3
Gabapentin	1	1.3
Carbamazepine	1	1.3
Lidocaine	1	1.3
Celecoxib	1	1.3
Tramadol-Paracetamol	1	1.3

**Πίνακας 30** Λίστα συνεχιζόμενων συγχωρηγούμενων φαρμάκων

	N	%
<b>Σύνολο</b>	13	100.0
<b>Συγχωρηγούμενα φάρμακα πόνου που συνεχίζονται</b>		
Pregabalin	4	30.8
Paracetamol	3	23.1
Tramadol	2	15.4
Gabapentin	1	7.7
Lonarid N	1	7.7
Lidocaine	1	7.7

Τα συγχωρηγούμενα φάρμακα λαμβάνονταν από τη στοματική οδό, με μέσο χρόνο χορήγησης τους 1,5 μήνες και μέγιστη περίοδο χορήγησης τους 5,2 μήνες. (Πίνακας 31-32)

**Πίνακας 31** Τρόπος χορήγησης ανά συγχωρηγούμενο φάρμακο

	Τρόπος χορήγησης			
	Στοματική χορήγηση		Patch	
	N	%	N	%
<b>Σύνολο</b>	75	100.0	1	100.0
Pregabalin	26	34.7	.	.
Paracetamol	19	25.3	.	.
Tramadol	18	24.0	.	.
Lonarid N	4	5.3	.	.
Gabapentin	1	1.3	.	.
Carbamazepine	1	1.3	.	.
Lidocaine	.	.	1	100.0
Celecoxib	1	1.3	.	.
Tramadol-Paracetamol	1	1.3	.	.

**Πίνακας 32** Διάρκεια χορήγησης συγχωρηγούμενων φαρμάκων

	N	Μέση	Τυπική		Ελάχιστη	Q1	Q3	Μέγιστη
		τιμή	Διάμεσος	απόκλιση				
<b>Διάρκεια χορήγησης συγχωρηγούμενων φαρμάκων (μήνες)</b>	63	1.5	1.1	1.2	0.2	0.7	2.2	5.2

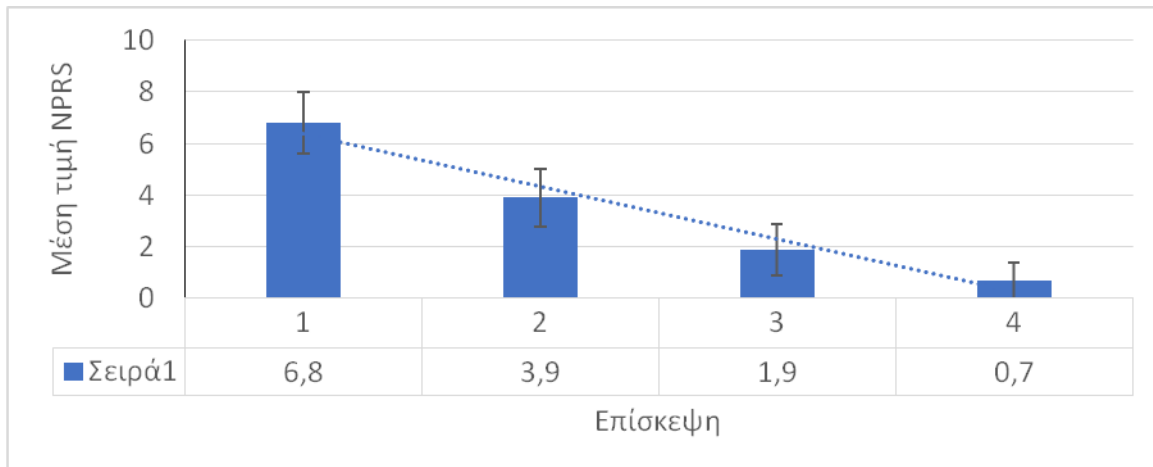
## Αξιολόγηση πόνου, συνολική κατάσταση του ασθενούς και αυτό-αξιολόγηση της θεραπείας

Η μέση τιμή (ΤΑ) των επιπέδων πόνων ανά επίσκεψη, η οποία αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο NPRS, ήταν 6,8 (1,2) στην 1<sup>η</sup> επίσκεψη, στην 2<sup>η</sup> ήταν 3,9(1,1), στην 3<sup>η</sup> ήταν 1,9(1), ενώ στην 4<sup>η</sup> επίσκεψη ήταν 0,7 ( 0,7) (Πίνακας 33,Γράφημα 1). Παράλληλα, η αξιολόγηση της γενικής κατάστασης του ασθενούς ανά επίσκεψη πραγματοποιήθηκε με το ερωτηματολόγιο PGIC. Στην 4<sup>η</sup> επίσκεψη το 98,3% των ασθενών δήλωσε πολύ καλύτερη συνολική κατάσταση από την έναρξη της μελέτης και καλύτερη το 1,7% με μέση τιμή 1 (0,1). Λίγο χειρότερη συνολική κατάσταση δήλωσε το 1,7% των ασθενών στην 2<sup>η</sup> επίσκεψη, αλλά στις υπόλοιπες επισκέψεις οι ασθενείς σημείωσαν καλύτερη και πολύ καλύτερη συνολική κατάσταση. (Πίνακας 34)

Πίνακας 7 Ερωτηματολόγιο NPRS-Μέσος πόνος ανά επίσκεψη

		Επίσκεψη			
		Επίσκεψη 1	Επίσκεψη 2	Επίσκεψη 3	Επίσκεψη 4
Μέσος όρος πόνος	N	60	60	60	60
	Μέση τιμή	6.8	3.9	1.9	0.7
	Διάμεσος	7.0	4.0	2.0	1.0
	Τυπική απόκλιση	1.2	1.1	1.0	0.7
	Ελάχιστη	5.0	2.0	0.0	0.0
	Q1	6.0	3.0	1.0	0.0
	Q3	8.0	5.0	2.5	1.0
	Μέγιστη	9.0	7.0	4.0	3.0

**Γράφημα 1 Ερωτηματολόγιο NPRS-Μέσος πόνος (±τυπική απόκλιση) ανά επίσκεψη**



**Πίνακας 8 Ερωτηματολόγιο PGIC-Συνολική κατάσταση ανά επίσκεψη**

	Επίσκεψη					
	Επίσκεψη 2		Επίσκεψη 3		Επίσκεψη 4	
	N	%	N	%	N	%
<b>Σύνολο</b>	60	100.0	60	100.0	60	100.0
Από την έναρξη της μελέτης, η συνολική μου κατάσταση είναι						
Πολύ καλύτερη	13	21.7	40	66.7	59	98.3
Καλύτερη	17	28.3	20	33.3	1	1.7
Λίγο καλύτερη	27	45.0	.	.	.	.
Καμία αλλαγή	2	3.3	.	.	.	.
Λίγο χειρότερη	1	1.7	.	.	.	.

**Πίνακας 35 Μεταβολή της βαθμολογίας PGIC ανά επίσκεψη**

PGIC κλίμακα	N	Επίσκεψη		
		Επίσκεψη 2	Επίσκεψη 3	Επίσκεψη 4
N	60	60	60	60
Μέση τιμή	2.4	1.3	1.0	1.0
Διάμεσος	2.5	1.0	1.0	1.0
Τυπική απόκλιση	0.9	0.5	0.1	0.1
Ελάχιστη	1.0	1.0	1.0	1.0
Q1	2.0	1.0	1.0	1.0
Q3	3.0	2.0	1.0	1.0
Μέγιστη	5.0	2.0	2.0	2.0

Σημαντικά είναι τα αποτελέσματα, τα οποία προέκυψαν από την αυτό- αξιολόγηση της θεραπείας, στο σύνολο των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, στις ερωτήσεις «Πώς αξιολογείτε το επίπεδο του πόνου σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;», μετά την 2<sup>η</sup> επίσκεψη το 70% των ασθενών αισθάνθηκε ότι ο πόνος του είναι κάπως καλύτερος και το 25% πολύ καλύτερος. Μετά την 3<sup>η</sup> επίσκεψη, το 15% ασθενών αισθάνθηκε ότι ο πόνος του είναι κάπως καλύτερος και το 85% πολύ καλύτερος.

Παράλληλα, στην ερώτηση «Πώς αξιολογείτε το επίπεδο της δραστηριότητάς σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;», μετά την 2<sup>η</sup> επίσκεψη, το 53,3% των ασθενών αισθάνθηκε κάπως περισσότερο δραστήριος/α και το 13,3% αισθάνθηκε πολύ περισσότερο δραστήριος/α. Στην 3<sup>η</sup> επίσκεψη, το 36,7% των ασθενών αισθάνθηκε κάπως περισσότερο δραστήριος/α και το 63,3% αισθάνθηκε πολύ περισσότερο δραστήριος/α.

Στην ερώτηση, η οποία αφορούσε την βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών, μετά την θεραπεία. Στην 2<sup>η</sup> επίσκεψη, το 45% των ασθενών αισθάνθηκε ότι η ποιότητα ζωής του είναι κάπως καλύτερη, ενώ το 8,3% δήλωσε ότι «Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι πολύ καλύτερη». Στην 3<sup>η</sup> επίσκεψη, το 40% των ασθενών αισθάνθηκε ότι η ποιότητα ζωής του είναι κάπως καλύτερη, ενώ το 58,3% δήλωσε ότι «Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι πολύ καλύτερη». Στην 4<sup>η</sup> επίσκεψη, το 95% δήλωσε ότι «Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι πολύ καλύτερη».

Επιπρόσθετα, μετά την 4<sup>η</sup> επίσκεψη, το 81,7% των ασθενών δήλωσε ότι θα υποβαλλόταν ξανά στην ίδια θεραπεία και το 76,7% ότι προτιμούσε πολύ περισσότερο αυτή τη θεραπεία από τις προηγούμενες θεραπείες του. (Πίνακας 36)



Πίνακας 36 Άυτο-αξιολόγηση Θεραπείας

	Επίσκεψη 2		Επίσκεψη 3		Επίσκεψη 4	
	N	%	N	%	N	%
<b>Σύνολο</b>	60	100.0	60	100.0	60	100.0
<b>Πώς αξιολογείτε το επίπεδο του πόνου σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι κάπως καλύτερος	42	70.0	9	15.0	.	.
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι ούτε καλύτερος ούτε χειρότερος	3	5.0	.	.	.	.
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι πολύ καλύτερος	15	25.0	51	85.0	60	100.0
<b>Πώς αξιολογείτε το επίπεδο της δραστηριότητάς σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι κάπως περισσότερο δραστήριος/α	32	53.3	22	36.7	4	6.7
Αισθάνομαι πολύ περισσότερο δραστήριος/α	8	13.3	38	63.3	56	93.3
Αισθάνομαι ούτε περισσότερο ούτε λιγότερο δραστήριος/α	20	33.3	.	.	.	.
<b>Πώς άλλαξε η ποιότητα της ζωής σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι κάπως καλύτερη	27	45.0	24	40.0	3	5.0
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι ούτε καλύτερη ούτε χειρότερη	28	46.7	1	1.7	.	.
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι πολύ καλύτερη	5	8.3	35	58.3	57	95.0
<b>Θα υποβαλλόσαστε σε αυτή τη θεραπεία ξανά;</b>						
Αβέβαιος/η	22	36.7	1	1.7	.	.
Μάλλον ναι	32	53.3	32	53.3	11	18.3
Σίγουρα ναι	6	10.0	27	45.0	49	81.7
<b>Πώς συγκρίνετε τη θεραπεία που λάβατε σε αυτή τη μελέτη με προηγούμενα φάρμακα ή προηγούμενες θεραπείες για τον πόνο σας;</b>						
Καμία προτίμηση	25	41.7	4	6.7	1	1.7
Προτιμώ κάπως περισσότερο αυτή τη θεραπεία από τις προηγούμενες θεραπείες μου	28	46.7	35	58.3	13	21.7
Προτιμώ πολύ περισσότερο αυτή τη θεραπεία από τις προηγούμενες θεραπείες μου	7	11.7	21	35.0	46	76.7

### 23.1.7 Ολοκλήρωση μελέτης

Πίνακας 37 Αριθμός ασθενών που ολοκλήρωσαν τη μελέτη

	N	%
Σύνολο	60	100.0
Ολοκλήρωσε ο ασθενής τη μελέτη;		
Ναι	60	100.0

### 23.1.8 Πρωτεύων στόχος

#### 23.1.8.1 Μεταβολή του πόνου (NPRS) στο σύνολο των ασθενών (Επίσκεψη 2)

Κατά την 2<sup>η</sup> επίσκεψη, η μέση τιμή (TA) ποσοστιαίας μεταβολής του πόνου (NPRS) είναι -41,4 (14,2) (Πίνακας 38).

Πίνακας 38 Ποσοστιαία μεταβολή της βαθμολογίας NPRS

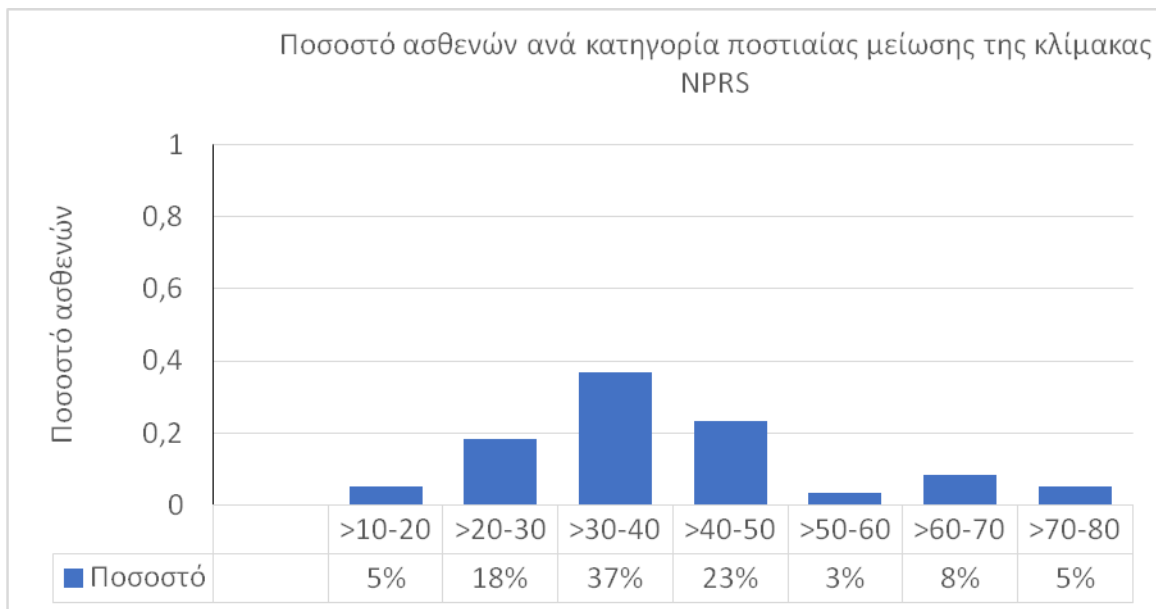
N	Μέση τιμή	Διάμεσος	Ποσοστιαία μεταβολή NPRS				Μέγιστη	95%Δ.Ε για μ.τ.
			Τυπική απόκλιση	Ελάχιστη	Q1	Q3		
60	-41.4	-40.0	14.2	-77.8	-50.0	-33.3	-14.3	(-45.1, -37.7)

Το 36.7 % των ασθενών είχε βελτίωση του πόνου του στην NPRS κλίμακα από 30-40%, ενώ το 23.3 % των ασθενών είχε μεταβολή του πόνου (NPRS) από 40-50% (Πίνακας 49-Γράφημα 2).

**Πίνακας 39 Ποσοστό ασθενών ανάλογα με την ποσοστιαία μείωση της βαθμολογίας NPRS**

Ελάττωση πόνου %	N (60)	%
>10-20	3	5.00
>20-30	11	18.33
>30-40	22	36.67
>40-50	14	23.33
>50-60	2	3.33
>60-70	5	8.33
>70-80	3	5.00

**Γράφημα 2 Ποσοστό ασθενών ανάλογα με την ποσοστιαία μείωση της βαθμολογίας NPRS στην επίσκεψη 2**



### 23.1.8.2 Μεταβολή NPRS σε σχέση με διάρκεια του πόνου (Επίσκεψη 2)

Για ασθενείς με διάρκεια του πόνου κάτω από τη διάμεση (2.2 μήνες) η μέση τιμή (TA) ποσοστιαίας μεταβολής του πόνου είναι -41,7 (13,1). Για ασθενείς με διάρκεια του πόνου πάνω από τη διάμεση (2.2 μήνες) η μέση τιμή (TA) ποσοστιαίας μεταβολής είναι -41,2 (15,4). Ουδεμία επίδραση έχει η διάρκεια του πόνου στην μεταβολή της NPRS των ασθενών υπό θεραπεία με Nevralip, είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυαστική θεραπεία. (Πίνακας 40)

**Πίνακας 40 Ποσοστιαία μεταβολή της βαθμολογίας NPRS με βάση τη διάμεση διάρκεια του πόνου (2.2 μήνες)**

		Διάρκεια νευροπαθητικού πόνου	
		Κάτω από τη διάμεση διάρκεια πόνου (μήνες)	Πάνω από τη διάμεση διάρκεια πόνου (μήνες)
Ποσοστιαία μεταβολή NPRS	N	29	31
	Μέση τιμή	-41.7	-41.2
	Διάμεσος	-40.0	-40.0
	Τυπική απόκλιση	13.1	15.4
	Ελάχιστη	-77.8	-75.0
	Q1	-50.0	-50.0
	Q3	-33.3	-28.6
	Μέγιστη	-20.0	-14.3
	95%Δ.Ε για μ.τ.	(-46.7, -36.7)	(-46.8, -35.5)

### 23.1.8.3 Ποσοστιαία μεταβολή NPRS ανά αλλαγή θεραπείας (Επίσκεψη 2)

Στους ασθενείς που είχαν αλλαγή θεραπείας η μέση τιμή (TA) ποσοστιαίας μεταβολής του πόνου είναι -40% (14,9) και -42,8% (13,6) για τους ασθενείς, των οποίων δεν τροποποιήθηκε η θεραπεία τους. Άρα, ουδεμία στατιστικά σημαντική διαφορά στη ποσοστιαία μεταβολή της κλίμακας NPRS είχε η αλλαγή θεραπείας των ασθενών (Πίνακας 41).

**Πίνακας 41 Ποσοστιαία μεταβολή της βαθμολογίας NPRS ανά αλλαγή θεραπείας**

Ποσοστιαία μεταβολή NPRS	N	Αλλαγή θεραπείας	
		Όχι	Ναι
		30	30
Μέση τιμή		-42.8	-40.0
Διάμεσος		-40.0	-37.5
Τυπική απόκλιση		13.6	14.9
Ελάχιστη		-77.8	-75.0
Q1		-50.0	-50.0
Q3		-33.3	-28.6
Μέγιστη		-20.0	-14.3
95%Δ.Ε για μ.τ.		(-47.9, -37.7)	(-45.6, -34.5)

### 23.1.9 Δευτερεύοντες στόχοι

#### 23.1.9.1 Μεταβολή του πόνου στην 3<sup>η</sup> και 4<sup>η</sup> επίσκεψη

Κατά την 3<sup>η</sup> επίσκεψη, η μέση τιμή (TA) ποσοστιαίας μεταβολής του πόνου των ασθενών είναι -70,8 (14) (Πίνακας 42).

**Πίνακας 42 Ποσοστιαία μεταβολή της βαθμολογίας NPRS στην επίσκεψη 3**

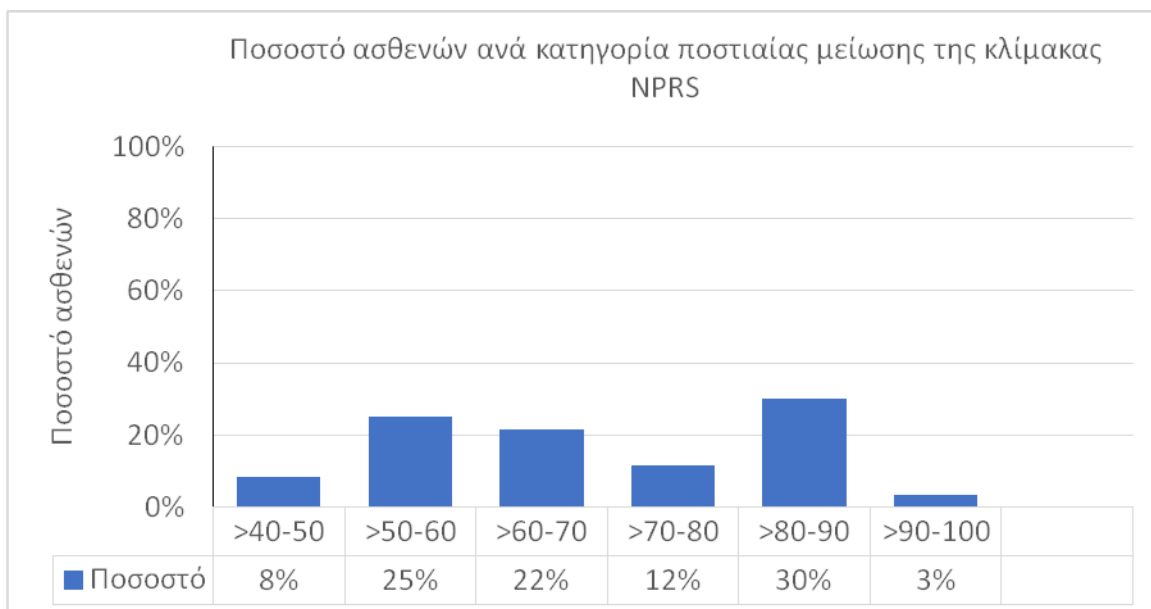
Ποσοστιαία μεταβολή NPRS								
N	Μέση τιμή	Διάμεσος	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστη	Q1	Q3	Μέγιστη	95%Δ.Ε για μ.τ.
60	-70.8	-66.7	14.0	-100.0	-84.5	-60.0	-42.9	(-74.4, -67.1)

Στην τρίτη επίσκεψη 18 ασθενείς από τους 60 (30%) εμφάνισε μείωση της βαθμολογίας του πόνου κατά NPRS από 80-90% (Πίνακας 43-Γράφημα 3). Ενώ όλοι οι ασθενείς είχαν ποσοστιαία ελάττωση του πόνου πάνω από 40%.

**Πίνακας 43 Ποσοστό ασθενών ανάλογα με την ποσοστιαία μείωση της βαθμολογίας NPRS στην επίσκεψη 3**

Ελάτωση πόνου %	Ασθενείς N (60)	%
>40-50	5	8.33
>50-60	15	25.00
>60-70	13	21.67
>70-80	7	11.67
>80-90	18	30.00
>90-100	2	3.33

**Γράφημα 3 Ποσοστό ασθενών ανάλογα με την ποσοστιαία μείωση της βαθμολογίας NPRS στην επίσκεψη 3**



Κατά την 4<sup>η</sup> επίσκεψη, η μέση τιμή (TA) ποσοστιαίας μεταβολής του πόνου είναι -88,7% (11,2) (Πίνακας 44).

**Πίνακας 44 Ποσοστιαία μεταβολή της βαθμολογίας NPRS στην επίσκεψη 4**

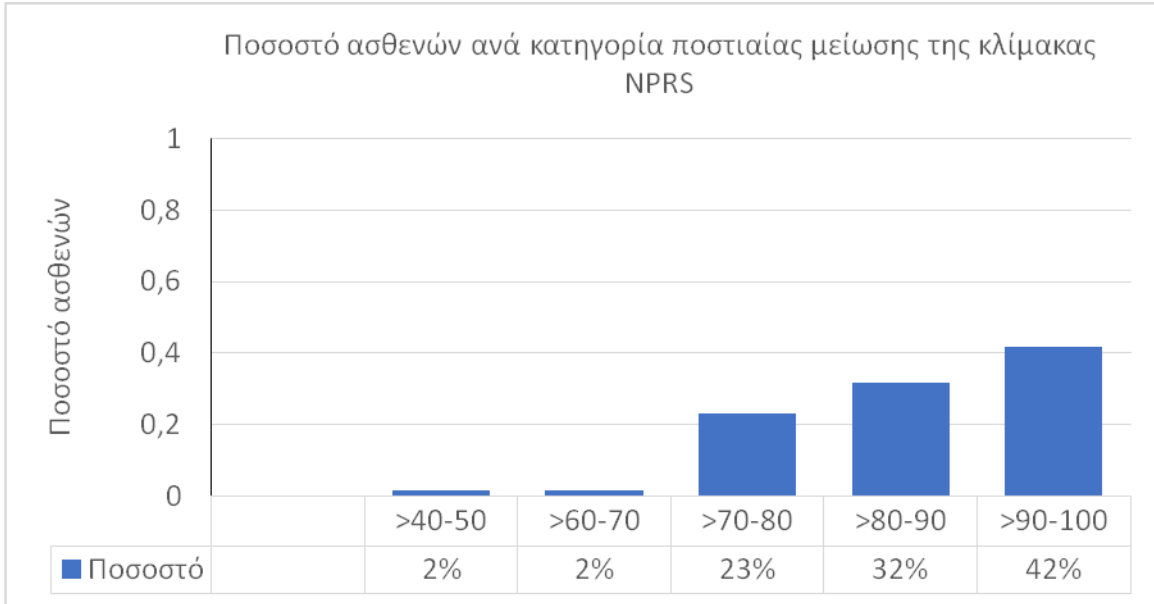
Ποσοστιαία μεταβολή NPRS								
N	Μέση τιμή	Διάμεσος	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστη	Q1	Q3	Μέγιστη	95%Δ.Ε για μ.τ.
60	-88.7	-87.5	11.2	-100.0	-100.0	-80.0	-50.0	(-91.6, -85,5)

Στην τέταρτη επίσκεψη, το 41.67% των ασθενών εμφάνισε ελάττωση του πόνου μεγαλύτερη του 90% (Πίνακας 45-Γράφημα 4).

**Πίνακας 45 Ποσοστό ασθενών ανάλογα με τη ποσοστιαία μείωση της βαθμολογίας NPRS στην επίσκεψη 4**

Ελάττωση πόνου%	Ασθενείς	
	N(60)	%
>40-50	1	1.67
>60-70	1	1.67
>70-80	14	23.33
>80-90	19	31.67
>90-100	25	41.67

**Γράφημα 4 Ποσοστό ασθενών ανάλογα με την ποσοστιαία μείωση της βαθμολογίας NPRS στην επίσκεψη 4**





### 23.1.9.2 Μεταβολή NPRS σε σχέση με τη διάρκεια του πόνου

Ουδεμία επίδραση έχει η διάμεση διάρκεια του πόνου, στη ποσοστιαία μεταβολή της NPRS στην επίσκεψη 3 (Πίνακας 46)

Πίνακας 46 Ποσοστιαία μεταβολή της βαθμολογίας NPRS με βάση τη διάμεση διάρκεια του πόνου στην επίσκεψη 3

		Διάρκεια νευροπαθητικού πόνου	
		Κάτω από τη διάμεση διάρκεια νόσου (μήνες)	Πάνω από τη διάμεση διάρκεια νόσου (μήνες)
Ποσοστιαία μεταβολή NPRS	N	29	31
	Μέση τιμή	-70.7	-70.8
	Διάμεσος	-66.7	-66.7
	Τυπική απόκλιση	13.2	14.9
	Ελάχιστη	-88.9	-100.0
	Q1	-83.3	-85.7
	Q3	-60.0	-60.0
	Μέγιστη	-50.0	-42.9
	95% Δ.Ε. για την μ.τ.	(-75.7, -65.7)	(-76.3, -65.3)

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη ποσοστιαία μεταβολή της βαθμολογίας NPRS από -85.2% σε -92% με βάση τη διάμεση διάρκεια του πόνου (2,2 μήνες) στην επίσκεψη 4 (βλ. διαστήματα εμπιστοσύνης Πίνακας 47)

**Πίνακας 47 Ποσοστιαία μεταβολή της βαθμολογίας NPRS με βάση τη διάμεση διάρκεια του πόνου στην επίσκεψη 4**

		<b>Διάρκεια νευροπαθητικού πόνου</b>	
		<b>Κάτω από τη διάμεση διάρκεια νόσου (μήνες)</b>	<b>Πάνω από τη διάμεση διάρκεια νόσου (μήνες)</b>
<b>Ποσοστιαία μεταβολή NPRS</b>	<b>N</b>	29	31
	<b>Μέση τιμή</b>	-85.2	-92.0
	<b>Διάμεσος</b>	-83.3	-100.0
	<b>Τυπική απόκλιση</b>	11.7	9.7
	<b>Ελάχιστη</b>	-100.0	-100.0
	<b>Q1</b>	-100.0	-100.0
	<b>Q3</b>	-80.0	-83.3
	<b>Μέγιστη</b>	-50.0	-71.4
	<b>95% Δ.Ε. για την μ.τ.</b>	<b>(-86.7, -80.8)</b>	<b>(-95.5, -88.4)</b>

### **Μεταβολή βαθμολογίας NPRS σε σχέση με την αλλαγή θεραπείας**

Στην 3<sup>η</sup> επίσκεψη, η μέση τιμή (TA) της ποσοστιαίας μεταβολής της βαθμολογίας NPRS, στους ασθενείς με αλλαγή θεραπείας, ήταν -74,9 (13,8), ενώ για τους ασθενείς, που δεν υπήρξε τροποποίηση της θεραπείας ήταν -66,6 (13,2). (Πίνακας 48)

**Πίνακας 48 Ποσοστιαία μεταβολή της βαθμολογίας NPRS σε σχέση με την αλλαγή θεραπειάς στην επίσκεψη 3**

		<b>Αλλαγή θεραπειάς</b>	
		<b>Όχι</b>	<b>Ναι</b>
<b>Ποσοστιαία μεταβολή NPRS</b>	<b>N</b>	30	30
	<b>Μέση τιμή</b>	-66.6	-74.9
	<b>Διάμεσος</b>	-62.5	-75.0
	<b>Τυπική απόκλιση</b>	13.2	13.8
	<b>Ελάχιστη</b>	-88.9	-100.0
	<b>Q1</b>	-80.0	-85.7
	<b>Q3</b>	-60.0	-66.7
	<b>Μέγιστη</b>	-42.9	-50.0
	<b>95% Δ.Ε. για την μ.τ.</b>	<b>(-71.6, -61.7)</b>	<b>(-80.1, -69.7)</b>

Στην 4<sup>η</sup> επίσκεψη, η μέση τιμή (TA) της ποσοστιαίας μεταβολής της βαθμολογίας NPRS, στους ασθενείς με αλλαγή θεραπειάς, ήταν -90,6(13,3), ενώ για τους ασθενείς, που δεν υπήρξε τροποποίηση της θεραπειάς ήταν -86,9(8,3) (Πίνακας 50).

**Πίνακας 49 Ποσοστιαία μεταβολή της βαθμολογίας NPRS σε σχέση με την αλλαγή θεραπειάς στην επίσκεψη 4**

		<b>Αλλαγή θεραπειάς</b>	
		<b>Όχι</b>	<b>Ναι</b>
<b>Ποσοστιαία μεταβολή NPRS</b>	<b>N</b>	30	30
	<b>Μέση τιμή</b>	-86.9	-90.6
	<b>Διάμεσος</b>	-85.7	-100.0
	<b>Τυπική απόκλιση</b>	8.3	13.3
	<b>Ελάχιστη</b>	-100.0	-100.0
	<b>Q1</b>	-88.9	-100.0
	<b>Q3</b>	-80.0	-83.3
	<b>Μέγιστη</b>	-71.4	-50.0
	<b>95% Δ.Ε. για την μ.τ.</b>	<b>(-89.9,-83.8)</b>	<b>(-95.5,-85.6)</b>

30 ασθενείς παρέμειναν σε συνεχή μονοθεραπεία με Nevralip σε όλη τη διάρκεια της μελέτης (6 μήνες), ενώ 30 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία κατά διαστήματα με μέση διάρκεια (TA) 3,8 (1,4)μήνες (Πίνακας 51).

**Πίνακας 50 Χρόνος παραμονής ασθενών υπό μονοθεραπεία με NEVRALIP**

	N	Μέση τιμή	Διάμεσος	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστη	Q1	Q3	Μέγιστη
<b>Διάρκεια συνεχούς μονοθεραπείας</b>	30	6.0	6.0	0.1	5.8	5.9	6.0	6.3
<b>Διάρκεια μονοθεραπείας σε διαστήματα</b>	30	3.8	4.0	1.4	0.7	3.4	4.8	6.0

### **Χρόνος παραμονής ασθενών υπό μονοθεραπεία με NEVRALIP με βάση τη διάρκεια του πόνου**

Ο μέσος χρόνος (TA) παραμονής των ασθενών υπό μονοθεραπεία με NEVRALIP είναι 4,8 μήνες(1,6) για διάρκεια του πόνου μικρότερη των 2.2 μηνών (διάμεση διάρκεια του πόνου) και 5 μήνες(1,3) για διάρκεια του πόνου μεγαλύτερη των 2.2 μηνών (διάμεση διάρκεια του ΝΠ). Ουδεμία επίδραση έχει η διάρκεια του προϋπάρχοντος ΝΠ στο χρόνο παραμονής των ασθενών σε μονοθεραπεία (συνεχή η ανά διαστήματα) με NEVRALIP. (Πίνακας 52)

**Πίνακας 51 Χρόνος παραμονής ασθενών υπό μονοθεραπεία με NEVRALIP με βάση τη διάρκεια του πόνου**

		Διάρκεια νευροπαθητικού πόνου	
		Κάτω από τη διάμεση διάρκεια νόσου (μήνες)	Πάνω από τη διάμεση διάρκεια νόσου (μήνες)
Χρόνος παραμονής ασθενών υπό μονοθεραπεία με NEVRALIP (μήνες)	<b>N</b>	29	31
	<b>Μέση τιμή</b>	4.8	5.0
	<b>Διάμεσος</b>	5.6	5.8
	<b>Τυπική</b>		
	<b>απόκλιση</b>	1.6	1.3
	<b>Ελάχιστη</b>	0.7	0.8
	<b>Q1</b>	4.0	3.8
	<b>Q3</b>	6.0	6.0
	<b>Μέγιστη</b>	6.3	6.3

### **Μεταβολή της βαθμολογίας του PGIC μεταξύ των επισκέψεων 2 ,3 και 4**

Η μεταβολή του σκορ PGIC, η οποία αξιολογούσε την συνολική κατάσταση των ασθενών, μεταξύ των επισκέψεων 2 και 3, ήταν στατιστικώς σημαντική. Με τη συνολική εικόνα του ασθενούς να βελτιώνεται από τη μέση τιμή 2,4 στην επίσκεψη 2, σε 1,3 στην επίσκεψη 3. Ενώ, όπως παρατηρούμε, η συνολική εικόνα των ασθενών βελτιώθηκε περισσότερο στην 4<sup>η</sup> επίσκεψη, με μέση βαθμολογία στην κλίμακα PGIC το 1 ( $p < 0.001$ ) (Πίνακας 52-53 Γράφημα 5).

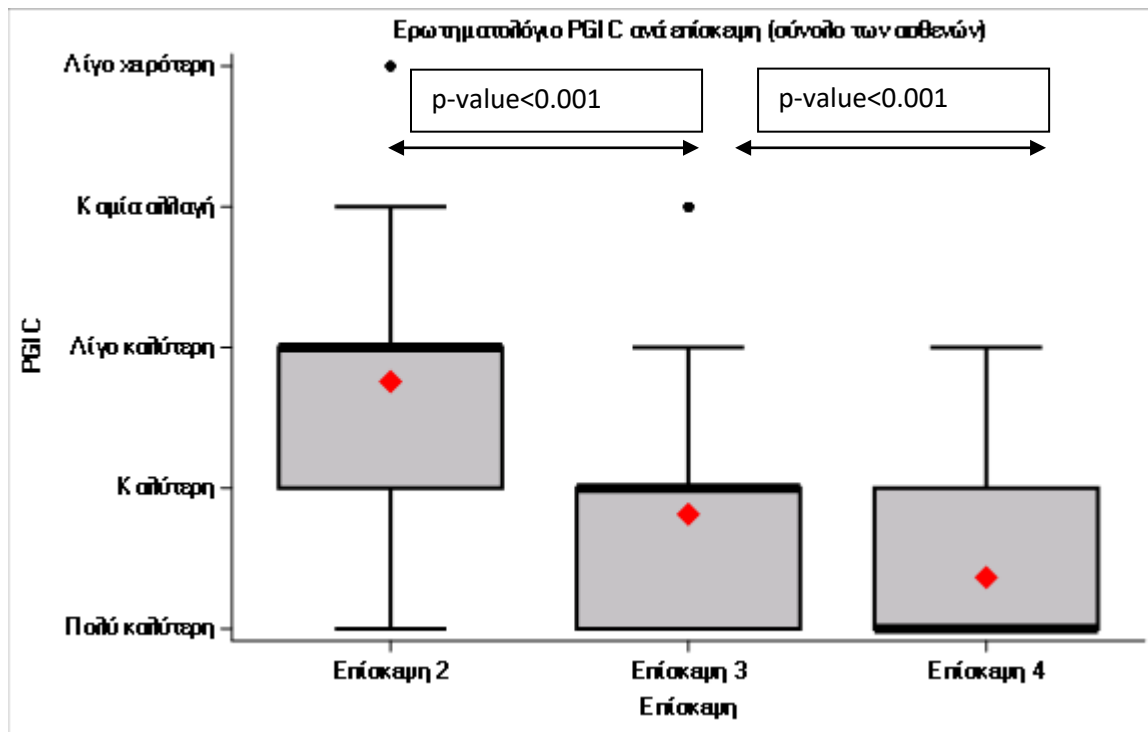
Πίνακας 52 Μεταβολή της βαθμολογίας του PGIC μεταξύ των επισκέψεων 2 και 3

	Επίσκεψη		p-value
	Επίσκεψη 2	3	
Από την έναρξη της μελέτης, η N	60	60	<0.001
συνολική μου κατάσταση είναι			
Μέση τιμή	2.4	1.3	
Διάμεσος	2.5	1.0	
Τυπική απόκλιση	0.9	0.5	
Ελάχιστη	1.0	1.0	
Q1	2.0	1.0	
Q3	3.0	2.0	
Μέγιστη	5.0	2.0	

Πίνακας 53 Μεταβολή της βαθμολογίας του PGIC μεταξύ των επισκέψεων 2 και 4

	Επίσκεψη		p-value
	Επίσκεψη 2	4	
Από την έναρξη της μελέτης, η N	60	60	<0.001
συνολική μου κατάσταση είναι			
Μέση τιμή	2.4	1.0	
Διάμεσος	2.5	1.0	
Τυπική απόκλιση	0.9	0.1	
Ελάχιστη	1.00	1.00	
Q1	2.00	1.00	
Q3	3.00	1.00	
Μέγιστη	5.00	2.00	

**Γράφημα 5 PGIC ανά επίσκεψη για το σύνολο των ασθενών**



<b>Μέση Τιμή</b>	2.4	1.3	1.0
<b>Τυπική απόκλιση</b>	0.9	0.5	0.1

### **Μεταβολή της βαθμολογίας του PGIC σε σχέση με τη διάρκεια του πόνου**

Η μέση τιμή της συνολικής κατάστασης (PGIC) για τους ασθενείς με διάμεση διάρκεια του πόνου μικρότερη των 2,2 μηνών , βελτιώθηκε από 2,3 στην επίσκεψη 2<sup>η</sup> επίσκεψη σε 1,3 στην 3<sup>η</sup> και σε 1 στην 4<sup>η</sup> (Πίνακας 54-56,Γράφημα 6)

Ενώ για τους ασθενείς με διάρκεια πόνου μεγαλύτερη των 2,2 μηνών, η συνολική κατάσταση (PGIC) βελτιώθηκε από 2,4 στην 2<sup>η</sup> επίσκεψη σε 1,4 στην 3<sup>η</sup> και σε 1 στην 4<sup>η</sup> (Πίνακας 55-57,Γράφημα 7)

**Πίνακας 54 Μεταβολή PGIC μεταξύ των επισκέψεων 2 και 3 (Διάρκεια νευροπαθητικού πόνου < διάμεση διάρκεια του πόνου (2.2 μήνες))**

		Επίσκεψη	
		Επίσκεψη 2	Επίσκεψη 3
Από την έναρξη της μελέτης, η συνολική μου κατάσταση είναι	<b>N</b>	29	29
	<b>Μέση τιμή</b>	2.3	1.3
	<b>Διάμεσος</b>	2.0	1.0
	<b>Τυπική απόκλιση</b>	0.8	0.5
	<b>Ελάχιστη</b>	1.0	1.0
	<b>Q1</b>	2.0	1.0
	<b>Q3</b>	3.0	2.0
	<b>Μέγιστη</b>	4.0	2.0

**Πίνακας 55 Μεταβολή PGIC μεταξύ των επισκέψεων 2 και 3 (Διάρκεια νευροπαθητικού πόνου > Διάμεση διάρκεια του πόνου (2.2 μήνες))**

		Επίσκεψη	
		Επίσκεψη 2	Επίσκεψη 3
Από την έναρξη της μελέτης, η συνολική μου κατάσταση είναι	<b>N</b>	31	31
	<b>Μέση τιμή</b>	2.4	1.4
	<b>Διάμεσος</b>	3.0	1.0
	<b>Τυπική απόκλιση</b>	1.0	0.5
	<b>Ελάχιστη</b>	1.0	1.0
	<b>Q1</b>	2.0	1.0
	<b>Q3</b>	3.0	2.0
	<b>Μέγιστη</b>	5.0	2.0



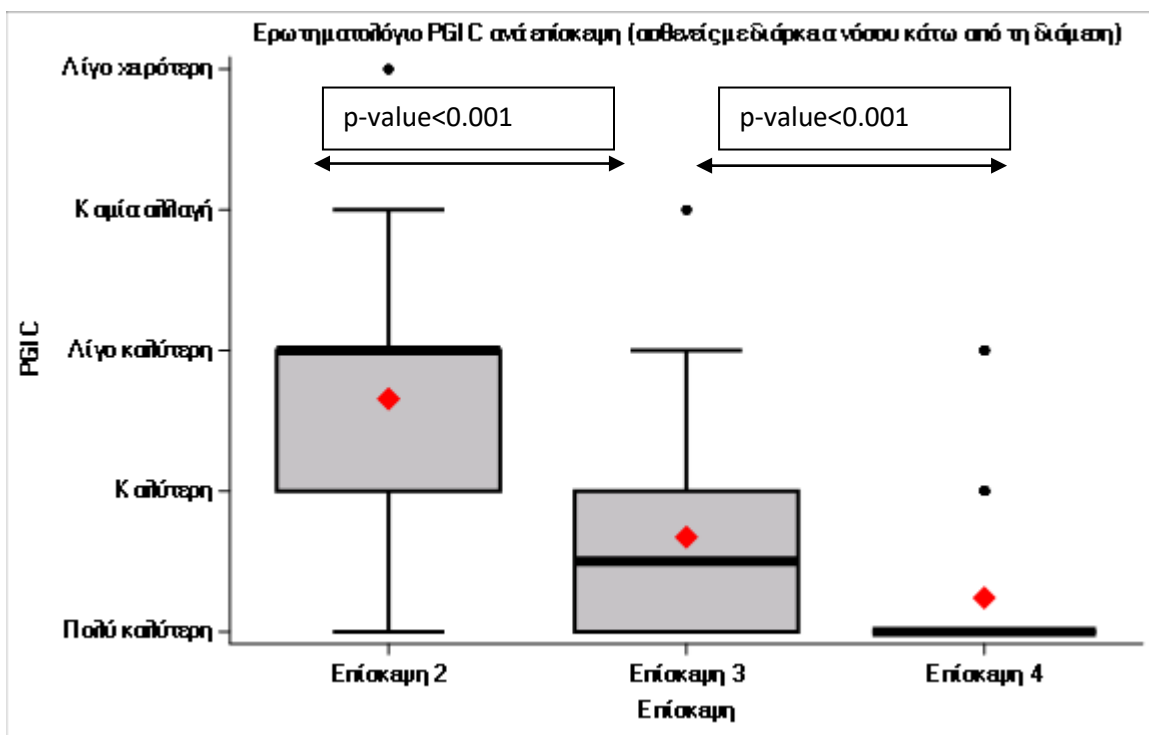
**Πίνακας 56 Μεταβολή PGIC μεταξύ των επισκέψεων 2 και 4 (Διάρκεια νευροπαθητικού πόνου < Κάτω από τη διάμεση διάρκεια νόσου (2.2 μήνες))**

		Επίσκεψη	
		Επίσκεψη 2	Επίσκεψη 4
Από την έναρξη της μελέτης, η συνολική μου κατάσταση είναι	N	29	29
	Μέση τιμή	2.3	1.0
	Διάμεσος	2.0	1.0
	Τυπική		
	απόκλιση	0.8	0.2
	Ελάχιστη	1.0	1.0
	Q1	2.0	1.0
	Q3	3.0	1.0
	Μέγιστη	4.0	2.0

**Πίνακας 57 Μεταβολή PGIC μεταξύ των επισκέψεων 2 και 4 (Διάρκεια νευροπαθητικού πόνου>Πάνω από τη διάμεση διάρκεια νόσου (2.2 μήνες))**

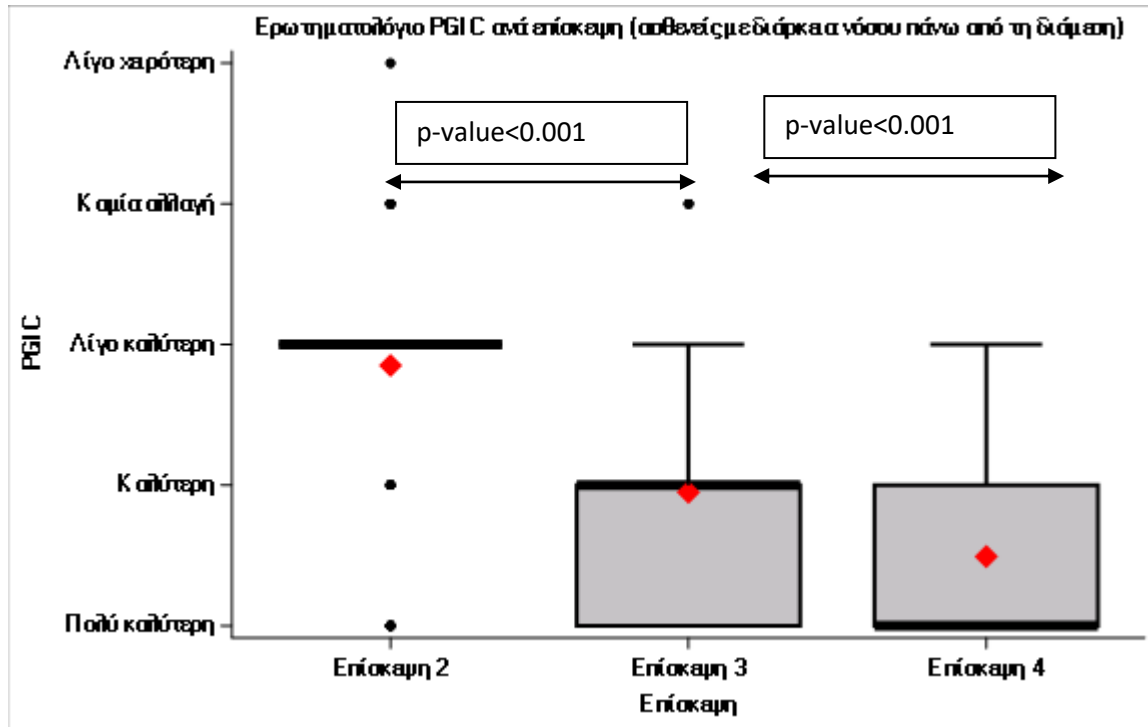
		Επίσκεψη	
		Επίσκεψη 2	Επίσκεψη 4
Από την έναρξη της μελέτης, η συνολική μου κατάσταση είναι	N	31	31
	Μέση τιμή	2.4	1.0
	Διάμεσος	3.0	1.0
	Τυπική		
	απόκλιση	1.0	0.0
	Ελάχιστη	1.0	1.0
	Q1	2.0	1.0
	Q3	3.0	1.0
	Μέγιστη	5.0	1.0

Γράφημα 6 PGIC ανά επίσκεψη για ασθενείς με διάρκεια νόσου κάτω από τη διάμεση διάρκεια του πόνου (2,2 μήνες)



Μέση Τιμή	2.3	1.3	1.0
Τυπική απόκλιση	0.8	0.5	0.2

**Γράφημα 7 PGIC ανά επίσκεψη για ασθενείς με διάρκεια νόσου πάνω από τη διάμεση διάρκεια του πόνου(2,2 μήνες)**



<b>Μέση Τιμή</b>	2.4	1.4	1.0
<b>Τυπική απόκλιση</b>	1.0	0.5	0.0

### **Μεταβολή της βαθμολογίας του PGIC σε σχέση με την αλλαγή θεραπείας**

Η μέση τιμή της συνολικής κατάστασης (PGIC) για τους ασθενείς χωρίς αλλαγή θεραπείας , βελτιώθηκε από 2,2 στην 2<sup>η</sup> επίσκεψη σε 1,4 στην 3<sup>η</sup> και σε 1 στην 4<sup>η</sup> επίσκεψη (Πίνακας 58-60,Γράφημα 8).

Ενώ η μέση τιμή της συνολικής κατάστασης (PGIC) για τους ασθενείς με αλλαγή της θεραπείας τους βελτιώθηκε από 2,5 στην επίσκεψη 2 σε 1,3 στην επίσκεψη 3 και σε 1 στην επίσκεψη 4 (Πίνακας 59-61,Γράφημα 9)

**Πίνακας 58 Μεταβολή της βαθμολογίας του PGIC μεταξύ των επισκέψεων 2 και 3 (χωρίς αλλαγή θεραπείας)**

		Επίσκεψη		p-value
		Επίσκεψη 2	Επίσκεψη 3	
Από την έναρξη της μελέτης, η συνολική μου κατάσταση είναι	N	30	30	<0.001
	Μέση τιμή	2.2	1.4	
	Διάμεσος	2.0	1.0	
	Τυπική απόκλιση	0.8	0.5	
	Ελάχιστη	1.0	1.0	
	Q1	2.0	1.0	
	Q3	3.0	2.0	
	Μέγιστη	3.0	2.0	

**Πίνακας 59 Μεταβολή της βαθμολογίας του PGIC μεταξύ των επισκέψεων 2 και 3 (με αλλαγή θεραπείας)**

		Επίσκεψη		p-value
		Επίσκεψη 2	Επίσκεψη 3	
Από την έναρξη της μελέτης, η συνολική μου κατάσταση είναι	N	30	30	<0.001
	Μέση τιμή	2.5	1.3	
	Διάμεσος	3.0	1.0	
	Τυπική απόκλιση	1.0	0.5	
	Ελάχιστη	1.0	1.0	
	Q1	2.0	1.0	
	Q3	3.0	2.0	
	Μέγιστη	5.0	2.0	

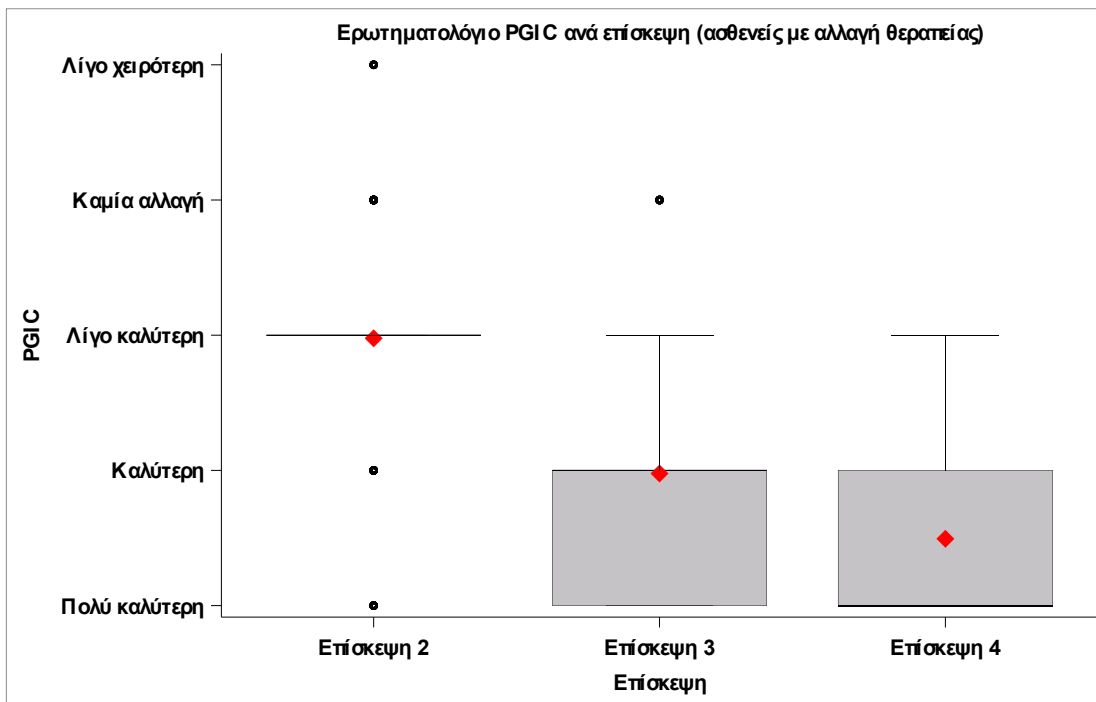
**Πίνακας 60** Μεταβολή της βαθμολογίας του PGIC μεταξύ των επισκέψεων 2 και 4 (χωρίς αλλαγή θεραπείας)

		Επίσκεψη		p-value
		Επίσκεψη 2	Επίσκεψη 4	
Από την έναρξη της μελέτης, η συνολική μου κατάσταση είναι	N	30	30	<0.001
	Μέση τιμή	2.2	1.0	
	Διάμεσος	2.0	1.0	
	Τυπική απόκλιση	0.8	0.0	
	Ελάχιστη	1.0	1.0	
	Q1	2.0	1.0	
	Q3	3.0	1.0	
	Μέγιστη	3.0	1.0	

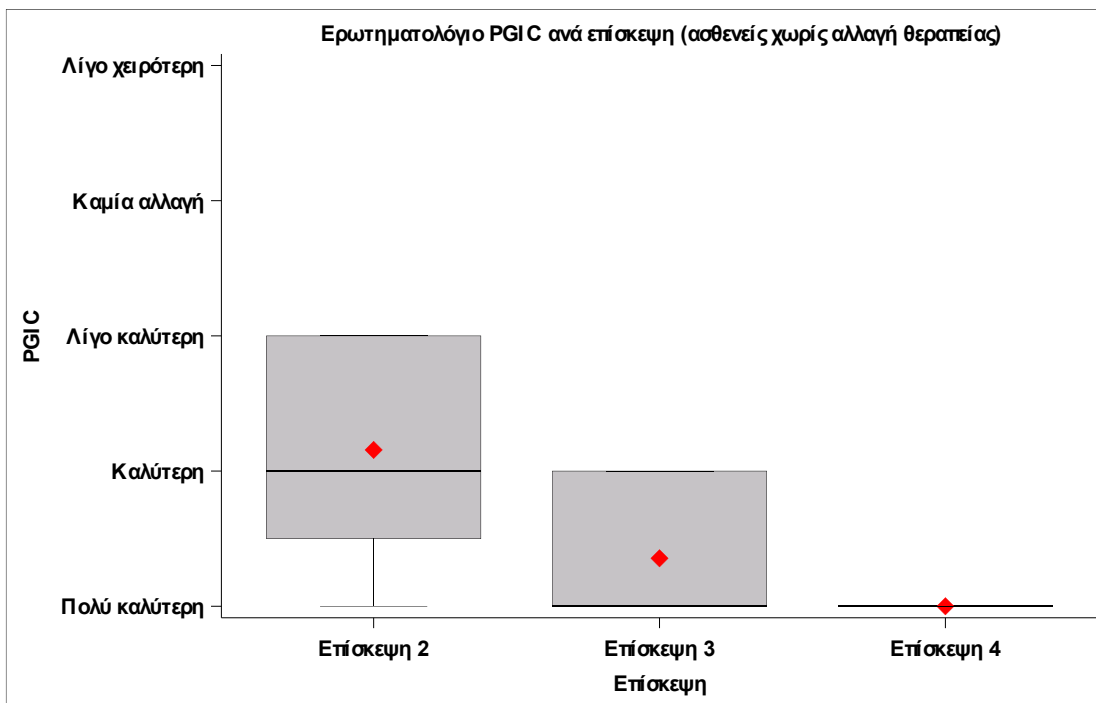
**Πίνακας 61** Μεταβολή της βαθμολογίας του PGIC μεταξύ των επισκέψεων 2 και 4 (με αλλαγή θεραπείας)

		Επίσκεψη		p-value
		Επίσκεψη 2	Επίσκεψη 4	
Από την έναρξη της μελέτης, η συνολική μου κατάσταση είναι	N	30	30	<0.001
	Μέση τιμή	2.5	1.0	
	Διάμεσος	3.0	1.0	
	Τυπική απόκλιση	1.0	0.2	
	Ελάχιστη	1.0	1.0	
	Q1	2.0	1.0	
	Q3	3.0	1.0	
	Μέγιστη	5.0	2.0	

**Γράφημα 8 PGIC ανά επίσκεψη για ασθενείς με αλλαγή θεραπείας**



**Γράφημα 9 PGIC ανά επίσκεψη για ασθενείς χωρίς αλλαγή θεραπείας**



## Αυτό-αξιολόγηση της θεραπείας

Σημαντικά είναι τα αποτελέσματα, τα οποία προέκυψαν από την αυτό- αξιολόγηση της θεραπείας, στο σύνολο των ασθενών.

Στην αυτό-αξιολόγηση της θεραπείας το 25% των ασθενών στην 2<sup>η</sup> επίσκεψη και το 85% των ασθενών στην 3<sup>η</sup> δήλωσε ότι ο πόνος τους είναι πολύ καλύτερος.

Παράλληλα, ενώ στην δεύτερη επίσκεψη το 13,3% των ασθενών δήλωνε πολύ περισσότερο δραστήριοι, στην 3<sup>η</sup> επίσκεψη την ίδια απάντηση έδωσε το 63,3% των ασθενών.

Όσον αφορά την βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών μετά την θεραπεία, ενώ το 8,3% δήλωσε ότι «Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι πολύ καλύτερη» στην 2<sup>η</sup> επίσκεψη, το ποσοστό ανήλθε στο 58,3% στην 3<sup>η</sup> επίσκεψη και στο 95% στην 4<sup>η</sup>.

Επιπρόσθετα, μετά την 4<sup>η</sup> επίσκεψη, το 81,7% των ασθενών δήλωσε ότι θα υποβαλλόταν ξανά στην ίδια θεραπεία και το 76,7% ότι προτιμούσε πολύ περισσότερο αυτή τη θεραπεία από τις προηγούμενες θεραπείες του. (Πίνακας 62)

Πίνακας 62 Αυτό-αξιολόγηση της θεραπείας ανά επίσκεψη

	Επίσκεψη 2		Επίσκεψη 3		Επίσκεψη 4	
	N	%	N	%	N	%
<b>Σύνολο</b>	60	100.0	60	100.0	60	100.0
<b>Πώς αξιολογείτε το επίπεδο του πόνου σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι κάπως καλύτερος	42	70.0	9	15.0	.	.
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι ούτε καλύτερος ούτε χειρότερος	3	5.0	.	.	.	.
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι πολύ καλύτερος	15	25.0	51	85.0	60	100.0
<b>Πώς αξιολογείτε το επίπεδο της δραστηριότητάς σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι κάπως περισσότερο δραστήριος/α	32	53.3	22	36.7	4	6.7
Αισθάνομαι πολύ περισσότερο δραστήριος/α	8	13.3	38	63.3	56	93.3
Αισθάνομαι ούτε περισσότερο ούτε λιγότερο δραστήριος/α	20	33.3	.	.	.	.
<b>Πώς άλλαξε η ποιότητα της ζωής σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι κάπως καλύτερη	27	45.0	24	40.0	3	5.0
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι ούτε καλύτερη ούτε χειρότερη	28	46.7	1	1.7	.	.
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι πολύ καλύτερη	5	8.3	35	58.3	57	95.0
<b>Θα υποβαλλόσαστε σε αυτή τη θεραπεία ξανά;</b>						
Αβέβαιος/η	22	36.7	1	1.7	.	.
Μάλλον ναι	32	53.3	32	53.3	11	18.3
Σίγουρα ναι	6	10.0	27	45.0	49	81.7
<b>Πώς συγκρίνετε τη θεραπεία που λάβατε σε αυτή τη μελέτη με προηγούμενα φάρμακα ή προηγούμενες θεραπείες για τον πόνο σας;</b>						
Καμία προτίμηση	25	41.7	4	6.7	1	1.7
Προτιμώ κάπως περισσότερο αυτή τη θεραπεία από τις προηγούμενες θεραπείες μου	28	46.7	35	58.3	13	21.7
Προτιμώ πολύ περισσότερο αυτή τη θεραπεία από τις προηγούμενες θεραπείες μου	7	11.7	21	35.0	46	76.7



## Αυτό-αξιολόγηση σε σχέση με τη διάρκεια του πόνου

Εξίσου σημαντικά είναι τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την αυτό-αξιολόγηση σε σχέση με τη διάρκεια του πόνου. (Πίνακας 63-64)

Συγκεκριμένα, το 24,1% των ασθενών με διάρκεια πόνου μικρότερη των 2,2 μηνών (διάμεση διάρκεια του πόνου) στη 2<sup>η</sup> επίσκεψη και το 86,2% στη 3<sup>η</sup> δήλωσε ότι ο πόνος τους είναι πολύ καλύτερος, ενώ την ίδια απάντηση έδωσε το 25,8% των ασθενών με διάρκεια πόνου μεγαλύτερη των 2,2 μηνών στη 2<sup>η</sup> επίσκεψη και το 83,9% στη 3<sup>η</sup>.

Παράλληλα, ενώ στη 2<sup>η</sup> επίσκεψη το 10,3% και στη 3<sup>η</sup> το 86,2% των ασθενών με διάρκεια πόνου μικρότερη των 2,2 μηνών δήλωσε πολύ περισσότερο δραστήριοι, στους ασθενείς με διάρκεια του πόνου μεγαλύτερη των 2,2 μηνών τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 16,1% στη 2<sup>η</sup> και 64,5% στη 3<sup>η</sup>.

Όσον αφορά τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών μετά τη θεραπεία, στη 2<sup>η</sup> επίσκεψη το 10,3%, στην 3<sup>η</sup> το 55,2% και στη 4<sup>η</sup> το 89,7% των ασθενών με διάρκεια πόνου μικρότερη των 2,2 μηνών δήλωσε ότι «αισθάνομαι ότι η ποιότητα της ζωής μου είναι πολύ καλύτερη». Αντίστοιχα, στους ασθενείς με διάρκεια του πόνου μεγαλύτερης των 2,2 μηνών, την ίδια απάντηση έδωσε το 6,5% στην 2<sup>η</sup> επίσκεψη, το 61,3% στη 3<sup>η</sup> και το 100% στη 4<sup>η</sup>.

Επιπρόσθετα, μετά την 4<sup>η</sup> θεραπεία το 75,9% των ασθενών με διάρκεια πόνου μικρότερη των 2,2 μηνών και το 87,1% με διάρκεια πόνου μεγαλύτερη των 2,2 μηνών δήλωσαν ότι θα υποβάλλονταν ξανά στην ίδια θεραπεία.

Ενώ το 69% των ασθενών με διάρκεια πόνου μικρότερης των 2,2 μηνών και το 83,9% των ασθενών με διάρκεια πόνου μεγαλύτερης των 2,2 μηνών δήλωσαν ότι προτίμησαν αυτή τη θεραπεία πολύ περισσότερο σε σχέση με προηγούμενες θεραπείες.

Πίνακας 63 Αυτό-αξιολόγηση της θεραπείας ανά επίσκεψη (Διάρκεια πόνου κάτω από 2,2 μήνες-διάμεση διάρκεια πόνου)

	Επίσκεψη					
	Επίσκεψη 2		Επίσκεψη 3		Επίσκεψη 4	
	N	%	N	%	N	%
<b>Σύνολο</b>	29	100.0	29	100.0	29	100.0
<b>Πώς αξιολογείτε το επίπεδο του πόνου σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι κάπως καλύτερος	21	72.4	4	13.8	.	.
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι ούτε καλύτερος ούτε χειρότερος	1	3.4	.	.	.	.
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι πολύ καλύτερος	7	24.1	25	86.2	29	100.0
<b>Πώς αξιολογείτε το επίπεδο της δραστηριότητάς σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι κάπως περισσότερο δραστήριος/α	17	58.6	11	37.9	4	13.8
Αισθάνομαι πολύ περισσότερο δραστήριος/α	3	10.3	18	62.1	25	86.2
Αισθάνομαι ούτε περισσότερο ούτε λιγότερο δραστήριος/α	9	31.0	.	.	.	.
<b>Πώς άλλαξε η ποιότητα της ζωής σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι κάπως καλύτερη	13	44.8	13	44.8	3	10.3
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι ούτε καλύτερη ούτε χειρότερη	13	44.8	.	.	.	.
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι πολύ καλύτερη	3	10.3	16	55.2	26	89.7
<b>Θα υποβαλλόσαστε σε αυτή τη θεραπεία ξανά;</b>						
Αβέβαιος/η	11	37.9	.	.	.	.
Μάλλον ναι	14	48.3	17	58.6	7	24.1
Σίγουρα ναι	4	13.8	12	41.4	22	75.9
<b>Πώς συγκρίνετε τη θεραπεία που λάβατε σε αυτή τη μελέτη με προηγούμενα φάρμακα ή προηγούμενες θεραπείες για τον πόνο σας;</b>						
Καμία προτίμηση	11	37.9	2	6.9	1	3.4
Προτιμώ κάπως περισσότερο αυτή τη θεραπεία από τις προηγούμενες θεραπείες μου	15	51.7	19	65.5	8	27.6
Προτιμώ πολύ περισσότερο αυτή τη θεραπεία από τις προηγούμενες θεραπείες μου	3	10.3	8	27.6	20	69.0

Πίνακας 64 Αυτό-αξιολόγηση της θεραπείας ανά επίσκεψη (Διάρκεια πόνου πάνω από 2,2 μήνες)

	Επίσκεψη 2		Επίσκεψη 3		Επίσκεψη 4	
	N	%	N	%	N	%
<b>Σύνολο</b>	31	100.0	31	100.0	31	100.0
<b>Πώς αξιολογείτε το επίπεδο του πόνου σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι κάπως καλύτερος	21	67.7	5	16.1	.	.
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι ούτε καλύτερος ούτε χειρότερος	2	6.5	.	.	.	.
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι πολύ καλύτερος	8	25.8	26	83.9	31	100.0
<b>Πώς αξιολογείτε το επίπεδο της δραστηριότητάς σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι κάπως περισσότερο δραστήριος/α	15	48.4	11	35.5	.	.
Αισθάνομαι πολύ περισσότερο δραστήριος/α	5	16.1	20	64.5	31	100.0
Αισθάνομαι ούτε περισσότερο ούτε λιγότερο δραστήριος/α	11	35.5	.	.	.	.
<b>Πώς άλλαξε η ποιότητα της ζωής σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι κάπως καλύτερη	14	45.2	11	35.5	.	.
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι ούτε καλύτερη ούτε χειρότερη	15	48.4	1	3.2	.	.
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι πολύ καλύτερη	2	6.5	19	61.3	31	100.0
<b>Θα υποβαλλόσαστε σε αυτή τη θεραπεία ξανά;</b>						
Αβέβαιος/η	11	35.5	1	3.2	.	.
Μάλλον ναι	18	58.1	15	48.4	4	12.9
Σίγουρα ναι	2	6.5	15	48.4	27	87.1
<b>Πώς συγκρίνετε τη θεραπεία που λάβατε σε αυτή τη μελέτη με προηγούμενα φάρμακα ή προηγούμενες θεραπείες για τον πόνο σας;</b>						
Καμία προτίμηση	14	45.2	2	6.5	.	.
Προτιμώ κάπως περισσότερο αυτή τη θεραπεία από τις προηγούμενες θεραπείες μου	13	41.9	16	51.6	5	16.1
Προτιμώ πολύ περισσότερο αυτή τη θεραπεία από τις προηγούμενες θεραπείες μου	4	12.9	13	41.9	26	83.9

## Αυτό-αξιολόγηση σε σχέση με την αλλαγή θεραπείας

Αρκετά ενδιαφέροντα είναι όμως και τα αποτελέσματα σε σχέση με την αλλαγή της θεραπείας. (Πίνακας 65-66)

Συγκεκριμένα το 20% στη 2<sup>η</sup> επίσκεψη και το 83,3% στη 3<sup>η</sup> των ασθενών χωρίς αλλαγή στη θεραπεία τους δήλωσε ότι ο πόνος τους είναι πολύ καλύτερος. Την ίδια απάντηση έδωσε το 30% στη 2<sup>η</sup> επίσκεψη και το 86,7% στη 3<sup>η</sup> των ασθενών με αλλαγή στη θεραπεία τους.

Παράλληλα, ενώ στη 2<sup>η</sup> επίσκεψη το 10,0% και στη 3<sup>η</sup> το 66,7% των ασθενών χωρίς αλλαγή στη θεραπεία τους δήλωνε πολύ περισσότερο δραστήριοι, στους ασθενείς με αλλαγή της θεραπείας τους τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 16,7% στη 2<sup>η</sup> επίσκεψη και 60% στη 3<sup>η</sup>.

Όσον αφορά τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών μετά τη θεραπεία τους, στη 2<sup>η</sup> επίσκεψη το 3,3%, στη 3<sup>η</sup> το 60% και στη 4<sup>η</sup> επίσκεψη το 96,7% των ασθενών χωρίς αλλαγή στη θεραπεία δήλωσε ότι «αισθάνομαι ότι η ποιότητα της ζωής μου είναι πολύ καλύτερη». Αντίστοιχα για τους ασθενείς με αλλαγή στη θεραπεία τους, την ίδια απάντηση έδωσε το 13,3% στη 2<sup>η</sup> επίσκεψη, το 56,7% στη 3<sup>η</sup> και το 39,3% στη 4<sup>η</sup> επίσκεψη.

Επιπρόσθετα, μετά την 4<sup>η</sup> επίσκεψη το 86,7% των ασθενών χωρίς αλλαγή στη θεραπεία του και το 76,7% των ασθενών με τροποποίηση της θεραπείας δήλωσαν ότι θα υποβάλλονταν ξανά σε αυτή τη θεραπεία.

Ενώ το 83,3% των ασθενών χωρίς αλλαγή στη θεραπεία του και το 70% των ασθενών με αλλαγή δήλωσαν ότι προτίμησαν πολύ περισσότερο αυτή τη θεραπεία σε σχέση με προηγούμενες θεραπείες.

Πίνακας 65 Αυτό-αξιολόγηση ανά επίσκεψη (χωρίς αλλαγή θεραπείας)

	Επίσκεψη 2		Επίσκεψη 3		Επίσκεψη 4	
	N	%	N	%	N	%
<b>Σύνολο</b>	30	100.0	30	100.0	30	100.0
<b>Πώς αξιολογείτε το επίπεδο του πόνου σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι κάπως καλύτερος	23	76.7	5	16.7	.	.
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι ούτε καλύτερος ούτε χειρότερος	1	3.3	.	.	.	.
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι πολύ καλύτερος	6	20.0	25	83.3	30	100.0
<b>Πώς αξιολογείτε το επίπεδο της δραστηριότητάς σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι κάπως περισσότερο δραστήριος/α	21	70.0	10	33.3	1	3.3
Αισθάνομαι πολύ περισσότερο δραστήριος/α	3	10.0	20	66.7	29	96.7
Αισθάνομαι ούτε περισσότερο ούτε λιγότερο δραστήριος/α	6	20.0	.	.	.	.
<b>Πώς άλλαξε η ποιότητα της ζωής σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι κάπως καλύτερη	18	60.0	11	36.7	1	3.3
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι ούτε καλύτερη ούτε χειρότερη	11	36.7	1	3.3	.	.
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι πολύ καλύτερη	1	3.3	18	60.0	29	96.7
<b>Θα υποβαλλόσαστε σε αυτή τη θεραπεία ξανά;</b>						
Αβέβαιος/η	10	33.3	.	.	.	.
Μάλλον ναι	18	60.0	19	63.3	4	13.3
Σίγουρα ναι	2	6.7	11	36.7	26	86.7
<b>Πώς συγκρίνετε τη θεραπεία που λάβατε σε αυτή τη μελέτη με προηγούμενα φάρμακα ή προηγούμενες θεραπείες για τον πόνο σας;</b>						
Καμία προτίμηση	11	36.7	.	.	.	.
Προτιμώ κάπως περισσότερο αυτή τη θεραπεία από τις προηγούμενες θεραπείες μου	17	56.7	20	66.7	5	16.7
Προτιμώ πολύ περισσότερο αυτή τη θεραπεία από τις προηγούμενες θεραπείες μου	2	6.7	10	33.3	25	83.3

Πίνακας 66 Αυτό-αξιολόγηση ανά επίσκεψη (με αλλαγή θεραπείας)

	Επίσκεψη 2		Επίσκεψη 3		Επίσκεψη 4	
	N	%	N	%	N	%
<b>Σύνολο</b>	30	100.0	30	100.0	30	100.0
<b>Πώς αξιολογείτε το επίπεδο του πόνου σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι κάπως καλύτερος	19	63.3	4	13.3	.	.
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι ούτε καλύτερος ούτε χειρότερος	2	6.7	.	.	.	.
Αισθάνομαι ότι ο πόνος μου είναι πολύ καλύτερος	9	30.0	26	86.7	30	100.0
<b>Πώς αξιολογείτε το επίπεδο της δραστηριότητάς σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι κάπως περισσότερο δραστήριος/α	11	36.7	12	40.0	3	10.0
Αισθάνομαι πολύ περισσότερο δραστήριος/α	5	16.7	18	60.0	27	90.0
Αισθάνομαι ούτε περισσότερο ούτε λιγότερο δραστήριος/α	14	46.7	.	.	.	.
<b>Πώς άλλαξε η ποιότητα της ζωής σας μετά τη θεραπεία σε αυτή τη μελέτη;</b>						
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι κάπως καλύτερη	9	30.0	13	43.3	2	6.7
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι ούτε καλύτερη ούτε χειρότερη	17	56.7	.	.	.	.
Αισθάνομαι ότι η ποιότητα ζωής μου είναι πολύ καλύτερη	4	13.3	17	56.7	28	93.3
<b>Θα υποβαλλόσαστε σε αυτή τη θεραπεία ξανά;</b>						
Αβέβαιος/η	12	40.0	1	3.3	.	.
Μάλλον ναι	14	46.7	13	43.3	7	23.3
Σίγουρα ναι	4	13.3	16	53.3	23	76.7
<b>Πώς συγκρίνετε τη θεραπεία που λάβατε σε αυτή τη μελέτη με προηγούμενα φάρμακα ή προηγούμενες θεραπείες για τον πόνο σας;</b>						
Καμία προτίμηση	14	46.7	4	13.3	1	3.3
Προτιμώ κάπως περισσότερο αυτή τη θεραπεία από τις προηγούμενες θεραπείες μου	11	36.7	15	50.0	8	26.7
Προτιμώ πολύ περισσότερο αυτή τη θεραπεία από τις προηγούμενες θεραπείες μου	5	16.7	11	36.7	21	70.0

## 1. Συζήτηση

Στην αντιμετώπιση του πόνου, η καθιέρωση ρεαλιστικών στόχων είναι ένα σημαντικό πρώτο βήμα στη θεραπεία του. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών δεν επιτυγχάνει πλήρη ανακούφιση του πόνου, αλλά αναμένει ο πόνος να είναι ανεκτός. Γενικότερα, 30% μείωση του πόνου, σε μία 11 σημείων αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης του, θεωρείται να είναι κλινικά σημαντικό και συνιστά " Μέτρια ανακούφιση " ή " πολύ βελτιωμένη ". Επίσης, είναι σημαντικό να αναγνωρίζουμε και να αντιμετωπίζουμε συνιστώσες, όπως το άγχος και η κατάθλιψη, καθώς και τη βελτίωση του ύπνου και την ενίσχυση της συνολικής ποιότητας ζωής.

Έχει φανεί από διεθνείς μελέτες ότι οι ασθενείς με ΝΠ μπορούν να ανταποκριθούν καλά σε μια συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή ή κατηγορία φαρμάκων<sup>58</sup>.

Ο ΝΠ είναι κοινός αλλά συχνά δύσκολος να αντιμετωπιστεί, όταν υπάρχουν και συννοσηρότητες. Είναι απαραίτητο να τίθενται ρεαλιστικές προσδοκίες θεραπείας μαζί με τον ασθενή και να προσεγγίζεται από μια διεπιστημονική ομάδα. Στους αλγόριθμους αντιμετώπισης του ΝΠ, η θεραπεία αρχίζει συνήθως με φαρμακευτική αγωγή που συνιστάται σε τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, γκαμπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη, ντουλοξετίνη, βενλαφαξίνη ή τοπική λιδοκαΐνη ως πρώτη γραμμή θεραπείας και οπιοειδή, για θεραπεία δεύτερης γραμμής<sup>59,60</sup>.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αντικατροπίζεται στην βελτίωση της ποιότητας της ζωής, του ύπνου και της διάθεσης. Η εύρεση νέων θεραπειών απαιτεί μελέτες συνδυαστικές και εστίαση σε στρατηγικές θεραπείες με συγκεκριμένο μηχανισμό δράσης των φαρμάκων<sup>58</sup>.

Στην παρούσα μελέτη η χορήγηση NEVRALIP 600 retard ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες που προβλέπονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες φαίνεται να μειώνει τα επίπεδα του πόνου σε διάστημα ενός μήνα έως και 30% στο 23,3% των ασθενών και έως 50% στο 83,3% των ασθενών. Παράλληλα στους 6 μήνες μετά την έναρξη της χορήγησης το 98,3% των

ασθενών δήλωνε πολύ καλύτερη συνολική κατάσταση όπως αυτή αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο PGIC. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σε συμφωνία με αυτά των Agathos E et al, όπου σε μελέτη τους το 2018, σε 72 ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια, η προσθήκη NEVRALIP 600 retard από το στόμα σε συνδυασμό με την προηγηθείσα αγωγή τους για διάστημα 40 ημερών, μείωσε σημαντικά τις χρησιμοποιούμενες κλίμακες του ΝΠ ( Neuropathy Symptom Score από 7.9 σε 5.3, Subjective Peripheral Neuropathy Screen Questionnaire από 8.8 σε 4.4 και DN4 από 5.7 σε 2.8). Επίσης, το 50% των ασθενών αξιολόγησαν την κατάστασή τους ως πολύ καλύτερη<sup>26</sup>.

Αντίστοιχα αποτελέσματα προκύπτουν από μια μετα-ανάλυση των Mijnhout GS et al το 2011 όπου σε σύνολο 653 ασθενών η χορήγηση α-λιποϊκού οξέος μείωσε σημαντικά την συμπτωματολογία του ΝΠ κυρίως όταν αυτή χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 600mg/ημέρα για διάστημα 3 εβδομάδων. Η ενδοφλέβια χορήγηση σχετίστηκε με τοπική αντίδραση στο σημείο της έγχυσης ενώ άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία, έμετος, εξάνθημα δεν εμφανίστηκαν σε δόσεις <600 mg/ημέρα. Αντίστοιχα στην παρούσα μελέτη που χορηγήθηκαν από το στόμα 600mg/ ημέρα α-λιποϊκό οξύ δεν εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>61</sup>.

Σε μια πρόσφατη μελέτη παρατήρησης 101 ασθενών που έλαβαν πρεγκαμπαλίνη ή καρβαμαζεπίνη ή α-λιποϊκό οξύ για διάστημα 21 μηνών για την αντιμετώπιση του ΝΠ, παρόλο που η ομάδα της πρεγκαμπαλίνης παρουσίασε την ταχύτερη βελτίωση, και η ομάδα που έλαβε α-λιποϊκό οξύ εμφάνισε βελτίωση στην καυσαλγία<sup>62</sup>.

Αντιθέτως, σε μια πολυκεντρική μελέτη 460 ασθενών που έλαβαν 600mg/ημέρα α-λιποϊκό οξύ για 4 χρόνια, δεν φάνηκε βελτίωση του νευροπαθητικού πόνου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και συγκριτικά εμφάνισαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Στην ίδια μελέτη όμως διαπιστώθηκε μια επιβράδυνση της εξέλιξης της νευροπάθειας, με μόνο το 29% των ασθενών να εμφανίζουν επιδείνωση του ΝΠ στην πάροδο του χρόνου σε σχέση με το 38% των ασθενών της ομάδας ελέγχου.

Ως αναποτελεσματικό κρίθηκε το α-λιποϊκό οξύ στην αντιμετώπιση του ΝΠ που εμφανίζεται στα περιστατικά στοματοδυνίας (σύνδρομο καυσαλγίας στόματος)



όταν συγκρίθηκε με την κλοναζεπάμη και την πρεγκαμπαλίνη με μείωση της κλίμακας VAS μόνο κατά 20%<sup>63</sup>.

Το NEVRALIP εκτός του άλφα λιποϊκού οξέως, συνδυάζει 3 ιχνοστοιχεία (σελήνιο, ψευδάργυρος και πικολινικό χρώμιο) και 5 βιταμίνες (B1, B5, B6, βιοτίνη, και βιταμίνη E) για τα οποία υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την συμβολή τους στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου.

Όσον αφορά το σελήνιο, υπάρχουν επιβεβαιωμένα στοιχεία που υποστηρίζουν την χορήγηση του, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιοξειδωτικά σε χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες, διότι έχει αποδειχθεί ότι η φλεγμονή μειώνει τα επίπεδα σεληνίου στο οργανισμό<sup>64</sup>.

Σύμφωνα με τους Barros-Neto et al, οι ασθενείς με μυοπεριτονιακό σύνδρομο, εμφάνισαν χαμηλότερα από τα φυσιολογικά επίπεδα σεληνίου και ψευδαργύρου καθώς και μειωμένη πρόσληψη αυτών<sup>65</sup>.

Η ανεπάρκεια ψευδαργύρου, μπορεί να παίζει ρόλο σε ορισμένους ασθενείς με BMS (Burning Mouth Syndrome). Σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία αποκατάστασης των επιπέδων ψευδαργύρου έχει ως αποτέλεσμα την ανακούφιση των συμπτωμάτων, σύμφωνα με τους Song Cho et al<sup>66</sup>.

Η αναπλήρωση των επιπέδων ψευδαργύρου σε 74 ασθενείς μείωσε τον αναφερόμενο πόνο από 8.1 σε 4.1 στην 11 σημείων αριθμητική κλίμακα πόνου (0-10), σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν συμπλήρωμα ψευδαργύρου, όπου η μείωση του πόνου ήταν 6.7 από 7.7 μετά από 6 μήνες θεραπεία.

Σε μελέτη του Vetter et al, υπάρχει ευεργετική δράση του συμπλέγματος βιταμινών B σε επώδυνα σύνδρομα σπονδυλικής στήλης. Επίσης αναφέρει τη μείωση της χορήγησης NSAIDS, όταν αυτά συνδυάστηκαν με σύμπλεγμα βιταμινών B<sup>67</sup>.

Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η μελέτη των Amani et al, καθώς φάνηκε ότι ο συνδυασμός συμπλέγματος βιταμινών B και σελεκοξίμπης έχει καλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γονάτων<sup>68</sup>.

Σε μελέτη των Mauro et al, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του πόνου σε ασθενείς με οσφυαλγία (από 75.53±8.9 σε 9.53±16.5) στην ομάδα που χορηγήθηκε βιταμίνη B12 ενώ η ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο είχε σημαντικά μικρότερη μείωση του πόνου (36.83±27.4 από 70.63±7.9)<sup>69</sup>.

Σύμφωνα με τους Reyes-Garcia et al, τα αποτελέσματα μελέτης σχετικά με την δράση του συμπλέγματος βιταμινών Β στον νευροπαθητικό πόνο σε πειραματόζωα, συναινούν υπέρ της αντι-αλλοδυνικής της δράσης καθώς και της μείωσης των συμπτωμάτων της επώδυνης περιφερικής νευροπάθειας<sup>70</sup>.

Η χορήγηση NEVRALIP στους ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη μας παρουσιάζεται με ευνοϊκό προφίλ σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια και αξιολογήθηκε από τους ίδιους ως θετική με βελτίωση της φυσικής τους κατάστασης. Η μελέτη παρουσιάζει υψηλότερα ποσοστά αποτελεσματικότητας στον πρώτο μήνα χορήγησης και στον έκτο σε σχέση με την υπάρχουσα βιβλιογραφία γεγονός που πιθανά οφείλεται στο ότι το δείγμα των ασθενών δεν περιορίζεται στην διαβητική νευροπάθεια όπως είναι στην πλειοψηφία της βιβλιογραφίας αλλά συμπεριλαμβάνει εκτεταμένο εύρος των επώδυνων συνδρόμων του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου.

## **2. Συμπεράσματα Μελέτης**

Στην προοπτική, μη παρεμβατική μελέτη κοόρτης, 60 ασθενείς παρακολούθηθηκαν για διάρκεια 6 μηνών, με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με NEVRALIP, σε όλο το φάσμα των διαγνώσεων του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου σύμφωνα με την εγκεκριμένη άδεια κυκλοφορίας στην Ελλάδα, συλλέγοντας πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του NEVRALIP στην καθιερωμένη κλινική πρακτική.

Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες, μέσης ηλικίας 61.5 ετών με επίπεδο εκπαίδευσης γυμνασίου-λυκείου ή υψηλότερο, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό δεν κάπνιζε ποτέ. Η διάμεση διάρκεια πόνου κατά την ένταξη στη μελέτη

ήταν 2.2 μήνες. Σχεδόν όλοι οι συμμετέχοντες ανέφεραν συμπτώματα αυθόρμητου πόνου, επεισόδια πόνου και μη φυσιολογικές αισθήσεις. Περιφερικό Ν.Π. παρουσίαζε το 95% των ασθενών ενώ το 3.3% παρουσίαζαν ειδικά σύνδρομα Ν.Π. Στον πρώτο μήνα θεραπείας, 50 (83.3%) ασθενείς παρέμειναν σε μονοθεραπεία, ενώ σε 9 ασθενείς πραγματοποιήθηκαν αλλαγές στην θεραπεία τους. Συγκεκριμένα, οι συμμετέχοντες παρέμειναν σε θεραπεία με NEVRALIP (είτε ως μονοθεραπεία είναι ως συνδυασμό με άλλες θεραπείες) καθ' όλη την διάρκεια των 6 μηνών της μελέτης ενώ 30 (50%) ασθενείς παρέμειναν σε μονοθεραπεία σε όλο το διάστημα των 6 μηνών. Η διάμεση διάρκεια μονοθεραπείας για τους ασθενείς που έλαβαν κατά διαστήματα και άλλα φάρμακα για το Ν.Π. ήταν 3.8 μήνες. Το 60% των ασθενών που έλαβαν Nevralip 600mg είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυαστική θεραπεία, είχαν μείωση του πόνου έως 40% (NPRS βαθμολογία) ένα μήνα μετά τη θεραπεία. Ενώ 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (τέλος μελέτης), το 58,3% των ασθενών είχαν ελάττωση του πόνου τους έως και 90% (NPRS βαθμολογία).

Κατά την αξιολόγηση της γενικής κατάστασης του ασθενούς, η οποία πραγματοποιήθηκε με το ερωτηματολόγιο PGIC (Personal Global Impression of Change), στο τέλος της μελέτης, το 98,3% των ασθενών δήλωνε πολύ καλύτερη συνολική κατάσταση συγκριτικά με την έναρξη της μελέτης.

Σύμφωνα με την αυτό-αξιολόγηση της Θεραπείας 3 μήνες μετά τη λήψη Nevralip 600 retard

- Το 85% των ασθενών αναφέρει ότι αισθάνεται πως ο πόνος του είναι πολύ καλύτερος
- Το 63% των ασθενών αισθάνονται πολύ περισσότερο δραστήριοι
- Το 58,3% των ασθενών αναφέρει ότι η ποιότητα της ζωής τους είναι πολύ καλύτερη.

Ένα πρόσθετο εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν ότι ουδεμία επίδραση έχει η διάμεση διάρκεια του πόνου στην μεταβολή της NPRS των ασθενών υπό θεραπεία με Nevralip, είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυαστική θεραπεία.

## Ξενόγλωσση και Ελληνική Βιβλιογραφία

1. Woolf, C. J. What is this thing called pain? *Journal of Clinical Investigation* (2010) doi:10.1172/JCI45178.
2. Colloca, L. *et al.* Neuropathic pain. *Nat. Rev. Dis. Prim.* (2017) doi:10.1038/nrdp.2017.2.
3. Bridges, D., Thompson, S. W. N. & Rice, A. S. C. Mechanisms of neuropathic pain. *Br. J. Anaesth.* (2001) doi:10.1093/bja/87.1.12.
4. Loeser, J. D. & Treede, R. D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* (2008) doi:10.1016/j.pain.2008.04.025.
5. St. John Smith, E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *Journal of Neurology* (2018) doi:10.1007/s00415-017-8641-6.
6. Dubin, A. E. & Patapoutian, A. Nociceptors: The sensors of the pain pathway. *Journal of Clinical Investigation* (2010) doi:10.1172/JCI42843.
7. Varrassi, G. *et al.* Pharmacological treatment of chronic pain - the need for CHANGE. *Curr. Med. Res. Opin.* **26**, 1231–1245 (2010).
8. Raffaelli, W. & Arnaudo, E. Pain as a disease: an overview. *J. Pain Res.* **10**, 2003–2008 (2017).
9. Treede, R. D. *et al.* A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* (2015) doi:10.1097/j.pain.000000000000160.
10. J.Pergolizzi *et al.* The development of chronic pain: Physiological CHANGE necessitates a multidisciplinary approach to treatment. *Current Medical*

- Research and Opinion* (2013).
11. Girach, A. *et al.* Quality of life in painful peripheral neuropathies: A systematic review. *Pain Res. Manag.* (2019) doi:10.1155/2019/2091960.
  12. Crofford, L. J. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* **126**, 167–183 (2015).
  13. Dueñas, M., Ojeda, B., Salazar, A., Mico, J. A. & Failde, I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *Journal of Pain Research* (2016) doi:10.2147/JPR.S105892.
  14. Eliav, E. & Gracely, R. H. Measuring and assessing pain. *Orofac. Pain Headache* 45–56 (2008) doi:10.1016/B978-0-7234-3412-2.10003-3.
  15. Amprachim, S. E. Causes of acute pain undertreatment. *Sci. Chronicles* **19**, 43–49 (2014).
  16. Haefeli, M. & Elfering, A. Pain assessment. *European Spine Journal* (2006) doi:10.1007/s00586-005-1044-x.
  17. Whitten, C. E., Donovan, M. & Cristobal, K. Treating chronic pain: new knowledge, more choices. *Perm. J.* **9**, 9–18 (2005).
  18. Fields HL, M. J. 'Κεφάλαιο 5-Άλγος: Παθοφυσιολογία και Αντιμετώπιση', 36-56, 2η έκδοση Harrison, 'Νευρολογία στην Κλινική Ιατρική'. (Παρισιάννου, 2013).
  19. Park, H. J. & Moon, D. E. Pharmacologic management of chronic pain. *Korean J. Pain* **23**, 99–108 (2010).
  20. De Gregori, M. *et al.* Combining pain therapy with lifestyle: the role of personalized nutrition and nutritional supplements according to the SIMPAR Feed Your Destiny approach. *J. Pain Res.* **9**, 1179–1189 (2016).

21. Maroon, J. C., Bost, J. W. & Maroon, A. Natural anti-inflammatory agents for pain relief. *Surg. Neurol. Int.* **1**, 80 (2010).
22. Brain, K. *et al.* A systematic review and meta-analysis of nutrition interventions for chronic noncancer pain. *J. Hum. Nutr. Diet. Off. J. Br. Diet. Assoc.* **32**, 198–225 (2019).
23. Lobo, V., Patil, A., Phatak, A. & Chandra, N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews* (2010) doi:10.4103/0973-7847.70902.
24. Shay, K. P., Moreau, R. F., Smith, E. J., Smith, A. R. & Hagen, T. M. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim. Biophys. Acta* **1790**, 1149–1160 (2009).
25. Vallianou, N., Evangelopoulos, A. & Koutalas, P. Alpha-lipoic Acid and diabetic neuropathy. *Rev. Diabet. Stud.* **6**, 230–236 (2009).
26. Agathos, E. *et al.* Effect of  $\alpha$ -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J. Int. Med. Res.* (2018) doi:10.1177/0300060518756540.
27. Ripamonti C.I. Pain management. *Ann. Oncol.* **23**, x294–x301 (2012).
28. Liampas, A. *et al.* Prevalence and Management Challenges in Central Post-Stroke Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv. Ther.* (2020) doi:10.1007/s12325-020-01388-w.
29. Osterweis M, Kleinman A, M. D. *Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives. Pain and Disability* (1987).
30. Melzack, R. & Wall, P. D. Pain mechanisms: a new theory. *Science* **150**, 971–979 (1965).

31. Katz, J. & Rosenbloom, B. N. The golden anniversary of Melzack and Wall's gate control theory of pain: Celebrating 50 years of pain research and management. *Pain Res. Manag.* **20**, 285–286 (2015).
32. *Mayo Clinic. Ιατρικές Νευροεπιστήμες κατά Νευρολογικά Συστήματα και Επίπεδα, σελ 252-254. (Εκδόσεις Gotsis, 2013).*
33. Grichnik, K. P. & Ferrante, F. M. The difference between acute and chronic pain. *Mt. Sinai J. Med.* **58**, 217–220 (1991).
34. *Yasaei R, Saadabadi A. Chronic Pain Syndrome. Updated 2020 Jun 27. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.*
35. Αναστασιάδου-Ανίσσολου, Γ. 'Pre-emptive αναλγησία'. Θέματα Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής. (1994).
36. Goldberg, D. S. & McGee, S. J. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health* **11**, 770 (2011).
37. Vadalouca, A., Sifaka, I., Argyra, E., Vrachnou, E. & Moka, E. Therapeutic management of chronic neuropathic pain: An examination of pharmacologic treatment. in *Annals of the New York Academy of Sciences* (2006). doi:10.1196/annals.1366.016.
38. Young, E. E., Lariviere, W. R. & Belfer, I. Genetic basis of pain variability: Recent advances. *Journal of Medical Genetics* (2012) doi:10.1136/jmedgenet-2011-100386.
39. Fillingim, R. B., King, C. D., Ribeiro-Dasilva, M. C., Rahim-Williams, B. & Riley, J. L. Sex, Gender, and Pain: A Review of Recent Clinical and Experimental Findings. *Journal of Pain* (2009) doi:10.1016/j.jpain.2008.12.001.
40. D.C.Turk, H.D.Wilson & A.Cahana. Treatment of chronic non-cancer pain.

- Lancet* (2011).
41. Zis, P., Varrassi, G., Vadalouka, A. & Paladini, A. Psychological Aspects and Quality of Life in Chronic Pain. *Pain Res. Manag.* **2019**, 8346161 (2019).
  42. Martel, M. O., Wideman, T. H. & Sullivan, M. J. L. Patients who display protective pain behaviors are viewed as less likable, less dependable, and less likely to return to work. *Pain* (2012) doi:10.1016/j.pain.2012.01.007.
  43. F.K.Varoli & V.Pedrazzi. Adapted version of the McGill Pain Questionnaire to Brazilian Portuguese. *Brazilian dental journal* (2006).
  44. Sykioti, P. *et al.* Validation of the Greek Version of the DN4 Diagnostic Questionnaire for Neuropathic Pain. *Pain Pract.* **15**, (2014).
  45. World Health Organization. Cancer pain relief : with a guide to opioid availability.
  46. Raptis, E. *et al.* Pregabalin vs. Opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: A prospective, head-to-head, randomized, open-label study. *Pain Pract.* (2014) doi:10.1111/papr.12045.
  47. Stavropoulou, E., Argyra, E., Zis, P., Vadalouca, A. & Siafaka, I. The Effect of Intravenous Lidocaine on Trigeminal Neuralgia: A Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial. *ISRN Pain* (2014) doi:10.1155/2014/853826.
  48. Vadalouca, A. *et al.* Pharmacological Treatment of Neuropathic Cancer Pain: A Comprehensive Review of the Current Literature. *Pain Practice* (2012) doi:10.1111/j.1533-2500.2011.00485.x.
  49. Vadalouca, A., Moka, E., Argyra, E., Sikioti, P. & Siafaka, I. Opioid rotation in patients with cancer: a review of the current literature. *J. Opioid Manag.* **4**, 213–250 (2008).



50. P.Zis, N.Bernali, E.Argira, I.Siafaka & A.Vadalouca. Effectiveness and impact of capsaicin 8% patch on quality of life in patients with lumbosacral pain: An open-label study. *Pain Physician* (2016).
51. Snell, E. E., Strong, F. M. & Peterson, W. H. Growth factors for bacteria: Fractionation and properties of an accessory factor for lactic acid bacteria. *Biochem. J.* **31**, 1789–1799 (1937).
52. REED, L. J., DeBUSK, B. G., GUNSALUS, I. C. & HORNBERGER, C. S. J. Crystalline alpha-lipoic acid; a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science* **114**, 93–94 (1951).
53. Smith, A. R., Shenvi, S. V., Widlansky, M., Suh, J. H. & Hagen, T. M. Lipoic Acid as a Potential Therapy for Chronic Diseases Associated with Oxidative Stress. *Curr. Med. Chem.* (2012) doi:10.2174/0929867043365387.
54. Gomes, M. B. & Negrato, C. A. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetol. Metab. Syndr.* (2014) doi:10.1186/1758-5996-6-80.
55. Ying, Z., Kampfrath, T., Sun, Q., Parthasarathy, S. & Rajagopalan, S. Evidence that  $\alpha$ -lipoic acid inhibits NF- $\kappa$ B activation independent of its antioxidant function. *Inflamm. Res.* (2011) doi:10.1007/s00011-010-0256-7.
56. Amom, Z. *et al.* Lipid lowering effect of antioxidant alpha-lipoic acid in experimental atherosclerosis. *J. Clin. Biochem. Nutr.* (2008) doi:10.3164/jcbrn.2008051.
57. Dworacka, M. *et al.* New arguments for beneficial effects of alpha-lipoic acid on the cardiovascular system in the course of type 2 diabetes. *Eur. J. Pharm. Sci.* (2018) doi:10.1016/j.ejps.2018.02.009.

58. Zilliox, L. A. Neuropathic Pain. *Continuum (Minneap. Minn)*. **23**, 512–532 (2017).
59. Ελληνική Εταιρία Θεραπείας Πόνου και Παρηγορικής Αγωγής 2013. *Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ελληνικής Εταιρίας Θεραπείας Πόνου & Παρηγορικής Αγωγής για την φαρμακευτική αντιμετώπιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου*.
60. Mankowski, C. *et al.* Effectiveness of the capsaicin 8% patch in the management of peripheral neuropathic pain in European clinical practice: The ASCEND study. *BMC Neurol.* **17**, (2017).
61. Mijnhout, G. S., Kollen, B. J., Alkhalaf, A., Kleefstra, N. & Bilo, H. J. G. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Endocrinology* (2012) doi:10.1155/2012/456279.
62. Patel, N., Mishra, V., Patel, P. & Dikshit, R. K. A study of the use of carbamazepine, pregabalin and alpha lipoic acid in patients of diabetic neuropathy. *J. Diabetes Metab. Disord.* (2014) doi:10.1186/2251-6581-13-62.
63. Çınar, S. L., Kartal, D., Pergel, T. & Borlu, M. Effectiveness and Safety of Clonazepam, Pregabalin, and Alpha Lipoic Acid for the Treatment of Burning Mouth Syndrome. *ERCİYES Med. J.* **40**, 35–38 (2018).
64. Duntas, L. H. & Hubalewska-Dydejczyk, A. Selenium and inflammation-potential use and future perspectives. *US Endocrinol.* (2015) doi:10.17925/USE.2015.11.02.97.
65. Barros-Neto, J. A. *et al.* Selenium and zinc status in chronic myofascial pain: Serum and erythrocyte concentrations and food intake. *PLoS One* (2016) doi:10.1371/journal.pone.0164302.

66. Cho, G. S. *et al.* Zinc deficiency may be a cause of burning mouth syndrome as zinc replacement therapy has therapeutic effects. *J. oral Pathol. Med. Off. Publ. Int. Assoc. Oral Pathol. Am. Acad. Oral Pathol.* **39**, 722–727 (2010).
67. Vetter, G. *et al.* [Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes]. *Z. Rheumatol.* **47**, 351–362 (1988).
68. Amani, A., Safdari, F., Ashtiyani, S. C. & Aalizadeh, A. The effects of B vitamins on pain relief and improving physical function in patients with medial compartment knee osteoarthritis. *Der Pharma Chem.* (2015).
69. Mauro, G. L., Martorana, U., Cataldo, P., Brancato, G. & Letizia, G. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **4**, 53–58 (2000).
70. Reyes-García, G., Caram-Salas, N. L., Medina-Santillán, R. & Granados-Soto, V. Oral administration of B vitamins increases the antiallodynic effect of gabapentin in the rat. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* **47**, 76–79 (2004).