

## *Γνωστά και άγνωστα προβλήματα της μακροχρόνιας χορήγησης οπιοειδών*

*Αμανίτη Αικατερίνη MD, PhD*

### **ABSTRACT**

#### **Known and unknown problems after prolonged use of opioids**

##### **Amaniti E**

Opioid analgesics are widely accepted as first-line treatment for moderate to severe cancer pain: while their use in patients with non-cancer pain syndromes has increased substantially over the last years. However, opioid analgesia produces numerous adverse effects. These effects have a negative impact on patient's quality of life, may impair adherence to treatment and finally limitate opioid use. Most of opioid-related side effects are well established, i.e. constipation, nausea and vomiting, pruritus, respiratory depression or cognitive impairment, while others, i.e. opioid-induced immunosuppression, hypogonadism or opioid-induced hyperalgesia have gained attention only in the past few years. Beside the fact that some of them are potentially life-threatening, like respiratory depression, the potential risk of iatrogenic addiction still remains the most significant barrier to their use and frequently leads to pain undertreatment. The aim of this review is to present opioid-related side effects, the underlying mechanisms and the proposed treatment modalities, focusing on the existing evidence.

Τα οπιοειδή αποτελούν το φάρμακο πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση του μέτριου και σοβαρού καρκινικού πόνου, ενώ ταυτόχρονα κατέχουν πλέον μία σημαντική θέση και στην αντιμετώπιση του πόνου μη κακοήθους αιτιο-

λογίας.<sup>1,2</sup> Ωστόσο, η ισχυρή αναλγητική τους δράση συνοδεύεται και από ένα σημαντικό αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών είναι ευρέως γνωστές, άλλες πάλι, όπως οι επαγόμενες από τα οπιοειδή ανοσολογικές μεταβολές και η ανάπτυξη υπεραλγησίας έχουν προσελκύσει το ερευνητικό ενδιαφέρον

Κλινική Ανασθησιολογίας και Εντατικής  
Θεραπείας Α.Π.Θ, Παν. Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»

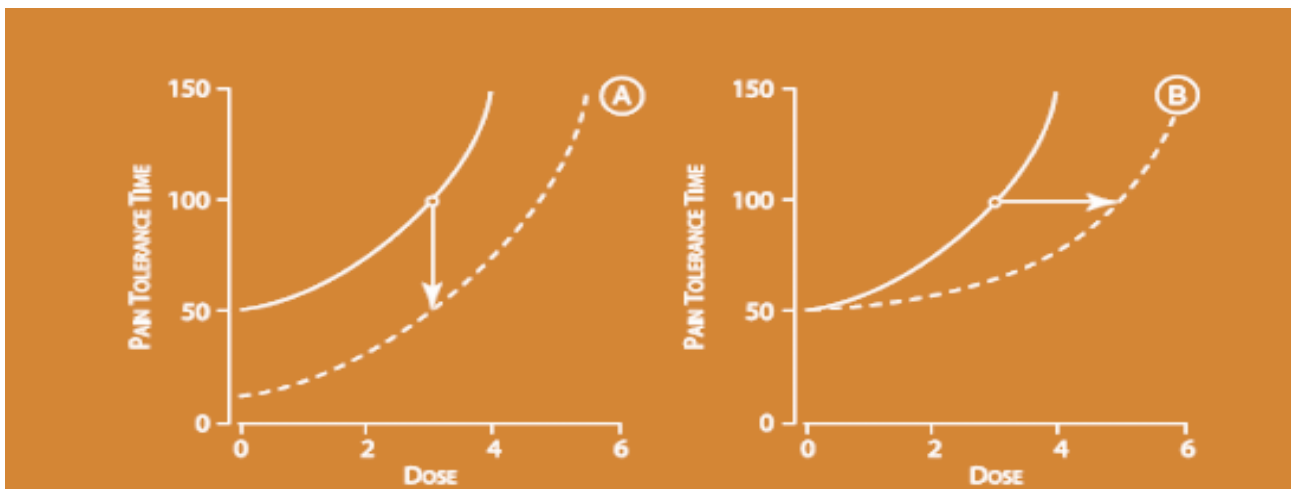
σχετικά πρόσφατα και εν πολλοίς η σημασία τους στην καθημερινή κλινική πράξη δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Μερικές εξ αυτών, όπως η αναπνευστική καταστολή είναι σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες. Ο πάντα υπαρκτός κίνδυνος ανάπτυξης φαρμακευτικής εξάρτησης σίγουρα αποτελεί το μεγαλύτερο φόβο και συχνά οδηγεί σε πλημελή δοσολογικά σχήματα και ανεπαρκή αναλγησία. Ακόμα όμως και αυτές που μπορεί να θεωρηθούν ήσσονος σημασίας όπως η διαταραχή της κινητικότητας του εντέρου, αποτελούν πραγματικά ένα μεγάλο πρόβλημα, καθώς είναι παρενέργειες που εμφανίζονται σε ένα ήδη βεβαρυσμένο πληθυσμό όπως αυτός των ασθενών με χρόνιο πόνο, επιδεινώνοντας την ποιότητα ζωής τους για μεγάλα χρονικά διαστήματα, ίσως και για το υπόλοιπο του βίου τους σε κάποιες περιπτώσεις. Απόδειξη για αυτό αποτελεί το γεγονός ότι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με καρκινικό πόνο προτιμά έναν πόνο μέτρια ελεγμένο χωρίς δυσκοιλιότητα παρά πλήρη έλεγχο του πόνου και δυσκοιλιότητα. Είναι βέβαιο ότι η επίπτωση και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων επιδράσεων των οπιοειδών κρίνουν σε μεγάλο βαθμό την επιτυχία ή την αποτυχία της αναλγητικής αγωγής καθώς συχνά οδηγούν τον ασθενή σε κακή συμμόρφωση προς το αναλγητικό σχήμα ή και διακοπή της αγωγής, με άμεσο αποτέλεσμα τον ανεπαρκή έλεγχο του πόνου. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση των κλινικών μελετών σε ασθενείς με μη καρκινικό πόνο κατέδειξε συ-

χνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και ανεπαρκούς αναλγησίας που έφθασε στο 32% για την από του στόματος χορηγούμενη μορφίνη και στο 17% για την διαδερμική φεντανύλη.<sup>3</sup>

### Ανοχή

Ένα μεγάλο ζήτημα το οποίο προκύπτει κατά τη μακροχρόνια χορήγηση οπιοειδών είναι το κατά πόσο τα οπιοειδή θα διατηρήσουν την αναλγητική ικανότητά τους με την πάροδο του χρόνου. Το ερώτημα αυτό προκύπτει από την ευρέως εδραιωμένη άποψη ότι η μακροχρόνια χορήγηση οπιοειδών προκαλεί έκπτωση της αναλγητικής ισχύος τους και ανάγκη για προς τα πάνω αύξηση των δόσεων, συνεπεία της ανάπτυξης φαινομένων ανοχής.<sup>4</sup> Η ανάπτυξη ανοχής στα οπιοειδή είναι μία αναμενόμενη φαρμακολογική ιδιότητα τους και η ύπαρξή της έχει αποδειχθεί με μελέτες τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους. Εκφράζεται με τη μείωση της αναλγητικής ισχύος του οπιοειδούς και τη μετατόπιση προς τα δεξιά της καμπύλης δόσης-αποτελέσματος, με αποτέλεσμα να απαιτούνται υψηλότερες δόσεις οπιοειδούς για να επιτευχθεί το ίδιο αναλγητικό αποτέλεσμα (σχήμα 1). Παρότι υπάρχουν ενδείξεις ότι το φαινόμενο της ανοχής είναι δυνατό να εμφανισθεί και στα πλαίσια βραχυχρόνιας χορήγησης, θεωρείται ότι αφορά κυρίως τη μακροχρόνια χορήγηση. Σήμερα γνωρίζουμε ότι διακρίνεται σε εγγενή και επίκτη-

**Σχήμα 1.** Γραφική αναπαράσταση των φαινομένων υπαλαλγησίας και ανοχής στα οπιοειδή μέσω καμπύλης δόσης αποτελέσματος. Στο δεξιό μέρος του σχήματος Α έχουμε ένα παράδειγμα ανάπτυξης ανοχής. Καθώς η ανοχή αναπτύσσεται, η καμπύλη μετατοπίζεται προς τα δεξιά. Δηλαδή για να μπορέσει ένα επώδυνο ερέθισμα να γίνει ανεκτό απαιτείται υψηλότερη δόση, όμως η ευαισθησία στον πόνο δεν έχει μεταβληθεί από το σημείο πριν ξεκινήσει η χορήγηση οπιοειδών. Αντίθετα στο σχήμα Α που αφορά στην υπεραλγησία η καμπύλη μετατοπίζεται προς τα κάτω δηλαδή για κάθε δόση φαρμάκου η ανοχή είναι μικρότερη και η ανοχή στον πόνο είναι μικρότερη της ανοχής που υπήρχε πριν την έναρξη των οπιοειδών.<sup>4</sup>



τη ανοχή και ότι η τελευταία οφείλεται σε φαρμακοκινητικούς και φαρμακοδυναμικούς παράγοντες καθώς και παράγοντες μάθησης.<sup>5</sup> Οι μηχανισμοί πίσω από την ανάπτυξη φαινομένων ανοχής είναι πολύπλοκοι και όχι πλήρως κατανοητοί. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ανάπτυξης ανοχής σχετίζονται με την επαγωγή του μεταβολισμού του φαρμάκου και τη μείωση της συγκέντρωσής του στο αίμα. Από την άλλη πλευρά, οι φαρμακοδυναμικοί παράγοντες ανάπτυξης ανοχής σχετίζονται με τη δράση των οπιοειδών, τόσο στους υποδοχείς τους  $\mu$ ,  $\delta$ , και  $\kappa$ , όσο και με την αλ-

ληλεπίδρασή τους με άλλα συστήματα υποδοχέων. Υπάρχουν ενδείξεις πως η ικανότητα ενός αγωνιστή των  $\mu$  υποδοχέων να προκαλεί ανοχή εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως με το κατά πόσο ο αγωνιστής αυτός προκαλεί με τη σύνδεσή του απευαισθητοποίηση-εσωτερίκευση και αναγέννηση του υποδοχέα. Επιπροσθέτως, η ενδογενής δραστηριότητα κάθε αγωνιστή, η αλλιώς ο αριθμός των υποδοχέων που πρέπει να καταλάβει ένας αγωνιστής για να προκληθεί ένα φαρμακολογικό αποτέλεσμα επίσης διαφέρει μεταξύ των οπιοειδών. Τέλος, η διαφορετική χημική συγγένεια κάθε αγωνιστή για τους υποτύπους των

μ, κ και δ υποδοχέων, καθώς και το αποτέλεσμα του γενετικού πολυμορφισμού, τροποποιούν και αυτά με τη σειρά τους την εκδήλωση ανοχής. Από την άλλη πλευρά, οι μηχανισμοί μάθησης σχετίζονται με την κανονική ή μη λήψη του φαρμάκου και το αποτέλεσμα που αναμένει από τη χορήγησή του ο ασθενής.<sup>6</sup> Πέραν όμως από τους υποδοχείς των οπιοειδών, και άλλα συστήματα υποδοχέων, φαίνεται ότι ενέχονται στο φαινόμενο της ανοχής όπως ο NMDA υποδοχέας. Η πιθανή εμπλοκή του συγκεκριμένου υποδοχέα στηρίζεται στις γνωστές παρατηρήσεις για μειωμένη δραστηριότητα των οπιοειδών στις περιπτώσεις νευροπαθητικού πόνου. Πειράματα σε ζώα με νευρική βλάβη απέδειξαν τη μειωμένη αναλγητική ισχύ της μορφίνης, φαινόμενο το οποίο ανεστάλη στη συνέχεια.

Η ανοχή εμφανίζει και μερικά άλλα χαρακτηριστικά. Ως ιδιότητα αφορά τόσο στην αναλγητική δράση τους όσο και στις περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, όχι όμως όλες, φαινόμενο που συχνά καλείται εκλεκτική ανοχή. Ταυτόχρονα, ενώ γενικά η ανάπτυξη ανοχής σε έναν αγωνιστή των υποδοχέων των οπιοειδών συνεπάγεται ανάπτυξη ανοχής για όλους τους αγωνιστές, φαινόμενο το οποίο καλείται και διασταυρούμενη ανοχή, η τελευταία δεν εκδηλώνεται πλήρως. Το φαινόμενο της ατελούς διασταυρούμενης ανοχής αποδίδεται στους διαφορετικούς μηχανισμούς με τους οποίους κάθε οπιοειδές αναπτύσσει ανοχή (διαφορετικές φαρμακοκινητικές παράμε-

τροι, διαφορετική ενδογενής δραστηριότητα, διαφορετική αλληλεπίδραση με άλλα συστήματα υποδοχέων). Ωστόσο, η ύπαρξη της ιδιότητας αυτής επιτρέπει την αλλαγή ή εναλλαγή οπιοειδών (opioidswitching, opioiddrotation) το πέρασμα δηλαδή από το ένα οπιοειδές στο άλλο, προκειμένου να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες ή να εξασφαλισθεί ισχυρότερο αναλγητικό αποτέλεσμα.<sup>7</sup>

Σαφή στοιχεία για την επίπτωση της εμφάνισης φαινομένων ανοχής στην κλινική πράξη δεν υπάρχουν. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία αποδεικνύει ότι παρότι η εμφάνιση ανοχής για πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών, όπως για την αναπνευστική καταστολή, την υπνηλία, την ναυτία και τον έμετο, είναι συνήθης, στην κλινική πράξη η ύπαρξη σαφών ενδείξεων μείωσης της αναλγητικής ισχύος των οπιοειδών συνεπεία ανάπτυξης φαινομένων ανοχής είναι ιδιαίτερα περιορισμένη. Με το συμπέρασμα αυτό συμφωνούν αρκετές μελέτες που καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα σταθερών δοσολογικών σχημάτων σε ασθενείς με χρόνια πόνο, όσο και σταθερών σχημάτων υποκατάστασης εξαρτημένων ατόμων υπό θεραπεία με μεθαδόνη.<sup>8,9</sup> Οι αιτίες για τις οποίες ο έλεγχος του πόνου χάνεται, ή εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολυπαραγοντικές. Η ίδια η πρόοδος της νόσου, η αλλαγή των χαρακτηριστικών του πόνου για παράδειγμα η εμφάνιση νευροπαθητικού πόνου, η εμπλοκή σύνθετων ψυχολογικών φαινομένων, η επιδείνωση της

λειτουργικότητας οργάνων όπως του ήπατος ή των νεφρών και φυσικά το φαρμακολογικό φαινόμενο της ανοχής, μπορούν να υποκρύπτονται πίσω από την έκπτωση του αναλγητικού αποτελέσματος ή και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

### Υπεραλγησία

Η αποτυχία της αναλγητικής αγωγής είναι δυνατό να οφείλεται και στην εμφάνιση ενός άλλου παράδοξου φαινομένου, στην ανάπτυξη υπεραλγησίας από τα οπιοειδή. Πρόκειται για ένα φαινόμενο όπου η χορήγηση οπιοειδών επιτείνει παρά μειώνει τον πόνο. Αν συγκριθεί με την ανάπτυξη ανοχής, τα δύο φαινόμενα παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές καθώς στην ανοχή, η αύξηση των δόσεων ελέγχει τον πόνο ενώ στην περίπτωση της υπεραλγησίας τον επιδεινώνει (σχήμα 1β). Το φαινόμενο αυτό εκδηλώνεται με τη σημαντική αύξηση της έντασης του πόνου, την εμφάνιση αλλοδυνίας και δυσαισθησιών, συμπτωμάτων που παρατηρούνται σε περιπτώσεις ανάπτυξης κεντρικής ευαισθητοποίησης των αλγαισθητικών οδών. Η ομοιότητα του φαινομένου με τις εκδηλώσεις της κεντρικής ευαισθητοποίησης οδήγησε στην αναζήτηση της αιτίας στους ίδιους μηχανισμούς. Πράγματι μελέτες σε πειραματικά μοντέλα απέδειξαν ότι τα οπιοειδή είναι σε θέση να προκαλέσουν υπεραλγησία τόσο στις προσαγωγές αλγαισθητικές ίνες όσο και στο επίπεδο των νευρώ-

νων προβολής καθώς και σε υπερνωτιαία κέντρα. Παρατηρήσεις για αύξηση της ενεργοποίησης του NMDA υποδοχέα, αύξηση της απελευθέρωσης διεγερτικών αμινοξέων όπως το γλουταμινικό και η ουσία p, καθώς και ενεργοποίηση κατιουσών διεγερτικών οδών προσπαθούν να εξηγήσουν την ανάπτυξη αυτής της κατάστασης υπερδιεγερσιμότητας.<sup>4</sup>

Ωστόσο, παρά τον μεγάλο όγκο των στοιχείων που υπάρχουν σε πειραματικά, η σημασία του φαινομένου στον άνθρωπο και ιδιαίτερα σε ασθενείς με χρόνια πόνο είναι περιορισμένη. Μία πολύ πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, με βάση την τεκμηρίωση κατέδειξε ότι η ισχυρότερη ένδειξη ύπαρξης υπερευαισθησίας προέρχεται από υγιείς εθελοντές στους οποίους γίνεται έγχυση οπιοειδούς με αποτέλεσμα την ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπεραλγησίας. Αντίθετα τα στοιχεία από ασθενείς με χρόνια πόνο είναι αντικρουόμενα, γεγονός το οποίο αποκλείει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τη σημασία του φαινομένου στην κλινική πράξη. Τελικά τα δύο φαινόμενα ανοχή και υπεραλγησία αποτελούν τις δύο όψεις του ίδιου νομίσματος και συχνά η διάκριση στην κλινική πράξη δεν είναι δυνατή.<sup>10</sup>

### Επιδράσεις των οπιοειδών στο ΚΝΣ

Αρκετές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών οφείλονται στη δράση τους σε πολλαπλά σημεία στο ΚΝΣ. Τα ενδογενή οπιοει-

δή αποτελούν ένα από τα πλέον πολύπλοκα συστήματα διαβιβαστών, γεγονός το οποίο εξηγεί και τις ποικίλες δράσεις σε κεντρικό επίπεδο. Οι αγωνιστές των μ υποδοχέων μπορούν να δράσουν απευθείας σε κέντρα του προμήκους όπως στην περίπτωση της αναπνευστικής καταστολής, ή έμμεσα να διαταράξουν την ισορροπία της νευροδιαβίβασης συστημάτων όπως το GABAεργικό, το σεροτονινεργικό και το χολινεργικό, κάτι που συμβαίνει στις περιπτώσεις της καταστολής, της έκπτωσης των γνωστικών λειτουργιών και των διαταραχών του ύπνου.

Η αναπνευστική καταστολή σίγουρα είναι η σοβαρότερη επιπλοκή της χορήγησης των οπιοειδών και δυνητικά θανατηφόρα. Στη κλασική της μορφή χαρακτηρίζεται πρωτίστως από υποαερισμό συνεπεία μείωσης του αριθμού των αναπνοών και ανάπτυξη υπερκαπνίας, που μπορεί να οδηγήσει και σε άπνοια. Ωστόσο σήμερα είναι γνωστό ότι εκτός του αριθμού των αναπνοών τα οπιοειδή επηρεάζουν και τον όγκο αναπνοής. Στη μακροχρόνια χορήγηση, αυτό σπάνια αποτελεί πρόβλημα δεδομένου ότι αφενός μεν στους ασθενείς αυτούς οι οδοί μέσω των οποίων χορηγούνται τα οπιοειδή δεν επιτρέπουν γρήγορη αύξηση των συγκεντρώσεων στο αίμα (με την εξαίρεση των σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται για το έλεγχο του παροξυσμικού πόνου) και αφετέρου ανήκει στις ανεπιθύμητες ενέργειες στις οποίες αναπτύσσεται ταχέως ανοχή. Παρόλα αυτά ένας μικρός βαθμός υποαερισμού

και ήπιας αντιρροπούμενης υπερκαπνίας είναι δυνατό να εμφανισθεί. Ως επιπλοκή αναμένεται σε φάσεις έναρξης της θεραπείας, αλλαγής του δοσολογικού σχήματος, εναλλαγής οπιοειδών και συγχορήγησης άλλων κατασταλτικών. Από τη στιγμή που θα εμφανιστεί, απαιτεί άμεση αντιμετώπιση. Από τον μεγάλο αριθμό σκευασμάτων που έχουν δοκιμασθεί για την αντιμετώπισή της, η μόνη η οποία σαφώς αναστρέφει την αρνητική αυτή δράση είναι η ναλοξόνη, ωστόσο η χορήγησή της πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή και μόνο σε βεβαιωμένη επί επιβεβαιωμένης αναπνευστική καταστολή, δεδομένου ότι προκαλεί ταχεία απώλεια του αναλγητικού αποτελέσματος των οπιοειδών και εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης.

Οι επιδράσεις των οπιοειδών στο επίπεδο εγρήγορσης, στις ανώτερες γνωστικές λειτουργίες και στα χαρακτηριστικά του ύπνου είναι αρκετά σύνθετες. Τα οπιοειδή θεωρούνται ότι έχουν κατασταλτική δράση και προκαλούν έκπτωση των ανώτερων γνωστικών λειτουργιών, παρενέργειες που επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής ασθενών με μη καρκινικό πόνο ή με κακοήθη νόσο στα αρχικά στάδια, όπου η δραστηριότητα δεν είναι μειωμένη. Ωστόσο είναι δράσεις που γρήγορα εμφανίζουν ανοχή και προβληματίζουν τους ασθενείς κυρίως στις περιόδους έναρξης των οπιοειδών και αναπροσαρμογής των δόσεων. Εάν τα ενοχλήματα δεν υφεθούν, τότε πιθανότατα αυτό οφείλεται είτε σε συνοδά κατά-



σταλτικά είτε σε οργανικό υπόβαθρο όπως εγκεφαλικές μεταστάσεις, εγκεφαλοπάθεια ή ενδοκράνια υπέρταση. Κατά συνέπεια, εφόσον δεν υπάρχουν άλλοι αιτιολογικοί μηχανισμοί, αρκεί η καθησυχασμός του ασθενούς και του περιβάλλοντος για τη προσωρινή διάρκεια των ενοχλημάτων. Για την αντιμετώπιση της καταστολής, η εναλλαγή οπιοειδών έχει φανεί σε κάποιες μελέτες ότι βοηθά στον έλεγχο των συμπτωμάτων. Επιπροσθέτως, μεμονωμένες μελέτες σε μικρό αριθμό ασθενών έχουν καταδείξει ευεργετική δράση ουσιών όπως η μεθυλφαινυδάτη και η δονεπεζίλη.<sup>11</sup>

Η ήπια διαταραχή των ανώτερων γνωστικών λειτουργιών μπορεί ωστόσο σε κάποιες περιπτώσεις να προσλάβει χαρακτήρες οξείας συγχυτικής κατάστασης. Η εμφάνιση delirium αφορά κυρίως σε ασθενείς τελικού σταδίου με πλήθος συνοδών προβλημάτων τα οποία θα μπορούσαν να αποτελούν και τον κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Μάλιστα, σήμερα θεωρείται ότι τα οπιοειδή εμπλέκονται στην εμφάνιση του συνδρόμου στα 2/3 των περιστατικών αυτών. Αν και ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός, η ύπαρξη νεφρικής νόσου, αφυδάτωσης ή και προϋπάρχουσας ψυχικής νόσου θεωρούνται προδιαθεσικοί παράγοντες όπως και η χορήγηση υψηλών δόσεων για μακρά χρονικά διαστήματα. Η εναλλαγή οπιοειδούς φαίνεται να βοηθά στον έλεγχο των συμπτωμάτων ενώ επί αποτυχίας, η χορήγηση

νευροληπτικών του τύπου της αλοπεριδόλης αποτελεί αποδεκτή θεραπεία.

Μία άλλη σοβαρή επιπλοκή που σχετίζεται με τη χορήγηση των οπιοειδών σε μακροχρόνια βάση είναι η εμφάνιση μυοκλωνιών. Ο μηχανισμός της δεν είναι εξακριβωμένος. Σε μερικές περιπτώσεις αποδίδεται στη νευροτοξική δράση ορισμένων παραγόντων όπως της νορμεπεριδίνης που είναι μεταβολίτης της πεθιδίνης ή και της μορφίνη-6-γλυκουρονίδιο. Ωστόσο φαίνεται ότι σχετίζεται με τις χορηγούμενες δόσεις των οπιοειδών και τη διάρκεια της θεραπείας. Τα συμπτώματα ποικίλουν από απλούς ινιδισμούς έως και γενικευμένους τονικοκλωνικούς σπασμούς. Η εναλλαγή οπιοειδούς, έχει φανεί ότι βοηθά στον έλεγχο των συμπτωμάτων. Επιπροσθέτως, αρκετές άλλες θεραπείες έχουν δοκιμασθεί σε μικρές σειρές περιστατικών. Από αυτές, οι βενζοδιαζεπίνες, τα μυοχαλαρωτικά, το δανδρολένιο και τα τοπικά αναισθητικά και τα αντιεπιληπτικά προτείνονται ως τα πλέον αποτελεσματικά.

Παρά τη γενική αντίληψη ότι τα οπιοειδή προκαλούν υπνηλία, οι ενδείξεις που έχουμε τόσο από πειραματικά μοντέλα όσο και από υγιείς εθελοντές καταδεικνύουν την σημαντική επίδραση των οπιοειδών στα χαρακτηριστικά του ύπνου. Οι επιδράσεις αυτές συνοψίζονται σε αύξηση του ύπνου REM, αύξηση του ελαφρού ύπνου σταδίου 2 και μείωση του βαθέως ύπνου σταδίου 4. Οι μεταβολές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την παραμονή για με-

γαλύτερα χρονικά διαστήματα σε φάση ελαφρού ύπνου. Ο ύπνος και η αφύπνιση ρυθμίζονται από ένα πλήθος διαβιβαστών όπως η σεροτονίνη, η ακετυλχολίνη, το GABA, η ντοπαμίνη και η νοραδρεναλίνη. Παρότι ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τα οπιοειδή επηρεάζουν τα στάδια του ύπνου δεν είναι επακριβώς γνωστός, σε πειραματόζωα έχει αποδειχθεί η διαταραχή της GABAεργικής μετάδοσης στο επίπεδο του δικτυωτού πυρήνα της γέφυρας.<sup>12</sup>

### **Διαταραχές από το γαστρεντερικό σύστημα**

Η δυσκοιλιότητα αποτελεί πιθανότατα τη συνηθέστερη επιπλοκή των οπιοειδών καθώς εκτιμάται ότι είναι δυνατό να εμφανισθεί σε ποσοστό που φθάνει έως και το 90% των ασθενών.<sup>13</sup> Ορίζεται ως η μειωμένη συχνότητα αφόδευσης που συνοδεύεται από αίσθημα δυσφορίας για διάστημα μεγαλύτερο του 25% του συνολικού χρόνου. Οι μηχανισμοί που προκαλούν διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να μη αφορούν αποκλειστικά τις φαρμακολογικές δράσεις των οπιοειδών, αλλά και άλλες διεργασίες όπως η μειωμένη πρόσληψη υγρών, η περιορισμένη κινητοποίηση και η πρωτοπαθής νόσος. Ταυτόχρονα, άλλα φάρμακα όπως τα αντικαταθλιπτικά και τα αντιχολινεργικά συνδέονται με την πρόκληση διαταραχών από το γαστρεντερικό σύστημα.

Τα οπιοειδή μπορούν να προκαλέσουν δυσκοιλιότητα, χορηγούμενα τόσο συστηματικά όσο και τοπικά. Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της δυσκοιλιότητας είναι ότι σπανίως εμφανίζει ανοχή. Από την άλλη πλευρά, παρότι υπάρχουν στη βιβλιογραφία μελέτες που καταδεικνύουν υπεροχή ορισμένων οπιοειδών, όπως της διαδερμικής φεντανύλης ή της μεθαδόνης, έναντι της μορφίνης, στον περιορισμό της δυσκοιλιότητας, ωστόσο πρόκειται για μη τυχαιοποιημένες μελέτες και τα αποτελέσματά τους είναι αμφισβητήσιμα.

Η αντιμετώπιση πρέπει να είναι επιθετική από την αρχή της θεραπείας. Εφόσον το επιτρέπει η κύρια νόσος, ο ασθενής πρέπει να παροτρυνθεί στη λήψη μεγαλύτερης ποσότητας υγρών και φυτικών ινών, καθώς και στην συστηματικότερη κινητοποίησή του. Εφόσον τα μέτρα αυτά δεν αποδώσουν μπορεί να προστεθεί ένα υπακτικό (πίνακας 1). Παρότι στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα διαφόρων σκευασμάτων, δεν υπάρχει τεκμηριωμένη υπεροχή κάποιου σκευάσματος, έναντι άλλων. Επιπροσθέτως, αναφορές στην βιβλιογραφία καταγράφουν ποσοστά ανακούφισης με τα συνήθη υπακτικά της τάξεως του 50% των ασθενών.<sup>14</sup>

Πλέον στην κλινική πράξη έχει εισαχθεί ένας νέος φαρμακευτικός παράγοντας για την αντιμετώπιση της επαγόμενης από τα οπιοειδή δυσκοιλιότητας, η μεθυλναλτρεξόνη. Η συγκεκριμένη ουσία είναι ανταγωνιστής των μ υπο-



**Πίνακας 1.** Σκευάσματα που χρησιμοποιούνται για τη συμπτωματική αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας

Παράγοντας	Ημερήσια δόση	Κίνδυνοι
Ψύλλιο	3,5 gr	Ανάγκη για μεγάλη λήψη υγρών, κίνδυνος εντερικής απόφραξης
Bisacodyl	5-15 mg/d	Κοιλιακά άλγη
Senna		Κοιλιακά άλγη, διαταραχές ηλεκτρολυτών
Lactulose	10g-40g/d	Κοιλιακά άλγη, ναυτία, έμετος, προσοχή στους διαβητικούς
Magnesium hydroxide	30-60 ml	
Υπόθετα γλυκερίνης		

δοχέων στην περιφέρεια καθώς ως τεταρτοταγής αμίνη δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δεν αναστρέφει την δράση των οπιοειδών στο ΚΝΣ και συνεπώς την αναλγησία. Η συγκεκριμένη ουσία έχει πάρει έγκριση για την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας των οπιοειδών σε ασθενείς τελικού σταδίου οι οποίοι λαμβάνουν παρηγορητική φροντίδα και η ανταπόκριση στη συνήθη θεραπεία με υπακτικά δεν είναι επαρκής. Το σύνθητες δοσολογικό σχήμα είναι 8 mg υποδορίως κάθε

δεύτερη μέρα για ασθενείς σωματικού βάρους από 38 έως 61Kg και 12 mg την ημέρα για ασθενείς σωματικού βάρους από 62 έως 114Kg, μεσοδιάστημα το οποίο μπορεί να κατεβεί στις 24 ώρες εφόσον δεν υπάρξει ανταπόκριση. Ωστόσο η ασφάλεια του φαρμάκου δεν έχει μελετηθεί για διάστημα μεγαλύτερο των 4 μηνών και επομένως θα πρέπει να χρησιμοποιείται για περιορισμένο χρονικό διάστημα. Μία πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που εξέτασε τα αποτελέσματα των φάσεων I, II και III κλινικών μελετών κατέδειξε ότι η μεθυλναλτρεξόνη σαφώς αναστρέφει τη μειωμένη κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, που προκαλείται από τα οπιοειδή, έχει δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα και είναι ασφαλής σε δοσολογικά σχήματα μέχρι έως 0,65 mg/kg. Σε αυτές τις δόσεις οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες και συνήθως είναι κοιλιακές κράμπες και ναυτία ενώ σε υψηλότερες δόσεις έχουν παρατηρηθεί περιστατικά ορθοστατικής υπότασης. Ωστόσο δεν υπάρχουν ακόμη μελέτες που να καταδεικνύουν την υπεροχή του φαρμάκου έναντι των άλλων υπακτικών, όπως και δεν υπάρχουν φαρμακοοικονομικές μελέτες.<sup>15</sup>

Η ναυτία και ο έμετος επίσης αποτελούν τυπικές δράσεις των οπιοειδών, με μία επίπτωση που αγγίζει περίπου το 25% των ασθενών. Προκαλούνται από τη δράση των τελευταίων στην χημειοευαίσθητη προμηκική ζώνη, στο αιθουσαίο σύστημα και στο ίδιο το γαστρεντερικό σωλήνα, με μείωση της κινητικότη-

τάς του. Σε αντίθεση με τη δυσκοιλιότητα, οι εκδηλώσεις της ναυτίας και του εμέτου των οπιοειδών είναι παροδικές, μπορούν ωστόσο να προκληθούν από πολλές άλλες συνοδές καταστάσεις. Προκειμένου να αντιμετωπιστεί η κατάσταση προτείνονται μία σειρά από φαρμακευτικούς παράγοντες, κανένας εκ των οποίων δεν φαίνεται να υπερέχει και για το λόγο αυτό η αγωγή πρέπει να εξατομικεύεται με βάση και την προϋπάρχουσα παθολογία. Η μετοκλοπραμίδη και η δομπεριδόνη ενισχύουν την κινητικότητα του στομάχου και είναι ιδιαίτερα αποδοτικά σε καταστάσεις όπου υπάρχει διαταραχή κινητικότητας. Αντίθετα αντιισταμινικά όπως η διμενυδρινάτη αποδίδουν σε διαταραχές του αιθουσαίου συστήματος ενώ φάρμακα του τύπου της ονδασετρόνης καταστέλλουν σημαντικά τον έμετο που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία.

### **Επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα**

Ένας μεγάλος όγκος πειραματικών δεδομένων καταδεικνύει ότι τα εξωγενώς χορηγούμενα οπιοειδή επηρεάζουν την κυτταρική και χυμική ανοσία μειώνοντας τη σύνθεση κυτταροκινών, καταστέλλοντας τη φαγοκυττάρωση και περιορίζοντας τη δράση των φυσικών φονικών κυττάρων. Οι δράσεις αυτές ασκούνται κατά βάση μέσω κεντρικών μ υποδοχέων των οπιοειδών, οι οποίοι τροποποιούν τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια και το αυτόνομο νευρικό σύστημα.<sup>16</sup> Τόσο οι υποδο-

χείς δ όσο και οι κ φαίνεται ότι μάλλον διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Ωστόσο παρά τα πολυάριθμα πειραματικά στοιχεία, η σημασία του φαινομένου στην κλινική πράξη σε ασθενείς με χρόνιο πόνο δεν είναι ξεκάθαρη.

### **Επιδράσεις στους ενδοκρινείς αδένες**

Οι επιδράσεις των οπιοειδών στους ενδοκρινείς αδένες άρχισαν να προσελκύουν το ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά πρόσφατα, αν και οι παρατηρήσεις για την εμφάνιση υπογοναδισμού σε χρήστες οπιοειδών έχουν μία ιστορία 100 ετών. Σήμερα είναι πλέον γνωστό από προκλινικές και κλινικές μελέτες ότι τα οπιοειδή έχουν αρνητική επίδραση στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες, προκαλώντας κλινικά σημαντική μείωση της απελευθέρωσης της GnRh από τον υποθάλαμο, μείωση της απελευθέρωσης κυρίως της LH και κατά δεύτερο λόγο της FSH από την υπόφυση και τέλος έμμεση και άμεση μείωση της τεστοστερόνης και τη οιστραδιόλης. Κλινικά οι επιδράσεις αυτές εκδηλώνονται με μείωση της libido και ανικανότητα και κατάθλιψη στους άνδρες, ολιγομηνόρροια, αμηνόρροια, διαταραχές γονιμότητας και οστεοπόρωση στις γυναίκες. Αυτό το οποίο έχει ενδιαφέρον είναι ότι όλα τα οπιοειδή δεν προκαλούν την ίδια καταστολή του άξονα. Οι αμιγείς αγωνιστές των μ υποδοχέων του τύπου της μορφίνης και της φεντανύλης προκαλούν σημαντικά μεγα-

λύτερο υπογοναδισμό, έναντι της τραμαδόλης και της βουπρενορφίνης.

Σε κλινικό επίπεδο, η αναζήτηση συμπτωμάτων και σημείων όπως μείωση της libido, ανικανότητα, άγχος και κατάθλιψη, μείωση της μυϊκής μάζας, διαταραχές της εμμήνου ρύσης και υπογονιμότητα, θέτουν την υπόνοια ύπαρξης πιθανού υπογοναδισμού. Παρότι πολλά από τα συμπτώματα αυτά μπορούν να προκληθούν και από το σύνδρομο του χρόνιου πόνου, η παρουσία τους καθιστά απαραίτητο τον εργαστηριακό έλεγχο των επιπέδων της τεστοστερόνης, της FSH LH, της οιστραδιόλης και της δεϋδροεπιανδροστερόνης. Τα χαμηλά επίπεδα πρέπει πάντα να συσχετιστούν με τα κλινικά ευρήματα. Από τη στιγμή που θα αποκλειστούν άλλα αίτια υπογοναδισμού και υπάρχει κλινική σημειολογία, εφαρμόζονται θεραπευτικές παρεμβάσεις. Αυτές συνίστανται στη μείωση ή και διακοπή του οπιοειδούς, εφόσον αυτό είναι δυνατό, την εναλλαγή οπιοειδούς (παρότι δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της πρακτικής στη συγκεκριμένη περίπτωση) και τέλος τη θεραπεία υποκατάστασης. Αυτή περιλαμβάνει διάφορα σκευάσματα τεστοστερόνης για τους άνδρες, οιστρογόνα και προγεστερόνη για τις γυναίκες.<sup>17</sup>

### **Σωματική εξάρτηση και εθισμός**

Το ζήτημα της ιατρογενούς εξάρτησης από τη θεραπευτική χρήση των οπιοειδών είναι ένα

θέμα που εγείρει μεγάλο προβληματισμό, ιδιαίτερα για τη χρήση τους στο χρόνιο μη καρκινικό πόνο. Δεδομένου ότι συχνά υπό τον όρο εξάρτηση περιγράφονται διαφορετικά νευροβιολογικά φαινόμενα, έχει πολύ μεγάλη σημασία η διάκριση φαινομένων όπως η σωματική εξάρτηση, ο εθισμός, ο ψευδοεθισμός ή η θεραπευτική εξάρτηση. Η σωματική εξάρτηση είναι αναμενόμενη φαρμακολογική δράση των οπιοειδών και συνίσταται στην εμφάνιση μίας σειράς συμπτωμάτων και σημείων με την απότομη διακοπή της θεραπείας ή την απότομη μείωση της δόσης τους ή τη χορήγηση ανταγωνιστή. Αντίθετα ο εθισμός ή ψυχολογική εξάρτηση είναι ένα σύνθετο νευροσυμπεριφερειολογικό σύνδρομο σε άτομα με βιογενετική προδιάθεση που οδηγεί στην καταναγκαστική χρήση της ουσίας αυτής παρά την προκαλούμενη βλάβη. Ως κατάχρηση ουσίας ορίζεται η χρήση ουσίας ή ουσιών για μη φαρμακευτικούς σκοπούς ή για σκοπούς άλλους από αυτούς για τους οποίους συνταγογραφούνται, όπως για παράδειγμα για τα ευφορικά τους φαινόμενα.

Οι ορισμοί της κατάχρησης ουσίας και του εθισμού, όπως διατυπώνονται στην κατάταξη των ψυχικών νόσων με βάση το DSM-IV, δημιουργούν αρκετά προβλήματα στην αναζήτηση των χαρακτηριστικών αυτών σε ασθενείς με χρόνιο πόνο και αυτό διότι η ανακούφιση από τον πόνο σαφώς και θα οδηγήσει σε συμπεριφορές αναζήτησης του φαρμάκου. Για το λόγο αυτό διακρίνονται στην κλινική

πράξη δύο ακόμη καταστάσεις, αυτή της θεραπευτικής εξάρτησης και του εθισμού, που δεν πρέπει να συγχέονται με τον πραγματικό εθισμό. Η θεραπευτική εξάρτηση είναι η συμπεριφορά αναζήτησης και αποθήκευσης του φαρμάκου που αναπτύσσει ο ασθενής κατά τη διάρκεια μίας επιτυχούς αναλγητικής θεραπείας, από το φόβο ενδεχόμενης διακοπής της, ενώ ψευδοεθισμός είναι η συμπεριφορά αναζήτησης του φαρμάκου σε ασθενείς που πονούν αλλά λαμβάνουν ανεπαρκή αναλγητική αγωγή. Μπορεί να παρερμηνευθεί ως εθισμός.

Μέχρι σήμερα, η ακριβής επίπτωση της εμφάνισης ιατρογενούς εθισμού σε ασθενείς με χρόνια πόνο και θεραπεία με οπιοειδή δεν είναι γνωστή, καθώς διαφορετικές μελέτες καταγράφουν ποσοστά που κυμαίνονται από 0 έως 50%, με τα υψηλότερα ποσοστά να αφορούν σε ασθενείς με χρόνια μη καρκινικό πόνο.<sup>18,19</sup> Οι μεγάλες αυτές διαφοροποιήσεις στα ποσοστά οφείλονται εν πολλοίς και στη δυσκολία ορισμού των καταστάσεων αυτών σε ασθενείς με χρόνια πόνο, καθώς ίσως και στη μεγαλύτερη σπουδή αναζήτησης παρεκκλίνουσας συμπεριφοράς ενδεικτικής εθισμού σε άτομα με μη καρκινικό πόνο. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι τις τελευταίες δεκαετίες το πρόβλημα του ιατρογενούς εθισμού υποεκτιμήθηκε και θεωρήθηκε ότι η επίπτωσή του είναι αμελητέα, σήμερα είναι πλέον αποδεκτό ότι έχει μία σημαντική επίπτωση, τέτοια ώστε να απαιτεί προσεκτική επιλογή ασθενών και

διαρκή παρακολούθηση, ιδιαίτερα για τα περιστατικά μη καρκινικού πόνου. Από την άλλη πλευρά, πολλές από τις γενικές αρχές χορήγησης των οπιοειδών, όπως η χορήγησή τους με το ρολόι, ως μέτρου για τη μείωση της πιθανότητας εθισμού δεν έχουν μέχρι σήμερα τεκμηριωθεί.

### **Συμπεράσματα**

Τα οπιοειδή σίγουρα είναι αναντικατάστατα φάρμακα, συχνά όμως αποτυγχάνουν να ανακουφίσουν αποτελεσματικά τον ασθενή είτε λόγω ανεπαρκούς ελέγχου του πόνου, είτε λόγω των ενοχλημάτων που συνοδεύουν τη χρήση τους. Ξεκάθαρες κατευθυντήριες αρχές για την αντιμετώπισή των ανεπιθύμητων ενεργειών δυστυχώς δεν υπάρχουν, δεδομένου ότι και η υπάρχουσα τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των υπάρχόντων θεραπευτικών μέσων είναι πτωχή. Παρόλα αυτά, αρκετές ομάδες ειδικών, στηριζόμενες στα μέχρι σήμερα δεδομένα προτείνουν μία σειρά από συμπτωματικά κυρίως μέτρα. Η εισαγωγή της μεθυλναλτρεξόνης στην κλινική πράξη σίγουρα είναι ένα μεγάλο βήμα μπροστά καθώς είναι ο πρώτος εκλεκτικός ανταγωνιστής των δράσεων των οπιοειδών στην περιφέρεια, που είναι υπεύθυνος για ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η δυσκοιλιότητα, ο κνησμός η ναυτία και ο έμετος. Η επόμενη εξέλιξη δυνητικά θα μπορούσε να είναι η εξατομίκευση της θεραπείας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο γενετικός πολυμορφισμός μεταξύ των από-

μων εξηγεί πολλά από τα φαινόμενα αυτά δεδομένου ότι αρκετές σημειακές μεταλλάξεις, που συναντώνται σε ικανό ποσοστό του πληθυσμού, οδηγούν στη σύνθεση ενός υποδοχέα που έχει διαφορετική χημική συγγένεια για τα οπιοειδή και κατά συνέπεια διαφορετική εκδήλωση αναλγητικών δράσεων και ανεπιθύμητων ενεργειών. Γνωρίζοντας περισσότερα πράγματα για τη μοριακή δομή του υποδοχέα είναι δυνατόν μελλοντικά να σχεδιαστούν αγωγές με βάση τον γενετικό χάρτη των ατόμων.

### Βιβλιογραφία

1. World Health Organization. Cancer pain relief, 2nd ed. WHO: Geneva 1996
2. Chu R, Franchiulo G, Fine P, et al. Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Non-cancer Pain. *J Pain* 2009;10:113-30.
3. Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, et al. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35:214-28.
4. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 2008; 24:479-96.
5. Collett BJ. Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br J Anaesth* 1998; 8:58-68.
6. MJ Christie. Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, with-drawal and addiction. *British Journal of Pharmacology* 2008; 154:384–96.
7. Mercadante S. Opioid Rotation for Cancer Pain. *Rationale and Clinical Aspects. Cancer* 1999; 86: 1856–66.
8. Portenoy RK, Farrar JT, Backonja MM, et al. Long-term use of controlled-release oxycodone for non-cancer pain: results of a 3-year registry study. *Clin J Pain* 2007; 23:287-99.
9. Dahl JH, Portenoy RK. Myths about controlling pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2004;18:55-58.
10. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, et al. Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review. *Pain Med* 2009; 10:829-39.
11. Slatkin NE, Rhiner M, Bolton TM. Donepezil in the treatment of opioid-induced sedation: report of six cases. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21:425-38.
12. Watson CJ, Lydic R, Baghdoyan HA. Sleep and GABA levels in the oral part of rat pontine reticular formation are decreased by local and systemic administration of morphine. *Neuroscience* 2007; 144:375–86.
13. Holzer P. Opioid antagonists for prevention and treatment of opioid-induced gastrointestinal effects. *Current*

- Opinion in Anaesthesiology 2010; 23:616–622.
14. Becker G, Blum HE. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. *Lancet* 2009; 373:1198–1206.
15. Deibert P, Xander C, Blum HE, et al. *Core Evid.* 2010;4:247-258.
16. Rittner HL, Roewer N, Brack A. The clinical (ir)relevance of opioid-induced immune suppression. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23:588-592.
17. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009;25:170-175.
18. Fishbain DA, Cole B, Lewis J, et al. What percentage of chronic non-
19. malignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidence-based review. *Pain Med.* 2008;9:444-459.
20. Chu R, Franchiulo G, Fine P, et al. Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain. *J Pain.* 2009 ;10:113-130.

**Keywords:** Opioids, side effects, chronic pain

**ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ:**

Αμανίτη Αικατερίνη: Κλινική Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας, Α.Π.Θ,

Παν. Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ»

Διεύθυνση: Τάκη Οικονομίδη 18-20, 55131, Θεσσαλονίκη

Τηλ: 6937248827

e-mail: amanitik@gmail.com