

Πως εξισορροπείται η αποτελεσματικότητα με τα προβλήματα μετά από μακροχρόνια χρήση οπιοειδών

Τσιρογιάννη Αικατερίνη MD

ABSTRACT

How to balance efficacy versus side effects of chronic opioid use

Tsirogianni E

Opioid analgesics have finally joined the treatment of chronic non-cancer pain. In many cases, the problems that emerge from long-term use of opioids, can outweigh the benefits from its use. These problems usually refer to somatic disturbances but quite often they affect the psychological milieu. When the balance of efficacy versus side effects turns to either side, the outcome can be either effective treatment of pain, disastrous de-socialization due to divertive use and any point in between. Therefore, prescriptions for chronic opioid use for non-cancer pain should be balanced in order to achieve the ultimate goal: to improve the quality of patient's life

Τα οπιοειδή χαρακτηρίζονται από το πλεονέκτημα της μη ύπαρξης φαινομένου οροφής ως προς την αναλγησία. Ωστόσο, η θεωρητικά απεριόριστη δυνατότητα χορήγησής τους, πρακτικά περιορίζεται από τις παρενέργειες και επιπλοκές τους. Επομένως, το ζητούμενο από μια χρόνια αγωγή με τη συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων είναι η επίτευξη ισορροπίας μεταξύ αποτελεσματικότητας και προκαλούμενων προβλημάτων, δηλαδή: αναλγησία χωρίς παρενέργειες. Συνεπώς, ο υπεύθυνος για

τη χρόνια χορήγηση των οπιοειδών ιατρός, προκειμένου να εμποδίσει τα προβλήματα ή να τα αντιμετωπίσει, πρέπει να κινηθεί πάνω σε δύο βασικούς άξονες. Ο πρώτος είναι η πρόληψη των προβλημάτων και ο δεύτερος η θεραπευτική αντιμετώπισή τους. Οι δύο αυτοί άξονες αποτελούν μέρος ενός ευρύτερου σχεδίου της στρατηγικής που ακολουθείται κατά την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου.¹ Η πρόληψη των προβλημάτων αποτελεί απαραίτητη αρχική ιατρική φροντίδα και η θεραπευτική αντιμετώπιση τους την επόμενη κίνηση, όταν επιτευχθεί μεν αναλγησία, αλλά συνοδεύεται από παρενέργειες των οπιοειδών.

Αναισθησιολογικό Τμήμα
Γ.Ν. Κατερίνης

Ειδικότερα, μετά την προσεκτική εκτίμηση του ασθενούς με χρόνιο άλγος και την αξιολόγηση των θεραπευτικών εναλλακτικών λύσεων, εφόσον αποφασισθεί η θεραπεία με οπιοειδή, η επιλογή του φαρμάκου αποτελεί το επόμενο βήμα για να τεθεί η σωστή βάση σχεδιασμού της αντιμετώπισης του πόνου.^{1,2} Αξιολογείται το είδος του πόνου και κατά πόσο τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά του οπιοειδούς μπορούν να ανταποκριθούν στις προσδοκίες της αγωγής, ώστε τα οφέλη από το οπιοειδές να είναι μεγαλύτερα από αναμενόμενα προβλήματα. Οι επιλογές πρακτικά καθορίζονται και από τη διαθεσιμότητα των οπιοειδών σε κάθε χώρα. [Δυστυχώς, σήμερα στην Ελλάδα διατίθενται μόνο: morphine από το στόμα και για παρεντερική χρήση, fentanyl για παρεντερική χρήση, διαδερμικά και με σύστημα χορήγησης δια του βλεννογόνου (παρειάς, ρινός ή υπογλώσσιου), pethidine παρεντερικά (ακατάλληλη για αντιμετώπιση χρόνιου πόνου), codeine από το στόμα σε συνδυασμό με paracetamol με ή χωρίς caffeine, tramadol παρεντερικά, δια του ορθού και του στόματος, μόνη ή σε συνδυασμό με paracetamol από το στόμα]. Το DIRE score (Diagnosis, Intractability, Risk και Efficacy)², που εκτιμά τους παράγοντες: α) διάγνωση αλγογόνου αιτίου, β) δυσκολία ελέγχου του πόνου με άλλες θεραπευτικές αγωγές, γ) κίνδυνο από διαταραχές και παρέκκλιση συμπεριφοράς, τάση προς κατάχρηση ουσιών, αξιοπιστία ασθενούς, κοινωνική ζωή και συμπεριφορά και

δ) αποτελεσματικότητα αγωγής, προβλέπει την πιθανή αποτελεσματικότητα της αναλγησίας και την πιθανή προσαρμογή του ασθενούς στη χρόνια αγωγή με οπιοειδή, αλλά χρησιμεύει ως κριτήριο κατά την επιλογή του ασθενούς ως κατάλληλου να λάβει οπιοειδή, χωρίς να προδικάζει το θετικό αποτέλεσμα αυτής της αγωγής.

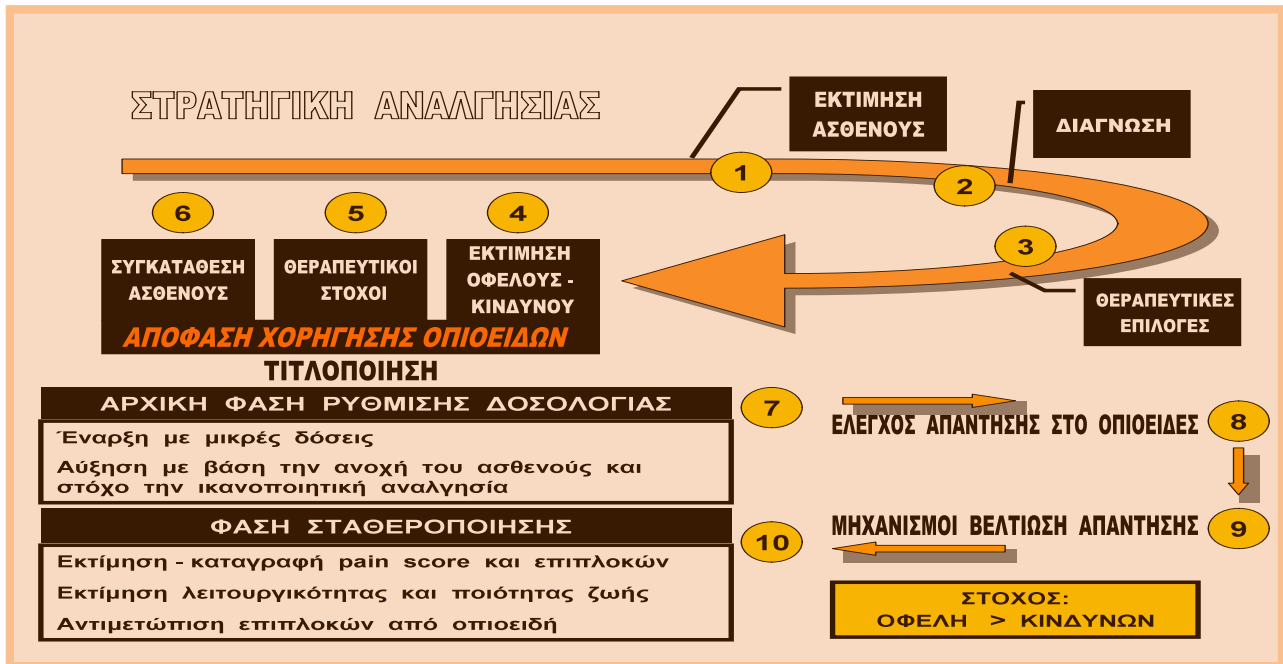
Είναι σημαντικό, εξ αρχής να θεμελιώνεται σχέση ειλικρίνειας και επικοινωνίας ασθενούς και θεράποντος ιατρού, η οποία ξεκινά με έγγραφη συμφωνία μεταξύ των δύο, που αφορά στην έναρξη οπιοειδών προς αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου, στους στόχους και στις πιθανές επιπλοκές της αγωγής αυτής.³ Ο ασθενής καθίσταται ενήμερος και προετοιμάζεται για τις παρενέργειες και τις προσδοκίες από τη σχετική αγωγή και για το γεγονός ότι θα απαιτηθεί πιθανότατα μεγάλο χρονικό διάστημα προσπάθειας.²

Εφόσον παράλληλος στόχος με την αναλγησία είναι και η πρόληψη των παρεπόμενων προβλημάτων, η έναρξη της υλοποίησης των επιλογών πρέπει να υπακούει στους όρους της διαδικασίας της τιτλοποίησης. Πρέπει, δηλαδή, οι συγκεντρώσεις του χορηγούμενου οπιοειδούς στο αίμα να ανέλθουν βαθμιαία, από τα μη αποτελεσματικά επίπεδα, σε τιμές πάνω από την ελάχιστη αποτελεσματική συγκέντρωση -εντός του θεραπευτικού παραθύρου - ώστε να βρεθεί το κατάλληλο οπιοειδές, στην κατάλληλη δοσολογία, για τον συγκεκριμένο ασθενή στη συγκεκριμένη περίοδο της ζωής

του. Η τιτλοποίηση, στην αρχική της φάση, συντελείται με χορήγηση της μικρότερης καθιερωμένης δοσολογίας του οπιοειδούς και με προσεκτική αύξησή της μέχρι την επίτευξη

ικανοποιητικής αναλγησίας ή με αύξησή της μέχρι του σημείου εμφάνισης επιπλοκών. Αυτά είναι τα δύο όρια που θέτουν οροφή στην τιτλοποίηση (σχήμα 1).^{3,4}

Σχήμα 1: Στρατηγική Αναλγησίας



Για να γίνει η προσαρμογή των οπιοειδών στον κάθε ασθενή, απαιτείται χρόνος εφαρμογής και παρατήρησης, έως και 8-12 εβδομάδες. Με συνεργασία θεράποντος ιατρού και ασθενούς είναι σκόπιμο να τίθενται ρεαλιστικοί στόχοι στην αναλγησία, ιδίως για ασθενείς για τους οποίους δεν υπάρχει ελπίδα οριστικής θεραπείας.³ Για παράδειγμα, αρχικά επιδιώκει κανείς την αποκατάσταση του ύπνου, σε δεύτερο χρόνο την επιστροφή στην εργασία ή τη συμμετοχή σε δραστηριότητες κλπ. Επιτυχία θεωρείται ο περιορισμός του άλγους κάτω του μετρίου. Ανώτερο όριο ικανοποιητικής αναλγησίας εκτιμάται στο pain score τιμή $\leq 4/10$. Οι ασθενείς που δεν έχουν

ξαναπάρει οπιοειδή, συνήθως ξεκινούν με φάρμακα μικρής διάρκειας ημίσειας ζωής: hydrocodone, hydromorphone, oxycodone, codeine, ή morphine, και δυνατότητα λήψης ανά 4ωρο. Σοβαρός πόνος αντιμετωπίζεται με μεγαλύτερες δόσεις. Ενδεικτικά χορηγούνται: 5-10mg hydrocodone, 5mg oxycodone, 2mg hydromorphone, 30-60mg codeine, ή 10-30mg morphine p.o.⁵ Η χορήγηση του οπιοειδούς με επίκληση έχει θέση όταν ο χρόνιος πόνος δεν είναι σταθερός. Αντίθετα, σε σταθερό πόνο, ανάλογος τρόπος λήψης αναλγητικών υποβάλλει τον ασθενή σε περιόδους άγχους και πόνου, τα οποία και δυσαρέσκεια δημιουργούν, αλλά, και διατάραξη της σχέσης εμπι-

στοσύνης ιατρού και ασθενούς, ενώ η προσοχή του αρρώστου εστιάζεται στο πρόβλημα και στην επόμενη δόση, ενισχύοντας την ψυχική εξάρτηση. Τιτλοποίηση οπιοειδών με εξ' αρχής βραδείας αποδέσμευσης οπιοειδή γίνεται σπανιότερα και προτιμάται σε ασθενείς με επίμονο πόνο. Ενδεικτικά χορηγούνται: διαδερμική fentanyl βασιζόμενη στις δόσεις των συμπληρωματικών οπιοειδών που χορηγούνται στον ασθενή (διαδερμικό σύστημα fentanyl 25mcg/h για κάθε 90mg morphine p.o.), 2.5mg/6-8h methadone p.o., 15mg morphine CR/24h p.o., 15mg morphine SR/12h p.o., 30mg morphine ER/24h p.o., 10mg Oxycodone CR/12h p.o., 5mg Oxymorphone ER/12h p.o.⁵ Η χορήγηση οπιοειδών βραδείας αποδέσμευσης γίνεται πάντοτε «με το ρολόι». Γενικά, τα μακράς διάρκειας οπιοειδή, που λαμβάνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα, δημιουργούν τη βάση για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου με οπιοειδή.⁵ Αναφέρεται ότι οι μικρότερες διακυμάνσεις συγκεντρώσεων οπιοειδών στο πλάσμα εξασφαλίζουν σταθερότερη αναλγησία, περισσότερη ανοχή στις παρενέργειες³, καλύτερο ύπνο και λειτουργικότητα, λιγότερες πιθανότητες ευφορίας, κατάθλιψης και εθισμού.⁷ Η παρουσία παροξυσμικού πόνου αντιμετωπίζεται ταυτόχρονα με οπιοειδή βραχείας διάρκειας δράσης, αλλά σε μικρή ποσότητα προς αποφυγή κατάχρησης ή παρέκκλισης της συμπεριφοράς. Στην πραγματικότητα, ωστόσο, δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση αν κάποιο ειδικό αναλγητικό ή κάποιο

δοσολογικό σχήμα επηρεάζει την αποτελεσματικότητα ή τον κίνδυνο εθισμού (addiction).² Η επιλογή επομένως επηρεάζεται από τις αιτίες του ασθενούς, τον τρόπο ζωής του και τις επιθυμίες του.^{5,6}

Οι περισσότερες παρενέργειες διαπιστώνονται με την έναρξη της χορήγησης των οπιοειδών και πολλές από αυτές υποχωρούν ή και εξαφανίζονται κατά την πορεία της θεραπείας, γεγονός που λαμβάνεται ως ένδειξη ανάπτυξης ανοχής με τη συνεχόμενη χρήση (3-7 ημέρες). Το αποτέλεσμα βέβαια, στην καθημερινή πρακτική γίνεται αντιληπτό από τα λεγόμενα του ασθενούς και την κλινική εικόνα του, γι' αυτό η επανεκτίμησή του κρίνεται ουσιώδης. Αυτή μπορεί να αποκαλύψει το επιθυμητό, ή την επίτευξη αναλγησίας αλλά με παρενέργειες, ή, και την επιδείνωση με συνύπαρξη πόνου και επιπλοκών, καθώς το θεραπευτικό παράθυρο για κάθε ασθενή είναι εξατομικευμένο. Οι δύο τελευταίες καταστάσεις απαιτούν μεθοδευμένες διορθωτικές κινήσεις προς βελτίωση της απάντησης. Ο όρος απάντηση (responsiveness) των οπιοειδών στο φάρμακο ή την οδό χαρακτηρίζει το αποτέλεσμα της δοκιμής των οπιοειδών. Πρόκειται για την πιθανότητα επιθυμητής ισορροπίας μεταξύ ανακούφισης του πόνου και επιπλοκών κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης.^{1,3,4} Φτωχή απάντηση κατά τη δοκιμή ενός οπιοειδούς, ως προς το ίδιο το φάρμακο ή την οδό χορήγησης, προκύπτει όταν οι παρενέργειες αποκλείουν τον καθορισμό μιας αποτελεσμα-

τικής δόσης. Μπορεί να ευθύνονται ασθενο-κεντρικοί και φαρμακο-κεντρικοί παράγοντες. Στην πρώτη κατηγορία ανήκει οποιοσδήποτε παράγοντας αυξάνει την τοξικότητα (ηλικία, παθολογία, μεταβολικοί παράγοντες) ή μειώνει την πιθανότητα αναλγησίας (γενετικοί παράγοντες, ανοχή), το είδος του πόνου (όπως νευροπαθητικός ή παροξυσμικός, οι οποίοι θεωρούνται δύσκολα αντιμετωπίσιμα άλγη), η επιδείνωση της κατάστασης και η επιβάρυνση από άλλους παράγοντες (κακή ψυχολογία). Στη δεύτερη ανήκει το σύμπλεγμα οπιοειδές και υποδοχέας. Φτωχή απάντηση είναι συχνό φαινόμενο στην πρώτη φαρμακευτική δοκιμή. Μηχανισμοί για τη βελτίωση της απάντησης του οπιοειδούς¹ αφορούν σε:

- A) Διεύρυνση του θεραπευτικού παραθύρου με τεχνικές που περιορίζουν τις παρενέργειες και ανεβάζουν τη δόση του οπιοειδούς σε θεραπευτικά επίπεδα.
- B) Συμπληρωματική φαρμακευτική αγωγή με στόχο τη μείωση των αναγκών σε οπιοειδή.
- Γ) Μη φαρμακευτική παρέμβαση.
- Δ) Αλλαγή οπιοειδούς ή οδού χορήγησης.

A) Κατά τη διεύρυνση του θεραπευτικού παραθύρου, όταν ο ασθενής δεν πονά, αλλά έχει παρενέργειες—που είναι συνηθισμένες, συχνά αναμενόμενες και για τις οποίες συνήθως ο οργανισμός αναπτύσσει ανοχή—η συμπτωματική αντιμετώπιση είναι η συνήθης πρακτική βελτίωσης της απάντησης. Πχ. για τη ναυτία, που αφορά στο 10-40% των ασθενών που

λαμβάνουν οπιοειδή, συνήθως αναπτύσσεται ανοχή σε 7-10 ημέρες. Συνεπώς, ολιγοήμερη αγωγή με αντιχολινεργικά, αντιισταμινικά, αντίντοπαμινεργικά ή ανταγωνιστές 5-HT₃ είναι αποτελεσματική στο να περιορίζει τις παρενέργειες και να ανεβάζει τη δόση του οπιοειδούς σε θεραπευτικά επίπεδα. Αντίθετα, για τη δυσκοιλιότητα, η οποία αφορά στο 99% των λαμβανόντων οπιοειδή, δεν αναπτύσσεται ανοχή και η πρόληψη θεωρείται πρωταρχική και ουσιαστική. Ξεκινά από αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες των ασθενών και τον τρόπο ζωής τους, για να φτάσει θεραπευτικά πλέον στις φαρμακευτικές παρεμβάσεις.

Αν και υπάρχουν πολλές προτάσεις διεύρυνσης του θεραπευτικού παραθύρου, η ανακάλυψη της εντόπισης και λειτουργικότητας των υποομάδων των υποδοχέων οπιοειδών, οδήγησε σε στροφή του επιστημονικού ενδιαφέροντος σε επίπεδο ανταγωνιστών των υποδοχέων των οπιοειδών και στην δημιουργία αντίστοιχων φαρμάκων, με ενδιαφέρουσες προτάσεις για το μέλλον. Με βασικό συλλογισμό το ότι οι παρενέργειες αποδίδονται στη δράση των οπιοειδών στους περιφερικούς υποδοχείς, ενώ το αναλγητικό αποτέλεσμα στην αντίστοιχη στους υποδοχείς του ΚΝΣ, τίθεται το ερώτημα: αν η λύση στα προβλήματα από χορήγηση οπιοειδών βρίσκεται στους περιφερικούς ανταγωνιστές των οπιοειδών.^{8,9} Πρόκειται για εκλεκτικούς ανταγωνιστές των υποδοχέων των οπιοειδών, που εμποδίζουν τη δράση των οπιοειδών μέσω των μ-υποδοχέων ε-

κτός του ΚΝΣ (Peripherally acting μ-opioid receptor antagonists, PAMORAs): Methyl-naltrexone και Alvimopan. Η χημική δομή της Methylnaltrexone είναι συγγενική προς τους ανταγωνιστές των μ- υποδοχέων της morphine. Η προσθήκη μεθυλικής ομάδας στον αμινικό δακτύλιο της ουσίας σχηματίζει περισσότερο πολωμένο και λιγότερο λιποδιαλυτό μόριο, που περνά δυσκολότερα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η Methylnaltrexone (p.o., sc.) δρα περιφερικά και μειώνει τη δυσκοιλιότητα, χωρίς επίδραση στο αναλγητικό αποτέλεσμα. Αναφέρεται η δυνατότητα βελτίωσης της ποιότητας ζωής σε ασθενείς υπό χρόνια αγωγή με οπιοειδή, με ανακούφιση υγιών εθελοντών και από άλλα ανεπιθύμητα συμπτώματα (όπως κνησμός), όμως δεν έχει δοκιμασθεί για διάστημα μεγαλύτερο των 4 μηνών και δεν γνωρίζουμε την αποτελεσματικότητά της στον χρόνιο πόνο.⁸ Το σκεύασμα Alvimopan είναι trans-3,4dimethyl-4-(3hydroxyphenyl) piperidine. Δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό λόγω πολικότητας. Μελετήθηκε (p.o.) σε ασθενείς με χρόνια αγωγή οπιοειδών ή σε methadone για εθισμό στα οπιοειδή και διαπιστώθηκε δόσοεξαρτώμενη αύξηση της κινητικότητας των σπλάγχων, χωρίς άρση της αναλγησίας. Προς το παρόν έχει ένδειξη μόνο για τον μετεγχειρητικό ειλέο.⁸ Η συμβολή των ανταγωνιστών των περιφερικών υποδοχέων των οπιοειδών στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με μακρο-

χρόνια χορήγηση οπιοειδών πρέπει να τεκμηριωθεί με κλινικές μελέτες.

Επίσης, το ερευνητικό ενδιαφέρον είναι στραμμένο σε νέα σκευάσματα και συστήματα χορήγησης αγωνιστών/ανταγωνιστών των υποδοχέων των οπιοειδών για τον χρόνιο πόνο, που περιορίζουν την δυνατότητα κατάχρησης ή προκαλούν συμπτωματολογία στέρησης, όταν δεν λαμβάνονται με το δόκιμο τρόπο. Εξυπηρετείται ο περιορισμός επιπλοκών από τη μακροχρόνια χρήση των οπιοειδών, ενώ ταυτόχρονα επιτυγχάνεται και «αναγκαστική προστασία» ασθενών που χρειάζονται μεν οπιοειδή, αλλά ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου για κατάχρηση οπιοειδών και εξάρτηση.¹⁰ Αναφέρεται ότι βραδείας αποδέσμευσης Oxycodone/Naloxone 2:1 εξασφαλίζει αναλγησία και μειώνει τη δυσκοιλιότητα σε ασθενείς με σοβαρό χρόνιο πόνο, χωρίς άρση της αναλγησίας από τη naloxone, πιθανότατα λόγω της περιορισμένης βιοδιαθεσιμότητας της naloxone όταν χορηγείται δια του στόματος.^{11,12} Ο συνδυασμός oxycodone με πολύ μικρή ποσότητα naltrexone είναι υπό έρευνα, με υποσχόμενα καλύτερα αναλγητικά αποτελέσματα, μικρότερη κατανάλωση οπιοειδούς και λιγότερες παρενέργειες, σε σχέση με μόνη την oxycodone.¹³ Η buprenorphine εφαρμόζεται ήδη στο χρόνιο πόνο.^{14,15} Ο συνδυασμός της με naloxone ως υπογλώσσιο δισκίο για τον χρόνιο πόνο είναι υπό διερεύνηση. Πρόκειται για μερικό αγωνιστή των μ-υποδοχέων, ο οποίος δε μπορεί να χορηγηθεί παρεντερικά ή να εισ-

πνευστεί (καταχρηστική εφαρμογή), χωρίς την εμπειρία της στέρησης των οπιοειδών, λόγω της naloxone 4:1 που περιέχει. Αναφέρεται ότι μπορεί να αποτελέσει αρχική θεραπεία σε ασθενείς με κίνδυνο κατάχρησης ή εθισμού.¹⁰

B) Συμπληρωματική φαρμακευτική αγωγή με στόχο τη μείωση των αναγκών σε οπιοειδή, έχει εφαρμογή όταν η αύξηση των οπιοειδών συνοδεύεται από παρενέργειες. Χρησιμοποιούνται φάρμακα που τροποποιούν τη μεταβίβαση του πόνου, μέσω νευροδιαβιβαστών και διαύλων ιόντων, όπως αντιεπιληπτικά 2¹⁵ γενιάς και αντικαταθλιπτικά, συμβάλλουν στο αναλγητικό αποτέλεσμα και συντελούν στον περιορισμό της συνολικής συγκέντρωσης των οπιοειδών στο αίμα.¹⁶ (ASA, paracetamol, αντιεπιληπτικά, NSAIDs, αντικαταθλιπτικά, νευροληπτικά, αντισταμινικά, αναλγητικά, κορτικοστεροειδή, μυοχαλαρωτικά, φάρμακα κατά της σπαστικότητας, ανταγωνιστές NMDA υποδοχέων, τοπικά αναισθητικά, συμπαθολυτικά κ.α.). Η τάση αναζήτησης μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας και ανοχής στις παρενέργειες οδήγησε στην εξέλιξη αναλγητικών που συνδυάζουν οπιοειδές με φαρμακευτικές ουσίες διαφορετικού τρόπου δράσης, σαν μια μορφή συνδυασμού αναλγητικής χημειοθεραπείας (“combination analgesic chemotherapy”): codeine-paracetamol, oxycodone-paracetamol, hydrocodone-ibuprofen, αλλά, και στη σύνθεση ουσιών που παρέχουν αναλγητικό αποτέλεσμα με περισσότερους του ενός τρόπους: tramadol (πολύ λιγότερο ισχυρό οπιοειδές

από τη morphine, με μεταβολίτες πιο ισχυρής συγγένειας με τους μ-υποδοχείς, αλλά αποτελεσματικό, καθώς εμποδίζει παράλληλα την επαναπρόσληψη σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης) και tapentadol (χαμηλής συγγένειας αγωνιστής μ-υποδοχέων και αναστολέας επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης).¹⁷

Γ) Οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις κινούνται προς την ίδια κατεύθυνση. Γνωσιακές-συμπεριφερειολογικές θεραπείες και παρεμβάσεις, ψυχιατρική εκτίμηση ψυχιατρική θεραπεία, περιφερική διέγερση, νευρικοί αποκλεισμοί, νευρολύσεις, χειρουργική αντιμετώπιση, φυσικοθεραπείες, συμπληρωματικές θεραπείες κ.α. αποτελούν εναλλακτικές λύσεις, οι οποίες συμπληρώνουν τη δράση των οπιοειδών ή και περιορίζουν την ανάγκη εφαρμογής τους.³

Δ) Όταν οι προσπάθειες σταδιακής αύξησης του οπιοειδούς περιορίζονται από τις παρενέργειες και η εφαρμογή τεχνικών αποφυγής των παρενεργειών δεν αποδίδει, δεν επιτυγχάνεται ο βασικός στόχος, που είναι η δια της αναλγησίας λειτουργική αποκατάσταση του ασθενούς. Τότε έχει νόημα η αλλαγή της οδού χορήγησης του οπιοειδούς ή η εναλλαγή οπιοειδών (rotation),^{1,4} ελπίζοντας, και ποτέ δυστυχώς με βεβαιότητα, ότι το νέο οπιοειδές να μην συνοδεύεται από την ίδια δυσάρεστη συμπτωματολογία. Πχ. σε ενδοκρinoπάθεια από οπιοειδή¹⁹ (με εναλλακτικές λύσεις την ορμονική θεραπεία και τη χορήγηση μη οπιοειδών αναλγητικών), ή όταν διαπιστώνεται

υπεραλγησία από οπιοειδή (με εναλλακτικές λύσεις τους ανταγωνιστές NMDA υποδοχέων, coxib ή buprenorphine).^{5,20,21} Η αλλαγή στρατηγικής, που περιλαμβάνει αλλαγή στην οδό ή το οπιοειδές, αποτελεί τη λύση στο αδιέξοδο πριν την παραίτηση από τα οπιοειδή. Η αλλαγή της οδού χορήγησης στηρίζεται στην διαφορετική φαρμακοκινητική συμπεριφορά των οπιοειδών, ανάλογα με την οδό που εισέρχονται στον οργανισμό.²² Η εναλλαγή οπιοειδών (opiooid rotation), αν και υπάρχει ανεπαρκής τεκμηρίωση, συνήθως γίνεται ακολουθώντας συγκεκριμένα βήματα^{1,2}: Αρχικά υπολογίζεται η ισοαναλγητική δόση του νέου οπιοειδούς σε σχέση με τη δόση του χορηγούμενου. [Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει ομοφωνία για τις σχέσεις μετατροπής των οπιοειδών και συχνά δεν λαμβάνεται υπόψη η ηλικία, τυχόν δυσλειτουργία οργάνων και η παράλληλη λήψη φαρμάκων από τον ασθενή.²³ Η έννοια της ισοαναλγησίας αμφισβητείται από ορισμένους συγγραφείς, με το επιχείρημα της αδυναμίας σύγκρισης διαφορετικών παραγόντων, ωστόσο αποτελεί πρακτικό τρόπο κατανόησης της ισοδυναμίας των οπιοειδών και αποφυγής υπερ- ή υποδοσολογίας με την αλλαγή. Morphine 10mg παρεντερικά ισοδυναμούν με: morphine 20-30mg p.o., hydrocodone 30mg p.o, hydromorphone 1.5mg παρεντερικά, 7.5mg p.o., codeine 200mg p.o., oxycodone 10-20mg p.o.] Κατόπιν, η ισοαναλγητική δόση μειώνεται κατά 25-50%, γιατί, καθώς με το προηγούμενο οπιοειδές έ-

χει αναπτυχθεί ανοχή, με το νέο οπιοειδές αναμένεται να εμφανισθεί μη πλήρης διασταυρούμενη ανοχή και η δράση του νέου φαρμάκου να είναι ενισχυμένη. Μεγαλύτερη μείωση εφαρμόζεται σε ήδη υψηλή δοσολογία, σε ασθενείς μη καυκάσιας καταγωγής, σε ηλικιωμένους και εξασθενημένους. Μικρότερη μείωση εφαρμόζεται όταν δεν υφίσταται σχέση με τα προηγούμενα χαρακτηριστικά ή όταν πραγματοποιείται αλλαγή στην οδό χορήγησης του οπιοειδούς. Ειδικότερα, όταν γίνεται αλλαγή σε methadone, η ισοαναλγητική δόση μειώνεται πολύ περισσότερο. Για άγνωστους λόγους η methadone απαντά καλώς στην εναλλαγή, αλλά λόγω παρατεταμένου και απρόβλεπτου χρόνου ημίσειας ζωής, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή και μείωση της ισοαναλγητικής δόσης κατά 75-90%. Για το σύστημα διαδερμικής fentanyl είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούνται συμβουλευτικά ειδικοί πίνακες που συνοδεύουν το προϊόν. Σε παρουσία παροξυσμικού πόνου καθορίζονται δόσεις διάσωσης. Η επανεκτίμηση του ασθενούς, η τιτλοποίηση του νέου οπιοειδούς και η προσαρμογή της δοσολογίας είναι η συνέχεια που ολοκληρώνει τη διαδικασία της εναλλαγής.

Η εναλλαγή των οπιοειδών δε σημαίνει υποχρεωτικά και θετικό αποτέλεσμα. Σε σχετική μελέτη, η οποία αφορούσε σε 86 ασθενείς με διάφορες παθήσεις, που συνοδευόταν από χρόνιο πόνο και βρισκόταν υπό μακροχρόνια αγωγή με οπιοειδή βραδείας αποδέσμευσης,

δοκιμάσθηκαν περίπου 2.3 ± 1.4 οπιοειδή ανά ασθενή. Το 1^ο οπιοειδές ήταν αποτελεσματικό για το 36% των ασθενών, ενώ διεκόπη στο 30% των ασθενών λόγω παρενεργειών και στο 34% λόγω αναποτελεσματικότητας. Για τους υπόλοιπους δοκιμάσθηκαν 2^ο 3^ο 4^ο κλπ οπιοειδές, χωρίς πάντοτε επιτυχία. Από την ομάδα που διέκοψε το 1^ο οπιοειδές απάντησε στο 2^ο το 31%, στο 3^ο το 40%, στο 4^ο το 56% και στο 5^ο οπιοειδές το 14%.²⁴

Όταν η αρχική φάση της τιτλοποίησης εξελιχθεί ομαλά, με θετική απάντηση του ασθενούς στο οπιοειδές και αντιμετωπίσιμες επιπλοκές, ο ασθενής εισέρχεται στη φάση της σταθεροποίησης. Στη φάση αυτή λαμβάνει σταθερό δοσολογικό σχήμα οπιοειδών και εφαρμόζεται από το θεράποντα ιατρό τακτικός έλεγχος για παρακολούθηση, πρόληψη και αποφυγή απώτερων επιπλοκών. Εκτιμάται ο πόνος και καταγράφεται το pain score, εξετάζεται η λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής, οι παρενέργειες και τυχόν παρεκκλίνουσα συμπεριφορά, μέσω του ελέγχου των 4A.^{3,25} Πρόκειται για μια προσπάθεια τεκμηριωμένης παρακολούθησης των αποτελεσμάτων της αγωγής, όπου τα 4A αντιστοιχούν σε: Analgesia, Activities of daily living, Adverse effects, Aberrant drug taking behaviors. Από ορισμένους μελετητές προτείνεται και 5^ο A (Affect), το οποίο σχετίζεται με τη διάθεση του ασθενούς.⁷ Η επανεκτίμηση του ασθενούς προτείνεται να γίνεται τουλάχιστον ανά 3-6μήνες, όταν υπάρχει μικρός κίνδυνος για επιπλοκές και η α-

γωγή είναι σταθερή. Ωστόσο, επαφίεται στην κρίση του θεράποντος ιατρού να καθορίσει τα μεσοδιαστήματα των επισκέψεων, ανάλογα με το πόσο συχνά το επιβάλλει η κατάσταση του ασθενούς. Ο τοξικολογικός έλεγχος των ούρων συμπληρώνει τον έλεγχο της κλινικής εξέτασης (Urine Drug Testing, UDT).^{26,27} Θεωρείται πλέον αναγκαίος έλεγχος ρουτίνας, καθώς αποτελεί αντικειμενική μέθοδο ελέγχου των επιπέδων των οπιοειδών στον οργανισμό. Η σωστή αξιολόγηση του UDT πληροφορεί για τη δυνατότητα αύξησης της δοσολογίας του χορηγούμενου φαρμάκου και την περίπτωση κατάχρησης οπιοειδών και δημιουργεί ασφαλιστική δικλείδα στη σχέση ασθενούς – ιατρού.

Στην προσπάθεια εξασφάλισης αναλγησίας, αν η επιλογή ενός ή περισσότερων οπιοειδών, η προσεκτική τιτλοποίηση και η μεθοδευμένη προσπάθεια αποφυγής ή αντιμετώπισης των επιπλοκών τους δεν αποδίδει, η θεραπεία με οπιοειδή κρίνεται ανεπιτυχής και σταματά. Επιπλέον, όταν τα οφέλη υπερκαλύπτονται από τα προβλήματα λόγω μη συμμόρφωσης του ασθενούς προς τις οδηγίες ή όταν τα οπιοειδή διατίθενται στην αγορά, ο ιατρός είναι υποχρεωμένος να διακόψει την αγωγή του χρόνιου πόνου με οπιοειδή.² Η διακοπή των οπιοειδών μετά από μακροχρόνια χρήση, αποτελεί επίσης μια φάση, κατά την οποία πρέπει να εξισορροπηθεί η αποτελεσματικότητα με τα προβλήματα. Όπως συμβαίνει και με άλλα φάρμακα (πχ κορτικοστεροειδή, αντιυπερτα-

σικά ή β-αποκλειστές) και η διαδικασία αυτή πρέπει να υπακούει σε σταδιακή αποδέσμευση του ασθενούς, προς αποφυγή παρενεργειών, λόγω φυσιολογικής εξάρτησης. Δεν υπάρχει ομοφωνία στη διεθνή βιβλιογραφία και πρακτική ως προς το σχήμα μείωσης και προτείνεται η εξατομίκευσή του. Πχ. οι ασθενείς, που λαμβάνουν οποιοδήποτε για περισσότερο από 3 εβδομάδες, μειώνουν το χορηγούμενο βραδείας δράσης οπιοειδές κατά 10% ανά 3-7 ημέρες, ή κατά 20-50% ανά ημέρα, μέχρι το επίπεδο του μικρότερου διαθέσιμου σχήματος και κατόπιν αυξάνουν τα μεσοδιαστήματα χορήγησης, παραλείποντας μια δόση κάθε 2-5 ημέρες. Στην περίπτωση οπιοειδών βραδείας αποδέσμευσης, όπως morphine CR (ελεγχόμενης αποδέσμευσης) από το στόμα, συνήθως μειώνεται αρχικά το οπιοειδές κατά 20-50% ανά ημέρα, μέχρι το μικρότερο δοσολογικό σχήμα (μέχρι τα 45mg) και κατόπιν παραλείπονται δόσεις κάθε 2-5 ημέρες. Για τη διαδερμική fentanyl προτείνεται εναλλαγή σε morphine ή methadone και σταδιακή μείωση. Η παράλληλη χορήγηση clonidine βοηθά στην αποφυγή αντιδραστικής υπέρτασης.²

Συμπερασματικά, τα οπιοειδή αποτελούν αποδεκτή μέθοδο αντιμετώπισης του χρόνιου πόνου, αρκεί τα προβλήματα που αναδύονται από τη μακροχρόνια χρήση τους να εξισορροπούνται, ώστε να επιτυγχάνεται ο απόλυτος στόχος: η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fine P, Portenoy R. Establishing “best practices” for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage* 2010;38(3):418-425.
2. Chou R et al. For the American pain society–American academy of pain medicine opioids guidelines panel. Opioid Treatment Guidelines. *Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Non-cancer Pain. The Journal of Pain*, 2009;10 (2): 113-130.
3. Jovey RD et al. Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain – A consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, 2002. *Pain Res Manage* 2003;8 (Suppl A):3A-28A.
4. Christo PJ. Opioid effectiveness and side effects in chronic pain. *Anesthesiology Clin N Am* 2003;21: 699–713.
5. Smiley Young S, Ballantyne C, et al. Balancing Clinical and Risk Management Considerations for Chronic Pain Patients on Opioid Therapy. Monograph published on http://www.aafp.org/online/etc/medialib/aafp_org/documents/news_pubs/mono/painmono/chronicpain.Par.0001.File.tmp/painmono.pdf (sited on 24th March 2011)
6. McQuay H. Opioids in pain management. *The Lancet* 1999;26: 353.

7. Schneider JP. Rational use of opioid analgesics in chronic musculoskeletal pain UBM Medica – The Musculoskeletal Network. The Journal of Musculoskeletal Medicine 2010 ;27 (4), published on <http://www.musculoskeletalnetwork.com/pain/content/article/1145622/1551411?pageNumber=1> (sited on 24th March 2011)
8. Bates JJ, et al. Are Peripheral Opioid Antagonists the Solution to Opioid Side Effects? *Anesth Analg* 2004; 98:116-22.
9. Moss J, Rosow CE. Development of Peripheral Opioid Antagonists: New Insights Into Opioid Effects, Special Article. *Mayo Clin Proc.* October 2008;83(10):1116-1130.
10. Gallagher RM, Rosenthal LJ. Chronic Pain and Opiates: Balancing Pain Control and Risks in Long-Term Opioid Treatment. *Interventions in chronic pain management: focused Review.* *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89(Suppl 1):S77-82.
11. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. A randomized controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain.* 2009;13 (1):56-64.
12. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, et al. Fixed-ratio combination oxycodone /naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(12):3503-3512
13. Webster LR, Butera PG, Moran LV, et al. Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: A randomized controlled trial in low back pain. *J Pain.* 2006;7(12):937-946.
14. Likar R, Sittl R, Budd K. Transdermal buprenorphine for pain control. *Practice of transdermal and topical pain therapy.* 2nd ed. UNIMED, 2007
15. Malinoff HL, Barkin RL, Wilson G. Sublingual Buprenorphine Is Effective in the Treatment of Chronic Pain Syndrom. *American Journal of Therapeutics* 2005;12:379-384.
16. Maizels M, Carberg B MC. Antidepressants and Antiepileptic Drugs for Chronic Non-Cancer Pain. *American Family Physician* 2005; 71: 483-90
17. Lipkowski AW, Carr DB. Rethinking Opioid Equivalence. *Pain Clin Updates* 2002; 10: 1-4
18. Deardorff WW. The Psychological Management of Chronic Pain. *Continuing EdCourses.Net*, (last revised: 04/24/2008), <http://www.continuingcourses.net/active/courses/course016.php>, (sited on 24th March 2011)
19. Rhodin A, Stridsberg M, Gordh T. Opioid Endocrinopathy: A Clinical Problem in Patients With Chronic Pain and Long-

- term Oral Opioid Treatment Clinical Journal of Pain 2010;26(5): 374-380.
20. Silverman SM. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. Comprehensive Pain Medicine, Pain Physician 2009;12(3):679-684.
21. Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications Department of Anaesthesia & Intensive Care, Government Medical College & Hospital, Chandigarh J Opioid Manag. 2008;4(3):123-130.
22. Hardy JR, Quigley C, Ross J. Opioid Rotation. Opioids in Cancer Pain, 2nded, 2009; p 301-329.
23. Khemlani MH. Opioid Switching. HKSPM Newsletter 2010; 1:23
24. Do Quang-Cantagrel N, Wallace MS, Magnuson SK. Opioid Substitution to Improve the Effectiveness of Chronic Non-cancer Pain Control: A Chart Review. Anesth Analg 2000;90:933-937
25. Passik SD, Weinreb HJ. Managing chronic nonmalignant pain: overcoming obstacles to the use of opioids. Adv Ther 2000; 17:70-83.
26. Reisfield GM, Salazar E, Bertholf RL. Review: Rational Use and Interpretation of Urine Drug Testing in Chronic Opioid Therapy. Annals of Clinical & Laboratory Science 2007; 37(4): 310-14.
27. Katz NP et al. Behavioral Monitoring and Urine Toxicology Testing in Patients Receiving Long-Term Opioid Therapy. Anesth Analg 2003;97:1097-1102

Keywords: opioids, chronic use, efficacy, side-effects

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ:

Τσιρογιάννη Αικατερίνη: Ανασθησιολογικό Τμήμα Γ.Ν Κατερίνης

e-mail: k.tsirogianni@yahoo.gr

Τηλ: +306977031522