



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
Α΄ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΚΕΝΤΡΟ ΠΟΝΟΥ & ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Αλγολογία

Αντιμετώπιση του Πόνου

Διάγνωση και Θεραπεία

Φαρμακευτικές, Παρεμβατικές και άλλες Τεχνικές

**ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕ-
ΡΑΠΕΙΑ. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ, ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΤΕΧΝΙ-
ΚΕΣ**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

ΗΥΝ ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΟΣ ΠΟΝΟΣ

Μεταπτυχιακός Φοιτητής: Ιωάννης Μούτος

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Ιωάννα Σιαφάκα

Αθήνα, 2022

Περιεχόμενα	
Ευχαριστίες.....	3
Περίληψη.....	4
Abstract.....	6

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. HIV λοίμωξη: μια γενική εισαγωγή

1.1 Ιστορική ανασκόπηση.....	7
1.2 Δομή.....	9
1.3 Παθοφυσιολογία.....	12
1.4 Επιδημιολογία.....	15
1.5 Κλινική εικόνα.....	18
1.6 Θεραπεία.....	21
1.7 Εμβόλιο.....	25

Κεφάλαιο 2. Πόνος

2.1 Τι είναι πόνος.....	26
2.2 Οξύς πόνος.....	28
2.3 Χρόνιος πόνος.....	30
2.4 Αλγούποδοχείς και χημικοί μεσολαβητές του πόνου.....	33
2.5 Οδοί του πόνου.....	35
2.6 Παθοφυσιολογία του χρόνιου πόνου.....	41
2.7 Φαρμακολογία του πόνου.....	43

Κεφάλαιο 3. HIV και χρόνιος πόνος

3.1 Συννοσηρότητα και επιδημιολογικά στοιχεία.....	48
--	----

3.2 Παθοφυσιολογία του χρόνιου πόνου στην HIV λοίμωξη.....	52
3.3 Ο νευροπαθητικός πόνος κατά την HIV λοίμωξη.....	58
3.4 Η σχετιζόμενη με τον HIV αισθητική νευροπάθεια (HIV-SN).....	60

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Μεθοδολογία έρευνας

1.1 Εισαγωγή.....	64
1.2 Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος.....	65
1.3 Καθορισμός κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού.....	65
1.4 Αναζήτηση και εντόπιση μελετών.....	66
1.5 Επιλογή των μελετών.....	67

Κεφάλαιο 2: Αποτελέσματα έρευνας

2.1 Συμπεριληφθείσες μελέτες.....	69
2.2 Παρουσίαση αποτελεσμάτων σε πίνακες.....	70

Κεφάλαιο 3:Συζήτηση.....

Βιβλιογραφία.....	91
-------------------	----

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους υπεύθυνους και διδάσκοντες του μεταπτυχιακού προγράμματος και ιδιαίτερα την επιβλέπουσα της διπλωματικής μου κα Σιαφάκα Ιωάννα. Ευχαριστώ επίσης τα μέλη της τριμελούς επιτροπής κα Παρασκευά Άντεια η οποία με βοήθησε πάρα πολύ, όπως και την κα Βαδαλούκα Αθηνά. Τέλος ευχαριστώ τη διευθύντρια του μεταπτυχιακού προγράμματος κα Θεοδωράκη Κασσιανή, όπως και τον φίλο μου Μπατρακούλη Αλέξιο που με βοήθησε στη διαμόρφωση της εργασίας.

Περίληψη

Η εξέλιξη των θεραπευτικών σχημάτων για τη διαχείριση της λοίμωξης HIV έχουν επιτύχει τη μεταβολή της λοίμωξης από μία οξεία και μεγάλης έντασης ασθένεια με υψηλή θνησιμότητα σε μία χρόνια ελεγχόμενη λοίμωξη με προσδόκιμο ζωής πολύ κοντά στο φυσιολογικό. Ωστόσο, παράλληλα με τη γενικότερη αύξηση του επιπολασμού του χρόνιου πόνου στη σύγχρονη κοινωνία, παρατηρείται σε μεγάλα ποσοστά εμφάνιση χρόνιου πόνου στους ανθρώπους που ζουν με HIV ακόμη και σε αυτούς με χαμηλό ιικό φορτίο και ικανοποιητικά επίπεδα CD4+ T κυττάρων. Διαπιστώνεται λοιπόν ότι ο χρόνιος πόνος αποτελεί μία σημαντική συννοσηρότητα των ασθενών με HIV, επιφέροντας έτσι έκπτωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών και υψηλά ποσοστά αναπηρίας επιπλέον των δυσκολιών της λοίμωξης HIV. Η εμφάνιση του χρόνιου πόνου κατά τη λοίμωξη HIV τροφοδοτείται κυρίως από παράγοντες και συστατικά του ιού, πέρα από τις τυχούσες ανεπιθύμητες των θεραπευτικών σχημάτων, και γίνεται με κύρια μορφή την εδραίωση περιφερικής νευροπάθειας. Ιδιαίτερη σημασία παρουσιάζει, επομένως, η εύρεση φαρμακευτικών ή μη θεραπευτικών προσεγγίσεων με τις οποίες να αντιμετωπίζεται και να ελέγχεται ο χρόνιος πόνος σε αυτούς τους ασθενείς. Το παρόν πόνημα ολοκληρώνεται με τη διεξαγωγή συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας προκειμένου να αναζητηθούν σχετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Πραγματοποιείται, λοιπόν, αναζήτηση της βάσης δεδομένων MEDLINE χρησιμοποιώντας κατάλληλη στρατηγική με λέξεις κλειδιά και έπειτα από τη διαδικασία αξιολόγησης και επιλογής συγκεντρώνονται 23 μελέτες – τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές – εκ των οποίων 16 μελέτες δοκιμάζουν φαρμακευτικές ουσίες και 7 μελέτες ελέγχουν μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Από τις φαρμακευτικές ουσίες η ιατρική κάνναβη, η λαμοτριγίνη και ο ανθρώπινος ανασυνδυασμένος νευροτροφικός παράγοντας (rhNGF) εμφάνισαν στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα έναντι placebo και από τις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις η αεροβική - αυξανόμενης αντίστασης άσκηση και ο βελονισμός/μόξα έδειξαν στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα έναντι placebo/sham. Εν κατακλείδι, επισημαίνεται η

συχνότητα, η ένταση και επομένως το κόστος του χρόνιου πόνου σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, εντοπίζεται η ένδεια θεραπευτικών προσεγγίσεων και προτείνεται για το μέλλον η περαιτέρω εμβάθυνση και ερευνητική ενασχόληση με τη συννοσηρότητα αυτή προκειμένου να εντοπιστούν ή και να εισαχθούν θεραπείες που θα ανακόψουν τον επιπολασμό και της συνέπειές της.

Λέξεις κλειδιά: HIV λοίμωξη, χρόνιος πόνος, περιφερική νευροπάθεια, θεραπεία

Abstract

The evolution of treatment regimens for the management of HIV infection have succeeded in changing the infection from an acute and high-intensity disease with high mortality to a chronic controlled infection with a life expectancy very close to normal. However, alongside the general increase in the prevalence of chronic pain in modern society, there is a high incidence of chronic pain in people living with HIV even in those with low viral load and satisfactory levels of CD4+ T cells. It is therefore found that chronic pain is a significant comorbidity for HIV patients, thus resulting in a reduction in the quality of life and high rates of disability, in addition to the difficulties of HIV infection. The onset of chronic pain during HIV infection is mainly caused by agents and components of the virus, in addition to the side effects of the treatment regimens, and is often established with the form of peripheral neuropathy. As a result, it is of particular importance to find pharmacologic or non-pharmacologic interventions by which chronic pain will be treated and controlled in these patients. This work concludes with a systematic review of the literature to seek relevant therapeutic approaches. The MEDLINE database is searched using an appropriate strategy with keywords and, following the evaluation and selection process, 23 studies – randomized clinical trials – are collected, of which 16 studies trial pharmaceutical substances and 7 studies test non-pharmacologic interventions. Of the pharmaceutical substances, medical cannabis, lamotrigine and recombinant human nerve growth factor(rhNGF) showed a statistically significant advantage over placebo, while of non-pharmacological interventions aerobic – progressive resisted exercises and acupuncture / moxibustion showed a statistically significant efficacy over placebo / sham. In conclusion, the frequency, intensity and therefore the cost of chronic pain in people living with HIV is highlighted, the shortage of therapeutic approaches is identified, and it is suggested for the future to further deepen and research on this comorbidity in order to identify or even introduce treatments that will stop its prevalence and consequences.

Keywords: HIV infection, chronic pain, peripheral neuropathy, treatment

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. HIV Λοίμωξη: Μία γενική εισαγωγή

1.1 Ιστορική ανασκόπηση

Το σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά ως νέα ασθένεια το 1981 όταν παρατηρήθηκε πως ένας ολοένα και αυξανόμενος αριθμός νέων ομοφυλόφιλων ανδρών υπέκυπτε σε ασυνήθιστες ευκαιριακές/εποχικές λοιμώξεις και σπάνιες κακοήθειες. Ένας ρετροϊός, που σήμερα ονομάζεται ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1), αναγνωρίστηκε στη συνέχεια ως η αιτία αυτού που έχει σήμερα εξελιχθεί σε μια από τις πιο καταστροφικές και μολυσματικές ασθένειες που έχουν εμφανιστεί στην πρόσφατη ιστορία.

Ο ιός HIV-1 εξαπλώνεται διαμέσου της σεξουαλικής, διαδερμικής και περιγεννητικής οδού. Ωστόσο, το 80% των ενηλίκων προσβάλλεται από τον ιό HIV-1 μετά από έκθεση μέσω των βλεννογόνους ιστών καθιστώντας το AIDS ένα κατά κύριο λόγο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα. Από την πρώτη ταυτοποίηση/αναγνώριση του ιού πριν από σχεδόν τρεις δεκαετίες, η πανδημική μορφή του HIV-1, που ονομάζεται επίσης η κύρια ομάδα (M), έχει μολύνει τουλάχιστον 60 εκατομμύρια ανθρώπους και έχει προκαλέσει περισσότερους από 25 εκατομμύρια θανάτους. Οι αναπτυσσόμενες χώρες έχουν βιώσει τη μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα από τον ιό HIV/AIDS, με τα υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού να καταγράφονται σε νέους ενήλικες στην υποσαχάρια Αφρική.

Αν και η αντιρετροϊκή θεραπεία έχει μειώσει τον αριθμό των θανάτων που σχετίζονται με το AIDS, η πρόσβαση στη θεραπεία δεν είναι καθολική και οι προοπτικές θεραπευτικών σκευασμάτων και ενός αποτελεσματικού εμβολίου είναι αβέβαιες. Έτσι, το AIDS θα συνεχίσει να αποτελεί σημαντική απειλή για τη δημόσια υγεία για τις επόμενες δεκαετίες. Από τότε που ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά ο ιός HIV-1, οι λόγοι της ξαφνικής εμφάνισής του, της

επιδημικής του εξάπλωσης και της μοναδικής του παθογένειας αποτέλεσαν αντικείμενο έντονης μελέτης.

Ένα πρώτο στοιχείο αναφορικά με την προέλευση του ιού, ήρθε στο φως το 1986, όταν ένας μορφολογικά παρόμοιος αλλά αντιγονικά διακριτός ιός βρέθηκε να προκαλεί AIDS σε ασθενείς στη δυτική Αφρική. Περιέργως, αυτός ο νέος ιός, που ονομάζεται ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 2 (HIV-2), δεν σχετιζόταν απόλυτα με τον HIV-1, αλλά αντίθετα ήταν στενά συνδεδεμένος με έναν ιό προσομοίωσης που προκάλεσε ανοσοανεπάρκεια σε αιχμάλωτους μακάκους. Σύντομα, νεοεμφανισθέντες ιοί, που ονομάστηκαν συλλογικά ιοί ανοσοανεπάρκειας του πιθήκου (SIVs- simian immunodeficiency viruses) (με επίθεμα για να δηλώσουν το είδος προσβολής τους), βρέθηκαν σε διάφορα πρωτεύοντα είδη ζώων από την υποσαχάρια Αφρική, συμπεριλαμβανομένων των αφρικανικών πράσινων πιθήκων, των μάγγανι, των μανδρίλων, των χιμπατζήδων και άλλων. Παραδόξως, αυτοί οι ιοί φάνηκαν να είναι σε μεγάλο βαθμό μη παθογόνοι στους φυσικούς τους ξενιστές, παρά την ομαδοποίηση τους μαζί με τους ιούς του AIDS που προσβάλλουν τον άνθρωπο και τις προσομοιώσεις τους, σε μια ενιαία φυλογενετική γενεαλογία εντός του γένους των λεντιϊών - lentivirus.

Είναι ενδιαφέρον ότι στενοί συγγενείς του HIV-1 και του HIV-2 βρέθηκαν σε χιμπατζήδες και Κερκοπίθηκους, αντίστοιχα. Αυτοί οι συσχετισμοί παρείχαν την πρώτη απόδειξη ότι το AIDS είχε εμφανιστεί τόσο στους ανθρώπους όσο και στους μακάκους ως συνέπεια μολύνσεων μεταξύ των ειδών, με μόλυνση από λεντιϊούς - lentiviruses από διαφορετικά είδη πρωτευόντων. Πράγματι, μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαίωσαν ότι το SIVmac δεν ήταν φυσικό παθογόνο των μακάκων (που είναι ασιατικά πρωτεύοντα), αλλά είχε δημιουργηθεί κατά λάθος σε κέντρα πρωτευόντων των ΗΠΑ με τον εμβολιασμό διαφόρων ειδών μακάκων με αίμα και/ή ιστούς από φυσικά μολυσμένους Κερκοπίθηκους. Ομοίως, κατέστη σαφές ότι ο HIV-1 και ο HIV-2 ήταν το αποτέλεσμα ζωνοσολογικών μεταφορών ιών που μολύνουν πρωτεύοντα στην Αφρική.

1.2 Δομή

Ο ιός HIV ανήκει στην υποομάδα βραδέων ιών της οικογένειας των ρετροϊών. Οι ρετροϊοί είναι ιοί με περίβλημα, οι οποίοι φέρουν γονιδιωματικό RNA θετικής φοράς και εμφανίζουν μοναδική μορφολογία αλλά και τρόπο πολλαπλασιασμού. Σε ότι αφορά στον HIV, ο συγκεκριμένος ιός ακολουθεί την τυπική δομή των ρετροϊών, ταξινομείται ωστόσο ως σύνθετος ρετροϊός καθώς απαιτεί και συνθέτει βοηθητικές πρωτεΐνες για τον πολλαπλασιασμό του.

Μελετώντας τη μορφολογία του HIV από έξω προς τα μέσα, πρόκειται για έναν περίπου σφαιρικό ιό, διαμέτρου 80-120nm, ο οποίος διαθέτει περίβλημα – έλυτρο λιπιδικής διπλοστιβάδας στο οποίο ενσωματώνονται δύο γλυκοπρωτεΐνες. Συγκεκριμένα πρόκειται για τη γλυκοπρωτεΐνη προσκόλλησης gp120, που αποτελεί το επιφανειακό συστατικό του ιού και προεξέχει από την επιφάνεια του ελύτρου, καθώς και τη γλυκοπρωτεΐνη σύντηξης gp41, που είναι το διαμεμβρανικό του συστατικό. Οι πρωτεΐνες αυτές λειτουργικά εξυπηρετούν τη σύνδεση του ιού με το κύτταρο-στόχο, κάτι που θα αναλυθεί περαιτέρω στην επόμενη ενότητα. Η λιπιδική διπλοστιβάδα του ελύτρου αποκτάται κατά τη συναρμολόγηση και εκβλάστηση του ιού από την κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου-ξενιστή (Morse et al, 2003).

Εσωτερικά του ελύτρου, ο ιός αφορίζεται από μια αλληλουχία πρωτεϊνών p17 σχηματίζοντας έτσι τη θεμέλιο ουσία στην οποία εσωκλείεται το νουκλεοκαψίδιο του ιικού σωματίου. Η μορφολογία και η θέση του νουκλεοκαψιδίου στους ρετροϊούς διακρίνεται και χρησιμοποιείται για την ταξινόμησή τους προς σωματίδια τύπου B,C και D (Briggs et al, 2009). Πιο συγκεκριμένα, το καψίδιο του HIV σχηματίζεται από την πρωτεΐνη p24 η οποία οργανώνεται έτσι ώστε το καψίδιο να μοιάζει με κόλουρο κώνο. Ενόψει αυτής της μορφολογίας του, ο ιός HIV κατατάσσεται στον τύπο D.

Περαιτέρω, το νουκλεοκαψίδιο του HIV εσωκλείει το γονιδίωμα του ιού καθώς και λειτουργικές πρωτεΐνες-ένζυμα. Το γονιδίωμα αποτελείται από δύο πανομοιότυπα μόρια RNA θετικής πολικότητας και είναι διπλοειδές. Αριθμεί, δε, περίπου 9000 βάσεις ενώ έχει και καλύπτρα στο 5' άκρο και πολυαδενυλικό στο 3' άκρο. Παρουσιάζει, λοιπόν, ομοιότητα με το αγγελιοφόρο RNA -mRNA- αλλά δεν είναι λοιμογόνο καθώς δεν κωδικοποιεί πολυμεράση που να μπορεί άμεσα να συνθέσει περισσότερο mRNA.

Το γονιδίωμα των απλών ρετροϊών αποτελείται από τρία κύρια γονίδια τα οποία κωδικοποιούν πολυπρωτεΐνες για τη σύνθεση ενζυμικών και δομικών πρωτεϊνών του ιού. Πιο συγκεκριμένα, το γονίδιο Gag (group-specific antigen), ειδικό της ομάδας αντιγόνο, κωδικοποιεί πρωτεΐνες του εσωτερικού πυρήνα-καψιδίου, εκ των οποίων σημαντικότερη είναι η p24 –που χρησιμοποιείται ως αντιγόνο και στις ορολογικές δοκιμές-, θεμέλιες πρωτεΐνες p17 καθώς και πρωτεΐνες συνδεδεμένες με πυρηνικά οξέα. Το γονίδιο Pol κωδικοποιεί αρκετές πρωτεΐνες συμπεριλαμβανομένης της πολυμεράσης-ανάστροφης μεταγραφάσης του ιικού σωματίου, μιας ιντεγκράσης η οποία ενσωματώνει το ιικό DNA στο κυτταρικό DNA και μιας πρωτεάσης η οποία κατατέμνει τις διάφορες ικές πρόδρομες πρωτεΐνες. Το γονίδιο Env κωδικοποιεί την gp160, μια πρόδρομη γλυκοπρωτεΐνη που κατατέμνεται για να σχηματιστούν οι δύο επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες gp120 και gp41 του ελύτρου (Watts et al, 2009). Τα ανωτέρω τυπικά γονίδια των ρετροϊών αποτελούν δομικά στοιχεία και του γονιδιώματος του HIV.

Επιπρόσθετα, το αντιγόνο gp120 προεξέχει από την επιφάνεια και αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα CD4 και με μία δεύτερη πρωτεΐνη, έναν υποδοχέα χημειοκίνης -CCR5 ή CXCR4- στην επιφάνεια του κυττάρου. Η gp41, η οποία είναι ενσωματωμένη στο έλυτρο, μεσολαβεί για να συντηχθεί το ιικό έλυτρο με την κυτταρική μεμβράνη κατά τον χρόνο της προσβολής και να πραγματοποιηθεί η είσοδος του ιού στο κύτταρο. Σύμφωνα με τις διαφορές των αλληλουχιών των βάσεων στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη gp120, ο HIV υποδιαιρείται στους υπότυπους A έως I. Ο υπότυπος B προσβάλλει κατά προτίμηση μονοπύρηννα κύτταρα και φαίνεται

να μεταδίδεται εύκολα κατά την πρωκτική συνουσία ενώ ο υπότυπος E προσβάλλει κατά προτίμηση κύτταρα τη γυναικείας γεννητικής οδού και φαίνεται να μεταδίδεται εύκολα κατά την κολπική συνουσία. Ο πολλαπλασιασμός του HIV εντός του κυττάρου-ξενιστή γίνεται μέσω ενδιάμεσου DNA, που αναφέρεται ως προϊός, και το οποίο συντίθεται από την ανάστροφη μεταγραφή με εκμαγείο το RNA του ιού. Αξίζει να σημειωθεί πως η ανάστροφη μεταγραφή έχει επίσης ιδιότητες ριβονουκλεάσης H, η οποία δύναται να διασπά το γονιδιωματικό RNA για να επιτρέψει τη σύνθεση του δευτέρου κλώνου του DNA. Όταν ολοκληρωθεί η ανάστροφη μεταγραφή ο προϊός ενσωματώνεται τυχαία μέσα σε χρωμόσωμα του κυττάρου ξενιστή και καθίσταται κυτταρικό γονίδιο. Έτσι παραμένει λανθάνων εντός του κυττάρου μέχρι να ενεργοποιηθεί για να ολοκληρώσει τον κύκλο ζωής του μεταγράφοντας το γονιδιώμα του και συνθέτοντας τις ιικές πρωτεΐνες όπως περιεγράφηκε μέσω των κυτταρικών μηχανισμών, ώστε να συντεθεί εκ νέου το ιοσωμάτιο και να συναρμολογηθεί ο ιός εκβλαστάνοντας από το κύτταρο.

Ο HIV διαθέτει επιπλέον έξι ρυθμιστικά γονίδια πλέον των ανωτέρω τυπικών, ως τυπικός σύνθετος ρετροϊός. Δύο από τα ρυθμιστικά γονίδια του HIV, τα tat και rev, είναι αναγκαία για την αντιγραφή ενώ τα υπόλοιπα τέσσερα nef, vif, vpr και vpru δεν είναι απαραίτητα για την αντιγραφή γι' αυτό και αποκαλούνται επικουρικά. Το γονίδιο tat είναι ένα σημαντικό ρυθμιστικό γονίδιο που κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που ενισχύει την μεταγραφή ιικών πιθανώς κυτταρικών γονιδίων. Η εν λόγω πρωτεΐνη μαζί με την πρωτεΐνη nef καταστέλλουν την σύνθεση πρωτεϊνών MHC τάξης I περιορίζοντας έτσι την ικανότητα των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων να αναγνωρίζουν και να θανατώνουν τα κύτταρα που έχει μολύνει ο HIV. Το δεύτερο ουσιώδες ρυθμιστικό γονίδιο – rev ρυθμίζει τη μεταφορά όσιμων mRNA από τον πυρήνα στο κυτταρόπλασμα. Η δε επικουρική πρωτεΐνη vif ενισχύει τη μολυσματικότητα αναστέλλοντας τη δράση του APOBEC3G, ενός ενζύμου που προκαλεί υπερμετάλλαξη στο ρετροϊκό DNA.

Αναλυτικότερα, το ένζυμο αυτό αφαιρεί αμινικές ομάδες από την κυτοσίνη τόσο του mRNA όσο και του ρετροϊκού DNA. Με αυτόν τον τρόπο αδρανοποιεί τα μόρια αυτά και μειώνει την μολυσματικότητα του ιού. Για αυτόν το λόγο θεωρείται σημαντικό στοιχείο της φυσικής ανοσίας του ξενιστή κατά της λοίμωξης από ρετροϊό. Επιπλέον, η επικουρική πρωτεΐνη νpr είναι η πρωτεΐνη που μεταφέρει τον πυρήνα του ιού από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα των μη διαιρούμενων κυττάρων. Τέλος το ρυθμιστικό γονίδιο νru μέσω της ομώνυμης πρωτεΐνης που κωδικοποιεί είναι αυτό που ενισχύει την διαδικασία της απελευθέρωσης των ιικών σωματίων από τα κύτταρα (Watts et al, 2009).

1.3 Παθοφυσιολογία

Ο τροπισμός του ιού για τα T κύτταρα που εκφράζουν CD4 και τα μυελοειδή κύτταρα είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της παθογόνου δράσης και της νόσου που προκαλείται από τον HIV. Αναλυτικά, τα CD4⁺ T κύτταρα και τα κύτταρα της μυελοειδούς σειράς, που περιλαμβάνει τα μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα κυψελιδικά μακροφάγα των πνευμόνων, τα μικρογλοιακά κύτταρα του εγκεφάλου και τα μονοκύτταρα είναι αυτά που προσβάλλονται από τον ιό. Εν συνεχεία είναι δυνατόν να προκληθεί κυτταρολυτική λοίμωξη των ενεργοποιημένων CD4⁺ T κυττάρων και να επιφέρει κυτταρικό θάνατο τύπου απόπτωσης των ήρεμων CD4⁺ T κυττάρων. Επίσης, ο HIV μπορεί να προκαλέσει παραγωγική και λανθάνουσα λοίμωξη χαμηλού επιπέδου των κυττάρων της μυελοειδούς σειράς και των μνημονικών T κυττάρων καθώς επίσης να προκαλέσει τον σχηματισμό συγκυτίων έτσι ώστε τα κύτταρα να εκφράζουν μεγάλες ποσότητες του αντιγόνου CD4, με αποτέλεσμα τη λύση τους. Αξιοσημείωτο γεγονός αποτελεί το ότι ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας μειώνει τον αριθμό των CD4⁺ T κυττάρων και των βοηθητικών CD8 T κυττάρων όπως και την ενεργοποίησή τους παράλληλα με των μακροφάγων και άλλων κυτταρικών λειτουργιών (Guaraldi et al, 2016).

Χαρακτηριστικό γνώρισμα της λοίμωξης από HIV αποτελεί το γεγονός ότι τα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα -CD4+ κύτταρα- προσβάλλονται και θανατώνονται με αποτέλεσμα την ανεπάρκεια της κυτταρικής ανοσίας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την προδιάθεση του ξενιστή σε ορισμένες ευκαιριακές λοιμώξεις και σε κάποιους τύπους καρκίνου, όπως το σάρκωμα Kaposi και το λέμφωμα. Ωστόσο, ο ιός HIV δεν δημιουργεί άμεσα αυτούς τους όγκους αφού δεν ανευρίσκονται γονίδια του σε αυτά τα καρκινικά κύτταρα. Κατά τη σεξουαλική μετάδοση ο ιός προσβάλλει την επιφάνεια του βλεννογόνου, εισέρχεται στον οργανισμό και με ταχύτατο ρυθμό μολύνει τα κύτταρα του σχετιζόμενου με τον βλεννογόνο λεμφικού ιστού – MALT, συμπεριλαμβανομένου του εντέρου. Η λοίμωξη στη γεννητική οδό αφορά τα δενδριτικά κύτταρα του βλεννογόνου, τα κύτταρα Langerhans, ενώ στη συνέχεια προσβάλλονται τα τοπικά CD4+ βοηθητικά T λεμφοκύτταρα.

Οι ιοί με τροπισμό M προσδένονται στα CD4+ κύτταρα μέσω του υποδοχέα χημειοκίνης CCR5 επάνω σε δενδριτικά και άλλα κύτταρα της γραμμής μακροφάγων και μονοκυττάρων, καθώς και σε κύτταρα μνήμης Th1 καθώς και στα περισσότερα T κύτταρα που σχετίζονται με το έντερο και σε άλλα CD4+ T κύτταρα. Οι ιοί με τροπισμό T προσδένονται στον υποδοχέα χημειοκίνης CXCR4 και έτσι μολύνουν τα T λεμφοκύτταρα. Μερικοί ιοί –οι R5X4- μπορούν να προσδεθούν και στους δύο υποδοχείς, επεκτείνοντας έτσι το φάσμα του στόχου τους σε όλα τα CD4 T κύτταρα. Η ανθεκτικότητα στη λοίμωξη από HIV και στην πρόσδεση στον CCR5 -που αποτελεί στόχο για τα αντιικά φάρμακα, όπως ενφουβιρίτιδη, μαραβιράκη- είναι αποτέλεσμα έλλειψης του υποδοχέα CCR5 σε ορισμένα άτομα. Θέτοντας ως στόχο το CCR5 ή τα CD4+ T κυττάρων που εκφράζουν α₄β₇ ιντεγκρίνη εξαλείφονται τα CD4+ T κυττάρων από τον λεμφικό ιστό του εντέρου με αποτέλεσμα την καταστροφή της ανοσολογικής ρύθμισης της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας και συντήρησης του επιθηλίου του εντερικού βλεννογόνου οδηγώντας σε διαρροή και διάρροια. Τα μακροφάγα, τα δενδριτικά, τα μνημονικά T κύτταρα και τα στελεχιαία αιμοποιητικά κύτταρα παραμένουν συνεχώς μολυσμένα

οπότε γίνονται το κύριο απόθεμα και μέσο διασποράς του HIV (Levy, 1995). Συγκεκριμένα, ο ιός συνδέεται στο μόριο DC-SIGN λεκτίνης και παραμένει στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττάρων. Επίσης, η μόλυνση των CD4+ T κυττάρων μπορεί να γίνει απευθείας μέσω του HIV που βρίσκεται στο δενδριτικό κύτταρο. Στη συνέχεια, η θανάτωση των CD4+ T κυττάρων προκαλείται από τον HIV με άμεση κυτταρόλυση καθώς επίσης και με ανοσολογική κυτταρόλυση επαγόμενη από T κύτταρα. Αξίζει να αναφερθεί πως μεγάλος αριθμός μη ανεκτικών ή-ρεμων T κυττάρων διενεργούν ένα τύπο φλεγμονώδους αυτοκτονίας – πυρόπτωση, επαγόμενη από την παρουσία μεγάλων ποσοτήτων μη ενσωματωμένων αντιγράφων DNA του γονιδιώματος του ιού. Επεξηγηματικά, η πυρόπτωση είναι κυτταρικός θάνατος φλεγμονώδους μορφής κατά τον οποίο μη ενεργοποιημένα T κύτταρα παρασύρονται σε μία θέση ώστε να μολυνθούν και επίσης να υποκύψουν στην πυρόπτωση (Doitch et al, 2010).

Ο μειωμένος αριθμός των CD4+ T κυττάρων και η ποσότητα του ιού στο αίμα κινούνται παράλληλα με την πορεία της νόσου από HIV. Η εξάλειψη των CD4+ T κυττάρων του εντέρου που εκφράζουν CCR5 ως συνέπεια της ενέργειας του ιού γίνεται πολύ νωρίς μετά τη λοίμωξη. Καθώς εισέρχεται ο οργανισμός στην οξεία φάση της λοίμωξης, παρατηρείται εκτενής έκκριση παραγωγής ιών. Στη συνέχεια, ως αποτέλεσμα της ανοσιακής απάντησης των T κυττάρων έπειτα από την αντιγονοπαρουσίαση από μολυσμένα δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα και CD4 T κύτταρα προκαλείται σύνδρομο όμοιο με μονοπυρήνωση. Τα CD8 T κύτταρα συμβάλλουν στον περιορισμό της παραγωγής ιών μέσω της θανάτωσης μολυσμένων κυττάρων. Έπειτα ακολουθεί μία λανθάνουσα περίοδος συμπτωματικής κατάστασης κατά την οποία ευρίσκονται μειωμένα επίπεδα του ιού στο αίμα, όμως ο ιός συνεχίζει να πολλαπλασιάζεται στους λεμφαδένες επιφέροντας αλλαγές στη δομή και στη λειτουργία τους ενώ και ο αριθμός των CD4 T κυττάρων μειώνεται. Κατά την πορεία της νόσου τα CD4 T κύτταρα είναι τόσο μειωμένα ώστε δεν μπορούν να συντηρήσουν την αντική δράση των CD8 T κυττάρων οπότε και συμβαίνει αύξηση των επιπέδων του HIV στο αίμα καθώς και της T τροπικής μορφής.

Έτσι ο αριθμός των CD4 T κυττάρων μειώνεται ταχύτερα, η δομή των λεμφαδένων εκφυλίζεται και ο ασθενής καθίσταται ανοσοανεπαρκής (Doitch et al, 2010).

Ενδεικτικό του ρόλου των CD4 T κυττάρων στην ανοσιακή απάντηση αποτελεί η έναρξη ευκαιριακών λοιμώξεων μετά την λοίμωξη από HIV. Κατά την εξέλιξη της νόσου, όταν ο αριθμός $CD4 < 500/\mu l$, η πρώτη ανοσιακή απάντηση που εξαλείφεται είναι αυτή των CD4 TH17, τα οποία προστατεύουν το επιθήλιο των βλεννογόνων ενεργοποιώντας ουδετερόφιλα οδηγώντας σε αύξηση μυκητιασικών και βακτηριακών λοιμώξεων. Όταν ο αριθμός $CD4 < 200/\mu l$, εξαλείφονται η απαντήσεις TH1 και ευδοκιμούν ενδοκυττάρια βακτήρια και ιοϊογονόνοι και μη. Ο HIV προκαλεί και νευρολογικές ανωμαλίες, οι οποίες περιλαμβάνουν μόλυνση μικρογλοιακών και μακροφάγων καθώς και έκθεση το ατόμου σε ευκαιριακές λοιμώξεις του εγκεφάλου. Ο σημαντικότερος τρόπος του HIV για να αποφεύγει τον έλεγχο από το ανοσοποιητικό σύστημα είναι η ικανότητά του να υφίσταται μετάλλαξη, να μεταβάλλεται έτσι η αντιγονικότητά του και τελικά επιτυγχάνει να αποφύγει την κάθαρση από τα αντισώματα (Guaraldi et al, 2016).

1.4 Επιδημιολογία

Ο HIV είναι το παθογόνο αίτιο που προκαλεί το σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας AIDS-Acquired Immunodeficiency Syndrome. AIDS προκαλεί τόσο ο HIV-1 όσο και ο HIV-2, αλλά ο HIV-1 συναντάται σε όλον τον κόσμο ενώ ο HIV-2 κυρίως στη δυτική Αφρική. Το AIDS παρατηρήθηκε για πρώτη φορά σε ομοφυλόφιλους άνδρες στις ΗΠΑ, αλλά εξαπλώθηκε με διαστάσεις επιδημίας σε όλον τον κόσμο. Παρόλο που ο αριθμός συνεχίζει να αυξάνεται, από το 2014 ο ρυθμός αύξησης σταθεροποιήθηκε λόγω των προληπτικών εκστρατειών. Γενετικά, ο HIV-1 ομοιάζει με έναν ιό ανοσοανεπάρκειας των χιμπατζήδων, ενώ όσον αφορά τον HIV-2 αυτός είναι παρόμοιος με τον ιό ανοσοανεπάρκειας των πιθήκων Simian. Το 1930 συνέβη η πρώτη λοίμωξη ανθρώπου στην Αφρική, αλλά πέρασε απαρατήρητη στις αγροτικές

περιοχές. Μετά τη δεκαετία του 1960 ένα αίτιο που έφερε τον ιό στα μητροπολιτικά κέντρα των πόλεων ήταν η μετανάστευση μολυσμένων ατόμων στις περιοχές αυτές ενώ η αυξημένη χρήση συρίγγων και παράλληλα η κοινωνική αποδοχή της πορνείας εξυπηρέτησαν τη διάδοσή του στον πληθυσμό (Castel et al, 2015).

Οι λοιμώξεις από HIV-1 εξαπλώνονται ανά τον κόσμο με πολλά περιστατικά AIDS στην υποσαχάρια Αφρική. Εν συνεχεία ο αυξημένος αριθμός κρουσμάτων σε Ασία, ΗΠΑ και τον υπόλοιπο κόσμο προκάλεσε αναστάτωση και ευαισθητοποίηση επάγοντας την αρχή μελετών, μετρήσεων και εκτιμήσεων για τον επιπολασμό της λοίμωξης. Οι μέγιστες εκτιμήσεις του αριθμού των ατόμων -ανδρών και γυναικών- ανά τον κόσμο που ζουν με λοιμώξεις από τον ιό HIV στα τέλη του 2011 ανευρέθησαν ως εξής: στην Ευρώπη εντοπίστηκαν 900.000 περιστατικά, στη Ρωσία-Σιβηρία 1.400.000, στην Ιαπωνία 830.000, στις λοιπές χώρες της Άπω ανατολής 4.000.000, στην Ωκεανία 57.000, στις χώρες της Μέσης Ανατολής 300.000, στην Υποσαχάρια Αφρική 23.500.000, στη Νότιο Αμερική 1.400.000, στο Μεξικό και τις χώρες της Καραϊβικής 230.000 και τέλος στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής 1.400.000 (Odugbesan et al,2020). Συγκεκριμένα ο εκτιμώμενος συνολικός αριθμός των ενηλίκων μολυσμένων από τον HIV παγκοσμίως ήταν για το 2011 περίπου 34.000.000: αυτό συνεπάγεται πως οι θάνατοι άγγιζαν τα 2.500.000 και οι νέες λοιμώξεις ανά ημέρα ξεπερνούσαν τις 7.000.

Περισσότερο διαδεδομένος στην Αφρική, ιδίως στη Δυτική Αφρική είναι το στέλεχος HIV-2 από ότι στις ΗΠΑ και τον υπόλοιπο κόσμο (Odugbesan & Rjoub,2020). Το στέλεχος αυτό προκαλεί παρόμοια νόσο με το AIDS αλλά λιγότερο βαριά. Τον κύριο τρόπο διασποράς των HIV-1 και HIV-2 στην Αφρική αποτελεί η ετεροφυλική επαφή με ίση κατανομή ανδρών – γυναικών ως προς τις λοιμώξεις. Σε επιπλέον ανάλυση, οι κλάδοι του HIV-1 παρατηρούνται με διαφορετικές γεωγραφικές κατανομές στην παγκόσμια κοινότητα. Αν και σπάνιο φαινόμενο, υπάρχουν περιπτώσεις ατόμων με μακροχρόνια επιβίωση. Αυτό οφείλεται σε μόλυνση από στελέχη HIV που δεν έχουν τη λειτουργική πρωτεΐνη Nef η οποία είναι απαραίτητα για

την προώθηση της λοίμωξης από HIV προς νόσο του AIDS. Επεξηγηματικά, η αποδοτικότερη απάντηση στον ιό εξηγείται επίσης και από την έλλειψη μετάλλαξης στον συνυποδοχέα της χημειοκίνης CCR5 του ιού ή ειδικών τύπων HLA που προάγουν εντονότερες απαντήσεις των κυτταροτοξικών T κυττάρων.

Ο HIV εντοπίζεται σε μεγάλη ποσότητα στο σπέρμα, στις κολπικές εκκρίσεις καθώς και στο αίμα των μολυσμένων ατόμων. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι η ασυμπτωματική περίοδος της λοίμωξης είναι ένας παράγοντας που ευνοεί τη μετάδοση του ιού με τη σεξουαλική επαφή αλλά και με την έκθεση σε μολυσμένο αίμα και τα παράγωγά του. Αναφορικά με τη μετάδοση του HIV, έχουν προσδιοριστεί οι οδοί που την εξυπηρετούν σύμφωνα και με την αναφερόμενη εντόπιση του ιού στο μολυσμένο άτομο. Πρώτη οδός μετάδοσης αποτελεί η σεξουαλική, που περιλαμβάνει τόσο την πρωκτική όσο και την κολπική συνουσία. Γνωστή οδός μετάδοσης αποτελεί ακόμη ο ενοφθαλμισμός στο αίμα που μπορεί να πραγματοποιηθεί με μετάγγιση αίματος και των προϊόντων του, με κοινή χρήση βελονών μεταξύ χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών, με βελόνες τατουάζ, με τυχαίο τρύπημα από βελόνα ακόμα και έκθεση ανοιχτού τραύματος και βλεννογόνου του υγειονομικού προσωπικού (Cantudo Cuenca et al, 2013). Εν συνεχεία ένας τρίτος τρόπος μετάδοσης του ιού είναι η περιγεννητική οδός, κάτι που μπορεί να συμβεί είτε κατά την ενδομήτρια ζωή του εμβρύου είτε κατά τον τοκετό και έπειτα τον θηλασμό στο νεογνό. Τέλος, είναι γνωστοί και οι οδοί ανθρώπινης επαφής που δεν εμπλέκονται στη μετάδοση του HIV. Συγκεκριμένα ο ιός δεν μεταδίδεται με άγγιγμα, αγκαλιά, φιλή, βήχα, φτάρνισμα, δήγμα εντόμου, τυχαία επαφή, τροφή, νερό, μαγειρικά σκεύη, πισίνες κοιλύμησης ή δημόσια λουτρά και τουαλέτες.

Η μερίδα του πληθυσμού που εκτίθεται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να μολυνθούν από HIV είναι τα σεξουαλικά δραστήρια άτομα -ομοφυλόφιλοι και ετεροφυλόφιλοι άνδρες και γυναίκες-, οι χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών καθώς και οι ερωτικοί τους σύντροφοι, και τα νεογνά

από μητέρες HIV θετικές. Έχει παρατηρηθεί πως η μαύρη φυλή και οι ισπανόφωνοι κατέχουν δυσανάλογα μεγάλες μερίδες του πληθυσμού με λοίμωξη από HIV. Αρχικά η παρατήρηση του ιού και της λοίμωξης έγινε σε ομοφυλόφιλους άνδρες και εξακολούθει να επιπολάζει στη συγκεκριμένη κοινότητα. Εντούτοις ο ιός μεταδίδεται και μέσω της ετεροφυλοφιλικής επαφής. Όμως, όπως ήδη αναφέρθηκε, ο HIV διαθέτει και άλλες οδούς μετάδοσης πέραν της συνουσίας. Για παράδειγμα στη Νέα Υόρκη πάνω από το 80% των χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών έχει αντισώματα HIV πράγμα που οφείλεται σε κοινόχρηστες μολυσμένες σύριγγες. Στον κλάδο της υγείας, πριν από το 1985 η μεταμόσχευση οργάνων, η μετάγγιση αίματος καθώς και η λήψη παραγόντων πήξης από αποθέματα αίματος ήταν μία επισφαλής διαδικασία. Έκπτωση στην υγειονομική ασφάλεια και τις ορθές πρακτικές αποτελούν οι μη αποστειρωμένες βελόνες τατουάζ καθώς και τα μολυσμένα μελάνια τα οποία έτσι συμβάλλουν στη διασπορά του HIV στους θαμώνες. Το ευτύχημα τελικά είναι ότι μελέτες με θύματα τυχαίου τρυπήματος από βελόνα έδειξαν ορομετατροπή μόλις στο 1% όλων όσων εκτέθηκαν σε HIV θετικό αίμα (Castel et al, 2015).

1.5 Κλινική Εικόνα

Η κλινική εικόνα της HIV λοίμωξης διακρίνεται στα εξής τρία στάδια :το οξύ - πρώιμο στάδιο, το λανθάνον – μεσαίο στάδιο και το όψιμο στάδιο ανοσοκαταστολής. Αρχικά στο οξύ στάδιο που ξεκίνα 2-4 εβδομάδες από τη μόλυνση η κλινική εικόνα του ασθενούς ομοιάζει με την εικόνα της μονοπυρήνωσης με λήθαργο, πυρετό, γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια και κυνάγχη. Επίσης, συχνά παρατηρούνται κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα στον κορμό και στα άκρα ενώ πέλματα και παλάμες μένουν ελεύθερα. Ο αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων παραμένει συνήθως φυσιολογικός παρότι υπάρχει λευκοπενία. Συναντάται μεγάλου βαθμού ιαιμία και η μετάδοση της λοίμωξης γίνεται εύκολα κατά το οξύ αυτό στάδιο ενώ η ύφεση πραγματοποιείται αυτόματα εντός 2 περίπου εβδομάδων. Η ύφεση συνοδεύεται από μείωση του επιπέδου της

ιαμίας καθώς και άνοδο του αριθμού των CD8+ T λεμφοκυττάρων έναντι του HIV. Η χυμική ανοσία του οργανισμού έναντι του HIV εμφανίζεται 10-14 ημέρες μετά τη μόλυνση. Κατά την οξεία λοίμωξη οι οροθετικοί με συμπτώματα αγγίζουν σε ποσοστό επί του συνόλου το 87% ενώ το υπόλοιπο 13% αποτελούν οι ασυμπτωματικοί (Vidya Vijayan et al , 2017).

Μετά το τέλος της οξείας φάσης τίθεται ένα σημείο αναφοράς – set point – που μπορεί να διαφέρει από άτομο σε άτομο. Το σημείο αναφοράς αυτό αντιπροσωπεύει το ικό φορτίο στον οργανισμό του οροθετικού και τείνει να παραμείνει σταθερό επί έτη. Η εξέλιξη της νόσου σε συμπτωματικό AIDS για τον οροθετικό εξαρτάται πιθανολογικά από το ύψος του σημείου αναφοράς που εμφανίζει ο ασθενής εξερχόμενος την οξεία φάση. Ο προσδιορισμός του ικού φορτίου πραγματοποιείται με τη μέτρηση του ικού RNA στο πλάσμα. Σημειούται ότι μετρώνται μόνο τα ικά σωματίδια που είναι ελεύθερα στο πλάσμα και όχι αυτά που βρίσκονται μέσα σε κύτταρα. Ο καθορισμός πρόγνωσης και η επιλογή θεραπείας καθοδηγείται από την ποσότητα του ικού RNA. Παραδείγματος χάριν η αποτυχία ενός φαρμακευτικού σχήματος να μειώσει το ικό φορτίο υποδεικνύει την ανάγκη αλλαγής του φαρμάκου (Levy, 2007). Ως προς την πρόγνωση, η ανάπτυξη AIDS πλάσματος έχει περισσότερες πιθανότητες να πραγματοποιηθεί στον ασθενή με σημείο αναφοράς μεγαλύτερο από 10.000 αντίγραφα ικού RNA ανά ml σε σχέση με τον ασθενή που εμφανίζει λιγότερα από 10.000 αντίγραφα.

Άλλος ένα σημαντικός παράγοντας για την εξέλιξη και αντιμετώπιση της λοίμωξης είναι ο αριθμός των CD4+ T λεμφοκυττάρων που αξιοποιείται για την αξιολόγηση της ανάγκης χημειοπροφύλαξης του ασθενούς κατά των ευκαιριακών λοιμώξεων, της ανάγκης για θεραπευτικό σχήμα κατά του HIV αλλά και της ανταπόκρισης του ασθενή στη θεραπεία. Κατώτερο όριο του αριθμού των CD4+ T λεμφοκυττάρων για ασυμπτωματική νόσο θεωρούνται τα 500 κύτταρα ανά mm³ ενώ εάν ο αριθμός των CD4 μειωθεί κάτω από 200 κύτταρα ανά mm³ αυξάνεται η συχνότητα και η βαρύτητα των ευκαιριακών λοιμώξεων.

Η ακόλουθη μακρά λανθάνουσα περίοδος αποτελεί το μεσαίο στάδιο της λοίμωξης και διαρκεί έτη. Συνήθως στους ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία διαρκεί 7-11 έτη. Μολονότι είναι ασυμπτωματικοί παράγεται μεγάλος αριθμός HIV στα κύτταρα των λεμφαδένων που συγκρατείται μέσα σε αυτούς και παρατηρείται χαμηλή ή απύουσα ιαίμια. Ως συμπέρασμα εξάγεται το γεγονός ότι ο ασθενής κλινικά βρίσκεται σε λανθάνουσα λοίμωξη ενώ ο ιός βρίσκεται σε ενεργή κατάσταση. Το σύμπλεγμα σχετιζόμενο με το AIDS, ARC: AIDS-related complex, εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της λανθάνουσας περιόδου και εκδηλώνεται συνήθως με απώλεια βάρους, κόπωση, πυρετό και λεμφαδενοπάθεια. Το σύμπλεγμα αυτό εξελίσσεται συχνά σε AIDS (Levy, 2007).

Κατά το όψιμο στάδιο η μείωση του αριθμού των CD4+ T λεμφοκυττάρων κάτω από 400 κύτταρα ανά μL καθώς και η αύξηση της συχνότητας και της σοβαρότητας των ευκαιριακών λοιμώξεων σηματοδοτεί την έναρξη του AIDS. Η πνευμονία από *Pneumocystis* και το σάρκωμα Kaposi ανήκουν στις άμεσες εκδηλώσεις του AIDS. Ωστόσο η εμφάνιση και άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων όπως ιικές λοιμώξεις - έρπης ζωστήρας, λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό, απλός έρπης και προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια-, πρωτοζωικές λοιμώξεις - τοξοπλάσμωση και κρυπτοσποριδίαση-, μυκητιάσεις -στοματίτιδα από *Candida Albicans*, διάσπαρτη ιστοπλάσμωση και κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα- και διάσπαρτες βακτηριακές - από *Mycobacterium tuberculosis*- είναι λιγότερο συχνές αλλά συναντώνται ευρέως. Τέλος, κατά το AIDS βρίσκουν έδαφος και σοβαρά νευρολογικά προβλήματα όπως χαρακτηριστικά είναι η νευροπάθεια και η άνοια είτε άμεσα λόγω του AIDS είτε λόγω ευκαιριακών παθογόνων (Morse et al, 2003).

Η λοίμωξη από HIV προκαταρκτικά διαγιγνώσκεται με ανίχνευση αντισωμάτων με ενζυμική δοκιμασία ανοσοπροσρόφησης ELISA ή τεχνικές συγκόλλησης λατέξ και ταχείας δοκιμασίας ανίχνευσης αντισωμάτων από του στόματος. Η τεχνική ELISA μπορεί να δώσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα για αυτό εφαρμόζεται η ανάλυση αποτύπωσης κατά Western-Blot η

οποία αποτελεί τη μέθοδο επιβεβαίωσης των οροθετικών αποτελεσμάτων. Κατά τη μέθοδο αυτή γίνεται αποχωρισμός των ικών πρωτεϊνών με ηλεκτροφόρηση σε πηκτή ακρυλαμιδίου και στη συνέχεια μεταφορά σε μεμβράνη νιτροκυταρίνης με σκοπό τον έλεγχο πιθανής αντίδρασης με τον ορό του ασθενούς. Εάν υπάρχουν αντισώματα στον ορό, αυτά θα συνδεθούν με τις ικές πρωτεΐνες και κυρίως με την p24 ή gp41. Έπειτα προστίθενται ενζυμικά σεσημασμένα αντισώματα έναντι ανθρώπινης IgG. Η παρουσία των αντισωμάτων έναντι του HIV στον εξεταζόμενο ορό έχει ως αποτέλεσμα τον χρωματισμό της ταινίας. Ένας ακόμη ταχύς ανοσοπροσδιορισμός αντισώματος έναντι του HIV είναι η OraQuick που χρησιμοποιεί αίμα από τη ράγα του δακτύλου και δίνει αποτέλεσμα σε μόλις 20 λεπτά. Παρά ταύτα η επιβεβαίωση των θετικών αποτελεσμάτων γίνεται και πάλι με Western-Blot (Njouom et al, 2017).

Η διαδικασία ανάπτυξης του HIV με καλλιέργεια κλινικών δειγμάτων είναι δυνατή αλλά μόνο σε ορισμένα ιατρικά κέντρα. Η ποσότητα του ικού RNA στο πλάσμα μπορεί επίσης να προσδιοριστεί με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης -PCR. Η PCR είναι μία ειδική και ευαίσθητη τεχνική που ανιχνεύει το DNA του ιού εντός μολυσμένων κυττάρων. Πλεονέκτημα της τεχνικής αυτής σε σύγκριση με τις δοκιμασίες ανίχνευσης αντισωμάτων αποτελεί η διαπίστωση οροθετικών ατόμων τα οποία όμως δεν έχουν ανιχνεύσιμα αντισώματα αφού ο μέσος χρόνος για την ορομετατροπή είναι 10-14 μέρες.

1.6 Θεραπεία

Είναι ευρέως γνωστό πως δεν υπάρχει οριστική θεραπεία για τη λοίμωξη από HIV και κατά της νόσου AIDS που προκαλείται ακόμα. Ωστόσο, η αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) μπορεί να ελέγξει τον HIV και να επιτρέψει στους ανθρώπους να ζήσουν μια μακρά και υγιή ζωή. Για μερικούς ανθρώπους, η θεραπεία μπορεί να μειώσει το επίπεδο του HIV στο σώμα τους σε τόσο χαμηλή ποσότητα που δεν είναι σε θέση να τον μεταδώσουν (γνωστό ως έχων μη ανιχνεύσιμο ικό φορτίο). Έχοντας ένα μη ανιχνεύσιμο ικό φορτίο, ο ασθενής μπορεί να

παραμένει υγιής, χωρίς ωστόσο να θεωρείται ότι έχει θεραπευτεί από τον HIV. Για να διατηρήσει αυτό το μη ανιχνεύσιμο ικό φορτίο, ένα άτομο πρέπει να λαμβάνει κατ' εξακολούθηση την αντιρετροϊκή θεραπεία.

Από το 2014 οι κύριες αντί-HIV θεραπείες που έχουν λάβει έγκριση τουλάχιστον από τον FDA των ΗΠΑ ταξινομούνται ως αναστολείς της πρόσδεσης, σύντηξης-διείσδυσης, αναστολείς της ιντεγκράσης ή πρωτεϊνάσης ή της ανάστροφης μεταγραφάσης ως νουκλεοτιδικό ανάλογο καθώς και αναστολείς της μη νουκλεοτιδικής αντίστροφης μεταγραφάσης. Η αναστολή της πρόσδεσης του συνυποδοχέα CCR5 με έναν συναγωνιστή υποδοχέα -maraviroc- ή η σύντηξη του περιβλήματος του ιού και της κυτταρικής μεμβράνης με ένα πεπτίδιο -T20: enfuvirtide- που αποκλείει τη δράση του μορίου gp41 μπορεί να εμποδίσει την αρχική μόλυνση του κυττάρου. Η αναστολή της ιντεγκράσης προλαμβάνει όλα τα επακόλουθα γεγονότα του πολλαπλασιασμού του ιού. Η αναστολή της RT -ανάστροφης μεταγραφάσης- αποτρέπει την έναρξη του πολλαπλασιασμού του ιού αποκλείοντας τη σύνθεση cDNA και την δημιουργία του προϊού. Η αζιδοθυμίνη -AZT- και άλλα νουκλεοτιδικά ανάλογα φωσφοριώνονται από κυτταρικά ένζυμα και ενσωματώνονται στο cDNA από την RT, τερματίζοντας την αλυσίδα του DNA. Οι μη νουκλεοτιδικούς αναστολείς της RT -nevirapine- αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου με άλλους μηχανισμούς. Οι αναστολείς της πρωτεϊνάσης αποκλείουν τη μορφογένεση του ιικού σωματιδίου, αναστέλλοντας τη διάσπαση των πολυπρωτεϊνών Gag και Gag-Pol. Οι ιικές πρωτεΐνες και το ιικό σωματίδιο είναι ανενεργά. Τα περισσότερα αντι-HIV έχουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και η έρευνα συνεχίζεται για την ανεύρεση νέων αντι-HIV φαρμάκων. Καθένα από τα βήματα πολλαπλασιασμού και όλες οι ιικές πρωτεΐνες αποτελούν στόχους για την ανάπτυξη των νέων φαρμάκων. Η AZT ήταν η πρώτη επιτυχής αντι-HIV. Παρόλο που ακόμη χορηγείται σε νεογνά που γεννιούνται από HIV θετικές μητέρες μεταγεννητικώς επί 6 εβδομάδες, η χρήση της AZT και άλλων νουκλεοτιδικών αναλόγων τείνει να εγκαταλειφθεί.

Η αντι-HIV θεραπεία χορηγείται σήμερα ως κοκτέιλ διαφόρων αντικών φαρμάκων με τον όρο υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκή θεραπεία HAART -highly active antiretroviral treatment. Η χρήση μείγματος φαρμάκων με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης έχει μικρότερες πιθανότητες να επιφέρει ανθεκτικότητα. Η πολυφαρμακευτική θεραπεία μπορεί να ελαττώσει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα πολλών ασθενών με προχωρημένο AIDS. Τα φάρμακα αυτά γίνονται συχνά δύσκολα ανεκτά και κάθε φάρμακο εκδηλώνει τις δικές του ανεπιθύμητες ενέργειες. Η εξατομίκευση της HAART για κάθε ασθενή μπορεί να ελαχιστοποιήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, να επιτρέψει τους ασθενείς να επιστρέψουν σε σχεδόν φυσιολογική ζωή και να διευκολύνει του σχήμα λήψης χαπιών. Κάποιες HAART λαμβάνονται μία φορά την ημέρα σε ένα χάπι βοηθώντας τη συμμόρφωση. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει σε άτομα που εμφανίζουν συμπτώματα AIDS, νόσου που επιδεικνύει AIDS ή αν τα CD4 T κύτταρα πέσουν κάτω από 350/μλ. Πρέπει, επίσης, να υποδεικνύεται θεραπεία αν το ιικό φορτίο είναι μεγάλο >100.000 - ακόμα και αν ο αριθμός των CD4 είναι μεγαλύτερος από 350/μλ. Θεραπεία προτείνεται επίσης για προφύλαξη μετά από έκθεση -λ.χ. τρύπημα βελόνας-, αν ανιχνευθεί HIV στο άτομο. Η HAART είναι ακριβή και μπορεί να απαιτεί τη λήψη πολλών φαρμάκων την ημέρα.

Οι κύριες ερευνητικές προσεγγίσεις στη θεραπεία του HIV περιγράφονται κατωτέρω ως εξής:

1. Μέθοδος «Ενεργοποιήστε και εξαλείψτε» - στοχεύει στην απομάκρυνση του ιού από τις δεξαμενές του και στη συνέχεια στη θανάτωση των κυττάρων που προσβάλλει.
2. Γονιδιακή επεξεργασία - αλλαγή των κυττάρων του ανοσοποιητικού ώστε να μην μπορούν να μολυνθούν από τον ιό HIV.
3. «Ανοσολογική διαμόρφωση» - αλλάζει οριστικά το ανοσοποιητικό σύστημα για καλύτερη καταπολέμηση του HIV.

4. Μεταμόσχευσεις βλαστοκυττάρων - αντικατάσταση του μολυσμένου ανοσοποιητικού συστήματος ενός ατόμου με ανοσοποιητικό σύστημα δότη.

Αν και η προσέγγιση των βλαστικών κυττάρων είχε κάποια επιτυχία στο παρελθόν, είναι πολύ επικίνδυνη για τον ασθενή. Θα θεωρηθεί μόνο μια βιώσιμη επιλογή, εάν το άτομο χρειάζεται μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία μιας άλλης πιο θανατηφόρας ασθένειας, όπως η πολύ προχωρημένη λευχαιμία - η οποία, σε αντίθεση με τον HIV, δεν διαθέτει τόσες άλλες ασφαλείς και αποτελεσματικές επιλογές θεραπείας. Γενικότερα, ενώ υπάρχει ελπιδοφόρα έρευνα που διεξάγεται σε αυτούς τους τομείς, δεν υπάρχει βιώσιμη θεραπεία στον ορίζοντα.

Υπάρχουν μόνο δύο γνωστοί άνθρωποι που έχουν θεραπευτεί με αυτόν τον τρόπο: ο Timothy Brown, γνωστός και ως «ασθενής του Βερολίνου» και ο Adam Castillejo, γνωστός ως ο «ασθενής του Λονδίνου». Το 2007-08, ο Μπράουν έκανε χημειοθεραπεία και μεταμόσχευση μυελού των οστών για τη θεραπεία της λευχαιμίας. Η μεταμόσχευσή του προήλθε από κάποιον με φυσική γενετική αντίσταση στον HIV. Μετά τη μεταμόσχευση, ο Μπράουν φάνηκε να θεραπεύεται από τον ιό HIV. Αργότερα οι γιατροί επανέλαβαν τα αποτελέσματα για τον Castillejo και το 2020 επιβεβαίωσαν ότι, 30 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας, ήταν ακόμα απαλλαγμένος από τον ιό HIV. Παρά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, και από τις δύο περιπτώσεις, αυτός ο τύπος διαδικασίας δεν θα ήταν κατάλληλος για τη θεραπεία περισσότερων ανθρώπων που ζουν με HIV, καθώς εμφανίζει σημαντικά εμπόδια που πρέπει να υπερκεραστούν όπως η περιορισμένη διαθεσιμότητα των θεραπευτικών ιστών, αφού λαμβάνονται από ζώντες ανθρώπους και μάλιστα που πρέπει να εμφανίζουν συγκεκριμένα γενετικά χαρακτηριστικά και άρα η αδυναμία -προς το παρόν- να εφαρμοστεί σε μεγάλη κλίμακα.

Η πρόσβαση και η προσκόλληση στην ART παραμένει, σε ατομικό επίπεδο, ένα από τα πιο αποτελεσματικά εργαλεία για την καταπολέμηση του HIV και έχει επιδείξει παγκόσμια επιτυχία στην παράταση της ζωής και τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης. Ωστόσο, η ART

περιορίζεται από διάφορους παράγοντες που μπορούν να εμποδίσουν τη μακροχρόνια συμμόρφωση και να οδηγήσουν σε αποκλίσεις στη φαρμακευτική αγωγή. Παρά την αυξημένη πρόσβαση σε γενόσημα φάρμακα και δωρεάν υπηρεσίες, τα άτομα που ζουν με HIV αντιμετωπίζουν εμπόδια στην πρόσβαση σε ART και συναφείς υπηρεσίες ώστε να τηρούν δια βίου θεραπευτικά σχήματα ART (π.χ. κόπωση θεραπείας, επιβάρυνση με χάπια, παρενέργειες, εργασιακή και επισιτιστική ανασφάλεια, στιγματισμός και δυσεύρετες υπηρεσίες υγείας).

Οι ανησυχίες σχετικά με τις μακροπρόθεσμες τοξικότητες της ART συνεχίζουν να υφίστανται, όπως η πιθανή σχέση μεταξύ της κατηγορίας αναστολέων της ιντεγκράσης (ο ακρογωνιαίος λίθος της σύγχρονης θεραπείας) και της παχυσαρκίας καθώς και των νευροψυχιατρικών διαταραχών. Η διαρκής ενεργοποίηση και η φλεγμονή του ανοσοποιητικού, ακόμη και μεταξύ ατόμων τα οποία έχουν δεχτεί θεραπεία καταστολής του ιού, είναι προγνωστικά στοιχεία καρδιαγγειακών επιπλοκών, καρκίνων, οστεοπόρωσης, νεφρικής νόσου, νευρογνωστικών διαταραχών και κατάθλιψης. Ακόμα και όταν τα άτομα μπορούν ελεύθερα να έχουν πρόσβαση σε ART, το προσδόκιμο ζωής σε πολλούς οροθετικούς πληθυσμούς σε χώρες υψηλού εισοδήματος είναι σχεδόν 10 χρόνια λιγότερα από ό, τι για τους μη μολυσμένους συνομήλικους τους.

1.7 Εμβόλιο

Ορισμένες δοκιμές εμβολίων κατά του HIV δείχνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά οι έρευνες βρίσκονται ακόμα πολύ μακριά από το να έχουμε ένα αποτελεσματικό εμβόλιο. Μέχρι στιγμής, ένα εμβόλιο θα προσφέρει μόνο μερική προστασία και θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλες επιλογές πρόληψης. Τα συνδυαστικά προληπτικά μοντέλα προωθούν συχνά παραδοσιακές παρεμβάσεις για την τροποποίηση της σεξουαλικής συμπεριφοράς παράλληλα με τις βιοϊατρικές παρεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων προφυλακτικών,

ART, εθελοντικής ιατρικής περιτομής ανδρών και νεότερων τρόπων όπως η προφύλαξη πριν από την έκθεση (PrEP) και η προφύλαξη μετά την έκθεση (PEP). Αν και αυτά έχουν βελτιώσει σημαντικά τον έλεγχο της πανδημίας, οι κοινωνικοί, οικονομικοί και ψυχολογικοί παράγοντες περιορίζουν τη συνεπή χρήση κάθε παρέμβασης. Επιπλέον, καμία παρέμβαση δεν παρέχει ομοιόμορφη και πλήρη προστασία. Σε ατομικό επίπεδο, η πρόληψη μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του HIV και πιθανότατα θα παραμείνει βασική ιατρική στρατηγική για τη μείωση των περιστατικών. Σε επίπεδο πληθυσμού, ωστόσο, η εφαρμογή της ART ως τρόπου πρόληψης ήταν αποθαρρυντική, εν μέρει λόγω καθυστερημένης έναρξης θεραπείας, κακής συμμόρφωσης και περιορισμένης πρόσβασης στη θεραπεία. Περισσότερο ανησυχητικό στοιχείο αποτελεί η μελέτη ECHO35 που αποκάλυψε υψηλά ποσοστά εμφάνισης HIV μεταξύ γυναικών στην ανατολική και νότια Αφρική με υψηλή κάλυψη ART. Πρόσφατα μοντέλα υποδηλώνουν ότι μια θεραπεία για τον ιό HIV, ειδικά ένα σχήμα που προστατεύει από την εκ νέου μόλυνση, θα μπορούσε να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης του HIV. Αντλώντας εμπειρία και από άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις με μεγάλη συχνότητα παρά τη διαθέσιμη θεραπεία συμπεραίνεται ότι είναι αναγκαίο να ευαισθητοποιηθούν τα άτομα που ζουν με HIV για να περιορισθούν οι στρεβλές αντιλήψεις σχετικά με τη λοίμωξη και τη νόσο.

Κεφάλαιο 2: Πόνος

2.1 Τι είναι πόνος

Ο πόνος είναι το πιο κοινό σύμπτωμα της νόσου και συνοδεύει τον άνθρωπο, άλλα και τα περισσότερα έμβια όντα, από την αρχή της ζωής. Είναι ένας προστατευτικός μηχανισμός ο οποίος όταν λειτουργεί κατά φύσιν δίνει τη δυνατότητα στο σώμα να ανταποκρίνεται σε επιβλαβή ερεθίσματα. Το 1979 η IASP -International Association for the Study of Pain- έδωσε ορισμό για τον πόνο ως «μια δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που

σχετίζεται με πραγματική ή πιθανή ιστική βλάβη ή περιγράφεται στο πλαίσιο τέτοιας βλάβης». Αυτός ο ορισμός απαιτεί περαιτέρω ερμηνεία καθώς περιλαμβάνει ορισμένες σημαντικές έννοιες. Ο πόνος είναι μια υποκειμενική εμπειρία και δεν μπορεί να μετρηθεί εύκολα αφού αυτό προϋποθέτει πλήρη συνειδησιακή κατάσταση εκ μέρους του ασθενή. Αναλύοντας περαιτέρω τον ορισμό, παρατηρείται πως ο πόνος περιγράφεται ως «εμπειρία». Με αυτόν τον τρόπο διαχωρίζεται η έννοια του πόνου από αυτήν της αλγαισθησίας. Η αλγαισθησία είναι η διαδικασία του νευρικού συστήματος που περιλαμβάνει τη μεταγωγή και τη μετάδοση ενός αλγεινού ερεθίσματος στον εγκέφαλο μέσω μιας οδού του πόνου. Αντίστοιχα, ο πόνος είναι το αποτέλεσμα μιας σύνθετης αλληλεπίδρασης μεταξύ των συστημάτων σηματοδότησης, της προσαρμογής από ανώτερα κέντρα καθώς και της μοναδικής αντίληψης κάθε ατόμου (Świeboda et al, 2013).

Η διατύπωση του ορισμού του πόνου από την IASP το 1979 θεμελίωσε το νοηματικό πλαίσιο στην προσπάθεια για κατανόηση, εξήγηση και διαχείριση το πόνου. Ωστόσο, με την πάροδο τεσσαράκοντα και πλέον ετών, κατά τα οποία κατακτήθηκε πρόοδος ως προς την εμπέδωση του πόνου αλλά και των σχετιζόμενων εννοιών, η IASP δημοσίευσε το 2020 έπειτα από διετή προσπάθεια την πρώτη αναθεώρηση του ορισμού του πόνου συνοδευόμενο από έξι σαφείς παρατηρήσεις ώστε να φωτιστεί πλήρως ο νοηματικός βυθός του ορισμού αλλά και την ετυμολογία του αγγλικού όρου. Πιο συγκεκριμένα, ο πόνος υπό την αναθεωρημένη έκδοση του 2020 ορίζεται ως «μία δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται, ή που ομοιάζει να σχετίζεται, με πραγματική ή πιθανή ιστική βλάβη». Έπειτα διατυπώνονται οι εξής σημειώσεις:

- Ο πόνος είναι πάντα μία προσωπική εμπειρία η οποία δέχεται επιρροή σε ποικίλο βαθμό από βιολογικούς, ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες.
- Ο πόνος και η αλγαισθησία είναι διαφορετικά φαινόμενα. Ο πόνος δε συνάγεται αποκλειστικά από τη δραστηριότητα των αισθητηριακών νευρώνων.

- Τα άτομα μαθαίνουν την έννοια του πόνου μέσα από τις εμπειρίες της ζωής τους.
- Όταν ένα πρόσωπο αναφέρει μία εμπειρία ως πόνο, αυτό θα πρέπει να γίνεται σεβαστό.
- Αν και ο πόνος συνήθως εξυπηρετεί ρόλο προσαρμοστικότητας, μπορεί να έχει δυσμενείς συνέπειες στη λειτουργικότητα και στη ψυχοκοινωνική ευεξία.
- Η λεκτική περιγραφή είναι μόνο μία από της διάφορες συμπεριφορές για να εκφραστεί ο πόνος: η ανικανότητα επικοινωνίας δεν αναιρεί το ενδεχόμενο ότι ένας άνθρωπος ή ένα μη-ανθρώπινο ζώο βιώνει πόνο.

Ετυμολογικά, σύμφωνα με την αναφορά του IASP, ο αγγλικός όρος για τον πόνο -pain- έχει ρίζα στο λατινικό poena, που σημαίνει ποινή – τιμωρία καθώς αυτό προέρχεται από την ελληνική λέξη ποινή. Αντίστοιχα, στην ελληνική η λέξη πόνος προέρχεται από το ρήμα πένομαι και έτσι είχε στην αρχαία ελληνική την έννοια του μόχθου - της σκληρής δουλειάς, ενώ κατά τον Ιπποκράτη χρησιμοποιήθηκε με την έννοια που φέρει σήμερα. Φαίνεται, λοιπόν, ότι πολιτισμικά ο πόνος λογιζόταν ως ποινή ή ως άχθος πράγμα που αντικατοπτρίζει την αρνητική επίπτωση που είχε το βίωμα του πόνου διαχρονικά στους ανθρώπους. (Raja et al, 2020) Ταξινομώντας τις περιπτώσεις πόνου με κριτήριο τη διάρκεια προκύπτει ο διαχωρισμός σε οξύ και χρόνια πόνο. Η κατηγοριοποίηση αυτή αποτελεί τη συνηθέστερη εφαρμογή και τυγχάνει ευρείας χρήσης τόσο επιστημονικά όσο και στην καθημερινή κλινική πράξη. Η συγκεκριμένη ταξινόμηση θα απασχολήσει και την παρούσα αναφορά (Świeboda et al, 2013).

2.2 Οξύς πόνος

Ο οξύς πόνος έχει διάρκεια μικρότερη των 3 μηνών και προκαλείται από ερέθισμα που αντικατοπτρίζει πραγματική ή δυνητική βλάβη, αποτελώντας έτσι έκφραση της αλγαισθησίας στο άτομο. Στην πράξη οφείλεται στον ερεθισμό των αλγοϋποδοχέων, των ελεύθερων δηλαδή τελικών απολήξεων νευρικών ινών, οι οποίοι εντοπίζονται διάσπαρτοι σε όλους τους ιστούς του οργανισμού. Αποτελεί κατά κανόνα προστατευτικό σύστημα που προειδοποιεί το άτομο

για την έκθεση σε επιβλαβή παράγοντα και προκαλεί στοχευμένες συναισθηματικές αντιδράσεις και συμπεριφορές, όπως η απόσυρση και η επίθεση ή το κλάμα και ο φόβος αντίστοιχα. Ακόμη δύναται να εμφανιστεί κατά την πορεία μιας νόσου λόγω μη φυσιολογικής λειτουργίας μυών ή σπλάχνων οπότε και πάλι προειδοποιεί για την υποκείμενη παθολογική κατάσταση. Χαρακτηριστικό γνώρισμα αποτελεί η υποκειμενική αντίληψη του πόνου κάτι που βιώνεται έντονα στις περιπτώσεις οξέος πόνου. Για παράδειγμα η αντίληψη του πόνου είναι εντονότερη σε έναν ασθενή που φοβάται την νοσηλεία αλλά και ελαττωμένη κατά τον τραυματισμό ενός αθλητή στη διάρκεια κρίσιμων στιγμών του αγώνα. Έτσι ο οξύς πόνος είναι ένα υποκειμενικό βίωμα και επηρεάζεται από παρούσες ή προϋπάρχουσες ιδέες και εμπειρίες. Παθοφυσιολογικά δύναται να διακριθεί ο φυσιολογικός πόνος που αισθάνεται κανείς όταν εκτίθεται σε καθημερινά αλλά επιβλαβή ερεθίσματα από τον κλινικό πόνο που βιώνεται μετά από συγκεκριμένο τραυματισμό ιστών και νευρών. Με αυτή τη έννοια συχνές μορφές τους οξέος πόνου αποτελούν ο μετεγχειρητικός, ο μετατραυματικός, ο μαιευτικός αλλά και ο πόνος που συνοδεύει οξέα νοσήματα όπως η παγκρεατίτιδα ή το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Συνεπώς ο οξύς πόνος εντοπίζεται συχνά ως συνοδό σύμπτωμα μιας νόσου, το οποίο απαραίτητως διερευνάται και αξιολογείται κατά τη κλινική πράξη (Świeboda et al, 2013).

Ο οξύς πόνος διακρίνεται σε δύο υποκατηγορίες λαμβάνοντας υπόψιν την εντόπιση του από τον ασθενή. Πρώτον ο σωματικός πόνος, ο οποίος αποτελεί σύμπτωμα καλά οριζόμενο από τον ασθενή καθώς ενεργοποιούνται περιφερικοί αλγοϋποδοχείς και ακολουθείται η ταχεία οδός του πόνου. Διαιρείται δε σε επιφανειακό και εν τω βάθει, όταν ερεθίζονται υποδοχείς σε δέρμα, υποδόριο ιστό ή σε οστά, τένοντες και μύες αντίστοιχα ενώ σε κάθε περίπτωση ο ασθενής μπορεί να προσδιορίζει ακριβώς το αλγινό σημείο. Δεύτερον ο σπλαχνικός πόνος, ο οποίος εμφανίζεται σε νοσήματα κατά τα οποία προσβάλλεται ένα εσωτερικό όργανο και ερεθίζονται από την εκάστοτε διεργασία αλγοϋποδοχείς, που σηματοδοτούν τη βραδεία οδό του

πόνου. Οπότε ο ασθενής δεν δύναται να προσδιορίσει κάποιο αλγινό σημείο αλλά βιώνει ένα βύθιο και διάχυτο άλγος, παράδειγμα αποτελούν οι φλεγμονώδεις διεργασίες που προσβάλλουν το σπλαχνικό περιτόναιο (Niv & Devor,2004)

2.3 Χρόνιος πόνος

Ο χρόνιος πόνος ορίζεται από την IASP ως πόνος που παραμένει για περισσότερο από τρεις μήνες από την ίαση της νόσου. Επί του πρακτέου ο χρόνιος πόνος παρατηρείται και σε απουσία βλάβης ή τραυματισμού των ιστών. Σε αντίθεση λοιπόν με τον οξύ πόνο που εκφράζεται κατά τους περιφερικούς τραυματισμούς, αποτελεί φυσιολογικό προστατευτικό μηχανισμό και προειδοποιεί για εξελισσόμενη η επικείμενη σωματική βλάβη, ο χρόνιος πόνος οφείλεται σε παρατεταμένη υπερευαισθησία των νευρικών οδών του πόνου στην περιφέρεια ή στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Δηλαδή η αίσθηση του πόνου επάγεται από ανώμαλη σηματοδότηση στις νευρικές οδούς του πόνου και όχι από την δράση αλγινών ερεθισμάτων. Πρόσφατα ευρήματα δηλώνουν ότι η εμμένουσα παθολογική υπερδιεγερσιμότητα των νευρώνων των οδών του πόνου, η οποία είναι υπεύθυνη για τον χρόνιο πόνο είναι το αποτέλεσμα πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στους εμπλεκόμενους νευρώνες, στα νευρογλοιακά κύτταρα -και ειδικά στα μικρογλοιακά και τα αστροκύτταρα- και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτά τα κύτταρα απελευθερώνουν πολλά είδη διακυτταρικών χημικών αγγελιοφόρων που φυσιολογικά έχουν βοηθητικό ρόλο-για παράδειγμα προάγουν την επούλωση των ιστών έπειτα από τον τραυματισμό ή ενισχύουν τη συναπτική δραστηριότητα. Όμως αρκετές από τις ουσίες αυτές εντείνουν τη διεγερσιμότητα των νευρώνων στην περιοχή της βλάβης, κάτι που μπορεί να διαρκέσει μεγάλο διάστημα μετά από τη αποκατάσταση της αρχικής βλάβης. Οι υπερδιεγερσιμοι νευρώνες αντιδρούν υπερβολικά ακόμα και σε ήπια, μη βλαπτικά ερεθίσματα που δεν θα προκαλούσαν διέγερση σε φυσιολογικές συνθήκες, με αποτέλεσμα να

πυροδοτούνται και να μεταδίδονται διαρκώς αλγινά ερεθίσματα χωρίς να υπάρχει εμφανής βλάβη των ιστών (Bruskila et al,2007).

Ο χρόνιος πόνος αντιμετωπίζεται ως σύμπτωμα αλλά και ως ασθένεια. Σύμφωνα με την πρόσφατη αξιολόγηση του χρόνιου πόνου από τον IASP για την τελευταία έκδοση του International Classification of Diseases -ICD11- η ταξινόμηση του χρόνιου πόνου επαναπροσδιορίστηκε ως εξής: σε πρωτοπαθή σύνδρομα χρόνιου πόνου -chronic primary pain syndromes- και δευτεροπαθή σύνδρομα χρόνιου πόνου – chronic secondary pain syndromes. Ο πρωτοπαθής χρόνιος πόνος ορίζεται ως ο πόνος σε μία ή περισσότερες ανατομικές περιοχές που επιμένει για περισσότερους από τρεις μήνες και σχετίζεται με σημαντική συναισθηματική επιβάρυνση ή λειτουργική ανικανότητα -παρακώλυση των καθημερινών δραστηριοτήτων και της συμμετοχής στους κοινωνικούς ρόλους- ενώ δεν μπορεί να αιτιολογηθεί από κάποια άλλη πάθηση χρόνιου πόνου. Έτσι με αυτό το νέο όρο καλύπτονται τα σύνδρομα χρόνιου πόνου που θα πρέπει να αναγνωρίζονται ως αυτόνομες νόσοι. Διαγνωστικές οντότητές που εμπίπτουν σε αυτήν την κατηγορία διαχωρίζονται σε: χρόνια γενικευμένο πόνο όπως η ινομυαλγία, σύνθετα σύνδρομα τοπικού πόνου όπως ο χρόνιος πρωτοπαθής πονοκέφαλος, στοματοπροσωπικός πόνος όπως η χρόνια ημικρανία, χρόνιος πρωτοπαθής σπλαχνικός πόνος όπως το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και χρόνιος πρωτοπαθής μυοσκελετικός πόνος όπως η οσφυαλγία απροσδιόριστης αιτιολογίας (Treede et al, 2018).

Τα σύνδρομα χρόνιου δευτεροπαθούς πόνου είναι συνδεδεμένα με άλλες ασθένειες ως το υποκείμενο αίτιο για τις οποίες ο πόνος αρχικά θεωρείτο συνοδό σύμπτωμα. Η προτεινόμενη οδηγία σύμφωνα με το ICD11 είναι η συν-διάγνωση όταν το σύμπτωμα χρήζει ειδικής φροντίδας για τον ασθενή. Με αυτόν τον τρόπο οριοθετείται το στάδιο κατά το οποίο ο χρόνιος πόνος γίνεται πρόβλημα δηλαδή αυτόνομη ασθένεια. Σε πολλές περιπτώσεις ο χρόνιος πόνος συνεχίζει και έπειτα από την επιτυχή θεραπεία του αρχικού αιτίου οπότε και η διάγνωση του πόνου παραμένει παρότι η διάγνωση της υποκείμενης ασθένειας δεν εμφανίζει πλέον

συνάφεια. Με αυτή την οδηγία αναμένεται να εδραιωθούν θεραπευτικές οδοί για ασθενείς με αυτές τις επώδυνες παθήσεις αναγνωρίζοντας νωρίς κατά την εξέλιξη της ασθένειας την ύπαρξη του χρόνιου πόνου και διαφοροποιώντας έτσι τους ασθενείς με την ίδια υποκείμενη νόσο ως προς την συν-διάγνωση ή όχι του χρόνιου πόνου. Εν κατακλείδι εμπίπτουν τα εξής σύνδρομα: ο χρόνιος πόνος σχετιζόμενος με κακοήγη νεοπλασία ή καρκινικός πόνος, ο χρόνιος μετεγχειρητικός ή μετατραυματικός πόνος, ο χρόνιος νευροπαθητικός πόνος, ο χρόνιος δευτεροπαθής πονοκέφαλος ή στοματοπροσωπικός πόνος, ο χρόνιος δευτεροπαθής σπλαχνικός πόνος και ο χρόνιος δευτεροπαθής μυοσκελετικός πόνος (Treede et al, 2018).

Η IASP εισήγαγε το 1994 την έννοια του νευροπαθητικού πόνου ενώ το 2008 συντάχθηκε ορισμός ως ο πόνος που επάγεται σαν άμεση επίπτωση βλάβης ή νόσου που επιτίθεται στο σωματοαισθητικό σύστημα. Στο νέο ορισμό περιλαμβάνεται το σωματοαισθητικό σύστημα το οποίο με τις ανιούσες και κατιούσες οδούς εξυπηρετεί την πρόσληψη και αντίληψη του πόνου. Επίσης επιτελεί τις σωματικές αισθήσεις και δίνει την δυνατότητα στον οργανισμό να αισθάνεται εκτός από τον πόνο τις δονήσεις, την αφή, την θερμοκρασία του περιβάλλοντος καθώς υπάρχουν αισθητηριακές νευρικές απολήξεις διάσπαρτες σε όλο το σώμα. Ο όρος βλάβη αναφέρεται είτε όταν υπάρχει εμφανής τραυματισμός είτε εάν πιστοποιείται η ασαφής δυσλειτουργία ενώ ο όρος νόσος δηλώνει ότι είναι γνωστό το αίτιο που προκαλεί τον νευροπαθητικό πόνο. Τέλος όπως είναι αναμενόμενο οι θεραπευτικές προσεγγίσεις του νευροπαθητικού πόνου είναι ιδιαίτερες και διαφορετικές από αυτές του αλγοαισθητικού πόνου (Tauben & Loeser, 2013).

Διαπιστώνονται ορισμένα αισθητηριακά χαρακτηριστικά ή μάλλον αισθητηριακές δυσλειτουργίες, οι οποίες είναι ενδεικτικές του νευροπαθητικού πόνου. Αρχικά ένα από αυτά είναι η αλλοδυνία κάτι που σημαίνει πως ένα ερέθισμα που φυσιολογικά δεν προκαλεί πόνο τώρα φαίνεται ως αλγεινό, για παράδειγμα μπορεί να προκληθεί σοβαρός πόνος από ένα ελαφρύ άγγιγμα. Έπειτα διατυπώνεται η υπεραλγησία ως υπερβολική αντίδραση σε ένα επώδυνο

ερέθισμα, θερμικό ή απτικό. Η υπεραλγησία στο ψυχρό είναι συνηθέστερη από εκείνη στο θερμό. Αντίθετα η υποαλγησία χαρακτηρίζεται ελαττωμένη απάντηση πόνου έπειτα από επώδυνο ερέθισμα, θερμικό ή απτικό. Η παραισθησία εμφανίζεται ως παρά φύσιν αισθητηριακή απάντηση σε κανονικά μη δυσάρεστα ερεθίσματα όπως το τσίμπημα, το γαργάλημα. Κατ' επέκταση η δυσαισθησία αποτελεί έκφραση δυσάρεστου αισθητηριακού βιώματος έπειτα από μη σχετικό ερέθισμα. Ένα ακόμη χαρακτηριστικό του νευροπαθητικού πόνου είναι η υπερπαθεία, η οποία εκφράζει μία υπερβάλλουσα και παρατεταμένη απάντηση σε ένα ερέθισμα, συνήθως εκδηλώνεται με καθυστέρηση μετά από επαναλαμβανόμενο ερέθισμα. Τέλος με τον όρο υπεραίσθησία περιγράφεται η αυξημένη ευαισθησία σε θερμικά ή απτικά ερεθίσματα ενώ η υπαισθησία εκφράζεται αντιθέτως με μειωμένη ευαισθησία σε παρόμοια ερεθίσματα (Treede et al, 2008).

Η ταξινόμηση του νευροπαθητικού πόνου γίνεται σύμφωνα με τρία κριτήρια. Ανάλογα με την εφαρμογή ή όχι ερεθίσματος χωρίζεται σε προκλητό και αυτόματο. Σύμφωνα με την εντόπιση της βλάβης διακρίνεται σε περιφερικό -όταν αφορά περιφερικό νευρικό σύστημα- και κεντρικό -όταν αφορά το κεντρικό νευρικό σύστημα-. Τέλος ακόμη ένα κριτήριο είναι η συχνότητα εμφάνισης που διακρίνει τον νευροπαθητικό πόνο σε σταθερό και παροξυσμικό (Treede et al,2008).

2.4 Αλγοϋποδοχείς και χημικοί μεσολαβητές του πόνου

Ο αλγοϋποδοχείς είναι υποδοχείς στους ιστούς που ενεργοποιούνται ειδικά από επώδυνα ερεθίσματα. Μετατρέπουν λοιπόν την πληροφορία του άλγους σε ηλεκτρικό δυναμικό, το οποίο στη συνέχεια μεταφέρεται ως νευρική ώση από την περιφέρεια στο κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω συγκεκριμένου τύπου νευρικών ινών. Υπάρχουν τρεις κατηγορίες αλγοϋποδοχέων: Οι θερμικοί αλγοϋποδοχείς -thermal nociceptors-, οι οποίοι αντιδρούν σε μεταβολές της θερμοκρασίας, οι υψηλού ουδού μηχανικοί αλγοϋποδοχείς -high threshold mechanoreceptors,

HTM- οι οποίοι αντιδρούν σε μηχανική βλάβη των ιστών, όπως σύνθλιψη, διατομή και τσίμπημα και οι πολυτροπικοί αλγοϋποδοχείς -polymodal nociceptors, PMN- οι οποίοι με τη σειρά τους αντιδρούν εξίσου σε όλα τα είδη επιβλαβών ερεθισμάτων συμπεριλαμβανομένων των ερεθιστικών χημικών ουσιών που απελευθερώνονται από τους τραυματισμένους ιστούς.

Πιο συγκεκριμένα οι χημικές ουσίες που ενεργοποιούν τους πολυτροπικούς αλγοϋποδοχείς είναι τα κατιόντα υδρογόνου, η 5-υδροξυτρυπταμίνη, κυτοκίνες, βραδυκίνη, ισταμίνη καθώς και προσταγλανδίνες και λευκοτριένια. Αυτοί οι μεσολαβητές της φλεγμονής περιβάλλουν και ενεργοποιούν τους αλγοϋποδοχείς. Οι προσταγλανδίνες και η βραδυκίνη αποτελούν χαμηλής έντασης ερεθίσματα κατά την ενεργοποίηση των αλγοϋποδοχέων. Η ισταμίνη και η 5-HT προκαλούν άλγος όταν εφάπτονται άμεσα με τις νευρικές απολήξεις. Τα κατιόντα υδρογόνου και η 5-HT δρουν άμεσα στα κανάλια ιόντων της κυτταρικής μεμβράνης ενώ οι υπόλοιποι μεσολαβητές συνδέονται σε μεμβρανικούς υποδοχείς και ενεργοποιούν δευτερεύοντα σηματοδοτικά συστήματα μέσω G πρωτεϊνών (Steeds, 2009).

Οι αλγοϋποδοχείς είναι λοιπόν οι ελεύθερες νευρικές απολήξεις δύο κύριων τύπων νευρικών ινών. Αυτές είναι η Αδ και η C ίνες. Οι Αδ ίνες διαθέτουν μυελίνωση και έχουν διάμετρο 2 με 5 μm, εμφανίζονται και διαθέτουν νευρικές απολήξεις στην επιφάνεια του σώματος, στους μύες και τις αρθρώσεις, ενώ το άλγος που άγουν είναι οξύ καλά εντοπισμένο και με γρήγορη αντίδραση από το άτομο. Οι ίνες C είναι αμύελες, έχουν διάμετρο μικρότερη από 2μm, ενώ κατανέμονται στους περισσότερους ιστούς. Η αίσθηση του πόνου που άγουν είναι μία εμπειρία διάχυτου άλγους, αργής εμφάνισης και χωρίς την ικανότητα εντόπιση του ερεθίσματος. Τα κυτταρικά σώματα των ινών Αδ και C εντοπίζονται στα γάγγλια της ραχιαίας ρίζας. Οι ίνες Αδ τερματίζουν και έχουν συναπτική δραστηριότητα στα πέταλα I και V ενώ οι ίνες C στην πεκτωματώδη ουσία- πέταλο II.

Αξίζει να αναφερθούν συνοπτικά όλοι οι χημικοί μεσολαβητές που εμπλέκονται με ποικίλους τρόπους στην εμπειρία του πόνου. Αρχικά από την κατηγορία των αμινών, ιδιαίτερα ενεργό ρόλο στις κατιούσες οδούς του πόνου παίζουν η νοραδρεναλίνη και η 5-υδροξυτρυπταμίνη ή σεροτονίνη. Έπειτα, ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια που ανευρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα αλλά ειδικότερα σε τόπους που σχετίζονται με τον πόνο είναι οι εγκεφαλίνες και η β-ενδομορφίνη. Αυτές παράγονται στα κυτταρικά σώματα των νευρώνων παράγονται και μεταφέρονται στις απολήξεις όπου προσδένονται με οπιοειδείς υποδοχείς και εκδηλώνουν ανασταλτική επίδραση. Αναφορικά με τα μη οπιοειδή πεπτίδια, η ουσία P ευρίσκεται ευρέως τα γάγγλια της ραχιαίας ρίζας ειδικότερα των C νευρικών ινών και η δράση της σχετίζεται με τη φλεγμονή, η γαλανίνη βρίσκεται διάσπαρτα εντός του ΚΝΣ και εμπλέκεται μεταξύ άλλων με την αλγαισθησία, ενώ η χολοκυστοκινίνη και άλλα παρόμοια πεπτίδια επιδρούν στα γάγγλια της ραχιαίας ρίζας, στο ραχιαίο κέρασ και στις νωτιαίες οδούς πιθανώς εμπλέκονται στο σπλαγχνικό πόνο και εξαντλούνται σε περίπτωση βλάβης νευρώνα. Από την κατηγορία των αμινοξέων, το γλουταμινικό οξύ εμφανίζει διεγερτική δράση στη μετάδοση του πόνου δρώντας σε NMDA και non-NMDA υποδοχείς, ενώ γενικά εμπλέκεται στην ανάπτυξη, τη μνήμη και την πλαστικότητα των νευρώνων. Από την άλλη αμινοξέα με ανασταλτική δράση στην αγωγή του πόνου αποτελούν το γ-αμινοβουτυρικό οξύ ή GABA και η γλυκίνη τα οποία συμμετέχουν στη ρύθμιση της συμπεριφοράς κυρίως σε μη επιβλαβή επώδυνα ερεθίσματα. Τέλος, στη μετάδοση του πόνου συμμετέχουν και τα κανναβινοειδή και το οξείδιο του αζώτου. Τα κανναβινοειδή προσδένονται στους CB1 υποδοχείς στο νωτιαίο μυελό, στους προσαγωγούς νευρώνες και μπορεί να επάγουν την αναισθησία ενώ το οξείδιο του αζώτου επιδρά σε αισθητικούς νευρώνες και στο ραχιαίο κέρασ εμπλεκόμενο με την περιφερική και κεντρική ευαισθητοποίηση (Steeds, 2009).

2.5 Οδοί του πόνου

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η ηλεκτρική δραστηριότητα των μικρής διαμέτρου προσαγωγών ινών των περιφερικών νεύρων -C και Αδ- σχετίζονται με τον πόνο. Οι περιφερικοί ιστοί δεσμεύουν τις αισθητικές απολήξεις των νευρικών αυτών ινών, οι οποίες και ενεργοποιούνται από διάφορα ερεθίσματα -χημικά, μηχανικά και θερμικά-. Οι τελικοί πολυτροπικοί αλγούποδοχείς -polymodal nociceptors- ενώνονται με την πλειονότητα των αμύελων C ινών, οι οποίες με τη σειρά τους μεταβιβάζουν ένα καυστικό και διάχυτο πόνο με ταχύτητα που φτάνει τα 2 m/sec ή και λιγότερο. Εν αντιθέσει οι εμμύελες ίνες Αδ μεταδίδουν μια αίσθηση εντοπισμένου οξέος πόνου μεταφέροντας τη νευρική ώση με ταχύτητα που φτάνει τα 30 m/sec. Οι νευρικές ίνες τύπου C και Αδ μαζί με τα κυτταρικά τους σώματα στο ραχιαίο κέρασ αποτελούν τους νευρώνες 1^{ης} τάξης και ως προσαγωγοί νευρώνες λαμβάνουν και μεταφέρουν την πληροφορία της αίσθησης του πόνου από το δέρμα, τα σπλάγγνα και τους μύες.

Ειδικά, τα γάγγλια των ραχιαίων ριζών περιλαμβάνουν τα κυτταρικά σώματα των νοτιαίων αισθητικών προσαγωγών ινών. Η είσοδος των ινών στο νοτιαίο μυελό πραγματοποιείται μέσω των ραχιαίων ριζών και καταλήγουν στη φαία ουσία των ραχιαίων κέρατων, ενώ η εξωτερική περιοχή του ραχιαίου κέρατος είναι αυτή που συγκεντρώνει το μεγαλύτερο μέρος από τις αισθητικές προσαγωγές ίνες. Τα κυτταρικά σώματα που αντιστοιχούν στα πέταλα I και II, που καλείται και πηκτωματώδης ουσία, νευρώνονται από ίνες C και ορισμένες ίνες Αδ σε αντίθεση με άλλες ίνες Α που νευρώνουν σώματα του ραχιαίου κέρατος, συγκεκριμένα το πέταλο V. Τόσο από τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια όσο και από τους υποδοχείς τους βρίθεται η πηκτωματώδης ουσία και αποτελεί έτσι μία περιοχή στόχο για τη δράση οπιοειδών όπως η μορφίνη. Οι κύριες οδοί προσαγωγής του οπίσθιου κέρατος του θαλάμου γεννώνται από κύτταρα στα πέταλα I και V. Τα πέταλα II και V αποτελούν πολύ σημαντικές περιοχές για τη διαμόρφωση και τον εντοπισμό των ερεθισμάτων του πόνου. Όσον αφορά τους νευρώνες 2^{ης} τάξης που υπάρχουν στο ραχιαίο κέρασ, εντοπίζονται τρία είδη και είναι τα εξής: οι ειδικοί αλγαισθητικοί νευρώνες -NS ή nociceptive specific-, οι νευρώνες ευρέως δυναμικού φάσματος

-WDR ή wide dynamic range- και νευρώνες χαμηλού ουδού -LR ή low threshold. Οι NS νευρώνες αντιδρούν εκλεκτικά σε επώδυνα ερεθίσματα υψηλού ουδού και ανευρίσκονται στα πέταλα II και III. Οι WDR νευρώνες απαντούν σε ένα εύρος αισθητικών ερεθισμάτων και ευρίσκονται στα πέταλα V και VI και τέλος, οι LR νευρώνες μετέχουν αποκλειστικά σε μη επιβλαβή ερεθίσματα. Στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού η μεταβίβαση της πληροφορίας του πόνου από την περιφέρεια στα ανώτερα κέντρα ελέγχεται από ένα πλήθος μηχανισμών οι οποίοι τροποποιούν το σήμα του άλγους. Ένας μηχανισμός είναι η ανασταλτική δράση από κατιούσες οδούς ανώτερων κέντρων, η οποία θα αναλυθεί εκτενώς παρακάτω. Έπειτα επιρροή ασκεί και η δραστηριότητα στις παράλληλες Αβ αισθητικές ίνες της περιοχής, οι οποίες μεταφέρουν ερεθίσματα ελαφράς αφής και δόνησης. Έτσι εξηγείται και η ανακούφιση του πόνου που αισθάνεται κανείς όταν εφαρμόζει μη επιβλαβές ερέθισμα στην ίδια περιοχή, όπως για παράδειγμα το ελαφρύ τρίψιμο περιοχής του δέρματος που έχει τραυματιστεί ανακουφίζει τον πόνο από το τραύμα. Αξίζει να σημειωθεί πως οι δύο αυτοί μηχανισμοί δρουν αναστέλλοντας τη μεταβίβαση του αλγεινού σήματος στη C νευρική ίνα, «κλείνοντας την είσοδο» δηλαδή στο επώδυνο ερέθισμα γι' αυτό και περιγράφονται με τη θεωρία του ελέγχου της πύλης του πόνου από το 1965. Ένας τρίτος μηχανισμός που επιτυγχάνει ρύθμιση του αλγεινού σήματος αποτελεί η ρύθμιση με ένα εύρος χημικών μεσολαβητών που δρουν στο νωτιαίο μυελό, όπως τα ενδογενή οπιοειδή και κανναβινοειδή συστήματα υποδοχέων, τα ανασταλτικά αμινοξέα όπως το GABA αλλά και πεπτίδια όπως η γαλανίνη και η χολοκυστοκινίνη. Στους διάμεσους νευρώνες του ραχιαίου κέρατος περιέχεται το GABA, η απελευθέρωση του οποίου πραγματοποιείται κατά την ενεργοποίησή τους. Συγκεκριμένα, το GABA αναστέλλει την αποδέσμευση νευροδιαβιβαστών από τις πρωτογενείς προσαγωγές απολήξεις (Steeds, 2009). Τέλος, ο διάχυτος ανασταλτικός έλεγχος -DNIC, diffuse noxious inhibitory controls- αποτελεί έναν μηχανισμό κατά τον οποίο ένα επώδυνο ερέθισμα σε μία περιοχή του σώματος καταστέλλει μία αλγεινή απάντηση σε κάποια άλλη απομακρυσμένη περιοχή του σώματος. Ο διάχυτος

ανασταλτικός έλεγχος εκφράζεται λόγω της ανασταλτικής δράσης του επώδυνου ερεθίσματος, επί παραδείγματι ακραία θερμοκρασία ή κρύο νερό ή σύντομο ηλεκτρικό ερέθισμα, επί των νευρώνων ευρέως δυναμικού φάσματος -WDR- στο νωτιαίο μυελό ή στον πυρήνα του τριδύμου μέσω μίας ανασταλτικής κατιούσας οδού από το εγκεφαλικό στέλεχος. Παρ' όλα αυτά η αλληλεπίδραση μεταξύ του επώδυνου ερεθίσματος και της επαγόμενης αναισθησίας δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί (Wen et al, 2010).

Το γλουταμινικό οξύ και πιθανόν και το ATP απελευθερώνονται από τους αλγαισθητικούς νευρώνες στις συνάψεις τους στο ραχιαίο κέρασ. Ειδικότερα, η ταχεία συναπτική μεταβίβαση στην πρώτη σύναψη στο ραχιαίο κέρασ είναι μία ενέργεια του γλουταμινικού οξέος που δρα στους υποδοχείς AMPA. Όσον αφορά το φαινόμενο της κεντρικής ευαισθητοποίησης -wind up- υπάρχει και μία πιο αργή αντίδραση που εξυπηρετείται από τις υποδοχείς NMDA. Επίσης, η ουσία P, η γαλανίνη και το πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης -CGRP, calcitonine gene related peptide- περιλαμβάνονται στα νευροπεπτίδια που εμπεριέχουν οι αλγαισθητικοί προσαγωγοί νευρώνες. Συγκεκριμένα, τα πεπτίδια αυτά κατέχουν σημαντική θέση στην παθολογία του πόνου και η απελευθέρωσή τους ενέχει θέση μεσολαβητών τόσο στις κεντρικές όσο και τις περιφερικές απολήξεις. Περιφερειακά, ρόλο αντιφλεγμονώδους παράγοντα κατέχει η γαλανίνη σε αντίθεση με την ουσία P και CGRP που επάγουν μερικά από τα χαρακτηριστικά της νευρογενούς φλεγμονής. Η ουσία P σε ζωικά μοντέλα, η οποία δρα στα NK1, παρουσίασε συσχέτιση με την κεντρική αισθητηριακή αντίληψη στο ραχιαίο κέρασ και την κεντρική ευαισθητοποίηση. Ωστόσο οι ανταγωνιστές της ουσίας P στους υποδοχείς NK1 δεν εκδήλωσαν αναλγητική δράση στους ανθρώπους παρότι η αντιεμετική δράση τους ήταν εμφανής. Τέλος, η αντιμετώπιση της ημικρανίας φάνηκε να εξυπηρετείται από τους ανταγωνιστές CGRP, οι οποίοι όμως δεν παρουσίασαν αποτελεσματικότητα σε άλλες καταστάσεις πόνου.

Όσον αφορά τη μεταβίβαση του πόνου στα ανώτερα κέντρα, οι νευράξονες των νευρώνων δεύτερης τάξης χιάζονται και έτσι δημιουργείται η νεονωτιαιοθαλαμική οδός και η παλαιονωτιαιοθαλαμική οδός. Η πρώτη, που λέγεται αλλιώς και πλάγια νωτιαιοθαλαμική οδός, συνάπτεται με τις Αδ ίνες και άγει τους διακριτούς χαρακτήρες του πόνου δηλαδή την ένταση, την εντόπιση και τη διάρκεια. Δεδομένης και της ικανότητας των Αδ ινών ως προς την μετάδοση της ώσης, η νεονωτιαιοθαλαμική οδός προσάγει αλγεινό σήμα που γίνεται άμεσα αντιληπτό, καλά εντοπισμένο, προστατευτικού χαρακτήρα και σταματά με την απόσυρση του ερεθίσματος γι' αυτό και καλείται ταχεία οδός του πόνου. Η παλαιονωτιαιοθαλαμική οδός, ονομάζεται και προσθιονωτιαιοθαλαμική, ακολουθεί τις C νευρικές ίνες, και έτσι σε συνδυασμό με τα χαρακτηριστικά αυτών προσάγει μία διάχυτη και όχι καλά χρονικά και τοπικά ορισμένη αίσθηση άλγους. Ευθύνεται λοιπόν για τη δυσθυμία που προκαλείται από τα αλγεινά ερεθίσματα καθώς και για την ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος έπειτα από αυτά. Η ονοματολογία των νωτιαιοθαλαμικών οδών προκύπτει από τη φυλογενετική τους προέλευση, οπότε η νεονωτιαιοθαλαμική οδός είναι μεταγενέστερη εξελικτικά της παλαιονωτιαιοθαλαμικής και έτσι πιο εξειδικευμένη (Yam et al, 2018).

Οι νευράξονες από τις νωτιαιοθαλαμικές οδούς σχηματίζουν συνάψεις κυρίως στα μεσαία τμήματα του θαλάμου και στα κοιλιακά με νευρώνες που διαθέτουν νευράξονες που καταλήγουν στο σωματοαισθητικό φλοιό. Συγκεκριμένα, η απόκριση πολλών κυττάρων σε επιβλαβή ερεθίσματα της περιφέρειας πραγματοποιείται στο μέσο θάλαμο και οι βλάβες σε αυτήν την περιοχή δημιουργούν αναλγησία. Όταν τα άτομα βρίσκονται σε καλή συνειδησιακή κατάσταση, οι περιοχές που εμπλέκονται στην αίσθηση του πόνου περιλαμβάνουν αισθητικές περιοχές του θαλάμου, του φλοιού και της νήσου καθώς και γνωστικές και συναισθηματικές περιοχές του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου της νήσου και του προμετωπιαίου φλοιού.

Στη συνέχεια η αναφορά προσανατολίζεται στις κατιούσες οδούς που εξυπηρετούν τον πόνο, οι οποίες ελέγχουν τη μεταβίβαση των ώσεων στο ραχιαίο κέρασ. Η περιωδραγωγική

φαιά ουσία -PAG, periaqueductal gray- του μεσεγκεφάλου αποτελεί καθοριστικό ανατομικό στοιχείο του κατιόντος συστήματος και είναι μικρή περιοχή φαιάς ουσίας γύρω από την κεντρική αύλακα. Σε πειράματα με αρουραίους η ηλεκτρική διέγερση αυτής της εγκεφαλικής περιοχής είχε ως αποτέλεσμα την επαρκή αναλγησία για εγχείρηση στην κοιλιακή χώρα χωρίς αναισθησία, με απουσία πρόκλησης αξιοσημείωτης απόκρισης πόνου. Αντιθέτως δεν υπήρξε επίπτωση στις λοιπές μη επώδυνες αισθήσεις. Επιπρόσθετα για την PAG, αυτή δέχεται πληροφορίες από πολλές άλλες περιοχές του εγκεφάλου συμπεριλαμβανομένου του υποθαλάμου, του φλοιού και της αμυγδαλής και θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει το μηχανισμό μέσω του οποίου ερεθίσματα από το φλοιό και άλλες περιοχές ενεργούν για να υπάρξει έλεγχος της πύλης ελέγχου του πόνου στο ραχιαίο κέρασ (Scholz, 2014).

Η PAG αρχικά προβάλλει στον μεγάλο πυρήνα της ραφής -RVM, rostral ventromedial medulla- και συνεχίζει μέσω νευρικών ινών που διατρέχουν το πλαγιοοπίσθιο σχοινιοειδές σώμα του νωτιαίου μυελού και έχουν συναπτική επαφή με διάμεσους νευρώνες του ραχιαίου κέρατος. Οι κύριοι νευροδιαβιβαστές αυτών των συναπτικών δραστηριοτήτων είναι οι εγκεφαλίνες και η 5-υδροξυτρυπταμίνη, 5-HT, όπου ο ρόλος τους είναι η αναστολή της διέγερσης των νωτιοθαλαμικών νευρώνων με άμεσο τρόπο ή μέσω ενδονευρώνων. Πιθανώς, μια σημαντική θέση δράσης των οπιοειδών αναλγητικών να αποτελεί η κατιούσα ανασταλτική οδός. Τόσο η πηκτωματώδης ουσία SG όσο και η PAG βρίθουν νευρώνων που περιέχουν εγκεφαλίνες και οι ανταγωνιστές οπιοειδών όπως η ναλοξόνη έχουν την ιδιότητα να αποτρέπουν την αναλγησία που προκαλεί μια ηλεκτρική διέγερση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της υπόθεσης πως τα ενδογενή οπιοειδή δρουν ως νευροδιαβιβαστές σε αυτό το σύστημα. Αμφιλεγόμενος αποτελεί ο φυσιολογικός ρόλος των οπιοειδών πεπτιδίων στη ρύθμιση της νευροδιαβίβασης του πόνου καθώς η ναλοξόνη έχει σχετικά μικρή επίδραση στην οδό του πόνου, πάντα υπό φυσιολογικές συνθήκες. Όμως, καθώς υπάρχει στρεσογόνος κατάσταση, η

ναλοξόνη προκαλεί υπεραλγησία γι' αυτό ενισχύει το ρόλο του συστήματος των οπιοειδών στη ρύθμιση του πόνου (Yam et al, 2018).

Επίσης μία άλλη οδός του υπομέλανα τόπου -LC locus ceruleus- η νοραδρενεργική οδός έχει μία παρόμοια ανασταλτική δράση στη μεταβίβαση στο ραχιαίο κέρασ. Περιέργως στην οδό αυτή και τα οπιοειδή επιτελούν ανασταλτική δράση. Η ενισχυτική δράση των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή του πόνου στη συγκεκριμένη οδό. Τέλος, υπάρχει η πεποίθηση πως στους νευρώνες του ραχιαίου κέρατος οι κατιούσες ανασταλτικές οδοί μπορεί να απελευθερώνουν αδενοσίνη στους υποδοχείς A1 προκειμένου να επαχθεί αναισθησία. Επισημαίνεται, τέλος, και ένα δεύτερο κατιόν σύστημα σεροτονινεργικών νευρώνων. Τα κυτταρικά σώματα αυτών των νευρώνων εντοπίζονται στους μεσεγκεφαλικούς πυρήνες της ραφής και, όπως στους νοραδρενεργικούς νευρώνες, οι νευράξονες εμφανίζουν συναπτική δραστηριότητα με κύτταρα της πηκτωματώδους ουσίας -πέταλο II- αλλά και με κύτταρα του πετάλου III. Ο ερεθισμός των πυρήνων της ραφής επάγει ισχυρή αναλγησία καθώς πιστεύεται ότι η σεροτονίνη ή 5-HT, που απελευθερώνεται έπειτα από τον ερεθισμό, ενεργοποιεί ανασταλτικούς διάμεσους νευρώνες με μεγαλύτερη ισχύ ακόμα και από τη νοραδρεναλίνη και έτσι μπλοκάρεται αποτελεσματικά η μετάδοση και τελικά το βίωμα του πόνου.

2.6 Παθοφυσιολογία του χρόνιου πόνου

Ο χρόνιος πόνος χαρακτηρίζεται ως αλγαισθητικός ή νευροπαθητικός ανάλογα με την προσβολή ή μη της ακεραιότητας των σωματοαισθητικών νευρώνων από το υποκείμενο νόσημα. Ο αλγαισθητικός πόνος εκφράζεται έπειτα από την ενεργοποίηση των αλγοϋποδοχέων από επώδυνα ερεθίσματα. Η παρατεταμένη ή ιδιαίτερης έντασης έκθεση στα ερεθίσματα, όπως για παράδειγμα σε χημικούς μεσολαβητές που εκκρίνονται κατά τη φλεγμονή εντείνει την απόκριση των αλγοϋποδοχέων. Η διαδικασία αυτή, η οποία καλείται περιφερική ευαισθητοποίηση, προκαλεί μείωση του ουδού των αλγοϋποδοχέων και αύξηση των τασεοελεγχόμενων

καναλιών νατρίου. Έτσι με την περιφερική ευαισθητοποίηση προκαλείται αυξημένη πρόκληση δυναμικών ενέργειας και απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού όπου και διευθετείται η σωματοαισθητική πληροφορία. Οι νευρώνες του ραχιαίου κέρατος προσαρμόζονται στη μεγαλύτερη δραστηριότητα με αυξημένη διεγερσιμότητα και έτσι δημιουργείται η λεγόμενη κεντρική ευαισθητοποίηση. Εν συνεχεία λόγω της αυξημένης αποπόλωσης ενεργοποιούνται οι NMDA υποδοχείς του γλουταμινικού οξέος, κάτι που επάγει μία οξεία αύξηση στο ενδοκυτταρικό ασβέστιο. Έτσι ενεργοποιούνται σηματοδοτικά μονοπάτια και αλλαγές στην έκφραση γονιδίων. Αυτές οι διαδικασίες υποθάλπτουν μία μακροχρόνια αλλαγή στην λειτουργία των αλγαισθητικών αλληλουχιών, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις η κεντρική ευαισθητοποίηση ομοιάζει ακόμη και με μακροχρόνια ενίσχυση της διεγερτικής συναπτικής οδού του ιπποκάμπου. Με την εδραίωση της κεντρικής ευαισθητοποίησης παράγονται υπερβολικές απαντήσεις σε επώδυνα ερεθίσματα, κάτι που χαρακτηρίζεται ως υπεραλγησία αλλά και εμφανίζονται αντιδράσεις σε φυσιολογικά μη επώδυνα ερεθίσματα – αλλοδυνία. Έτσι ο πόνος πλέον δεν επιτελεί προστατευτικό – προειδοποιητικό ρόλο και δεν υφίεται με την απόσυρση των αλγαισθητικών ερεθισμάτων οπότε μεταπίπτει σε χρόνια πόνο και αποτελεί αυτόνομη πλέον νόσο για την ασθενή. Αυτό παρατηρείται να συμβαίνει σε έδαφος φλεγμονώδους διεργασίας, σε καρκίνους αλλά και γενικότερα σε επώδυνες καταστάσεις που δεν ανακουφίζονται όπως σε ένα χειρουργείο. Κλινικά ευρήματα αποδεικνύουν ότι τα συμπτώματα αυτής της υπερευαισθησίας στον πόνο μπορεί να οδηγήσουν σε δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο, αλλά αυτό μπορεί να αποφευχθεί και ίσως να αναστραφεί με την αναλγησία. Έτσι επισημαίνεται η πρώτη σημασία της αναλγητικής υποστήριξης όλων των ασθενών είτε βιώνουν επώδυνες παθολογικές καταστάσεις είτε χειρουργικές επεμβάσεις (Gangadharan & Kuner, 2013).

Η παθοφυσιολογία που οδηγεί στον χρόνια νευροπαθητικό πόνο είναι ριζικά διαφορετική. Βλάβη των περιφερικών νευρώνων μπορεί να οδηγήσει σε παραγωγή έκτοπης δραστηριότητας των νευρικών ινών ανεξάρτητη από ερέθισμα. Τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας

σπεύδουν στο σημείο της βλάβης, δηλαδή στο γάγγλιο της ραχιαίας ρίζας και το ραχιαίο κέρασ όπου εντοπίζονται τα κυτταρικά σώματα των περιφερικών αισθητικών νευρώνων, καθώς επίσης και ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα του ραχιαία κέρατος εκκρίνουν χημικούς μεσολαβητές, οι οποίοι επιβραδύνουν τη νευρική δραστηριότητα στην περιοχή. Μία από αυτές τις ουσίες είναι ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας – BDNF, brain derived neurotrophic factor- ο οποίος επιπροσθέτως μειώνει την ανασταλτική δράση του γ-αμινοβουτυρικού οξέος -GABA- και της γλυκίνης. Έτσι, η μείωση της ανασταλτικής δράσης επάγει την ενεργοποίηση πολυσυναπτικών οδών του ραχιαίου κέρατος οι οποίες αυξάνουν επιπλέον το ήδη ανώμαλο σήμα του προσβεβλημένου νευρώνα. Σε αυτό το σημείο εδραιώνεται η κεντρική ευαισθητοποίηση, όπως και στην περίπτωση του αλγαισθητικού πόνου. Παρά την ελάττωση της πρόσληψης νευροδιαβιβαστών η αυξημένη δραστηριότητα του γλουταμινεργικού συστήματος οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο οπότε και μείωση των ανασταλτικών διάμεσων νευρώνων. Η απώλεια των διάμεσων νευρώνων και η αλλαγή των κατιόντων ρυθμιστικών οδών του εγκεφαλικού στελέχους οδηγεί σε σοβαρή ανισορροπία μεταξύ των μηχανισμών διέγερσης και αναστολής του πόνου, καταλήγοντας λοιπόν στην κλινική εκδήλωση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου (Ali et al, 2013).

2.7 Φαρμακολογία του πόνου

Η χρήση των αναλγητικών φαρμάκων γίνεται με σκοπό την αντιμετώπιση του πόνου περι- και μετεγχειρητικά, σε επώδυνες καταστάσεις περιλαμβανομένων του τοκετού, του τραύματος, του εγκαύματος, της δυσμηνόρροιας και της κεφαλαλγίας, σε πολλά ιατρικά χειρουργικά ή μη επείγοντα περιστατικά, για παράδειγμα σε κολικό νεφρού αλλά και σε νόσους τελικού σταδίου όπως είναι ένας μεταστατικός καρκίνος. Συγκεκριμένα τα οπιοειδή αναλγητικά χρησιμοποιούνται σε ορισμένους μη επώδυνες καταστάσεις και σε τελικού σταδίου καρδιακή

ανεπάρκεια. Η οδός χορήγησης και η επιλογή των αναλγητικών φαρμάκων εξαρτάται από τη φύση και τη διάρκεια του πόνου.

Οπιούχες ουσίες όπως η μορφίνη και η κωδεΐνη που βρίσκονται στους σπόρους της παπαρούνας, έχουν μέγιστη αναλγητική δράση. Εν συνεχεία, σημαντικοί οπιοειδείς αγωνιστές αποτελούν η διαμορφίνη, η οξυκωδόνη ενώ οι κυριότερες ομάδες συνθετικών αναλόγων είναι οι πιπεριδίνες όπως η πεθιδίνη και η φαιντανύλη. Οι βενζομορφάνες, όπως η πενταζοκίνη, τα παράγωγα θηβαΐνης όπως η βουπρενορφίνη αλλά και φάρμακα όμοια με τη μεθαδόνη η οποία ενώ δεν έχει προφανή χημική σχέση με αυτή της μορφίνης, θεωρείται ότι σε μορφή διαλύματος έχει παρόμοια διαμόρφωση. Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι τα οπιοειδή αναλγητικά χορηγούνται από του στόματος, ως ενέσιμα ή ενδοραχιαία για την πρόκληση αναλγησίας (Kim et al, 2020).

Όσον αφορά τις θέσεις δράσεις των οπιοειδών προκειμένου να παραχθεί η αναλγησία, οι υποδοχείς των οπιοειδών εντοπίζονται ευρέως στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Τα οπιοειδή χρησιμοποιούνται σε πολύ μικρές δόσεις ως αναλγητικά σε συγκεκριμένους πυρήνες του εγκεφάλου, όπως είναι η αμυγδαλή, ο υποθάλαμος, ο φλοιός της νήσου και η περιυδραγωγική φαία ουσία αλλά και το οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού. Συγκεκριμένα, στην υπερνωτιαία αναλγησία εκλύονται ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια τόσο από υπερνωτιαίες όσο και από νωτιαίες θέσεις. Σε ένα τμήμα της αναλγητικής απόκρισης εκκρίνεται σεροτονίνη στο νωτιαίο μυελό από κατιούσες ανασταλτικές οδούς που άρχονται από τον προσθιομεσαίο μυελό. Σε επίπεδο νωτιαίου μυελού η αναστολή της μεταβίβαση των αισθητικών ώσεων του πόνου μέσω του ραχιαίου κέρατος και η καταστολή των αισθητικών νωτιαίων αντανακλαστικών του πόνου ακόμη και σε ασθενείς με διατομή του νωτιαίου μυελού πραγματοποιείται με τη χρήση της μορφίνης η οποία ενεργεί τόσο προσυναπτικά στις κεντρικές νευρικές απολήξεις των αισθητικών προσαγωγών νευρώνων του πόνου αναστέλλοντας την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών στο

οπίσθιο κέρασ όσο και μετασυναπτικά ελαττώνοντας τη διεγερσιμότητα των νευρώνων του οπισθίου κέρατος (Vadalouca et al, 2011).

Οι πλέον σημαντικές δράσεις της μορφίνης ανευρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο γαστρεντερικό σωλήνα. Ειδικότερα στο κεντρικό νευρικό σύστημα η μορφίνη αναστέλλει την αίσθηση του πόνου και ελαττώνει τη συναισθηματική συνιστώσα του πόνου. Βέβαια επισημαίνεται ότι τα οπιοειδή στα σύνδρομα του νευροπαθητικού πόνου έχουν μικρότερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με τον πόνο που σχετίζεται με φλεγμονή, τραυματισμό ιστών ή ανάπτυξη όγκου. Επίσης η υπεραλγησία η οποία συνοδεύεται από ευαισθητοποίηση στον πόνο και αλλοδυνία δύναται να είναι αποτέλεσμα παρατεταμένης έκθεσης στα οπιοειδή. Επιπρόσθετα η χρήση της μορφίνης σε επώδυνη ασθένεια ή τραυματισμό αποτελεί συνιστώσα του αναλγητικού αποτελέσματος δεδομένου ότι μειώνεται η αναστάτωση και το άγχος όμως σε φυσιολογικές αναλγητικές δόσεις καταστέλλουν την αναπνευστική λειτουργία έτσι αυξάνεται η αρτηριακή μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα. Είναι μία ανεπιθύμητη ενέργεια των οπιοειδών και συμβαίνει σε θεραπευτικές δόσεις σε αντίθεση με την καταστολή που προκαλούν τα γενικά κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τέλος, η συστολή της κόρης των οφθαλμών είναι ένα σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό εύρημα κατά τη δηλητηρίαση με οπιοειδή και παρατηρείται συνήθως σε εξαρτημένα άτομα που λαμβάνουν οπιοειδή για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Όσον αφορά το γαστρεντερικό σύστημα, τα οπιοειδή προκαλούν δυσκοιλιότητα η οποία θεωρείται ανεπιθύμητη ενέργεια μολονότι οπιοειδή όπως η κωδεΐνη και η μορφίνη είναι δυνατόν να χορηγηθούν για την αντιμετώπιση της διάρροιας (Evans et al, 2016).

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, όπως η παρακεταμόλη και η ιβουπροφαίνη χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση του πόνου που σχετίζεται με φλεγμονώδεις καταστάσεις και του πυρετού. Η παρακεταμόλη συντέθηκε τον περασμένο αιώνα και από το 1950 μαζί με την ασπιρίνη αποτελεί το συνηθέστερο μη συνταγογραφούμενο φάρμακο

για την αντιμετώπιση του πόνου. Συγκεκριμένα, η παρακεταμόλη έχει αντιπυρετικές, αναλγητικές και όχι αντιφλεγμονώδεις δράσεις και εμφανίζει μειωμένο κίνδυνο να προκαλεί γαστρικό έλκος και αιμορραγία σε σύγκριση με άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Είναι ασθενής αναστολέας της COX και δεν είναι σαφές αν το γεγονός ότι οι αναλγητικές της δράσεις στο ΚΝΣ επιτελούνται μέσω αναστολής της COX-3 ή της COX-2 σε χαμηλούς βαθμούς δραστηκότητας του ενζύμου. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα είναι περίπου 3 ώρες και χορηγείται από του στόματος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε θεραπευτικές δόσεις είναι λιγιστές σε σύγκριση με την περίπτωση υπερδοσολογίας οπότε και προκαλεί σοβαρή βλάβη του ήπατος η οποίας είναι συχνά θανατηφόρος και χρησιμοποιείται σε αρκετές περιπτώσεις απόπειρας αυτοκτονίας (Kim et al, 2020)..

Ο ήπιος φλεγμονώδης πόνος όπως σε ένα διάστρεμμα ή μία ήπια αρθραλγία θεραπεύεται με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και συμπληρώνεται με ασθενή οπιοειδή όπως η κωδεΐνη. Η λογική των συνδυασμών αναλγητικών που ενεργούν με διαφορετικούς μηχανισμούς είναι ότι αν τα αποτελέσματά τους είναι αθροιστικά η επίτευξη της αναλγητικής δράσης μπορεί να γίνει με μικρότερη δόση από το κάθε φάρμακο. Έτσι μειώνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες ή η έντασή τους. Από την άλλη, ο συνδυασμός της κωδεΐνης με την παρακεταμόλη ή την ασπιρίνη έχει ως αποτέλεσμα όχι μόνο την αθροιστικότητα αλλά και τη συνέργεια.

Ο χρόνιος νευροπαθητικός πόνος συχνά δεν αποκρίνεται στα αναλγητικά φάρμακα όπως τα οπιοειδή μορφίνη, οξυκωδόνη, λεβορφανάλη και τραμαφόλη και θεραπεύεται με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά όπως η αμιτρυπυλίνη, ινοτρυπυλίνη και η δεσιπραμίνη που δρουν κεντρικά μέσω αναστολής επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης με σκοπό την ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου σε ορισμένους ασθενείς και η δράση τους είναι ανεξάρτητη των αντικαταθλιπτικών τους ιδιοτήτων. Επίσης, σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου επιτελούν τα αντιεπιληπτικά φάρμακα η γκαμπαπεντίνη και το ανάλογο της

προγκαμπαλίνη που ελαττώνουν την εκδήλωση των α2δ υπομονάδων των τασεοελεγχόμενων καναλιών ασβεστίου και περιορίζουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. Η εκδήλωση αυτή εντείνεται στους αισθητικούς νευρώνες που έχουν προσβληθεί. Έτσι αιτιολογείται η αυξημένη αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών σε περιπτώσεις νευρικής βλάβης σε σχέση με άλλα είδη πόνου (Vadalouca et al, 2010).

Αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση της νευραλγίας του τριδύμου αποδεικνύεται ένας άλλος τύπος αντιεπιληπτικού φαρμάκου η καρβαμαζεπίνη που αποκλείει τα εξαρτόμενα από το δυναμικό κανάλια νατρίου και είναι ελαφρώς πιο ισχυρή στο κανάλι $Na_v1.8$ συγκριτικά με τα κανάλια $Na_v1.3$ και $Na_v1.7$ ενώ σε μεγαλύτερες δόσεις επιτυγχάνει αποκλεισμό και των εξαρτόμενων από το δυναμικό καναλιών ασβεστίου. Άλλα αντιεπιληπτικά όπως η λαμοτριγίνη, η οξκαρβαζεπίνη, η τοπιραμάτη και το βαλπροϊκό οξύ σε ορισμένες περιπτώσεις είναι αρκετά αποτελεσματικά. Σε περιπτώσεις κρίσης εφαρμόζεται ενδοφλέβια χορήγηση φαιντοϊνης. Η αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου επιτυγχάνεται και με το τοπικό αναισθητικό φάρμακο, τη λιδοκαΐνη η οποία αποκλείει τις αυτόματες εκφορτίσεις από κατεστραμμένες αισθητηριακές νευρικές απολήξεις. Τέλος, αποτελεσματικότητα εμφανίζουν και κάποια αντιαρρυθμικά φάρμακα όπως η μεξυλετίνη, η φλεκαϊνίδη, η τοκαϊνίδη τα οποία χορηγούνται από του στόματος (Evans et al, 2016).

Ένα ακόμη φάρμακο για τη θεραπεία του εμμένου πόνου είναι η νεφοπάμη η οποία χρησιμοποιείται όταν η θεραπευτική προσέγγιση με οπιοειδή φάρμακα δεν φέρει αποτέλεσμα. Οι αποκλειστές των καναλιών των NMDA υποδοχέων είναι η κεταμίνη, ένα διαχωριστικό αναισθητικό, η μεμαντίνη και η δεξτρομεθορφάνη και επιτελούν ρόλο πιθανής καταστολής του φαινομένου της κεντρικής ευαισθητοποίησης στο οπίσθιο κέρασ. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε κανένα άλλο αναλγητικό αντιμετωπίζονται με ένα συνθετικό ανάλογο του πεπτιδίου ω-κωνοτοξίνη MVIIA την ζυκονοτίδη που αποκλείει κανάλια ασβεστίου τύπου N και επιδεικνύει μέγιστη αποτελεσματικότητα με ενδοραχιαία χορήγηση. Πειραματικά μοντέλα

πόνου συμπεριλαμβανομένου του νευροπαθητικού, φλεγμονώδους και οξέος πόνου αναφέρουν την αποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών φαρμάκων που ενεργούν στους CB₁ υποτυπους υποδοχέων. Ωστόσο κλινικές δοκιμασίες κατέληξαν στο γεγονός ότι η ελάττωση της αίσθησης του πόνου ήταν σχετικά μικρή γι' αυτό και η κλινική αξία των φαρμάκων αυτών παραμένει υπό αξιολόγηση (Vadalouca et al, 2011).

Κεφάλαιο 3: HIV και χρόνιος πόνος

3.1 Συννοσηρότητα και επιδημιολογικά στοιχεία

Ο χρόνιος πόνος τείνει πλέον να αναγνωρίζεται συστηματικά ως μία σημαντική συννοσηρότητα με τη λοίμωξη HIV. Σύμφωνα με τα παρόντα θεραπευτικά σχήματα, οι ασθενείς με HIV που λαμβάνουν μία υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκή θεραπεία -HAART- σε συνδυασμό με την απαραίτητη φροντίδα υγείας μπορούν να επιτύχουν ένα προσδόκιμο ζωής που ελάχιστα απέχει από το μέσο όρο των υγιών συνομηλίκων. Παρόλα αυτά οι ασθενείς με HIV συχνά βρίσκονται στη δυσάρεστη κατάσταση να υφίστανται άλλες σωματικές και ψυχικές συννοσηρότητες οι οποίες απειλούν και δυσχεραίνουν τελικά την ποιότητα ζωής των συγκεκριμένων ασθενών. Μία σημαντική, λοιπόν, κλινική οντότητα που συναντάται ολοένα και περισσότερο στους ασθενείς με HIV και επηρεάζει την ποιότητα ζωής και τη συνολική υγεία τους είναι ο χρόνιος πόνος (Samji et al, 2013).

Κατά την απαρχή της επιδημικής εξάπλωσης του HIV, η λοίμωξη με τον ιό αυτό ραγδαία εξελισσόταν σε νόσο AIDS έπειτα από τη σχετική διάγνωση. Το άλγος και άλλα συνοδά συμπτώματα συσχετιζόνταν με ευκαιριακές λοιμώξεις, με την ταχεία αναπαραγωγή του ιού καθώς και με τις πρώιμες αντιρετροϊκές θεραπείες που προκαλούσαν περιφερική νευροπάθεια. Αν και δεν υπάρχουν συγκεκριμένα στοιχεία για τον επιπολασμό του χρόνιο πόνου κατά τα

πρώτα έτη της εξάπλωσης του HIV, δεδομένης της ραγδαίας εξέλιξης της νόσου συμπεραίνεται ότι ο πόνος που βίωναν οι ασθενείς αυτής της περιόδου είχε χαρακτήρα οξέως πόνου. Όπως συνηθίζεται κατά την αντιμετώπιση του οξέως πόνου η προσέγγιση επικεντρωνόταν στην θεραπεία του υποκείμενου αιτίου όπου ήταν δυνατό και στη χορήγηση οπιοειδών συμπτωματικά. Το 1996 η εφεύρεση αποτελεσματικής και καλά ανεκτής αντιρετροϊκής θεραπείας μετέβαλε τη λοίμωξη HIV και κατ' επέκταση το AIDS από μία αναπότρεπτα θανατηφόρα νόσο σε μία σύνθετη χρόνια λοίμωξη. Η μεταβολή αυτή είχε ως συνέπεια αύξηση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών σε αξιοσημείωτο βαθμό. Μία μελέτη του εθνικού κέντρου εποπτείας του HIV των Ηνωμένων Πολιτειών που συμπεριέλαβε 220.646 ανθρώπους από το 1996 μέχρι το 2005 κατέληξε στο γεγονός ότι το προσδόκιμο ζωής από τη διάγνωση αυξήθηκε από τα 10,5 στα 22,5 χρόνια. Η αύξηση, λοιπόν, του προσδόκιμου ζωής είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των ανθρώπων που ζουν με λοίμωξη HIV και τη μετατόπιση της ηλικιακής κατανομής των ασθενών. Προς επίρρωσιν αυτού, το 2015 οι μισοί άνθρωποι με HIV λοίμωξη στις ΗΠΑ ήταν μεγαλύτεροι από 50 ετών. Έτσι, η αλληλεπίδραση του HIV με τις διεργασίες του γήρατος μπορεί να οδηγήσει σε εμφαντική πρόοδο του γήρατος και πρόωμη ανάπτυξη συννοσηροτήτων που απαντώνται συνήθως σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (Harrison et al, 2010).

Δεδομένων των ανωτέρω, τα σύνδρομα του πόνου παρουσιάζουν έξαρση ως χρόνιες παθήσεις κατά την HIV λοίμωξη. Παρόλο που δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν άμεσα τον επιπολασμό του χρόνιου πόνου στους ασθενείς με HIV και στον γενικό πληθυσμό, η παρατηρούμενη συχνότητα εμφάνισης χρόνιου πόνου στους συγκεκριμένους ασθενείς τείνει να είναι μεγαλύτερη από το γενικό πληθυσμό. Επιγραμματικά, μελέτες έχουν εκτιμήσει πως ο επιπολασμός του χρόνιου πόνου στους ασθενείς με HIV κινείται από 25 έως και 90% αναλόγως του συνόλου ενώ πιο συγκεκριμένα σε 34 Ιδρύματα που ασχολούνται με τον HIV σημειώθηκε πως το 30% των ασθενών στα εξωτερικά ιατρεία και το 62% των ασθενών σε νοσηλεία ανέφεραν πόνο σχετιζόμενο με την λοίμωξη HIV καθώς και έκπτωση της ποιότητας ζωής του

λόγω της έντασης του πόνου. Μία ακόμη σημαντική παρατήρηση αποτελεί το γεγονός ότι με αξιοσημείωτη συχνότητα ο πόνος των ασθενών υποδιαγιγνώσκεται ή αντιμετωπίζεται ελλιπώς. Στην ίδια μελέτη των νοσηλευτικών ιδρυμάτων σημειώθηκε ότι οι ιατροί εκτιμούσαν χαμηλότερα επίπεδα έντασης του πόνου στο 52% των ασθενών, ενώ από τους ασθενείς που ανέφεραν μέτρια έως μεγάλη ένταση πόνου το 57% δεν λάμβανε καμία θεραπεία για αυτό και το 22% λάμβαναν μόνο ασθενή οπιοειδή. Τέλος, ο επιπολασμός του πόνου που εμφανίζεται σε ασθενείς τελικού σταδίου με AIDS δεν διαφέρει ιδιαίτερα από αυτόν στους ασθενείς τελικού σταδίου με καρκίνο, ωστόσο ανευρίσκονται πολύ λιγότερες έρευνες που να εστιάζουν στους μηχανισμούς του πόνου που σχετίζεται με τον HIV και το AIDS από ότι με τον καρκίνο (Merlin et al, 2012), (Larue et al, 1997).

Η λοίμωξη HIV φαίνεται να επηρεάζει δυσανάλογα ευπαθείς ομάδες και πληθυσμούς όπως εθνικές ή φυλετικές μειονότητες, γυναίκες και ανθρώπους χαμηλής κοινωνικοοικονομικής κατάστασης. Το 2009, ο αριθμός των νέων μολύνσεων με HIV ήταν 8 φορές μεγαλύτερος στον πληθυσμό της μαύρης φυλής και 3 φορές μεγαλύτερος στους ισπανόφωνους σε σχέση με τις νέες μολύνσεις στον πληθυσμό της λευκής φυλής ενώ και η θνησιμότητα του AIDS εμφανίζεται κατά 9 φορές μεγαλύτερη στους μαύρους από ό,τι στους λευκούς. Την ίδια χρονιά, εκτιμάται ότι στις ΗΠΑ 280.000 γυναίκες φέρουν τον HIV, με 15 φορές περισσότερες νέες μολύνσεις σε γυναίκες μαύρης φυλής και 3 φορές σε ισπανόφωνες γυναίκες σε σύγκριση με τις νέες μολύνσεις σε λευκές γυναίκες. Και σε συνδυασμό με τα ανωτέρω, σε αυτές τις ευπαθείς κοινωνικές ομάδες ο πόνος εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα αλλά και είναι πιθανότερο να αντιμετωπίζεται ελλιπώς. Πιο συγκεκριμένα, μία πρόσφατη τηλεφωνική έρευνα έδειξε ότι η φυλή, η εθνικότητα και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση επηρεάζει την πρόσβαση του ασθενούς σε φροντίδα για τον χρόνιο πόνο. Επίσης, μελέτες που αφορούν και άλλες χρόνιες παθήσεις έχουν δείξει ότι είναι πιθανότερο να συνταγογραφηθούν οπιοειδή σε λευκούς ασθενείς από ότι σε μαύρους ή ισπανόφωνους (Nguyen et al, 2005).

Ο πόνος είναι παρόν στους ασθενείς με HIV σε μεγαλύτερη συχνότητα όταν υπάρχουν και συννοσηρότητες με ψυχιατρικές ασθένειες ή χρήση ουσιών. Σε πρόσφατη έρευνα με 156 περιπατητικούς ασθενείς με HIV στις ΗΠΑ σημειώθηκε ότι το 48,7% αυτών ανέφεραν πόνο, εκ των οποίων το 51,3% εμφάνιζε μέτρια έως έντονα συμβάματα πόνου ενώ το 57,3% αισθάνονται ότι ο πόνος προκαλεί σημαντική όχληση στην καθημερινή τους ζωή. Η έρευνα αυτή έδειξε περαιτέρω ότι οι ασθενείς με ψυχιατρικές νόσους έχουν 40% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν πόνο καθώς και ότι οι ασθενείς με ιστορικό χρήσης ουσιών που βιώνουν πόνο έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να βιώσουν πόνο μεγαλύτερης έντασης σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ιστορικό χρήσης. Εν κατακλείδι, τα ψυχιατρικά νοσήματα και η χρήση ουσιών θα πρέπει να αξιολογούνται όταν γίνεται προσπάθεια αντιμετώπισης του πόνου ενώ ακόμη και η θεραπεία των ιδίων ψυχιατρικών νοσημάτων δυσχεραίνεται αν δεν εφαρμοστεί παράλληλη αντιμετώπιση των επώδυνων συμπτωμάτων (Tsao & Soto, 2009).

Ο χρόνιος πόνος που σχετίζεται με τον HIV εμφανίζεται υπό μορφές όπως τοπικός ή διάχυτος μυοσκελετικός πόνος νευροπαθητικής ή φλεγμονώδους αιτιολογίας. Τα κύρια σημεία που προσβάλλονται και εμφανίζονται συνήθως επώδυνες ενοχλήσεις είναι οι αρθρώσεις, η κεφαλή, τα κάτω άκρα και η οσφύς. Τα δυσανάλογα υψηλά ποσοστά εμφάνισης χρόνιου πόνου στους ασθενείς με HIV αποδίδονται σε επαγόμενες από τον ιό ή από τη φαρμακευτική θεραπεία περιφερικές νευροπάθειες καθώς και σε χρόνια μη νευροπαθητική φλεγμονή. Παρά την αυξημένη ενασχόληση και την αναγνώριση ότι ο πόνος στους ασθενείς με HIV δημιουργεί καίριο πρόβλημα και έκπτωση στην ποιότητα ζωής, όπως με την οργάνωση το 1994 της Διεθνούς Ομάδας Δράσης για τον χρόνιο πόνο στους ασθενείς με HIV -The Global Task Force for Chronic Pain in People with HIV- προκειμένου να καμφθεί το πρόβλημα, ο επιπολασμός του πόνου που σχετίζεται με τον HIV στην κοινότητα δεν έχει μειωθεί ως σήμερα. Αυτό υπογραμμίζει το γεγονός ότι η υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκή θεραπεία -HAART- και οι σύγχρονες μέθοδοι αντιμετώπισης του πόνου δεν επαρκούν για να αντιμετωπιστούν οι

επιπτώσεις του πόνου στους ασθενείς με HIV σε ατομικό και σε κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (Evans et al, 2011).

3.2 Παθοφυσιολογία του χρόνιου πόνου στην HIV λοίμωξη

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που δρουν στην περιφέρεια έχουν ένα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της σχετιζόμενης με τον HIV υπερευαισθησίας. Η ενεργοποίηση των προφλεγμονωδών μονοπατιών στα περιφερικά ανοσοκύτταρα ως προσαρμοστική απάντηση στη λοίμωξη από τον HIV μπορεί να επιφέρει αλλαγές στην προσαγωγό αλγαισθητική σηματοδότηση που οι οποίες να συνδράμουν στην ανάπτυξη υπερευαισθησίας και συνδρόμων που σχετίζονται με τον πόνο. Όπως είναι γνωστό για μια ιογενή λοίμωξη ή βλάβη περιφερικού ιστού, επάγεται η ενεργοποίηση των τοπικών μακροφάγων με παράλληλη ενεργοποίηση και διαφοροποίηση μονοκυττάρων που προσέρχονται στην περιοχή προς μακροφάγα. Τα μακροφάγα είναι τα πρωιμότερα από τα φαγοκυτταρικά κύτταρα που παρατηρούνται σε μία βλάβη νευρώνα καθώς και σε σχετική φλεγμονή και αξιοσημείωτο αποτελεί το γεγονός ότι αυτό το μοτίβο παρατηρείται μεταξύ ποικίλων προκλινικών μοντέλων νευροπαθειών. Η ιστική βλάβη οδηγεί σε απελευθέρωση μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs) από τα μακροφάγα οι οποίες συμβάλλουν περαιτέρω στην «επίταξη» και χημειοταξία και άλλων ανοσοκυττάρων στο σημείο της βλάβης. Αυτό το περιφερικό φλεγμονώδες περιβάλλον προκαλεί βλάβη σε νευρώνες αλλά και ερεθισμό αλγοϋποδοχέων επάγοντας έτσι την ενεργοποίηση των κυττάρων την νευρογλοίας. Προκαλείται με αυτόν τον τρόπο μία εξαρτώμενη από μακροφάγα ανοσιακή απάντηση -με κύτταρα της φυσικής ανοσίας- πολύ κοντά στα γάγγλια του ραχιαίου κέρατος -DRG, dorsal root ganglia- όπου εδράζονται τα κυτταρικά σώματα των προσαγωγών νευρώνων πρώτης τάξης (Cairns et al, 2015).

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι κατά τη λοίμωξη από HIV στους ανθρώπους και από SIV στους μακάκες, μονοκύτταρα και μακροφάγα μεταναστεύουν στα DRG και προκαλούν βλάβες οδηγώντας σε περιφερική νευροπάθεια. Σε εργαστηριακές συνθήκες έχει παρατηρηθεί ότι η έκθεση του υπερκείμενου υγρού από φυγοκέντρηση διαλύματος μακροφάγων που έχουν μολυνθεί με HIV σε καλλιέργεια ανθρώπινων DRG νευρώνων προκαλεί δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων στα κυτταρικά σώματα και τους νευράξονες καθώς και συστολή των νευριτών. Έπειτα, θεραπεία της καλλιέργειας με αντιοξειδωτικούς παράγοντες ανέστρεψε τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία στα κυτταρικά σώματα αλλά όχι στους νευράξονες (Hahn et al, 2008). Οι μακάκες που έχουν μολυνθεί από SIV παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερη ταχύτητα μεταγωγής στις C-ίνες του νεύρου της γαστροκνημίας σε σχέση με τους υγιείς, και ο βαθμός αυτής της ελάττωσης συσχετίζεται στενά με το εύρος της διήθησης των DRG από τα μακροφάγα (Laast et al, 2011). Τέλος, έχει αποδειχθεί ότι η μείωση της πυκνότητας των ενδοεπιδερμικών νευρικών ινών κατά περιφερική νευροπάθεια λόγω λοίμωξης SIV επάγεται από την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και των σχετιζόμενων χημειοτακτικών πρωτεϊνών (Lakrit et al, 2015).

Όταν ενεργοποιούνται τα μακροφάγα της περιοχής απελευθερώνουν διάφορους παράγοντες της φλεγμονής που εξυπηρετούν στην περαιτέρω ενεργοποίηση και συγκέντρωση στην ανοσιακών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων τύπου 1 - Th1 cells. Τα Th1 κύτταρα απελευθερώνουν την κυτοκίνη ιντερφερόνη- γ η οποία είναι ικανή να ενεργοποιήσει το σηματοδοτικό μονοπάτι JAK-STAT-1, Janus kinase-signal transducer and activator of transcription-1, και να επαγάγει την ενεργοποίηση του προ-φλεγμονώδους φαινοτύπου των μακροφάγων -M1-. Τα M1 μακροφάγα εκφράζουν κυτοκίνες της φλεγμονής όπως οι ιντερλευκίνες 1 β και 6, IL-1 β και IL6, και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων - α , TNF- α , τα οποία επαυξάνουν την τοπική νευρωνική φλεγμονή, και συμμετέχουν στην εδραίωση μίας κατάστασης νευροπαθητικού πόνου καθώς οδηγούν σε περιφερική και κεντρική

ευαισθητοποίηση. Αντίθετα, τα Th2 κύτταρα απελευθερώνουν τις κυτοκίνες IL-4 και IL-13 οι οποίες επάγουν την ανάπτυξη του δεύτερου φαινοτύπου των μακροφάγων -M2- ο οποίος χαρακτηρίζεται από την έκφραση της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-10. Ο λόγος των M1 προς τα M2 μακροφάγα παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στο νευροπαθητικό πόνο και έτσι διερευνώνται φαρμακολογικές προσεγγίσεις που να ρυθμίζουν αυτή τη σχέση. Σε μία έρευνα στην οποία ασθενείς με HIV ανέφεραν χρόνια πόνο, τα επίπεδα της IL-1b στο πλάσμα μετρήθηκαν σημαντικά υψηλότερα από άτομα χωρίς χρόνια πόνο. Η μέτρηση των κυτοκινών στα οροθετικά άτομα έδειξε ότι ο λόγος μεταξύ προ- και αντί- φλεγμονωδών κυτοκινών, συγκεκριμένα TNF- α /IL-4, IL-6/IL-4 και ιντερφερόνη- γ /IL-10, ήταν αυξημένος στους οροθετικούς ανθρώπους με περιφερική νευροπάθεια. Επίσης, υπερέκφραση της IL-10 φάνηκε να αποτελεί θεραπευτική στρατηγική ώστε να μειωθεί το επίπεδο του TNF- α και να αυξηθεί η ουδός των μηχανικών υποδοχέων πόνου σε αρουραίους με νευροπαθητικό πόνο (Wang et al, 2018).

Πέραν της άμεσης επίδρασης στη φλεγμονή και την ευαισθητοποίηση, τα μακροφάγα είναι σημαντικά για την κινητοποίηση και άλλων κυττάρων του ανοσιακού. Τα μακροφάγα συμβάλλουν στην προσέλκυση ουδετεροφίλων και λεμφοκυττάρων στο σημείο της βλάβης μέσω χημειοταξίας, και μαζί με τα κύτταρα Schwann διαμορφώνουν έναν βρόγχο θετικής ανατροφοδότησης μεταξύ ενεργοποίησης κυττάρων και νευρωνικής φλεγμονής. Η διήθηση των λεμφοκυττάρων στα DRG και στο νωτιαίο μυελό παρουσιάστηκε στο LP-BM5, ένα μοντέλο ποντικού με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας – MAIDS. Πιο συγκεκριμένα, αυτά τα ανοσοκύτταρα απελευθερώνουν οξειδοαναγωγικούς παράγοντες στους νευρώνες των DRG, με αποτέλεσμα την οξειδωτική βλάβη και την αυξημένη έτσι μηχανοευαισθησία των πίσω άκρων. Ο ρόλος των μακροφάγων στο νευροπαθητικό πόνο υπογραμμίζεται περαιτέρω από την ελάττωση της μηχανικής υπερευαισθησίας και της εκφύλισης κατά Wallerian σε ποντίκια μετά από τη μείωση των μακροφάγων χρησιμοποιώντας λιποσώματα που περιέχουν διχλωρομεθυλενο-διφωσφονικά. Άλλα ζωικά μοντέλα στα οποία πραγματοποιήθηκε επίσης μείωση της

δράσης των μακροφάγων παρουσίασαν επίσης μία αντίστοιχη μείωση της νευρωνικής εκφύλισης και της υπεραλγησίας (Chauhan et al, 2018), (Burdo et al, 2012).

Η λοίμωξη με HIV προκαλεί άμεση νευρωνική βλάβη, επάγει διαδικασίες που επιφέρουν φλεγμονώδη εκφύλιση των νευρώνων και προκαλεί μία γενικευμένη φλεγμονώδη κατάσταση η οποία εντείνει την καταστροφή κυττάρων ανεξάρτητα από τον πόνο. Η ιική γλυκοπρωτεΐνη gp120 παίζει καίριο ρόλο στην είσοδο του ιού στο κύτταρο και έχει συγκεντρώσει την προσοχή για το ρόλο της στην επαγωγή της νευροτοξικότητας και την εδραίωση της φλεγμονώδους κατάστασης. Η gp120 εξυπηρετεί την είσοδο του ιού στο κύτταρο μέσω πρόσδεσης με τον CD4-υποδοχέα, ενώ οι CCR5 και CXCR4 λειτουργούν ως συνεργικοί υποδοχείς για την είσοδο στο κύτταρο στόχο. Σε αρκετές προκλινικές μελέτες, η gp120 του HIV έχει συνδεθεί με μηχανική υπεραλγησία και αξιοσημείωτο γεγονός αποτελεί το ότι μπορεί να επιφέρει συνέπειες στα κύτταρα ακόμα και υπό απουσία ιογενούς κυτταρικής λοίμωξης (Avdoshina et al, 2016).

Η πρόσδεση της gp120 στο CCR5 έχει συνδεθεί με νευροτοξικότητα και επικράτηση της έκφρασης του γονιδίου για το φαινότυπο M1 των μακροφάγων, παρουσιάζοντας έτσι ενδεχόμενο ρόλο στην ιογενή ανοσολογική ρύθμιση της πρόκλησης πόνου. Η πρόσδεση της gp120 στους υποδοχείς CXCR4 στα κύτταρα Schwann οδηγεί σε TNF- α /TNFR-1 νευρωνική απόπτωση λόγω επαγωγής της έκφρασης TNF- α από φυσιολογικά T κύτταρα μέσα στα DRG. Αυτό το φαινόμενο παρατηρήθηκε επί απουσίας μακροφάγων στις καλλιέργειες DRG, αποδεικνύοντας έτσι τη δυνατότητα της gp120 να προκαλεί νευροτοξικότητα, αξονική εκφύλιση και απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής ανεξαρτήτως της ανοσιακής απάντησης από τον ξενιστή (Kiguchi et al, 2017).

Η πρωτεΐνη Tat είναι η πρώτη πρωτεΐνη που παράγεται από τα μολυσμένα κύτταρα με HIV. Συνεχίζει να εκφράζεται από τα κύτταρα ξενιστές και παρά τη δράση της HAART παραμένει μέσα στους ιστούς του ΚΝΣ συμβάλλοντας στη φλεγμονή των νευρώνων και την

προκύπτουσα νευροτοξικότητα. Η Tat προκαλεί νευροτοξικότητα μέσω της διάσπασης του δίκλωνου μορίου του DNA και μέσω της επαγόμενης από υποδοχείς NMDA μεταβολής της ενδοκυττάριας ομοιοστασίας του ασβεστίου και της τοξικής δράσης του γλουταμικού οξέος. Η έκφραση του Tat σχετίζεται με ενεργοποίηση της μικρογλοίας και απελευθέρωση IL-1β. Ενεργοποιεί επίσης τον NF-κB, Nuclear Factor-kappaB, ο οποίος σε συνδυασμό με την IL-1β οδηγεί οδηγούν σε αυξημένη έκκριση κυτοκινών που επάγουν τη φλεγμονή όπως η IL-6 και ο TNF-α. Ενώ έχει δοθεί αρκετή προσοχή στο ρόλο της νευροτοξικότητας της Tat στο ΚΝΣ οδηγώντας σε νευρογνωσιακές δυσλειτουργίες, η Tat ενδέχεται επίσης να συνεισφέρει μέσω παρόμοιων μηχανισμών στην έκφραση της σχετιζόμενης με τον HIV αισθητικής νευροπάθειας, HIV-SN. Πρόσφατα, παρατηρήθηκε έκφραση του mRNA που κωδικοποιεί την Tat στα DRG και σε δείγματα δέρματος μετά από επαγωγή της έκφρασής σε ποντίκια, με σχετική μείωση της πυκνότητας νευρικών ινών και συγχρόνως προοδευτική μηχανική υπερευαισθησία χωρίς κινητική βλάβη. Αυτά τα συμπτώματα εντοπίζονται σταθερά στην παθογένεση της HIV-SN, κάτι που ίσως να αποτελεί απόδειξη ότι πιθανώς η Tat να είναι καίριο μόριο κατά την παθογένεση της HIV-SN. Εν κατακλείδι, η Tat έχει δειχθεί ότι επάγει την υπερδιεγερσιμότητα και την απόπτωση των νευρώνων πρώτης τάξης στα DRG (Fiume et al, 2012).

Η ιική πρωτεΐνη R -Vpr- παρατηρείται νωρίς μετά από τη λοίμωξη HIV. Αρχικά συνεισφέρει στην αναπαραγωγή του ιού και έπειτα συντίθεται και εκλύεται σε μεταγενέστερο στάδιο του κύκλου ζωής του ιού οπότε και διευκολύνει τη μόλυνση των μακροφάγων και μονοκυττάρων από τον ιό. Καθότι αποτελεί ένα ιδιαίτερα προστατευμένο γονίδιο του ιού με καίριο ρόλο στη λοίμωξη, αναπαραγωγή και διάδοσή του, είναι ένας δελεαστικός στόχος για τις θεραπευτικές προσεγγίσεις. Τα ανιχνεύσιμα επίπεδα της Vpr αυξάνονται στα ώριμα στάδια της ασθένειας στο αίμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των ατόμων με HIV. Ως εξωκυττάρια πρωτεΐνη, η Vpr ενεργοποιεί μονοπάτια απόπτωσης, επάγει την απελευθέρωση κυτοκινών της φλεγμονής και παρεμβαίνει στην παραγωγή του ATP οδηγώντας στη συσσώρευση δραστικών

μορφών οξυγόνου, ROS, και στην αύξηση έτσι του οξειδωτικού στρες. Ομοίως με τη gp120, ο ρόλος της Vpr στα συμπτώματα του ΚΝΣ και στις σχετιζόμενες με τον HIV νευρογνωσιακές αλλαγές αποτελεί αντικείμενο μελέτης, ενώ υπάρχουν προηγούμενες μελέτες που να έχουν εμβαθύνει στη νευροτοξικότητά της στα πλαίσια του νευροπαθητικού πόνου. Πιο συγκεκριμένα, έχει ερευνηθεί η παρουσία της περιφερικής Vpr και ο ρόλος της στην εδραίωση του νευροπαθητικού πόνου στα άτομα με HIV. Αναφέρεται λοιπόν έκφραση της Vpr σε δείγματα βιοψίας των DRG από άτομα με λοίμωξη HIV. Επιπλέον, με την έκθεση σε HIV μίας καλλιέργειας ανθρώπινων DRG, έγινε δυνατή η αναπαραγωγή της έκφρασης Vpr, η παρατήρηση νευρικής βλάβης και η ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας. Τέλος, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα παράλληλα με αυξημένη διεγερσιμότητα στους νευρώνες DRG ανθρώπου και ποντικού οι οποίοι εξετάστηκαν σε Vpr (Gonzalez et al, 2017).

Η ανάπτυξη φαρμακολογικών παραγόντων με σκοπό τη θεραπεία της λοίμωξης HIV καθώς και η ευρεία υιοθέτηση της HAART έχουν μειώσει σημαντικά τη θνησιμότητα του HIV, μεταβάλλοντας έτσι τη δυναμική της ασθένειας και διαμορφώνοντας τον HIV ως μία χρόνια οντότητα που δεν έχει σχέση με τη προγενέστερα γνωστή οξεία και βαρεία πάθηση. Η απαίτηση για μακρόχρονη μείωση του ιικού φορτίου από τους αντιρετροϊκούς παράγοντες οδηγεί τους λήπτες της θεραπείας στο να υφίστανται τόσο τα οξεία όσο και τα χρόνια προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιρετροϊκών παραγόντων, ARVs -antiretroviral agents. Μία συνήθης ανεπιθύμητη ενέργεια των ARVs είναι ο περιφερικός νευροπαθητικός πόνος, που εκφράζεται υπό τη μορφή της νόσου HIV-SN. Προκειμένου να διαπιστωθεί κατά πόσο η ικές πρωτεΐνες ή η ARV θεραπεία είναι αυτή που αποτελεί την αιτιολογία της HIV-SN ελέγχεται ο χρόνος έναρξης της χορήγησης της ARV θεραπείας, καθώς η παθογένεια της HIV-SN διακρίνεται γενικά με βάση τα κλινικά συμπτώματα. Η προκαλούμενη από ARVs τοξική νευροπάθεια χαρακτηρίζεται ακόμη από απώλεια νευραξόνων και γενικά αξονοπάθεια, καθώς έχει γίνει προσπάθεια αναπαραγωγής και απομόνωσης των τοξικών δράσεων των ARVs

προκειμένου να διακριθούν από τη νευροτοξικότητα που παρουσιάζουν οι ιικές πρωτεΐνες του HIV, όπως έχουν αναφερθεί ανωτέρω (Ferrari & Levine, 2010).

Οι νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης του ιού -NRTIs, nucleoside reverse transcriptase inhibitors- όπως η στραβουδίνη, ζαλσιταβίνη, ζιδοβουδίνη, και η διδανοσίνη έχουν συνδεθεί ιδιαιτέρως με την ανάπτυξη HIV-SN. Η ζαλσιταβίνη, αν και χρησιμοποιείται σπάνια στην σύγχρονη κλινική πράξη, έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη για την ανάπτυξη μοντέλων για τη μελέτη της νευροτοξικότητας *in vivo* και *in vitro*. Τα αποτελέσματα των δοκιμών κλίνουν στο γεγονός ότι οι NRTIs προκαλούν μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, έπειτα διαταραχή της ενδοκυττάριας ομοιοστασίας του ασβεστίου και οδηγούν έτσι το κύτταρο σε προ-αποπτωτική κατάσταση. Σε ένα μοντέλο για τη μελέτη της νευροπάθειας από NRTIs, ευρέθη ότι το οξειδωτικό στρες, οι αναστολείς της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων και η αναστολή των κασπασών μπορούν να δράσουν ως ανταγωνιστές της μηχανικής υπεραλγησίας που συνέβη μετά την έκθεση σε NRTIs. Επιπλέον, αποδείχθηκε πως ο συνδυασμός κατανάλωσης αλκοόλ και έκθεσης σε NRTIs -σημειώνεται πως η κατανάλωση αλκοόλ ανήκει στους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη HIV-SN- κατέστη ικανός να επαγάγει σημαντική μηχανική υπεραλγησία χωρίς να επηρεάζεται η αλγαισθησία. Η επίδραση αυτή μειώνεται με την ανταγωνιστική δράση των αναστολέων της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων και του οξειδωτικού στρες, αλλά όχι από την αναστολή των κασπασών, παρέχοντας έτσι απόδειξη του ρόλου των μιτοχονδρίων στην ανάπτυξη HIV-SN (Evans et al, 2011).

3.3 Ο νευροπαθητικός πόνος κατά την HIV λοίμωξη

Ο νευροπαθητικός πόνος αποτελεί φαινόμενο που τροφοδοτείται από νευρική βλάβη, που περιλαμβάνει λοίμωξη-φλεγμονή ή και φαρμακοτοξικότητα, και εκφράζεται τόσο μέσω της κεντρικής ευαισθητοποίησης, που είναι η αυξημένη απάντηση των αλγαισθητικών νευρώνων του κεντρικού νευρικού συστήματος σε συνήθη προσαγωγά ερεθίσματα χαμηλότερα του ουδού,

όσο και μέσω της περιφερικής ευαισθητοποίησης, που είναι αντίστοιχα η αυξημένη απάντηση και η πτώση του ουδού των αλγοϋποδοχέων στο περιφερικό νευρικό σύστημα, επάγοντας τελικά παθολογικές εκφράσεις όπως η υπεραλγησία και η αλλοδυνία (Qin et al, 2019).

Όσον αφορά την κεντρική ευαισθητοποίηση υπάρχουν σημαντικά στοιχεία που υποδεικνύουν τον καίριο ρόλο της μικρογλοίας στην κεντρική ευαισθητοποίηση. Η μικρογλοία αποτελείται από μακροφάγα που ενδημούν στο ΚΝΣ, χαρακτηρίζονται έτσι ως «οι φρουροί της νευροανοσίας» και ενορχηστρώνουν την ανοσιακή απάντηση σε παθογόνα, τοξίνες αλλά και κυτταρικά απόβλητα. Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας συνοδεύεται και από μορφολογικές μεταβολές σε σχέση με την ήρεμη κατάσταση. Τα μικρογλοιακά κύτταρα κατέχουν σημαντική ρόλο στην ανάπτυξη και τη συντήρηση του νευροπαθητικού πόνου, όχι μόνο στη σχετιζόμενη με τον HIV κατάσταση αλλά και στη βλάβη ισχιακού νεύρου και στον νευροπαθητικό πόνου τριδύμου. Ως απάντηση στη λοίμωξη HIV, η ταχεία ενεργοποίηση μικρογλοιακών κυττάρων επάγει την απελευθέρωση νευροτοξικών παραγόντων, όπως οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες TNF- α , IL-1 β , IL-6, οι χημειοκίνες MCP-1, FKN, διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές, νευρικοί αυξητικοί παράγοντες όπως ο BDNF και δραστικές μορφές οξυγόνου. Αυτοί οι παράγοντες συλλογικά διαμορφώνουν τη φλεγμονώδη απάντηση στη λοίμωξη HIV, διαμορφώνοντας έτσι μία μόνιμη παθολογική μεταβολή με την οποία στην συνέχεια προάγεται η εδραίωση της κεντρικής ευαισθητοποίησης του νευροπαθητικού πόνου που υποβόσκει στα άτομα που ζουν με HIV (Ramesh et al, 2013).

Από την άλλη πλευρά, τα περιφερικά νεύρα αποτελούν την πηγή των περισσότερων μορφών νευροπαθητικού πόνου. Σε απάντηση της ιικής λοίμωξης ή της περιφερικής νευρικής βλάβης, τα τοπικά μακροφάγα και τα περιφερικά νευρογλοιακά κύτταρα ενεργοποιούνται νωρίτερα από τα αντίστοιχα κεντρικά, εδραιώνοντας έτσι διαφορετικούς μηχανισμούς που οδηγούν στη περιφερική ευαισθητοποίηση των αισθητικών νευρώνων. Τα μακροφάγα σπεύδουν

στα γάγγλια της ραχιαίας ρίζας -DRG- προκειμένου να διαμορφώσουν το περιβάλλον περιφερικής νευρικής φλεγμονής μετά τη λοίμωξη HIV, ενώ αναλόγως την ενεργοποίηση των Th1 ή Th2 πρόκειται να επικρατήσει ο φαινότυπος M1 ή M2 των μακροφάγων. Όπως έχει αναφερθεί, ο M1 τύπος εκφράζει κυτοκίνες που επάγουν τη φλεγμονή, όπως ο TNF-α, η IL-6 και η IL-1β και οι οποίες εδραιώνουν την κατάσταση περιφερικής ευαισθητοποίησης και κατά συνέπεια νευροπαθητικού πόνου, ενώ ο M2 τύπος εκφράζει την IL-10 η οποία έχει αντιφλεγμονώδη δράση. Με την επικράτηση της έκφρασης της IL-10 ή την αναστολή των M1 μακροφάγων θα μπορούσε να εξασθενήσει ή και να αναιρεθεί ο νευροπαθητικός πόνος (Ntogwa et al, 2020).

3.4 Η σχετιζόμενη με τον HIV περιφερική,συμμετρική,αισθητική νευροπάθεια (HIV-SN)

Οι περιφερικές νευροπάθειες στην HIV-λοίμωξη είναι η περιφερική, συμμετρική, αισθητική πολυνευροπάθεια, η φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, η πολλαπλή μονονευρίτιδα, μονονευροπάθειες, η νευροπάθεια του αυτόνομου, η προοδευτική πολυριζοπάθεια και το σύνδρομο της διάχυτα διεισδυτικής λεμφοκυττάρωσης (Polydefkis et al,2002). Η περιφερική, συμμετρική, αισθητική νευροπάθεια(HIV-SN) είναι η πιο συχνή. Παρατηρήθηκε από τα πρώτα χρόνια της επιδημίας του AIDS αποτελώντας την πιο συχνή νευρολογική επιπλοκή. Η συχνότητά σήμερα, που η πρόσβαση παγκοσμίως στα αντιρετροϊκά είναι μεγαλύτερη, είναι αυξημένη(25-60%). Στις χώρες που χρησιμοποιούνται νευροτοξικά φάρμακα, ιδιαίτερα η σταβουδίνη, η συχνότητα της HIV-SN τείνει να είναι πιο μεγάλη.

Τα συχνότερα συμπτώματα της HIV-SN είναι πόνος κατανομής γαντιού-κάλτσας, αιμωδίες, αίσθημα καύσου, παραισθησίες και κράμπες. Τα συμπτώματα συνήθως είναι προοδευτικά, επηρεάζουν κυρίως τα πέλματα των κάτω άκρων και γίνονται εντονότερα τη νύχτα. Μέσω κλινικής εξέτασης μπορεί να διαπιστωθεί υπεραλγησία και αλλοδυνία, μειωμένα ή απόντα αχίλλεια αντανακλαστικά, μειωμένη αίσθηση δόνησης καθώς και διαταραχές στην αίσθηση της ελαφράς αφής και του θερμικού ερεθίσματος. Τα συμπτώματα είναι συμμετρικά και

περιφερικά χωρίς συνήθως συμμετοχή του μυϊκού συστήματος.Σπάνια παρατηρείται μυϊκή αδυναμία και εύκολη κόπωση. Τα κλινικά συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως πρώτα στα κάτω άκρα για μερικούς μήνες και έπειτα επεκτείνονται και στα άνω. Δεδομένου του ότι η HIV-SN επηρεάζει κυρίως μικρές νευρικές ίνες, τα κλινικά σημεία θα μπορούσαν να υποδηλώσουν αυτόνομη νευροπάθεια με ορθοστατική υπόταση και δυσλειτουργία ουροποιητικού.Παθολογοανατομικά παρατηρούνται περιφερική αξονική εκφύλιση,απώλεια νευρώνων στα νωτιαία γάγγλια, μείωση στην πυκνότητα των επιδερμικών νευρικών ινών και διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τον διαβήτη,την έλλειψη βιταμίνης B12,την νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια,τις διαταραχές του θυρεοειδούς και την μονοκλωνική γαμμαπάθεια.Οι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία,η έκθεση στην σταβουδίνη,η συνύπαρξη διαβήτη,η κατάχρηση αλκοόλ και άλλων ουσιών και η χρήση στατινών (Schuetz and Robinson,2013). Η πρόσληψη αναστολέων των πρωτεασών HIV-1 και HIV-2, όπως η λοπιναβίρη, η ινδιναβίρη, η ριτοναβίρη αλλά όχι η νελφίναβίρη μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση HIV-SN (Hahn & Husstedt, 2011).

Η διάγνωση της HIV-SN βασίζεται στην κλινική εικόνα σε συνδυασμό με την μόλυνση από τον ιό και την έκθεση σε αντιρετροϊκά φάρμακα (νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης, NRTIs).Δεν υπάρχει gold standard για τη διάγνωση αλλά διάφορα κλινικά εργαλεία εφαρμόζονται στην αξιολόγηση της κατάστασης στην κλινική πράξη αλλά και σε ερευνητικό επίπεδο.Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι το Brief Peripheral Neuropathy Score (Cherry et al,2005), και το Total Neuropathy Score(Cornblath et al,1999).Το Total Neuropathy Score χρησιμοποιεί κλινικά σημεία και συμπτώματα σε συνδυασμό με νευροφυσιολογικά tests ενώ το Brief Peripheral Neuropathy Score είναι πιο απλό. Συγκρίνοντας το Brief Peripheral Neuropathy με το Total Neuropathy Score διαπιστώνεται ότι η ευαισθησία του πρώτου σε σχέση με το δεύτερο είναι στο 49% ενώ η ειδικότητά του είναι στο 88%. Άλλα χρήσιμα εργαλεία στη διάγνωση της HIV-SN είναι τα ποσοτικά τεστ αισθητικότητας,η βιοψία

δέρματος,η χρήση τεστ ελέγχου της ταχύτητας στις νευρικές συνάψεις(NCS) και η βιοψία νεύρου.Η βιοψία δέρματος μπορεί να αποκαλύψει περιοχές με επιδερμικές νευρικές ίνες μειωμένης πυκνότητας ενώ η βιοψία νεύρου γίνεται σπάνια σε άτυπα περιστατικά. (Schuetz and Robinson,2013).

Η παθογένεση της HIV αισθητική νευροπάθεια (HIV-SN) δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη.Δύο παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί φαίνεται να ευθύνονται για την πρόκλησή της. Ο πρώτος μηχανισμός αφορά την νευροτοξική δράση του ίδιου του ιού,ο οποίος δρα είτε άμεσα μολύνοντας τα νευρικά κύτταρα είτε έμμεσα μέσω ιικών προϊόντων και ενεργοποίησης φλεγμονωδών κυττάρων (Kramer-Haemmerle et al,2005). Ο δεύτερος μηχανισμός αφορά τα νουκλεοσιδικά αντιρετροϊκά ανάλογα που αναστέλλουν την ανάστροφη μεταγραφάση του ιού(NRTIs,διδανοσίνη,σταβουδίνη,ζαλσιταβίνη,ζιδοβουδίνη-AZT). Τα φάρμακα αυτά αν και η χρήση τους έχει περιοριστεί τα τελευταία χρόνια εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται στις αναπτυσσόμενες χώρες, ιδιαίτερα η σταβουδίνη. Προκαλούν μιτοχονδριακή δυσλειτουργία ,διαταραχές ενδοκυττάριας ομοιόστασης και προ-αποπτωτική κατάσταση των νευρικών κυττάρων. Ωστόσο υπάρχουν μερικές αποδείξεις ότι η αντιρετροϊκή αγωγή με NRTIs κυρίως επηρεάζει μικρές νευρικές απολήξεις, ενώ η νευροτοξικότητα του ιού έχει συνδεθεί με βλάβες σε μεγάλες νευρικές απολήξεις με τα ανάλογα διακριτά συμπτώματα. Πιο συγκεκριμένα, η νευροπάθεια μεγάλων ινών χαρακτηρίζεται από απώλεια της αίσθησης της θέσης των αρθρώσεων, της αίσθησης των δονήσεων και αισθητικά αταξία, ενώ η νευροπάθεια μικρών νευρικών ινών εγκαθιδρύεται ως νευροπαθητικός πόνος και βλάβη στην αίσθηση της θερμοκρασίας (Centner et al, 2013), (Pettersen et al, 2006).

Η διαχείριση της HIV-SN στοχεύει στην αποφυγή περαιτέρω νευρικής βλάβης και στη ελαχιστοποίηση των συμπτωμάτων των ασθενών και κυρίως του νευροπαθητικού πόνου.Χρησιμοποιούνται αντιεπιληπτικά (γκαπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη, λαμοτριγίνη), αντικαταθλιπτικά(ντουλοξετίνη, αμιτριπτυλίνη), ιατρική κάνναβις, τοπική αγωγή(όπως καψαϊκίνη) και

αναλγητικά όπως αντιφλεγμονώδη, οπιοειδή, ακεταμινοφαίνη. Έχουν επίσης διεξαχθεί μελέτες, με ενθαρρυντικά μερικές φορές αποτελέσματα για την αναλγητική δράση του νευροτροφικού πεπτιδίου prosartide, της L-ακετυλοκαρνιτίνης, του ανασυνδυασμένου ανθρώπινου νευροτροφικού αυξητικού παράγοντα (rhNGF) και του αντιρετροϊκού φαρμάκου vicriviroc που μέσω σύνδεσης με τον υποδοχέα CCR5 αναστέλλει την είσοδο του ιού στο ανθρώπινο κύτταρο. Μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι ο βελονισμός, η θερμοθεραπεία με μόξα, η αεροβική άσκηση, η ύπνωση, η φυσιοθεραπεία. (Ellis et al, 2009), (Dorfman et al, 2013).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Μεθοδολογία έρευνας

1.1 Εισαγωγή

Η HIV-αισθητική νευροπάθεια(HIV-SN) παραμένει μία από τις κύριες αιτίες πόνου στους ασθενείς με HIV-λοίμωξη, έχοντας αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Πρόκειται για περιφερική,συμμετρική,αξονική,αισθητική πολυνευροπάθεια,οφειλόμενη στον ίδιο τον ιό HIV αλλά και στην αντιρετροϊκή αγωγή. Προσβάλλει πρωταρχικά τα κάτω άκρα περιφερικά, αλλά μπορεί να προσβάλλει και κεντρικότερα όπως επίσης και τα χέρια. Τα συμπτώματα είναι συμμετρικά και περιλαμβάνουν αιμωδίες, αίσθημα καύσου,παραίσθησιες,κράμπες και πόνο κατανομής γαντιού-κάλτσας(Schuetz,2013).Τα κλινικά σημεία είναι ελάττωση ή απουσία των αχίλλειων αντανακλαστικών, ελάττωση στην αίσθηση της δόνησης και του νύγματος βελόνης. Σπάνια παρουσιάζεται μυϊκή ατροφία και αδυναμία όπως και αυξανόμενη κόπωση. Η HIV-SN έχει αρνητική επίδραση στη ποιότητα ζωής των ασθενών και υπάρχει μεγάλη ανάγκη για εύρεση αποτελεσματικών θεραπειών για να μειωθούν τα συμπτώματα και να μετριασθεί ο πόνος. Παρόλο που η HIV-SN έχει εμφανίζεται με μεγάλη συχνότητα στους ασθενείς με HIV-λοίμωξη, ο πόνος παραμένει υποθεραπεύσιμος(Parker et al,2014). Κρίνεται, λοιπόν, σκόπιμη η διενέργεια μίας προσπάθειας ερευνητικής προσέγγισης της διαθέσιμης βιβλιογραφίας προς ανάκτηση της κεκτημένης γνώσης που αφορά την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου στους ασθενείς με HIV με φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές μεθόδους. Η έρευνα περιλαμβάνει τις δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν θεραπείες μεταξύ τους ή κάποια θεραπεία με placebo/sham.

1.2 Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος

Στην παρούσα προσπάθεια, η συστηματική ανασκόπηση αποσκοπεί στην εύρεση απαντήσεων σχετικά με τη εφαρμογή και την αποτελεσματικότητα φαρμάκων ή μη φαρμακευτικών θεραπειών για τη διαχείριση του χρόνιου πόνου στους ασθενείς με AIDS.

1.3 Καθορισμός κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού

Σχετικά με τον τύπο των μελετών, θα συμπεριληφθούν μόνο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs) οι οποίες να εξετάζουν φαρμακευτικές ή μη φαρμακευτικές θεραπείες για το χρόνιο πόνο σε ασθενείς με παρούσα νόσο AIDS. Μελέτες περίπτωσης ή σειράς, μη-τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, ανασκοπήσεις ή κλινικές δοκιμές σε ζώα δεν θα θεωρούνται επιλέξιμες κατά αυτό το κριτήριο. Θα χρησιμοποιηθούν μελέτες με ημερομηνία δημοσίευσης εντός των τελευταίων 22 ετών (2000-2022). Αναφορικά με τους συμμετέχοντες αποκλείονται ασθενείς κάτω των 18 ετών, δεν τίθεται κριτήριο εισόδου σχετικό με φύλο και φυλή παρά μόνο η συνύπαρξη χρόνιου πόνου και λοίμωξης HIV. Θα αποκλείονται, όμως, μελέτες με ασθενείς που εμφανίζουν χρόνιο πόνο και διατυπώνεται συννοσηρότητα με άλλα κλινικά ευρήματα που σχετίζονται συχνά με νευροπάθειες και χρόνιο πόνο όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, χρόνιος αλκοολισμός, ανεπάρκεια βιταμινών (B1, B6, B12, E), φλεγμονώδη σύνδρομα, γνωστές νευροτοξικές θεραπείες, αυτοάνοσα νοσήματα και άλλες σχετιζόμενες λοιμώξεις (Hammi et al, 2022). Θα λαμβάνονται υπόψιν όλα τα υπό μελέτη φαρμακευτικά σχήματα καθώς και κάθε μη φαρμακευτική παρέμβαση που να αφορούν αποκλειστικά το σχετιζόμενο με τον HIV χρόνιο πόνο και αυτά να ελέγχονται σε σύγκριση είτε με τη μη εφαρμογή θεραπείας είτε με θεραπεία placebo/sham. Τέλος, κριτήριο εισόδου σχετικά με τα ευρήματα της εκάστοτε μελέτης

αποτελεί η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της δοκιμαζόμενης φαρμακευτικής ή μη θεραπείας επί του χρόνιου πόνου στους ασθενείς με AIDS.

1.4 Αναζήτηση και εντόπιση μελετών

Για την εντόπιση κατάλληλων μελετών πρόκειται να χρησιμοποιηθεί η βάση δεδομένων MEDLINE / PUBMED. Η αναζήτηση της βάσης δεδομένων οργανώθηκε χρησιμοποιώντας σχετικές λέξεις-κλειδιά στην αγγλική γλώσσα και πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ 15 Ιανουαρίου και 8 Φεβρουαρίου 2022, ενώ ενημερώθηκε οριστικά με τελευταία εφαρμογή στις 9 Φεβρουαρίου 2022. Προκειμένου να συμπεριληφθούν στην αναζήτηση οι διαφορετικοί αλλά νοηματικά συγγενείς όροι που χρησιμοποιούνται για το συγκεκριμένο θέμα αλλά και να επιτευχθεί αποτελεσματικότερα η έρευνα της βάσης δεδομένων αξιοποιήθηκε η μέθοδος της λογικής Boolean (AND / OR / NOT).

Πιο συγκεκριμένα, ο πρώτος όρος του ερευνητικού ερωτήματος που συμπεριλαμβάνεται στην αναζήτηση αφορά το AIDS και προβλέποντας τις διαφορετικές διατυπώσεις με τις οποίες μπορεί να εμφανίζεται στον τίτλο μίας εργασίας προκύπτουν οι εξής λέξεις κλειδιά: aids, hiv, acquired immunodeficiency syndrome, human immunodeficiency virus. Με τον ίδιο τρόπο για τον χρόνιο πόνο και λαμβάνοντας υπόψιν και τις συνηθέστερες οντότητες χρόνιου πόνου σχετιζόμενες με AIDS (νευροπαθητικός, HIV-SN) εξάγονται οι λέξεις κλειδιά: chronic pain, pain, painful, neuropathy, hiv-sn, sensory neuropathy. Επίσης, αξίζει να προστεθεί προς αναζήτηση και η έννοια της αναλγησίας καθώς θα μπορούσε να μετέχει νοηματικά σε σχετικές αναζητήσεις. Τέλος η αναζήτηση αποσκοπεί στην ανεύρεση οποιασδήποτε πιθανής αποτελεσματικής φαρμακευτικής ή μη θεραπείας για τον χρόνιο πόνο στο AIDS επί του συνόλου χωρίς να τίθεται κριτήριο για το είδος της θεραπείας, επομένως δεν μπορεί να τεθεί κάποια λέξη κλειδί σχετιζόμενη με τις θεραπείες.

Εν συνεχεία, αξιοποιώντας τη λογική Boolean και χωρίζοντας τις λέξεις κλειδιά κατάλληλα ώστε να ληφθούν οι περισσότερες δυνατές αντιστοιχίσεις προκύπτει η εξής στρατηγική αναζήτησης:

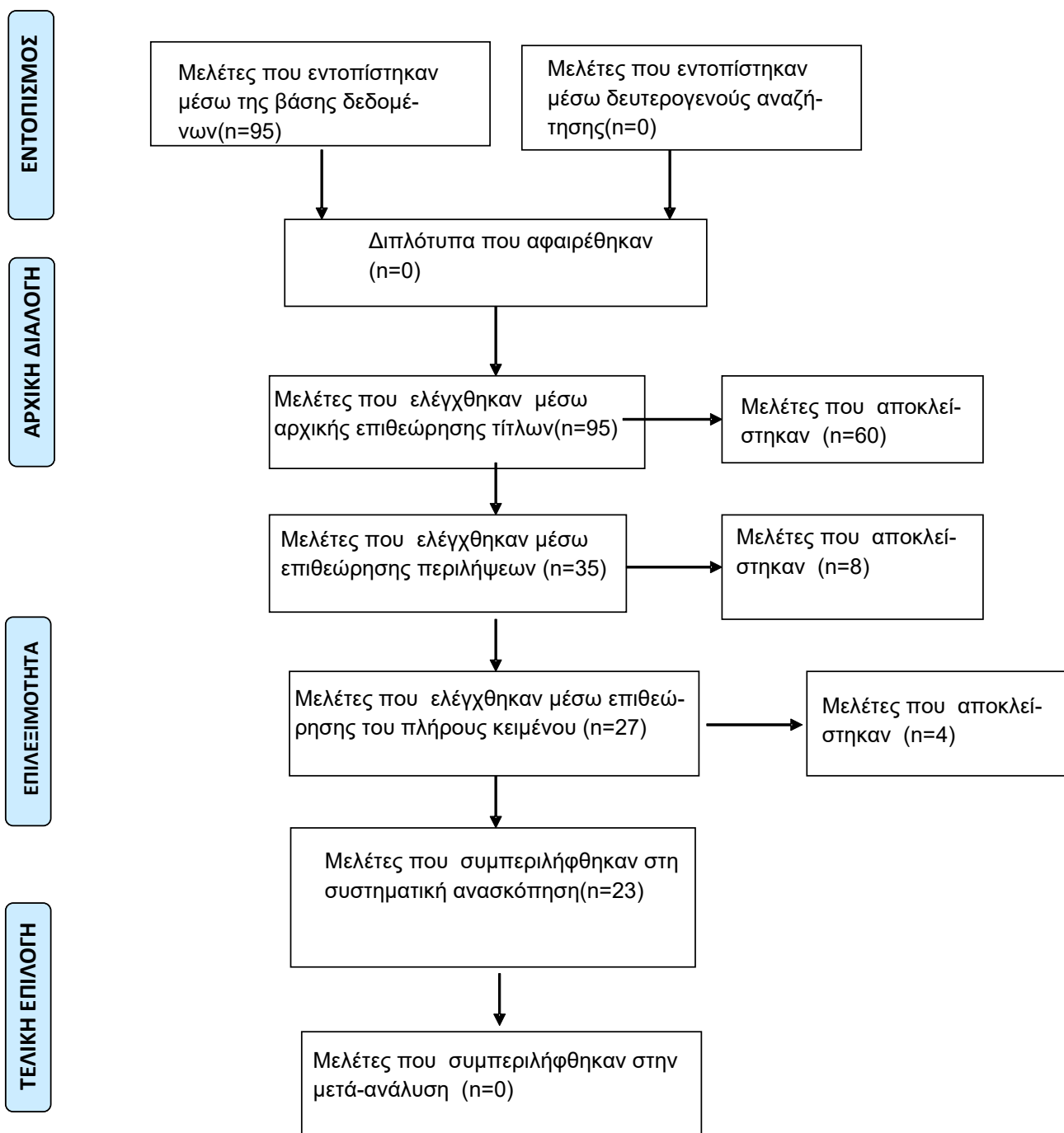
(((hiv) OR human immunodeficiency virus) OR aids) OR acquired immunodeficiency syndrome)) AND (((pain) OR chronic pain) OR painful)) AND (((((neuropathy) OR sensory neuropathy) OR hiv-sn) OR chronic) OR neuropathic))

Εφαρμόζοντας το ανωτέρω κείμενο στο χωρίο αναζήτησης του PUBMED εξάγονται 2100 αποτελέσματα. Στη συνέχεια, με την εφαρμογή από το χωρίο των φίλτρων του περιορισμού για παρουσίαση μόνο τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (Randomized Controlled Trial) καθώς και με ημερομηνία δημοσίευσης από το έτος 2000 μέχρι σήμερα, 2022, τα αποτελέσματα περιορίζονται σε 95 μελέτες.

1.5 Επιλογή των μελετών

Για την περαιτέρω διαλογή των μελετών και την εύρεση αυτών που ασχολούνται με το ορισθέν ζητούμενο εφαρμόζεται η μέθοδος του διαγράμματος ροής PRISMA 2009:

PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7):e1000097.

Εικόνα: Διάγραμμα ροής PRISMA 2009 για την επιλογή των μελετών

Οι μελέτες που εξήχθησαν από την αναζήτηση της βάσης δεδομένων ελέγχθηκαν σύμφωνα με τον αλγόριθμο του ανωτέρω διαγράμματος ροής. Οι μελέτες αυτές ανέρχονται σε 95, ενώ δεν έχουν βρεθεί σχετικές μελέτες από δευτερεύουσες πηγές. Επειδή χρησιμοποιήθηκε για την αναζήτηση μόνο μία βάση δεδομένων δεν ευρέθησαν διπλότυπες εγγραφές στα αποτελέσματα. Εν συνεχεία, έγινε έλεγχος του τίτλου και της περίληψης έκαστης μελέτης προκειμένου να επιβεβαιωθεί ή όχι η σχετικότητα του αντικειμένου που πραγματεύεται με το ζητούμενο της ανασκόπησης, καθώς και αν πληρούνται τα ορισθέντα κριτήρια εισόδου ή εάν καλύπτεται κάποιο κριτήριο αποκλεισμού. Ο έλεγχος αυτός είχε ως αποτέλεσμα να εξαιρεθούν 68 μελέτες. Στις 27 εναπομένουσες μελέτες έγινε ενδελεχής αξιολόγηση ολόκληρου του κειμένου και αποκλείστηκαν 4 εργασίες λόγω αδυναμιών στη μεθοδολογία και αξιολόγηση των συμπερασμάτων. Εν κατακλείδι, οι μελέτες στις οποίες κατέληξε η παρούσα προσπάθεια συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας είναι 23 σε αριθμό.

2. Αποτελέσματα έρευνας

2.1 Συμπεριληφθείσες μελέτες

Κατόπιν της αναζήτησης και αξιολόγησης των αποτελεσμάτων από τη βιβλιογραφία, 23 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, που εξετάζουν φαρμακευτικές και μη μεθόδους για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου της HIV-λοίμωξης, συμπεριλαμβάνονται στη μελέτη αυτή. Οι 16 από αυτές αφορούν φαρμακευτικές μεθόδους θεραπείας του πόνου και οι 7 μη φαρμακευτικές μεθόδους. Συνοπτικά τα φάρμακα που ελέγχονται είναι η κανναβιδιβαρίνη (Eibach et al,2020), η ιατρική κάνναβη σε τσιγάρο (Abrams et al,2007-Ellis et al,2008) ,η πρεγκαμπαλίνη (Simpson et al,2010-Simpson et al,2014), η καψαϊκίνη (Paice et al,2000-Clifford et al,2012),η λιδοκαΐνη (Estanislao et al,2004), η γκαμπαπεντίνη (Hahn et al,2004), η λαμοτριγίνη (Simpson et al,2000-Simpson et al,2003), η αμιτριπτυλίνη (Dinat,2015), οι ντουλοξετίνη και μεθαδόνη (Harrison et al,2013), ο ανασυνδυασμένος ανθρώπινος νευροτροφικός παράγοντας-rhGNF (Mc Arthur et al,2000), το συνθετικό πεπτίδιο prosaptide (Evans et al,2007) και η L-ακετυλοκαρνιτίνη-ANCAR (Youle et al,2007). Οι 7 μη φαρμακευτικές θεραπείες που συμπεριλαμβάνονται στην μελέτη αφορούν τον συνδυασμό αεροβικής και αυξανόμενης αντίστασης άσκηση (Maharaj et al,2018-Mkandla et al,2016), την εκπαίδευση στον πόνο (Nkoma et al,2015), τη χρήση νάρθηκα κάτω άκρου (splint) τη νύχτα (Sandoval et al,2016), τον συνδυασμό βελονισμού και θερμοθεραπείας με μόξα (Anastasi et al,2013), την τεχνική μείωσης του stress με ενσυνειδητότητα-MBSR (George et al,2015) και τέλος την τεχνική σύμφωνα με την οποία χρησιμοποιούνται δεξιότητες για τη διαχείριση του πόνου (Merlin et al,2018).

2.2 Παρουσίαση αποτελεσμάτων σε πίνακες:ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

A.Κάνναβις

	Abrams et al(2007)	Ellis et al(2009)	Eibach et al(2020)
--	--------------------	-------------------	--------------------

Σχεδιασμός	τυχαιοποιημένη placebo-ελεγχόμενη παράλληλων ομάδων μελέτη	Φάσης II διπλή-τυφλή, Placebo-ελεγχόμενη, διασταυρούμενη μελέτη, ενός group	Φάσης II, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, διασταυρούμενη μελέτη
Διάρκεια	5 ημέρες	7 εβδομάδες	13 εβδομάδες
Συμμετέχοντες (ολοκλήρωσαν)	55(50)	34(28)	32(28)
Πρωταρχικός στόχος	1.ποσοστό ασθενών με μείωση >30% του πόνου 2.ποσοστό μείωσης πόνου(VAS)	1.Αλλαγή στο μέγεθος του πόνου(DDS) 2.αλλαγή στην κλίμακα VAS	Μείωση στην ένταση του πόνου(NRS) μετρούμενη 3 φορές ημερησίως
Παρέμβαση	Κάπνισμα κάνναβης ή κάπνισμα placebo τσιγάρων 3 φορές ημερησίως για 5 ημέρες	Διαδοχικά κάπνισμα 4 φορές ημερησίως ενεργού κάνναβης ή placebo για 5 ημέρες, 2 εβδομάδες washout.	Διαδοχική λήψη κανναβιδιβαρίνης(CBBV) 400mg/ημέρα ή placebo για 4 εβδομάδες, 3 εβδομάδες washout.
Αποτελέσματα	1.Κάνναβη -52% vs placebo -24%,p=0,04. .2.κάνναβη -34% vs. placebo -17%,p=0.03	1.Μείωση πόνου σημαντικά μεγαλύτερη με κάνναβη(p=0,016). 2.VAS:p<0,001	p=0,16

Β.Πρεγκαμπαλίνη

	Simpson et al(2010)	Simpson et al(2014)
Σχεδιασμός	Τυχαιοποιημένη,διπλή-τυφλή με- λετη,ελεγχόμενη με pla- cebo,παράλληλων ομάδων.	Τυχαιοποιημένη,διπλή-τυφλή με- λετη,ελεγχόμενη με pla- cebo,παράλληλων ομάδων.
Διάρκεια	14 εβδομάδες	16 εβδομάδες
Συμμετέχοντες(ολοκλήρωσαν)	302(241)	377(375)
Πρωταρχικός στόχος	1.Μείωση πόνου,NRS 0-10. 2.Ποσοστό ασθενών με μείωση πόνου >30% και >50%.	1.,μείωση πόνου,NRS 0-10. 2.Αριθμός ασθενών με 30% μεί- ωση πόνου.
Παρέμβαση	2 εβδομάδες προσαρμογή δόσης πρεγκαμπαλίνης(150mg/ημέρα- 600mg/ημέρα),12 εβδομάδες δια- τήρηση.	4 εβδομάδες προσαρμογή δόσης πρεγκαμπαλίνης (150mg/ημέρα- 600mg/ημέρα),διατήρηση 12 ε- βδομάδες.
Αποτελέσματα	1.NRS:Στην 14η εβδομάδα πρε- γκαμπαλίνη: -2,88,placebo:-2,83 (διαφορά -0,25,p=0,3914). 2.50% μείωση πόνου:Στην 14 ^η ε- βδομάδα πρεγκαμπαλίνη 38,9% vs.placebo 42,8%(p=0,50). 30%μείωση πόνου: Πρεγκαμπαλίνη 56,3% vs.placebo 55,9%(p=0,90).	1.NRS:Στην 16 ^η εβδομάδα πρε- γκαμπαλίνη -2,04, placebo - 2,11,p=0,709. 2.>30% μείωση πόνου:16 ^η εβδο- μάδα πρεγκαμπαλίνη 88/183 vs. Placebo 98/192,p=0,490.

Γ.Καψαϊκίνη,Λιδοκαΐνη

	Paice et al(2000)	Estanislao et al(2004)	Clifford et al(2012)
Σχεδια- σμός	Διπλή τυ- φλή,placebo-ελεγχό- μενη,παράλληλων ο- μάδων μελέτη	Τυχαιοποιημένη,διασταυρού- μενη,placebo-ελεγχόμενη, δι- πλή-τυφλή μελέτη	Τυχαιοποιημένη,διπλή τυφλή μελέτη
Διάρκεια	4 εβδομάδες	6 εβδομάδες	12 εβδομάδες
Συμμετέ- χο- ντες(ολο- κλήρω- σαν)	26(14)	64(56)	494(461)
Πρωταρ- χικός στό- χος	Ένταση πόνου(BPI)	Ένταση πόνου(GPS)κατά στο τέλος της 2 ^{ης} εβδομάδας κάθε περιόδου	1.Ποσοστό αλλαγής πόνου(NPRS κλί- μακα) για 2-12 εβδομάδα
Παρέμ- βαση	Τοπική εφαρμογή καψαϊκίνης 0,075% ή εφαρμογή τοπικά placebo 4 φορές /η- μέρα	2 ομάδες,κάθε ομάδα έλαβε για 2 εβδομάδες(Φάση α) 5%gel ξυλοκαΐνης και μετά από 2 ε- βδομάδες (washout period) έ- λαβε για 2 εβδομάδες(φάση β) gel placebo	Εφαρμογή σε 165(153)ασθενείς επιθέ- ματος καψαϊκίνη 8% για 60 λεπτά και σε 167(156)για 30 λεπτά. Σε 89(81) α- σθενείς της ομάδας ελέγχου εφαρμογή επιθέματος καψαϊκίνης 0,04% για 60 λεπτά και σε 73(71) για 30 λεπτά
Αποτελέ- σματα	p>0,05	Φάση α:p=0,314 Φάση β:p=0,744	1.καψαϊκίνη 8% 60 min. vs. Καψαϊ- κίνη 8% 60 min.:p=0,0488 .καψαϊκίνη 0,04% 30 min. vs. καψαϊ- κίνη 0,04% 30 min.:p=0,103

Δ.Γκαμπαπεντίνη,Λαμοτριγίνη

	Hahn et al(2004)	Simpson et al(2000)	Simpson et al(2003)
Σχεδια- σμός	Τυχαιοποιημένη,διπλή- τυφλή μελέτη,παράλλη- λων group	Τυχαιοποιημένη ,διπλή τυφλή με- λέτη,placebo -ελεγχόμενη	Τυχαιοποιημένη ,διπλή τυφλή μελέτη,placebo- ελεγχόμενη
Διάρ- κεια	4 εβδομάδες	14 εβδομάδες	11 εβδομάδες
Συμμε- τέχοντες (ολο- κλήρω- σαν)	26(24)	42(29)	227(172)
Πρω- ταρχι- κός στό- χος	Βελτίωση πόνου στην VAS κλίμακα(μεταξύ 4 ^{ης} εβδομάδας και εβδο- μάδας 0)	Βελτίωση πόνου μετρούμενη με την τροποποιημένη Gracely κλίμακα	Βελτίωση πόνου μετρούμενη με την τροποποιημένη Gracely κλίμακα
Παρέμ- βαση	Γκαμπαπεντίνη(αρχικά 400mg/d έως 2400mg/d) και placebo	9 ασθενείς έλαβαν λαμοτριγίνη (αρ- χικά 25mg/ημέρα και σταδιακή τιτλο- ποίηση έως τα 300mg/ημέρα στο τέ- λος της 7 ^{ης} εβδομάδας),20 ασθενείς έ- λαβαν placebo	1.Από 92 ασθενείς (που ελάμ- βαναν νευροτοξική αντιρε- τροϊκή αγωγή) οι 62 έλαβαν λαμοτριγίνη και οι 30 placebo. 2.Από 135 ασθενείς(που δεν ε- λάμβαναν νευροτοξική αντιρε- τροϊκή αγωγή)οι 88 έλαβαν λα- μοτριγίνη και οι 47 placebo
Αποτε- λέσματα	Ομάδα γκαμπαπεντί- νης:p<0,05 Ομάδα placebo:p=0,646	p=0,03	1.p=0.004 2.p>0.05

Ε.Αμιτριπτυλίνη,Ντουλοξετίνη,Μεθαδόνη

	Dinat et al(2015)	Harrison et al(2013)
Σχεδιασμός	Τυχαιοποιημένη,διπλή τυφλή,διασταυρούμενη, μελέτη,placebo-ελεγχόμενη	Τυχαιοποιημένη,διπλή-τυφλή,διασταυρούμενη,μελέτη,placebo- ελεγχόμενη,4-περιόδων
Διάρκεια	15 εβδομάδες	20 εβδομάδες
Συμμετέχοντες (ολοκλήρωσαν)	124(122)	15(8)
Πρωταρχικός στόχος	Διαφορά στην ένταση του πόνου μεταξύ μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας	Μέση 24ωρη ένταση του πόνου(MPI) μετρούμενη κάθε μέρα(0-10 NRS)
Παρέμβαση	62 άτομα,υπό σταθερή αντιρετροϊκή αγωγή(ARV user group),έλαβαν αμιτριπτυλίνη(25mg έως 75 mg) για 6 εβδομάδες και για 6 εβδομάδες placebo.Το ίδιο και για 62 ασθενείς σε αρχική αντιρετροϊκή θεραπεία(naive ARV users)	Κάθε ασθενής έλαβε διαδοχικά ντουλοξετίνη-placebo(30 αρχικά και έως 60 mg στο τέλος),μεθαδόνη-placebo (10 mg αρχικά και έως 30 mg στο τέλος),συνδυασμό ντουλοξετίνης-μεθαδόνης και placebo-placebo,4 εβδομάδες κάθε φάρμακο.Υπήρξαν 4 θεραπευτικές αλληλουχίες των παραπάνω.
Αποτελέσματα	ARV user group:p=0,26 Naïve ARV group:p=0,96	Ντουλοξετινη-placebo vs. placebo-placebo:p=1 Ντουλοξετινη-μεθαδόνη vs.placebo-placebo :p=0.25 Ντουλοξετινη-μεθαδόνη vs.ντουλοξετινη-placebo:p=0,11 Ντουλοξετινη-μεθαδόνη vs.μεθαδόνη-placebo:p=0.06

ΠΙΝΑΚΑΣ:ΣΤ.Ανασυνδυασμένος ανθρώπινος νευροτροφικός παράγοντας(rhNGF),

Προσαπτίδη(Prosaptide,PRO),L-ακετυλοκαρνιτίνη(ALCAR)

	Mc Arthur et al(2000)	Evans et al(2007)	Youle et al(2007)
Σχεδιασμός	Τυχαιοποιημένη,δι-πλή τυφλή,μελέτη,placebo-ελεγχόμενη	Τυχαιοποιημένη,διπλή τυφλή,μελέτη,placebo-ελεγχόμενη,4-ομάδων	Τυχαιοποιημένη,διπλή τυφλή,μελέτη,placebo-ελεγχόμενη
Διάρκεια	18 εβδομάδες	6 εβδομάδες	14 ημέρες
Συμμετέχοντες (ολοκλήρωσαν)	270(235)	237(196)	90(87)
Πρωταρχικός στόχος	Αλλαγή στην ένταση του πόνου(Gracely Pain Scale,GPS) από την αρχή έως το τέλος της 18 ^{ης} εβδομάδας	Αλλαγή στην ένταση του πόνου(GPS) από την αρχή έως το τέλος της 6 ^{ης} εβδ.	Αλλαγή στην ένταση του πόνου από την αρχή έως το τέλος της 2ης εβδομάδας(VAS)
Παρέμβαση	0,1mg/kg rhNGF s.c. 2x/εβδομάδα ή 0,3mg/kg rhNGF s.c. 2x/εβδομάδα ή Placebo για 18 εβδομάδες	2(42)4(46),8(46),16(50) mg/ημέρα PRO ή Placebo(45) υποδορίως για 6 εβδομάδες	43 ασθενείς 500 mg ALCAR X2/ημέρα IM και 47 ασθενείς placebo IM για 14 ημέρες
Αποτελέσματα	p<0,05	PRO 2mg/ημέρα vs. placebo:p=0,934 PRO 4mg/ημέρα vs. placebo:p=0,24 PRO 8mg/ημέρα placebo:p=0,293	ITT πληθυσμός(87) vs. placebo:p=0,07 EE πληθυσμός(79)-placebo:p=0,02

		PRO 16 mg/ημέρα vs. placebo:p=0,562	
--	--	-------------------------------------	--

ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΠΙΝΑΚΑΣ Ζ :Αεροβική(ΑΕ),Αυξανόμενης έντασης άσκηση(PRE),εκπαίδευση στον πόνο

	Maharaj et al(2018)	Mkandla et al (2016)	Nkhoma et al(2015)
Σχεδιασμός	Τυχαιοποιημένη μελέτη,ελεγχόμενη,παράλληλων ομάδων	Τυχαιοποιημένη μελέτηελεγχόμενη,παράλληλων ομάδων	Τυχαιοποιημένη μελέτηελεγχόμενη,παράλληλων ομάδων
Διάρκεια	12 εβδομάδες	12 εβδομάδες	8 εβδομάδες
Συμμετέχοντες (ολοκλήρωση)	154(136)	160(64)	182(167)
Πρωταρχικός στόχος	Ένταση πόνου(NRS 0-10)	HR-QOL(ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με υγεία)	Ένταση πόνου(Brief Pain Inventory,BPI),πόνος σε καθημερινές δραστηριότητες,γνώση διαχείρισης του πόνου ασθενών και συνοδών,ποιότητα ζωής ασθενών και συνοδών
Παρέμβαση	ΑΕ(45) vs. PRE(44) vs. control(47),συνεδρίες των 30 λεπτών 3x/εβδ. για 12 εβδ.	PRE vs. control, Συνεδρίες των 30 λεπτών,2x/εβδ. για 12 εβδομάδες	92 ασθενείς/συνοδοί εκπαιδεύτηκαν στον πόνο(συνεδρία face to face,λήψη φυλλαδίου,τηλέφωνο 2 εβδ. μετά) vs. 90 ασθενών/συνοδών(ομάδα ελέγχου),follow up την 8 ^η εβδ.

Αποτε- λέσματα	Μετά 12 εβδ: AE vs. PRE, p=0,014 AE vs. control,p<0,001 PRE vs. control ,p<0.001	p=0,04(κατάσταση υ- γείας) p>0,05(πόνος)	Ένταση πόνου:p<0,001 Πόνος σε καθημερινές δραστηριότη- τες:p<0,001 Γνώση διαχείρισης πόνου ασθενών και συνοδών:p<0,001 Βελτίωση ποιότητας ζωής ασθενών και συνοδών:p<0,001
-------------------	---	--	--

ΠΙΝΑΚΑΣ Η:Νάρθηκας κάτω άκρου,βελονισμός, θερμοθεραπεία με μόξα

	Sandoval et al(2016)	Anastasi(2013)
Σχεδιασμός	Τυχαιοποιημένη μελέτη,ελεγχό- μενη,παράλληλων ομάδων	Τυχαιοποιημένη μελέτη,ελεγχόμενη,παράλληλων ομάδων
Διάρκεια	6 εβδομάδες	15 εβδομάδες
Συμμετέχο- ντες(ολοκλή- ρωςαν)	46(35)	50(50)
Πρωταρχικός στόχος	1.Ένταση νευροπαθητικού πόνου(κλί- μακα νευροπαθητικού πόνου,NPS) 2.Ποιότητα και ποσότητα ύ- πνου(Pittsburgh δείκτης ποιότητας ύ- πνου,PSQI)	Ένταση πόνου(GPS)
Παρέμβαση	Νάρθηκας βαδίσματος(splint) κατά τη διάρκεια του ύπνου ή sham(liner) στην ομάδα ελεγχου	Βελονισμός/θερμοθεραπεία με μόξα 2x/εβδ. για 6 εβδομάδες vs.sham βελονισμός/μόξα(ομάδα ελέγ- χου),follow up σε 9 ^η ,11 ^η ,15 ^η εβδομάδα

Αποτελέ- σματα	6 ^η εβδ.:1.p=0,9352 2.p=0.962	9 ^η εβδ:p<0,05 11 ^η εβδ:p<0,1 15 ^η εβδ:p<0,1
-------------------	---	---

ΠΙΝΑΚΑΣ Θ:Μείωση στρες με τις τεχνικές της ενσυνειδητότητας(Mindfulness Based Stress Reduction,MBSR),Δεξιότητες διαχείρισης πόνου(Skills To Manage Pain STOMP)

	George et al(2017)	Merlin et al(2018)
Σχεδιασμός	Τυχαιοποιημένη,ελεγχόμενη μελέτη,διαφόρων μεθόδων	Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη
Διάρκεια	8 εβδ.+3 μήνες(follow up)	16 εβδομάδες
Συμμετέχοντες(ο- λοκλήρωσαν)	32(27) /follow up(23)	44
Πρωταρχικός στόχος	Ένταση πόνου(BPI),ένταση πόνου σε δραστηριό- τητες,αντιληπτό άγχος, Διαταραχές αυτόνομου	Ένταση πόνου(BPI-total score,PEG,Pain self- Efficacy questionnaire)
Παρέμβαση	16 ασθενείς παρακολούθησαν για 8 εβδ. συνε- δρίες MBSR,16 ασθενείς ομάδα ελέγχου, Follow up στο τέλος της 8 ^{ης} εβδ. και μετα 3 μήνες	22 ασθενείς παρακολούθησαν για 12 εβδ.συνεδρίες STOMP, 22 ομάδα ελέγχου
Αποτελέσματα	8 ^η εβδ.:ομάδα MBRS:p=0,08 για πόνο και 0,015 για πόνο σε δραστηριότητες PBRS vs. control:p>0,2	1 μήνα μετα παρέμβαση: STOMP vs. control: p=0,93(PEG) p=0,11(total-BPI) p=0,58(Pain self-efficacy question- naire)

3. Συζήτηση

Από τις 23 τυχαιοποιημένες μελέτες (RCTs) ,που βρέθηκαν στη βιβλιογραφία για το χρονικό διάστημα 2000-2022,που να αφορούν τον νευροπαθητικό πόνο των ασθενών με HIV-λοίμωξη,οι 16 αφορούν φαρμακευτική παρέμβαση και οι 7 μη φαρμακευτική. Οι περισσότερες φαρμακευτικές ή μη παρεμβάσεις εξετάστηκαν από μία ή λίγες μελέτες, με μικρό συνήθως αριθμό συμμετεχόντων. Η ομαδοποίηση επιπλέον των δεδομένων, σε περίπτωση που μία μέθοδος εξετάστηκε από περισσότερες της μιας μελέτης, ήταν αδύνατη εξαιτίας των πολλών εργαλείων και ερωτηματολογίων αξιολόγησης του πόνου. Όλες οι μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων μελέτες ήταν μελέτες με σχεδιασμό παράλληλων ομάδων και χρησιμοποιήθηκε σε όλες μια sham παρέμβαση στην ομάδα ελέγχου. Από τις 16 φαρμακευτικής παρεμβάσεως μελέτες, οι 12 ήταν μελέτες με σχεδιασμό παράλληλων ομάδων και οι 4 ήταν διασταυρούμενες μελέτες. Συνολικά μελετήθηκαν 13 φαρμακευτικές ουσίες. Αναλυτικότερα:

Φαρμακευτικές παρεμβάσεις:

Εισπνεόμενη κάνναβη

Η ιατρική κάνναβη οφείλει τις αναλγητικές της ιδιότητες στο συστατικό τετραϋδροκανναβινόλη και στα συνθετικά της παράγωγα. Δύο μελέτες βρέθηκαν στην βιβλιογραφία που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της εισπνεόμενης κάνναβης έναντι μη δραστικών τσιγάρων στον νευροπαθητικό πόνο της HIV-λοίμωξης. Οι Abrams et al (2007) διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή,placebo-ελεγχόμενη μελέτη παράλληλων ομάδων(n=55). Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες και στην πρώτη ομάδα ανατέθηκε να καπνίσουν κάνναβη(3,56% τετραϋδροκανναβινόλη) ενώ στην ομάδα ελέγχου placebo τσιγάρα,3 φορές ημερησίως για 5 ημέρες.50 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη και το κάπνισμα κάνναβης βελτίωσε τον καθημερινό πόνο κατά 24% σε σχέση με τα placebo τσιγάρα(p=0,03). Το ποσοστό μείωσης κατά 30% και πλέον του πόνου ήταν μεγαλύτερο (52% vs 24%)στην ομάδα της κάνναβης(52%) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (p=0,04). Οι Ellis et al(2008) διεξήγαγαν μια single-

group, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, διασταυρούμενη κλινική μελέτη (n=34). Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες των 16(13) και 18(15) ατόμων. Κάθε ασθενής συμμετείχε σε μία 5-φάσεων και διάρκειας 7 εβδομάδων κλινική δοκιμή, κατά την οποία κάπνισε για 5 ημέρες και 4 φορές ημερησίως κάνναβη(1%-8% Δ-9- τετραϋδροκανναβινόλη ανάλογα με το βάρος) και για άλλες 5 ημέρες placebo τσιγάρα. Η μείωση του πόνου(κλίμακα DDS) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με το κάπνισμα κάνναβης(p=0,016) και η μείωση στην κλίμακα VAS επίσης στατιστικά σημαντική υπέρ της κάνναβης(p=0,001).

Κανναβιδιβαρίνη

Η κανναβιδιβαρίνη είναι ένα καινοτόμο φυτοκανναβιδοειδές, προερχόμενο από το φυτό *cannabis sativa*. Οι Eibach et al (2021) διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, διασταυρούμενη μελέτη παράλληλων ομάδων (n=32). Κάθε ομάδα ασθενών έλαβε διαδοχικά 400mg κανναβιδιβαρίνη για 4 εβδομάδες και placebo για άλλες 4 εβδομάδες. Ολοκλήρωσαν τη μελέτη 28 ασθενείς και δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στη μείωση του νευροπαθητικού πόνου ανάμεσα στην λήψη κανναβιδιβαρίνης 400mg και placebo(p=0,16).

Πρεγκαμπαλίνη

Η πρεγκαμπαλίνη είναι αντιεπιληπτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται σε μεθερπητική νευραλγία, σε διαβητική νευροπάθεια, σε νευροπαθητικό πόνο τραύματος νωτιαίου μυελού και σε ινομυαλγία. Όσον αφορά την πρεγκαμπαλίνη και τον νευροπαθητικό πόνο της HIV-λοίμωξης έχουν βρεθεί για το χρονικό διάστημα 2000-2022 δύο τυχαιοποιημένες μελέτες. Οι Simpson et al (2010) δημοσίευσαν μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη παράλληλων ομάδων(n=302), διάρκειας 14 εβδομάδων. Στην ομάδα της πρεγκαμπαλίνης (n=151) δόθηκαν 150mg-600mg/ημέρα ενώ στην άλλη ομάδα (n=151). Η μείωση του πόνου στο τέλος της 14^{ης} εβδομάδος δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p=0.3914). Σε μια άλλη δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με

placebo οι Simpson et al(2014) έδωσαν πρεγκαμπαλίνη 150mg-600mg/ημέρα(n=377).Και στην μελέτη αυτή η μείωση του πόνου με την πρεγκαμπαλίνη στο τέλος της 16^{ης} εβδομάδος δεν ήταν στατιστικώς σημαντική(p=0,709).

Καψαϊκίνη,Λιδοκαΐνη

Δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, που εκτιμούν την αποτελεσματικότητα της καψαϊκίνης έναντι placebo, βρέθηκαν για το διάστημα 2000-2022. Στην μελέτη των Paice et al (2000) συμμετείχαν 26(14) άτομα και έγινε σύγκριση τοπικής κρέμας καψαϊκίνης 0,075% με placebo κρέμα. Η τοπική χρήση καψαϊκίνης 0,075% αποδείχθηκε μη στατιστικώς σημαντική(p>0,05).Οι Clifford et al το 2012 συνέκριναν την εφαρμογή επιθέματος καψαϊκίνης 8% σε 165(153)συμμετέχοντες για 60 λεπτά και σε 167(156) συμμετέχοντες για 30 λεπτά με την εφαρμογή επιθέματος καψαϊκίνης 0,04% σε 89(81) ασθενείς για 60 λεπτά και σε 73(71) για 30 λεπτά. Οι ομάδες της καψαϊκίνης 0,04% αποτέλεσαν τις ομάδες ελέγχου. Δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην καψαϊκίνη 8% και στην καψαϊκίνη 0,04% όσον αφορά τη βελτίωση του πόνου, συγκρίνοντας τις αντίστοιχες ομάδες.

Η λιδοκαΐνη είναι ένα αμιδικού τύπου τοπικό αναισθητικό. Οι Estanislao et al(2004) δημοσίευσαν μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή,placebo-ελεγχόμενη, διασταυρούμενη μελέτη, όπου σε 2 ομάδες ασθενών (n=32,n=32) εφαρμόστηκαν εναλλάξ gel ξυλοκαΐνης 5% και gel placebo. Η ξυλοκαΐνη δε βρέθηκε να είναι στατιστικώς σημαντική στην μείωση του πόνου έναντι του placebo(p=0,314 στην πρώτη φάση της μελέτης και p=0,744 στην μετέπειτα φάση).

Γκαπαπεντίνη,Λαμοτριγίνη

Η γκαπαπεντίνη είναι αντιεπιληπτικό φάρμακο, αποτελεσματικό στην διαβητική νευροπάθεια και στην μεθερπητική νευραλγία. Το 2004 οι Hahn et al δημοσίευσαν μια τυχαιοποιημένη,διπλή τυφλή,ελεγχόμενη με placebo που αφορούσε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χορήγησης γκαπαπεντίνης σε ασθενείς με HIV-SN.15(14) ασθενείς έλαβαν για 4

εβδομάδες γκαπαπεντίνη (έως και 2.400mg/ημέρα) και 11(10) ασθενείς έλαβαν placebo. Αν και υπήρξε μείωση στον πόνο μεταξύ 1^{ης} και 4^{ης} εβδομάδας και στις δύο ομάδες, η διαφορά ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της γκαπαπεντίνης (ομάδα γκαπαπεντίνης:p<0,05-ομάδα ελέγχου:p=0,646)

Η λαμοτριγίνη είναι αντιεπιληπτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της επιληψίας και της διπολικής διαταραχής. Δύο μελέτες που διεξήχθησαν από τους Simpson et al(2000,2003) εξέτασαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της λαμοτριγίνης έναντι placebo. Στην πρώτη μελέτη (2000) συμμετείχαν 42 ασθενείς εκ των οποίων 28 ολοκλήρωσαν τη μελέτη. 20 ασθενείς έλαβαν placebo και 9 λαμοτριγίνη (25mg-300mg/ημέρα) για 14 εβδομάδες. Η βελτίωση του πόνου ήταν μεγαλύτερη και στατιστικώς σημαντική στην ομάδα της λαμοτριγίνης (p=0,03). Η δεύτερη μελέτη(2003). Η μελέτη διήρκησε 11 εβδομάδες και 227 αρχικά συμμετέχοντες ασθενείς χωρίστηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν τοξική αντιρετροϊκή αγωγή και σε ασθενείς που λάμβαναν μη τοξική αντιρετροϊκή αγωγή. Από τους 92 της πρώτης ομάδας οι 62 έλαβαν λαμοτριγίνη (έως 600 mg/ημέρα) και οι 30 placebo, ενώ από τους 135 ασθενείς της δεύτερης ομάδας οι 88 έλαβαν λαμοτριγίνη (έως 600 mg/ημέρα) και οι 47 placebo. Η χορήγηση λαμοτριγίνης ήταν αποτελεσματική (p=0,004) μόνο στην ομάδα που ήταν εκτεθειμένη στη νευροτοξίνη.

Αμιτριπτυλίνη, Ντουλοξετίνη, Μεθαδόνη

Οι Dinat et al (2015) εξέτασαν με μια διασταυρούμενη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, διάρκειας 15 εβδομάδων, την αποτελεσματικότητα του αντικαταθλιπτικού αμιτριπτυλίνη στην HIV-SN. 124 ασθενείς (62 υπό σταθερή αντιρετροϊκή αγωγή και 62 σε αρχική αντιρετροϊκή θεραπεία) τυχαιοποιήθηκαν σε 4 υποκατηγορίες λαμβάνοντας αμιτριπτυλίνη (25mg-75mg) αρχικά και κατόπιν placebo ή placebo αρχικά και κατόπιν αμιτριπτυλίνη. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην μείωση του πόνου με τη λήψη αμιτριπτυλίνης σε σχέση με τη λήψη placebo ούτε στην ομάδα των ασθενών με σταθερή αντιρετροϊκή θεραπεία (p=0,26), ούτε και

στην ομάδα των ασθενών με αρχική αντιρετροϊκή θεραπεία ($p=0,96$). Παρομοίως η μείωση στον πόνο συνολικά σε όλους τους συμμετέχοντες δεν ήταν σημαντική, όπως και η διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες την 9^η εβδομάδα ($p=0,4$).

Μια διασταυρούμενη μελέτη (Harrison et al,2013), ελεγχόμενη με placebo και διάρκειας 20 εβδομάδων χώρισε 15(8) συμμετέχοντες σε 4 ομάδες($n=4,n=4,n=4,n=3$) και σε κάθε ομάδα εφαρμόστηκε με διαφορετική σειρά μία αλληλουχία τεσσάρων θεραπειών:ντουλοξετίνη/placebo,placebo/μεθαδόνη,ντουλοξετίνη/μεθ.,placebo/placebo.Κάθε θεραπεία διαρκούσε 4 εβδομάδες. Η ντουλοξετίνη δόθηκε σε δόσεις 30mg-60mg/ημέρα και η μεθαδόνη 10mg-30mg/ημέρα. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι δεν υπήρξαν διαφορές την τέταρτη εβδομάδα στην ένταση του πόνου μεταξύ οποιασδήποτε από τις ενεργείς θεραπείες και του placebo (ντουλοξετίνη/placebo vs. Placebo/placebo: $p=1$,ντουλοξετίνη/μεθαδόνη vs.placebo/placebo/: $p=0,25$) και μεταξύ συνδυασμού ντουλοξετίνης/μεθαδόνης και μονοθεραπείας με ντουλοξετίνη ή μεθαδόνη (ντουλοξετίνη/μεθαδόνη vs. ντουλοξετίνη/placebo: $p=0,11$, ντουλοξετίνη/μεθαδόνη vs placebo/μεθαδόνη: $p=0,06$).

Ανασυνδυασμένος ανθρώπινος νευροτροφικός παράγοντας (rhNGF),

Προσαπτίδη (Prosaptide), L-ακετυλοκαρνιτίνη (ALCAR)

Ο rhNGF και ο ρόλος του στην HIV-SN μελετήθηκε το 2000 από τους Mc Arthur et al, οι οποίοι διεξήγαγαν μια τυφλή, placebo-ελεγχόμενη μελέτη σε 270(235) συμμετέχοντες,διάρκειας 18 εβδομάδων. Οι συγγραφείς εκτίμησαν τα αποτελέσματα της υποδορίου έγχυσης 0,1mg ή 0,3mg rhNGF/2x/εβδομάδα έναντι της υποδορίας χορήγησης placebo.Υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην μείωση της μέσης και της ανώτερης έντασης του πόνου, από την αρχή έως την 18^η εβδομάδα, σε σχέση με το placebo, και στις δύο δόσεις($p<0,05$).

Το 14μερές πεπτίδιο prosaptide συντίθεται από την ενεργό νευροτροφική περιοχή στο αμιδικό άκρο των γλυκοπρωτεϊνών saponin C1-5 και έχει βρεθεί να αποτελεσματικό στον νευροπαθητικό πόνο. Οι Evans et al(2007) διεξήγαγαν μια διπλή τυφλή μελέτη,placebo-

ελεγχόμενη για να εκτιμήσουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του prosartide στον έλεγχο του πόνου στην HIV-SN. Στη μελέτη συμμετείχαν 229(235) συμμετέχοντες εκ των οποίων οι 42(39) έλαβαν υποδορίως 2mg/ημέρα prosartide για χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων, 46(41) συμμετέχοντες 4mg/ημέρα, 46(38) έλαβαν 8mg/ημέρα, 50(44) έλαβαν 16/ημέρα και 45(34) έλαβαν placebo. Το αποτέλεσμα της μελέτης δεν έδειξε σε καμία ομάδα που ελάμβανε prosartide, στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μείωση του πόνου (στο τέλος της 6^{ης} εβδομάδας) σε σχέση με το placebo ($p > 0,05$).

Η L-ακετυλοκαρνιτίνη (ALCAR) είναι ακετυλικός εστέρας της L-καρνιτίνης και είναι ζωτικής σημασίας για την φυσιολογική μιτοχονδριακή λειτουργία. Η μελέτη των Youle et al (2007) είναι μια διπλη-τυφλή μελέτη, ελεγχόμενη με placebo, όπου εκτιμάται η αποτελεσματικότητα της ALCAR σε ασθενείς με HIV-SN, οφειλόμενη σε νευροτοξική αντιρετροϊκή αγωγή. Στην μελέτη συμμετείχαν 90(87) ασθενείς εκ των οποίων οι 43(42) έλαβαν για δύο εβδομάδες 500mg ALCAR i.m. δύο φορές την ημέρα ενώ οι 47(43) της ομάδας ελέγχου έλαβε placebo. Η ALCAR δεν βρέθηκε ότι υπερέχει σημαντικά έναντι του placebo ($p = 0,07$).

Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Αεροβική άσκηση(AE), Αυξανόμενης έντασης άσκηση(PRE)

Δύο κλινικές μελέτες βρέθηκαν, οι οποίες εξετάζουν τον ρόλο της αεροβικής άσκησης(AE) και της άσκησης αυξανόμενης έντασης (PRE) στην HIV-SN. Οι Maharaj et al (2018) σε μία μελέτη placebo-ελεγχόμενη, παράλληλων group, διάρκειας 12 εβδομάδων (συνεδρίες των 30 λεπτών/3 φορές την εβδομάδα), τυχαιοποίησαν 154(136) ασθενείς σε τρεις ομάδες (ομάδα AE, ομάδα PRE, ομάδα ελέγχου). Οι 51(47) ασθενείς της ομάδας ελέγχου παρακολούθησε ομιλίες, βίντεο και ψυχοθεραπεία, οι 51(45) ασθενείς της AE ομάδας συνεδρίες αεροβικής και τέλος οι 52(44) ασθενείς της ομάδας PRE παρακολούθησαν συνεδρίες ασκήσεων αυξανόμενης έντασης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σημαντική ελάττωση του πόνου στο τέλος της 12^{ης} εβδομάδας (AE vs. PRE: $p = 0,014$, AE vs. control: $p < 0,001$, PRE vs.

control: $p<0,001$). Η μελέτη των Mkandla et al(2016) διεξήχθη στη Ζιμπάμπουε της Αφρικής και συνέκρινε 80 ασθενείς της ομάδας ελέγχου(συνέχισαν τις καθημερινές τους δραστηριότητες) με 80 ασθενείς που δύο φορές την εβδομάδα, για 12 εβδομάδες παρακολούθησαν συνεδρίες PRE. Οι συνεδρίες PRE δεν αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές για τη βελτίωση του πόνου των ασθενών παρά μόνο για την κατάσταση της υγείας τους ($p=0,04$).

Εκπαίδευση στον πόνο

Το 2015 δημοσιεύτηκε μια τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων μελέτη των Nkhoma et al που διεξήχθη στο Μαλάουι και διήρκεσε 8 εβδομάδες. Συμμετείχαν 182(169) ασθενείς σταδίου III-IV και οι συνοδοί τους, εκ των οποίων 92 εκπαιδεύτηκαν στον πόνο(συνεδρία face to face,λήψη ενημερωτικού φυλλαδίου, τηλέφωνο 2 εβδομάδες μετά) και 90 παρακολούθησαν τη συνήθη συνεδρία. Στο follow-up 8 εβδομάδες μετά την παρέμβαση βρέθηκε στατιστικώς σημαντική ελάττωση στον πόνο στην ομάδα της παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου($p<0,001$) και παρόμοια αποτελέσματα στον πόνο των καθημερινών δραστηριοτήτων($p<0,001$).

Νάρθηκας κάτω άκρου,βελονισμός,θερμοθεραπεία με μόξα

Μία εργασία των Sandoval et al (2016),στην οποία συμμετείχαν 46(35) ασθενείς, εξέτασε την αποτελεσματικότητα του νάρθηκα βαδίσματος(splint) σε σχέση με την εφαρμογή sham νάρθηκα(liner) στον HIV-νευροπαθητικό πόνο.23(22) ασθενείς φόρεσαν νάρθηκα βαδίσματος για 6 εβδομάδες κατά τη διάρκεια του ύπνου ενώ οι 23(22) ασθενείς της ομάδας ελέγχου φόρεσαν sham νάρθηκα. Η εφαρμογή του νάρθηκα βαδίσματος δεν αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική στην μείωση του πόνου($p=0.9352$) και στην βελτίωση της ποιότητας και ποσότητας του ύπνου($p=0,962$).

Οι Anastasi et al (2013) διεξήγαγαν μία μελέτη σε 50(50)ασθενείς με HIV-λοίμωξη για να μελετήσουν την αποτελεσματικότητα του βελονισμού και της θερμοθεραπείας με μόξα στους ασθενείς αυτούς.25(25) ασθενείς έλαβαν θεραπεία με βελονισμό/θερμοθεραπεία

(2X/εβδομάδα για 6 εβδομάδες) και 25(25) ασθενείς ανήκαν στην ομάδα ελέγχου, στην οποία εφαρμόστηκε sham βελονισμός/placebo μόξα. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού βελονισμού/θερμοθεραπείας με μόξα αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντική την 9^η εβδομάδα της έρευνας (1^ο follow up:p<0,05), διατηρώντας μια τάση προς υπεροχή στο 2^ο και 3^ο follow up(12^η και 15^η εβδομάδα αντίστοιχα,p<0,1).

Μείωση στρες με τις τεχνικές της ενσυνειδητότητας(Mindfulness Based Stress Reduction,MBSR),Δεξιότητες διαχείρισης πόνου(Skills To Manage Pain, STOMP)

Οι George et al(2017) διεξήγαγαν μία μελέτη στην οποία εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της μείωσης του stress με τις τεχνικές της ενσυνειδητότητας (MBSR) στον νευροπαθητικό πόνο των ασθενών με HIV-λοίμωξη. Κατά τη διάρκεια της μελέτης 32 ασθενείς συμμετείχαν στην μελέτη, εκ των οποίων οι 16 ακολούθησαν 8-εβδομάδων θεραπεία με τεχνικές ενσυνειδητότητας (διάφορες εβδομαδιαίες συνεδρίες π.χ. διαλογισμός) και οι υπόλοιποι 16 αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα MBSR παρατηρήθηκε, την 8^η εβδομάδα, στατιστικώς σημαντική μείωση στην ένταση του πόνου σε δραστηριότητες(p=0,015) και στατιστικώς σημαντική μείωση του stress(p=0,033).Όμως μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά(p>0,2).

Το 2018 δημοσιεύθηκε μία κλινική μελέτη των Merlin et al,η οποία εξέταζε την αποτελεσματικότητα της τεχνικής της εφαρμογής δεξιοτήτων στη διαχείριση του πόνου(STOMP),μιας καινοτόμου τεχνικής αυτοδιαχείρισης του πόνου, στον νευροπαθητικό πόνο των ασθενών με HIV-λοίμωξη.22 ασθενείς παρακολούθησαν εβδομαδιαίες συνεδρίες (σε group ή one to one) και οι 22 ασθενείς της ομάδας ελέγχου έλαβε τη συνήθη θεραπεία (φαρμακευτική και μη αγωγή).Τα αποτελέσματα της μελέτης ένα μήνα μετά την παρέμβαση ανάμεσα την ομάδα STOMP και στην ομάδα ελέγχου είναι τα εξής:p=0,11 για το ολικό BPI(brief pain inventory), ερωτηματολόγιο p=0,93, για την κλίμακα πόνου PEG(Pain,Enjoyment of Life

and General Activity scale, $p=0,58$ για το ερωτηματολόγιο αυτοαποτελεσματικότητας και $p=0,25$ για την κλίμακα καταστροφολογίας του πόνου.

Από τις επτά μελέτες των μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων οι τρεις εμφανίζουν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, όσον αφορά τον πρωταρχικό στόχο της μείωσης του νευροπαθητικού πόνου. Πρόκειται για τις μελέτες που εξετάζουν την αεροβική άσκηση-αυξανόμενης έντασης άσκηση (Maharaj et al,2018), τον συνδυασμό βελονισμού-θερμοθεραπείας με μόξα (Anastasi et al,2013) και την εκπαίδευση στον πόνο (Nkhoma et al,2015). Ο συνδυασμός βελονισμού-θερμοθεραπείας με μόξα, αν και το δείγμα ήταν μικρό, έδειξε ότι ο συνδυασμός αυτός όχι μόνο μειώνει σημαντικά τον πόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας αλλά και σε follow up που έγινε αρκετές εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας. Ο συνδυασμός αυτός αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία μελλοντικά, σύμφωνα με τους συγγραφείς ,στην αντιμετώπιση του πόνου της HIV-SN. Η μελέτη των Maharaj et al, η οποία διεξήχθη στη Νιγηρία, αν και έδειξε θετικά και ασφαλή αποτελέσματα για την αεροβική άσκηση ή τις ασκήσεις αυξανόμενης έντασης, υπήρξαν περιορισμοί δηλ. οι συμμετέχοντες συνέχισαν κανονικά τη φαρμακευτική τους αγωγή και πολλοί συμμετέχοντες περπατούσαν μεγάλες αποστάσεις για να φτάσουν στα νοσοκομείο που γίνονταν οι συνεδρίες, χωρίς αυτό να έχει ληφθεί υπόψιν στην κατανομή τους σε ομάδα. Συστήνονται περαιτέρω μελέτες στις οποίες η χρήση των αναλγητικών να είναι μειωμένη ή μηδαμινή. Η μελέτη των Nkhoma et al έδειξε ότι μια μικρής διάρκειας εκπαίδευση στον πόνο ήταν αποτελεσματική στην μείωση του πόνου και στη βελτίωση της διαχείρισης του πόνου για ασθενείς με HIV-λοίμωξη και συνοδούς τους που ζουν στο Μαλάουι. Όμως και στη μελέτη αυτή υπήρχαν αρκετοί περιορισμοί όπως ο επηρεασμός των συμμετεχόντων από την ομάδα που κατανεμήθηκαν (social desirability bias). Τέλος αξίζει να αναφερθεί ότι οι τεχνικές μείωσης του stress με ενσυνειδητότητα όπως και οι τεχνικές διαχείρισης του πόνου, αν και δεν αποδείχθηκαν στατιστικώς σημαντικές, είναι τεχνικές που αξίζουν περαιτέρω έρευνας στο μέλλον.

Από τις 16 μελέτες των φαρμακευτικών παρεμβάσεων στον νευροπαθητικό πόνο της HIV-SN, μόνο 5 από αυτές εμφανίζουν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, το οποίο αποδίδεται στις ουσίες εισπνεόμενη κάνναβη (Abrams et al- 2007, Ellis et al -2009), λαμοτριγίνη (Simpson et al -2000, Simpson et al-2003) ανθρώπινος ανασυνδυασμένος νευροτροφικός παράγοντας rhNGF (Mc Arthur et al, 2000). Οι δύο μελέτες που αφορούν την εισπνεόμενη ιατρική κάνναβη, εμφάνισαν θετικό αποτέλεσμα, το οποίο όμως αφορούσε θεραπεία 5 μόνο ημερών και στην μελέτη των Ellis et al ένας συμμετέχων εμφάνισε ψυχωσικό επεισόδιο. Οι υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες. Χρειάζεται επομένως να διεξαχθούν έρευνες για την αποτελεσματικότητα αλλά και την ασφάλεια της κάνναβης σε χορήγηση αυτής για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Η λαμοτριγίνη αναφέρεται σε δύο μελέτες από τους Simpson et al το 2000 και το 2003. Η πρώτη μελέτη αν και έδειξε ότι η λαμοτριγίνη ήταν στατιστικώς σημαντική στη αντιμετώπιση του πόνου HIV-SN στο τέλος των 14 εβδομάδων θεραπείας, σε μια intent to treat ανάλυση δε βρέθηκε θετικό αποτέλεσμα. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με το μικρό μέγεθος δείγματος θέτει τη συγκεκριμένη μελέτη υπό αμφισβήτηση. Το παραπάνω επιβεβαιώνεται εν μέρει στην επόμενη πιο μεγάλη και καλά σχεδιασμένη μελέτη των Simpson et al (2003), όπου η λαμοτριγίνη αποδεικνύεται να έχει θετικό αποτέλεσμα μόνο στους συμμετέχοντες που ελάμβαναν νευροτοξική αντιρετροϊκή αγωγή. Η υποδόρια χορήγηση ανθρώπινου ανασυνδυασμένου νευροτροφικού παράγοντα rhNGF αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική σε μελέτη των Mc Arthur et al το 2000, χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (με εξαίρεση τον πόνο στο σημείο της έγχυσης από ατυχηματική έγχυση περισσότερης δόσης) ή αλλαγές στα επίπεδα του HIV RNA ή άλλων δεικτών. Από το 2010 έως και σήμερα δημοσιεύθηκαν διάφορες RCTs που απέτυχαν όμως να αποδείξουν στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του πόνου της HIV-SN και του μελετούμενου φαρμάκου. Μελετήθηκαν η πρεγκαμπαλίνη (Simpson et al, 2010 και Simpson et al, 2014), η καψαϊκίνη (Clifford et al, 2012), οι ουσίες ντουλοξετίνη-μεθαδόνη (Harrison et al, 2013), η αμιτριπτυλίνη (Dinat et al, 2015) και η

κανναβιδιβαρίνη (Eibach et al,2020). Στη μελέτη των Clifford et al,αν η πρωταρχική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα, σημαντική βελτίωση του πόνου παρατηρήθηκε με την εφαρμογή δερματικού επιθέματος καψαϊκίνης 8% για 30 λεπτά. Επίσης αποτελέσματα από posthoc non parametric tests έδειξαν στατιστικώς σημαντική βελτίωση στον πόνο με την εφαρμογή καψαϊκίνης 8% για 30 λεπτά αλλά και για 60 λεπτά. Η καψαϊκίνη είχε μελετηθεί και στο παρελθόν το 2000 από τους Paice et al, με την εφαρμογή κρέμας καψαϊκίνης 0,075%,χωρίς να αποδειχθεί αποτελεσματική. Τέλος αξίζει να αναφερθεί ότι το 2000 στην μελέτη των Hahn et al (2000) η γκαπαπεντίνη αν και δεν μπόρεσε να αποδειχθεί στατιστικώς σημαντική έναντι του placebo,η μείωση του πόνου και η βελτίωση του ύπνου στην ομάδα της γκαπαπεντίνης σε 5 εβδομάδες ήταν σημαντική($p<0,05$).

Συμπερασματικά αν και πολλές μελέτες φαρμακολογικών και μη παρεμβάσεων έχουν διεξαχθεί για τη βελτίωση του πόνου της HIV-SN,οι περισσότερες είναι χαμηλής ποιότητας και όχι μεγάλης ισχύος, χρησιμοποιώντας εργαλεία μέτρησης του πρωταρχικού στόχου που δυσκολεύουν την εξαγωγή συμπερασμάτων με κλινική σημασία. Τα αποτελέσματα επίσης πρέπει να εκτιμώνται με σύνεση λόγω του μικρού συνήθως δείγματος αλλά και του μικρού αριθμού μελετών για κάθε φάρμακο. Οι μέχρι τώρα μελέτες αποδεικνύουν σαφώς υπεροχή της ιατρικής κάνναβης αλλά και του συνδυασμού βελονισμού/θερμοθεραπείας με μόξα για την αντιμετώπιση του πόνου. Πολύ ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα μελετών μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων που αφορούν νέες μεθόδους όπως η εκπαίδευση στον πόνο, η απόκτηση δεξιοτήτων διαχείρισης του πόνου και η μείωση της έντασης του πόνου μέσω μείωσης του stress με τεχνικές ενσυνειδητότητας. Εν κατακλείδι, στην εμφάνιση του νευροπαθητικού πόνου της HIV-SN εμπλέκονται πολλοί και διαφορετικοί μηχανισμοί .Ο πόνος καθίσταται δύσκολα ελεγχόμενος και δεδομένου των λίγων θεραπευτικών μέσων που είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπισή του, είναι επιτακτική η περαιτέρω έρευνα στον τομέα αυτό.

Βιβλιογραφία

Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC, Petersen KL. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007 Feb 13;68(7):515-21.

Ali R, Rezai Elliot S, Krames, P, Peckham H. Neurostimulation, second edition, Academic Press 2013,chapter 43, p. 565-573.

Anastasi JK, Capili B, McMahon DJ, Scully C. Acu/Moxa for distal sensory peripheral neuropathy in HIV: a randomized control pilot study. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2013 May-Jun;24(3):268-75.

Avdoshina V, Fields JA, Castellano P, Dedoni S, Palchik G, Trejo M, Adame A, Rockenstein E, Eugenin E, Masliah E, Mocchetti I. The HIV Protein gp120 Alters Mitochondrial Dynamics in Neurons. *Neurotox Res*. 2016 May;29(4):583-593.

Baratta L., Schwenk S., Viscusi R. Clinical consequences of inadequate pain relief: barriers to optimal pain management. *Plast Reconstr Surg* 2014; 134(4 Suppl 2):15-21.

Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807–19.

Briggs J.A., Riches J.D., B. Glass B., Bartonova V., Zanetti G., Kräusslich H.G., Structure and assembly of immature HIV 2009,106(27),11090-5.

Bruskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007,21(3):535-47.

Burdo TH, Orzechowski K, Knight HL, Miller AD, Williams K. Dorsal root ganglia damage in SIV-infected rhesus macaques: an animal model of HIV-induced sensory neuropathy. *Am J Pathol* 2012; 180: 1362–1369.

Cairns BE, Arendt-Nielsen L, Sacerdote P. Perspectives in pain research 2014: neuroinflammation and glial cell activation: the cause of transition from acute to chronic pain? *Scand J Pain* 2015; 6: 3–6.

Cantudo Cuenca MR, Cantudo Cuenca MD, Morillo Verdugo R. Availability and medical professional involvement in mobile healthcare applications related to pathophysiology and pharmacotherapy of HIV/AIDS. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice.* 2013,20,356-361.

Castel A, Magnus M, Greenberg A. Update on the Epidemiology and Prevention of HIV/AIDS in the United States. *Curr Epidemiol Rep.* 2015 Jun;2(2):110-119.

Centner CM, Bateman KJ, Heckmann JM. Manifestations of HIV infection in the peripheral nervous system. *Lancet Neurology* 2013;12:295-309. Chauhan P, Sheng WS, Hu S, Prasad S, Lokensgard JR. Nitrosative damage during retrovirus infection-induced neuropathic pain. *J Neuroinflammation* 2018 Mar 5,15(1):66.

Cherry CL, Wesselingh SL, Lal L, Mc Arthur JC. Evaluation of a clinical screening tool for HIV-associated sensory neuropathies. *Neurology* 2005, 65(11):1778-1781.

Clifford DB, Simpson DM, Brown S, Moyle G, Brew BJ, Conway B. A randomized ,double-blind, controlled study of NGX-4010 ,a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *J.Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2012,59,126-133.

Cornblath DR, Chaudhry V, Carter k, et al.Total neuropathy score:validation and reability study.*Neurology* 1999,53(8):1660-1664.

Datta G, Miller NM, Afghah Z, Geiger JD and Chen X. Hiv-1 gp120 promotes lysosomal exocytosis in human schwann cells. *Front. Cel. Neurosci* 2019, 13,329.

Dinat N, Marinda E, Moch S, Rice AS, Kamerman PR. Randomized, Double-Blind, Crossover Trial of Amitriptyline for Analgesia in Painful HIV-Associated Sensory Neuropathy. *PLoS One.* 2015 May 14;10(5):e0126297.

Doitch G, Cavrois M, Lassen KG, Zepeda O, Yang Z, Santiago M, Hebbeler MA, Greene CW. Abortive HIV infection mediates T cell depletion and inflammation in human lymphoid tissue. *Cell.* 2014,156(5),1112-1113.

Dorfman D, George MC, Schnur J, Simpson DM, Davidson G, Montgomery G. Hypnosis for treatment of HIV neuropathic pain: A preliminary report. *Pain Medicine.* 2013;14:1048-1056.

Eibach L, Scheffel S, Cardebring M, Lettau M, Ozgur Celic M, Morguet A, Stein C. Cannabidiol for HIV-Associated Neuropathic Pain: A Randomized, Blinded, Controlled Clinical Trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Apr;109(4):1055-1062.

Ellis RJ, Evans SR, Clifford DB, Moo LR, McArthur JC, Collier AC, Benson C, Bosch R, Simpson D, Yiannoutsos CT, Yang Y, Robertson K; Neurological AIDS Research Consortium; AIDS Clinical Trials Group Study Teams A5001 and A362. Clinical validation of the Neuro-Screen. *J Neurovirol.* 2005 Dec;11(6):503-11.

Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, Bentley H, Atkinson JH. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology.* 2009 Feb;34(3):672-80.

Estanislao L, Carter K, McArthur J, Olney R, Simpson D. Lidoderm-HIV Neuropathy Group. A randomized controlled trial of 5% lidocaine gel for HIV-associated distal symmetric polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Dec 15;37(5):1584-6.

Evans C, Hoggarth A, Lanigan C. Pharmacology of pain management in general practice. *InnovAiT.* 2016;9(12):742-752.

Evans SR, Ellis RJ, Chen H, Yeh TM, Lee AJ, Schifitto G, Wu K, Bosch RJ, McArthur JC, Simpson DM, Clifford DB. Peripheral neuropathy in HIV: prevalence and risk factors. *AIDS.* 2011 Apr 24;25(7):919-28.

Evans SR, Simpson DM, Kitch DW, King A, Clifford DB, Cohen BA, McArthur JC; Neurologic AIDS Research Consortium; AIDS Clinical Trials Group. A randomized trial evaluating Prosaptide for HIV-associated sensory neuropathies: use of an electronic diary to record neuropathic pain. *PLoS One*. 2007 Jul 25;2(6):e551.

Ferrari LF, Levine JD. Alcohol consumption enhances antiretroviral painful peripheral neuropathy by mitochondrial mechanisms. *Eur J Neurosci* 2010; 32: 811–818.

Fiume G, Vecchio E, De Laurentiis A, Trimboli F, Palmieri C, Pisano A, Falcone C, Pontoriero M, Rossi A, Scialdone A, Fasanella Masci F, Scala G, Quinto I. Human immunodeficiency virus-1 Tat activates NF- κ B via physical interaction with I κ B- α and p65. *Nucleic Acids Res*. 2012 Apr;40(8):3548-62.

Gangadharan V & Kuner R. Pain hypersensitivity mechanisms at a glance. *Disease models & mechanisms* 2013, 6(4), 889–895.

George MC, Wongmek A, Kaku M, Nmashie A, Robinson-Papp J.A Mixed-Methods Pilot Study of Mindfulness-Based Stress Reduction for HIV-Associated Chronic Pain. *Behav Med*. 2017 Apr-Jun;43(2):108-119.

Gonzalez ME. The HIV-1 Vpr protein: a multifaceted target for therapeutic intervention. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 126.

Guaraldi G, Falutz J., Mussi C, Silva A.R. Managing the Older Adult Patient with HIV. Switzerland, Springer International Publishing 2016:7-18.

Hahn K, Arendt G, Braun JS, von Giesen HJ, Husstedt IW, Maschke M. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies 2004,251,1260-1266.

Hahn K, Husstedt I. HIV associated neuropathies. *Nervenarzt* 2011,81,409.

Hahn K, Robinson B, Anderson C, Li W, Pardo CA, Morgello S, Simpson D, Nath A. Differential effects of HIV infected macrophages on dorsal root ganglia neurons and axons. *Exp Neurol* 2008; 210: 30–40.

Hammi C, Yeung B. Neuropathy. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430685/>

Harrison T, Miyahara S, Lee A, Evans S, Bastow B, Simpson D, Gilron I, Dworkin R, Daar ES, Wieclaw L, Clifford DB; ACTG A5252 Team. Experience and challenges presented by a multicenter crossover study of combination analgesic therapy for the treatment of painful HIV-associated polyneuropathies. *Pain Med.* 2013 Jul;14(7):1039-47.

Harrison, K.M., Song, R. & Zhang, X. Life expectancy after HIV diagnosis based on national HIV surveillance data from 25 states, United States. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2010, 53 (1), 124–130.

Hollingsworth H & Herndon C. The parenteral opioid shortage: Causes and solutions. *J Opioid Manag* 2018; 14(2):81-82.

Ji RR, Chamesian A, Zhang YQ. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science*. 2016 Nov 4;354(6312):572-577.

Kiguchi N, Kobayashi D, Saika F, Matsuzaki S, Kishioka S. Pharmacological regulation of neuropathic pain driven by inflammatory macrophages. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2296.

Kim KH, Seo HJ, Abdi S, & Huh B. All about pain pharmacology: what pain physicians should know. *The Korean journal of pain* 2020, 33(2), 108–120.

Kim S, Maynard JC., Strickland A, Burlingame AL, Milbrandt J. Schwann cell o-glcNacylation promotes peripheral nerve remyelination via attenuation of the ap-1 transcription factor jun. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2018,115, 8019–8024.

Krammer-Haemmerle S, Rothenaigner I, Wolff H, Bell JE, Brack-Werner R. Cells of the central nervous system at targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus. *Virus Res*. 2005, 111(2):194-213.

Laast VA, Shim B, Johaneck LM, Dorsey JL, Hauer PE, Tarwater PM, Adams RJ, Pardo CA, McArthur JC, Ringkamp M, Mankowski JL. Macrophage-mediated dorsal root ganglion damage precedes altered nerve conduction in SIV-infected macaques. *Am J Pathol*. 2011 Nov;179(5):2337-45.

Laast VA, Shim B, Johaneck LM, Dorsey JL, et al. Macrophage-mediated dorsal root ganglion damage precedes altered nerve conduction in SIV-infected macaques. *Am J Pathol* 2011; 179: 2337–2345.

Lakritz JR, Robinson JA, Polydefkis MJ, Miller AD, Burdo TH. Loss of intraepidermal nerve fiber density during SIV peripheral neuropathy is mediated by monocyte activation and elevated monocyte chemotactic proteins. *J Neuroinflammation* 2015; 12: 237.

Larue F, Fontaine A, Colleau SM. Underestimation and undertreatment of pain in HIV disease: multicentre study. *British Medical Journal* 1997, 314 (7073), 23–28.

Levy AJ. HIV and the Pathogenesis of AIDS, *Nature medicine*, 1995, 1, 273.

Mc Arthur JC, Yiannoutsos C, Simpson DM, Adornato BT, Singer EJ, Hollander H, Navia BA, AIDS Clinical Trials Group Team 291. A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. *Neurology* 2000, 54, 1080-1088.

Maharaj SS, Yakasai AM. Does a Rehabilitation Program of Aerobic and Progressive Resisted Exercises Influence HIV-Induced Distal Neuropathic Pain? *Am J Phys Med Rehabil.* 2018 May; 97(5):364-369.

Marchand S. The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008 May; 34(2):285-309.

Merlin JS, Westfall AO, Long D, Davies S, Saag M, Demonte W, Young S, Kerns RD, Bair MJ, Kertesz S, Turan JM, Kilgore M, Clay OJ, Starrels J, Pekmezi D, Johnson MO. A Randomized Pilot Trial of a Novel Behavioral Intervention for Chronic Pain Tailored to Individuals with HIV. *AIDS Behav.* 2018 Aug; 22(8):2733-2742.

Merlin JS, Westfall AO, Raper JL, Zinski A, Norton WE, Willig JH, Gross R, Ritchie CS, Saag MS, Mugavero MJ. Pain, mood, and substance abuse in HIV: implications for clinic visit utilization, antiretroviral therapy adherence, and virologic failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Oct 1;61(2):164-70.

Mkandla K, Myezwa H, Musenge E. The effects of progressive-resisted exercises on muscle strength and health-related quality of life in persons with HIV-related poly-neuropathy in Zimbabwe. *AIDS Care*. 2016;28(5):639-43.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG;PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *BMJ* July 2009,21(6):e1000097.

Morse SA, Ballard RC, Holmes KK, et al. Atlas of sexual transmitted diseases and AIDS 2003.

Niv D & Devor M. Chronic pain as a disease in its own right. *Pain Pract*, 2004, 4, 179–181.

Nguyen M, Ugarte C, Fuller I, Haas G, Portnoy RK. Access to care for chronic pain: racial and ethnic differences. *The Journal of Pain* 2005, 6 (5), 301–314.

Njouom R, Ngono L, Mekinda-Gometi DD, Ndé CK, Sadeuh-Mba SA, Vernet MA, Tchendjou P, Vernet G. Evaluation of the performances of twelve rapid diagnostic tests for diagnosis of HIV infection in Yaounde, Cameroon. *J Virol Methods* 2017,243,158-163.

Nkhoma K, Seymour J, Arthur A. An educational intervention to reduce pain and improve pain management for Malawian people living with HIV/AIDS and their family carers: A randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2015 Jul;50(1):80-90.

Ntogwa M, Imai S, Hiraiwa R, Koyanagi M, Matsumoto M, Ogihara T, Nakagawa S, Omura T, Yonezawa A, Nakagawa T, Matsubara K. Schwann cell-derived CXCL1 contributes to human immunodeficiency virus type 1 gp120-induced neuropathic pain by modulating macrophage infiltration in mice. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug;88:325-339.

Odugbesan JA, Rjoub H. Evaluating HIV/Aids prevalence and sustainable development in sub-Saharan Africa: the role health expenditure. *African Health Sciences* 2020,20(2),568-578.

Paice JA, Ferrans CE, Lashley FR, Shott S, Vizgirda V, Pitrak D. Topical capsaicin in the management of HIV-associated peripheral neuropathy. *J.Pain Symptom Manag*. 2000,19,45-52.

Pannell M, Labuz D, Celik MO, Keye J, Batra A, Siegmund B, Machelska H. Adoptive transfer of M2 macrophages reduces neuropathic pain via opioid peptides. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 262.

Parker,R, Stein DJ, Jelsa J. Pain in people living with HIV/AIDS:A systematic review. *J.Int. AIDS Soc*. 2014,17,18719.

Pettersen JA, Jones G, Worthington C, Krentz HB, Keppler OT, Hoke A, Gill MJ, Power C. Sensory neuropathy in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients: protease inhibitor-mediated neurotoxicity. *Ann Neurol*. 2006 May;59(5):816-24.

Polydefkis M, Yiannoutsos CT, Cohen BA, Hollander H, Schiffito G, Clifford DB, Mac Arthur JC. Reduced intraepidermal nerve fiber density in HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology* 2002, 58(1):115-119.

Qin C, Zhou LQ, Ma XT, Hu ZW, Yang S, Chen M, Bosco DB, Wu LJ, Tian DS. Dual Functions of Microglia in Ischemic Stroke. *Neurosci Bull*. 2019 Oct;35(5):921-933.

Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-1982.

Raja S, Carr D, Cohen M, Finnerup N, Flor H, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises, *PAIN*: Sept. 2020 – Vol. 161 - Issue 9 - p 1976-1982.

Ramesh G, MacLean AG, and Philipp MT. Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain. *Mediators Inflamm*. 2013,2013:480739.

Rathmell P, & Fields L. Pain: Pathophysiology and Management. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill,2018: 65-73.

Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, Burchell AN, Cohen M, Gebo KA, Gill MJ, Justice A, Kirk G, Klein MB, Korthuis PT, Martin J, Napravnik S, Rourke SB, Sterling TR, Silverberg MJ, Deeks S, Jacobson LP, Bosch RJ, Kitahata MM, Goedert JJ, Moore R, Gange SJ; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. PLoS One. 2013 Dec 18;8(12):e81355.

Sanchis P, Fernández-Gayol O, Comes G, Escrig A, Giralt M, Palmiter RD, Hidalgo J. Interleukin-6 Derived from the Central Nervous System May Influence the Pathogenesis of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in a Cell-Dependent Manner. Cells. 2020 Jan 31;9(2):330.

Sandoval R, Roddey T, Giordano TP, Mitchell K, Kelley C. Randomized Trial of Lower Extremity Splinting to Manage Neuropathic Pain and Sleep Disturbances in People Living with HIV/AIDS. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2016 May;15(3):240-7.

Schuetz SG, Robinson Papp J. HIV-related neuropathy:current perspectives.HIV AIDS(Auckl.)2013 Sep 11;5:243-51.

Schoeniger-Skinner DK, Ledeboer A, Frank MG, Milligan ED, Poole S, Martin D, Maier SF, Watkins LR. Interleukin-6 mediates low-threshold mechanical allodynia induced by intrathecal HIV-1 envelope glycoprotein gp120. *Brain Behav Immun.* 2007 Jul;21(5):660-7.

Scholz J. Mechanisms of chronic pain. *Molecular Pain*,2014 ,10(Suppl 1):O15.

Simpson DM, McArthur JC, Olney R, Clifford D, So Y, Ross D, Baird BJ, Barrett P, Hammer AE; Lamotrigine HIV Neuropathy Study Team. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. *Neurology.* 2003 May 13;60(9):1508-14.

Simpson DM, Olney R, Mac Arthur JC, Khan A, Godbord J, Ebel-Frommer K. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful-HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000,54,2115-2119.

Simpson DM, Rice AS, Emir B, Landen J, Semel D, Chew ML, Sporn J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial and open-label extension study to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with human immunodeficiency virus neuropathy. *Pain.* 2014 Oct;155(10):1943-54.

Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB, Murphy TK, Durso-De Cruz E, Glue P, Whalen E, Emir B, Scott GN, Freeman R. 1066 HIV Neuropathy Study Group. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2010 Feb 2;74(5):413-20.

Steeds CE (2009). The anatomy and physiology of pain. *Surgery (Oxford)*, Volume 27. Issue 12. Pages 507-511.

Świeboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Annals of agricultural and environmental medicine* 2013, Spec no. 1:2-7.

Tauben DJ, Loeser JD. Pain education at the University of Washington School of Medicine. *J Pain*. 2013 May;14(5):431-7.

Treede RD, Jensen TS, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008 ;70(18):1630-5. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan;160(1):19-27.

Tsao , JC & Soto T. Pain in persons living with HIV and comorbid psychologic and substance use disorders. *Clinical Journal of Pain* 2009, 25 (4), 307–312.

Vadalouca A, Raptis E, Moka E, Zis P, Sykioti P, Siafaka I. (2011). Pharmacological Treatment of Neuropathic Cancer Pain: A Comprehensive Review of the Current Literature. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. VOLUME12.ISSUE 3 219-51.

Vadalouca A, Raptis E, Moutzouri A, Stavropoulou E, Siafaka I, Argyra E. Pregabalin for the Management of Neuropathic Cancer Pain. Preliminary Results. *European Journal of Pain Supplements* 2010,4,125-126.

Vidya Vijayan KK, Karthigeyan KP, Tripathi SP, Hanna LE. Pathophysiology of CD4+ T-Cell Depletion in HIV-1 and HIV-2 Infections. *Frontiers in Immunology* 2017 ,23,8:580.

Watts JM, Dang KK, Gorelick RJ, Leonard CW, Bess JW, Swanstrom R Jr, Burch CL and K. M. Weeks KM. “Architecture and Secondary Structure of an Entire HIV-1 RNA Genome,” *Nature* 2009, Vol. 460, No. 7256, pp. 711-716.

Wang F, Zhang S, Jeon R, Vuckovic I, Jiang X. et al. Interferon gamma induces reversible metabolic reprogramming of M1 macrophages to sustain cell viability and pro-inflammatory activity. *EBioMedicine* 2018; 30: 303–316.

Wen YR, Wang CC, Yeh GC, Hsu SF, Huang YJ, Li YL, Sun WZ. DNIC-mediated analgesia produced by a supramaximal electrical or a high-dose formalin conditioning stimulus: roles of opioid and alpha2-adrenergic receptors. *J Biomed Sci.* 2010 Mar 19;17(1):19.

Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, & Basi R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *International journal of molecular sciences* 2018, 19(8), 2164.

Youle M, Osio M. ALCAR Study Group. A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter study of acetyl-L-carnitine in the symptomatic treatment of antiretroviral toxic neuropathy in patients with HIV-1 infection. *HIV med* 2007,8,241-250.

Zhou C, Crawford A, Serhal E, Kurdyak P, Sockalingam S. The Impact of Project ECHO on Participant and Patient Outcomes: A Systematic Review. *Acad Med J Assoc Am Med Coll.* 2016; 91(10):1439-1461.