

Ενδοκοιλιακή Έγχυση Μορφίνης για την Αντιμετώπιση του Χρόνιου Πόνου των Καρκινοπαθών

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΣΕΛΒΙΑΡΙΔΗΣ

Η αντιμετώπιση του πόνου είτε καλοήθους είτε κακοήθους αιτιολογίας αποτελούσε πάντοτε πρόκληση για την Νευροχειρουργική. Αναπτύχθηκαν μέθοδοι εγχειρητικές όπως η διαδερμική χορδοτομή, ή στερεοτακτικές βλάβες σε συγκεκριμένες περιοχές του θαλάμου με σκοπό την αντιμετώπιση πόνου κακοήθους αιτιολογίας που δεν υποχωρούσε με τα υπάρχοντα παυσίπονα φάρμακα.

Τα τελευταία χρόνια, μετά την ανακάλυψη των υποδοχέων των οπιοειδών στο Κ.Ν.Σ. αναπτύχθηκαν αποτελεσματικές μέθοδοι χορήγησης μορφίνης όπως η επισκληρίδια έγχυση στο Νωτιαίο Σωλήνα, η υπαραχνοειδής έγχυση και τελευταία η ενδοκοιλιακή έγχυση. Λέγοντας ενδοκοιλιακή έγχυση μορφίνης εννοούμε την έγχυση ελάχιστων δόσεων μορφίνης στο κοιλιακό σύστημα του εγκεφάλου για την αντιμετώπιση του πόνου. Η πρώτη έγχυση μορφίνης στον εγκέφαλο για την αντιμετώπιση του πόνου έγινε το 1962 από τους Tsou και Tang¹. Τη δεκαετία του 1970 προς 1980 περιγράφηκε και αποδείχθηκε η υπαροξη υποδοχέων οπιοειδών στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα^{2,3,4,5}.

Στον εγκέφαλο οι υποδοχείς βρίσκονται σε αφθονία στον θάλαμο, στην περικοιλιακή περιοχή, στον υδραγωγό, στους πυρήνες του Τριδύμου και του Πνευμονογαστρικού ενώ απαντούν σε αφθονία και στον Νωτιαίο Μυελό. Οι υποδοχείς του Νωτιαίου Μυελού είναι υπεύθυνοι για την αναλγησία από την χορήγηση μορφίνης είτε με επισκληρίδια είτε με υπαραχνοειδή έγχυση ενώ οι υποδοχείς του εγκεφάλου για την ενδοκοιλιακή έγχυση.

Μετά την έγχυση της μορφίνης γίνεται ενεργοποίηση ανασταλτικών οδών του πόνου με αποτέλεσμα την αναλγησία⁶. Με την έγχυση μικρών δόσεων μορφίνης στο κοιλιακό σύστημα του εγκεφάλου επιτυγχάνεται άριστη αναλγησία σε ασθενείς με αφόρητο πόνο. Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ) είναι ένα ιδανικό μέσο χορήγησης φαρμάκων γιατί έχει ελάχιστη σύνδεση του φαρμάκου με πρωτεΐνες καθώς και ελάχιστη ενζυματική διάσπαση του φαρμάκου συγκρινόμενο με το πλάσμα.

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΗΣ ΤΕΝΙΚΗΣ

Η έγχυση της μορφίνης στο κοιλιακό σύστημα του εγκεφάλου είναι δυνατή μέσω ενός ρεζερβουάρ Ommaya που χρησιμοποιείται στην Νευροχειρουργική από το 1963⁷. Η τεχνική για την τοποθέτηση του ρεζερβουάρ είναι απλή και γίνεται με τοπική αναισθησία.

Είναι απαραίτητη πάντοτε η αξονική τομογραφία εγκεφάλου για να γνωρίζουμε το μέγεθος και το σχήμα του κοιλιακού συστήματος του εγκεφάλου και να ανιχνεύονται τυχόν μεταστάσεις στον εγκέφαλο. Η τοποθέτηση γίνεται δεξιά μετωπιαία 3cm μπροστά από την στεφανιαία ραφή και 3cm δεξιά της μέσης γραμμής. Γίνεται πεταλοειδής τομή του δέρματος και κρανιοανάτρωση. Μικρή τομή στην σκληρά μήνιγγα και παρακέντηση του μετωπιαίου κέρατος της δεξιάς πλάγιας κοιλίας με ειδικό καθετήρα από σιλκόνη που συνδέεται με το ρεζερβουάρ και γίνεται συρραφή του δέρματος.

Η πρώτη δημοσίευση ενδοκοιλιακής χορήγησης μορφίνης σε 4 ασθενείς με πόνο έγινε από τον Leavens και συν. το 1982⁸. Ακολουθούν δημοσιεύσεις από τους Lobarto και συν το 1983⁹, Roquefeuil και συν το 1984¹⁰, Nurchi το 1984¹¹, Leyzi και συν. το 1985¹², Obbens και συν το 1987¹³, Larorthes το 1988¹⁴ και Gramod και συν το 1993².

Τα τελευταία χρόνια αναπτύσσονται νέες τεχνικές με την χρησιμοποίηση αντλιών συνεχούς χορήγησης του φαρμάκου είτε ενδοραχιαία είτε ενδοκοιλιακά^{15,16,17}. Στην Ελλάδα η ενδοκοιλιακή χορήγηση μορφίνης εφαρμόζεται στην Νευροχειρουργική Κλινική του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ. Από το 1987 μέχρι σήμερα αντιμετωπίστηκαν 72 ασθενείς με πόνο κακοήθους αιτιολογίας με πολύ καλά αποτελέσματα.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η ενδοκοιλιακή χορήγηση μορφίνης εφαρμόζεται κυρίως σε καρκινοπαθείς με ή χωρίς μεταστάσεις στα τελικά στάδια της νόσου (1-6 μήνες). Απαραίτητη προϋπόθεση ότι δεν πρέπει να έχουν μεταστάσεις στον εγκέφαλο. Κύρια ένδειξη αποτελούν ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τρα-

χήλου καθώς και ανώτερης θωρακικής μοίρας όταν αποτύχουν τα κοινά παυσίπονα ή η από του στόματος μορφίνη, δεδομένου ότι η επισκληρίδια ή η υπαραχνοειδής χορήγηση μορφίνης σ' αυτές τις περιπτώσεις δύσκολα μπορούν να ελέγξουν τον πόνο.

Απόλυτη ένδειξη αποτελούν επίσης ασθενείς που ενώ είχαν αναλγησία με επισκληρίδια ή υπαραχνοειδή έγχυση μορφίνης, σταμάτησε η χορήγηση μορφίνης λόγω προβλημάτων και επιπλοκών από τους καθετήρες. Ασθενείς σε διάχυτους πόνους από πολλαπλές μεταστάσεις ή ασθενείς με πόνους της μέσης γραμμής αντιμετωπίζονται με πολύ καλά αποτελέσματα με την ενδοκοιλιακή έγχυση μορφίνης όταν οι άλλες μέθοδοι δεν είναι πια επαρκείς.

Η μέθοδος δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς σε προθανάτια κατάσταση, ενώ δεν υπάρχει περιορισμός στην ηλικία.

ΕΓΧΥΣΗ ΜΟΡΦΙΝΗΣ

Η έγχυση μορφίνης αρχίζει την επόμενη ημέρα από την τοποθέτηση του ρεζερβουάρ. Γίνεται διάλυμα μορφίνης σε αποστειρωμένο φιαλίδιο 30cc. Το διάλυμα περιέχει υδροχλωρική μορφίνη και φυσιολογικό ορό (1 amp μορφίνης των 15mg σε 30cc φυσιολογικού ορού ώστε 1cc διαλ=0,5mg μορφίνη). Η αρχική δόση είναι συνήθως 0,1-0,25mg ενώ η συνήθης αρχική δόση που επιτυγχάνει αναλγησία είναι 0,25-0,5mg.

Γίνεται πάντοτε έγχυση μέχρι 1ml του διαλύματος. Η πρώτη έγχυση γίνεται πάντοτε από τον θεράποντα ιατρό με βελόνα 25G ενώ συγχρόνως αρχίζει η διδασκαλία των μεθόδων ασηψίας και της έγχυσης στον συγγενή του ασθενή που θα την κάνει στο σπίτι. Ο ασθενής μένει συνήθως 3-4 ημέρες στο νοσοκομείο, χρονικό διάστημα στο οποίο βρίσκεται η κατάλληλη δόση για την επίτευξη αναλγησίας και συγχρόνως εξοικειώνεται αυτός που θα κάνει την έγχυση στο σπίτι.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μετά την ενδοκοιλιακή έγχυση μορφίνης επιτυγχάνεται αναλγησία συνήθως σε διάστημα 10 έως 50 min. Η διάρκεια της αναλγησίας είναι συνήθως 12-30 ώρες. Σε πολλούς ασθενείς που έπαιρναν από πριν αντικαταθλιπτικά ή ηρεμιστικά φάρμακα ή άλλα κοινά παυσίπονα, συνεχίζεται η παράλληλη χορήγησή τους μέχρι να επιτευχθεί άριστο αποτέλεσμα από την ενδοκοιλιακή χορήγηση της μορφίνης οπότε και σταδιακά γίνεται η διακοπή τους.

Από τις μέχρι τώρα σειρές, αλλά και από την δική μας σημαντική εμπειρία επιτυγχάνεται με τη μέθοδο αυτή εξαιρετικής ποιότητας αναλγησία σε ποσοστό 80%.

Με την πάροδο του χρόνου είναι δυνατόν να χρειασθεί αύξηση της δόσης που γίνεται είτε με την αύξηση της

πυκνότητας του φαρμάκου είτε με την χορήγηση του φαρμάκου ανά 12ωρο.

Οι συνήθεις τελικές δόσεις που επιτυγχάνουν αναλγησία είναι στην πλειονότητα των ασθενών 1-2mg ημερησίως. Σε ακραίες περιπτώσεις χρειάστηκαν δόσεις μέχρι και 15mg ημερησίως που έγιναν καλά ανεκτές από έναν ασθενή μας.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η μέθοδος εκτός από τα εξαιρετικά καλά αποτελέσματα δεν έχει και σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Δεν παρατηρείται καταστολή του αναπνευστικού και ιδιαίτερες διαταραχές στο επίπεδο συνειδήσεως.

Οι κύριες επιπλοκές που απαντώνται και αντιμετωπίζονται συχνά εύκολα είναι η ναυτία και ο έμετος. Ελάχιστοι ασθενείς παρουσιάζουν κνησμό ή δυσανοχή στο φάρμακο. Μεγάλη προσοχή απαιτείται στην καθημερινή ασηψία κατά την έγχυση για να αποφευχθεί καταστροφή ή επιμόλυνση του ρεζερβουάρ ή μνηιγγίτιδα, επιπλοκές πολύ σπάνιες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη της βιβλιογραφίας αλλά και η δική μας εμπειρία από την εφαρμογή της μεθόδου σε 72 ασθενείς δείχνουν ότι η ενδοκοιλιακή χορήγηση μορφίνης είναι εύκολη και αποτελεσματική μέθοδος για την αντιμετώπιση του πόνου των καρκινοπαθών που δεν αντιμετωπίζεται με άλλες μεθόδους⁹. Η μορφίνη που ενίεται από αυτή την οδό πετυχαίνει πλήρη και μακρού χρόνου αναλγησία, ανεξάρτητα από τη εντόπιση του πόνου, και ο ασθενής αισθάνεται πιο άνετα απ' ότι ασθενείς που παίρνουν συστηματικά οπιοειδή.

Η υψηλής ποιότητας αναλγησία μπορεί να παραμείνει μέχρι τον θάνατο του ασθενούς με 1-2 δόσεις ημερησίως και με πυκνότητα του φαρμάκου 1-2mg/ml. Οι επιπλοκές και οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ελάχιστες και αντιμετωπίζονται εύκολα.

Σπάνια αναφέρεται στην βιβλιογραφία καταστολή του αναπνευστικού από ενδοκοιλιακή έγχυση μορφίνης, αντιμετωπίζεται δε εύκολα με ενδοφλέβια χορήγηση ναλοξόνης⁹. Η ναλοξόνη δεν αναστρέφει την αναλγησία σ' αυτούς τους ασθενείς γεγονός που υποστηρίζει την άποψη ότι η μορφίνη δρα μέσω των υποδοχέων των οπιοειδών⁶.

Εξαιτίας των μικρών δόσεων της μορφίνης δεν αναπτύσσεται ανοχή στο φάρμακο¹⁸. Απαιτείται σταδιακή αύξηση της δόσης μέχρι να επιτευχθούν επίπεδα, συνήθως σε μερικές ημέρες ή εβδομάδες, που είναι αρκετά για την επίτευξη αναλγησίας. Στα τελικά στάδια είναι δυνατόν μικρότερες δόσεις να επιτυγχάνουν το ίδιο καλό αποτέλεσμα.

Οι πιο δύσκολοι ασθενείς στην αντιμετώπιση του πόνου τους είναι οι ασθενείς που είναι εξαρτημένοι από οπιοειδή

που χορηγούνται συστηματικά.

Το πιο σημαντικό πρόβλημα από την χρόνια χορήγηση μορφίνης φαίνεται να είναι ο κίνδυνος μόλυνσης του ρεξερβουάρ. Από τη δική μας εμπειρία, όταν γίνεται σωστή διδασκαλία στους συγγενείς ο κίνδυνος πρακτικά μηδενίζεται.

Τα καινούργια συστήματα συνεχούς έγχυσης μορφίνης είναι βεβαίως προτιμότερα από το ρεξερβουάρ (Ommaya) αλλά το κόστος τους τα κάνει προς το παρόν απρόσιτα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.

Ασθενείς με καρκίνο κεφαλής τραχήλου και ανώτερης θωρακικής μοίρας, των οποίων ο πόνος δεν αντιμετωπίζεται με τα συνήθη από του στόματος φάρμακα ή με ενδομυϊκές ενέσεις, καθώς και ασθενείς των οποίων ο πόνος δεν αντιμετωπίζεται με άλλες μεθόδους (επισκληρίδια, υπαρχνοειδής έγχυση) πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοκοιλιακή έγχυση μορφίνης. Η μέθοδος είναι ασφαλής και αποτελεσματική και αποτελεί την ιδανική λύση για καρκινοπαθείς τελικού σταδίου των οποίων ο πόνος θα ήταν διαφορετικά αφόρητος και αθεράπευτος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tsou K., Tang C. Analgesic effect of intraventricular or intracerebral microinjection of morphine (English abst). *Acta Physiol Sinica* 1962; 25: 119-128.
2. Tess Cramond and Gordon Stuart. Intraventricular Morphine for Intractable Pain of Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 465-473.
3. Herz A., Albus K., Metys J., Schubert P., Teschenmacher H. On the central sites for the antinociceptive action of morphine and fentanyl. *Neuropharmacology* 1970;9: 539-551.
4. Goldstein A., Downey LI, Pal BK. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congeyor levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Nat Acad Sci USA* 1971; 68: 1742-1747.
5. Pert CB, Synder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179: 1011-1014.
6. Gebbart GF. Opiate and opioid peptide effects on brainstem neurons: relevance to nociception and antinociceptive mechanisms. *Pain* 1982; 12: 93-140.
7. Ommaya AK. Subcutaneous reservoir and pump for sterile access to ventricular cerebrospinal fluid. *Lancet* 1963; 2: 983-984.
8. Leavens ME, Hill CS Jr, Cech DA, Weyland JB, Weston JS. Intrathecal and intraventricular morphine for pain in cancer patients. Initial study. *J Neurosurg* 1982, 56: 241-245.
9. Lobarto RD, Madrid JL, Fatela LV, Rivas JJ, Reig E. Lamas E. Intraventricular morphine for control of pain in terminal cancer patients. *J. Neurosurg.* 1983; 59: 627-633.
10. Roquefeuil B, Benezech J, Blanchet P, Batier C, Frerebeau P, Gros C. Intraventricular administration of morphine in patients with neoplastic intractable pain. *Surg. Neurol.* 1984; 21: 155-158.
11. Nurchi G. Use of intraventricular and intrathecal morphine in intractable pain associated with cancer. *Neurosurgery* 1984; 15: 801-803.
12. Lenzi A, Galli G, Gandolfini M, Marini G. Intraventricular morphine in paraneoplastic painful syndrome of the cervico-facial region: experience in thirty eight cases. *Neurosurgery* 1985; 17: 6-11.
13. Obens EAMT, Hill Cs, Leavens ME, Ruthenbeck SS, Otis F. Intraventricular morphine administration for control of chronic cancer pain. *Pain* 1987; 28: 61-67.
14. Lazorthes Y. Intracerebroventricular administration of morphine for control of irreducible cancer Pain. *Any NY Acad Sci* 1988; 531: 123-132.
15. Harbaugh RE, Sanders RL, Reeder RF. Use of implantable pumps for central nervous system drug infusions to treat neurologic disease. *Neurosurgery* 1988; 23: 693-698.
16. Dennis GC, De Witty RL. Long-term intraventricular infusion of morphine for intractable pain in cancer of the head and neck. *Neurosurgery* 1990; 26: 404-408.
17. Lu S, Weng J, Wang R, Wang Q. Clinical application of a patient-controlled apparatus for ventricular administration of morphine in intractable pain: report of 28 cases. *Neurosurgery* 1991, 29: 73-75.
18. Yaksh TL. Spinal opiate analgesia: Characteristics and principles of action. *Pain* 1981; 11: 293-346.