

ΑΘΗΝΑ 2020

ΗΜΕΡΙΔΑ Αλγολογίας

ΠΡΑΚΤΙΚΑ



ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΟΜΙΛΙΩΝ

Βιταμίνη D και πόνος. Υπάρχει σχέση;

Αργυρώ Πετσίτη,
Διευθύντρια Αναισθησιολογίας, ΠΓΝΑ

Αν και η βιταμίνη D έχει κυρίως συσχετιστεί με την ομοιοστασία του ασβεστίου και τον μεταβολισμό των οστών, η πρόσφατη βιβλιογραφία αναδεικνύει, όλο και περισσότερο, την επίδρασή της στην αιτιολογία και την πορεία του χρόνιου πόνου. Η ακριβής σχέση και ο μηχανισμός δράσης της βιταμίνης D στον χρόνιο πόνο δεν έχουν εξακριβωθεί ωστόσο, φαίνεται ότι εμπλέκονται κυρίως ανατομικά, νευρο-ενδοκρινολογικά και ανοσολογικά μονοπάτια καθώς επίσης και τα επίπεδα λειτουργικότητας του υποδοχέα της. Αν και τα δεδομένα για την σχέση ανάμεσα στα επίπεδα της βιταμίνης D και την επίπτωση του χρόνιου πόνου παραμένουν αμφιλεγόμενα, μία πρόσφατη και καλά σχεδιασμένη Ευρωπαϊκή μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης συσχετίστηκαν με αυξημένα ποσοστά επώδυνης διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας.

Η βιταμίνη D είναι ένα λιποδιαλυτό σέκο-στεροειδές (στεροειδές στο οποίο ένας από τους δεσμούς στον στεροειδή δακτύλιο έχει ραγεί). Η σύγχρονη βιβλιογραφία κατατάσσει την βιταμίνη D στην κατηγορία των ορμονών και κυρίως των προ-ορμονών, και όχι τόσο στις βιταμίνες και αυτό γιατί έχει την δυνατότητα να παράγεται ενδογενώς από τον ανθρώπινο οργανισμό. Αν και έχουν αναγνωριστεί διάφορες μορφές της οι πιο συχνές είναι η βιταμίνη D₃ (cholecalciferol) και η βιταμίνη D₂ (ergocalciferol). Παραδοσιακά η βιταμίνη D συσχετίστηκε με την ομοίωση του ασβεστίου και του φωσφόρου και την οστική υγεία. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα προτείνουν ότι θα μπορούσε να σε μεγάλο βαθμό και σε άλλα συστήματα.

Ο ανθρώπινος οργανισμός προσλαμβάνει βιταμίνη D είτε άμεσα είτε έμμεσα από την τροφή και μέσω βιοσύνθεσης από το δέρμα. Η βιταμίνη D₃ αποτελεί την φυσική μορφή αυτής και παράγεται κυρίως από το δέρμα με την επίδραση της ακτινοβολίας UVB. Για αυτό το λόγο το γεωγραφικό μήκος και οι εναλλαγές των εποχών παίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή της. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η βιταμίνη D₃ κατανέμεται κυρίως στο λιπώδη ιστό σε ποσοστό 3/4 και σε μικρότερο βαθμό στους μύς, το ήπαρ και το δέρμα. Καθώς κατά την παραγωγή της δεν είναι ενεργή υδροξυλιώνεται σε 1,25-(OH)₂D₃, η οποία αποτελεί την βιολογικά ενεργή μορφή της. Όλες οι μορφές της, τόσο αυτές που παράγεται από τον οργανισμό, όσο και αυτές που προσλαμβάνονται από την τροφή, καθώς επίσης και οι μεταβολίτες τους μεταφέρονται στο αίμα με τις D-binding proteins (DBPs). Η 1,25-(OH)₂D₃ δρα επηρεάζοντας την έκφραση γονιδίων μέσω του υποδοχέα της vitamin D receptor (VDR).

Για την υποστήριξη της πιθανής σχέσης της βιταμίνης D με τον χρόνιο πόνο δεν υπάρχουν προς το παρόν διπλές τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές με μεγάλο αριθμό ασθενών. Ωστόσο, οι ειδικοί συστήνουν ότι υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την πιθανή επίδραση της βιταμίνης D στην ανατομία, την φυσιολογία και τις κλινικές εκδηλώσεις του πόνου και τον κεντρικό της ρόλο στην αιτιολογία, την χρονιότητα του πόνου και τις απώτερες συνοσπρότητες. Ο χρόνιος πόνος συνοδεύεται με την

οφειλόμενη στη βιταμίνη D α) απομεταλοποίηση των οστών, β) μυοπάθεια και γ) μυοσκελετικός πόνος. Τα μονοπάτια του πόνου που επηρεάζονται από μεταβολές στις φλοιώδεις, ορμονολογικές, ανοσολογικές και νευρωνικές λειτουργίες φαίνεται ότι επηρεάζονται επίσης και από τη βιταμίνη D (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Μηχανισμοί δράσης της βιταμίνης D στον πόνο

Ως ενεργό στεροειδές τροποποιεί την νευρωνική εκπόλωση και τα εγκεφαλικά νευρωνικά μονοπάτια και ενεργοποιεί ποικιλία συστημάτων μεταφοράς σημάτων

Επηρεάζει την δράση των προσταγλανδινών με την αναστολή της έκφρασης των COX-2 και με την ενεργοποίηση της έκφρασης της 15-PGDH η οποία αποδομεί τις προσταγλανδίνες που μειώνουν την ουδό ενεργοποίησης των αισθητικών νευρώνων

Αναστέλλει την σύνθεση της iNOS, ένα ένζυμο το οποίο παράγει NO (ένα μόριο το οποίο εμπλέκεται στο μονοπάτι σηματοδότησης που συμβάλλει στην ανάπτυξη κεντρικής ευαισθητοποίησης) στα μακροφάγα που ενεργοποιούν τα αστροκύτταρα και την μικρογλοία

Η παρουσία των VDR, της βιταμίνης D και των DBPs στον υποθάλαμο προτείνονται ως οι πιθανοί μηχανισμοί που η ανεπάρκεια της βιταμίνης D εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία διαφόρων πρωτογενούς αιτιολογίας κεφαλαλγιών

Αυξάνει την σύνθεση των νευροτροπινών επηρεάζοντας την ανάπτυξη, την διατήρηση και την επιβίωση των νευρώνων

Επηρεάζει πλήθος φλεγμονωδών μονοπατιών τα οποία σχετίζονται με τον χρόνιο πόνο αυξάνοντας την παρουσία του transforming growth factor beta 1 (TFG-β1) στα αστροκύτταρα και την μικρογλοία

Καταστέλλει τον tumor necrosis factor alpha (TNF-α) και τον macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) στα αστροκύτταρα και την μικρογλοία, αναστέλλοντας τα μονοπάτια του πόνου

Αναστέλλει την δραστηριότητα των βοηθητικών κυττάρων T και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των αυτοάνοσων ασθενειών

Στις ακόλουθες ομάδες ασθενών (πίνακας 2) έχουν βρεθεί χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Ωστόσο, κατά την αξιολόγηση σχετικά με την πιθανή βελτίωση του πόνου μετά από χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D στις ίδιες ομάδες ασθενών τα αποτελέσματα ήταν αμφιλεγόμενα.

Πίνακας 2. Κατηγορίες χρόνιου πόνου που συνοδεύονται από ανεπάρκεια βιταμίνης D

Κεφαλαλγία

Καρκινικός πόνος

Εμμένων μυοσκελετικός πόνος και αδυναμία (ραχίτιδα, οστεομαλακία, οστεοπενία, κυστική ίνωση, οσφυαλγία, πόνος στην άρθρωση του γόνατος, θωρακαλγία που οφείλεται στις οστεοχόνδρινες αρθρώσεις)

Ινομαλγία

Κοιλιακό άλγος

Πόνος οφειλόμενος σε συστηματικό ερυθματώδη λύκο και ρευματοειδή αρθρίτιδα

Νευροπαθητικός πόνος (διαβητική νευροπάθεια, μεθερπητική νευραλγία και πολλαπλή σκληρυνση)

Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι οι ασθενείς που πάσχουν από χρόνια πόνο συνήθως εμφανίζουν διαταραχές κερκάρδιου ρυθμού, αγχώδης διαταραχές και δυσθυμία. Αυτές οι καταστάσεις επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα ζωής των ασθενών οδηγώντας συχνά και αδυναμία εκπλήρωσης των εργασιακών υποχρεώσεων ή/και αποστασιοποίηση από τις κοινωνικές δραστηριότητες. Η επάρκεια των επιπέδων της βιταμίνης D έχει συνδεθεί με βελτίωση των ανωτέρω. Πιο συγκεκριμένα, η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D έχει συνδεθεί με βελτίωση στην ποιότητα του ύπνου, στα επίπεδα του πόνου και σε διάφορους δείκτες της ποιότητας ζωής συνολικά (πίνακας 3).

Πίνακας 3. Πιθανές δράσεις της βιταμίνης D οι οποίες σχετίζονται με την επίδρασή της στον πόνο, τον κερκάρδιο ρυθμό και την κατάθλιψη

Στο σεροτονινεργικό, νοραδρενεργικό και ντοπαμινεργικό σύστημα

Στην ακετυλχολίνη, του γλουταμικό, την αδενοσίνη, το GABA, την μονοαμίνη

Στα αστροκύτταρα, τα μακροφάδα και τα φαγοκύτταρα

Ανοσομετατροπή των προ-φλεγμονωδών μοριών όπως οι κυτοκίνες και οι χημοκίνες και ιδιαίτερα των IL-1βeta, TNF-α, NFκB, IL-2, IL-6, CRP

Μετατροπή της απάντησης των T κυττάρων και αναστολή της παραγωγής των IL-2, IL-17, IL-21, ενισχύοντας την παραγωγή των IL-4 και IL-10



Μετατροπή της απάντησης του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω σύνθεσης ή/και παραγωγής της αυξητικής ορμόνης, της προσταγλανδίνης- D_2 και του NO

Επίδραση στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και στα επίπεδα των κορτικοστεροειδών

Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η βιταμίνη D επιδρά στον πόνο δεν έχουν πλήρως εξακριβωθεί. Η σύγχρονη βιβλιογραφία προτείνει ότι η βιταμίνη D και οι υποδοχείς της φαίνεται ότι θα μπορούσαν να κατέχουν κεντρικό ρόλο στην θεραπεία του πόνου και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με χρόνια πόνο. Ωστόσο, μεγαλύτερες σειρές ασθενών και τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές χρειάζονται για να καταλήξουμε σε πιο οριστικά συμπεράσματα.

Βιβλιογραφία

1. Shipton E. and Shipthor E. Vitamin D and Pain: Vitamin D and tis Role in the Aetiology and Maintenance of Chronic Pain States and Associated Comorbidities. Pain Research and Treatment; Volume 2015: Article ID 904967.
2. Habib A., Nagi K., Thillaiappan N.B., Sukumaran V., Akhtar S. Vitamin D and its Potential Interplay with Pain Signaling Pathways. Frontiers in Immunology. 11: 820.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ: ΣΤΟΧΕΥΟΝΤΑΣ ΣΕ ΝΕΑ ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Ζαφειρούλα (Ηρώ) Γεωργίουση

Εργαστήριο Κυτταρικής Σηματοδότησης και Μοριακής Φαρμακολογίας

Ινστιτούτο Βιοεπιστημών και Εφαρμογών

Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος»

Αγ. Παρασκευή 153 10, Αττική, iro@bio.demokritos.gr

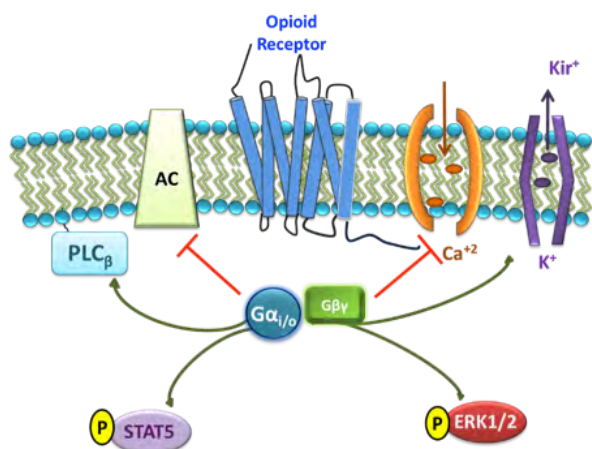
Περισσότερα από 40% των χορηγούμενων φαρμάκων σήμερα δεσμεύονται και είναι στόχοι υποδοχέων που συζεύγνυται με G πρωτεΐνες (GPCRs). Τα χορηγούμενα φάρμακα επιδρούν ενεργοποιώντας διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια τα οποία επάγονται όταν δεσμεύονται στους υποδοχείς-στόχους (Hauser et al., 2017). Για το λόγο αυτό η κατανόηση των μηχανισμών λειτουργίας και δράσης των υποδοχέων αυτών συμβάλλει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μεθόδων και προσεγγίσεων.

Οι οπιοειδείς υποδοχείς (ORs), οι οποίοι αποτελούν το μοντέλο μελέτης μας ανήκουν στους GPCR υποδοχείς και ρυθμίζουν ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες που ευθύνονται για το αίσθημα του πόνου και για διαταραχές συμπεριφοράς που χαρακτηρίζονται από δυσλειτουργίες στο αίσθημα ανταμοιβής που οδηγούν στην εξάρτηση και τον εθισμό, το άγχος και σε ακραίες μεταβολές της διάθεσης. Για τους λόγους αυτούς οι ORs έχουν θεμελιώδη ρόλο στη κλινική διαχείριση του πόνου, της κατάθλιψης και του άγχους και είναι σημαντικό θεραπευτικό στόχοι για μια ποικιλία εξωγενών ή συνθετικών ενώσεων όπως η μορφίνη, τα παράγωγά της και νέο-συντιθέμενα οπιοειδή ανάλογα.

Οι ORs ταξινομούνται σε τρεις μ, δ και κ- (μ-OR, δ-OR και κ-OR) διαφορετικούς αλλά συγγενείς υποτύπους οι οποίοι ενεργοποιούνται από τα ενδογενή οπιοειδή πεπτιδία ενδορφίνη, εγκεφαλίνη και δυνορφίνη αντίστοιχα. Εκφράζονται ευρέως στο κεντρικό νευρικό σύστημα και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και στην περιφέρεια συμβάλλοντας στο αναπνευστικό, γαστρεντερικό,

ενδοκρινολογικό και ανοσοποιητικό σύστημα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα οπιοειδή ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την κυτταρική επιβίωση μέσω μοριακών μηχανισμών οι οποίοι παραμένουν αδιευκρίνιστοι μέχρι σήμερα και αποτελούν ένα ιδιαίτερα αξιόλογο πεδίο έρευνας διαφόρων ερευνητικών ομάδων όπως και η δική μας (Narita et al., 2006; Kimbaly et al., 2019; Georganta et al., 2010; 2013; Pallaki et al., 2017; Karoussiotis and Georgoussi 2019).

Οι ORs επιτυγχάνουν τις κυτταρικές αυτές αποκρίσεις μέσω της αλληλεπίδρασης τους με ένα μεγάλο αριθμό ετεροτριμερών



Σχήμα 1. Μοντέλο της κυτταρικής σηματοδότησης των οπιοειδών υποδοχέων



Gi/Go πρωτεϊνών οι οποίες οδηγούν στην αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης (AC) που είναι και ο βασικός τελεστής της οπιοειδούς δράσης, καθώς επίσης στην ρύθμιση διαφόρων τελεστών όπως της φωσφολιπάσης C (PLC), μιτογόνων πρωτεϊνικών κινασών ERK1,2, p38, καναλιών ιόντων K⁺ και Ca²⁺ και άλλων σηματοδοτικών μορίων (Σχήμα 1). Εκτός από αυτές τις δράσεις, η χορήγηση οπιοειδών προκαλεί αλλαγές σε διάφορους μεταγραφικούς παράγοντες όπως είναι ο CREB, AP1, NF-κB, STAT3 και STAT5A/B (Tso and Wong, 2003; Mazarakou and Georgoussi, 2005; Georganta et al., 2010; Gendron et al., 2019). Τέτοιες παράλληλες αλλαγές της οπιοειδούς δράσης δηλώνουν ότι οι υποδοχείς αυτοί τροποποιούν την έκφραση γονιδίων στόχων με πλειοτροπικό τρόπο.

Πειραματικά δεδομένα με τεχνολογίες πρωτεομικής και λειτουργικής γονιδιωματικής έδειξαν ότι οι οπιοειδείς υποδοχείς αλληλεπιδρούν με πληθώρα άλλων πρωτεϊνών δηλώνοντας ότι η κυτταρική σηματοδότηση των υποδοχέων αυτών δεν περιορίζεται μόνο στο επίπεδο των G πρωτεϊνών. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις αλλάζουν την αποτελεσματικότητα της σηματοδότησης που επάγεται από εξειδικευμένους αγωνιστές, καθορίζουν νέα καθοδικά μονοπάτια, αλλάζουν την κυκλοφορία του υποδοχέα και τον κυτταρικό εντοπισμό του δημιουργώντας δυναμικά πρωτεϊνικά σύμπλοκα που συνδέουν τους υποδοχείς με ένα δίκτυο του κυτταροσκελετού (Georgoussi 2008; Georgoussi et al., 2012). Αυτά τα πολύπλοκα πρωτεϊνικά σύμπλοκα διαμορφώνουν φαινοτυπικές αλλαγές στην λειτουργία των υποδοχέων και προκαλούν αλλαγές στη συναπτική πλαστικότητα. Οι αλλαγές αυτές οδηγούν επίσης στα φαινόμενα ανοχής και εξάρτησης μετά από κατάχρηση οπιοειδών (Christie 2008).

Στη παρουσίαση έμφαση θα δοθεί στις μη κλασσικές αλληλεπιδράσεις των οπιοειδών υποδοχέων που παρατηρούνται με πρωτεΐνες εκτός από τις Gi/o, όπως είναι οι RGS (Regulators of G protein Signaling) πρωτεΐνες (Georgoussi et al., 2006; Leontiadis et al., 2009; Papakonstantinou et al., 2015), η σπινοφιλίνη (Fourel et al., 2014) και οι μεταγραφικοί παράγοντες STAT5A και STAT5B (Mazarakou et al., 2005; Georganta et al., 2010). Στοιχεία θα παρουσιαστούν που θα δεικνύουν πως οι πρωτεΐνες RGS2 και RGS4 προσδίδουν επιλεκτικότητα με ποια G πρωτεΐνη θα συζευχθούν οι οπιοειδείς υποδοχείς, πως οι RGS2 και RGS4 πρωτεΐνες καθώς και η σπινοφιλίνη τροποποιούν την σηματοδότηση των δ, μ και κ- οπιοειδών υποδοχέων καθοδικά και εμπλέκονται στην απευαισθητοποίηση και κυκλοφορία των υποδοχέων ώστε να θεωρούνται ως μια νέα κατηγορία φαρμακολογικών στόχων για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών (Traynor et al., 2019).

Επιπλέον μελέτες θα διαλευκάνουν πως μεταγραφικοί παράγοντες όπως οι STAT5A και STAT5B αλληλοεπιδρώντας σε συγκεκριμένες περιοχές του δ- και μ-OR, φωσφορυλιώνονται παρουσία μορφίνης και άλλων εξειδικευμένων οπιοειδών αναλόγων και σχηματίζουν πολύ-πρωτεϊνικά σύμπλοκα σηματοδότησης (signalosomes). Τα σύμπλοκα αυτά επηρεάζουν την μεταγωγή της πληροφορίας μετά την ενεργοποίηση των υποδοχέων και τροποποιούν την έκφραση STAT5-επαγόμενων γονιδίων συμβάλλοντας σε αλλαγές της νευρικής ανάπτυξης και διαφοροποίησης. Στους νευρώνες, τα πολύ-πρωτεϊνικά αυτά σύμπλοκα εμπλέκονται στη νευροδιαβίβαση και ευθύνονται από το φαινόμενο του αισθήματος του πόνου, στη μνήμη, τη μάθηση και την ανάπτυξη.

Τέλος, δεδομένα θα παρουσιαστούν που θα αναλύουν πως τα σηματοδοτικά αυτά σύμπλοκα που δημιουργούνται με την ενεργοποίηση των οπιοειδών υποδοχέων μπορούν να αποτελέσουν νέους στόχους για την ανάπτυξη λειτουργικά επιλεκτικών θεραπευτικών παραγόντων και προσεγγίσεων.



Βιβλιογραφία

- Kibaly et al., (2018) Non-nociceptive roles of opioids in the CNS: opioids' effects on neurogenesis, learning, memory and affect. *Nat Rev Neuroscience*. 20, 5-18.
- Christie M. J. (2008) Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *British J. Pharmacol.* 154, 384-396.
- Gendron L, Nagi K, Zeghal M, Giguère PM, Pineyro G. (2019) Molecular aspects of delta opioid receptors *Vitam Horm.* 111:49-90
- Georganta E-M, Agalou A., Georgoussi Z. (2010) Multi-component signaling complexes of the δ -opioid receptor with STAT5B and G proteins. *Neuropharmacology* 59, 139-148.
- Georganta E.M, Tsoutsis, L., Gaitanou M. and Georgoussi Z. (2013) δ -opioid receptor activation leads to neurite outgrowth and neuronal differentiation via a STAT5B-Gai/o pathway. *J. Neurochem.* 127 (3), 329-34.
- Georgoussi Z., Leontiadis, L., Mazarakou G., Merkouris M., Karren H. and Hamm H. (2006) Selective interactions between G protein subunits and RGS4 with the C-terminal domains of the of the μ - and δ -opioid receptors regulate opioid receptor signalling *Cellular Signaling* 18 (6), 771-782.
- Georgoussi Z. (2008) In "Molecular aspects of G protein-coupled receptors: Interacting proteins and function" on "Novel interactive partners regulating opioid receptor signalling beyond the G protein paradigm" (Invited review) Nova Science publishers (eds F. Ciruela and R. Lujan) Chapter 6, 169-206.
- Georgoussi Z., Georganta, E-M., Milligan, G. (2012). The other side of opioid receptor signalling: Regulation by protein-protein interaction. *Curr. Drug Targets*, 13, 80-102.
- Fourla D-D., Papakonstantinou M.P., Vrana, S. Georgoussi, Z. (2012) Selective interactions of the C-termini of the δ - and μ -opioid receptor signaling. *Cell. Signal. Dec*; 24(12):2315-28.
- Hauser A. S. Attwood M.M., Rask-Andersen M., Schiöth H.B and Gloriam D. E. (2017) Trend in GPCR drug discover: new agents, targets and indications. *Nature Rev.* 16, 829-838.
- Karoussiotis C. Marti-Solano M., Selent J. and Georgoussi Z. (2020) A highly conserved δ -opioid receptor region determines RGS4 interaction. *FEBS J.* 287(4):736-748.
- Leontiadis L J., Papakonstantinou M.P. Georgoussi Z. (2009) Regulator of G protein signalling 4 confers selectivity to specific G proteins to of the μ - and δ -opioid receptor signalling. *Cellular Signaling* 21 1218-1228.
- Mazarakou G. and Georgoussi Z. (2005) STAT5A interacts with and is phosphorylated upon activation of the μ -opioid receptor *J. Neurochem.* 93, 918-931.
- Narita, M., Kuzumaki, N., Miyatake, M., Sato, F., Wachi, H., Seyama, Y., Suzuki, T. (2006) Role of δ -opioid receptor function in neurogenesis and neuroprotection. *J. Neurochem.* 97, 1494-1505.
- Pallaki P., Georganta E-M., Serafimidis I., Papakonstantinou M.-P., Papavassiliou V., Koutoglou S., Papadimitriou E., Agalou A., Symeonof A., Tserga A., Gaitanou M. and Georgoussi Z. (2017) A novel regulatory role of RGS4 in STAT5B activation and neurite outgrowth *Neuropharmacology* 17:408-421.
- Papakonstantinou M. P., Karoussiotis C., Georgoussi Z. (2015) RGS2 and RGS4 proteins: New modulators of the κ -opioid receptor signaling. *Cell Signal.* 27(1): 104-114.
- Senese N. B., Kandasamy R., Kochan K., and Traynor J. (2020). Regulator of G-Protein Signaling (RGS) Protein Modulation of Opioid Receptor Signaling as a Potential Target for Pain Management. *Front Mol. Neurosci.* 13:25.
- Tso, P.H., Wong, Y.H. (2003) Molecular basis of opioid dependence: role of signal regulation by G-proteins. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 30, 307-16.

Νέα οπιοειδή στην φαρέτρα του αναισθησιολόγου – αλγολόγου: οξυκωδόνη, σουφεντανίλη

Σ. Πουλοπούλου

Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί την κύρια θεραπευτική αντιμετώπιση πολλών προβλημάτων υγείας και, ως εκ τούτου, αναπόσπαστο στοιχείο ενός ολοκληρωμένου συστήματος υγείας. Το 2012 ο αριθμός των χειρουργικών επεμβάσεων παγκοσμίως ανήλθε στα 312,9 εκατομμύρια και στην Ελλάδα εκτιμάται ότι κυμάνθηκε μεταξύ 570000 – 735000, οι αριθμοί, δε, αυτοί αναμένεται να αυξάνονται διαρκώς.

Παρά την αδιαμφισβήτητη επιστημονική πρόοδο (ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, πρωτόκολλα ERAS, κλπ), ο περιεχειρητικός πόνος εξακολουθεί να συνιστά μία πρόκληση, την οποία ο αναισθησιολόγος καλείται καθημερινά να αντιμετωπίσει στην κλινική του πρακτική.

Από την άλλη πλευρά, τα οπιοειδή χρησιμοποιούνται για περισσότερο από 6000 χρόνια για την ανακούφιση από τον πόνο και κανένα άλλο φάρμακο, ιστορικά, δεν έχει παραμείνει σε ισχύ για τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα.

Θα μας απασχολήσουν δύο νέα, για την Ελλάδα, οπιοειδή, η οξυκωδόνη και η σουφεντανίλη.

Σουφεντανίλη

Η σουφεντανίλη είναι συνθετικό οπιοειδές, παράγωγο της φενυλπιπεριδίνης, το οποίο παρασκευάστηκε από τον Βέλγο ιατρό P. Janssen και την ομάδα του την δεκαετία του '70, και εγκρίθηκε για κλινική χρήση από τον FDA το 1984.

Είναι το ισχυρότερο συνθετικό οπιοειδές σε κλινική χρήση (5-10 φορές ισχυρότερο της φεντανύλης, 500-1000 φορές ισχυρότερο της μορφίνης) και, μαζί με την φεντανύλη, ανήκει στα βραχείας διάρκειας δράσης οπιοειδή. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει το μεγάλο εύρος ασφάλειας που διαθέτει η σουφεντανίλη, αφού ο θεραπευτικός της δείκτης (LD_{50}/ED_{50}) είναι 26716, ενώ της φεντανύλης 277 και της μορφίνης 71.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περιγράφονται επαρκώς με ένα μοντέλο 3 διαμερισμάτων. Έχει υψηλή ιστική συγγένεια, η οποία συνάδει με την εξαιρετικά λιπόφιλη φύση του φαρμάκου, γεγονός που επιτρέπει την ταχεία διείσδυση δια μέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και την έναρξη της κεντρικής του δράσης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής (iv ή επισκληρίδιως) είναι περίπου 160 min. Ο εξαρτώμενος από τις συνθήκες χρόνος ημιζωής της σουφεντανίλης (context-sensitive half-time) για συνεχή iv έγχυση διάρκειας 4 ωρών είναι 30min, σημαντικά μικρότερος της αλφεντανίλης (υπερταχείας δράσης οπιοειδές) που είναι 60min. Οι κύριες μεταβολικές οδοί περιλαμβάνουν την N- αποακετυλίωση, την οξειδωτική O- απομεθυλίωση και την αρωματική υδροξυλίωση, οι δε μεταβολίτες της είναι φαρμακολογικά αδρανείς.

Μία εφάπαξ δόση 0.1- 0.4 μg/kg iv προκαλεί αναλγησία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και μικρότερου βαθμού αναπνευστική καταστολή σε σχέση με συγκρίσιμη δόση φεντανύλης (1- 4 μg/kg iv). Διεχειρητικά, η iv έγχυση 1.0-2.0 μg/kg/h προσφέρει τα πλεονεκτήματα της αναισθησίας υψηλών δόσεων οπιοειδών (opioioid-based anaesthesia), με αποφυγή παρατεταμένης δράσης κατά την mtc περίοδο. Συγκρινόμενη με την φεντανύλη, προσφέρει μεγαλύτερη καρδιαγγειακή σταθερότητα κατά τη διάρκεια εξισσοροπημένης αναισθησίας. Είναι, ίσως, πιο αποτελεσματική

στον αποκλεισμό της διέγερσης του συμπαθητικού, ενώ δεν προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης.

Χορηγείται ενδοφλέβια (διεχειρητικά ή/και μετεχειρητικά, σε εφάπαξ δόσεις, σε συνεχή έγχυση ή κατ' επίκληση), στον επισκληρίδιο ή υπαρχονοειδή χώρο, υπογλώσσια.

Οξικωδόνη

Η σύνθεση της οξικωδόνης δεν ήταν τυχαία. Λίγα χρόνια μετά την κατάργηση της ηρωίνης από την φαρμακευτική εταιρεία Bayer, εξαιτίας των μοιραίων ανεπιθύμητων ενεργειών που αυτή είχε, οι επιστήμονες θεώρησαν ότι ένα παράγωγο της θηβαΐνης θα διατηρούσε τις αναλγητικές ιδιότητες της ηρωίνης, αλλά και της μορφίνης, με μικρότερο βαθμό εξάρτησης. Η ανακάλυψή της έγινε το 1916 και χρησιμοποιήθηκε κλινικά 1 χρόνο αργότερα για πρώτη φορά στη Γερμανία. Παρά το γεγονός όμως ότι είναι ένα τόσο παλιό φάρμακο, σχεδόν 105 ετών, μόλις την τελευταία 30ετία άρχισε να χρησιμοποιείται ευρέως, ενώ οι περισσότερες και σημαντικότερες προκλινικές και κλινικές μελέτες δημοσιεύθηκαν κατά το ίδιο χρονικό διάστημα, σαν να επρόκειτο για μια νέα χημική οντότητα.

Στην Ευρώπη είναι διαθέσιμη σε πολλές χώρες, αν και δεν έχει εγκριθεί κεντρικά από τον EMA, καθώς είναι παλαιότερο φάρμακο (πριν το 2000). Ενδεικτικά, στη Φινλανδία η οξικωδόνη χρησιμοποιείται σαν το κύριο, παρεντερικά χορηγούμενο, οπιοειδές για την αντιμετώπιση του οξέως πόνου, συμπεριλαμβανομένου του μετεχειρητικού, τα τελευταία 60 περίπου χρόνια. Το 2000, στις ΗΠΑ, ήταν το οπιοειδές με τις μεγαλύτερες πωλήσεις. Η κατανάλωση της οξικωδόνης υπερβαίνει αυτήν της μορφίνης σε πολλές χώρες παγκοσμίως.

Πρόκειται για ημισυνθετικό παράγωγο της θηβαΐνης, με χημική ονομασία 14-υδροξυ-7,8-διυδροκωδεϊνόνη. Είναι ισχυρό οπιοειδές, το οποίο χρησιμοποιείται για την ανακούφιση του μέτριου έως σοβαρού πόνου, σύμφωνα με την αναλγητική κλίμακα της ΠΟΥ.

Η λιποδιαλυτότητα της οξικωδόνης είναι παρόμοια με αυτήν της μορφίνης. Υφίσταται ηπατική βιομετατροπή, με πρωταρχικές οδούς μεταβολισμού τη Ν-απομεθυλίωση (CYP3A), παράγοντας νοροξικωδόνη, μεταβολίτη με ασθενείς αναλγητικές ιδιότητες και την Ο-απομεθυλίωση, (10%) μέσω του ισοενζύμου CYP2D6 του κυτοχρώματος P450, με παραγωγή του μεταβολίτη οξυμορφόνη, που είναι ισχυρό αναλγητικό. Φαίνεται ότι η οξικωδόνη κυρίως, και όχι οι μεταβολίτες της, ευθύνεται για τις κεντρικές δράσεις του φαρμάκου. Κι αυτό, διότι αν και η νοροξυμορφόνη ανευρίσκεται σε σχετικά υψηλές δόσεις στην κυκλοφορία, δεν φαίνεται να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε σημαντικό βαθμό. Το ίδιο συμβαίνει με όλους τους μεταβολίτες της οξικωδόνης, όταν αυτοί συγκρίνονται με το γονεϊκό φάρμακο. Φαίνεται ότι η μεταφορά της οξικωδόνης διενεργείται ενεργητικά, μέσω ενός αντιμεταφορέα κατιόντων. Αυτή ακριβώς η ικανότητα και ο τρόπος διέλευσης δια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι πιθανά και ο λόγος, ή τουλάχιστον ένας από τους λόγους που εξηγούν τις διαφορές ανάμεσα στην οξικωδόνη και την μορφίνη, ανάλογα και με την οδό χορήγησής τους. Όπως και για την κωδεΐνη, υπάρχει γενετικός πολυμορφισμός στο 10% του πληθυσμού.

Όσον αφορά στην αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα, αυτά που επάγουν το CYP3A4 είναι δυνατό να αυξήσουν το μεταβολισμό του φαρμάκου και να μειώσουν την αναλγητική του αποτελεσματικότητα, ενώ φάρμακα που αναστέλλουν το ένζυμο μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η οξικωδόνη μπορεί να χορηγηθεί μέσω διαφόρων οδών: ενδοφλέβια, ενδομυϊκά, διαρρινικά, διαβλεννογόνια, υποδόρια, επισκληρίδιως, από το ορθό και, βέβαια, από το στόμα. Επίσης, μπορεί να χορηγηθεί προ-, δι- και μετεχειρητικά, για αντιμετώπιση του οξέως πόνου, αλλά και της απάντησης



του οργανισμού στη διασωλήνωση και στο χειρουργικό stress. Υπερτερεί της μορφίνης όσον αφορά την ταχεία iv τιτλοποίηση για επίτευξη αναλγησίας, και μάλιστα, με μικρότερη καταστολή.

Η παρεντερικά χορηγούμενη οξυκωδόνη είναι ισοδύναμη με την μορφίνη στον σωματικό πόνο και φαίνεται να υπερτερεί στον σπλαγχνικό.

Είναι πολύ αποτελεσματική και καλά ανεκτή σε διάφορα είδη επεμβάσεων (ΩΡΛ, θυρεοειδούς, μαστού, ΓΕΣ, οφθαλμολογικές, γυναικολογικές, κρανιοτομές, κ.ά.) και ομάδες ασθενών. Είναι, επίσης, σχετικά ασφαλής και σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, αλλά και στις ακραίες ηλικίες.

Βιβλιογραφία

1. Stoelting's Handbook of Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice, 3rd ed. (2015)
2. Miller's Anesthesia, 2-Volume Set, 9th ed. – Elsevier (2020)
3. Anesthetic Pharmacology: Basic Principles and Clinical Practice, 2nd ed. – OUP (2011)
4. Weiser TG, Haynes AB, Molina G et al. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. Bull World Health Organ. 2016 Mar 1; 94(3): 201–209F.
5. Katz N. Opioids: after thousands of years, still getting to know you. Clin J Pain. 2007 May; 23(4):303-6.
6. Stanley TH. The history and development of the fentanyl series. J Pain Symptom Manage. 1992 Apr; 7(3 Suppl):S3-7.
7. Mather LE. Opioids: a pharmacologist's delight! Clin Exp Pharmacol Physiol. 1995 Nov; 22 (11):833-6.
8. Ebert TJ, Ficke DJ, Arain SR et al. Vasodilation from sufentanil in humans. Anesth Analg. 2005 Dec; 101(6):1677-80.
9. Lian YH, Fang J, Zhou HD et al. Sufentanil Preconditioning Protects Against Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury by Suppressing Inflammation. Med Sci Monit. 2019; 25: 2265–2273.
10. Zhen L, Li X, Gao X et al. Dose determination of sufentanil for intravenous patient-controlled analgesia with background infusion in abdominal surgeries: A random study. PLoS One. 2018; 13(10): e0205959.
11. Olkkola KT, Hagelberg NM. Oxycodone: new 'old' drug. Curr Opin Anaesthesiol. 2009 Aug;22(4):459-62.
12. Klimas R, Witticke D, Fallah, SE et al. Contribution of oxycodone and its metabolites to the overall analgesic effect after oxycodone administration. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013 May; 9(5):517-28.
13. Okura T et al. The Blood-Brain Barrier Transport Mechanism Controlling Analgesic Effects of Opioid Drugs in CNS. Yakugaku Zasshi. 2015; 135(5):697-702.
14. Smith HS. Opioid metabolism. Mayo Clin Proc. 2009; 84(7):613-624.
15. Olkkola KT et al. Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic? Trends Pharmacol Sci. 2013 Apr; 34(4):206-14.
16. Kokki H, Kokki M, Sjövall S. Oxycodone for the treatment of postoperative pain. Expert Opin Pharmacother. 2012 May; 13(7):1045-58.
17. Cuvillon P et al. Intravenous oxycodone compared to morphine for post-operative opioid-related adverse events in opioid naïve patients: a prospective randomized controlled trial. DOI: 10.21203/rs.2.16541/v1. November 2019.
18. Tan HP, Conroy T. The Effectiveness of Intravenous Oxycodone in the Treatment of Acute Postoperative Pain: A Systematic Review. J Perianesth Nurs. 2018 Dec; 33(6):865-879.

«Ο ασθενής μου έχει άγχος: πώς το αναγνωρίζω, πώς το διαχειρίζομαι»

Dr Γεώργιος Ν. Λυράκος

BPSy. MSc. MPH. PhD. CPsychol

Ψυχολόγος Υγείας Γνωσιακός Ψυχοθεραπευτής

Ψυχιατρικός Τομέας ΓΝΝ Αγ. Παντελεήμων

Επιστημ. Συνεργάτης Μονάδας Πόνου Β Παν. Κλινικής Αναισθησιολογίας,

Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Program Director MSc Health Psychology Cardiff MU – City Unity College

Η θετική συσχέτιση μεταξύ άγχους και πόνου αποτελεί πια μια συχνή εμπειρία. Για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα άγχους προβλέπουν τη σοβαρότητα του πόνου και τη συμπεριφορά του πόνου σε ασθενείς με οξύ και χρόνια πόνο, ενώ έχουν δημοσιευθεί ερευνητικά δεδομένα που αφορούν σε τεχνικές μείωσης του άγχους και χρήση αγχολυτικών φαρμάκων. Που δείχνουν ότι οι τεχνικές αυτές είναι επιτυχής στη βελτίωση του πόνου που σχετίζεται με ιατρικές διαδικασίες. Πειραματικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αυξανόμενη επίδραση του άγχους στον πόνο, για διάφορα χαρακτηριστικά αλλά και μετρήσεις του πόνου, π.χ. κλίμακες αξιολόγησης της έντασης και της αίσθησης του πόνου, το κατώφλι του πόνου και τη διάκριση του πόνου.

Έτσι, τις τελευταίες τρεις δεκαετίες ένας αριθμός εναλλακτικών μοντέλων για τον πόνο πέραν του ιατρικού, βρέθηκε να ενσωματώνουν ψυχολογικούς (αντίληψη, γνώση, συναίσθημα) και συμπεριφορικούς (αποφυγή) παράγοντες, για να ερμηνεύσουν την εμπειρία του πόνου. Ως αποτέλεσμα, ο πόνος σήμερα προσδιορίζεται εννοιολογικά ως ένα περίπλοκο, υποκειμενικό, αντιληπτικό φαινόμενο που συμπεριλαμβάνει έναν αριθμό χαρακτηριστικών, που περικλείει αλλά δεν περιορίζεται αναγκαστικά σε αυτά όπως την ένταση, την ποιότητα, την χρονική πορεία και το προσωπικό νόημα.

Οι ψυχολογικοί παράγοντες κινδύνου ενσωματώνουν τις ανησυχίες σχετικά με τον τραυματισμό ή τον πόνο και τις δυσλειτουργικές πεποιθήσεις για βελτίωση και θεραπεία του ασθενούς. Επιπλέον, υψηλά ποσοστά ψυχιατρικής συνοσηρότητας έχουν διαπιστωθεί σε άτομα που παρουσιάζουν χρόνια προβλήματα πόνου. Ειδικότερα, διαταραχές άγχους, κατάθλιψη, κατάχρηση ουσιών, και αϋπνία συχνά διαγιγνώσκονται σε άτομα με χρόνια πόνο.

Τα ποσοστά τους στους ασθενείς αυτούς είναι 2 έως 7 φορές μεγαλύτερα από ότι στο γενικό πληθυσμό, ενώ η κατάθλιψη από μόνη της προκαλεί πόνο. Έτσι οι ασθενείς με χρόνια πόνο ανήκουν στην κατηγορία υψηλού κινδύνου για να εμφανίσουν σοβαρή συνοσηρότητα, γι' αυτό και είναι απαραίτητο να δώσουμε έμφαση στην πρόληψη, καθώς η ψυχολογία του ασθενή μπορεί να διαδραματίσει ενεργό ρόλο στην δημιουργία, την εξέλιξη, την πρόγνωση αλλά και την θεραπεία μιας χρόνιας ιατρικής πάθησης.

Η συγκεκριμένη προσέγγιση αντανάκλα το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο για την υγεία και την ασθένεια, που αναπτύχθηκε από τον Έγκελς το 1977 και θέτει τις βάσεις για μια διαφορετική, πιο πλούσια και ευρεία θεώρηση της υγείας. Ειδικά στον πόνο, μας βοηθά να δούμε όλες τις πτυχές που απαρτίζουν τον φαύλο κύκλο του πόνου. Έτσι, σύμφωνα με επιστημονικές μελέτες έχει αναγνωριστεί ένας αριθμός σημαντικών ψυχολογικών παραγόντων που ενσωματώνονται

στα σύνδρομα χρόνιου πόνου, όπως είναι η κατάθλιψη, το στρες, η σωματοποίηση, η ψυχολογική δυσφορία, οι ακατάλληλες πεποιθήσεις και συμπεριφορές σε σχέση με τον πόνο, η ακατάλληλη συμπεριφορά του πόνου συμπεριλαμβανομένης της συμπεριφοράς αποφυγής κινητοποίησης λόγω φόβου και μειωμένης σωματικής δραστηριότητας, αλλά και συναισθηματικά προβλήματα όπως άγχος, η μειωμένη διάθεση και η αποδέσμευση από την κοινωνική επικοινωνία, καθώς και θέματα που σχετίζονται με την εργασία, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης ικανοποίησης από την εργασία.

Αναγνωρίζοντας τις ψυχολογικές δυσκολίες στον ασθενή μας

Για να μπορέσουμε να αναγνωρίσουμε το άγχος αλλά και τη γενικότερη συναισθηματική δυσφορία σε έναν ασθενή μας θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μια ψυχολογική εκτίμηση που θα βασίζεται αρχικά στη λήψη ιστορικού και στη συνέχεια στη χορήγηση ειδικών ψυχομετρικών κλιμάκων που ανιχνεύουν τα επίπεδα του άγχους καθώς και των υπολοίπων ψυχολογικών δυσκολιών που μπορεί να συνυπάρχουν.

Ψυχολογική αξιολόγηση

Η ψυχολογική αξιολόγηση γίνεται με ειδικά ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς που μετρούν το καθένα ξεχωριστά τις ψυχολογικές παραμέτρους δίνοντας μας μετρήσιμα αποτελέσματα που αξιολογούνται και στη συνέχεια μας κατευθύνουν στην θεραπεία. Ένα από τα πιο εύχρηστα ψυχομετρικά εργαλεία για την αξιολόγηση των επιπέδων άγχους, στρες και κατάθλιψης είναι η κλίμακα Depression, Anxiety Stress Scale (DASS), μια ψυχομετρική κλίμακα με 42 ερωτήσεις, ή 21 στη συνοπτική της μορφή, η οποία είναι σταθμισμένη στην ελληνική γλώσσα και μας δείχνει τα επίπεδα ψυχολογικής δυσφορίας του ασθενούς μας. Η κλίμακα μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα ιατρεία πόνου από τον ψυχολόγο ή και από τον κλινικό γιατρό και μπορεί εύκολα να μας βοηθήσει στην ανίχνευση των ασθενών με υψηλά επίπεδα άγχους.

Όμως, καθώς το άγχος δεν αποτελεί παρά την εκδήλωση μιας συμπτωματολογίας, πάντα θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος των υποκείμενων ψυχικών διαδικασιών που οδηγούν στην εκδήλωση του άγχους ή της κατάθλιψης στους ασθενείς αυτούς. Για το λόγο αυτό, μετράμε την Καταστροφολογία με ειδική κλίμακα, καθώς η ένταση του πόνου οδηγεί στην Καταστροφολογία, αυτή με τη σειρά της οδηγεί στο φόβο για κίνηση και στο άγχος για την υγεία.

Στη συνέχεια μετράμε το φόβο ή αποφυγή και την αποδοχή της θεραπείας με σύντομο ερωτηματολόγιο που μας δείχνει το πόσο πιθανό είναι να έχει ο ασθενής καλή συμμόρφωση στη θεραπεία και μετά χρησιμοποιούμε ένα ερωτηματολόγιο αποδοχής του χρόνιου πόνου, αφού η αποδοχή του χρόνιου πόνου έχει γίνει μια σημαντική έννοια στην κατανόηση και την πρόβλεψη του αν οι ασθενείς με χρόνια πόνο μπορούν να εξακολουθήσουν να δεσμεύονται με ουσιαστικές πτυχές της ζωής τους.

Τέλος μετράμε τη δέσμευση με τη δραστηριότητα, που αναφέρεται στο πόσο ενεργά συμμετέχει ένα άτομο σε σημαντικές δραστηριότητες, σε πράγματα όπως το να ξανά ξεκινήσει τη ζωή του, να διευθετήσει τις ευθύνες του και να κάνει σχέδια για τη ζωή του χωρίς να συμπεριλαμβάνει σε αυτά το πώς θα απαλλαγεί από τον πόνο του.

Όποιος έχει εργαστεί με ανθρώπους που βιώνουν χρόνια πόνο, θα έχει δει άτομα που βάζουν τη ζωή τους στον πάγο, μερικές φορές και για χρόνια ακόμη, αναζητώντας κάτι που θα τους βοηθήσει



να ξεφορτωθούν τον πόνο και έχουν μετατρέψει την αναζήτηση της μείωσης του πόνου στο σκοπό της ύπαρξης τους. Έτσι η χρησιμότητα της μέτρησης της αποδοχής του πόνου βρίσκεται στο ότι και οι δύο κλίμακες μαζί, μας δείχνουν πόσο πιθανό είναι ο ασθενής να κινητοποιηθεί από τη θεραπεία και να ξεφύγει από τον φαύλο κύκλο του πόνου και του άγχους.

Η τελευταία ψυχολογική παράμετρος που οφείλουμε να αξιολογήσουμε είναι οι στρατηγικές αντιμετώπισης. Οι στρατηγικές αυτές χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες και είναι αυτές που σχετίζονται με το συναίσθημα, αυτές που είναι εστιασμένες στο πρόβλημα, και οι στρατηγικές που οδηγούν σε αποφυγή του προβλήματος.

Από την αξιολόγηση στην Ψυχολογική παρέμβαση

Τα σωματικά συμπτώματα είναι υποκειμενικά και έχουν δύο συστατικά, ένα σωματικό στοιχείο (μια σωματική αίσθηση λόγω της φυσιολογίας ή παθολογίας)

και ένα ψυχολογικό στοιχείο (που σχετίζεται με τις σκέψεις και τις πεποιθήσεις σχετικά με τα συμπτώματα). Παραδοσιακά η διαχείριση εστιάζει μόνο στη σωματική συνιστώσα, με στόχο την ανίχνευση και τη θεραπεία της υποκείμενης παθολογίας.

Η αντιμετώπιση της ψυχολογικής συνιστώσας στο πλαίσιο μιας συμβουλευτικής συνεδρίας, καθώς και με απλές ψυχολογικές παρεμβάσεις, είναι πιθανό να μειώσει την αγωνία και την ανικανότητα που νιώθει ο ασθενής και να μειώσει την ανάγκη για περαιτέρω εξειδικευμένη θεραπεία. Οι ψυχολογικοί παράγοντες των πεποιθήσεων και των στάσεων σχετικά με την ασθένεια και τη θεραπεία αποτελούν σημαντικούς καθοριστικούς παράγοντες του αποτελέσματος. Ως εκ τούτου εκπαιδεύουμε τον ασθενή σε στρατηγικές που αυξάνουν: την κατανόηση, την αίσθηση του ελέγχου και τη συμμετοχή στη θεραπεία ώστε να βοηθηθεί ταυτόχρονα στη μείωση του άγχους.

Ένα παράδειγμα είναι γραπτά ημερολόγια διαχείρισης που έχουν συμφωνηθεί μεταξύ θεραπευτή και ασθενούς. Η προσέγγιση αυτή στοχεύει να βοηθήσει τους ασθενείς να «δράσουν οι ίδιοι ως ειδικοί στη διαχείριση της κατάστασής τους, με την κατάλληλη υποστήριξη από την ιατρική και ψυχολογική φροντίδα."

Παράλληλα όμως οι πεποιθήσεις και συμπεριφορές των συγγενών σχετικά με την ασθένεια είναι επίσης ζωτικής σημασίας για την έκβαση. Οι φροντιστές μπορούν να κληθούν να συμμετάσχουν σε μια συμβουλευτική συνεδρία (με την άδεια του ασθενούς), ώστε να αναγνωριστούν και να οριοθετηθούν οι ανησυχίες που έχουν και να αντιμετωπιστούν. Η ενεργός συμμετοχή των συγγενών, οι οποίοι θα περνούν περισσότερο χρόνο με τον ασθενή που πονά από ό, τι με το γιατρό, τους επιτρέπει να λειτουργούν ως συνθεραπευτές.

Επιστρέφοντας στον ασθενή, η ανησυχία για την υγεία (άγχος της υγείας) είναι μια κοινή αιτία δυσφορίας και ανικανότητας σε άτομα με και χωρίς σοβαρή ασθένεια. Ο καθυστερημένος συνεπώς αποτελεί βασικό στοιχείο στην έναρξη μιας θεραπείας.

Το πρώτο βήμα είναι να συγκεντρωθούν και να αναγνωριστούν οι προσδοκίες, ανησυχίες, και πεποιθήσεις των ασθενών για την ασθένεια. Ακολουθεί η ιατρική παρέμβαση με τη λήψη ιστορικού, εξέταση και, αν χρειάζεται διερεύνηση.

Αποφεύγουμε τις πρόωρες διαβεβαιώσεις (όπως "είμαι βέβαιος ότι δεν είναι τίποτα σοβαρό") καθώς μπορεί να ερμηνευθεί ότι ο γιατρός δεν αντιμετωπίζει το πρόβλημα σοβαρά.

Χαρακτηριστικά της βραχείας ψυχολογικής παρέμβασης

Η βραχεία ψυχολογική παρέμβαση είναι σύντομη, μίας συνεδρίας παρέμβαση που είναι κατάλληλη για πιο πολύπλοκα προβλήματα, όπως στη δευτεροβάθμια περίθαλψη. Πραγματοποιείται μετά από παραπομπή του ασθενή από τους γιατρούς και αποτελεί την ολοκληρωμένη λύση με τη συνήθη ιατρική φροντίδα.

Χρησιμοποιεί γνωστική κατανόηση του άγχους για την υγεία, ελαχιστοποιεί τις αρνητικές πλευρές της εμπειρίας των ασθενών, ενισχύει τις θετικές πλευρές της εμπειρίας των ασθενών και παρέχει σαφείς εξηγήσεις και διαβεβαιώσεις στον ασθενή.

Ψυχοεκπαίδευση, Συμβουλευτική και γνωσιακή - συμπεριφορική ψυχοθεραπεία

Η εφαρμογή ψυχοεκπαιδευτικής προσέγγισης, η συμβουλευτική για θέματα υγείας, αλλά και η γνωσιακή - συμπεριφορική ψυχοθεραπεία, είναι τρόποι παρέμβασης που συνδυάζονται με την ιατρική θεραπεία με στόχο την βελτίωση της ποιότητας ζωής και των ψυχολογικών επιπτώσεων των χρόνιων ιατρικών παθήσεων, τη μείωση του στρες, του θυμού και της κατάθλιψης που εμφανίζεται στους ασθενείς αυτούς, λόγω της χρονιότητας των συμπτωμάτων, της έντασης του πόνου και της καταστροφοποίησης, στην οποία καταφεύγουν λόγω των δυσλειτουργικών γνωσιών, τις οποίες εμφανίζουν οι ασθενείς αυτοί και αποτελούν ένα είδος παρέμβασης κοινό για τις περισσότερες νόσους που ενέχουν χρόνιο πόνο. Οφείλουμε λοιπόν να δημιουργήσουμε ένα πλαίσιο εμπιστοσύνης, για να μπορέσει ο ασθενής να εκφράσει τα συναισθήματα του.

Συμπερασματικά οι δύο κύριες μέθοδοι ψυχολογικής θεραπείας που χρησιμοποιούμε είναι η γνωσιακή και η συμπεριφορική θεραπεία δουλεύοντας με τις σκέψεις (γνωσίες) του ασθενή για τον πόνο και με την έκθεση σε συμπεριφορές που ο ασθενής φοβάται να εκτεθεί λόγω της καταστροφοποίησης στην οποία έχει μπει.

Οι γνωσίες έχουν οριστεί ως αυτόματες σκέψεις που αποτελούν «συγκεκριμένες απαντήσεις σε ένα περιβαλλοντικό γεγονός». Οι αρνητικές γνωσίες σχετικά με τον πόνο έχουν επανειλημμένα φανεί να προβλέπουν τον πόνο, την αναπηρία, και την αγωνία στους ασθενείς με χρόνια πόνο. Οι αρνητικές γνωσίες έχουν επίσης συνδεθεί με μεγαλύτερη χρήση των πόρων υγειονομικής περίθαλψης και μεγαλύτερη χρήση φαρμάκων για την αντιμετώπιση του πόνου. Αν και ορισμένες γνωσίες και πεποιθήσεις μπορεί να είναι προσαρμοστικές και να βοηθούν τους ασθενείς να αντιμετωπίσουν την εμπειρία του πόνου, άλλες μπορεί να συμβάλουν ουσιαστικά στην αύξηση του πόνου και της συναισθηματικής έντασης. Ο προσδιορισμός των λειτουργικών και δυσλειτουργικών πεποιθήσεων και γνωσιών που σχετίζονται με τον πόνο, μπορεί να βελτιώσει την κατανόηση των επιμέρους απαντήσεων στον χρόνια πόνο και συμβάλει στην εφαρμογή πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Τι πρέπει λοιπόν να γνωρίζουν οι κλινικοί γιατροί σχετικά με τις ψυχολογικές παραμέτρους στον πόνο;

Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να γνωρίζουν τους βασικούς ψυχολογικούς παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στα χρόνια προβλήματα πόνου στη δημιουργία έντονου άγχους, ώστε να είναι σε θέση να τα αναγνωρίσουν και να μπορέσουν να παραπέμψουν τον ασθενή τους σε κατάλληλη ψυχοθεραπεία και ψυχολογική αξιολόγηση.

Συμπερασματικά, οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τον φόβο και την αποφυγή, την καταστροφολογία (διαδικασία σκέψης σύμφωνα με την οποία το μέγεθος και η πιθανότητα αρνητικής έκβασης είναι υπερβολική), τις συμπεριφορές όπως η επιφυλακή και η υπερβολική ανάπαυση στο κρεβάτι, τις αρνητικές γνώσεις και τις πεποιθήσεις, την μειωμένη αυτο-αποτελεσματικότητα, την μειωμένη προθυμία για αλλαγή, το αίσθημα ανικανότητας ή αβοηθησίας, την έλλειψη αποδοχής και τέλος τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως το βαρύ φορτίο εργασίας και συγκρούσεις, που συνολικά οδηγούν σε αυτό που καλούμε υπερβολικό άγχος.

Βιβλιογραφία

- Asmundson, G. J., Norton, P. J., & Norton, G. R. (1999). Beyond pain: the role of fear and avoidance in chronicity. *Clinical psychology review*, 19(1), 97-119.
- Aydede, M. (2017). Defending the IASP definition of pain. *The Monist*, 100(4), 439-464.
- Booth, J., Moseley, G. L., Schiltewolf, M., Cashin, A., Davies, M., & Hübscher, M. (2017). Exercise for chronic musculoskeletal pain: a biopsychosocial approach. *Musculoskeletal care*, 15(4), 413-421.
- Boothby, J. L., Thorn, B. E., Stroud, M. W., & Jensen, M. P. (1999). Coping with pain. *Psychosocial factors in pain: Critical perspectives*, 1, 343-359.
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129-136.
- Boersma, K., Carstens-Söderstrand, J., & Linton, S. J. (2014). From Acute Pain to Chronic Disability: Psychosocial Processes in the Development of Chronic Musculoskeletal Pain and Disability. In *Handbook of musculoskeletal pain and disability disorders in the workplace* (pp. 205-217). Springer, New York, NY.
- Cotton, P., & Hart, P. M. (2003). Occupational wellbeing and performance: A review of organisational health research. *Australian Psychologist*, 38(2), 118-127.
- Farrokhi, S., Voycheck, C. A., Gustafson, J. A., Fitzgerald, G. K., & Tashman, S. (2016). Knee joint contact mechanics during downhill gait and its relationship with varus/valgus motion and muscle strength in patients with knee osteoarthritis. *The Knee*, 23(1), 49-56.
- Fillingim, R. B. (2017). Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain*, 158(Suppl 1), S11-S18.
- Flor, H., Kerns, R. D., & Turk, D. C. (1987). The role of spouse reinforcement, perceived pain, and activity levels of chronic pain patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 31(2), 251-259.
- Gatchel, R. J. (2004). Comorbidity of chronic pain and mental health disorders: the biopsychosocial perspective. *American Psychologist*, 59(8), 795.
- Gatchel, R. J., Peng, Y. B., Peters, M. L., Fuchs, P. N., & Turk, D. C. (2007). The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychological bulletin*, 133(4), 581.
- Gil, K. M., Abrams, M. R., Phillips, G., & Keefe, F. J. (1989). Sickle cell disease pain: relation of coping strategies to adjustment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 57(6), 725.
- Gordon, S. M., Dubner, R., & Dionne, R. A. (1999). Antihyperalgesic Effect of the N-methyl-D-aspartate Receptor Antagonist Dextromethorphan in the Oral Surgery Model. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 39(2), 139-146.
- Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV (2001) Dissociating anxiety from pain: mapping the neuronal marker N-acetyl aspartate to perception distinguishes closely interrelated characteristics of chronic pain. *Mol Psychiatry* 6:256-260.
- Jensen, M. P., Turner, J. A., Romano, J. M., & Karoly, P. (1991). Coping with chronic pain: a critical review of the literature. *Pain*, 47(3), 249-283.



- Kain ZN, Sevarino F, Alexander GM, Pincus S, Mayes LC (2000) Preoperative anxiety and postoperative pain in women undergoing hysterectomy-a repeated measures design. *J Psychosom Res* 49:417-422.
- Lyrakos, G., Tsakogia, Z., Damigos, D., & Dimoliatis, I. (2011). P02-401-Dispositional optimism as a predictor of health related quality of life in patients with chronic musculoskeletal disorders. *European Psychiatry*, 26, 997.
- Melzack R, Casey KL (1968) Sensory, motivational, and central control determinants of pain. in *The skin senses*, ed Kenshalo DR (Thomas, Springfield, IL), pp 423-439.
- Oakman, J., Rothmore, P., & Tappin, D. (2016). Intervention development to reduce musculoskeletal disorders: Is the process on target?. *Applied ergonomics*, 56, 179-186.
- Outcalt, S. D., Kroenke, K., Krebs, E. E., Chumbler, N. R., Wu, J., Yu, Z., & Bair, M. J. (2015). Chronic pain and comorbid mental health conditions: independent associations of posttraumatic stress disorder and depression with pain, disability, and quality of life. *Journal of behavioral medicine*, 38(3), 535-543.
- Phillips, K., & Clauw, D. J. (2011). Central pain mechanisms in chronic pain states—maybe it is all in their head. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 25(2), 141-154.
- Thiagarajah, A. S., Guymier, E. K., Leech, M., & Littlejohn, G. O. (2014). The relationship between fibromyalgia, stress and depression. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 9(4), 371-384.
- Waddell, G. (2006). Preventing incapacity in people with musculoskeletal disorders. *British Medical Bulletin*, 77(1), 55-69.

Ο ρόλος της ενσυναίσθησης στη διαχείριση των ασθενών με χρόνιο πόνο

Dr. Μαρίας Υποφάντη
Ψυχολόγος-Ψυχοθεραπεύτρια

Όλοι οι άνθρωποι κατέχουν τη φυσική ικανότητα να επικοινωνούν, αν και η τέχνη της επικοινωνίας δεν είναι κάτι με το οποίο γεννιόμαστε καθώς προοδευτικά μαθαίνουμε πώς να επικοινωνούμε και μπορούμε να διδαχτούμε να επικοινωνούμε πιο αποτελεσματικά (Κούρτη, 2006). Κατά τη διαδικασία της επικοινωνίας οι άνθρωποι προσπαθούν να καταλάβουν τις ανάγκες, τις θέσεις και τις αντιλήψεις των άλλων (Josien, Βαγιάτης, & Γιαννουλέας, 1995), προσπαθούν να επηρεάσουν τη συμπεριφορά των άλλων, για να ικανοποιήσουν τις δικές τους ανάγκες και επιθυμίες (Καλαντζή-Αζίζι, 1999), αξιολογούν την επίδραση που έχει η συμπεριφορά τους πάνω στους άλλους και βελτιώνουν τις διαπροσωπικές τους σχέσεις (Αναγνωστόπουλος & Παπαδάτου, 1999).

Η ενσυναίσθηση είναι η πιο κυρίαρχη ικανότητα που θα πρέπει να διαθέτει όποιος ενδιαφέρεται να στηρίξει και να βοηθήσει συναισθηματικά κάποιον άλλο άνθρωπο μέσω της επικοινωνίας (Καλαμπόκη, 2020). Σύμφωνα με τη θεωρία του Rogers, ο όρος ενσυναίσθηση περιγράφει την ικανότητα του θεραπευτή να μπαίνει στην θέση του θεραπευόμενου και να κατανοεί τα συναισθήματά του και το νόημά τους και έπειτα να επικοινωνεί μέσω αυτών μαζί του, η επίτευξη δε αυτού μπορεί να επιτευχθεί εφόσον περάσει από τις τέσσερις υποδιεργασίες ενσωμάτωσης της ενσυναίσθησης (Strekalova *et al.*, 2017, στο Καλαμπόκη, 2020).

Για τον κλινικό χώρο, ο πόνος των ασθενών είναι μία υποκειμενική δυσάρεστη εμπειρία η οποία προέρχεται από την αλληλεπίδραση αισθητήριων, συναισθηματικών, γνωστικών και κοινωνικών στοιχείων και συσχετίζεται με τον πραγματικό ή πιθανό τραυματισμό. Η παρατήρηση του πόνου του άλλου γίνεται στιγμιαία και άμεσα από την εκτίμηση των εκφράσεων του προσώπου, τον τόνο της φωνής και την γλώσσα του σώματος. Όταν εντοπίζεται και εκτιμάται ο πόνος κάποιου άλλου ατόμου, ο ίδιος ο παρατηρητής επηρεάζεται ψυχολογικά διότι για να εντοπίσει και να αναγνωρίσει τον πόνο του ατόμου χρησιμοποιεί ενσυναίσθηση (Καλαμπάκη 2014, Καλαμπόκη, 2020). Η μελέτη των επικοινωνιακών δεξιοτήτων των επαγγελματιών υγείας προάγει τη βελτίωσή τους με σκοπό ποιοτικές υπηρεσίες υγείας (Καραγιάννης, Ρούπα, Νούλα, Φαρμακάς, & Παπασταύρου, 2017) και ως εκ τούτου αποτελεί σύγχρονο ερευνητικό πεδίο.

Βιβλιογραφία

- Αναγνωστόπουλος, Φ. & Παπαδάτου, Δ. (1999). Η ψυχολογία στο χώρο της υγείας. Αθήνα: Ελληνικά γράμματα.
- Josien, M., Βαγιάτης, Γ. & Γιαννουλέας, Μ.(1995). Η επικοινωνία μέσα και έξω από τον εργασιακό χώρο. Αθήνα: Ελληνικά γράμματα.
- Καλαμπάκη Ολυμπία. (2014). Χρόνιος πόνος σε νευρολογικές και ψυχιατρικές νόσους. Μεταπτυχιακή διατριβή, Παν/μιο Θεσσαλίας. <https://ir.lib.uth.gr/xmlui/bitstream/handle/11615/52929/20959.pdf?sequence=1>
- Καλαμπόκη Σωτηρία. (2020). Ζητήματα Ενσυναίσθησης στο Κλινικό Περιβάλλον. Προπτυχιακή Εργασία. Παν/μιο Ιωαννίνων. <http://apothetirio.teiep.gr/xmlui/handle/123456789/11115>
- Καλαντζή-Αζίζι, Α.(1999). Εφαρμοσμένη κλινική ψυχολογία στο χώρο της υγείας. Αθήνα: Ελληνικά γράμματα.
- Καραγιάννης Γεώργιος, Ρούπα Ζωή, Νούλα Μαίρη, Φαρμακάς Αντώνης, Παπασταύρου Ευριδίκη. (2017). Η τεκμηρίωση της Ενσυναίσθησης στους φοιτητές Νοσηλευτικής & άλλων Επιστημών Υγείας: Συστηματική Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Το βήμα του Ασκληπιού, Τόμος 16, (4). [www.vima asklirpou.gr](http://www.vima.asklirpou.gr)
- Κούρτη, Ε. (2006). Θέματα Επικοινωνίας. Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. ΤΕΑΠΗ.: Αυτοέκδοση.

Βιοιατρική τεχνολογία στην διάγνωση και αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου. Ο ρόλος της Νανοιατρικής.

Μαρία Γαζούλη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μοριακής Βιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Ο πόνος, είτε οξύς, χρόνιος ή οποιαδήποτε μεταβολή του, είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα που πλήττει πάρα πολλά άτομα. Το οικονομικό κόστος για την κοινωνία είναι υψηλό αλλά και υπάρχουν και πρόσθετες επιπλοκές που μπορεί να περιλαμβάνουν υπερβολική συνταγογράφηση οπιούχων και άλλων δυνητικά συστατικών που συνιστούν συνήθεια με απειλητικές για τη ζωή παρενέργειες, καθώς και εκτροπή προς τα ναρκωτικά αλλά και κοινωνικά προβλήματα που σχετίζονται με την κατάχρηση ουσιών και τον εθισμό.

Καθώς η τεχνολογική επανάσταση της ιατρικής του 21ου αιώνα συνεχίζει την άνοδο της, η νανοϊατρική προσφέρει ευκαιρίες στην ανάπτυξη νέων μηχανισμών εκτίμησης πόνου, διαγνωστικών και θεραπευτικών μηχανισμών χορήγησης φαρμάκων που θα αντιμετωπίσουν πολλές από τις παγκόσμιες ανάγκες στη διαχείριση του πόνου και θα αλλάξουν το πρόσωπο του πόνου. Η επιτυχής ενσωμάτωση της νανοϊατρικής στο κλινικό περιβάλλον απαιτεί πολυεπιστημονική και διεπιστημονική συνεργασία από κάθε πτυχή, συμπεριλαμβανομένων επαγγελματιών υγείας, μηχανικών, επιστημόνων και ερευνητών, κυβερνητικών και ρυθμιστικών οργανισμών καθώς και ακαδημαϊκών.

Σε σύγκριση με τις παραδοσιακές φαρμακευτικές συνθέσεις, τα νανοϊλικά μπορούν να «φορτωθούν» αποτελεσματικά με, προστατεύουν τη σταθερότητα των φαρμάκων με βάση τις πρωτεΐνες, διατηρούν ελεγχόμενη απελευθέρωση με παρατεταμένο χρόνο κυκλοφορίας, και είναι επίσης σχεδιασμένα ώστε να είναι εξαιρετικά βιοσυμβατά. Στον τομέα της χρόνιας ανακούφισης του πόνου, τα νανοϊλικά έχουν αναπτυχθεί ρητά για τη στοχευμένη χορήγηση και απελευθέρωση φαρμάκων για τον πόνο. Εμπνευσμένη από το πρώτο νανοφαρμάκο το Doxil, η νανοτεχνολογία έχει πολλές βιοιατρικές εφαρμογές, αλλά με περιορισμένη εστίαση στη χρόνια ανακούφιση του πόνου έως σήμερα.

Τα νανοϊλικά μπορούν να χαρακτηριστούν ως οργανικά, ανόργανα και μεταλλικά-οργανικά νανοϊλικά με βάση τα συστατικά τους. Και οι τρεις κατηγορίες νανοϊλικών έχουν χρησιμοποιηθεί ως συστήματα παροχής ελεγχόμενης απελευθέρωσης για την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών και την προώθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας για τη φαρμακευτική αγωγή για τον πόνο. Τα νανοϊλικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να εγκλωβίσουν ελεύθερα μόρια και φάρμακα με βάση πρωτεΐνες για να αυξήσουν το χρόνο κυκλοφορίας του αίματος με παρατεταμένη, ελεγχόμενη απελευθέρωση, με αποτέλεσμα την ανακούφιση από τον πόνο μακράς διάρκειας με ελάχιστες παρενέργειες.

Κατά την εισαγωγή νανοϊλικών σε μια κλινική εφαρμογή, ένα σημαντικό προκαταρκτικό μέλημα είναι η βιοσυμβατότητα του προτεινόμενου νανοϊλικού. Κατά συνέπεια, τα νανοϊλικά που έχουν ήδη εγκριθεί από το FDA είναι γενικά τα πρώτα που εξετάζονται από τους ερευνητές. Τα νανοϊλικά που έχουν εγκριθεί από την FDA είναι κυρίως οργανικής φύσης, όπως λιποσώματα και άλλα νανοϊλικά πολυμερών με βάση τον άνθρακα. Αρκετά ανόργανα νανοϊλικά έχουν επίσης εγκριθεί, αλλά παραμένουν στη μειοψηφία.

Τα λιποσώματα είναι ιδιαίτερα ελκυστικά αφού προέρχονται από κυτταρικά λιπίδια, καθιστώντας τα εξαιρετικά βιοσυμβατά και είναι σχετικά τα πιο μελετημένα. Για παράδειγμα, τα PEGυλιωμένα λιποσώματα έχουν χρησιμοποιηθεί για να ενθυλακώσουν και να ενισχύσουν τη συσσωρευση ζολεδρονικού οξέος (ZOL), ενός αναστολέα της εξαρτώμενης από gas Erk-μεσολαβούμενης οδού, για τη θεραπεία νευροπαθητικού πόνου. Οι Caraglia et al. απέδειξε ότι αυτό το λιποσωμικό σύστημα παράδοσης πέρασε πέρα από το φράγμα εγκεφάλου αίματος (BBB), προωθώντας την ικανότητά του να απελευθερώνει ZOL για αποτελεσματική μείωση του πόνου. Ομοίως, οι Smith et al. ενθυλάκωσαν το φάρμακο υδρομορφόνη χρησιμοποιώντας τα λιποσώματα και δοκίμασαν τη νευροπαθητική του ικανότητα ανακούφισης πόνου σε αρουραίους. Όπως αναμενόταν, η χορήγηση λιποσωμάτων επέτρεψε την παρατεταμένη ανακούφιση από τον πόνο με μία μόνο ένεση.

Αν και τα λιποσώματα έχουν πολλά πλεονεκτήματα και επωφελούνται από καθιερωμένες διαδικασίες σύνθεσης, η επόμενη γενιά νανοϋλικών επικεντρώνεται σε πληθώρα συντονισμένων χαρακτηριστικών όπως το μέγεθος, οι επιφανειακές ιδιότητες, η απόκριση, ο ελεγχόμενος χρόνος κυκλοφορίας, η υψηλή απόδοση φόρτωσης και η ικανότητα στόχευσης συγκεκριμένων ιστών. Συγκρίνοντας τροποποιημένα με PEG νανοϋλικά λιπιδίων με τα τροποποιημένα με χιτοζάνη νανοϋλικά λιπιδίων και τα νανοϋλικά PLGA για την ικανότητά τους να παρέχουν κανναβινοειδή μέσω της από του στόματος χορήγησης, βρέθηκε ότι τα τρία βιοσυμβατά νανοϋλικά διέφεραν στην απόδοσή τους, παρέχοντας κριτήρια σχεδιασμού για την ανάπτυξη νανοϋλικών για την παράδοση φαρμάκων ανακούφισης από τον πόνο. Επίσης η υπερπαραγωγή ριζών οξειδίου (ROS) σε σημεία φλεγμονής μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια πόνο. Κατά συνέπεια, τα νανοϋλικά που καταναλώνουν ROS είναι μια πολλά υποσχόμενη οδός για την ανακούφιση από τον πόνο. Εκτός από την παράδοση φαρμάκων και μικρών μορίων, η βιοϊατρική και η νανοτεχνολογία έχουν επίσης επικεντρωθεί στην παράδοση βιομορίων όπως το ριβονουκλεϊκό οξύ (RNA). Με βάση την ικανότητα του p38 μικρού παρεμβαλλόμενου RNA (p38 siRNA) να ανακουφίσει τον νευροπαθητικό πόνο, οι Shin et al. χρησιμοποίησαν PLGA νανοϋλικά για να ενθυλακώσουν το p38 siRNA ενισχύοντας τη σταθερότητα και την αργή απελευθέρωση για ανακούφιση από τον πόνο.

Σε σύγκριση με τα οργανικά, αντίστοιχα, τα ανόργανα νανοϋλικά είναι γενικά πιο σταθερά, εξασφαλίζοντας παρατεταμένη κυκλοφορία και μπορούν να σχεδιαστούν ώστε να έχουν περισσότερες φυσικοχημικές ιδιότητες, όπως ελεγχόμενη απελευθέρωση φαρμάκου μέσω διέγερσης από εξωτερική πηγή. Οι Song et al. ανέπτυξαν ένα νανο-σύστημα με βάση το οξειδίο του γραφενίου (GO) για την ανακούφιση από τον νευροπαθητικό πόνο. Συγκεκριμένα, αυτά τα νανοϋλικά GO παρείχαν μια μεγάλη επιφάνεια για τη φόρτωση λιδοκαΐνης και θαλιδομίδης, ενισχύοντας την ικανότητα αυτών των φαρμάκων να ανακουφίσουν τον νευροπαθητικό πόνο. Επίσης, οι Wu et al. απέδειξαν ότι τα εξαιρετικά μικρά μαγνητικά σωματίδια οξειδίου του σιδήρου παρουσίασαν αναλγητικά αποτελέσματα εξαρτώμενα από τη δόση για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου. Χρησιμοποιώντας το νανοϋλικό υδροξυαπατίτη, το οποίο είναι βιοσυμβατό και έχει εγκριθεί για χρήση σε ασθένειες που σχετίζονται με τα οστά, οι Gu et al. ενθυλάκωσαν αποτελεσματικά το NR2B-siRNA σε ποντίκια μέσω ενδορραχιαίας ένεσης. Αυτά τα νανοσωματίδια παρουσίασαν στατιστικά επίπεδα μετριασμού του πόνου που παρακινούν τη μελλοντική ανάπτυξη υλικών για την παράδοση siRNA.



Παρά τα πλεονεκτήματα της χρήσης νανοϋλικών για την ενθυλάκωση φαρμάκων για την ανακούφιση του χρόνιου πόνου, η περιορισμένη αποτελεσματικότητα της θεραπείας τους επέστρεψε την προσοχή στην κρίσιμη ανάγκη ανάπτυξης πιο ελπιδοφόρων λύσεων. Δεδομένου ότι οι αιτίες του χρόνιου πόνου είναι ποικίλες, οι απαιτήσεις για τον τύπο του φαρμάκου και τη δοσολογία διαφέρουν ανάλογα με την παρέμβαση στη θεραπεία. Η ενίσχυση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στον τόπο δράσης είναι ένας τρόπος να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας και να ελαχιστοποιηθούν οι επιδράσεις του στόχου. Η τροποποίηση νανοϋλικών χρησιμοποιώντας ουσίες στόχευσης όπως πεπτιδία και αντισώματα μπορεί να βοηθήσει στην επίτευξη αυτής της συγκεκριμένης τοποθεσίας στόχευσης.

Επιπλέον, η οδός χορήγησης αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για τη χρήση αυτών των στοχευμένων υλικών στα αντίστοιχα μοντέλα χρόνιου πόνου. Για παράδειγμα, οι εκτεθειμένες θέσεις χρόνιου πόνου στο δέρμα μπορούν να αντιμετωπιστούν τοπικά χρησιμοποιώντας επίχρισμα ή σπρέι, ενώ η ένεση μέσω του γαγγλίου της ραχιαίας ρίζας είναι πιο κατάλληλη για χρόνιο πόνο στο νωτιαίο νεύρο. Ο εσωτερικός τραυματισμός ή ασθένεια μπορεί να ωφεληθεί από στοματικές, ενδορινικές, ενδομυϊκές ή ενδοφλέβιες ενέσεις, ανάλογα με την πηγή και τη θέση του πόνου. Στην επόμενη ενότητα, θα επισημάσουμε την έρευνα που εστιάζεται σε στοχευμένες στρατηγικές για την προώθηση αποτελεσματικής θεραπείας χρόνιου πόνου. Η επιφανειακή τροποποίηση των νανοϋλικών είναι ένας απλός αλλά αποτελεσματικός τρόπος για την ενίσχυση της συγκεκριμένης θέσης απορρόφησης των παραδοθέντων φαρμάκων. Για παράδειγμα, οι Hoekman et al. συνέθεσαν λιποσώματα ενθυλακωμένα σε οπιοειδή φαιντανύλη με μοτίβα στόχευσης ιντεγκρίνης, αποκαλύπτοντας αυξημένη σταθερότητα, βελτιωμένη αναλγητική ικανότητα και μειωμένη έκθεση στο φάρμακο στο πλάσμα μετά τη χορήγηση αεροζόλ. Οι Lalani et al. τροποποίησαν τα νανοϋλικά PLGA με λακτοφερίνη και τρανσφερίνη ως προσδέματα, διασφαλίζοντας τη στόχευση του εγκεφάλου για καλύτερη ανακούφιση από τον πόνο.

Επίσης είναι σημαντικό να αναφερθούν οι προσπάθειες ανάπτυξης νανοεμφυτευμάτων ελεγχόμενης απελευθέρωσης, με βάση τεχνολογίες πυριτίου νανο-καναλιών). Έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι νανοκατασκευής για να παράγουν τσιπ με βάση το πυρίτιο, παρουσιάζοντας εκατοντάδες χιλιάδες εξαιρετικά οργανωμένα και μονοδιασπαρμένα κανάλια νανοκλίμακας. Προσαρμόζοντας το μέγεθος του καναλιού και τις ιδιότητες της επιφάνειας στα μόρια που ενδιαφέρουν, μπορούν να επιτύχουν προφίλ σταθερής απελευθέρωσης φαρμάκων, κατάλληλα για κλινική χρήση, για περίοδο αρκετών μηνών, ακόμη και για βιοτεχνολογικά φάρμακα όπως νανοσωματίδια διανομής φαρμάκων. Επιπλέον, με την εφαρμογή ενός μικρού ηλεκτρικού δυναμικού κατά μήκος του νανοδιαύλου δίνετε η δυνατότητα ελέγχου των ρυθμών απελευθέρωσης. Αυτή η τεχνολογία προσφέρει την ευκαιρία να αναπτυχθούν έξυπνα προ-προγραμματισμένα, εξ αποστάσεως ενεργοποιημένα και αυτορυθμιζόμενα εμφυτεύματα παράδοσης φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων και αναλγητικών.

Συμπερασματικά, η επείγουσα ζήτηση για χρόνια ανακούφιση από τον πόνο υπογράμμισε την ανάγκη για εξελίξεις στη νανοτεχνολογία και τη φαρμακευτική επιστήμη, προσελκύοντας την προσοχή επιστημόνων στην επιστήμη υλικών, τα βιοϋλικά και τη χημεία. Μετά από δεκαετίες προόδου, η χρήση της νανοτεχνολογίας για την ανακούφιση του χρόνιου πόνου έχει θεωρηθεί πολλά υποσχόμενη, προκαλώντας πολλές κλινικές δοκιμές. Ωστόσο, η ανάπτυξη αυτών των έξυπνων νανοϋλικών είναι ακόμη στα σπάργα, με πολλές ανεξερεύνητες ευκαιρίες.



Βιβλιογραφία

1. Caraglia, M., Luongo, L., Salzano, G., Zappavigna, S., Marra, M., Guida, F., et al. (2013). Stealth liposomes encapsulating zoledronic acid: a new opportunity to treat neuropathic pain. *Mol. Pharm.* 10, 1111–1118
2. Smith, L. J., Valenzuela, J. R., Krugner-Higby, L. A., Brown, C., and Heath, T. D. (2006). A single dose of liposome-encapsulated hydromorphone provides extended analgesia in a rat model of neuropathic pain. *Compar. Med.* 56, 487–492.
3. Gwak, Y. S., Hassler, S. E., and Hulsebosch, C. E. (2013). Reactive oxygen species contribute to neuropathic pain and locomotor dysfunction via activation of CamKII in remote segments following spinal cord contusion injury in rats. *PAIN®* 154, 1699–1708
4. Shin, J., Yin, Y., Park, H., Park, S., Triantafyllu, U. L., Kim, Y., et al. (2018). p38 siRNA-encapsulated PLGA nanoparticles alleviate neuropathic pain behavior in rats by inhibiting microglia activation. *Nanomedicine* 13, 1607–1621.
5. Wu, P.-C., Hsiao, H.-T., Lin, Y.-C., Shieh, D.-B., and Liu, Y.-C. (2017). The analgesia efficiency of ultrasmall magnetic iron oxide nanoparticles in mice chronic inflammatory pain model. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 13, 1975–1981.
6. Gu, Y. H., Yan, X. B., Huang, D., Han, R., and Wu, L. X. (2012). NR2B-siRNA Mediated by Hydroxyapatite Nanoparticles Relieves for Malin-Induced Pain of Mice. *Pfaffikon: Advanced Materials Research, Trans Tech Publications.*
7. Hoekman, J. D., Srivastava, P., and Ho, R. J. (2014). Aerosol-stable peptide-coated liposome nanoparticles: A proof-of-concept study with opioid fentanyl in enhancing analgesic effects and reducing plasma drug exposure. *J. Pharm. Sci.* 103, 2231–2239.
8. Lalani, J., Patil, S., Kolate, A., Lalani, R., and Misra, A. (2015). Protein-functionalized PLGA nanoparticles of lamotrigine for neuropathic pain management. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 16, 413–427.
9. A. Grattoni, S. Parazynski, F. Hussain NanoGlands: NanoFluidic implants for personalized medicine *ASME Mech Eng.* 133 (2) (2011), pp. 23-26
10. Fine DGA, Zabre E, Hussein F, Ferrari M, Liu X. A low-voltage electrokinetic nanochannel drug delivery system. *Lab Chip.* 2011

ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΟ ΠΟΝΟ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ COVID-19. ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΑΓΚΟΣΜΙΩΣ

Νύκταρη Βασιλεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αντιμετώπιση των άμεσων απαιτήσεων που προκαλούνται από τη τρέχουσα πανδημία από τον ιό COVID-19 έχει δοκιμάσει πολλά συστήματα υγείας σε όλο τον κόσμο και τα έχει φέρει στα όριά τους. Με την εξέλιξη της πανδημίας προκύπτουν όλο και νέες προκλήσεις που πρέπει να αντιμετωπιστούν. Από το Δεκέμβριο του 2019, οπότε και εμφανίστηκε η έκρηξη της επιδημίας παγκοσμίως, έχουν καταγραφεί πάνω από 7.5 εκατομμύρια περιστατικά λοιμώξεων με σοβαρό σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας από SARS-CoV-2.¹

Παραταύτα, η ταχύτητα μετάδοσης φαίνεται ότι επιβραδύνεται, οι καμπύλες επιπεδώνονται σε πολλές χώρες και η προσοχή στρέφεται στο τρόπο με τον οποίο η διεθνής κοινότητα υγείας θα ανταπεξέλθει στις τρέχουσες ανάγκες αυτών που έχουν πληγεί σημαντικά από τις επιπτώσεις της πανδημίας. Πρόσφατα στοιχεία από το Ηνωμένο Βασίλειο (που περιλαμβάνουν και Φεβρουάριο-Απρίλιο του 2020) υποδεικνύουν ότι 17% των περιπτώσεων που εισάγονται στο νοσοκομείο απαιτούν υποστήριξη σε περιβάλλον ΜΑΦ ή ΜΕΘ και από αυτούς περισσότεροι από 50% χρειάζονται μηχανικό αερισμό.² Περίπου 20% αυτών που έχουν ανάγκη από μηχανικό αερισμό θα λάβουν εξιτήριο ενώ ένα 27% θα λάβουν συνεχιζόμενη φροντίδα.

Η επιβίωση στις ΜΕΘ σε άλλες χώρες, συμπεριλαμβανομένων της Ιταλίας, των ΗΠΑ και της Κίνας, έχει αναφερθεί 16-37% αν και σε αρκετές περιπτώσεις περιλαμβάνονται και οι ασθενείς που λαμβάνουν συνεχιζόμενη φροντίδα στη ΜΕΘ.³⁻⁵

Δεδομένου του αριθμού των λοιμώξεων παγκόσμιο επίπεδο, αυτό υποδηλώνει μια ομάδα κρίσιμα πάσχοντων επιζώντων άνευ προηγουμένου μεγέθους. Οι ανάγκες θεραπειών των επιζώντων από COVID-19 δεν έχουν ακόμη εκτιμηθεί πλήρως. Αν και αρχικά αντιμετωπίστηκε ως μια αναπνευστική ασθένεια, είναι πλέον σαφές ότι είναι μια πολυσυστηματική νόσος. Μπορεί να εμφανιστεί πολυοργανική ανεπάρκεια, με αναφορές καρδιακών, νεφρικών, αιματολογικών και νευρολογικών επιπτώσεων στην οξεία φάση.

Είναι πιθανό αυτοί οι επιζώντες να έχουν σημαντική δυσλειτουργία σε αρκετά συστήματα, που απαιτούν συνεχιζόμενη υποστήριξη. Υπάρχει μια «έκκληση για δράση» εντός της κοινότητας επαγγελματιών αποκατάστασης για να υπάρξει έγκαιρη δράση για διασφάλιση πόρων, /ώστε να παρέχονται σε πρώιμη φάση, διεπιστημονικές παρεμβάσεις για την προώθηση της σωματικής και ψυχολογικής αποκατάστασης.⁶

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΕ ΕΠΙΖΩΝΤΕΣ ΑΠΟ COVID-19

Το σύνδρομο μετά από παραμονή σε ΜΕΘ (post intensive care syndrome, PICS)⁷ περιλαμβάνει τη φυσική, νοτική, ψυχολογική δυσλειτουργία που εμφανίζεται μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ και έχει σημαντική επίδραση στην ποιότητα της ζωής των ασθενών. Ο χρόνιος πόνος είναι συχνά μέρος αυτού του συνδρόμου, αλλά δεν έχει γίνει κατανοητό με ποιον τρόπο αυτή η πρόσθετη νοσηρότητα επηρεάζει τους επιζώντες. Εκτιμάται ότι ο επιπολασμός του χρόνιου πόνου μετά την έξοδο από τη

ΜΕΘ ποικίλει από 14-77% ανάλογα με τη χρονική στιγμή, τη μέθοδο μέτρησης και τον πληθυσμό.⁸ Ο πόνος είναι σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την επιστροφή στην εργασία και την ποιότητα ζωής μέχρι και 5 έτη μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ.⁹ Είναι πιθανό ότι όσοι ασθενείς επιζούν από κρίσιμη νόσο με COVID-19 να είναι σε ιδιαίτερο κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιου πόνου. Υπάρχουν αρκετοί λόγοι για αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο (εικόνα-1).



Εικόνα-1. Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιου πόνου σε επιζώντες από Covid-19 (στοιχεία από αναφορά1: Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. British Journal of Anaesthesia,2020; 125 (4): 436e449. doi: 10.1016/j.bja.2020.05.021)

Καθώς ένας σημαντικός παράγοντας για την εμφάνιση χρόνιου πόνου είναι η παραμονή οξέος πόνου, θα πρέπει να δούμε τον τρόπο αντιμετώπισης του οξέος πόνου στη ΜΕΘ. Οι ασθενείς που βιώνουν εντονότερο πόνο και δυσφορία κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ φαίνεται να είναι σε υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιου πόνου μετά την έξοδό τους.¹⁰ Δυστυχώς, ακόμη και σε ήμερες περιόδους στη ΜΕΘ, ο πόνος είναι ένα παραμελημένο σύμπτωμα που λαμβάνει χαμηλή προτεραιότητα και φτωχή εκτίμηση και αντιμετώπιση, παρά τον αυξημένο αριθμό προσωπικού και το περιβάλλον υψηλής φροντίδας υγείας.¹¹

Έχουν δημοσιευτεί κατευθυντήριες οδηγίες για τη βελτίωση της εκτίμησης και αντιμετώπισης του πόνου στη ΜΕΘ σε Ευρώπη και Αμερική και αρκετά κέντρα έχουν υιοθετήσει ABCDEF δεσμίδες φροντίδας. Αυτές στοχεύουν σε βελτίωση των μακροπρόθεσμων εκβάσεων μέσω πολύ-επιστημονικών παρεμβάσεων για αντιμετώπιση συμπτωμάτων, κινητικότητας και επικοινωνίας.^{12,13} Παραταύτα, αυτές οι παρεμβάσεις, που συχνά περιλαμβάνουν και μη φαρμακευτικές στρατηγικές, μπορεί να μην είναι εφικτές στις συνθήκες της πανδημίας. Επιπρόσθετα, κατά την πανδημία όλο το προσωπικό της ΜΕΘ πείστηκε πέρα από τις δυνατότητές του, με ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν λόγω αναγκαιότητας από ταχύρρυθμα εκπαιδευμένο προσωπικό σε μονάδες με μικρό αριθμό επαγγελματιών υγείας.¹⁴ Υπάρχει, επομένως, η πιθανότητα να έχουν αγνοηθεί συμπτώματα που είχαν χαμηλή προτεραιότητα.

Ο κρίσιμα πάσχων ασθενής έχει σημαντικό φορτίο πόνου κατά τις καθημερινές παρεμβάσεις στη ΜΕΘ, όπως είναι η αναρρόφηση μέσα από τον ενδοτραχειακό σωλήνα, η αλλαγή θέσης, η

τοποθέτηση, και η εισαγωγή γραμμών.¹⁵ Λόγω της σοβαρότητας της νόσου από COVID-19 είναι πιθανό οι περισσότεροι επιζήσαντες να έχουν υποβληθεί σε πολλές επώδυνες παρεμβάσεις, να έχουν υποστεί παρατεταμένη ακινητοποίηση, καταστολή και μηχανικό αερισμό, που τους θέτει σε αυξημένο κίνδυνο για επίκτητη αδυναμία σχετιζόμενη με ΜΕΘ.⁵

Συχνά υπάρχει συνδυασμός μυοπάθειας κρίσιμα πάσχοντος ασθενούς, πολυνευροπάθειας κρίσιμης νόσου και μυϊκής ατροφίας, με γνωστούς παράγοντες κινδύνου τη χρήση νευρομυϊκών αποκλειστών και κορτικοστεροειδών, την παρουσία σήψης και πολυοργανικής ανεπάρκειας και τον παρατεταμένο μηχανικό αερισμό.¹⁶ Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός πλέον τονίζεται σε αρκετές κατευθυντήριες οδηγίες ως μια στρατηγική που βελτιώνει τον αερισμό σε ασθενείς με ARDS που σχετίζεται με COVID-19.^{17,18} Αν και δεν υπάρχει συμφωνία κάποιες συστάσεις περιλαμβάνουν και τη χρήση κορτικοειδών σε ειδικές ομάδες πληθυσμού.¹⁹ Η επίπτωση της μυϊκής αδυναμίας στον γενικό πληθυσμό με ARDS εκτιμάται σε 25-96% και αν και αναφέρεται μετά την επιδημία από MERS, δεν έχει καθοριστεί ακόμη στους κρίσιμα πάσχοντες από COVID 19.^{20,21} Αν και η αιτία της μυϊκής αδυναμίας συχνά βρίσκεται στο κινητικό κομμάτι, υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν την παρουσία διαταραχής της αισθητικότητας και πόνου που σχετίζεται με αυτή. Η αδυναμία μπορεί να οδηγήσει σε γρήγορη απορρύθμιση, πόνο που σχετίζεται με τις αρθρώσεις και τις μυϊκές συσπάσεις. Ο πόνος στον ώμο έχει τονιστεί ως σημαντικό πρόβλημα στον πληθυσμό μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ αν και ο μηχανισμός δεν είναι ξεκάθαρος.²²

Ένας πυλώνας της υποστήριξης του αναπνευστικού συστήματος κατά την επιδημία από COVID-19 είναι η επαναλαμβανόμενη τοποθέτηση του ασθενούς σε πρηνή θέση για να βελτιωθεί ο αερισμός.¹⁷⁻¹⁹ Επιπλοκές που σχετίζονται με τη θέση αυτή είναι οι κακώσεις του βραχιονίου πλέγματος, οι υπ-εξαρθρώσεις και οι κακώσεις μαλακών ιστών. Αυτές έχουν τη δυνατότητα να επιφέρουν εμμένοντα νευροπαθητικό και μυοσκελετικό πόνο.²³ Νευροπαθητικά συμπτώματα, όπως αιμωδίες, παραισθησίες και πόνος είναι καλά αποδεδειγμένα μετά από κρίσιμη νόσο, με ανωμαλίες στις μελέτες αγωγιμότητας των νεύρων μέχρι και 5 έτη μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ.²⁴ Ακόμη και όταν δεν υπάρχουν ηλεκτροφυσιολογικές ανωμαλίες, η διαταραχή των μικρών νευρικών ινών που σχετίζεται με νευροπαθητικά συμπτώματα μπορεί να εμμένει για αρκετούς μήνες.²⁵

Επιπρόσθετα, υπάρχουν αναφορές για νευρολογικές εκδηλώσεις της λοίμωξης από COVID-19, τόσο από το περιφερικό όσο και από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Συμπτώματα όπως σύγχυση, κεφαλαλγία, και ζάλη, ανοσμία, αγευσία και νευροπαθητικός πόνος περιγράφονται σε αναδρομικές μελέτες και αναφορές περιστατικών.²⁶ Αυτό έχει οδηγήσει στην υπόθεση δυνητικού νευροτροπισμού, με τόσο το μυϊκό όσο και το νευρικό ιστό να εκφράζουν υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2, το λειτουργικό υποδοχέα για τον SARS-CoV-2.²⁷ Ο ιός SARS-CoV επίσης σχετίζεται με νευρική βλάβη, συμπεριλαμβάνοντας πολυνευροπάθεια με αξονοπάθεια και έχει ανιχνευθεί τόσο σε ΕΝΥ όσο και στον εγκεφαλικό ιστό.^{28,29}

Ο ιός φαίνεται να έχει την ικανότητα να επάγει επώδυνη παραλοιμώδη νευρολογική νόσο, όπως φαίνεται από αναφορές για σύνδρομο Guillaine. Barre και πολυνευρίτιδα.^{31,32} Θρομβωτικές, υποτασικές και υποξαιμικές επιπτώσεις της λοίμωξης μπορεί να συνεισφέρουν στην εμφάνιση μακροχρόνιων δυνητικά επώδυνων επιπτώσεων, όπως είναι το εγκεφαλικό επεισόδιο. Η νεφρική δυσλειτουργία είναι συχνή και μπορεί να σχετίζεται με περιφερική νευροπάθεια, ειδικά αν η νεφρική δυσλειτουργία εμμένει μετά την οξεία βλάβη. Μια άλλη σημαντική παράμετρος που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι ο νευροπαθητικός πόνος ως ανεπιθύμητη ενέργεια των θεραπευτικών παραγόντων, όπως είναι η λοπιναβίρη/ριτοναβίρη και η υδροξυκλωροκίνη. Είναι πλέον ξεκάθαρο



ότι ο ίός από μόνος του σχετίζεται με επώδυνα συμπτώματα, όπως η μυαλγία, αρθραλγία, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία και θωρακικό άλγος και ακόμη και οι ασθενείς που δεν εισάγονται στη ΜΕΘ μπορεί να έχουν πόνο που να απαιτεί οπιοειδή.³³

Είναι πολύ σημαντικό να αναγνωρίσουμε και την ψυχολογική επίδραση του COVID-19, με τους μοναδικούς κοινωνικούς περιορισμούς που δημιουργούν επιπρόσθετο φορτίο. Έχουν αναφερθεί σοβαρές ψυχολογικές επιπτώσεις σε επιζήσαντες και μέχρι το 30% των επιζώντων από ARDS αναπτύσσουν μετατραυματικό στρες.³⁴ Στον COVID 19 αυτό ενισχύεται από τα μέτρα ατομικής προστασίας που δημιουργούν ένα απόκοσμο περιβάλλον, τη διάλυση των κοινωνικών δικτύων και το φόβο της θνητότητας. Όλα αυτά ενισχύουν την πιθανότητα για ανάπτυξη μετατραυματικού στρες μ άγχους και κατάθλιψης.³⁵ Ο πόνος θεωρείται ότι έχει αμφίδρομη σχέση με τέτοιους ψυχολογικούς παράγοντες: στην οξεία φάση μπορεί να είναι ένας παράγοντας κινδύνου που συνεισφέρει στην ανάπτυξη πνευματικής συνοσπρότητας με τον χρόνιο πόνο να είναι μια καλά αναγνωρισμένη συνοσπρότητα.

Αναφορές από τη Wuhan και την Ιταλία, όπου λειτουργούν αρκετά ιδρύματα αποκατάστασης για επιζώντες από COVID-19, δείχνουν ένα σημαντικό φορτίο συμπτωμάτων σε επιζώντες από COVID-19 συμπεριλαμβανομένων του άγχους, διαταραχών ύπνου, κόπωσης, περιορισμένης ανοχής σε άσκηση, και δυσλειτουργίας μνήμης και εκτελεστικής λειτουργίας.³⁸ Τέτοια συμπτώματα είναι πιθανό να επιδεινωθούν ή να ακόμη και αποδοθούν στον πόνο, αν και αυτό δεν έχει ακόμη διερευνηθεί. Αυτό που παραμένει ασαφές είναι το επίπεδο αποκατάστασης που θα απαιτηθεί στις διάφορες χώρες κατά το πρώιμο στάδιο της ανάκαμψης. Η έγκαιρη παρέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της κατάλληλης διαχείρισης του πόνου, και η ψυχολογική υποστήριξη και φυσικοθεραπεία έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν τον κίνδυνο μακροχρόνιου πόνου και άλλων παραμέτρων του συνδρόμου PICS.³⁹ Ωστόσο, επί του παρόντος οι πόροι επικεντρώνονται στις υπηρεσίες πρώτης γραμμής, κάτι που μπορεί να αφήσει περιορισμένη υποστήριξη για μια τέτοια άνευ προηγουμένου ομάδα ασθενών.

Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία πάνω στα οφέλη από τις στρατηγικές αποκατάστασης μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ, γενικά πάνω στην αντοχή στην άσκηση και την ποιότητα ζωής σε σχέση με την περίοδο πριν την πανδημία.^{40,41} Ποιοτική εκτίμηση υποδεικνύει αυξημένη ικανοποίηση των ασθενών και μειωμένο άγχος.⁴² Αν και ο πόνος είναι στοιχείο της ποιότητας ζωής δεν έχει εκτιμηθεί επίσημα σε μελέτες αποκατάστασης μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ. Για αυτή την ομάδα ασθενών μελετώνται η εφαρμογή της τηλειατρικής και η προαγωγή της αυτό-διαχείρισης και μπορεί να αποτελέσουν τη βάση μιας νέας στρατηγικής παροχής φροντίδας υγείας. Παραταύτα, σε κάποιες ευάλωτες ομάδες (ηλικιωμένοι, ασθενείς με νοτική δυσλειτουργία, ασθενείς με στερητικό σύνδρομο) μια τέτοια στρατηγική μπορεί να έχει προβλήματα.

Υπάρχουν διάφορα μοντέλα κλινικών παρακολούθησης ασθενών μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ αλλά δεν εφαρμόζονται σε παγκόσμια βάση.⁴³ Είναι πιθανό να μην έχουν προσαρμοστεί στον όγκο ασθενών που θα χρειαστούν τις υπηρεσίες τους στο άμεσο μέλλον. Η αναπροσαρμογή αυτών των υπηρεσιών αποτελεί μια ευκαιρία για την επίτευξη καλύτερων συνδέσεων μεταξύ των προγραμμάτων πόνου και επιζώντων ΜΕΘ και βελτίωσης της επικοινωνίας με άλλες ειδικότητες όπως οι νεφρολόγοι, οι πνευμονολόγοι, οι ψυχίατροι ώστε να υπάρχει συνεργασία για την αντιμετώπιση της πολύ-νοσπρότητας. Οι υπηρεσίες πόνου παραδοσιακά είναι πολύ-επιστημονικές, ενσωματώνοντας ειδικούς φυσικοθεραπευτές, ψυχολόγους, με στόχο τη βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής και μπορούν να προσφέρουν στις υπερφορτωμένες υπηρεσίες ΜΕΘ.



ΈΞΑΡΣΗ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ COVID -19

Μερικοί ασθενείς με χρόνιο πόνο θα βιώσουν επιδείνωση των συμπτωμάτων τόσο λόγω θεμάτων που άπτονται των υπηρεσιών υγείας όσο και προσωπικών θεμάτων. Η τακτική φροντίδα μπορεί να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της καραντίνας και των μηνών που ακολουθούν.⁴⁴ Οι κλινικές πόνου μπορεί να είναι κλειστές ή λιγότερο προσβάσιμες καθώς οι επαγγελματίες υγείας απορροφώνται από δραστηριότητες που σχετίζονται με τον COVID-19 και οι χρόνοι αναμονής μπορεί να είναι μεγάλοι, ειδικά για ιατρικές καταστάσεις όπως ο χρόνιος πόνος, που μπορεί να εκτιμώνται ως μη επείγουσες. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν δυσκολίες μετακίνησης ή να μη θέλουν να ταξιδέψουν λόγω φόβου έκθεσης σε δημόσιους ή νοσοκομειακούς χώρους. Μπορεί να υπάρχει καθυστέρηση στην πρόσβαση στη φαρμακευτική αγωγή λόγω μείωσης της συνταγογράφησης καθώς και μείωση των θεραπευτικών παρεμβάσεων που εκτιμώνται ως λιγότερο σημαντικές σε σύγκριση με αυτές που απαιτούνται για την επείγουσα αντιμετώπιση άλλων ασθενών. Η μείωση της επικοινωνίας μεταξύ διαφορετικών ειδικοτήτων και ομάδων ασθενών μπορεί να έχει δυσμενείς επιδράσεις. Η γρήγορη ανάπτυξη των τηλε-υπηρεσιών αποτελεί μια νέα πρόκληση ειδικά για όσους δεν έχουν άνεση με την ψηφιακή τεχνολογία.

Η οικονομική επίδραση στη δημόσια υγεία είναι εμφανής για εργαζόμενους ασθενείς που μπορεί να έχασαν τη δουλειά τους ή την ιατρική τους ασφάλεια και πρέπει να αντιμετωπίσουν την οικονομική ανασφάλεια ή ακόμη και τη φτώχεια. Ένας άλλος παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι η μείωση της φυσικής δραστηριότητας που είναι ζωτικής σημασίας στη θεραπεία του χρόνιου πόνου, που είναι αποτέλεσμα της κοινωνικής αποστασιοποίησης και της απομόνωσης και του κλεισίματος προγραμμάτων ομαδικών δραστηριοτήτων, όπως είναι τα γυμναστήρια και οι πισίνες.⁴⁴ Ο περιορισμός της κοινωνικής στήριξης επίσης συνεισφέρει στην κακή ψυχολογική υγεία. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένη εγρήγορση των φυσικών συμπτωμάτων και να βιώνουν φόβο ότι τα συμπτώματά τους μπορεί να υποδηλώνουν λοίμωξη. Όλοι αυτοί οι στρεσογόνοι παράγοντες μπορεί να επιδεινώσουν τον πόνο ακόμα και απουσία ιογενούς λοίμωξης.

Δεδομένων αυτών των παραμέτρων η κοινή λογική θα πρότεινε ότι καταστροφικά και στρεσογόνα γεγονότα όπως ο COVID 19 θα οδηγήσουν αναμφίβολα σε έξαρση του χρόνιου πόνου. Όμως 2 μελέτες από τις ΗΠΑ πριν και μετά την τρομοκρατική επίθεση στις 9/11 δείχνουν ότι δεν πυροδοτούν ούτε επιδεινώνουν το χρόνιο πόνο όλοι οι ψυχολογικοί επιβαρυντικοί παράγοντες. Δεν άλλαξαν οι αναφορές για πόνο ή άλλα σωματικά συμπτώματα στους κατοίκους της Νέας Υόρκης. Η καθημερινή ταλαιπωρία και προσωπικοί στρεσογόνοι παράγοντες φαίνεται πιο πιθανό να προκαλούν συμπτώματα. Για αυτό το λόγο, η διάρκεια του στρες (δηλαδή εβδομάδες ή μήνες καραντίνας στην σύγχρονη πανδημία) και η αβεβαιότητα για την εργασία μπορεί να επηρεάζουν δυσμενώς την υγεία των πολιτών.

Ανασκοπήσεις που τονίζουν το ρόλο διάφορων καταστροφικών γεγονότων πάνω στην υγεία υποδεικνύουν έναν αριθμό παραγόντων που μπορεί να είναι πιο σημαντικοί από την ένταση του στρεσογόνου ερεθίσματος στην πρόβλεψη δυσμενών επιδράσεων στην υγεία. Το γυναικείο φύλο, η προσδοκία για τη χρονιότητα, η αδράνεια ή ο χρόνος εκτός εργασίας μπορούν να πυροδοτήσουν πόνο και άλλα σωματικά συμπτώματα.⁴⁴ Φυσικές καταστροφές, όπως ο σεισμός, οι πλημμύρες ή πυρκαγιές είναι λιγότερο πιθανό να οδηγήσουν σε σωματικά συμπτώματα σε σύγκριση με παρόμοια «καταστροφικά γεγονότα από τον άνθρωπο» όπως είναι η διαρροή χημικών και ο πόλεμος. Η έκθεση σε πολλούς στρεσογόνους παράγοντες ταυτόχρονα μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο για σωματικές και ψυχολογικές επιπτώσεις. Για παράδειγμα σε στρατιωτικούς οι πολλαπλές



αποστολές αυξάνουν τον κίνδυνο για μετατραυματικό στρες και άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις που με τη σειρά τους μπορεί να σχετιστούν με χρόνιο πόνο.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Kemp HI, Corner E and Colvin LA. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *British Journal of Anaesthesia*, 2020; 125 (4): 436e449. doi: 10.1016/j.bja.2020.05.021
2. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol. COVID-19 SARS-CoV-2 bioRxiv April 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>
3. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region. *Italy JAMA* 2020; 323: 1574e81
4. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region d case series. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2004500>. Epub March
5. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475e81
6. Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J. Covid-19 and post intensive care syndrome: a call for action. *J Rehabil Med* 2020; 52: jrm000044
7. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving longterm outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; 40: 502e9
8. Kemp HI, Laycock H, Costello A, Brett SJ. Chronic pain in critical care survivors: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019; 123: e372e84
9. Cuthbertson BH, Roughton S, Jenkinson D, MacLennan G, Vale L. Quality of life in the five years after intensive care: a cohort study. *Crit Care* 2010; 14: R6
10. Puntillo KA, Max A, Chaize M, Chanques G, Azoulay E. Patient recollection of ICU procedural pain and post ICU burden: the Memory Study. *Crit Care Med* 2016; 44: 1988e95
11. Kemp HI, Bantel C, Gordon F, et al. Pain Assessment in INTensive Care (PAINT): an observational study of physician-documented pain assessment in 45 intensive care units in the United Kingdom. *Anaesthesia* 2017; 72: 737e48
12. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Car Med* 2018; 46: e825e73
13. Das-Tasforce 2015, Baron R, Binder A, et al. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. *Ger Med Sci* 2015; 13: 1612e54.
14. Dunhill L. Intensive care staffing ratios dramatically diluted. *Health Serv J* Mar 2020; 23 [article], <https://www.hsj.co.uk/exclusive-intensive-care-staffing-ratiosdramatically-diluted/7027214>
15. Puntillo KA, Max A, Timsit JF, et al. Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit: the Europain® study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 39e47
16. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J-P, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002; 288: 2859e67
17. Phua J, Weng L, Ling L, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 506e17
18. Sorbello M, El-Boghdady K, Di Giacinto I, et al. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia* 2020; 75: 724e32



19. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int Care Med* 2020; 46: 854e87
20. Zorowitz RD. ICUacquired weakness: a rehabilitation perspective of diagnosis, Treatment, and functional management. *Chest* 2016; 150: 966e71
21. Kim JE, Heo JH, Kim HO, et al. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J Clin Neurol* 2017; 13: 227e33
22. Gustafson OD, Rowland MJ, Watkinson PJ, McKechnie S, Igo S. Shoulder impairment following critical illness. *Crit Care Med* 2018; 46: 1769e74 Editorials – 439
23. Goettler CE, Pryor JP, Reilly PM. Brachial plexopathy after prone positioning. *Crit Care* 2002; 6: 540e2
24. Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, et al. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med* 2003; 31: 1012e6
25. Angel M, Bril V, Shannon P, Herridge M. Neuromuscular function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Can J Neurol Sci* 2007; 34: 427e32
26. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>. Epub Apr 2020
27. Zhou L, Kitch D, Evans S, et al. Correlates of epidermal nerve fiber densities in HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology* 2007; 68: 2113e9
28. Tsai L, Hsieh S, Chang Y. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan* 2005; 14: 113e9
29. Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis virus transmission pathways. *J Pathol* 2004; 203: 622e3
30. The human cell atlas. Available at: <https://www.humancellatlas.org/covid-19/>. [Accessed 5 May 2020]
31. Zhao H, Shen D, Zhou H, et al. GuillaineBarre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020; 19: 383e4
32. Gutierrez-Ortiz C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* Apr 2020. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009619>
33. Lovell N, Maddocks M, Etkind SN, et al. Characteristics, symptom management and outcomes of 101 patients with COVID-19 referred for hospital palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.04.015>. Epub 15 Apr 2020
34. Nikayin S, Rabiee A, Hashem M, et al. Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2016; 43: 23e9
35. Wu KK, Chan SK, Ma TM. Posttraumatic stress, anxiety, and depression in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Trauma Stress* 2005; 18: 39e42
36. Battle CE, Lovett S, Hutchings H. Chronic pain in survivors of critical illness: a retrospective analysis of incidence and risk factors. *Crit Care* 2013; 17: R101
37. Baumbach P, Gotz T, Gu € nther A, Weiss T, Meissner W. Prevalence and characteristics of chronic intensive care-related pain: the role of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2016; 44: 1129e37
38. Li J. Rehabilitation management of patients with COVID19. Lessons learned from the first experiences in China. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06292-9>. Epub Apr 2020
39. Fuke R, Hifumi T, Kondo Y, et al. Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018; 8: 1e10



40. Connolly B, O'Neill B, Salisbury L, et al. Physical rehabilitation interventions for adult patients with critical illness across the continuum of recovery: an overview of systematic reviews protocol. *Syst Rev* 2015; 4: 881e90
41. McDowell K, O'Neill B, Blackwood B, et al. Effectiveness of an exercise programme on physical function in patients discharged from hospital following critical illness: a randomised controlled trial (the REVIVE trial). *Thorax* 2016; 72: 600e9
42. Walker W, Wright J, Danjoux G, Howell SJ, Martin D, Bonner S. Project Post Intensive Care eXercise (PIX): a qualitative exploration of intensive care unit survivors' perceptions of quality of life post-discharge and experience of exercise rehabilitation. *J Intensive Care Soc* 2015; 16: 37e44
43. Lasiter S, Oles S, Mundell J, London S, Khan B. Critical care follow-up clinics: a systematic review. *Clin Nurse Spec* 2016; 30: 227e37
44. Clauw JD, Häuser W, Cohen SD and Fitzcharles MA. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain*. 2020 Jun 3 : 10.1097/j.pain.0000000000001950. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001950

Οι ασθενείς με χρόνια πόνο στην εποχή της πανδημίας Covid - 19: Ποια είναι τα δεδομένα στον Ελληνικό χώρο

Σμυρνώτη Μαριλένα

Ψυχολόγος, Συστημική Οικογενειακή Ψυχοθεραπεύτρια

Μονάδα Πόνου, Β' Παν. Κλιν. Ανασθησιολογίας, ΠΓΝ «Αττικό»

«Συνειδένα» Κέντρο Θεραπείας και Εξέλιξης Ατόμου & Οικογένειας

Ο χρόνιος πόνος είναι μια νόσος με κοινωνικοοικονομική προέκταση γνωστή από τα χρόνια του Ιπποκράτη. Από εκείνη την εποχή είχε αναγνωριστεί ο ρόλος των διαφόρων κοινωνικών, περιβαλλοντικών και οικονομικών παραγόντων στην υγεία του πληθυσμού. Εκατομμύρια ανθρώπων σε ολόκληρο τον πλανήτη υποφέρουν από υποξύ και χρόνια πόνο και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη δαπάνη τεράστιων ποσών ετησίως στην υγεία και την αποκατάσταση. Το κόστος του εμμένουτος μη θεραπεύσιμου χρόνιου πόνου έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια ωρών εργασίας από τους πάσχοντες, την ελάττωση της αποδοτικότητάς τους και τη μείωση της παραγωγικότητας και των εσόδων.

Η αποτελεσματική αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου προϋποθέτει, μεταξύ άλλων (α) την διατήρηση της ψυχικής υγείας και σταθερότητας του ατόμου σε μια χρόνια διαδικασία νοσηρότητας. Αυτό προϋποθέτει την ταυτόχρονη αντιμετώπιση των συνοδών ψυχικών συμπτωμάτων άγχους, κατάθλιψης, απελπισίας και αρνητικών σκέψεων για το μέλλον (β) την εξασφάλιση ενός βέλτιστου επιπέδου κοινωνικής ζωής και φυσικής δραστηριότητας (γ) την εξασφάλιση ενός αισθήματος ασφάλειας και εμπιστοσύνης στο Σύστημα Υγείας, πράγμα το οποίο προϋποθέτει συνέχεια και συνοχή στην παροχή φροντίδας, εμπιστοσύνη στην ικανότητα και τη διαθεσιμότητα των θεραπόντων και συνεχή πρόσβαση στην πρωτοβάθμια φροντίδα.

Η πανδημία του νέου κορωνοϊού αποτελεί τη σημαντικότερη υγειονομική πρόκληση που έχει κληθεί να αντιμετωπίσει η Ελλάδα εδώ και έναν αιώνα, μία χώρα η οποία μόλις άρχισε να αναδύεται από την πρόσφατη χρηματοπιστωτική κρίση, μία από τις μεγαλύτερες που έχει υποστεί στην ιστορία της. Ο επιβεβλημένος περιορισμός κυκλοφορίας της περασμένης άνοιξης, η ανάγκη για κοινωνική απόσταση, η γενικευμένη χρήση της μάσκας στους περισσότερους ιδιωτικούς και σε αρκετούς δημόσιους χώρους, η ταχύτητα και η ρευστότητα των συνθηκών και η διαρκής επαγρύπνηση όσον αφορά στην ενδεχόμενη εφαρμογή νέων μέτρων, έχουν ως αποτέλεσμα οικογένειες ολόκληρες να αποχωρίζονται, να μειώνονται δραστικά οι πηγές εισοδήματος, ηλικιωμένοι οι οποίοι μένουν μόνοι τους να απομονώνονται από τους συγγενείς τους για λόγους προστασίας και μία γενικότερη αίσθηση αβεβαιότητας και ανασφάλειας να έχει καταλάβει το σύνολο του πληθυσμού παγκοσμίως. Η αναστολή της επιχειρηματικής δραστηριότητας έχει αφήσει μία μερίδα κόσμου δίχως εισοδήματα, ενώ η νέα οικονομική πραγματικότητα που αναμένεται μετά το πέρας της πανδημίας μοιάζει να υπόσχεται μία δεύτερη, παγκόσμια οικονομική ύφεση. Ταυτόχρονα, η λειτουργία των τακτικών εξωτερικών ιατρείων και των απογευματινών ιατρείων είναι στην παρούσα φάση αρκετά επισφαλής, συμπεριλαμβανομένων και των Ιατρείων Πόνου. Η λειτουργία τους έχει ήδη ανασταλεί μία φορά, από τις 10 Μαρτίου έως τις 4 Μαΐου 2020, αφήνοντας ένα μεγάλο μέρος των ασθενών που πάσχουν από χρόνια, καλοήγητο πόνο χωρίς ουσιαστική πρόσβαση σε υγειονομική φροντίδα.



Η ανασφάλεια και ο φόβος που καλλιεργούνται από την παρούσα πανδημία, επηρεάζουν τους ασθενείς με χρόνιο πόνο σε πολλά επίπεδα: Πρώτον, διαρρηγνύεται η συνεχιζόμενη φροντίδα που είχαν έως τώρα και διαταράσσεται η σχέση τους με το σύστημα υγείας, για άγνωστο χρονικό διάστημα. Δεύτερον, αρκετοί από τους ασθενείς με χρόνιο πόνο εντάσσονται στις ομάδες υψηλού κινδύνου. Τρίτον, οι χρηματοοικονομικές προεκτάσεις της παρούσας πανδημίας αναμένεται να επηρεάσουν τα επίπεδα, τη διάρκεια και την έκφραση του πόνου, σύμφωνα με την προϋπάρχουσα βιβλιογραφία που συνδέει τη χρονιότητα του πόνου με κοινωνικοοικονομικές συνιστώσες. Τέταρτον, το ίδιο ισχύει και για τις ψυχολογικές συνέπειες της πανδημίας και των μέτρων περιορισμού για την αντιμετώπισή της, συνθήκες οι οποίες χαρτογραφούνται τη ίδια στιγμή που γράφονται αυτές οι γραμμές.

Στην παρούσα ομιλία θα παρουσιάσουμε τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης που διεξήχθη από την Μονάδα Πόνου της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής Ανασθησιολογίας πάνω στην επίδραση της πανδημίας Covid-19 στην εμφάνιση, διάρκεια και έκφραση του χρόνιου πόνου, καθώς επίσης και στην ποιότητα ζωής και τα επίπεδα άγχους και κατάθλιψης στον πληθυσμό της Δυτικής Αττικής που πάσχει από χρόνιο καλοήγη πόνο. Στη μελέτη συμμετείχαν 101 ασθενείς με όλα τα είδη χρόνιου πόνου, καλοήθους και κακοήθους, που παρακολουθούνται χρονίως στη Μονάδα (> 3 μήνες). Η μελέτη διήρκεσε από τον Απρίλη του 2020 έως τον Ιούνιο του 2020. Μέρος αυτού του χρονικού διαστήματος η Μονάδα Πόνου ήταν εκτός λειτουργίας, και οι περισσότεροι από τους ασθενείς με τους οποίους ήρθαμε σε επαφή είχαν αναγκαστεί να αναβάλουν τα τακτικά ραντεβού τους επί αόριστο.

Ορισμένα από τα ζητήματα που τέθηκαν σε αυτή τη μελέτη και θα επιχειρήσουμε να αγγίξουμε στην παρούσα ομιλία είναι τα εξής:

- Με ποιον τρόπο επιδρά η ανάσχεση λειτουργίας των Μονάδων Πόνου και των τακτικών εξωτερικών ιατρείων στη θεραπεία των ασθενών με χρόνιο πόνο;
- Ποια είναι η επίδραση του φόβου και της ανασφάλειας για την υγεία τους, την υγεία των οικείων τους και την ευρύτερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση στον πόνο των ασθενών με χρόνιο καλοήγη πόνο;
- Επηρεάζει η ανασφάλεια για την παρούσα κατάσταση και τις μελλοντικές εξελίξεις τα επίπεδα του πόνου και την ψυχολογία;
- Παίζει ρόλο σε αυτό η προϋπάρχουσα ψυχική και σωματική ευαλωτότητα;

Η πανδημία του νέου κορωνοϊού και τα επακόλουθα περιοριστικά μέτρα προφύλαξης συνιστούν μια ριζική ανατροπή του καθιερωμένου τρόπου ζωής και ενδέχεται να έχουν από ήπιες έως σοβαρές ψυχολογικές επιπτώσεις στους πολίτες και σε ομάδες ατόμων που μπορεί να είναι περισσότερο ή λιγότερο ευάλωτες σε σωματικά και ψυχολογικά προβλήματα. Οι τεράστιες απαιτήσεις της πανδημίας σε χώρο, χρόνο και προσωπικό ρίχνουν τεράστιο βάρος στο εθνικό σύστημα υγείας, σε μία χώρα ήδη επιβαρυνόμενη από μία δεκαετία οικονομικής ύφεσης. Οι ασθενείς που υποφέρουν από χρόνιο πόνο θίγονται περισσότερο ψυχολογικά, εξαιτίας της ήδη ευαίσθητης ψυχολογίας που η νοσολογία του πόνου προκαλεί. Οι επιπτώσεις του γεγονότος αυτού θα αρχίσουν σύντομα να φαίνονται.

ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΟ ΠΟΝΟ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ COVID-19. ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΚΑΤ' ΟΙΚΟΝ: ΕΙΝΑΙ Η ΛΥΣΗ;

Τσιρογιάννη Αικατερίνη

*Δ/τρια Αναλγησιολογικού Τμήματος και Επιστημονικά Υπεύθυνη Ιατρείου Πόνου
και Κατ' Οίκον Νοσηλείας Γ.Ν. Κατερίνης*

Το χειμώνα και ιδίως την άνοιξη του 2020 ζήσαμε μια εποχή ηρωτόγνωρη, όταν όλος ο πλανήτης βρέθηκε αντιμέτωπος με έναν εχθρό, του οποίου δεν γνωρίζαμε τη συμπεριφορά, ούτε και τι θα μπορούσε να προξενήσει. Μετά την «εποχή του φόβου» όταν ο διακόπτης του πλανήτη είχε μηδενιστεί, μπήκαμε στην «εποχή της αναγκαστικής και σταδιακής προσαρμογής», όπου η ζωή οφείλει να συνεχιστεί, αλλά με νέους όρους που οφείλουμε να σεβαστούμε, προκειμένου να προστατέψουμε αυτούς που κινδυνεύουν περισσότερο από τον ιό SARS COV2.

Όμως κληρονομήσαμε τις συνέπειες όλης αυτής της κρίσης. Η περιορισμένη πρόσβαση στις υπηρεσίες αντιμετώπισης πόνου, ο περιορισμός των χειρουργικών επεμβάσεων για χρόνια πόνο, ο περιορισμός δραστηριοτήτων και άσκησης, η αύξηση του βάρους σώματος σε πολλούς, η νέα κατηγορία ασθενών που επιβίωσαν μετά νοσηλεία σε ΜΕΘ λόγω Covid 19, οδήγησαν σε επιδείνωση του χρόνιου πόνου αυτών που ήδη είχαν πρόβλημα και σε αύξηση του αριθμού των ασθενών με χρόνια πόνο. Παράλληλα μεγιστοποίησαν την ένταση των επιβαρυντικών παραγόντων όπως το άγχος και την κακή ποιότητα ύπνου και φυσικά τον φόβο και την κατάθλιψη.

Αυτός ο αυξημένος αριθμός ασθενών με χρόνια πόνο ή με επιδείνωση χρόνιου πόνου, σαφώς και έχει το δικαίωμα αναζήτησης βοήθειας για την αντιμετώπιση του προβλήματός του, αλλά ταυτόχρονα έρχεται αντιμέτωπος με το σοβαρό κίνδυνο της διασποράς της νόσου εντός των υγειονομικών μονάδων και επιβάρυνσης αυτών, τη στιγμή που πρέπει οι δομές υγείας να είναι σε ετοιμότητα διαχείρισης κρίσιμων συμβαμάτων.

Μετά το πρώτο shock υπήρξε κινητοποίηση των επιστημονικών οργάνων για την ασφαλή καθοδήγηση των επαγγελματιών υγείας. Η ASRA και η ESRA επισήμαναν ως πρώτη λύση την τηλεϊατρική, με εξαίρεση την ανάγκη επαναγόμενης αντλίων και ελέγχου τυχόν δυσλειτουργίας τους και την ανάγκη αντιμετώπισης φλεγμονών, ιδίως σε εμφυτευμένες συσκευές. Σαφέστατα η σύγχρονη απάντηση στο πρόβλημα είναι η Telehealth που αναφέρεται σε κάθε δυνατή χρήση τεχνολογίας για την εξασφάλιση της υγείας και κοινωνικής φροντίδας, συμπεριλαμβανομένων της ιατρικής περίθαλψης, εκπαίδευσης φροντιστών και ασθενών, υπηρεσιών ενημέρωσης για την υγεία και αυτοφροντίδα, μέσω τηλεπικοινωνίας και τεχνολογιών ψηφιακής επικοινωνίας. Μέρος της είναι η τηλεϊατρική, όπου επιστρατεύονται τηλεφωνικές συμβουλές, υπηρεσίες μηνυμάτων και τηλεδιασκέψεις, ανάλογα με τις δυνατότητες.

Προφανώς η κλινική αξιολόγηση εξ αποστάσεως στηρίζεται σε αναφορές ασθενών και σχετίζεται με εμπόδια στην εφαρμογή (τυχόν απρόβλεπτη βλάβη, πιθανότητα ανισότητας στην πρόσβαση και τη χρήση). Επίσης, είναι αδιαμφισβήτητο ότι τίποτε δεν ξεπερνά την προσωπική επαφή ιατρού και ασθενή, όπως και καμία εξ αποστάσεως οδηγία δεν μπορεί να αντικαταστήσει τη διενέργεια επεμβατικών πράξεων που θα βοηθήσουν τον ασθενή. Συνεπώς, όταν ο ασθενής δεν μπορεί ή



δεν πρέπει να μετακινηθεί στο νοσοκομείο, μπορεί το νοσοκομείο να μετακινηθεί σε αυτόν? Εδώ έρχεται η Κατ' Οίκου Νοσηλεία (ΚΟΝ) να εκπληρώσει το σκοπό της.

Η ΚΟΝ είναι η παροχή υπηρεσιών υγείας στο χώρο όπου ζει ο ασθενής, ο οποίος δεν δύναται ή δεν πρέπει να μετακινηθεί στη Μονάδα Υγείας. Επίσημα η ελληνική εμπειρία της ΚΟΝ ξεκινά μόλις το 1979. Το 1992 και 1997 εκδόθηκαν σχετικά ΦΕΚ. Το 2014 ξεκίνησε το Πιλοτικό Δίκτυο και το 2017 η ΚΟΝ αποτελεί βασικό έργο της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, η οποία μπορεί στην πιο εξειδικευμένη της μορφή να αποτελεί παρεχόμενη υπηρεσία και των Νοσοκομείων. Οι υπηρεσίες που παρέχονται είναι αντίστοιχες του σκοπού του επιτελούμενου έργου ενός ιδρύματος και ανάλογες με τις ειδικότητες. Αντίστοιχα στο πρόβλημα διαχείρισης του πόνου, πρέπει να υπάρχει υπεύθυνος ιατρός Ιατρείου Πόνου για να δύναται μια Μονάδα, Τμήμα ή Πρόγραμμα ΚΟΝ να παρέχει υπηρεσίες ανακούφισης πόνου και παρηγορικής φροντίδας.

Σε γενικές γραμμές, αυτά που μπορούν να γίνουν μέσω ΚΟΝ είναι λήψη ιστορικού, εκτίμηση γενικής κατάστασης, περιβάλλοντος, συνθηκών διαβίωσης και πόνου, λήψη βιολογικών δειγμάτων, χορήγηση φαρμάκων, εκτίμηση συμμόρφωσης, ηπαρινισμός κεντρικών φλεβικών καθετήρων, εντερική και παρεντερική σίτιση, τοποθέτηση ή αλλαγή καθετήρων, φροντίδα δέρματος (περιποίηση κατακλίσεων), αντιμετώπιση πόνου, φροντίδα υγιεινής. Ειδικότερα, η ΚΟΝ στην υπηρεσία του Ιατρείου Πόνου σχετίζεται με εκτίμηση και διαχείριση πόνου, ρύθμιση αγωγής, ενδοφλέβια ή παρεντερική θεραπεία, επαναγόμωση εμφυτευμένης αντλίας, έλεγχο παρενεργειών, εκτίμηση περιβάλλοντος, οδηγίες αποκατάστασης και φυσικά παρηγορική φροντίδα.

Πλεονεκτήματα είναι η αποφυγή μετακίνησης του ασθενούς, λιγότερες μετακινήσεις ασθενών μέσω ΕΚΑΒ, αποφυγή έκθεσης ασθενούς σε νοσοκομειακό περιβάλλον, οικονομία πόρων και χρόνου για τον ίδιο και την οικογένειά του, διατήρηση προσωπικής επαφής με τον ιατρό, καλύτερη κατανόηση των συνθηκών διαβίωσής του -ιδιαίτερα σημαντικό και πολλές φορές διαφωτιστικό για τις αντιδράσεις και τη συμπεριφορά του ασθενούς, ακόμη και για τις προσδοκίες και την ανταπόκριση στην αγωγή-. Ειδικότερα στην εποχή του SARS COV2 με την παραμονή του ασθενούς στο σπίτι ευνοείται ο ασθενής και οι φροντιστές του από την αποφυγή του συγχρωτισμού και της πιθανής έκθεσης σε φορείς, καθώς οι εργαζόμενοι στην υγεία έχουν τις περισσότερες πιθανότητες επαφής με φορείς ή ασθενείς. Επιπλέον, η αποφυγή έκθεσης σε ενδονοσοκομειακούς λοιμώδεις παράγοντες, βοηθά στην αποφυγή επιβάρυνσης της υγείας του, γεγονός που καθιστά τον ασθενή πιο ευάλωτο σε Covid 19. Και καθώς δεν πρέπει να λησμονείται και το θέμα της ιατρικής ευθύνης, δεν υπάρχει καθεστώς κάλυψης μέσω της τηλεϊατρικής, καθώς οι υπηρεσίες τηλεϊατρικής παρέχονται με ευθύνη του θεράποντος ιατρού.

Στα μειονεκτήματα ανήκει ο κίνδυνος μετάδοσης SARS COV2 από ασθενή σε ιατρό ή/και νοσηλευτή και αντίστροφα, η αναγκαστικά μεγάλη κατανάλωση υλικών μέσων ατομικής προστασίας (ΜΑΠ), η αδυναμία πραγματοποίησης πράξεων που απαιτούν νοσοκομειακή κάλυψη και ο αυξημένος απαιτούμενος χρόνος απασχόλησης ιατρού, ιδίως όταν αφορά σε μετακίνηση μεγάλων αποστάσεων.

Στις προϋποθέσεις λειτουργίας είναι η οργανωμένη υπηρεσία με νοσηλευτές, οδηγό, όχημα, φορητό εξοπλισμό και διαθέσιμο ιατρικό προσωπικό. Ειδικότερα στην εποχή του SARS COV2 απαιτείται επιπλέον αφθονία στη διάθεση ΜΑΠ και Πρωτόκολλο λειτουργίας της ΚΟΝ προσαρμοσμένο στις παρούσες συνθήκες.



Σύμφωνα με το Πρωτόκολλο που ισχύει στο Νοσοκομείο μας:

- Προηγείται τηλεφωνική επικοινωνία και συμπληρώνεται ειδικό ερωτηματολόγιο (με στόχο την αποφυγή έκθεσης του προσωπικού της ΚΟΝ σε ύποπτο ή επιβεβαιωμένο κρούσμα).
- Προτείνεται η αναβολή επίσκεψης σε ασθενή με εμπύρετο ή άλλο σύμπτωμα Covid 19.
- Προτείνεται η αναβολή επίσκεψης σε ασθενή επιβεβαιωμένο κρούσμα ή στενή επαφή με επιβεβαιωμένο κρούσμα.
- Εφαρμογή ΜΑΠ πριν την είσοδο στο σπίτι του ασθενή.
- Συντομεύεται ο χρόνος επίσκεψης.
- Συμμετέχουν στην επίσκεψη ΚΟΝ μόνο τα απολύτως απαραίτητα άτομα.
- Πραγματοποιούνται οι ελάχιστες δυνατές πράξεις και επαφές με το περιβάλλον του ασθενή.
- Προσεκτική αφαίρεση ΜΑΠ εξερχόμενοι από το σπίτι του ασθενή.
- Συλλογή χρησιμοποιημένου υλικού και ΜΑΠ σε κίτρινη σακούλα.
- Χρήση αντισηπτικού.
- Καθαριότητα οχήματος μεταφοράς και εξοπλισμού.

Συνεπώς ολοκληρώνοντας και απαντώντας στο αρχικό ερώτημα, μπορούμε να πούμε ότι η ΚΟΝ αποτελεί λύση στην εποχή του SARS COV2, αλλά με προσοχή και προϋποθέσεις. Όσον αφορά στον ασθενή, είναι λύση όταν δεν υπάρχει δυνατότητα διαχείρισης μέσω τηλεϊατρικής, όταν ξεκινά η αγωγή με οπιοειδή, αν υφίσταται αδυναμία μετακίνησης του ασθενούς ή ανάγκη παρεμβάσεων που δεν απαιτούν επίσκεψη στο νοσοκομείο. Αντίστοιχα το νοσοκομείο πρέπει να διαθέτει προκαθορισμένο πλαίσιο λειτουργίας, αφθονία ΜΑΠ και φυσικά διαθέσιμο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό.