

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (cox-2) στην αντιμετώπιση του πόνου

¹Zaralidou Άννα MD, ¹Μαιδάτση Παναγιώτα MD, PhD, ²Γοργιάς Νίκος MD, PhD, ¹Γκιάλα Μαρία MD, PhD.

ABSTRACT

Non steroid antinflammatory drugs (NSAIDs) and selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in pain management

Zaralidou A, Maidatsi P, Gorgias N, Giala M

NSAIDs are widely used compounds in the management of several acute and chronic pain syndromes. NSAIDs induce their action by blocking the cyclooxygenase enzymes, cox-1 and cox-2, during the conversion of arachidonic acid to prostaglandins. Conventional NSAIDs inhibit both cox isoforms and are therefore at risk of serious complications as gastrointestinal irritation, postoperative bleeding, renal failure, water and sodium retention and hepatic failure. The newest cox-2 specific inhibitors are equally effective. Additionally they have superior safety and tolerability profile. The effects of cox-2 specific inhibitors have been assessed and have proved useful in the management of several acute and chronic pain syndromes such as osteoarthritis, rheumatoid arthritis, primary dysmenorrhea and low back pain. Also they have many advantages when used in a multimodal therapy during the perioperative period because they have opioid sparing action and provide adequate pain control without side effects. They are also used successfully in the management of cancer pain at all three steps on the analgesic ladder in combination with opioids and other adjuvant analgesics.

Εισαγωγή

Ο πόνος είναι μια εξαιρετικά δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία την οποία βιώνουν όλοι οι άνθρωποι σε άλλοτε άλλη συχνότητα, ένταση και διάρκεια. Υπο-

λογίζεται ότι περισσότερα από 75 εκατομμύρια άτομα κάθε χρόνο, επισκέπτονται ειδικούς γιατρούς με κύριο πρόβλημα κάποια μορφή αιφνίδιου ή υποτροπιάζοντος ή χρόνιου πόνου. Τα επώδυνα σύνδρομα αποτελούν ένα τεράστιο πρόβλημα για τις υπηρεσίες υγείας σε όλο τον κόσμο γιατί εκτός τις δυσάρεστες ατομικές και κοινωνικές συνέπειες που προκαλούν, η αντιμετώπισή τους είναι πολυδάπανη. Αυτό αφορά ιδιαίτερα τα χρόνια επώδυνα σύνδρομα, στα οποία εμπλέκονται πολ-

¹ Αναισθησιολογικό Τμήμα, ΓΝ Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

² Αναισθησιολογικό Τμήμα, ΓΝ Θεσσαλονίκης «ΑΓΙΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ»

λαπλοί παθοφυσιολογικοί και ψυχολογικοί μηχανισμοί. Συγχρόνως, η μακροχρόνια κατάχρηση φαρμακευτικών σκευασμάτων από τα άτομα με χρόνιο πόνο, συνδέεται με παρενέργειες, τοξικότητα και ανοχή στα φάρμακα αυτά. Η αντιμετώπιση των οξέων επώδυνων συνδρόμων θεωρείται απλούστερη. Ωστόσο, πρέπει για την αντιμετώπισή τους να είναι διαθέσιμο ένα ασφαλές και αποτελεσματικό φάρμακο. Μεγάλη πρόοδος στον τομέα της αντιμετώπισης του οξέος, μετεγχειρητικού ή μη, αλλά και του χρόνιου πόνου, αποτελεί η εφαρμογή του προτύπου της «πολυπαραγοντικής» αναλγησίας [1]. Σύμφωνα με το πρότυπο αυτό, συνδυάζονται διάφορες μέθοδοι και φάρμακα τα οποία δρουν με διαφορετικούς μηχανισμούς με κοινό στόχο την εξασφάλιση αναλγησίας. Συγχρόνως, μειώνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων γιατί αυτά χρησιμοποιούνται σε μικρότερες δοσολογίες. Η βασική όμως αιτία της επιτυχίας της πολυπαραγοντικής αναλγησίας είναι ότι αναγνωρίζεται η πολυπλοκότητα της έννοιας του πόνου και σήμερα υπάρχει πλέον η πεποίθηση, ότι ένα μόνο φάρμακο ή μία μόνη μέθοδος είναι δύσκολο να αντιμετωπίσει τον πόνο αποτελεσματικά και με ασφάλεια. Εάν λοιπόν, θεωρήσουμε ότι η πολυπαραγοντική αναλγησία μπορεί να αναπαρασταθεί με μια πυραμίδα, τότε στην κορυφή της θα βρίσκονται τα οπιοειδή, τα πλέον αποτελεσματικά φάρμακα στην αντιμετώπιση του σοβαρού πόνου και στη βάση της τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Τα ΜΣΑΦ αποτελούν την κύρια κατηγορία των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της εξέλιξης των καταστάσεων φλεγμονής. Το πρώτο γνωστό ΜΣΑΦ ήταν η ασπιρίνη η οποία χρησιμοποιείται σαν αναλγητικό, αντιπυρετικό και αντιφλεγμονώδες για περισσότερα από 100 χρόνια. Από το 1960, χρησιμοποιούνται άλλα ΜΣΑΦ τα οποία κατάφεραν να αποτελούν τα πλέον συχνά συνταγογραφούμενα αναλγητικά σκευάσματα. Υπολογίζεται ότι 30 εκατομμύρια άτομα κάθε μέρα χρησιμοποιούν ΜΣΑΦ και οι μισοί από αυτούς είναι μεγαλύτεροι των 60 ετών [2]. Το κόστος αυτής της χρήσης ανέρχεται στα 2 δισεκατομμύρια δολάρια κάθε χρόνο. Ωστόσο η ευρεία χρήση και η τοξικότητα των ΜΣΑΦ

αποτελεί συχνή αιτία θανάτου σε όλο τον κόσμο και ιδιαίτερα στα ηλικιωμένα άτομα.

Ο μηχανισμός δράσης των ΜΣΑΦ περιγράφηκε το 1971 από τον John Vane, ο οποίος πρώτος υπέθεσε ότι η δράση τους συνδέεται με την αναστολή της βιοσύνθεσης της προσταγλανδίνης (PG) [3]. Λίγο αργότερα, διευκρινίστηκε ότι η αναστολή αυτή αφορά ειδικά το ένζυμο κυκλοοξυγενάση (cox) το οποίο καταλύει την αντίδραση μετατροπής του αραχιδονικού οξέος για την παραγωγή προσταγλανδινών. Η γνώση αυτή οδήγησε στην παραγωγή των ΜΣΑΦ της πρώτης γενιάς, τα οποία αποδείχτηκαν πολύτιμα για την αντιμετώπιση των φλεγμονωδών παθήσεων, συνδέθηκαν όμως με τρομερές παρενέργειες κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα. Τα νεώτερα ΜΣΑΦ, οι εκλεκτικοί αναστολείς της cox-2, θεωρούνται εξελιγμένες μορφές των παλαιότερων παραδοσιακών σκευασμάτων, γιατί εξασφαλίζουν την ίδια αντιφλεγμονώδη και αναλγητική δράση με λιγότερες όμως παρενέργειες [4].

Το ενζυμικό σύστημα των κυκλοοξυγενασών

Το 1994, ανακαλύφθηκε ότι υπάρχουν δύο ισομερή cox ένζυμα με διαφορετικές λειτουργίες και θέσεις κατανομής στο σώμα, η cox-1 και η cox-2. Τα δύο αυτά ισομερή κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια παρότι έχουν παρόμοια ενζυματική δραστηριότητα. Πρόσφατα, ανακαλύφθηκε και ένα τρίτο ισομερές cox ένζυμο, η cox-3, στην αναστολή του οποίου πιθανόν να οφείλεται η αναλγητική και αντιπυρετική δράση της ακεταμινοφαίνης [5].

Η cox-1 έχει σε γενικές γραμμές κυτταροπροστατευτικά χαρακτηριστικά. Συνδέεται με την παραγωγή των προσταγλανδινών που απαιτούνται για τη διατήρηση της ομοιοστασίας του οργανισμού. Εντοπίζεται σε υγιείς ιστούς και συγκεκριμένα στο ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων, κατεξοχήν στα αιμοπετάλια, στα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων του νεφρού. Η συγκέντρωσή της είναι γενικά σταθερή αλλά μπορεί να αυξηθεί μετά την επίδραση διαφόρων ορμονικών παραγόντων ή σε καταστάσεις φλεγμονής κατά 2-4 φορές. Με την επίδραση φυσιολογικών ερεθι-

σμάτων η cox-1 δραστηριοποιείται για την παραγωγή προσταγλανδινών και θρομβοξάνης, οι οποίες είναι απαραίτητες για την προστασία του γαστρικού βλεννογόνου, τη ρύθμιση της αιμοδυναμικής κατάστασης και της λειτουργίας των νεφρών αλλά και τη φυσιολογική συγκόλληση των αιμοπεταλίων.

Η cox-2 σε φυσιολογικές καταστάσεις εντοπίζεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε υγιείς ιστούς όπως στο γαστρικό βλεννογόνο, στον εγκέφαλο, στη μήτρα, στη φλοιώδη μοίρα του νεφρού, στο ανιόν σκέλος της ακύλης του Henle και στην παρασπειραματική συσκευή. Η δράση της στους νεφρούς σχετίζεται με τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας και την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης/αγγειοτενσίνης. Τα επίπεδα της cox-2 αυξάνονται μέχρι και 20 φορές στη διάρκεια καταστάσεων φλεγμονής. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις της εντοπίζονται στον κυτταρικό πυρήνα αλλά και στο ενδοπλασματικό δίκτυο των επιθηλιακών κυττάρων, των μακροφάγων, των μαστοκυττάρων και των οστεοβλαστών τοπικά στις θέσεις της βλάβης, μετά από τραυματισμούς ή ιστικές καταστροφές. Ακόμη, εντοπίζεται στους αισθητικούς νευρώνες του ΚΝΣ σαν απάντηση σε κάποιο βλαπτικό φλεγμονώδες ερέθισμα. Για το λόγο αυτό πιστεύεται ότι στον τομέα του πόνου, υπάρχει συμμετοχή της cox-2 όχι μόνο σε περιφερικό αλλά και σε κεντρικό επίπεδο. Τα επίπεδα της cox-2 βρέθηκαν αυξημένα στον αρθρικό υμένα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και οστεοαρθρίτιδα. Η αύξησή της σε ορθοπρωκτικά αδενοκαρκινώματα σε σχέση με τα επίπεδά της στο φυσιολογικό βλεννογόνο της υγιούς περιοχής, ήταν αφορμή να συζητηθεί και ο ρόλος της cox-2 στη διαδικασία της ογκογένεσης [6].

Η cox-1 και η cox-2 έχουν σημαντικό ρόλο στο ΚΝΣ. Η cox-1 κατανέμεται στους νευρώνες όλου του εγκεφάλου αλλά κυρίως στο μετωπιαίο λοβό και πιστεύεται ότι συμμετέχει σε διαφορετικούς σύμπλοκους μηχανισμούς, όπως για παράδειγμα στον έλεγχο του αυτόνομου νευρικού συστήματος, στη διαδικασία της αισθητικότητας και στη δραστηριότητα του εγκεφάλου σε ότι αφορά τις απαντήσεις του σε προσαγωγά ερεθίσματα. Η αύξηση των

επιπέδων της cox-2 βρέθηκε ότι σχετίζεται με την ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων.

Ένα άλλο σημαντικό πεδίο έρευνας αφορά στη σχέση μεταξύ cox και νιτρικού οξειδίου (NO). Οι δύο ενζυματικές οικογένειες της cox και της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (NOS) έχουν ιδιοσυστατικά και επαγωγή ισομερή. Τα ιδιοσυστατικά ισομερή σχετίζονται με ένα σύνολο ομοιοστατικών διαδικασιών. Τα επαγωγή ισομερή εμφανίζονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, ενώ η παρουσία και των δύο παρεμποδίζεται από τα στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Φαίνεται, ότι το νιτρικό οξύ ενεργοποιεί την cox-2, αυξάνοντας έτσι την PGE₂. Σήμερα μελετώνται διάφορες ουσίες που επηρεάζουν την cox-2 ή την επαγωγή NOS ή και τις δύο, σαν δυνητικοί αντιφλεγμονώδεις μελλοντικοί παράγοντες με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα [7].

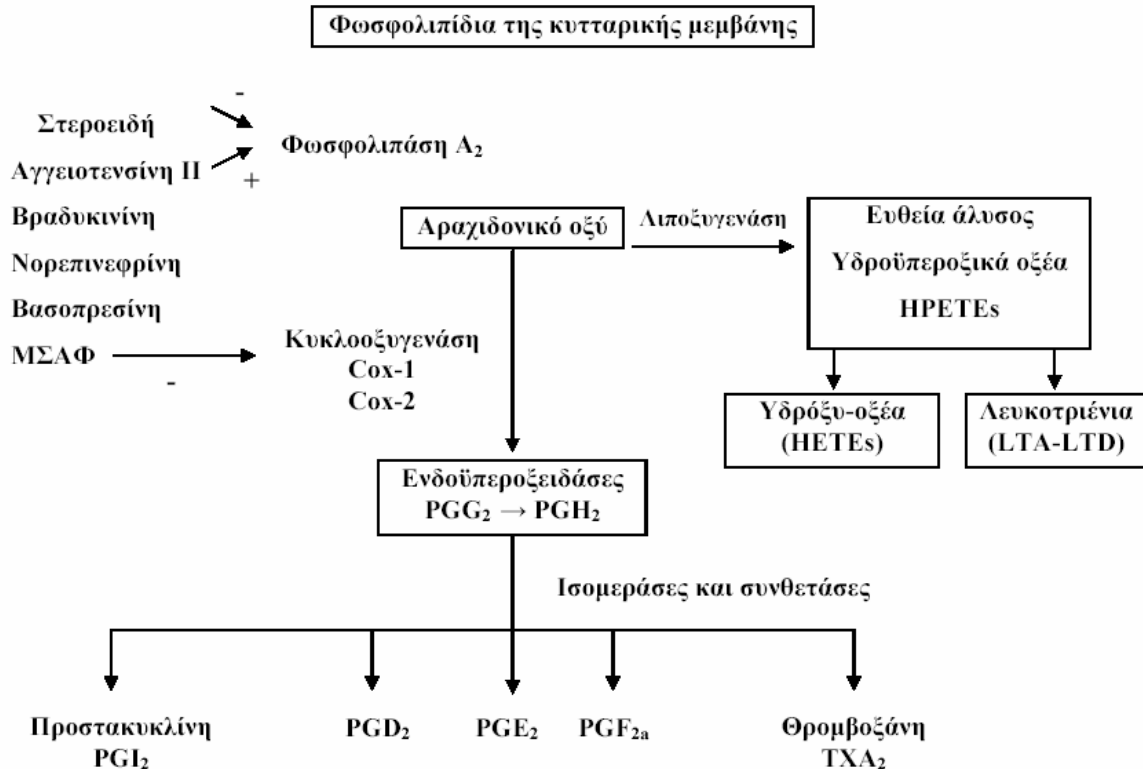
Η παθοφυσιολογία της φλεγμονής και η ρόλος των προσταγλανδινών.

Η φλεγμονή είναι η φυσιολογική απάντηση των ιστών σε κάποιο τραυματισμό ή άλλο βλαπτικό ερέθισμα. Στην πραγματικότητα αντιπροσωπεύει τη διαδικασία άμυνας των ιστών και του οργανισμού γενικότερα, με κύριο στόχο την ανατομική και λειτουργική αποκατάσταση των ιστικών βλαβών. Στην πορεία της φλεγμονώδους απάντησης παρατηρούνται κυρίως τρεις σημαντικοί μηχανισμοί στην περιοχή της βλάβης: αύξηση της παροχής αίματος, αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών ώστε να διαπερνούν το ενδοθήλιο οι μεγαλομοριακές ενώσεις και μετανάστευση λευκών αιμοσφαιρίων τα οποία κατευθύνονται από χημειοτακτικά ερεθίσματα. Η συνολική φλεγμονώδης αντίδραση οφείλεται στην ολοκληρωμένη ενεργοποίηση ενός καταρράκτη αντιδράσεων που περιλαμβάνει απελευθέρωση ουσιών, ενεργοποίηση ενζυμικών συστημάτων, εξαγγείωση υγρών, μετανάστευση κυττάρων, αποδόμηση, καταστροφή και ανάπλαση ιστών [8]. Η καταστροφή των ιστών στη θέση της φλεγμονής ενεργοποιεί μια υδρολάση, τη φωσφολιπάση A₂, η οποία απελευθερώνει αραχιδονικό οξύ από τα φωσφολιπίδια του κυτταρικού τοιχώματος (Σχήμα 1). Στη συνέχεια το σύστημα των κυκλοοξυγενασών και της λιποξυγενάσης κατα-

λύει την αντίδραση για τη δημιουργία προσταγλανδινών, προστακυκλινών, θρομβοξάνης και λευκοτριενίων, ουσιών που παίζουν κάθε μία το ρόλο της στην εξέλιξη της φλεγμονής. Από όλες τις ουσίες αυτές, η προσταγλανδίνη PGE₂ είναι ο κυριότερος παράγοντας για την πρόκληση των συμπτωμάτων της φλεγμονής και κυρίως του πόνου στη θέση της βλάβης. Διεγείρει τους υποδοχείς του πόνου είτε απευθείας, είτε αυξάνοντας την ευαισθησία τους σε άλλους αλγογόνους παράγοντες, όπως τη βραδυκινίνη η οποία απελευθερώνεται από τους κατεστραμμένους ιστούς. Η προστακυκλίνη PGI₂ ανιχνεύεται και αυτή στην περιοχή της βλάβης, σε συγκεντρώσεις ανάλογες με αυτές της PGE₂ και ευθύνεται και αυτή για την εμφάνιση υπεραλγησίας. Πιστεύεται όμως ότι η υπεραλγησία αυτή είναι άμεση και μικρής διάρκειας, σε αντίθεση με την υπεραλγησία που οφείλεται στην PGE₂ η οποία έχει αργή εμφάνιση και μεγάλη διάρκεια. Ακόμη, η προστακυκλίνη είναι σημαντικός παράγοντας στην αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Η θρομβοξάνη A₂, μια ουσία που επίσης ανευρίσκεται στις θέσεις φλεγ-

μονής, θεωρείται η ουσία που έχει τον αντίθετο ρόλο, δηλαδή διευκολύνει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων.

Το σύστημα των προσταγλανδινών δεν παράγεται μόνο σε καταστάσεις φλεγμονής, αλλά είναι απαραίτητο για την καλή λειτουργία πολλών συστημάτων και την ομοιοστασία του οργανισμού [9]. Στο γαστρεντερικό σύστημα, αυξάνει την αιματική ροή στο βλεννογόνο του στομάχου, δημιουργεί μια προστατευτική επικάλυψη από βλέννη και ελαττώνει την έκκριση του γαστρικού οξέος. Στο νεφρό, αυξάνει την αιματική ροή και ρυθμίζει τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στα αγγεία, ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο και τροποποιεί τις αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, προκαλώντας χάλαση των λείων μυϊκών ινών. Στη μήτρα, έχει σημαντικό ρόλο και στη φυσιολογική λειτουργία της αλλά και στην εγκυμοσύνη και στον τοκετό. Στο έμβρυο, η PGE₂ διατηρεί ανοικτό τον αρτηριακό πόρο. Στον εγκέφαλο σχετίζεται με τη λειτουργία του ύπνου και της θερμορύθμισης. Σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου ανιχνεύθηκαν υποδο-



Σχήμα 1. Βιοσύνθεση των εικοσανοειδών από το αραχιδονικό οξύ

χείς των προσταγλανδινών και των συνθετών τους. Πιστεύεται ότι οι προσταγλανδίνες μπορεί να αυξάνουν την διεγερσιμότητα των νευρώνων είτε διευκολύνοντας την απελευθέρωση νευρομεταφορέων, είτε ελαττώνοντας την προσυναπτική αναστολή, είτε ελαττώνοντας τη σταθερότητα της κυτταρικής μεμβράνης των νευρώνων.

Σε αντίθεση όμως με τις ευεργετικές τους ιδιότητες στον οργανισμό, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι οι προσταγλανδίνες επηρεάζουν τη μίτωση και την κυτταρική συσσώρευση και ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην αύξηση και τη διατήρηση πολλών κακοήθων όγκων [10].

Ταξινόμηση και φαρμακοκινητική των ΜΣΑΦ

Στη γενική ονομασία ΜΣΑΦ περιλαμβάνεται μια μεγάλη κατηγορία φαρμάκων με διαφορετική χημική δομή. Πρόκειται για ασθενή οργανικά οξέα που συνδέονται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η ταξινόμησή τους μπορεί να γίνει ανάλογα με τις κλινικές και τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες [11]. Η πιο πρόσφατη ταξινόμηση σχετίζεται με την ιδιότητά τους να αναστέλλουν την *cox-1* και την *cox-2* ή μόνο την *cox-2*. Ο πλέον σύγχρονος τρόπος ταξινόμησης χρησιμοποιεί το δείκτη τοξικότητας, δηλαδή το λόγο της συγκέντρωσης του ΜΣΑΦ που απαιτείται για την αναστολή του 50% των ενζύμων *cox-2/cox-1*. Όσο μικρότερος είναι αυτός, τόσο πιο ασφαλές είναι το ΜΣΑΦ όσον αφορά τις παρενέργειες. Ο παλαιότερος τρόπος ταξινόμησης των ΜΣΑΦ ανάλογα με τη χημική τους δομή, παραμένει χρήσιμος, γιατί ομαδοποιούνται τα φάρμακα ανάλογα με τα φαρμακοκινητικά τους χαρακτηριστικά.

Στις ομάδες των ΜΣΑΦ περιλαμβάνονται:

1. Παράγωγα του σαλικυλικού οξέος (ακετυλοσαλικυλικό οξύ, διφλουνιζάλη, σουλφασαλαζίνη)
2. Παράγωγα του οξεικού οξέος (ινδομεθακίνη, δικλοφενάκη, σουλινδάκη, τολμετίνη, σεμετασίνη)
3. Παράγωγα του προπιονικού οξέος (φαινο-προφαίνη, ιβουπροφαίνη, κετοπροφαίνη, ναπροξένη, ναβουφετόνη)

4. Παράγωγα του ανθρανιλικού οξέος (μεφαιναμικό οξύ, τολφαιναμικό οξύ)
5. Οξικάμες (πιροξικάμη, μελοξικάμη, τενοξικάμη)
6. Άλλα ΜΣΑΦ (νιφλουμικό οξύ, αζαπροπαζόνη, διατυλφείνη, νιμεσουλίδη, κετορολάκη)
7. Κοξίμπες (σελεκοξίμπη, ροφεκοξίμπη, βαλντεκοξίμπη, παρεκοξίμπη).

Τα τελευταία χρόνια οι έρευνες εστιάζονται στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων που θα έχουν όσο το δυνατόν μικρότερο λόγο *cox-2/cox-1*, έτσι ώστε να είναι πιο αποτελεσματικά και συγχρόνως λιγότερο επικίνδυνα. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι ο δείκτης τοξικότητας *cox-2/cox-1* είναι για την πιροξικάμη 250, την ασπιρίνη 166, την ινδομεθακίνη 60, τη μελοξικάμη 0,4 και για τις νεώτερες κοξίμπες μόνο 0,02.

Τα ΜΣΑΦ χορηγούνται συνήθως από το στόμα και απορροφώνται εύκολα από το ανώτερο πεπτικό σύστημα. Κάποιες μορφές απορροφώνται και από τους βλεννογόνους, ενώ υπάρχουν και σκευάσματα για ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια χορήγηση. Η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα είναι συνήθως αποτελεσματική 30' μετά τη χορήγηση του από το στόμα. Η μέγιστη συγκέντρωση εμφανίζεται 2 ώρες μετά, ενώ στη συνέχεια ελαττώνεται ανάλογα με το χρόνο ημίσειας ζωής και τις ιδιότητες του κάθε φαρμάκου [12]. Τα ΜΣΑΦ συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό ποσοστό, 90-99% και μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ. Τα περισσότερα ΜΣΑΦ καταναλώνονται ταχέως σε όλους τους ιστούς του σώματος. Τα πλέον λιπόφιλα εντοπίζονται σε υψηλά ποσοστά στο ΚΝΣ. Μια θέση κατανομής τους με ιδιαίτερο ενδιαφέρον είναι το αρθρικό υγρό, όπου εντοπίζονται και στο οποίο ο χρόνος ημίσειας ζωής τους συμβαδίζει με αυτόν του πλάσματος. Τα ΜΣΑΦ απεκκρίνονται από τους νεφρούς σε ελεύθερες και συνδεδεμένες μορφές. Μικρές ποσότητές τους ανιχνεύονται στη χολή και μέσω αυτής περνούν στο έντερο και αποβάλλονται με τα κόπρανα.

Φαρμακολογικές δράσεις των ΜΣΑΦ

Αναλγησία και αντιφλεγμονώδης δράση

Τα ΜΣΑΦ εξασκούν την αντιφλεγμονώδη δράση τους, όπως αναφέρθηκε, αναστέλλοντας την *cox-2* στους φλεγμαίνοντες ιστούς και παρεμποδίζοντας έτσι το σχηματισμό των PGE_2 και PGI_2 . Οι αναλγητικές ιδιότητές τους φαίνεται όμως να οφείλονται σε ένα ευρύτερο πεδίο περιφερικών και κεντρικών δράσεων. Μερικές περιφερικές δράσεις τους που ακόμη ερευνώνται, είναι η αναστολή της λιποξυγενάσης και άλλοι μηχανισμοί άσχετοι με την αναστολή των προσταγλανδινών. Οι κεντρικές δράσεις των ΜΣΑΦ δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένες, καθώς δεν είναι ακόμη ξεκάθαρος και ο ρόλος των *cox* και των *PG* στους κεντρικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με τον πόνο [13]. Τέλος, η αντιπυρετική δράση των ΜΣΑΦ πιστεύεται ότι οφείλεται στην αναστολή των PGE_2 που σχετίζονται με την πρόκληση του πυρετού στον υποθάλαμο. Οι προσταγλανδίνες αυτές παράγονται από την *cox-2* που εντοπίζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων του εγκεφάλου.

Νεφρική λειτουργία

Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη σύνθεση προσταγλανδινών στους νεφρούς. Η αναστολή αυτή δεν επηρεάζει την αιμοδυναμική κατάσταση του νεφρού και τη νεφρική λειτουργία σε φυσιολογικά άτομα. Ωστόσο, σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, ο ρόλος των αγγειοδιασταλτικών *PG* είναι πολύτιμος. Η χορήγηση ΜΣΑΦ προκαλεί αγγειοσύσπαση στα προσαγωγά και απαγωγά αρτηριόλια και ελαττώνει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης [14]. Αυτό μπορεί να γίνει και σε ασθενείς με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο λόγω λήψης διουρητικών, απώλειας υγρών, αιμορραγίας ή σήψης. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω αγγειοσύσπασης των αγγείων του νεφρού είναι η πιο συχνή μορφή νεφροτοξικότητας των ΜΣΑΦ και είναι αναστρέψιμη εάν γρήγορα αναγνωριστεί η αιτία, διακοπεί η χορήγησή τους και αναπληρωθεί ο ενδαγγειακός όγκος. Σε ηλικιωμένα άτομα η χρόνια χορήγηση ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος και χρόνια εξελικτική νεφρική ανεπάρκεια.

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσουν ήπια κατακράτηση Na στο 10-25% των ασθενών. Η δράση τους αυτή πιθανόν να οφείλεται σε απευθείας επίδραση στα νεφρικά σωληνάκια ή στα αγγεία του νεφρού. Η κατακράτηση Na είναι σοβαρότερη σε ασθενείς με οιδήματα, καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση του ήπατος και νεφρωσικό σύνδρομο. Η χορήγηση ΜΣΑΦ σχετίζεται επίσης με την κατακράτηση ύδατος και την υπονατριαιμία από αραίωση. Οι επιδράσεις αυτές είναι ήπιες σε υγιή άτομα, αλλά μπορεί να είναι προβληματικές σε ασθενείς με κίνδυνο υπονατριαιμίας και οιδήματα. Οφείλονται σε αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών που ανταγωνίζονται τους μηχανισμούς συμπίκνωσης των ούρων.

Αγγειακός τόνος

Η επίδραση των ΜΣΑΦ στον τόνο των αγγείων είναι πολύπλοκη. Η ανασταλτική επίδραση τους στην *cox*, επηρεάζει τη σύνθεση πολλών αγγειοδραστικών ουσιών, ορισμένες από τις οποίες προκαλούν αγγειοσύσπαση (PGH_2 , θρομβοξάνη A_2) ενώ άλλες αγγειοδιαστολή (PGE_2 , PGI_2) [15]. Σε φυσιολογικά άτομα η χορήγηση ΜΣΑΦ δεν επηρεάζει τη διατήρηση της ισορροπίας του αγγειακού τόνου.

Δράση στο γαστρεντερικό σύστημα

Η τοξική επίδραση των ΜΣΑΦ στο γαστρικό βλεννογόνο είναι η πιο σοβαρή αιτία της μειωμένης χορήγησής τους σε άτομα με ιστορικό γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους ή άλλων διαταραχών του πεπτικού συστήματος. Σοβαρές επιπλοκές όπως αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό και διάτρηση γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους έχουν αναφερθεί μετά από λήψη ΜΣΑΦ, ακόμη και σε άτομα με ελεύθερο ιστορικό από το πεπτικό σύστημα.

Τα ΜΣΑΦ πιστεύεται ότι επιδρούν σε όλους τους μηχανισμούς που σχετίζονται με τη γαστροπροστασία [16]. Στους μηχανισμούς αυτούς περιλαμβάνονται η επαρκής ροή αίματος στο γαστρικό βλεννογόνο, η αναγέννηση των επιθηλιακών κυττάρων, η παραγωγή βλέννης, η έκκριση διττανθρακικών, η επαρκής παρουσία προσταγλανδινών, ιντερ-

λευκίνης-1 και νευροπεπτιδίων και πολλοί άλλοι. Η τοπική επίδραση των ΜΣΑΦ στο γαστρικό βλεννογόνο είναι ένας ακόμη βλαπτικός παράγοντας που προστίθεται στους προηγούμενους μηχανισμούς. Καθώς πρόκειται για λιποδιαλυτά ασθενή οργανικά οξέα, στο όξινο περιβάλλον του στομάχου εισέρχονται εύκολα στα κύτταρα του βλεννογόνου, όπου ιονίζονται και παγιδεύονται σε ιονισμένη μορφή. Στη συνέχεια, μεταβάλουν τη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης, επιτρέποντας την είσοδο ιόντων υδρογόνου τα οποία προκαλούν κυτταρική βλάβη. Η τοπική αυτή δράση των ΜΣΑΦ σχετίζεται με την αναστολή της δράσης της *cox-1*. Τα νεώτερα ΜΣΑΦ, εκλεκτικοί αναστολείς της *cox-2*, προκαλούν όπως είναι αναμενόμενο πολύ λιγότερες τοξικές επιδράσεις στο γαστρεντερικό σύστημα [4]. Η χρήση τους επομένως συνιστάται σε ασθενείς με προβλήματα από το ΓΕΣ. Εκτός όμως από την ένδειξη χορήγησης αναστολέων της *cox-2*, η χορήγηση γαστροπροστατευτικών σκευασμάτων στους ασθενείς αυτούς, είναι απαραίτητη για την πρόληψη και τη θεραπεία των επιπλοκών. Τέλος, δεν υπάρχει καμία ένδειξη μέχρι σήμερα, ότι η λοίμωξη με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σχετίζεται με τη χορήγηση ΜΣΑΦ [17].

Αντιπηκτική δράση

Τα ΜΣΑΦ επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων με ποικίλους μηχανισμούς που περιλαμβάνουν την αναστολή του ενζυμικού συστήματος της *cox-1*. Η *cox-1* περιέχεται στα αιμοπετάλια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Οι προσταγλανδίνες και η θρομβοξάνη που παράγονται στα αιμοπετάλια, διεγείρουν αλλά και συγχρόνως αναστέλλουν κάποιες λειτουργίες των αιμοπεταλίων [18]. Η σημαντικότερη επίδραση των ΜΣΑΦ είναι η διαταραχή της αιμόστασης λόγω της ελάττωσης παραγωγής της θρομβοξάνης A_2 . Για τα περισσότερα ΜΣΑΦ η αντιαιμοπεταλιακή δράση είναι παροδική και εξαρτάται από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα. Όταν η συγκέντρωσή του ελαττωθεί κάτω από ένα κριτικό επίπεδο, ελαττώνεται ανάλογα και η αναστολή της *cox-1* και αποκαθίσταται η

λειτουργία των αιμοπεταλίων σε μερικές ημέρες. Η ασπιρίνη είναι το μόνο ΜΣΑΦ που χρησιμοποιείται για την αντιαιμοπεταλιακή του δράση. Η δράση της ασπιρίνης εξακολουθεί να υφίσταται σε όλη τη διάρκεια ζωής των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων, γιατί αυτά δεν μπορούν να συνθέσουν νέα *cox-1*. Η αντιαιμοπεταλιακή δράση των ΜΣΑΦ και ιδιαίτερα της ασπιρίνης, είναι χρήσιμη σε ασθενείς επιρρεπείς σε θρομβώσεις, αλλά επικίνδυνη σε ασθενείς με αιμορραγική διάθεση, σε αλκοολικούς, σε αυτούς που είναι σε θεραπεία με άλλα αντιπηκτικά και σε αυτούς που πρόκειται να υποβληθούν σε μεγάλες επεμβάσεις και μάλιστα με κεντρικούς νευρικούς αποκλεισμούς.

Δράση στην ηπατική λειτουργία

Η διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας μετά από θεραπευτική λήψη ΜΣΑΦ είναι σπάνια, ήπια και εύκολα αναστρέψιμη μετά τη διακοπή του φαρμάκου [19]. Μερικά ΜΣΑΦ θεωρούνται πιο ηπατοτοξικά από άλλα, χωρίς να υπάρχει ικανοποιητική εξήγηση για το φαινόμενο αυτό. Ωστόσο, η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να εξετάζεται τακτικά στους ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Η υπερδοσολογία ΜΣΑΦ (ιδιαίτερα φαινακετίνης και ακεταμινοφαίνης) μπορεί να οδηγήσει σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια.

Δράση στο ΚΝΣ

Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις των ΜΣΑΦ στο ΚΝΣ περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ζάλη, σύγχυση και διαταραχές της μνήμης. Σε ηλικιωμένα άτομα τα φαινόμενα αυτά μπορεί να είναι έντονα και να απαιτηθεί διακοπή της θεραπείας. Αναφέρθηκαν ακόμη περιστατικά στα οποία η μακροχρόνια χορήγηση ΜΣΑΦ συνδέθηκε με την εμφάνιση κατάθλιψης και παράνοιας. Οι μηχανισμοί εμφάνισης σοβαρών ψυχικών διαταραχών δεν είναι εξακριβωμένοι ούτε και τεκμηριωμένοι. Ωστόσο, επιστάται η προσοχή στους ασθενείς με ιστορικό ψυχικών διαταραχών ή κατάχρηση ουσιών, όταν απαιτείται μακροχρόνια χορήγηση ΜΣΑΦ. Τελευταία μελετάται η επίδραση των ΜΣΑΦ σε ασθενείς με νόσο

Alzheimer ή άλλου τύπου άνοιες. Κάποιες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει καθυστέρηση της εξέλιξης της άνοιας ή ελαττωμένη συχνότητα σε ασθενείς που παίρνουν ΜΣΑΦ για μεγάλα διαστήματα [20]. Η επίδραση των ΜΣΑΦ σε αυτούς τους ασθενείς οφείλεται πιθανότατα στην αναστολή της *cox-2* και στην καταστολή της μικρογλοιακής δραστηριότητας.

Πρόληψη του καρκίνου

Υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν τη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης ΜΣΑΦ και της ελαττωμένης συχνότητας ορθοπρωκτικού καρκίνου [6,21]. Η κατάλληλη δόσολογία και η διάρκεια χορήγησης των ΜΣΑΦ δεν έχει προσδιοριστεί ούτε σε ότι αφορά στην πρόληψη του καρκίνου ούτε φυσικά στη θεραπεία του. Η έρευνα στον τομέα αυτό, ξεκίνησε από τη γνώση ότι οι PG που παράγονται από την *cox-2* συμβάλουν στην αύξηση πολλών κακοήθων όγκων, γιατί επηρεάζουν τη μίτωση, την αναγέννηση και την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Ακόμη, ενισχύουν τις ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις των κυττάρων αυτών. Πολλοί κακοήθεις όγκοι του τραχήλου, του μαστού, του πνεύμονος και του εντέρου παράγουν περισσότερες προσταγλανδίνες από ότι οι υγιείς ιστοί. Έχει ήδη αναφερθεί προηγουμένως, η αυξημένη παραγωγή *cox-2* σε ορθοπρωκτικό καρκίνο. Εφόσον ο κίνδυνος του καρκίνου είναι μεγαλύτερος σε χρόνιες φλεγμονές και σε αυξημένα επίπεδα της *cox-2*, τότε ο κίνδυνος αυτός μπορεί να μειωθεί με τη χρήση των αναστολέων της *cox-2*.

Τα ΜΣΑΦ στον οξύ και χρόνιο πόνο

Πρωτοπαθής δυσμηνόρροια

Η δυσμηνόρροια είναι ο έντονος πόνος που εμφανίζεται σε ορισμένες γυναίκες στη διάρκεια της εμμήνου ρύσης. Χαρακτηρίζεται από επώδυνες συσπάσεις στο υπογάστριο και οσφυαλγία. Στο 90% των προεμμηνόπαυσιακών γυναικών εμφανίζονται τέτοιες περιστασιακές προσβολές δυσμηνόρροιας με διαφορετική βαρύτητα συμπτωμάτων [22]. Σε μερικές γυναίκες όμως, η δυσμηνόρροια εμφανίζεται κάθε μήνα και πολλές φορές επιβαρύνεται και από το δυσμηνορρυσιακό

σύνδρομο στο οποίο παρατηρείται κεφαλαλγία, ναυτία, ζάλη, έμετος, εφίδρωση και κακή γενική κατάσταση. Στις γυναίκες αυτές, η δυσμηνόρροια δεν χαρακτηρίζεται σαν σύνδρομο οξέος πόνου, αλλά σαν μια χρόνια κατάσταση και συχνά συνοδεύεται από κατάθλιψη η οποία περιπλέκει τη βαρύτητα της συμπτωματολογίας και της θεραπείας. Η δυσμηνόρροια διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Στη δευτεροπαθή δυσμηνόρροια ο πόνος οφείλεται σε φλεγμονές του ουρογεννητικού συστήματος, ενδομητρίωση, συγγενείς διαμαρτίες, κύστεις ωθηκών, συμφύσεις και άλλες παθολογικές καταστάσεις οι οποίες πρέπει να διαγνωστούν. Εάν αυτές αποκλειστούν, τότε η δυσμηνόρροια χαρακτηρίζεται πρωτοπαθής και αντιμετωπίζεται σαν σύνδρομο οξέος ή χρόνιου πόνου ανάλογα με τη βαρύτητα και τη συχνότητά της. Η αιτιολογία της πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένη. Πιστεύεται όμως ότι οφείλεται στην αθρόα απελευθέρωση προσταγλανδινών, ιδιαίτερα της PGF_{2a} , οι οποίες απελευθερώνονται από τα κύτταρα του αποσπώμενου ενδομητρίου και προκαλούν συσπάσεις στο μυομήτριο με συνοδό ισχαιμία και ευαισθητοποίηση των νευρικών απολήξεων. Ο ρόλος των προσταγλανδινών στην εμφάνιση της δυσμηνόρροιας επιβεβαιώθηκε από τη μέτρηση υψηλών επιπέδων PG στο ενδομήτριο και στο εμμηνορρυσιακό υγρό των γυναικών με δυσμηνόρροια, σε σχέση με αυτές που δεν παρουσιάζουν το επώδυνο σύνδρομο.

Για την αντιμετώπιση της δυσμηνόρροιας έχουν προταθεί διάφορες θεραπείες [23]. Τα απλά αναλγητικά, τα σπασμολυτικά και οι θεραπείες χαλάρωσης αποδεικνύονται χρήσιμα μέτρα σε ήπιες καταστάσεις. Σε βαρύτερες, δοκιμάστηκαν το TENS, η διαδερμική νιτριλγλυκερίνη, η δίαιτα με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, η λαπαροσκοπική αφαίρεση του ιερομητρικού νεύρου και η θεραπεία με αντισυλληπτικά. Η συσχέτιση της δυσμηνόρροιας με τα επίπεδα των προσταγλανδινών, οδήγησε στην εφαρμογή των ΜΣΑΦ για την αντιμετώπιση του συνδρόμου. Σε μια μετά-ανάλυση 31 μελετών από τους Zhang και Li Wan Po αποδείχτηκε ότι τα ΜΣΑΦ προσφέ-

ρουν στατιστικά σημαντική ανακούφιση σε σχέση με τη θεραπεία placebo [24]. Ωστόσο, είναι γεγονός ότι η χρόνια χρήση τους περιορίζεται από τις παρενέργειες που προκαλούν. Η εισαγωγή των νεότερων εκλεκτικών cox-2 αναστολέων είναι πολύτιμη γιατί προσφέρουν τα ίδια αποτελέσματα με λιγότερες παρενέργειες. Οι Morrison και συν. μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της ροφεκοξίμης σε σχέση με τη ναπροξένη και τη χορήγηση placebo σε γυναίκες με δυσμηνόρροια και κατέληξαν ότι η ροφεκοξίμη ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη ναπροξένη και είχε στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα σε σχέση με το placebo [25].

Οσφυαλγία

Η οσφυαλγία είναι ένα επώδυνο σύνδρομο το οποίο μπορεί να χαρακτηριστεί σαν οξύ ή χρόνια, ανάλογα με τη διάρκειά του. Θεωρητικά όλα τα άτομα σε κάποια φάση της ζωής τους θα προσβληθούν από οξεία οσφυαλγία, εξαιτίας διαφορετικών εκλυτικών παραγόντων. Η οσφυαλγία αυτή, ιάται κατά μέσο όρο σε τρεις εβδομάδες είτε από μόνη της είτε με τη βοήθεια θεραπευτικών σχημάτων. Χρόνια χαρακτηρίζεται η οσφυαλγία που διαρκεί πάνω από τρεις μήνες. Η χρόνια οσφυαλγία συνοδεύεται από άλλοτε άλλου βαθμού ανικανότητα, ψυχολογικές διαταραχές και κακή ποιότητα ζωής. Ανάλογα με την οξεία ή τη χρόνια φάση του συνδρόμου, εφαρμόζονται διαφορετικοί θεραπευτικοί συνδυασμοί με στόχο την ανακούφιση των ασθενών αλλά και την κινητοποίηση και επανένταξή τους στην κοινωνική τους ομάδα [26].

Τα ΜΣΑΦ κατέχουν σημαντική θέση στην αντιμετώπιση όλων των ασθενών με οξεία ή χρόνια οσφυαλγία και είναι τα συχνότερα συνταγογραφούμενα φάρμακα λόγω των αναλγητικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων τους. Η ευεργετική τους δράση είναι ευρέως γνωστή στους γιατρούς αλλά και στους ίδιους τους ασθενείς οι οποίοι πολλές φορές τα χρησιμοποιούν, ακόμη και χωρίς ιατρική συνταγή. Ωστόσο, τα ΜΣΑΦ, όπως ήδη αναφέρθηκε, συνδέονται με υψηλό ποσοστό παρενεργειών και θανατηφόρων

επιπλοκών από το ΓΕΣ, κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα. Ο Katz και συν. μελέτησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια 25 και 50mg ημερησίως ροφεκοξίμης, για 4 εβδομάδες, σε ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία σε σχέση με θεραπεία placebo [27]. Διαπίστωσαν, ότι η ροφεκοξίμη και με τις δύο προαναφερθείσες δοσολογίες εξασφάλισε στο διάστημα χορήγησής της αναλγησία, βελτίωση της κινητικότητας και της ποιότητας ζωής και μείωσε τις δόσεις διάσωσης των αναλγητικών, χωρίς επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα.

Άλλα επώδυνα σύνδρομα

Η ρευματοειδής αρθρίτις και η οστεοαρθρίτις είναι δύο μεγάλες κατηγορίες επώδυνων συνδρόμων στις οποίες η αποτελεσματικότητα των ΜΣΑΦ είναι και γνωστή και καλά μελετημένη. Πρόσφατα, μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα των εκλεκτικών cox-2 αναστολέων σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος και ρευματοειδή αρθρίτιδα [28,29]. Διαπιστώθηκε ότι η ροφεκοξίμη και η σελεκοξίμη υπερέιχαν σε σχέση με την παρακεταμόλη και την ιβουπροφαίνη και δεν προκάλεσαν επιπλοκές σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος, ενώ η ροφεκοξίμη ήταν εξίσου αποτελεσματική και καλύτερα ανεκτή από τη ναπροξένη σε διάστημα 9 μηνών, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Ο κωλικός του νεφρού και ο κωλικός των χοληφόρων είναι δύο οξείες, συχνά υποτροπιάζουσες, ιδιαίτερα επώδυνες κατάστασεις στις οποίες η χορήγηση ΜΣΑΦ έχει αποδειχθεί πολλές φορές αποτελεσματική, σε ότι αφορά την ύφεση των συμπτωμάτων [30,31]. Η σχέση των νεότερων εκλεκτικών αναστολέων της cox-2 με την αντιμετώπιση των καταστάσεων αυτών, δεν έχει ακόμη μελετηθεί διεξοδικά. Πιστεύεται όμως ότι θα έχουν τα ίδια ικανοποιητικά αποτελέσματα, χωρίς τις άμεσες ή αψότερες επιπλοκές των παραδοσιακών ΜΣΑΦ.

Περιεγχειρητικός πόνος

Είναι γνωστό από πολλές μελέτες ότι η αποτελεσματική αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου συνοδεύεται από ταχύτερη

ανάληψη των ασθενών και λιγότερες επιπλοκές από όλα τα συστήματα [32]. Ωστόσο, στην πράξη φαίνεται ότι λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς που υποβάλλονται σε κάποια χειρουργική επέμβαση αναφέρουν ικανοποιητική ανακούφιση από τον μετεγχειρητικό πόνο. Τη δεκαετία του 1990 μελετήθηκε και αποδείχτηκε ότι για να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά ο μετεγχειρητικός πόνος, θα πρέπει οι ενέργειες για αυτό το στόχο να αρχίζουν ήδη από την προεγχειρητική περίοδο (προληπτική αναλγησία) [33]. Συγχρόνως, υπάρχουν ενδείξεις ότι η γενική αναισθησία δεν περιορίζει την εμφάνιση χρόνιων επώδυνων συνδρόμων μετά από κάποιες χειρουργικές επεμβάσεις, όπως π.χ. μέλος φάντασμα μετά από ακρωτηριασμό, μεσοπλεύριος πόνος μετά θωρακοτομή κ.λ.π. [34]. Πιστεύεται ότι η περιφερική ευαισθητοποίηση από την περιοχή του χειρουργικού τραύματος επεκτείνεται, ακόμη και κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας και προκαλεί νευροπλαστικές μεταβολές στο ΚΝΣ. Σήμερα, υπάρχει η πεποίθηση ότι ο συνδυασμός ικανοποιητικών προληπτικών, διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών αναλγητικών μεθόδων, επιτυγχάνει όχι μόνο αναλγησία αλλά και καλύτερη έκβαση του χειρουργικού ασθενούς. Έτσι, η έννοια της μετεγχειρητικής αναλγησίας προεκτείνεται και περιλαμβάνει όχι μόνο τη μετεγχειρητική αλλά και την προ και τη διεγχειρητική περίοδο. Γι' αυτό το λόγο, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούμε τον όρο «περιεγχειρητική» αντί του όρου μετεγχειρητική αναλγησία, όταν αναφερόμαστε στο σύνολο των ενεργειών που έχουν στόχο την άρση του μετεγχειρητικού πόνου.

Η περιεγχειρητική αναλγησία είναι μια ευρύτερη έννοια και όχι απλά η εξάλειψη του μετεγχειρητικού πόνου. Είναι μια σύνθετη προσέγγιση που περιλαμβάνει την αναστολή της διέγερσης υποδοχέων, την παρεμπόδιση της μεταβίβασης των επώδυνων ερεθισμάτων και την τροποποίηση της αντίληψης του πόνου σε διαφορετικές θέσεις στο περιφερικό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Όλες αυτές οι ενέργειες πρέπει να συνδυάζονται με τη διατήρηση,

όσο είναι δυνατόν, των φυσιολογικών λειτουργιών του οργανισμού μετεγχειρητικά και να μη παρεμποδίζουν την ταχεία επαναφορά του ασθενούς στην προ της χειρουργικής επέμβασης κατάσταση. Ένα παράδειγμα συνδυασμένης πολυπαραγοντικής περιεγχειρητικής προσέγγισης αναφέρεται σε δημοσίευση του Kehlet [35]. Εφαρμόζοντας 14 διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις που είχαν στόχο την ανακούφιση του μετεγχειρητικού πόνου, την ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης ειλεού και τη γρήγορη κινητοποίηση, πέτυχε την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο σε 48 ώρες μετά από επεμβάσεις σιγμοειδεκτομής. Σημαντικό ρόλο σ' αυτήν τη θεαματική αποκατάσταση είχε η επισκληρίδιος αναισθησία και αναλγησία και η χορήγηση ΜΣΑΦ στην περιεγχειρητική περίοδο.

Τα πλεονεκτήματα της χορήγησης ΜΣΑΦ στην περιεγχειρητική περίοδο, οφείλονται κυρίως στην ελάττωση της κατανάλωσης οπιοειδών με αποτέλεσμα τη μικρότερη συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικού ειλεού, ναυτίας, εμέτου, σύγχυσης και αναπνευστικής καταστολής. Με τη χρησιμοποίηση των εκλεκτικών *cox-2* αναστολέων, περιορίζονται οι κύριες παρενέργειες που απαγορεύουν πολλές φορές τη χρήση των ΜΣΑΦ στην περιεγχειρητική περίοδο, όπως ο αυξημένος κίνδυνος περιεγχειρητικής αιμορραγίας και ο ερεθισμός του γαστρεντερικού βλεννογόνου με δυνητικές επιπλοκές τη δημιουργία έλκους, την αιμορραγία και τη διάτρηση. Ωστόσο, τα ερωτηματικά που αφορούν στην ασφάλειά τους στη νεφρική λειτουργία, στην επίδρασή τους στην ικανότητα επούλωσης των οστών και στον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων, παραμένουν μέχρι στιγμής αναπάντητα [15,36].

Ένας άλλος λόγος που περιορίζει τη χρήση των *cox-2* αναστολέων στην περιεγχειρητική περίοδο, είναι ότι πολλά από τα σκευάσματα αυτά διατίθενται μόνο σε μορφή δισκίων. Ωστόσο, ορισμένα έχουν μεγάλη ημιπερίοδο ζωής και μπορούν να είναι αποτελεσματικά στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, εφόσον ληφθούν προεγχειρητικά. Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, η χορήγηση ροφε-

κοξίμπης 50mg μια ώρα πριν την αρθροσκόπηση γόνατος, μείωσε το μετεγχειρητικό πόνο και τη συνολική κατανάλωση μορφίνης το πρώτο 24ωρο, σε σχέση με την ίδια δόση ροφεκοξίμπης που χορηγήθηκε μετά το τέλος της επέμβασης [37].

Ο νέος εκλεκτικός cox-2 αναστολέας, η παρεκοξίμπη, που κυκλοφορεί ήδη σε ενέσιμη μορφή, αναμένεται ότι θα χρησιμοποιηθεί ευρέως στην περιεγχειρητική περίοδο. Η παρεκοξίμπη υδρολύεται στο ήπαρ στο ενεργό ισομερές της βαλντεκοξίμπη, η οποία φθάνει τη μεγαλύτερη της συγκέντρωση στο πλάσμα σε 30' και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 8ώρες [38]. Αρχικά δοκιμάστηκε σε ασθενείς για την ανακούφιση του πόνου μετά από οδοντιατρικές επεμβάσεις με πολύ καλά αποτελέσματα. Εξίσου καλά αποτελέσματα στις ίδιες επεμβάσεις είχε η χορήγηση από το στόμα ροφεκοξίμπης και σελεκοξίμπης [39]. Σε επεμβάσεις αρθροπλαστικής γόνατος, η ενδοφλέβια χορήγηση παρεκοξίμπης 40mg μετεγχειρητικά, ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη χορήγηση 30mg κετορολόκης και πιο αποτελεσματική από τη χορήγηση 4mg μορφίνης, σε ότι αφορά το χρόνο εγκατάστασης της αναλγησίας, την επάρκεια και τη διάρκειά της. Συγχρόνως, δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές, όπως αιμορραγία, γαστρεντερικός ερεθισμός ή νεφρική δυσλειτουργία [40]. Σε άλλη μελέτη που αφορούσε γυναικολογικές επεμβάσεις, συγκρίθηκαν τα ίδια φάρμακα, και με τις ίδιες δοσολογίες που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη μελέτη, για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους στην εξασφάλιση μετεγχειρητικής αναλγησίας [41]. Η παρεκοξίμπη και πάλι, ήταν συγκρίσιμη με την κετορολόκη και υπερείχε της μορφίνης στο χρόνο εγκατάστασης, την επάρκεια και τη διάρκεια της αναλγησίας. Αυτό που αξίζει να σημειωθεί είναι ότι και στις δύο μελέτες η παρεκοξίμπη υπερείχε της μορφίνης στο αναλγητικό αποτέλεσμα. Μια εξήγηση γι' αυτό, είναι ότι η εκτίμηση του πόνου και στις δύο μελέτες, έγινε στη διάρκεια κίνησης των ασθενών, όπου φαίνεται ότι η συγκεκριμένη δοσολογία της παρεκοξίμπης ήταν πιο αποτελεσματική από τη μορφίνη στη δόση που χορηγήθηκε. Οι

εκλεκτικοί cox-2 αναστολείς είναι σίγουρο ότι θα χρησιμοποιηθούν ευρέως στην περιεγχειρητική περίοδο στο άμεσο μέλλον. Επισημαίνεται όμως, ότι χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητά και η ασφάλειά τους.

Καρκινικός πόνος

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προτείνει τη χορήγηση ΜΣΑΦ σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα και στις τρεις βαθμίδες της αναλγητικής κλίμακας για την αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου. Ο καρκινικός πόνος οφείλεται συχνά στην απελευθέρωση κυτοκινών και προσταγλανδινών από τους ενεργείς πρωτοπαθείς όγκους [42]. Μια συνήθης αιτία του επίσης, είναι και η καρκινική διήθηση των οστών. Οι οστικές μεταστάσεις, συχνότερες σε καρκίνο του μαστού, του προστάτη, των πνευμόνων και στο πλατύν μυέλωμα, επιδεινώνουν και τροποποιούν τα χαρακτηριστικά του πόνου στους καρκινοπαθείς. Ένας πιθανός μηχανισμός του οστικού πόνου είναι η έκκριση προσταγλανδινών από τα κύτταρα της οστικής μετάστασης. Οι γιατροί που αντιμετωπίζουν τον πόνο στους καρκινοπαθείς έχουν αποκτήσει μεγάλη κλινική εμπειρία από τη χρήση των ΜΣΑΦ και το συνδυασμό τους με οπιοειδή και άλλα αναλγητικά σκευάσματα. Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν τη δοσολογία των οπιοειδών και επομένως και τις παρενέργειές που τα συνοδεύουν [43]. Ιδιαίτερα σε αυτήν την κατηγορία των ασθενών όμως, η χρήση των παραδοσιακών ΜΣΑΦ περιορίζεται από τις παρενέργειες που προκαλούν. Οι κίνδυνοι είναι ακόμη μεγαλύτεροι, σε σχέση με τους ασθενείς που πάσχουν από καλοήγη χρόνια επώδυνα σύνδρομα, γιατί οι καρκινοπαθείς έχουν άλλοτε άλλου βαθμού υπολευκωματιναιμία, λευκοπενία, αναιμία, θρομβοκυτταροπενία και άλλες διαταραχές σαν αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας, της κακής θρέψης αλλά και της ίδιας της κύριας νόσου. Τα τελευταία χρόνια, τα κλασικά ΜΣΑΦ αντικαθίστανται από τους νεώτερους cox-2 αναστολείς στους ασθενείς με καρκινικό πόνο με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμη καλά σχεδιασμένες μελέτες έτσι

ώστε η αποδοχή τους σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, στον ευαίσθητο πληθυσμό των καρκινοπαθών ασθενών, να είναι όχι μόνο εμπειρική, αλλά και βιβλιογραφικά τεκμηριωμένη.

Συνοψίζοντας, τα ΜΣΑΦ χρησιμοποιούνται ευρέως στην αντιμετώπιση διαφόρων οξέων και χρόνιων επώδυνων συνδρόμων. Τα φάρμακα αυτά εξασκούν τη δράση τους αναστέλλοντας το ένζυμο κυκλοοξυγενάση, *cox-1* και *cox-2* και εμποδίζοντας έτσι την παραγωγή προσταγλανδινών από το αραχιδονικό οξύ. Τα παραδοσιακά ΜΣΑΦ αναστέλλουν και τα δύο ισομερή *cox* ένζυμα και γι' αυτό το λόγο η χορήγησή τους μπορεί να συνοδεύεται από σοβαρές επιπλοκές όπως γαστρεντερικές διαταραχές, μετεγχειρητική αιμορραγία, νεφρική ανεπάρκεια, κατακράτηση νατρίου και ύδατος και ηπατική ανεπάρκεια. Οι νεώτεροι εκλεκτικοί *cox-2* αναστολείς είναι εξίσου αποτελεσματικοί. Συγχρόνως προσφέρουν μεγαλύτερη ασφάλεια και είναι καλύτερα ανεκτοί. Τα αποτελέσματα από τη χρήση των εκλεκτικών *cox-2* αναστολέων έχουν εκτιμηθεί και αποδείχθηκαν αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του πόνου σε πολλά οξέα και χρόνια επώδυνα σύνδρομα όπως η οστεοαρθρίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η πρωτοπαθής δυσμηνόρροια και η οσφυαλγία. Συγχρόνως προσφέρουν πολλά πλεονεκτήματα όταν χρησιμοποιούνται μαζί με άλλους αναλγητικούς παράγοντες στην περιεγχειρητική περίοδο γιατί μειώνουν τη χορήγηση των οπιοειδών και προσφέρουν ικανοποιητική ανακούφιση από τον μετεγχειρητικό πόνο χωρίς σημαντικές επιπλοκές. Παρά την έλλειψη επαρκών κλινικών μελετών, φαίνεται ότι οι εκλεκτικοί *cox-2* αναστολείς συμβάλλουν αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου και στις τρεις βαθμίδες της αναλγητικής κλίμακας της ΠΟΥ σε συνδυασμό με οπιοειδή και άλλα συνοδά αναλγητικά σκευάσματα.

Βιβλιογραφία

1. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain relief. *Anesth Analg* 1993; 77:1048-1056
2. Kendall BJ, Peura DA. NSAID-associated gastrointestinal damage and the elderly. *Practical Gastroenterology* 1993; 17:13-29
3. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231:232-235
4. Layton D, Heeley E, Hughes K, et al. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring data. *Rheumatology* 2003;42:622-631
5. Willoughby D, Moore A, Codville-Nash P. COX-1, COX-2 and COX-3 and the future of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000; 355:646-648
6. DuBois RN. COX-2 in large bowel cancer: a one-side story. *Gut* 1999; 45:636-637
7. Salvemini D, Manning PT, Zweifel BS, et al. Dual inhibition of nitric oxide and prostaglandin production contributes to the anti-inflammatory properties of nitric oxide synthase inhibitors. *J Clin Invest* 1995; 96:301-308
8. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 49:153-179
9. Smith WL, Marnett LJ, De Witt DL. Prostaglandine and thromboxane biosynthesis. *Pharmacol Ther* 1991; 49: 153-179
10. Kargman SL, O'Neill GP, Vickers PJ, et al. Expression of prostaglandin G/H synthase-1 and -2 protein in human colon cancer. *Cancer Res* 1995; 55:2556-2559
11. Miyoshi HR. Classification of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In Loeser JD (ed): *Bonica's Management of Pain*, 3d edition, Lippincott Williams & Wilkins, pp1672-1680
12. Tramer MR, Williams JE, Carroll D, et al. Comparing analgesic efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a

- qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:71-79
13. Brune K. Spinal cord effects of antipyretic analgesics. *Drugs* 1994; 47:21-27
 14. Brater DC, Harris C, Redfern JS, et al. Renal effects of cox-2 selective inhibitors. *Am J Nephrol* 2001; 21:1-15
 15. Weir MR, Sperling RS, Reicin A, et al. Selective cox-2 inhibition and cardiovascular effects: A review of the rofecoxib development program. *Am Heart J* 2003; 146:591-604
 16. Mahmud T, Scott DL, Bjarnason I. A unifying hypothesis for the mechanism of action of NSAID related gastrointestinal toxicity. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:211-213
 17. Hirschowitz BI. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Gastroenterologist* 1994; 2:207-223
 18. Schafer AI. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:209-219
 19. Manoukian AV, Carson JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced hepatic disorders: incidence and prevention. *Drug Safety* 1996; 15:64-71
 20. Mackenzie IRA, Munoz DG. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs use and Alzheimer type pathology in aging. *Neurology* 1998; 50:986-990
 21. Smalley WE, DuBois RN. Colorectal cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Adv Pharmacol* 1997; 39: 1-20
 22. Deligeorgiou E. Dysmenorrhea (Review). *Annual NY Acad Sci* 2000; 900:237-244
 23. Ruoff G, Lema M. Strategies in pain management: New and potential indications for cox-2 inhibitors. *J pain Symp Manage* 2003; 25:21-31
 24. Zhang WY, Li Wan PO A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhea: a systematic review. *Br J Obs Gynaecol* 1998; 105:780-789
 25. Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, et al. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999; 94:504-508
 26. Ζαραλίδου Α. Χρόνιος μη καρκινικός πόνος. Μπαλαμούτσος ΝΓ, Στοιχεία περιεγχειρητικής ιατρικής. Πρώτη έκδοση, University studio Press, σελ. 361-372.
 27. Katz N, Johnson KE, Krupa DA, et al. Rofecoxib in the treatment of chronic low back pain in two multicenter trials. *J Pain* 2001; 2(part 2):718 abs.
 28. Day R, Morrison B, Lizza A, et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the cox-2 inhibitor rofecoxib versus ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000; 160:1781-1787
 29. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1520-1528
 30. Morgan G. Beneficial effects of NSAIDs in the gastrointestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:393-400
 31. Cohen E, Hafner R, Rotenberg Z, et al. Comparison of ketorolac and diclofenac in the treatment of renal colic. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54:455-458
 32. Kehlet H. Postoperative pain relief-what is the issue? *Br J Anaesth* 1994; 72:375-378
 33. Woolf CR, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77:362-379
 34. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93:1123-1133

35. Kehlet H, Mogensen T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg* 1999; 86:227-230
36. Gajraj NM. The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on bone healing. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28:456-465
37. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, et al. The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2002; 94:55-59
38. Ibrahim A, Karim A, Feldman J, et al. The influence of parecoxib, a parenteral cyclooxygenase-2 specific inhibitor, on the pharmacokinetics and clinical effects of midazolam. *Anesth Analg* 2002; 95:667-673
39. Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, et al. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo and active comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 1999; 21:1653-1663
40. Rasmussen GL, Steckner K, Hogue C, et al. Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopaedic knee surgery. *Am J Orth* 2002; June:336-343
41. Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, et al. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynaecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology* 2002; 97:306-314
42. Chang HM. Cancer pain management. *Med Clin North Am* 1999; 83:711-736
43. Mercadante S. The use of anti-inflammatory drugs in cancer pain. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:51-61

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ:

Ζαραλίδου Άννα: Αναισθησιολόγος, Αναισθησιολογικό Τμήμα και Μονάδα Πόνου ΓΝΘ ΑΧΕΠΑ
Διεύθυνση: Κυζίκου 3, 55133 Θεσσαλονίκη

τηλ. +302310431692

e-mail: mpanagio@anesthesiology.gr, mpanagio@panafonet.gr

Λέξεις κλειδιά: ΜΣΑΦ, cox-2 αναστολείς, φλεγμονή, πόνος