

Αντιμετώπιση του Πόνου των Καρκινοπαθών με Συντηρητικές Μεθόδους

ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ ΜΠΑΘΡΕΛΛΟΥ

Ο καρκίνος προσφέρει στους πάσχοντες πολλές ιδιαίτερες όπως πόνο από την επιδείνωση της νόσου και από τις θεραπευτικές προσεγγίσεις της, συνύπαρξη οξέως με χρόνιο πόνο, συνοδοιοπορία της σωματικής (συνοδά φαινόμενα) και ψυχολογικής (συναισθηματική επιβάρυνση) καταπόνησης. Ο ευεργετικός προειδοποιητικός χαρακτήρας του πόνου στον καρκίνο γίνεται φθόβος.

Πόνος στον καρκινοπαθή μπορεί να συνυπάρχει με την διάγνωση της νόσου, να παρουσιασθεί κατά την διάρκεια αντιμετώπισης της νόσου ή να είναι το κυριότερο πρόβλημα μετά το τέλος των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Έτσι σε όλη την πορεία του καρκινοπαθούς θεωρείται σχεδόν δεδομένη η ανακουφιστική προσέγγισή του.

Η επιλογή ενός είδους ή συνδυασμού ή η εναλλαγή προσεγγίσεων εξαρτάται από το στάδιο εμφάνισης του πόνου (προ, κατά, μετά την θεραπεία), από την παθοφυσιολογία του πόνου, την γενική κατάσταση του αρρώστου και το προσδόκιμο επιβίωσής του. Στόχος κάθε προσέγγισης πρέπει να είναι η ανακούφιση του πόνου και η δυνατόν καλύτερη διατήρηση της λειτουργικότητας του πάσχοντα (πίν.1).

Η ανακούφιση του καρκινικού πόνου χρειάζεται προσεκτική σφαιρική αντιμετώπιση για την 1) ακριβή συσχέτιση της υποκειμένης νόσου με τον πόνο (σωματικός, σπλαγχνικός, νευρογενής), 2) εξααρίθωση του βαθμού που ο πόνος σχετίζεται με άλλους παράγοντες (φλεγμονές-νευροπάθεια-ψυχοπάθεια), και 3) διερεύνηση της επίπτωσης της νόσου στο “υποφέρειν” του αρρώστου (ψυχολογικοί και κοινωνικοί παράγοντες)¹.

Συμπληρωματικές	Συμπτωματικές
1. ακτινοθεραπεία	1. φαρμακευτική
2. χημειοθεραπεία	2. αναισθησιολογική
3. επεμβατική	3. νευροερεθιστική
4. αντιβίωση	4. ψυχιατρική
	5. νευροχειρουργική
	6. ψυχολογική

Πίν. 1: Ανακουφιστικές προσεγγίσεις

Η στρατηγική ανακούφισης του πόνου βασίζεται σε τρεις κυρίως παραμέτρους:

- στην αντιμετώπιση της αιτίας του πόνου, που μπορεί να είναι η νόσος, συνυπάρχοντα νοσήματα, η θεραπεία ή τα συνοδά φαινόμενα, με συμπληρωματικές θεραπείες, φαρμακευτική αγωγή ή επεμβατικές προσεγγίσεις.
- στην παρέμβαση στην μετάδοση του πόνου στο Κ.Ν.Σ., με επεμβατικές ή φαρμακευτικές μεθόδους.
- στη διαφοροποίηση της αντίληψης του πόνου, με φαρμακευτική ή ψυχολογική προσέγγιση.

Αντιμετωπίζοντας τον “ολικό πόνο” του καρκινοπαθούς συνειδητοποιούμε ότι η φαρμακευτική αγωγή είναι η βασική προσέγγισή του είτε ως κύρια ανακουφιστική μέθοδος είτε ως βοηθητική.

Το 1988 στο 5ο Παγκόσμιο Συνέδριο Πόνου ο Ronald Melzack τόνισε ότι ο γιατρός μπορεί να μη θεωρηθεί υπεύθυνος για την αδυναμία του να ανακουφίσει τον πόνο όταν δεν έχει αντιμετωπισθεί επαρκώς η κύρια αιτία του, αλλά δεν δικαιολογείται για την αποτυχία του σε περιπτώσεις που είναι γνωστή η αιτία, τα περιθώρια αντιμετώπισής της έχουν εξαντληθεί και υπάρχουν δυνατότητες ανακούφισης του πόνου. Σαν παράδειγμα έφερε τον καρκινικό πόνο².

Η ποικιλία των αναλγητικών σκευασμάτων, η γνώση του τρόπου δράσης τόσο των αναλγητικών όσο και των άλλων βοηθητικών σκευασμάτων καθώς και η πληρέστερη κατανόηση του μηχανισμού του πόνου δίνουν αποτελέσματα ανακούφισης πάνω από 90% βάσει των τελευταίων αναφορών από την Π.Ο.Υ. (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας) και μεγάλα αντικαρκινικά κέντρα².

Τα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται στην ανακούφιση του καρκινικού πόνου κατανομούνται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες:

- τα απλά ή περιφερικά ή μη οπιοειδή αναλγητικά
- τα οπιοειδή
- τα βοηθητικά

Διεθνώς στην ανακούφιση του καρκινικού πόνου ακολουθούνται τα βήματα που έχει καθορίσει η Π.Ο.Υ. (απλά ήπια οπιοειδή- ισχυρά οπιοειδή και σε όλες τις βαθμίδες, ανάλογα με την περίπτωση, συνδυάζονται τα βοηθητικά σκευάσματα), με μέτρο αλλαγής των βημάτων την κατά-

σταση του αρρώστου και την έκφραση του πόνου του, που αξιολογούνται από την ολική του εικόνα με διαφορές κλίμακες⁹, όπως η Memorial Pain Assessment Card (MPAC), και η Brief Pain Questionnaire (BPQ)³.

Η Π.Ο.Υ. καθόρισε ως πρότυπες ουσίες στην ανακουφιστική κλίμακα την ασπιρίνη, την κωδεΐνη και την μορφίνη, αφήνοντας την επιλογή του καταλλήλου βοηθητικού ανάλογα με την περίπτωση. Βάσει στατιστικών μελετών η εφαρμογή της ανακουφιστικής κλίμακας έδωσε ανακούφιση σε ποσοστό άνω του 70% των καρδιοπαθών⁴.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η επιτυχής ανακούφιση του πόνου βασίζεται στην επιλογή του καταλλήλου σκευάσματος, με γνώμονα την αιτία και παθοφυσιολογία του πόνου, την γνώση του μηχανισμού δράσης του σκευάσματος και τις αναλγητικές δυνατότητες του σκευάσματος⁵.

Οι όροι αναλγητική ικανότητα και αποτελεσματικότητα είναι συναφείς και εκφράζουν τον βαθμό αναλγησίας που προσφέρει δεδομένη ποσότητα ενός αναλγητικού όταν χορηγείται υπό καθορισμένες προϋποθέσεις. Αυτό σημαίνει ότι η αποτελεσματικότητα ενός σκευάσματος, που έχει χαρακτηριστεί ως αναλγητικό, εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως τα σκευάσματα με τα οποία συνδυάζεται, η γενική κατάσταση του ασθενούς και οι αιτίες όπου χορηγείται.

Μεγίστη αποτελεσματικότητα είναι ο βαθμός της μεγίστης ανακούφισης που προσφέρει με την αύξηση της δόσολογίας του. Ελάχιστη αποτελεσματικότητα ενός σκευάσματος είναι ο βαθμός ανακούφισης που προσφέρει συγκρινόμενο με placebo χορήγηση. Η αύξηση της δόσολογίας ενός αναλγητικού σκευάσματος πρέπει να συνοδεύεται με αύξηση της αποτελεσματικότητάς του. Η σχέση μεταξύ της αύξησης της δόσολογίας και της επίτευξης ανακούφισης είναι λογαριθμική. Εν τούτοις σε ορισμένα σκευάσματα υπάρχει ένα σημείο δόσολογίας πέραν του οποίου η αποτελεσματικότητα παραμένει σταθερά. Το σημείο αυτό της σχέσης δόσης-απάντησης καλείται οριακή δράση (ceiling effect ή plateau) και εκφράζει την μέγιστη αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου σκευάσματος.

Σχετική αναλγητική ισχύς ή ισοδύναμος δόση λέγεται η σχέση της δόσης δύο σκευασμάτων ή του ίδιου σκευάσματος χορηγούμενου από διαφορετική οδό, που προκαλούν τον ίδιο βαθμό αναλγησίας. Δηλ. με τον όρο ισοδύναμος δόση εννοούμε πόσα mg ενός σκευάσματος είναι θεραπευτικά ισοδύναμα με δεδομένη δόση ενός άλλου. Οι ισοδύναμες δόσεις διευκολύνουν την εναλλαγή των σκευασμάτων ή των οδών χορήγησής τους.

Ο όρος αναλγητική δυναμικότητα ενός σκευάσματος αναφέρεται στην σχέση μεταξύ της αναλγητικής αποτελεσματικότητας και της εμφάνισης παρενεργειών.

Οι οδοί χορήγησης αναλγητικών σκευασμάτων είναι γενικά:

1. στοματική, παρειακή, υπογλώσσια.
2. ορθική, διαδερμική, διαρρινική
3. υποδόρια:
 - δόσεις επαναληπτικές, συνεχής έγχυση, συνεχής ελεγχόμενη (rescue dose)
4. ενδοφλέβια: όπως στην υποδόρια
5. ενδορραχιαία:
 - επισκληρίδια, υπαραχνοειδής σε δόσεις επαναληπτικές, ή συνεχής έγχυση ουσιών που δρουν μέσω υποδοχέων, ή τοπικών αναισθητικών
6. εμφύτευση αντλίας στις εγκεφαλικές κοιλίες (σπάνια).,
 - Τα δοσολογικά σχήματα που συστήνονται σήμερα είναι:
 1. σε τακτά χρονικά διαστήματα
 2. σε συνεχή έγχυση, με ενισχυτικές δόσεις
 3. σε κατ' απαίτηση δόση (prn ή as needed dose).

ΑΠΛΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν σκευάσματα που δεν προκαλούν εθισμό, δεν έχουν ψυχοτρόπο δράση, δεν επηρεάζουν την συμπεριφορά του αρρώστου αλλά έχουν αντιπυρετική, αντιφλεγμονώδη και αναλγητική δράση, γι' αυτό και καλούνται απλά μη-οπιοειδή. Επίσης λέγονται περιφερικά διότι προκαλούν αναλγησία μέσω ενός περιφερικού μηχανισμού που έχει σχέση με την αναστολή του ενζύμου κυκλοοξυγενάση, το οποίο διασπά το αδρανές αραχιδονικό οξύ (πρόδρομο ουσία των προσταγλανδινών) διευκολύνοντας την ένωσή του με το μοριακό O₂ με αποτέλεσμα την σύνθεση προσταγλανδινών. Αυτή η δράση τους φαίνεται να μειώνει το επίπεδο των προσταγλανδινών στους ιστούς και έτσι προλαμβάνουν την ευαισθητοποίηση που προκαλούν οι φλεγμονώδεις αυτές ουσίες στους περιφερικούς υποδοχείς του πόνου⁶. Ο μηχανισμός δράσης των προσταγλανδινών ως αλγογόνων ουσιών δεν έχει αποδειχθεί άμεσα αλλά έμμεσα βάσει της κλινικής ανακούφισης που προκαλούν τα σκευάσματα που παρεμβαίνουν στη σύνθεσή τους. Τελευταία, μάλιστα, υπάρχουν ενδείξεις για κεντρική δράση των σκευασμάτων αυτών ως αναλγητικών⁷ με παράδειγμα την δράση της ακεταμινοφαίνης που ενώ έχει ισχύ παρόμοια με αυτή της ασπιρίνης συνήθως κατατάσσεται στα αντιφλεγμονώδη παρά την μικρή περιφερική αντιφλεγμονώδη δράση της.

Οι παρενέργειες των απλών αναλγητικών προέρχονται από το γαστρεντερικό σύστημα, εθισμός-ναυτία-έμετος-αιμορραγία-έλκη, το αιμοποιητικό όπου επηρεάζονται τα αιμοπετάλια, ιδιαίτερα με την λήψη ασπιρίνης, το ουροποιητικό, νεφροτοξικότητα-ολιγουρία-πρωτεϊνουρία-αύξηση επιπέδων ουρίας και κρεατινίνης-κατακράτηση Na⁺, αλλεργικές αντιδράσεις και από το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως εμβοές-κεφαλαλγία-εγκεφαλοπάθεια. Απο-

βάλλονται από τα νεφρά και πρέπει να δίδονται με ιδιαίτερη προσοχή και παρακολούθηση σε ασθενείς με νεφρική, ηπατική και καρδιακή ανεπάρκεια, σε κολλαγονώσεις και γαστρεντερικές παθήσεις.

Στην κατηγορία των αντιφλεγμονωδών περιέχονται πολλές υποομάδες σκευασμάτων, διαφόρου χημικής δομής⁹. Συνήθως είναι ασθενή οξέα που συνδέονται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, στοιχείο που θα πρέπει να αξιολογείται για τις αλληλεπιδράσεις τους με άλλα φάρμακα. Η αποτελεσματικότητα και η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι θεωρητικά παρόμοιες σε όλες τις υποομάδες, στην πράξη όμως ποικίλλει η απάντηση του κάθε αρρώστου. Έτσι ο θεράπων θα πρέπει να είναι οικείος με αρκετές από τις υποομάδες, ώστε να μπορεί να εναλλάσσει το είδος του σκευάσματος, ανάλογα με το επιθυμητό αποτέλεσμα. Η εκτίμηση όμως της αποτελεσματικότητας χρειάζεται την παρέλευση κάποιου χρονικού διαστήματος, τουλάχιστο μιας ή δύο εβδομάδων πριν αξιολογηθεί και αντικατασταθεί.

Χαρακτηριστικό της δράσης των αντιφλεγμονωδών είναι η οριακή δόση (plateau or ceiling dose), δηλαδή η δοσολογία πέραν της οποίας οποιαδήποτε αύξηση δεν φέρει αποτέλεσμα, και η έλλειψη του συνδρόμου εξάρτησης ή εμφάνισης ανοχής προς το σκεύασμα.

Πρέπει να τονισθεί ότι η προτεινόμενη δοσολογία αφορά άτομα υγιεί με φλεγμονώδη προβλήματα. Η δοσολογία τους για τους καρκινοπαθείς καθορίζεται εμπειρικά και πάντα σε συνάρτηση με την υπόλοιπη αγωγή τους. Γενικά στους καρκινοπαθείς αρχίζουμε με την ελάχιστη δόση και αυξάνουμε σταδιακά τη δοσολογία έχοντας υπ' όψη τις φαρμακολογικές ιδιότητες των σκευασμάτων αυτών.

Τα NSAIDs (Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα) είναι αποτελεσματικά μόνα τους στον ήπιο έως μέτριο πόνο και συνδυαζόμενα με οπιοειδή στον ισχυρό. Είναι ιδιαίτερα ανακουφιστικά στον οστικό πόνο και στις συνυπάρχουσες με την νόσο φλεγμονώδεις καταστάσεις ενώ είναι ελάχιστη η δράση τους στον νευρογενή πόνο¹⁰.

Η επιλογή του σκευάσματος εξαρτάται από:

1. τις παρενέργειές του. Η phenylbutazone είναι το πλέον τοξικό αντιφλεγμονώδες.
2. την νεφρική λειτουργία του αρρώστου, όπου θα αποφευχθούν κατά το δυνατόν ή θα δοθούν σε ελάχιστες δόσεις. Τελευταία, νεφροτοξική έχει θεωρηθεί η παρακεταμόλη.
3. την ηπατική λειτουργία.
4. την αιμορραγική διάθεση που είναι σχετική αντένδειξη.
5. την πρόκληση πεπτικού έλκους και γαστροορραγίας. Στις περιπτώσεις αυτές προτιμώνται η παρακεταμόλη, η choline trisalicylate και το salsalate που φαίνεται να μην επηρεάζουν τα αιμοπετάλια σε συνήθεις δόσεις.
6. την εμπειρία του αρρώστου από τη χρήση αντιφλεγμονωδών.

7. το δοσολογικό σχήμα, δηλαδή σκευάσματα μικρής σχετικής διάρκειας δράσης.

8. το κόστος των σκευασμάτων συγκριτικά με την αποτελεσματικότητά τους.

Ο χειρισμός της δοσολογίας των αντιφλεγμονωδών στους καρκινοπαθείς πρέπει να έχει γνώμονα την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης παρενεργειών στους ήδη επιβαρυνμένους αρρώστους και την προφύλαξη της πιθανής καλής γενικής κατάστασής τους¹⁰.

Μολονότι τα σκευάσματα αυτά συστήνονται σε καθορισμένες δόσεις είναι προτιμότερη η χορήγηση μικρής διάρκειας δράσης σκευασμάτων όπως η ασπιρίνη, η παρακεταμόλη, η ιβουπροφαίνη και μάλιστα σε δοσολογία prn ή $as\ needed$ όπως ονομάζεται δηλ. κατά ζήτηση, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις διαλείποντος πόνου.

Όπως αναφέρθηκε η ελάχιστη, η οριακή και η τοξική δόση δεν μπορεί να προκαθορισθούν και είναι γνωστό ότι η εμφάνιση παρενεργειών είναι δοσοεξαρτώμενη. Έτσι είναι προτιμότερο να χορηγούνται αρχικά σε χαμηλή δοσολογία με βαθμιαία αύξηση. Τα προβλήματα που προκύπτουν στη ρύθμιση της δοσολογίας των αντιφλεγμονωδών είναι¹¹:

1. να φθάσει η δοσολογία την “οριακή” οπότε ή επανερχόμαστε στην προηγούμενη δοσολογία ή αλλάζουμε σκεύασμα. Ο χρόνος που χρειάζεται για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της δοσολογίας ενός αντιφλεγμονώδους στους καρκινοπαθείς είναι περίπου 6 ημέρες ενώ σε μη κακοήθεις περιπτώσεις, όπως αρθρίτιδες, ίσως χρειαστούν αρκετές εβδομάδες. Η ανεπάρκεια ενός σκευάσματος δεν αποκλείει την αποτελεσματικότητα κάποιου άλλου.

2. να αυξάνει συνεχώς η δοσολογία με καλά αποτελέσματα, οπότε έχοντας υπ' όψη τον κίνδυνο των ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω υψηλής δοσολογίας, καθορίζουμε αυθαίρετα μια μέγιστη δοσολογία 1,5-2 φορές της συστηνομένης και παρακολουθούμε εργαστηριακά τον άρρωστο ανά δίμηνο περίπου.

3. η αρχική δόση πρέπει να είναι 1/2 έως 2/3 της αναγραφόμενης στους ηλικιωμένους αρρώστους, στους επιβαρυνμένους με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σε όσους παίρνουν φάρμακα που συνεργούν με τα αντιφλεγμονώδη όπως κουμαρινικά αντιπηκτικά, αντινεοπλασματικά και γενικά σκευάσματα που έχουν νεφροτοξική, ηπατοτοξική δράση και τοξική δράση στην αιμοποίηση.

4. εκτός από τη συνεχή παρακολούθηση του αρρώστου για τυχόν εμφάνιση παρενεργειών οφείλουμε να προλαμβάνουμε κατά το δυνατόν όσες παρενέργειες μπορούμε να ελέγξουμε όπως το γαστρεντερικό καλύπτοντάς το με αναστολείς H_2 υποδοχέων ή άλλα συναφή σκευάσματα.

5. παρά τις οδηγίες, που βασίζονται στη διεθνή βιβλιογραφία και στις προδιαγραφές του σκευάσματος, στην ελληνική πραγματικότητα και από προσωπική μου εμπει-

ρία όλοι οι άρρωστοι που πονούν άσχετα από το επίπεδό τους, έχουν την τάση να εξατομικεύουν την δοσολογία μόνοι τους ανάλογα με την ανακούφιση που θεωρούν ότι έχουν και επι πλέον έχουν την ικανότητα να ξεχωρίζουν ποιο φάρμακο τους ανακουφίζει ακόμη και όταν δεν ξέρουν τι είναι.

συνδεόμενα με τους υποδοχείς των ενδογενών οπιοειδών στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα και στις απολήξεις των c αμύλων νευρικών ινών αναστέλλοντας τον ευοδωτικό νευρομεταβιαστή του πόνου την ουσία P.

Η δράση τους εξαρτάται από το είδος του υποδοχέα που συνδέονται, μ-κ-δ-σ. Η σύνδεσή τους με τους μ υποδοχείς

χημικός τύπος	όνομα	χρόνος ημ. ζωής (HR)	σχήμα	δόση αρχική	mg/day μεγίστη
p-aminophenol παράγωγο	acetaminophen	2-4	4-6h	1400	6000
salicylates	aspirin	3-12	4-6h	1400	6000
	diflunisal	8-12	12h	1000x1 500x2	1500
	choline magnesium trisalicylate	8-12	12h	1500x1 1000x2	4000
	salsalate	8-12	12h	1500x1 1000x2	4000
	propionic acids	ibuprofen	3-4	4-8h	1200
	naproxen	13	12h	500	1000
	naproxen sodium	13	12h	550	1100
	fenoprofen	2-3	6h	800	3200
	ketoprofen	2-3	6-8h	150	300
	flurbiprofen	5-6	8-12h	100	300
acetic acids	indomethacin	4-5	8-12h	75	200
	tolmetin	1	6-8h	600	2000
	sulindac	14	12h	300	400
	suprofen	2-4	6h	600	800
	diclofenac	2	6h	75	200
	ketorolac	4-7	4-6h	150	120
oxicams	piroxicam	45	24h	20	40
fenamates	mefenamic acid	2	6h	500x1 250x4	1000
	meclofenamic acid	2-4	6-8h	150	400
pyrazoles	phenylbutazone	50-100	6-8h	300	400

Πίνακας 2: Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες

ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Παρά τους μύθους, φραγμούς και επιφυλάξεις ως προς την χορήγησή τους είναι τα κύρια αναλγητικά του καρκινικού πόνου¹².

Τα οπιοειδή είναι μια ομάδα φυσικών, συνθετικών ή ημι-συνθετικών παραγώγων του οπίου. Προκαλούν αναλγησία

προκαλεί αναλγησία, αναπνευστική καταστολή, ευφορία και φυσική εξάρτηση. Οι κ είναι υπεύθυνοι για μικρότερου βαθμού αναλγησία, μύση και ηρεμία, οι σ ενοχοποιούνται για την εμφάνιση ψυχομμητικών διαταραχών. Έτσι τα οπιοειδή διακρίνονται, ανάλογα με το αποτέλεσμα της σύνδεσής τους με τους υποδοχείς, σε δύο μεγάλες κατηγο-

ρίες τους αγωνιστές, που ενεργοποιούν τους υποδοχείς, και τους ανταγωνιστές, που τους αδρανοποιούν. Οι αγωνιστές δρουν κυρίως μέσω των μ υποδοχέων και εν μέρει των κ ενώ δεν συνδέονται με τους σ υποδοχείς γι' αυτό και δεν προκαλούν ψυχομιμητικές διαταραχές. Στους αγωνιστές ανήκουν η μορφίνη, κωδεΐνη, μεπεριδίνη, μεθαδόνη κ.ά. Οι ανταγωνιστές, με κύριο αντιπρόσωπο την ναλοξόνη, δεσμεύουν όλους τους υποδοχείς και μάλιστα έχουν μεγαλύτερη συγγένεια προς αυτούς απ' ό,τι οι αγωνιστές¹³.

Μεταξύ των αγωνιστών και των ανταγωνιστών υπάρχουν δύο ακόμη κατηγορίες οπιοειδών, οι αγωνιστές-ανταγωνιστές, που δρουν ανταγωνιστικά σε ορισμένους υποδοχείς και αγωνιστικά σε άλλους, και τους μερικούς αγωνιστές που συνδέονται εκλεκτικά με τους μ υπο-υποδοχείς. Οι αγωνιστές-ανταγωνιστές δρουν αγωνιστικά στους κ υποδοχείς, προκαλώντας αναλγησία, ενώ δρουν ανταγωνιστικά στους μ υποδοχείς με αποτέλεσμα να προκαλούν την εμφάνιση του συνδρόμου στέρξης σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αγωνιστές τύπου μορφίνης. Υστερούν σε αναλγητική ικανότητα συγκριτικά με τους αγωνιστές αλλά προσφέρουν ασφαλέστερη αναπνευστική λειτουργία και μικρότερο βαθμό φυσικής εξάρτησης. Το μεγάλο τους μειονέκτημα είναι οι ψυχομιμητικές παρενέργειες που παρουσιάζουν, λόγω της σύνδεσής τους με τους σ υποδοχείς, και η ένταση των οποίων είναι δόσοεξαρτώμενη. Χαρακτηριστικά σκευάσματα αγωνιστών-ανταγωνιστών είναι η πενταζοκίνη, η ναλμπουφίνη, η βουτορφανόλη. Κύριος αντιπρόσωπος των μερικών αγωνιστών είναι η μπουπρενορφίνη που προσφέρει ικανοποιητική αναλγησία με πολύ μικρή πιθανότητα αναπνευστικής καταστολής και ψυχομιμητικών διαταραχών. Υπάρχουν όμως μεγάλες πιθανότητες να δράσει ανταγωνιστικά προς τους αγωνιστές του τύπου μορφίνης καθώς και προς την δική του δράση, όπως επίσης να εμφανίσει οριακή δόσολογία.

Γενικά οι αγωνιστές-ανταγωνιστές και οι μερικοί αγωνιστές έχουν περιορισμένη χρήση στους καρκινοπαθείς διότι λόγω των φαρμακολογικών ιδιοτήτων τους δεν μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτικοί παράγοντες στους αγωνιστές, δεν προσφέρουν αναλγησία ανάλογη με την δόσολογία τους και υπάρχει το πρόβλημα της εμφάνισης ψυχομιμητικών διαταραχών. Συνήθως χορηγούνται πριν τους αγωνιστές σε μέτριο προς σοβαρό πόνο¹⁴.

Ο διαχωρισμός των αγωνιστών σε ήπια και ισχυρά οπιοειδή είναι περισσότερο λειτουργικός για την καλύτερη διεύθυνση της αναλγητικής κλίμακας¹¹. Ίσως πιο αντικειμενική εξήγηση είναι το γεγονός ότι τα περισσότερα από τα λεγόμενα ήπια οπιοειδή ενώ ανακουφίζουν, είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με αντιφλεγμονώδη ή με βοηθητικά φάρμακα τον μέτριο προς ισχυρό πόνο, η αναγκαία αύξηση της δόσολογίας τους για την αντιμετώπιση του ισχυρού και ανυπόφορου πόνου αυξάνει σημαντικά τις πιθανότητες εμφάνισης παρενεργειών, οι οποίες οφείλο-

νται τόσο στην αύξηση της συγκέντρωσης των μεταβολιτών τους αλλά και στην υπερδοσολογία των συνδυαζομένων σκευασμάτων που συνήθως είναι αντιφλεγμονώδη.

Ως πρότυπο των ηπίων οπιοειδών έχει χαρακτηριστεί από την Π.Ο.Υ. η κωδεΐνη. Στην ίδια κατηγορία κατατάσσονται το προποξυφαίνιο και η οξυκοδόνη, καθώς επίσης η υδροκοδόνη, η διυδροκωδεΐνη και η μεπεριδίνη. Συνηθέστερη επιλογή στη δεύτερη βαθμίδα της αναλγητικής κλίμακας είναι τα συνδυασμένα σκευάσματα κωδεΐνης, παρακεταμόλης και οξυκοδόνης με ασπιρίνη ή παρακεταμόλη.

Η επιδείνωση της νόσου και η αύξηση του πόνου οδηγούν στην επιλογή των ισχυρών ναρκωτικών με κύριο εκπρόσωπο την μορφίνη. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν επίσης η μεθαδόνη, η ηρωΐνη, η υδρομορφόνη, η λεβορφανόλη. Η οξυκοδόνη και η μεπεριδίνη μπορεί να θεωρηθούν ισχυρά οπιοειδή αλλά σε μεγάλη δόσολογία συγκριτικά με τα άλλα σκευάσματα.

Τα οπιοειδή δεν έχουν οριακή δόση, έτσι στην περίπτωση αναγκαίας αύξησης της δόσολογίας αντί να αυξάνουμε το συνδυασμένο σκεύασμα είναι προτιμότερο να χορηγούμε επιπρόσθετα το οπιοειδές στην αμιγή μορφή του, π.χ. σε περίπτωση αγωγής με συνδυασμένο σκεύασμα κωδεΐνης-παρακεταμόλης μπορεί να χορηγήσουμε συμπληρωματικά καθαρή κωδεΐνη αντί να φθάσουμε σε τοξικά επίπεδα παρακεταμόλης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών μπορεί να προέλθουν από:

1. Το κεντρικό νευρικό σύστημα, όπου το είδος και η ένταση της παρενέργειας εξαρτάται από τις συνθήκες χορήγησής του. Σε ισχυρό πόνο η αναλγητική δράση τους συνοδεύεται από επιθυμητή ηρεμία και ευφορία, παρότι τις πρώτες μέρες τιτλοποίησης της δόσολογίας μπορεί να παρουσιαστούν έως μέτριου βαθμού συμπτώματα υπερδοσολογίας προς τα οποία ο οργανισμός αναπτύσσει ανθεκτικότητα. Σε περίπτωση, όμως επίμονης κατατονίας είναι αναγκαία η μείωση της δόσολογίας ή η χορήγηση αμφοταμινών ή μικρών δόσεων ναλοξόνης αν η μείωση της δόσολογίας επηρεάσει το αναλγητικό αποτέλεσμα. Αντίθετα σε περίπτωση υπερδοσολογίας ή άκαιρης, απρόσεκτης ή και ακατάλληλης χορήγησης οπιοειδούς το αποτέλεσμα μπορεί να είναι δυσφορία, αποπροσανατολισμός, απάθεια, σύγχυση, αθετωσικές κινήσεις και παραλήρημα. Αναστροφή των παρενεργειών επιτυγχάνεται με την χορήγηση ναλοξόνης. Γενικά η εμφάνιση ή επιμονή των παρενεργειών υποδεικνύει την πιθανή ανάγκη αλλαγής του σκευάσματος.

2. Το αναπνευστικό σύστημα. Η πιο επικίνδυνη παρενέργεια των οπιοειδών είναι η αναπνευστική καταστολή. Είναι, όμως, δυνατή παρενέργεια, δηλαδή συνήθως συμβαίνει σε περιπτώσεις χορήγησης ικανής δόσης οπιοειδούς σε άτομα που δεν έχουν κάνει χρήση οπιοειδών ή σε απότομη αύξηση της δόσολογίας. Αντίθετα σε χρόνιους

χρήστες ή σε περιπτώσεις βαθμιαίας αύξησης της δοσολογίας η ιδιότητα ανοχής που έχουν τα οπιοειδή λειτουργεί προστατευτικά. Επί πλέον ο καρκινικός πόνος εμποδίζει την εμφάνιση της¹⁵. Με την επίδραση των οπιοειδών στην αναπνευστική λειτουργία εξηγείται και το φαινόμενο της επιδείνωσης του πόνου σε περιπτώσεις συνύπαρξης εγκεφαλικών μεταστάσεων, διότι η απορρέουσα αύξηση του PCO₂ προκαλεί αύξηση της εγκεφαλικής αιμάτωσης και αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Στους καρκίνοπαθείς ανεπιθύμητη είναι και η κατασταλτική δράση των οπιοειδών στο κέντρο του βήχα στον προμήκη.

3. Το γαστρεντερικό, με ναυτία έμετο και δυσκοιλιότητα. Συνήθως σε συστηματική χορήγηση οπιοειδών η ναυτία και ο έμετος είναι παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η εμφάνιση και η διάρκειά τους εξαρτάται από την δοσολογία, την οδό χορήγησης, το είδος του οπιοειδούς αλλά και τη δεκτικότητα του αρρώστου. Αντιμετωπίζονται συμπτωματικά ή σε περίπτωση επιμονής με αλλαγή του οπιοειδούς. Αντίθετα η δυσκοιλιότητα είναι η συνηθέστερη, μονιμότερη και δύσκολα αντιμετωπιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια. Πρέπει να θεωρείται δεδομένη και να προλαμβάνεται. Τα οπιοειδή δρουν σε όλη την γαστρεντερική άλυσο μειώνοντας τις εκκρίσεις και την περισταλτικότητα.

4. Το ουροποιητικό, με κατακράτηση των ούρων πιθανόν άμεσα λόγω αύξησης του τόνου των λείων μυικών ινών και των σφιγκτήρων και έμμεσα σαν αποτέλεσμα κεντρικής δράσης και αύξησης των επιπέδων της αντιδιουρητικής ορμόνης.

5. Το καρδιαγγειακό, με ορθοστατική υπόταση, ιδιαίτερα σε υποογκαιμικούς ασθενείς ή σε περιπτώσεις που συνδυάζονται με α-αδρενεργικούς αποκλειστές, και βραδυαρρυθμία με εξαίρεση την μεπεριδίνη που φαίνεται να έχει αντιχολινεργικές ιδιότητες και προκαλεί ταχυκαρδία. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δόσοεξαρτώμενες και για την εμφάνισή τους ενοχοποιούνται η κατασταλτική δράση των οπιοειδών στο αγγειοκινητικό κέντρο και η απελευθέρωση ισταμίνης.

A. ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

1. Μορφίνη και παράγωγά της

α. Μορφίνη

Το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο ισχυρό οπιοειδές είναι η μορφίνη, διότι είναι το πιο παλιό, γνωστό, οικονομικό και ευκόλοχρηστο οπιοειδές¹⁶. Μάλιστα την τελευταία δεκαετία θεωρείται το φάρμακο επιλογής με την μορφή των σκευασμάτων βραδείας αποδέσμευσης¹⁷.

Είναι το πρότυπο αναλγητικό σκεύασμα προς το οποίο συγκρίνεται κάθε ουσία που θα χαρακτηριστεί ως αναλγητικό. Είναι αποτελεσματική στον οξύ και χρόνιο πόνο.

Χορηγείται από όλες τις οδούς και περί ος η βιοδιαθεσιμότητά της είναι 35-75%.

Πρόσφατα έχει αποδειχθεί ότι η δράση της μορφίνης οφείλεται στον μεταβολίτη της, μορφίνη-6-γλυκουρονιδάση, που συνδέεται με τους υποδοχείς και ανιχνεύεται τόσο στο πλάσμα όσο και στο ΕΝΥ των αρρώστων. Ο μεταβολίτης αυτός αθροίζεται και έχει τοξικές ιδιότητες ίδια σε αρρώστους με νεφρική δυσλειτουργία. Οι μέχρι σήμερα έρευνες ως προς την τοξικότητα της μορφίνης είναι ανεπαρκείς για να τεκμηριώσουν περιορισμούς στη χρήση της¹¹. Πρέπει να σημειωθεί ότι μπορεί η μορφίνη να μην είναι αποδεκτή και αποτελεσματική σε όλους τους αρρώστους, οπότε χρειάζεται αντικατάστασή της με άλλο καταλληλότερο οπιοειδές.

Τα βραδείας αποδέσμευσης σκεύασμα της μορφίνης έχουν γίνει ευρέως αποδεκτά για την ανακούφιση του συνεχούς σταθερού πόνου. Χορηγούνται ανά 8ωρο ή 12ωρο στην πρόπυσα δόση ενισχυόμενα με παρεντερική χορήγηση αναλόγου δόσης μορφίνης αν χρειασθεί.

β. Ηρωίνη

Είναι ημισυνθετικό λιποφιλικό οπιοειδές που όταν χορηγηθεί μεταβολίζεται σε μορφίνη¹⁸. Θεωρείται ισχυρότερο, ταχύτερης αλλά και μικρότερης διάρκειας δράσης σκεύασμα συγκρινόμενο με την μορφίνη κατά την παρεντερική χορήγηση ενώ κατά την περί ος είναι ισοδύναμο. Κλινικά η υπεροχή της ηρωίνης έναντι της μορφίνης αμφισβητείται, ενώ η σύνδεση του σκευάσματος με τον εθισμό περιορίζει την ευρύτερη χρήση του.

γ. Υδρομορφίνη

Παράγωγο της μορφίνης, ισχυρότερο σε αποτελεσματικότητα και περισσότερο υδροφιλικό¹⁹. Έχει γρηγορότερη έναρξη δράσης από την μορφίνη και οι φαρμακοκινητικές του ιδιότητες πλησιάζουν αυτές της ηρωίνης, με αποτέλεσμα να είναι το συνηθέστερο σκεύασμα ιδιαίτερα για υποδόρια συνεχή χορήγηση με βιοδιαθεσιμότητα περίπου στο 80% της ενδοφλεβίου. Επίσης η βραχεία διάρκεια δράσης του διευκολύνει την τιτλοποίηση του οπιοειδούς και την επιλογή του σε βεβαρμένους ασθενείς.

δ. Λεβορφομόλη

Συνθετικό οπιοειδές, ισχυρότερο της μορφίνης, ιδιαίτερα αποτελεσματικό κατά την περί ος χορήγησή του²⁰. Κλινικά είναι δεύτερης επιλογής οπιοειδές λόγω της μεγάλης διάρκειας δράσης του και της μεγάλης προσοχής που χρειάζεται κατά την χρήση του διότι αθροίζεται, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Θεωρείται ότι δρα μέσω των δ υποδοχέων.

ε. Κωδεΐνη

Είναι το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο οπιοειδές στην

ανακούφιση του ήπιου προς μέτριο πόνο και το πρότυπο της κατηγορίας των ηπιών οπιοειδών²¹. Συνήθως χορηγείται συνδυαζόμενο με ασπιρίνη ή παρακεταμόλη, αλλά σε δοσολογία μεγαλύτερη των 200 mg παρουσιάζει έντονες και πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες που περιορίζουν την χρήση του σε εντονότερο πόνο. Όπως και η ηρωίνη είναι προφάρμακο με πολλούς μεταβολίτες ένας από τους οποίους είναι η μορφίνη.

στ. Οξυκοδόνη

Είναι συνθετικό παράγωγο της μορφίνης, ισχυρότερο της κωδεΐνης²¹. Είναι αποτελεσματικό στον μέτριο πόνο όπως και η κωδεΐνη, μπορεί όμως να χορηγηθεί σε υψηλότερες δόσεις χωρίς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Σύμφωνα με στατιστικές της Π.Ο.Υ. συστήνεται στην II και III βαθμίδα του πόνου.

2. Μεπεριδίνη

Είναι συνθετικό οπιοειδές με αντιχολινεργικές ιδιότητες. Είναι περισσότερο λιποφιλικό από την μορφίνη με ταχύτερη έναρξη και μικρότερη διάρκεια δράσης²². Per os έχει βιοδιαθεσιμότητα 40-60%.

Η χορήγηση μεπεριδίνης στην ανακούφιση του χρόνιου πόνου είναι περιορισμένη και για σύντομο χρονικό διάστημα, αν τελικά επιλεγεί, διότι ο μεταβολίτης της νορμεπεριδίνη αθροισζόμενος προκαλεί νευροτοξικότητα με την μορφή μυοκλονιών, τρόμου και ρίγους ιδία σε περιπτώσεις ηπατικής και νεφρικής δυσλειτουργίας, που δεν αναστρέφονται με την χορήγηση ναλοξόνης. Δοσολογία μεγαλύτερη των 250 mg/ημέρα μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες στο 50-90% των ασθενών. Επίσης είναι το οπιοειδές που αντενδείκνυται σε χρήστες αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης.

3. Μεθαδόνη και παράγωγά της

α. Προποξυφαΐνιο

Από τα πιο εύχρηστα οπιοειδή στην ανακούφιση του ήπιου προς μέτριο πόνο. Έχει μικρότερη ισχύ από την κωδεΐνη, συνδυάζεται με ασπιρίνη και παρακεταμόλη²³. Μεταβολίζεται σε νορ-επιπροποξυφαΐνιο η άθροιση του οποίου μπορεί να προκαλέσει καταστολή του αναπνευστικού και κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι παρενέργειές του αντιστρέφονται με ναλοξόνη.

β. Μεθαδόνη

Είναι συνθετικό οπιοειδές, ισοδύναμο της μορφίνης με βιοδιαθεσιμότητα μεγαλύτερη των 85% σε per os λήψη. Παρουσιάζει αθροιστικές ιδιότητες ακόμη και κατά τις πρώτες επαναληπτικές δόσεις, με αποτέλεσμα την περιορισμένη και προσεκτική χορήγησή του παρά την ικανοποιητική και μεγάλης διάρκειας αναλγησία που προσφέρει²⁴. Μεγάλη καταστολή, σύγχυση και θάνατος έχουν αναφερ-

θεί μετά από επανειλημμένη χορήγησή της. Αντίθετα σε per χορήγηση θεωρείται το αποτελεσματικότερο οπιοειδές. Θεωρείται δεύτερης επιλογής οπιοειδές στην ανακούφιση του καρκινικού πόνου και χρησιμοποιείται κυρίως σε προγράμματα απεθισμού.

4. Φεντανύλη

Είναι ημισυνθετικό, εξαιρετικά λιποφιλικό οπιοειδές με μεγάλη συγγένεια προς του μ υποδοχείς²⁵. Εύχρηστο στον περιεγχειρητικό πόνο μέσω όλων των οδών. Σημαντικά μεγαλύτερης ισχύος αλλά και μικρότερης διάρκειας δράσης από τη μορφίνη. Πρόσφατα με τη νέα μορφή επιθεμάτων και την διαδερμική οδό χορήγησής του αποδεικνύεται αποτελεσματικό ως βραδείας αποδέσμευσης σκεύασμα στον καρκινικό πόνο. Μεταβολίζεται σε ανενεργούς μεταβολίτες και αποβάλλεται από τα νεφρά.

B. ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ-ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

1. Πενταζοκίνη

Συνδέεται με τους κ και σ υποδοχείς αγωνιστικά ενώ ανταγωνίζεται τους μ. Σε αντίθεση με τους αγωνιστές αυξάνει την αρτηριακή πίεση μέσω της αυξημένης έκκρισης κατεχολαμινών που προκαλεί²⁶. Κλινικά ως αναλγητικό δεν θεωρείται ισχυρότερο της ασπιρίνης και δεν είναι χρήσιμο στον πόνο των καρκινοπαθών. Αντενδείκνυται κυρίως στους καρδιοπαθείς, προκαλεί ψυχομιμητικές διαταραχές και δυσφορία, καθώς επίσης και άσηπτες νεκρώσεις χορηγούμενο παρεντερικά.

2. Ναλμπουφίνη

Θεωρείται ισοδύναμο της μορφίνης αλλά κλινικά φαίνεται να έχει μικρότερη αποτελεσματικότητα²⁷. Είναι αποτελεσματικό περισσότερο παρεντερικά, χρησιμοποιείται στον μετεγχειρητικό πόνο και περιορισμένα στον καρκινικό, πριν δοθούν αγωνιστές. Γενικά δεν είναι σύνηθες στην ανακούφιση του καρκινοπαθούς.

3. Βουτορφανόλη

Είναι στερεοχημικά παρόμοιο με την ναλοξόνη, ισχυρότερο από την μορφίνη, με λιγότερες παρενέργειες από την ναλμπουφίνη και πενταζοκίνη. Είναι αποτελεσματικότερο στην παρεντερική χρήση του, γι' αυτό συνηθίζεται στον μετεγχειρητικό πόνο και λιγότερο στον χρόνιο. Προκαλεί, όπως και οι άλλοι αγωνιστές-ανταγωνιστές σύνδρομο στένωσης σε ασθενείς που έχουν λάβει αγωνιστές.

Γ. ΜΕΡΙΚΟΙ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

1. Βουπρενορφίνη

Είναι αγωνιστής των μ υπο-υποδοχέων των κ και δ^{28} . Η βιοδιαθεσιμότητά του per os είναι μικρή, περίπου 16% απορροφούμενο βραδέως, είναι όμως πολύ αποτελεσματικό λόγω της μεγάλης συγγένειάς του προς του μ υποδοχείς. Έχει μεγάλη διάρκεια δράσης πιθανόν διότι αποδεσμεύεται βραδέως από τους υποδοχείς. Ανταγωνίζεται δύσκολα και απαιτούνται μεγάλες ποσότητες ναλοξόνης. Σαν οπιοειδές έχει τις μοναδικές ιδιότητες να μην εμφανίζει σύνδρομο στέρησης κατά την απότομη διακοπή του, να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με αγωνιστές παρότι θεωρείται μερικώς ανταγωνιστής και μάλιστα μειώνει την αποτελεσματικότητα της μορφίνης, να έχει οριακή δράση και να ανταγωνίζεται, σπάνια, την δράση της. Χρησιμοποιείται σε υπογλώσσια δισκία και παρεντερικά, είναι χρήσιμο στον απειθισμό και λιγότερο στον πόνο του καρδιοπαθούς.

Δ. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

1. Ναλοξόνη

Ανταγωνίζεται όλα τα οπιοειδή διότι έχει μεγαλύτερη συγγένεια με τους υποδοχείς²⁸. Δεν ανταγωνίζεται τους στασιμούς της μεπεριδίνης και τις παρενέργειες της βουπρενορφίνης. Είναι το αντίδοτο των οπιοειδών σε δοσολογία 0,4-2mg ανά 3-5 min ή σε συνεχή στάγδην έγχυση λόγω της πολύ βραχείας διάρκειας δράσης της.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΟΠΙΟΕΙΔΟΥΣ

Εκτός από την φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική παράμετρο στην επιλογή του κατάλληλου οπιοειδούς άλλα κριτήρια είναι:³⁰

Ο χρόνος ημίσειας ζωής του σκευάσματος. Στα περισσότερα οπιοειδή ο χρόνος αυτός είναι περίπου 4-5 ώρες για να επιτευχθούν σταθερά επίπεδα στο πλάσμα. Γι' αυτό για σκευάσματα με μεγαλύτερο χρόνο υπάρχει κίνδυνος άθροισης και τοξικότητας κατά το διάστημα αναζήτησης της σωστής δοσολογίας. Ο λόγος αυτός κάνει την μεθαδόνη φάρμακο δεύτερης επιλογής και ίσως σε prn, ενώ δεν έχουν σημειωθεί προβλήματα τοξικότητας με την λεβορφανόλη παρά τον επίσης μεγάλο χρόνο δράσης ημίσειας ζωής της. Γενικά τα σκευάσματα με μεγάλο χρόνο είναι προτιμότερο να αποφεύγονται σε ηλικιωμένους, σε αρρώστους με εγκεφαλοπάθεια ή έκπτωση βασικών λειτουργιών. Τα δισκία βραδείας αποδέσμευσης καθώς και η νέα μέθοδος διαδερμικής χορήγησης φεντανύλης²⁷ χρειάζονται 1-2 ημέρες για να τιτλοποιηθεί η δοσολογία τους.

Γι' αυτό σε περιπτώσεις που χρειάζεται γρήγορη τιτλοποίηση είναι προτιμότερο να ξεκινάμε με σκευάσματα μικρού χρόνου και κατόπιν να μεταπίπτουμε σε αυτά με μεγαλύτερο χρόνο, τα οποία σαφώς έχουν καλύτερο δοσολογικό σχήμα.

Η αναλγητική διάρκεια της δόσης του σκευάσματος είναι σημαντικός παράγων στην επιλογή του. Τα περισσότερα είναι δραστικά για 3-4 ώρες, η βραδείας αποδέσμευσης μορφή της μορφίνης για 12 ώρες και η διαδερμική φεντανύλη 48-72 περίπου ώρες, βάσει όμως περιορισμένων μελετών και εμπειρίας.

Η ένταση του πόνου διευκολύνει την επιλογή μας. Ένας μέτριος προς ισχυρό σταθερός πόνος μπορεί να ανακουφισθεί με μεγαλύτερης διάρκειας δράσης σκευάσματα, ενώ ο οξύς ανυπόφορος χρειάζεται γρήγορη αύξηση της δοσολογίας (αύξηση δόσης σε συχνότερα χρονικά διαστήματα).

Η παθοφυσιολογία του πόνου, επίσης, κατευθύνει την επιλογή του σκευάσματος. Ο σπλαγχνικός και σωματικός πόνος απαντούν θεαματικά στα οπιοειδή. Αντίθετα, ο νευρογενής όχι μόνο δεν έχει καλή ανταπόκριση αλλά υπάρχει κίνδυνος, αν δεν διαφοροδιαγνωσθεί να γίνει αιτία χορήγησης μεγάλων δόσεων οπιοειδών.

Σημαντικός επίσης παράγων επιλογής είναι οι προηγούμενες εμπειρίες του αρρώστου.

Συνοπτικά η επιλογή του κατάλληλου οπιοειδούς για per os λήψη ξεκινά με τη χορήγηση ενός συνδυασμένου σκευάσματος, του οποίου η δοσολογία αυξάνεται μέχρι τις επιτρεπτές ποσότητες του μη οπιοειδούς παράγοντα. Ακολούθως επιλέγεται ένα ισχυρότερο οπιοειδές, με την κατάλληλη αναγωγή στην δοσολογία. Για τους ηλικιωμένους ή κακής γενικής κατάστασης αρρώστους προτιμάται ένα σκευάσμα με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, όπως η μορφίνη, η υδρομορφίνη και η οξυκοδόνη ή σε περίπτωση ασταθούς νεφρικής λειτουργίας υπολογίζεται η δράση του μεταβολίτου και χορηγείται κάποιο ισοδύναμο μορφίνης. Για νεότερα άτομα ή καλής γενικής κατάστασης η επιλογή είναι ευκολότερη. Σημαντικοί παράγοντες είναι η εμπειρία των αρρώστων, η ανάγκη ταχείας τιτλοποίησης της δοσολογίας και η ένταση του πόνου.

Όμως η επιτυχής ανακούφιση του καρδινικού πόνου δεν εξαρτάται τόσο από την επιλογή του οπιοειδούς όσο από την επιδεξιότητα στη χρήση του. Σε γενικές γραμμές βασίζεται:

1. Χρησιμοποίηση της κατάλληλου οδού.

Η οδός που συνήθως προτιμάται είναι η per os διότι είναι εύκολη, ασφαλής και οικονομική³¹. Σε περιπτώσεις δυσανεξίας προς το σκευάσμα και δυσκολίας στην λήψη του χρησιμοποιούνται άλλες οδοί, όπως από το ορθό, υπογλώσσια ή διαρρινικά. Η δοσολογία μέσω αυτών των οδών είναι παρόμοια με την per os. Αρκετή εμπειρία υπάρχει σχετικά με τις τεχνικές συνεχούς έγχυσης με αντλίες ή

δοσοεπαναλαμβανομένης χορήγησης. Οι τεχνικές αυτές αφορούν την ενδοφλέβια, υποδόρια και ενδοθραξιαία οδό. Η τεχνική των εγχύσεων με την δυνατότητα χορήγησης επι πλέον δόσης, της ενισχυτικής (rescue), διενεργούν την τιτλοποίηση της δοσολογίας. Η ενδοθραξιαία οδός προτιμάται σε ανθεκτικούς πόνο, υπερθολιξική αύξηση της δοσολογίας και σε βαρειά γενική κατάσταση αρωστούς διότι χρειάζεται ελάχιστη δόση οπιοειδούς συγκριτικά με τις άλλες οδούς³⁰.

2. Στην γνώση της ισχύος και ισοδυναμίας των οπιοειδών, ως προς το είδος του σπασμικού και την οδό χορήγησης του, και της αναλγητικής δραστηριότητας του σπασμικού. Οι ισοδύναμες δόσεις των οπιοειδών υπολογίζονται συγκριτικά με 10mg μορφίνης παρεντερικά³¹. Η αρχική δόση του ισχυρού οπιοειδούς, που θα επιλεγεί πρέπει να είναι ισοδύναμη με 5-10mg μορφίνης ενδομυϊκά ανά 4ωρο. Επίσης η σχέση ενδομυϊκής προς per os είναι για την μορφίνη 1:3 σε οξύ πόνο και 1:6 σε χρόνιο. Σε περίπτωση αλλαγής ισχυρού οπιοειδούς η αρχική δόση του νέου σπασμικού πρέπει να κυμαίνεται στα 2/3 της ισοδύναμης δόσης του για να προληφθεί ο κίνδυνος της αλληλεπίδρασης των σπασμικών³¹. Η γνώση των ισοδύναμων δόσεων είναι απαραίτητη τόσο κατά την αλλαγή του σπασμικού όσο και κατά την αλλαγή της οδού χορήγησης. Η τιτλοποίηση της δοσολογίας πρέπει να είναι ταχεία και συνεχής, ιδιαίτερα στον ισχυρό πόνο, έως ότου σημειωθεί ανακούφιση ή παρατηρηθούν ανεπιθύμητες και ανεπιθύμητες ενέργειες, οπότε δοκιμάζεται άλλο σπασμικό. Οι δόσεις που θα χρειασθούν μπορεί να είναι πολύ μεγάλες, αναφέρεται χορήγηση ημερήσιας δοσολογίας υδρομορφόνης ισοδύναμης με 35.000 mg μορφίνης³¹.

3. Η συχνότητα τιτλοποίησης της δοσολογίας εξαρτάται από την ένταση του πόνου. Σε ισχυρό πόνο είναι προτιμότερη η συχνή παρεντερική χορήγηση μέχρις ότου επιτευχθεί επαρκής ανακούφιση, ενώ σε μέτριο προς σοβαρό πόνο είναι προτιμότερη η αραιότερη σταθερή δοσολογία με ίσως ενδιάμεση δόση ανακούφισης μέχρι να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα. Παράδειγμα με την χορήγηση διαλύματος μορφίνης. Σε ανυπόφορο πόνο τιτλοποιούμε την δοσολογία παρεντερικά και κατόπιν αναγάγουμε την παρεντερική δοσολογία σε per os. Σε μέτριο έως ισχυρό πόνο τιτλοποιούμε την δοσολογία αυξάνοντας την ημερήσια συχνότητα λήψης αλλά και ποσότητα μόνο με διάλυμα μορφίνης. Και στις δύο περιπτώσεις για την τελική δοσολογία αθροίζουμε τις ημερήσιες ανάγκες και διορθώνουμε την συγκέντρωση του διαλύματος ανά 4ωρο προσπαθώντας πάντα να δίνουμε μικρές δόσεις σε συχνά χρονικά διαστήματα. Ένας άλλος τρόπος τιτλοποίησης είναι οι βοηθητικές παρεντερικές δόσεις. Δηλαδή χορηγείται το διάλυμα μορφίνης σε συγκέντρωση 10mg/5ml ανά 4ωρο και αν χρειάζεται ενδιάμεσα χορηγείται παρεντερικά 1/3-1/2 της δόσης μορφίνης, η λεγόμενη ενισχυτική δόση

(rescue dose). αθροίζεται η ημερήσια δόση, αναγάγεται σε per os και ρυθμίζεται η δοσολογία. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, στην περίπτωση σπασμικών με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, όπως η μεθαδόνη ή βραδείας αποδέσμευσης δισκία ως ενισχυτική δόση μπορεί να δοθεί ένα σπασμικό με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής όπως προποξυφένιο ή υδρομορφόνη. Την τιτλοποίηση της δοσολογίας βοηθούν και οι ενισχυτικές δόσεις, δηλ. η συμπληρωματική χορήγηση οπιοειδούς ανά 2h ή συχνότερα ανάμεσα στα τακτά χρονικά διαστήματα χορήγησης του σπασμικού. Η δόση αυτή που αντιστοιχεί στο 5-15% της ημερήσιας δοσολογίας αθροίζεται και κατανέμεται σε τακτά χρονικά διαστήματα μέχρι νέας ανάγκης τιτλοποίησης³¹.

4. Η εφαρμογή των κατ' απαίτηση ή prn ή as needed δόσεων. Η ανάγκη τήρησης του ωραρίου είναι αποδεκτή ευρύτητα στην αντιμετώπιση του χρόνιου καρκινικού πόνου. Έχει αρχίσει όμως να αμφισβητείται σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως στην ανάγκη χορήγησης τιτλοποίησης του σπασμικού, στις περιπτώσεις διαλείποντος πόνου ή όταν ο άρρωστος είναι υπό θεραπεία. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία το σχήμα αυτό της χορήγησης μπορεί να επιβραδύνει την αύξηση της δοσολογίας των οπιοειδών³¹.

5. Το σχήμα αναλγησίας με οπιοειδή μπορεί να ενισχυθεί με κάποιο αντιεμφρονώδες ή βοηθητικό παράγοντα, καθώς επίσης και με σπασμικά που προλαμβάνουν ή αντιμετωπίζουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών³¹. Συνηθέστερες είναι η δυσκοιλιότητα, η ναυτία, η πνευματική θόλωση, που επιβαρύνουν την γενική κατάσταση του αρωστού και αυξάνουν τον πόνο του. Η δυσκοιλιότητα είναι σταθερή ανεπιθύμητη ενέργεια, ενώ η ναυτία και ο έμετος είναι παροδικά συμπτώματα και συνήθως συνοδεύουν τις αλλαγές της δοσολογίας και αντιμετωπίζονται με αντιεμετικά. Η θόλωση είναι επίσης παροδική και ανακουφιστικά δίνονται ψυχορεθιστικά σπασμικά όπως δεξτροαμφεταμίνη ή μεθυλφενιδάτη. Η επίμονη παρουσία ανεπιθύμητων ενεργειών εκτός της δυσκοιλιότητας είναι ένδειξη αλλαγής είδους οπιοειδούς ή αλλαγής οδού χορήγησης του.

6. Η φαρμακοκινητική του σπασμικού επηρεάζεται από την ανεπάρκεια βασικών λειτουργιών (ηπατική, νεφρική που προδιαθέτουν την άθροιση και αύξηση τοξικών μεταβολιτών), από την ηλικία του αρωστού και από άλλα φάρμακα όπως ηρεμιστικά, ψυχότροπα, αντιβιοτικά και αλκοόλη, που επιδεινώνουν, τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών³¹.

7. Ο σπουδαιότερος παράγοντας για την σωστή αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου είναι η γνώση της πραγματικότητας. Τα οπιοειδή είναι άρρηκτα συνδεδεμένα με τον καρκίνο. Ο μύθος τους τόσο στον κόσμο που ασχολείται με τα θέματα υγείας όσο και στον εκτός του θέματος αυτού σημαίνει επιδείνωση της νόσου, σύντομο θάνατο, εθισμό, προβλήματα ίσως χειρότερα και από την ίδια την νόσο, και

η φοβία αυτή είναι ο ισχυρότερος ανασταλτικός παράγοντας στην ανακούφιση του καρμινικού πόνου³⁶.

Εθισμός είναι το φαινόμενο της διαταραχής της ψυχολογίας και συμπεριφοράς του ατόμου, που εκδηλώνεται με την έντονη αναζήτηση του σκευάσματος και την επιθυμία χρήσης του³⁷. Δεν είναι φαρμακολογική ιδιότητα της ουσίας, η εμφάνισή του προϋποθέτει την συνύπαρξη άλλων γενικότερων προβλημάτων και βάσει επιδημιολογικών μελετών η ιατρογενής πυροδοτήσή του είναι σπάνια. Δεν είναι φυσικό φαινόμενο, ούτε φαρμακολογική ιδιότητα των οπιοειδών, δεν πρέπει να συγχέεται με ιδιότητες των οπιοειδών όπως φυσική εξάρτηση ή ανάπτυξη ανεκτικότητας.

Η φυσική εξάρτηση είναι η φαρμακολογική ιδιότητα των οπιοειδών που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση βίαιων και επώδυνων σωματικών συμπτωμάτων λόγω διακοπής της χρήσης του οπιοειδούς ή χορήγησης ανταγωνιστικής ουσίας³⁸. Παρ' ότι ενοχοποιούν την μακροχρόνια χρήση οπιοειδών και τις μεγάλες ποσότητες, είναι αδιευκρίνιστα τόσο η δόση όσο και ο χρόνος χρήσης για την εμφάνιση της φυσικής εξάρτησης. Κλινικά έχει παρατηρηθεί ότι συμβαίνει πιο συχνά σε επανειλημμένες δόσεις σε σύντομα χρονικά διαστήματα. Κατά την αγωγή με οπιοειδή είναι δύσκολο να εμφανισθεί φυσική εξάρτηση αν δεν δοθούν αγωνιστές ή αγωνιστές-ανταγωνιστές. Ακόμη και σε μακροχρόνια χρήση του η εμφάνιση ατύπων συμπτωμάτων, κοιλιακά άλγη-εφιδρώσεις, πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκονται από την εξέλιξη της νόσου.

Η ανεκτικότητα είναι ένα δυσνόητο και σύνθετο φαινόμενο που χαρακτηρίζεται από την ανάγκη αύξησης της δοσολογίας για να διατηρηθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα της³⁹. Η ανεκτικότητα στην μακροχρόνια χρήση των οπιοειδών αυξάνει ευεργετικά κυρίως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως στην αναπνευστική καταστολή όπου μειώνεται η πιθανότητά της με την διάρκεια της αγωγής, και έτσι το φαινόμενο αυτό διευκολύνει την ασφαλή βαθμιαία αύξηση της δοσολογίας. Αντίθετα η ανεκτικότητα προς το αναλγητικό αποτέλεσμα μπορεί να μείνει σταθερή για αρκετό χρονικό διάστημα⁴⁰, ώστε κάθε επίταση ή αλλαγή του πόνου να θεωρείται αρχικά σαν ειδοποίηση για επανέλεγχο του αρρώστου και κατά δεύτερο λόγο για αύξηση της δοσολογίας.

8. Πρόβλημα στην αγωγή με τα οπιοειδή είναι και η υπερδοσολογία που μπορεί να συμβεί σε μονομερή εκτίμηση του πόνου και όχι της γενικής κατάστασης του αρρώστου ή σε περιπτώσεις συνέργειας με άλλα σκευάσματα ή διαταραχής φυσικών λειτουργιών. Η έντονη καταστολή, η βραδύπνοια και η εφίδρωση είναι τα ειδοποιά στοιχεία για τη μείωση της δοσολογίας ή αλλαγή του αναλγητικού σχήματος.

Η αγωγή με τα οπιοειδή δεν είναι εύκολο να καθορισθεί ή και να διατηρείται σε σταθερά πλαίσια. Χρειάζεται

συνεχής επίβλεψη, εργαστηριακός έλεγχος και επανεκτίμηση των αρρώστων με στόχο την ανακούφισή τους, γνωρίζοντας ότι ο πόνος είναι το κυριότερο αντίδοτο του καρμινικού στα οπιοειδή (Πίν. 3).

ΒΟΗΘΗΤΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ

Ως βοηθητικό αναλγητικό σκεύασμα χαρακτηρίζεται το φάρμακο που δεν έχει κύρια αναλγητική ένδειξη αλλά μόνο του ή συνδυαζόμενο με άλλα μπορεί να προσφέρει ικανοποιητική ανακούφιση σε ορισμένες περιπτώσεις.

1. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Αρχικά πιστεύονταν το ότι η ανακουφιστική τους δράση στον χρόνιο πόνο οφείλετο στην κύρια αντικαταθλιπτική δράση τους αλλά μετά την ανακάλυψη της σχέσης τους με τον ανασταλτικό σεροτονινεργικό μηχανισμό ενισχύθηκε η υπόθεση της άμεσης αναλγητικής δράσης τους⁴¹. Ενδείκνυνται σαν αναλγητικά σε χρόνιο πόνο καλοήθους αιτιολογίας, όπως νευροπάθειες, ημικρανίες, μυοσκελετικούς, ψυχογενή. Στην καρμινόπαθη συνδυάζονται με τα αναλγητικά για την ανακούφιση του νευρογενούς πόνου, που έχει ως κύριο χαρακτηριστικό την συνεχή δυσαισθησία, όπως σε περιπτώσεις πλεξοπαθειών από διήθηση ή πίεση ή επιπλοκή θεραπείας, καθώς και σε αρρώστους που παρουσιάζουν κατάθλιψη ή απνία. Χρησιμοποιούνται τόσο οι τεταρτογενείς αμίνες (amitriptiline, doxepine, imipremine) που θεωρείται ότι έχουν και αναλγητική δράση μέσω του ανασταλτικού σεροτονινεργικού μηχανισμού, καθώς και οι δευτεροταγείς αμίνες (desipramine, nortriptiline) που είναι καλύτερα ανεκτές. Οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης αυξάνουν τις ανασταλτικές αμίνες, αλλά οι υπερτασικές κρίσεις που προξενεί ο συνδυασμός τους με τυραμίνη και μεπεριδίνη περιορίζει την χρήση τους. Η δοσολογία τους αρχίζει με μικρές δόσεις που εξατομικεύονται ανάλογα με την κατάσταση του αρρώστου και τα φάρμακα που συνδυάζονται. Ανεπιθύμητες ενέργειές τους είναι η καταστολή, υπόταση και αντιχολινεργικά φαινόμενα, συνηθέστερα στα τεταρτοταγή σκευάσματα.

2. τα αντισπασμωδικά. Είναι σχεδόν αναγκαία στην ανακούφιση του νευρογενούς πόνου με παροξυσμικά επεισόδια⁴². Ο μηχανισμός δράσης τους είναι αδιευκρίνιστος. Πιθανολογείται ότι λόγω της κύριας δράσης τους επιδρούν στην νευρική υπερδιεγερσιμότητα ή την διάχυση τυχόν ανωμάλου νευρικής διέγερσης, καθώς επίσης ότι καταστέλλουν, όπως στις επιληπτικές κρίσεις, την υποκείμενη αιτία. Η φαιντοϊνη ήταν το πρώτο σκεύασμα που χρησιμοποιήθηκε ενώ σήμερα έχει σχεδόν καθιερωθεί η καρβαμαζεπίνη. Στην κατηγορία των αντισπασμωδικών έχει τοποθετηθεί το σκεύασμα Baclofen, που ενισχύει τον ανασταλτικό μηχανισμό GABA, οι βενζοδιαζεπίνες και το τοπικό αναλγητικό tocanide, συγγενές της λιδοκαΐνης. Τα

σκευάσμα οδός	ισοδύναμη δόση mg	χρόνος 1/2 ζωής	χρόνος αιχμής	Hr δράσης
A. morphine (όλες) contr/rel. morphine hydromorphone	100 im 20-60 po 20-60 po	2-3 - -	0.5-1 1.5-2 3-4	3-4 8-12
oxycodone oxymorphone	1,5 im 7.5 po 30 po 1 im	2-3 - 2-3 -	0.5-1 1-2 1 0.5-1	3-4 3-4
mep...eridine	10 po 75 im	- 2-3	1.5-3 0.5-1	4-6 3-4
heroin levorphanol	300 po 5 im 2 im	- 0.5 12-15	1-2 0.5-1 0.5-1	3-6 3-4 4
methadone	4 po 10 im 20 po	- 15-57 -	- 0.5-1.5 -	4-8
TS fentanyl codeine	- 130 im 200 po	- 2-3 -	- 1.5-2 1.5-2	48-72 3-4
propoxyphene hydrocodone dihydrocodeine	- - 15-20 po	12 2-4 -	1.5-2 0.5-1 -	4-6 4-6 4-5
B. buprenorphine	0.4 im 0.8 sl	2-5	0.5-1 2-3	4-6
Γ. pentazocine	60 im 180 po	2-3 -	0.5-1 1-2	3-6
nalbuphine butorphanol dezocine	10 im 2 im 10 im	4-6 2-3 1.2-7.4	0.5-1 0.5-1 0.5-1	3-4 3-4 3-4
A: αγωνιστές τύπου μορφίνης B: μερικοί αγωνιστές Γ: αγωνιστές ανταγωνιστές			im: ενδομυικά po: από το στόμα sl: υπογλώσσια	

Πίνακας 3: Οπιοειδή

σκευάσματα αυτά θεωρούνται αποτελεσματικότερα στον πόνο της σπαστικότητας. Τα αντισπασμωδικά χορηγούνται σε αρχική χαμηλή δοσολογία η οποία εξατομικεύεται.

3. τα τοπικά αναλγητικά. Πρόσφατες μελέτες για την *per os* αποτελεσματικότητα στις καρδιακές αρρυθμίες καθώς και η αναλγητική τους δράση μετά ενδοφλέβια χορήγησή τους σε διαβητικές κυρίως νευροπάθειες, έχει επιτείνει το ενδιαφέρον για την *per os* χορήγησή τους σε νευρογενή κυρίως πόνο⁴³. Κλινικά έχουν βρεθεί αποτελεσματικά, ως βοηθητικά, σε πόνους της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα. Η υδροχλωρική μεξιλετίνη θεωρείται το αποτελεσματικότερο. Η δική μας εμπειρία αφορά την χρήση ξυλοκαΐνης σε πόνους της στοματικής κοιλότητας και του

φάρυγγα.

4. Τα νευροληπτικά. Συμμετέχουν ως βοηθητικά σε δυσλειτουργίες του γαστρεντερικού, του αναπνευστικού και σε διεγερτικές καταστάσεις (παραλήρημα). Οι φαινοθειαζίνες, όπως η μεθοτρομεπραζίνη, δρουν αναλγητικά ή ενισχύουν τα αναλγητικά φάρμακα σε περιπτώσεις επίτασης του πόνου από μόνιμη ναυτία, έμετο και άγχος. Λόγω της συνέργειάς τους με την μορφίνη μειώνουν την δοσολογία της. Η χλωροπρομαζίνη είναι αποτελεσματική σε πόνους τεινεσμού και η μετοκλοπραμίδη σε πόνο γαστρικής διάτασης. Γενικά θεωρούνται ως δεύτερης επιλογής βοηθητικά σκευάσματα κυρίως σε επίμονο άγχος, ναυτία και νευροπάθειες⁴⁵.

5. Τα χορτιζοειδή. Έχουν κύριο λόγο στην ανακούφιση του καρκινικού πόνου^{46,47}. Η χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης σε αρρώστους τελικού σταδίου βελτιώνει τη συμπεριφορά τους ως προς τον πόνο, την όρεξη και τη διάθεση. Δεν υπάρχουν δεδομένα για σταθερό δοσολογικό σχήμα. Εμπειρικά έχει παρατηρηθεί ότι υψηλές δόσεις δεξαμεθαζόνης έως 24mg/6ωρο βελτιώνουν θεαματικά τον οστικό πόνο ή τον πόνο από διήθηση νεύρου. Από την δική μας εμπειρία έχουμε καλά αποτελέσματα από την χρήση της μεθυλπρεδνιζολόνης 16mg ανά 8ωρο ή 12ωρο σε παρόμοια περιστατικά τελικού σταδίου ή υπο αντικαρκινική θεραπεία.

6. Τα διφωσφονικά σκευάσματα. Η calcitonin έχουν δοκιμασθεί σε αστιζές μεταστάσεις με ικανοποιητική απάντηση⁴⁸.

7. Οι αναστολείς των H₂ υποδοχέων. Θεωρούνται σχεδόν υποχρεωτικοί στα αναλγητικά σχήματα για την πρόληψη γαστρικών ενοχλήσεων.

8. Η μεθυλφενιδάτη και η δεξτροαμφεταμίνη. Υπό μορφή δισκίων χρησιμοποιούνται για την αναστροφή της πνευματικής σύγχυσης που προκαλούν τα οπιοειδή⁴⁹. Δυστυχώς δεν κυκλοφορούν στη χώρα μας.

9. Μυοχαλαρωτικά. Συνήθως χορηγούνται σε μισοσκελετικούς πόνους αφού πρώτα γίνει διαφοροδιάγνωση από τον πόνο της σπαστικότητας.

Πειραματικά η δράση τους εξηγείται με πιθανή καταστολή πολυσυναπτικών νωτιαίων αντανακλαστικών. Στους καρκίνοπαθείς η χρήση τους είναι περιορισμένη και εμπειρική⁵⁰.

10. Αντισταμινικά. Αρκετές μελέτες αναφέρουν την αποτελεσματική συνέργεια των αντισταμινικών με τα αναλγητικά σκευάσματα. Πιστεύεται ότι ενέχονται στην ευόδωση των ενδογενών ανασταλτικών μηχανισμών. Συνήθως χορηγείται υδροξυτίνη σε περιπτώσεις άγχους και ναυτίας⁵¹.

11. Λίγες μελέτες υπάρχουν σχετικά με την χορήγηση συμπαθολυτικών παραγόντων, κλονιδίνης και κανναβινοειδών παραγόντων⁵².

Θεωρητικά λύσεις για την ανακούφιση του καρκίνοπαθείς υπάρχουν. Στην πράξη το πρόβλημα παραμένει: ο άρρωστος, με την διττή έκφραση του πόνου, που πρέπει να διατηρηθεί λειτουργικός οργανικά και ψυχολογικά σε όλη την πορεία της φροντίδας του. Χρειάζεται συνεχής έλεγχος της σχέσης νόσος-“υποφέρειν” για να αποφευχθούν οι κίνδυνοι⁵³: α) της υπερδοσολογίας και τοξικότητας στην περίπτωση μείωσης ή και εξάλειψης της αιτίας του πόνου. β) της επιδείνωσης των συνοδών συμπτωμάτων ή επιπλοκών της νόσου και των θεραπειών της από τις παρενέργειες των ανακουφιστικών σκευασμάτων, γ) της επιδείνωσης του “υποφέρειν” του αρρώστου, σε όλα τα στάδια της αντιμετώπισης του, λόγω ανεπαρκούς ανακούφισης διότι:

“πιστεύω ότι πρέπει να εφαρμόζουμε την γνώση και τέχνη της ανακούφισης του πόνου σαν να εξαρτάται μια ζωή από αυτό. Σίγουρα αυτό είναι ποιότητα ζωής”.
Spross 1985⁵⁴.

(I believe we must apply the science and art of pain relief as if a life depends on it. Certainly the quality of life does)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Gonzales GR, Portenoy RK, et al: The impact of a comprehensive evaluation in the management of cancer pain. *Pain* 47: 141-144, 1991.
- Melzack R: The tragedy of needless pain: A call for social action, in Dubner R, Gebhart GF, Bond MR (eds): *Pain research and clinical management*, vol. 3. Proceedings of the 5th World Congress of Pain. Amsterdam, Holland, Elsevier, 1988, pp 1-11.
- Cleeland CS: Measurement and prevalence of pain in cancer. *Semin Oncol Nurs* 1: 87-92, 1985.
- World Health Organization: *Cancer Pain Relief*. Geneva, Switzerland, WHO, 1986.
- Catalano RB: Pharmacologic management in the treatment of cancer pain. In McGuire DB, Varbro CH (eds): *Cancer pain management*. Grune & Stratton, Orlando, 1987, p 151-203.
- Kantor TG: Peripherally-acting analgesics. In: Kulhar M, Pasternak G (eds): *Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives*. Raven Press: New York, 1984 p 289.
- Willer JC, DeBrouckert T, Bussel B, et al: Central analgesic effect of ketoprofen in humans: Electrophysiological evidence for supraspinal mechanism in a double-blind and cross-over study. *Pain*, 38: 1-7, 1989.
- Piletta P, Porchet HC, Dayer P: Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 49: 350-354, 1991.
- Ventafredda V, Fochi C, DeConno F, et al: Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of pain in cancer. *Br J Clin Pharmacol* 10: 343-346, 1980.
- Sunshine A, Olson NZ: Non-narcotic analgesics, in Wall PD, Melzack R (eds): *Textbook of pain* (2nd ed). New York, NY, Churchill Livingstone, 1989, pp 670-685.
- Portenoy RK: Cancer pain management. *Seminars in Oncology*, vol. 20: 2 (1), 1993, pp 19-35.
- Stratton HC. The barriers to adequate pain mana-

- gement with opioid analgesics. *Semin Oncol*, 20 (2) Suppl 1, 1993, pp 1-5.
13. Jaffe JH, Martin WR Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F (eds). *The pharmacological basis of therapeutics*, 7nd ed, MacMillan, New York, 1985 p. 491-531.
 14. Houde RW: Analgesic effectiveness of the narcotic agonists-antagonists *Br J Pharmacol* 7: 297S-308S, 1979.
 16. Hoskin P, Hanks G, Aherne G, Champan D, Littleton P, Filshie J. The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 27: 499-505, 1989.
 17. Kaiko RF, Controlled-released oral morphine for cancer related pain. The European and North American Experiences. In Foley KM, Bonica JJ, Ventafridda V (eds) *Advances in pain research and therapy*, Vol. 16, Second International Congress on Cancer Pain, Raven Press. New York 1990. p. 171-189.
 18. Inturrisi CE, Max MB, Foley KM, Schultz M, Shin S-U, Houde RW. The pharmacokinetics of heroin in patients with chronic pain. *N Engl J Med* 310: 1213-1217, 1984.
 19. Houde RW, Clinical analgesic studies of hydromorphone. In: Foley KM, Inturrisi CE (eds) *Advances in pain research and therapy*. Vol. 8. Opioids analgesics in the management of clinical pain. Raven Press. New York, p. 1986 129-136.
 20. Dixon R, Crews T, Inturrisi CE, Foley KM Levorphanol: pharmacokinetics and steady-state plasma concentrations in patients with pain. *Res Comm chem Path & Pharm*, 41: 3-17, 1983.
 21. Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers AG, Houde RW. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. *J Phramacol Exp Ther* 207 (1): 92-100, 1978.
 22. Kaiko Rf, Foley KM, Grabinski PY, et al: Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol* 13: 180-185, 1983.
 23. Inturrisi CE, Colburn WN, Verebey K, Dayton HE, Woody GE, O'Brien CP. Propoxyphene and norpropoxyphene kinetics after single and repeated doses of propoxyphene. *Clin Pharmacol Ther* 31: 157-167, 1982.
 24. Inturrisi CE, Colburn WA, Pharmacokinetics of Methadone. In: Foley KM, Inturrisi CE (eds) *Advances in pain research and therapy*. Vol. 8, Opioids analgesics in the management of clinical pain. Raven Press, New York, 1986a p 191-199.
 25. Payne R: Transdermal fentanyl: Suggested recommendations for clinical use. *J Pain Symptom Management* 7(3) S40, 1992.
 26. Twycross RG, Lack SA. Symptom control in far advanced cancer. *Pain Relief* pp 117-166, London, 1983 Pitman.
 27. Lewis JR Evaluation of new analgesics. Butorphanol and Nalbuphine. *J Am Med Association* 243: 1465-1467, 1980.
 28. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 17: 81-110, 1979.
 29. Handal KA, Schauben JL, Salmone FR Naloxone, *Ann Emerg MEd* 12, 438-445, 1983.
 30. Coyle N, Adelhardt J, Foley KM, et al: Character of terminal illness in the advanced cancer patient: Pain and other symptoms in the last 4 weeks of life. *J Pain Symptom Manage* 5: 83-93, 1989.
 31. Kanner RM, Foley KM: Patterns of narcotic drug use in a cancer pain clinic. *Ann NY Acad Sci* 362: 161-172, 1981.
 32. Holford NHG, Sheiner LB,: Understanding the dose effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokinet* 6: 429-453, 1981.
 33. Foley KM, Inturrisi CE: Analgesic drug therapy in cancer patients. *Principles and practice*. *Med Clin North Am* 71: 207-232, 1987.
 34. Portenoy RK: Pharmacological approaches to pain control. *J Psychosoc Oncol* 8:75-107, 1990.
 35. Inturrisi CE. Effects of other drugs and pathologies states on opioid disposition and response. In: Benedetti C, Giron G, Champan CR (eds) *Advances in pain research and therapy*, Vol 14, Raven Press, New York, 1990a pp 171-181.
 36. Twycross RG, Lack SA: Myths about morphine, in *Symptom Control in Far Advanced Cancer: Pain Relief*. London, UK, Pitman, 1983, pp 223-235.
 37. Porter J, Jick H: Addiction rate in patients treated with narcotics. *N Engl J Med* 302: 123, 1980 (letter).
 38. Inturrisi CE: Management of cancer pain: Pharmacology and principles of management. *Cancer* 63: 2308-2320, 1989.
 39. Foley KM Clinical tolerance to opioids. In: Basbaum Al, Besson JM (eds) *Towards a new pharmacotherapy of pain*. Dahlem Konferenzen. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 1991 pp 181-204.
 40. Houde RW, Wallenstein SL, Beaver WT: Evaluation of analgesics in patients with cancer pain, in Lasagna L (ed): *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, section 6: Clinical Pharmacology. New York, NY, Pergamon, 1966, pp 59-99.
 41. Monks R, Merskey H: Psychotropic drugs, in Wall PD, Melzack R (eds): *Textobok of pain* (2hn ed). New

- York, NY, Churchill Livingstone, 1989, pp 702-721.
42. Swerdlow M: Anticonvulsant drugs and chronic pain. *Clin Neuropharmacol* 7: 51-82, 1984.
43. Dejgard A, Petersen P, Kastrup J: Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1: 9, 1988
44. Beaver WT, Wallenstein SM, Houde RW, et al: A comparison of the analgesic effects of methotrimeprazine and morphine in patients with cancer. *Clin. Pharmacol Ther* 7: 436-446, 1966.
45. Bourhis A, Boudouresque G, Pellet W, et al: Pain infirmity and psychotropic drug in oncology. *Pain* 5: 263, 1978.
46. Ettinger AB, Portenoy RK: The use of corticosteroids in the treatment of symptoms associated with cancer. *J. Pain Symptom Manage* 3: 99-104, 1988.
47. Bruera E, Roca E, Cedaro L, et al: Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 69: 751-754, 1985.
48. Rayne R: Pharmacologic management of bone pain in the cancer patient. *Clin J Pain* 5: S35-S42, 1989 (supp 12).
49. Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, et al: Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer Treat Rep* 71: 67-70, 1987.
50. Gold RH: Treatment of low back syndrome with oral arphenardine citrate. *Curr Ther Res* 23: 271, 1978.
51. Rumore MM, Schlichting DA: Clinical efficacy of antihistamines as analgesics. *Pain*, 25:7, 1986.
52. Noyes R, Brunk SF, Avery DH et al: The analgesic properties of Delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 18: 84, 1975.
53. Levy MH. Intergration of pain management into comprehensive cancer care. *Cancer* 63: 2328-2335, 1989.
54. Spross J. Cancer pain and suffering: Clinical lessons from life, literature and legend. *Oncol Nurs. Forum*, 1985 12: 23-31.