

Κεφάλαιο 64

Τα οπιοειδή στην αναλγησία του χρόνιου καρκινικού πόνου

Χ. Μπούκης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκινικός πόνος είναι κυρίως χρόνιος πόνος, η διάρκεια του είναι μεγαλύτερη των 3 μηνών, εμφανίζεται σχεδόν καθημερινά, και αποτελεί σημαντικό παράγοντα ταλαιπωρίας των ασθενών με καρκίνο.

Περίπου το 30 έως 50% των ασθενών εμφανίζει πόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ οι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο εμφανίζουν πόνο σε ποσοστό 70-90%.¹

Το 1986 οι συμμετέχοντες στην συνάντηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για την αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου διακήρυξαν ότι «Σε ασθενείς με σοβαρό πόνο, η μορφίνη-ένα ισχυρό οπιοειδές-είναι το φάρμακο εκλογής».² Από τότε, σε όλες τις σχετικές ανακοινώσεις του ΠΟΥ και τις συμφωνίες ειδικών τονίζεται η ανεπαρκής αντιμετώπιση του σοβαρού καρκινικού πόνου παγκόσμια και η ανάγκη της εφαρμογής εθνικών πολιτικών για την διαθεσιμότητα των οπιοειδών, ώστε κάθε ασθενής να έχει τη δυνατότητα να λάβει αποτελεσματική αναλγητική αγωγή.^{3,4}

Τα οπιοειδή αναλγητικά, των οποίων η μορφίνη είναι το πρωτότυπο, είναι μια ομάδα ετερογενών παραγόντων φυσικών ή χημικών, με διαφορές στη δράση, την αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Χημικά παρουσιάζουν ποικίλη σύσταση με διαφορετική

χημική δομή. Σε αντίθεση με τα μη οπιοειδή αναλγητικά τα οπιοειδή δεν εμφανίζουν "φαινόμενο οροφής". Στα μη-οπιοειδή αναλγητικά η αύξηση των δόσεων πέρα από ένα όριο δεν αυξάνει το αναλγητικό αποτέλεσμα, ενώ αντίθετα στα οπιοειδή η λογαριθμική αύξηση των δόσεων προσφέρει γραμμική αύξηση της αναλγησίας μέχρι του σημείου της ύφεσης του πόνου. Έτσι η δόση των οπιοειδών καθορίζεται από τις ανάγκες των ασθενών και γι' αυτό υπάρχει μεγάλη ελαστικότητα στις χορηγούμενες δόσεις.⁵

Η αποτελεσματική χρήση των οπιοειδών απαιτεί τον υπολογισμό του είδους και της έντασης του πόνου (δεν είναι δραστικά π.χ. στον νευροπαθητικό πόνο), τα ιδιαίτερα προβλήματα υγείας του ασθενή και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που βάζουν ένα φυσικό όριο στην αύξηση των δόσεων. Υπάρχουν πολλές επιφυλάξεις στην χωρίς υπολογισμό χρήση των οπιοειδών γιατί, εκτός του ότι δεν είναι δραστικά σε κάθε είδους πόνο, μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές παρενέργειες και σε χρήσεις πέρα από τις ιατρικά αποδεκτές όπως η αυτοκτονία ή η ευθανασία^{6,7,8}

Οι ασθενείς με καρκινικό πόνο μπορούν να ταξινομηθούν στις παρακάτω ομάδες. Αυτή η ταξινόμηση βοηθάει στο συνολικό σχεδιασμό της αναλγητικής αγωγής.

Πίνακας 1. Ομάδες αρρώστων με χρόνιο καρκινικό πόνο (τροποποιημένο από: *Cancer 7th. Vincent T. DeVita. Management of Cancer Pain, Classification of Patients with Cancer Pain. Table 55.1-2*).

Προφίλ ασθενών με καρκινικό πόνο

- I. Ασθενείς με οξύ καρκινικό πόνο που:
 - α. Σχετίζεται με τη νόσο
 - β. Σχετίζεται με την αντινεοπλασματική θεραπεία (χειρουργική, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία)
- II. Ασθενείς με χρόνιο καρκινικό πόνο που:
 - α. Σχετίζεται με πρόοδο της νόσου
 - β. Σχετίζεται με την αντινεοπλασματική θεραπεία (χειρουργική, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία)
- III. Ασθενείς με προϋπάρχοντα χρόνιο πόνο και επιπλέον καρκινικό πόνο
- IV. Ασθενείς με εθισμό σε φάρμακα και καρκινικό πόνο που:
 - α. Ενεργητικά κάνουν παράνομη χρήση φαρμάκων
 - β. Είναι σε πρόγραμμα μεθαδόνης
 - γ. Έχουν ιστορικό κατάχρησης ουσιών
- V. Ετοιμοθάνατοι ασθενείς με καρκινικό πόνο

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Τα οπιοειδή αποτελούν μια ομάδα ουσιών που η φαρμακευτική δράση των οποίων προσομοιάζει με αυτή της μορφίνης και οφείλεται στη δυνατότητα που έχουν να συνδέονται και να αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς οπιοειδών στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Η δράση τους είναι παρόμοια με αυτή ενδογενών πεπτιδικών νευροδιαβιβαστών όπως οι ενδορφίνες. Ο όρος παράγωγα του οπίου είναι πιο περιορισμένος και χρησιμοποιείται για φαρμακευτικές ουσίες που παράγονται από το όπιο όπως η μορφίνη και η κωδεΐνη.

Υποδοχείς οπιοειδών

Οι υποδοχείς των οπιοειδών βρίσκονται στις μεμβράνες κυττάρων του ΚΝΣ

και του πεπτικού και ομαδοποιούνται ανάλογα με τις ιδιότητές τους σε τρεις κύριες ομάδες τις *μ*, *κ* και *σ*. Υπάρχουν και άλλοι υποδοχείς όπως οι *δ* που δεν σχετίζονται άμεσα με την αναλγησία αλλά με την συμπεριφορά και την ευφορία. Κάθε ομάδα υποδοχέων παρουσιάζει διαφορετική συγγένεια με τα φάρμακα που συνδέονται μαζί τους και έχει ένα ιδιαίτερο ρόλο στη φυσιολογία αλλά και την αντιμετώπιση του πόνου (πίνακας 2, εικόνα 1).^{5,9}

Οι υποδοχείς των οπιοειδών κατανέμονται σε πέντε περιοχές του ΚΝΣ που στο σύνολό τους συγκροτούν ένα ενιαίο σύνολο των πληροφοριών για τον πόνο. Οι σημαντικότερες περιοχές για την φυσιολογία του πόνου είναι:

Στέλεχος του εγκέφαλου: Οι υποδοχείς εδώ σχετίζονται επίσης με τη ρύθμιση της αναπνοής και της αρτηριακής πίεσης, με την κινητικότητα της κόρης του οφθαλμού, τη ναυτία, τον έμετο, το βήχα και τον έλεγχο των γαστρικών εκκρίσεων. Στη σύνδεση των οπιοειδών με αυτούς τους υποδοχείς οφείλονται μερικές από τις σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και η συμπτωματολογία από τη χρήση τους.

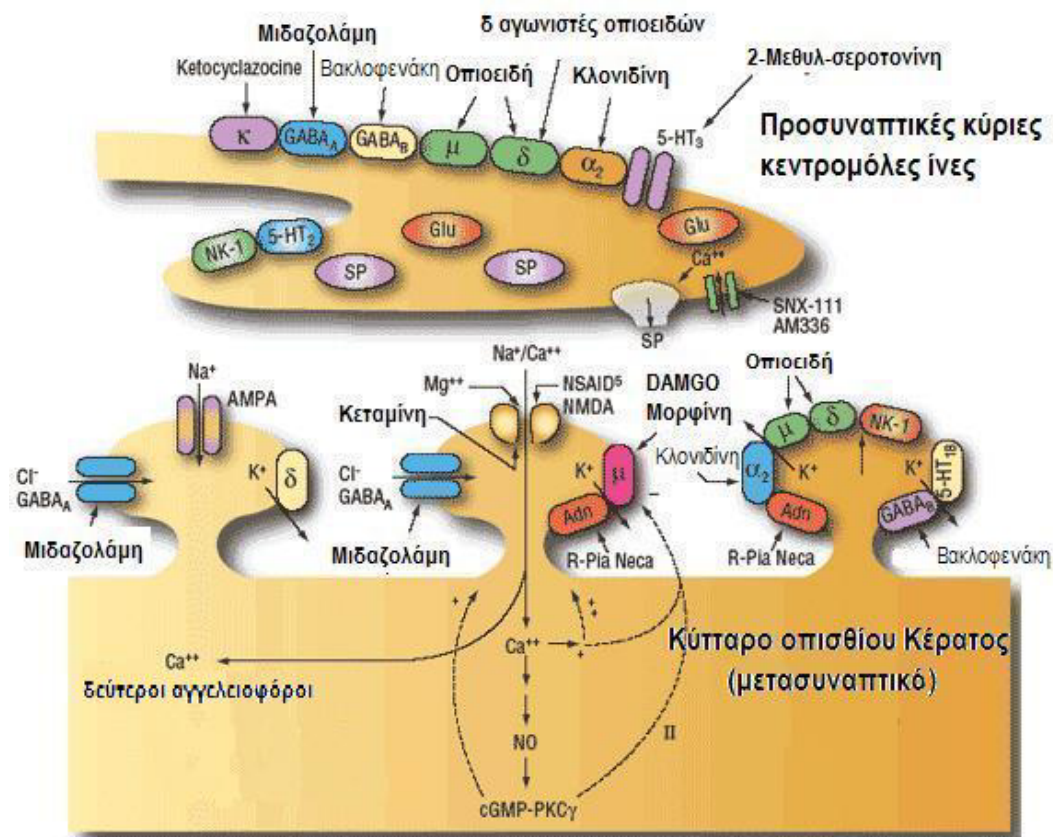
Νωτιαίος μυελός: Οι υποδοχείς στην πηκτωματώδη ουσία του νωτιαίου μυελού σχετίζονται με την υποδοχή και τη διαβίβαση των κεντρομόλων ερεθισμάτων του πόνου.

Εσω θάλαμος: Σχετίζεται με αίσθημα πόνου που είναι βαθύς, δεν εντοπίζεται με ακρίβεια και επηρεάζεται από τη συγκινησιακή κατάσταση του ασθενούς.

Τα οπιοειδή αναλγητικά ταξινομούνται σύμφωνα με τη επίδραση τους στους υποδοχείς, σε πλήρεις αγωνιστές, μερικώς αγωνιστές, μεικτούς αγωνιστές-ανταγωνιστές και ανταγωνιστές.

Πίνακας 2. Παραδείγματα αλληλεπίδρασης υποδοχέων και οπιοειδών

Παράγοντας	Τύποι υποδοχέων		
	μ	κ	σ
Μορφίνη	Αγωνιστικά	Αγωνιστικά	-
Ναλοξόνη	Ανταγωνιστικά	Ανταγωνιστικά	Ανταγωνιστικά
Πενταζοκίνη	Ανταγωνιστικά	Αγωνιστικά	Αγωνιστικά
Ναλορφίνη	Ανταγωνιστικά	Μερικώς Αγωνιστικά	Αγωνιστικά
Βουπρενορφίνη	Μερικώς Αγωνιστικά		-



Εικόνα 1. Οδοί του πόνου και σημεία δράσης οπιοειδών (τροποποιημένη από: Richard L. Rauck, MD; James North, MD "Pain Management. Beyond the Basics: Intrathecal Drug Delivery" January 31, 2005; Medscape). (SP= ουσία P, GLU= Γλουταμινικό)

Πλήρεις Αγωνιστές

Οι πλήρεις αγωνιστές συνδέονται ισχυρά με τους υποδοχείς μ , έχουν ποικίλη συγγένεια με τους δ και κ , και χαμηλή με τους σ . Οι αγωνιστές μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με τη φαρμακοκινητική τους σε βραχείας και μακράς δράσης.¹⁰

Αντιπροσωπευτικότερο φάρμακο της ομάδας των πλήρων αγωνιστών είναι η μορφίνη. Η παρουσίαση των χαρακτηριστικών της μορφίνης δίνει την εικόνα για τη δράση και των άλλων πλήρων αγωνιστών. Η δράση, της τόσο η θεραπευτική όσο και η τοξική, οφείλεται στην επίδρασή της στο ΚΝΣ και στο πε-

πτικό. Προκαλεί αναλγησία με υπερπόλωση των νευρικών κυττάρων και προσυναπτική αναστολή της απελευθέρωσης διαβιβαστών. Συνδέεται κυρίως με τους υποδοχείς μ της πηκτωματώδους ουσίας του νωτιαίου μυελού και παρεμποδίζει την μεταφορά του αισθήματος του άλγους στο νωτιαίο μυελό. Επίσης αναστέλλει την απελευθέρωση πολλών μεταβιβαστών στις νευρικές απολήξεις που μεταφέρουν τα ερεθίσματα του πόνου.⁵

Η μορφίνη προκαλεί αναλγησία, υπνηλία και διαταραχές της ψυχικής διάθεσης. Μια σημαντική ιδιότητα της αναλγησίας που προκαλεί η μορφίνη είναι ότι αυτή επέρχεται χωρίς να συνυπάρχει πάντα απώλεια της επίγνωσης του προβλήματος (συναίσθηση του πόνου). Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτικές δόσεις μορφίνης αναφέρουν ότι ο πόνος έχει λιγότερη ένταση, προκαλεί λιγότερη δυσφορία και ταλαιπωρία ή έχει εξαλειφτεί τελείως.

Η υπνηλία εμφανίζεται εξίσου σε ασθενείς με κλινική εκδήλωση πόνου και σε εθελοντές που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μορφίνη αισθάνονται τα άκρα «βαριά», το σώμα θερμό, συχνά εμφανίζουν κνησμό στο πρόσωπο και ξηροστομία.

Πέραν της ανακούφισης από τον πόνο ένα ποσοστό ασθενών εμφανίζει ευφορία. Εάν δεν υπάρχει άλλη αιτία, μπορεί να ακολουθήσει ύπνος. Και τα δύο αυτά αποτελέσματα, είναι συνήθως επιθυμητά σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο και χρόνιο πόνο.

Η εμπειρία από τη χορήγηση μορφίνης σε άτομα χωρίς προβλήματα υγείας, δεν είναι πάντα θετική. Συνήθως εμφανίζεται ναυτία, και τα εμετικά επεισόδια δεν

είναι σπάνια. Επίσης συνυπάρχουν: υπνηλία, δυσκολία συγκέντρωσης, απάθεια και μείωση της φυσικής δραστηριότητας. Σε άτομα χωρίς νόσο με εθισμό στη μορφίνη η «νοητική νέφωση» είναι λιγότερη και κυριαρχεί η ευφορία. Πρέπει να τονιστεί ότι η μορφίνη και τα ανάλογα οπιοειδή ανακουφίζουν καλύτερα τον ασθενή από τον βαθύ και παρατεταμένο πόνο, παρά από τον οξύ και διακεκομμένο.

Η μορφίνη έχει βιοδιαθεσιμότητα που ποικίλει από 30-100% ανάλογα με την οδό χορήγησης, και χρόνο ημίσειας ζωής 2-3 ώρες. Αυτός ο χρόνος είναι βραχύτερος από την αναλγησία που διαρκεί 4-6 ώρες.¹¹ Σε επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η φαρμακοκινητική της μορφίνης και των μεταβολιτών της παραμένει γραμμική και δεν εμφανίζεται αυτόματη αύξηση της βιομετατροπής της, ακόμα και όταν χορηγείται σε μεγάλες δόσεις για μακρά περίοδο. Αυτή η ιδιότητα συμβάλλει στη ασφαλή χρόνια χρήση της μορφίνης. Είναι δυνατόν η δοσολογία να παραμείνει σταθερή για μεγάλο χρονικό διάστημα, εάν δεν μεταβληθεί η αιτιολογία του πόνου.¹²

Η μορφίνη μεταβολίζεται στη θέση τρία και έξι μέσω ηπατικής γλυκουρονιδίωσης σε μορφίνη-3-γλυκουρονίδιο (M-3-G, 55%) και στον ενεργό μεταβολίτη της, την μορφίνη-6-γλυκουρονίδιο (M-6-G, 15%). Η M-6-G συνδέεται με τους υποδοχείς οπιοειδών, και σε μελέτες δείχτηκε ότι τα επίπεδα της στο πλάσμα και το ΕΝΥ σχετίζονται με την αναλγησία που προκαλεί η χορήγηση μορφίνης.^{5,13} Η M-3-G δεν συνδέεται με τους υποδοχείς οπιοειδών και συμμετέχει ελάχιστα στην αναλγητική δράση της μορφίνης. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η αυξημένη συγκέντρωση

της M-3-G πιθανόν συνδέεται με παρενέργειες από το ΚΝΣ όπως μυοκλωνίες και παραλήρημα.⁵ Αντίθετα, η σταθερή συγκέντρωση της M-6-G που επιτυγχάνεται μετά παρατεταμένη χορήγηση μορφίνης, έχει την ιδιότητα να μειώνει παρενέργειες όπως η υπνηλία και η καταστολή του αναπνευστικού.¹⁴⁻²⁰

Ποικίλοι παράγοντες όπως η ηλικία, η οδός χορήγησης, το φύλο και η λήψη άλλων φαρμακευτικών ουσιών επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά τη συγκέντρωση των μεταβολιτών άρα και τη θεραπευτική δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών (π.χ. τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αυξάνουν τη δράση της M-3-G, ενώ η ρανιτιδίνη αυξάνει τη δράση της M-6-G).

Παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών έχουν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις μεταβολιτών από τους ενήλικες. Άτομα με ηλικία άνω των 70 ετών έχουν υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, και αυτό εξηγεί εν μέρει την αυξημένη τοξικότητα της μορφίνης στις μεγάλες ηλικίες. Στους ενήλικες η M-6-G ευρίσκεται σε υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα μετά τη λήψη από το στόμα και σε περιπτώσεις μειωμένης νεφρικής λειτουργίας.¹⁶ Στους άνδρες παρατηρούνται χαμηλότερα επίπεδα απ' ότι στις γυναίκες.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει γενετικό πολυμορφισμό στην οικογένεια των ενζύμων του κυτοχρώματος P-450 που συνδέεται με ποικίλη ανταπόκριση των ασθενών στην αγωγή με μορφίνη και στη δράση της M-6-G.^{5,13,21}

Η ιδιότητα της μορφίνης να διεισδύει σε όλους τους ιστούς (με μόνη εξαίρεση την περιορισμένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού), και η δυνατότητα να χορηγείται με ποικίλους

τρόπους, διευκολύνει το σχεδιασμό μακρόχρονων θεραπειών σε ασθενείς με χρόνιο καρκινικό πόνο.

Γενικά η αναλγητική δράση της μορφίνης είναι υποδειγματική. Όπως όλοι οι πλήρεις αγωνιστές δεν εμφανίζει «φαινόμενο οροφής», και αυτό κάνει ευέλικτο το θεραπευτικό χειρισμό της. Σε αντίθεση με τους μερικά αγωνιστές και τους μεικτούς αγωνιστές-ανταγωνιστές, δεν αναιρεί ούτε ανταγωνίζεται τη δράση άλλων αγωνιστών των οπιοειδών. Τέλος το κόστος της είναι χαμηλό (σημαντικός παράγοντας σε χρόνιες θεραπείες) και γι' αυτό παραμένει το βασικό φάρμακο για αναλγητική αγωγή στον χρόνιο καρκινικό πόνο.²³

Άλλοι Πλήρεις Αγωνιστές

Στην ομάδα των πλήρως αγωνιστών εκτός της μορφίνης ανήκουν οι: υδρομορφόνη, υδροκωδόνη, οξυμορφόνη, οξυκωδόνη, φαιντανύλη, λεβοφανόλη μεθαδόνη και η κωδεΐνη. Όλες αυτές οι φαρμακευτικές ουσίες έχουν τη θέση τους στην αναλγητική αγωγή του καρκινικού πόνου.

Μερικά Αγωνιστές

Είναι λιγότερο δραστικά αναλγητικά από τους πλήρεις αγωνιστές γιατί έχουν μικρότερη συγγένεια με τους υποδοχείς οπιοειδών και επιπλέον η δραστηκότητά τους περιορίζεται από "φαινόμενο οροφής". Κυριότερος αντιπρόσωπος αυτής της ομάδας είναι η βουπρενορφίνη.

Η βουπρενορφίνη έχει παρόμοια δράση με τη μορφίνη αλλά δεν μπορεί να την αντικαταστήσει στη χρόνια αναλγητική αγωγή καθώς έχει τα μειονεκτήματα των μερικών αγωνιστών που αναφέρθηκαν προηγουμένα. Χορηγείται από το στόμα (po), υπογλωσσίως ή παρεντερικά. Η δράση της αρχίζει 30 λεπτά

μετά τη χορήγηση, έχει διάρκεια που φτάνει τις 9 ώρες και καλύπτει τις ανάγκες των ασθενών με λήψη ανά 8ωρο.

Σε περίπτωση που η βουπρενορφίνη συγχωρηγηθεί με πλήρεις αγωνιστές υπάρχει πιθανότητα η συνολική αναλγητική δράση να μειωθεί, επειδή εκτοπίζει τους πλήρεις αγωνιστές από ένα μέρος των υποδοχέων των οπιοειδών, με αποτέλεσμα η δράση τους να υποκαθίσταται από τη δική της δράση του μερικού αγωνιστή που είναι κατώτερη. Σε περίπτωση θεραπευτικής αστοχίας η βουπρενορφίνη πρέπει να αντικαθίσταται από σκευάσματα μορφίνης (συνήθως πόσιμα).

Μεικτοί Αγωνιστές-Ανταγωνιστές

Αυτές οι φαρμακευτικές ουσίες είναι ουδέτερες προς ένα τύπο υποδοχέων, ή αναστέλλουν την δράση τους, ενώ ταυτόχρονα ενεργοποιούν άλλες ομάδες υποδοχέων. Έχουν αναλγητική δράση μικρότερη από τους πλήρεις αγωνιστές, και επιπλέον η χρήση τους περιορίζεται από «φαινόμενο οροφής». Αντιπροσωπευτικό φάρμακο αυτής της ομάδας είναι η πενταζοκίνη που δρα σαν αγωνιστής στους υποδοχείς κ, σαν ανταγωνιστής στους μ και δ και ασθενώς αγωνιστικά στους μ. Η πενταζοκίνη δρα στο νωτιαίο μυελό και χρησιμοποιείται για περιοχική αναισθησία. Έχει περιορισμένες δυνατότητες γιατί, εκτός της χαμηλής αναλγητικής δράσης, σε υψηλές δόσεις προκαλεί σοβαρές παρενέργειες από το ΚΝΣ, το πεπτικό και το καρδιαγγειακό. Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση της με μορφίνη ή άλλους ισχυρούς αγωνιστές γιατί ανταγωνίζεται την αναλγητική δράση τους, δεν μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους και προκαλεί στερεοτικά φαινόμενα.³

Ανταγωνιστές

Είναι φαρμακευτικές ουσίες που συνδέονται επίσης με τους υποδοχείς οπιοειδών αλλά ανταγωνιστικά, και παρεμποδίζουν τη δράση των οπιοειδών της ομάδας των αγωνιστών. Αυτή η σύνδεση φυσικά δεν προκαλεί αναλγησία αλλά είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών των οπιοειδών που εμφανίζονται σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, σε παθολογικές καταστάσεις όπως νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, ή σε ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων που αυξάνουν τη δράση των οπιοειδών. Φάρμακο χαρακτηριστικό της ομάδας των ανταγωνιστών είναι η ναλοξόνη, που είναι το κύριο φάρμακο για την αντιμετώπιση του κώματος και της καταστολής του αναπνευστικού από λήψη οπιοειδών. Η ναλοξόνη εκτοπίζει ταχέως τα οπιοειδή από τους υποδοχείς και η ανάνηψη είναι ταχεία. Έχει δοκιμαστεί και στην αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η δυσκοιλιότητα. Το γεγονός όμως ότι παρεμποδίζει και την αναλγητική δράση των πλήρων αγωνιστών περιορίζει τη χρήση της στην αντιμετώπιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Η χορήγηση των οπιοειδών αναλγητικών όπως και άλλων αναλγητικών φαρμακευτικών ουσιών για την αντιμετώπιση του χρόνιου καρκινικού πόνου πρέπει να ακολουθεί κανόνες για να είναι αποτελεσματική. Βασικές αρχές είναι οι παρακάτω:²⁴

- Δεν υπάρχουν προκαθορισμένα σχήματα: Πρέπει να γίνεται επιλογή των κατάλληλων φαρμάκων και συνδυασμών για κάθε συγκεκριμένο ασθενή. Δεν

πρέπει να διαφεύγει ότι μορφές πόνου όπως ο νευροπαθητικός που εμφανίζεται στο 15% - 20% των ασθενών δεν ανταποκρίνεται σε αγωγή με οπιοειδή.²³ Οι ασθενείς με καρκίνο συνήθως εμφανίζουν πόνους σε διαφορετικές εστίες και ποικίλων ειδών. Μια ευρεία γκάμα μη οπιοειδών φαρμακευτικών ουσιών μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά, σε συνδυασμό με οπιοειδή και να δώσει καλύτερα αποτελέσματα. Η εναλλαγή επίσης οπιοειδών στη θεραπεία του πόνου μπορεί να είναι χρήσιμη στην αποφυγή παρενεργειών. Παρενέργειες που εμφανίζονται από τη χρήση ενός οπιοειδούς, δεν θα εμφανιστούν αναγκαία και από άλλα οπιοειδή της ίδιας ομάδας.

- *Σταδιακή Προσέγγιση:* Η ρύθμιση γίνεται με προσεκτική παρατήρηση της αναλγησίας που επιτυγχάνεται, της εμφάνισης παρενεργειών, αλλά και με τροποποίηση της αγωγής σε περιπτώσεις υποτροπής του πόνου. Σε άτομα που δεν έχουν ιστορικό χρήσης οπιοειδών, αρχίζουμε με χαμηλές δόσεις και τις αυξάνουμε σταδιακά μέχρι να επιτευχθεί ικανοποιητική αναλγησία. Η σταδιακή προσέγγιση γίνεται για δύο λόγους. Πρώτον γιατί δεν υπάρχει αντικειμενική μέθοδος για να εκτιμηθεί εξ' αρχής η ένταση του πόνου και η ανταπόκριση στη αναλγητική αγωγή και δεύτερον γιατί η πρώτη επαφή με οπιοειδή προκαλεί αυξημένες σε αριθμό και ένταση ανεπιθύμητες ενέργειες.¹⁵ Από κλινικές μελέτες έχει φανεί ότι τόσο σε ασθενείς με πόνο όσο και σε εθελοντές που έλαβαν μορφίνη υπήρξε καταστολή του αναπνευστικού ανάλογη των δόσεων που έλαβαν.¹³

- *Οδός χορήγησης:* Επειδή για το 70-90% των ασθενών υπάρχει μια χαμηλού κό-

στους και αποτελεσματική αναλγητική αγωγή, έχει σημασία να επιλεγεί η καλύτερη οδός χορήγησης. Αυτή είναι πρωταρχικά η χορήγηση από το στόμα και η διαδερμική.² Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η μικρότερη ταλαιπωρία ασθενών που υποβάλλονται σε ποικίλες μακροχρόνιες θεραπείες και η «απεξάρτηση» τους από την ανάγκη ιατρικής ή νοσηλευτικής φροντίδας (θεραπεία στο σπίτι).

- *Χρονισμός:* Τα οπιοειδή απαιτούν χορήγηση με ακρίβεια χρόνου και αυτό σημαίνει χορήγηση δόσεων σε αυστηρά προσδιορισμένα χρονικά διαστήματα. Η αναλγησία στον χρόνια καρκινικό πόνο έχει τη μορφή της πρόληψης και όχι της απάντησης σε πόνο που έχει ήδη εκδηλωθεί, και αυτό επιτυγχάνεται με σταθερά επίπεδα οπιοειδών στο αίμα. Έτσι, η ρύθμιση της δοσολογίας των οπιοειδών δεν απαιτεί μόνο ποσοτικό προσδιορισμό αλλά και σαφή χρονική ρύθμιση. Η επόμενη δόση πρέπει να χορηγείται πριν περάσει η επίδραση της προηγούμενης.

- *Εξατομίκευση της δοσολογίας:* Πρέπει να γίνει κατανοητό ότι δεν υπάρχει προκαθορισμένη δοσολογία. Οι δόσεις προσαρμόζονται στον κάθε ασθενή χωριστά. Σωστή δόση είναι αυτή που προσφέρει αναλγησία με τις λιγότερες δυνατόν παρενέργειες. Καθώς οι πλήρεις αγωνιστές έχουν την ιδιότητα να μην εμφανίζουν «φαινόμενο οροφής», η δοσολογία διαφέρει πολύ από ασθενή σε ασθενή. Ο συνδυασμός διαφορετικού τύπου οπιοειδών αλλά και οπιοειδών με μη οπιοειδή αναλγητικά προσφέρει πλεονεκτήματα αλλά μερικές φορές αυξάνει την τοξικότητα σε ασθενείς με σοβαρά προβλήματα υγείας όπως νεφρική ανεπάρκεια.

- **Σημασία στη λεπτομέρεια:** Ο λεπτομερής σχεδιασμός της θεραπείας περιλαμβάνει το σύνολο των παραπάνω αρχών εφαρμοσμένων σε κάθε ασθενή χωριστά. Ο έλεγχος της σωστής λήψης των φαρμάκων, η χορήγηση σε ώρες που ο ασθενής πρέπει να κινηθεί ή να κοιμηθεί, παίζουν ρόλο στο σχεδιασμό του θεραπευτικού πλάνου.

Επιλογή του κατάλληλου οπιοειδούς

Η ένταση, η διάρκεια και το είδος του πόνου, καθορίζουν κατά κύριο λόγο την επιλογή του κατάλληλου οπιοειδούς στην αναλγητική αγωγή των ασθενών με χρόνια καρκινικό πόνο. Το ιστορικό προηγούμενης λήψης οπιοειδών, οι παρενέργειες, οι αλλεργικές αντιδράσεις που έχουν παρουσιαστεί και τα ιδιαίτερα προβλήματα υγείας όπως νεφρική, ηπατική ή αναπνευστική ανεπάρκεια, πρέπει επίσης να υπολογίζονται.

Επειδή σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο ο σχεδιασμός της αγωγής με οπιοειδή γίνεται με προοπτική τη χρόνια χορήγηση, η τελική επιλογή του φαρμάκου ή του συνδυασμού φαρμάκων γίνεται με βάση της σχέση αποτελεσματικότητας – παρενεργειών. Επιπλέον, στην τελική επιλογή παίζουν σημαντικό ρόλο παράγοντες όπως: η ευκολία χορήγησης ακόμα και από μη εξειδικευμένο προσωπικό, η δυνατότητα λήψης από τον ίδιο τον ασθενή χωρίς βοήθεια και τέλος το οικονομικό κόστος.

Καταλληλότερα οπιοειδή,

Οι πλήρεις αγωνιστές, μορφίνη, φεντανύλη, οξυκοδόνη, υδρομορφόνη, μεθαδόνη και κωδεΐνη αποτελούν τα καταλληλότερα οπιοειδή αναλγητικά για το χρόνια καρκινικό πόνο. Η δράση τους είναι ελεγχόμενη, η δοσολογία είναι εύελικτη και μπορεί να προσαρμόζεται

στις ανάγκες του κάθε ασθενή, η χρόνια χορήγηση δεν προκαλεί αύξηση των παρενεργειών και μπορούν να συγχρηγοούνται χωρίς να ανταγωνίζονται την δράση άλλων αγωνιστών.

Φάρμακα που δεν είναι κατάλληλα για χρόνια ισχυρή αναλγητική αγωγή:

-1. *Μερικώς Αγωνιστές* όπως π.χ. η βουπρενορφίνη. Αυτά τα οπιοειδή είναι λιγότερο δραστικά από τους ισχυρούς αγωνιστές (βλ. προηγούμενα). Ασθενείς υπό αγωγή με ισχυρούς αγωνιστές, πιθανόν να εμφανίσουν στερητικά φαινόμενα εάν λάβουν βουπρενορφίνη. Όταν οι ασθενείς αλλάξουν την αγωγή από βουπρενορφίνη σε ένα ισχυρό αγωνιστή, η δράση του ισχυρού αγωνιστή μπορεί να καθυστερήσει.

-2. *Μεικτοί Αγωνιστές-Ανταγωνιστές* π.χ. βουτορφανόλη, ναλβουφίνη, πενταζοκίνη. Έχουν μικρότερη σε σχέση με τους πλήρεις αγωνιστές αναλγητική δράση. Η χρήση τους προκαλεί σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες κυρίως από ψυχική σφαίρα, με την μορφή συνήθως ψυχομιμητικών εκδηλώσεων, ιδιαίτερα όταν δίνονται σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αγωγή με αγωνιστές οπιοειδών.

-3. *Μεπεριδίνη (πεθιδίνη®):* Σε χρόνια χρήση αθροίζεται η νορμεπεριδίνη που είναι μεταβολίτης της, και μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα από το ΚΝΣ όπως παραλήρημα, σπασμούς, πολύεστιακές μυοκλωνίες ή επιληπτικές κρίσεις και δεν συνιστάται στην θεραπευτική του χρόνιου καρκινικού πόνου.

Αρχίζοντας την αγωγή με οπιοειδή

Έναρξη αγωγής, δόσεις και οδοί χορήγησης οπιοειδών

Όπως αναφέρθηκε προηγούμενα, η αναλγητική αγωγή με οπιοειδή στην έναρξή της ακολουθεί κλιμακωτή πορεία.

Μια τυπική δοσολογία των συνήθως χρησιμοποιούμενων φαρμάκων είναι η παρακάτω:

- *Μορφίνη (θειϊκή ή υδροχλωρική)*: 10-30 mg /4ωρο από το στόμα (po) και 2,5-5 mg /1ώρα po για παροξυσμικό πόνο. Παρεντερικά (ΕΦ, ΥΔ, ΕΜ) 2,5-10 mg /2-6 ώρες. Σε νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, με βάρος ασθενή < 50 Kgr και σε μεγάλες ηλικίες χρειάζεται μείωση των δόσεων. Προσοχή χρειάζεται επίσης σε ενδοκρανιακές βλάβες γιατί η μορφίνη αυξάνει την ενδοκρανιακή πίεση.

- *Κωδεΐνη θειϊκή*: 10-60 po, ΕΜ, ΥΔ/4-6 ώρες (60 mg μέγιστη τιμή δόσης). Σε νεφρική ανεπάρκεια μείωση δόσεων (κάθαρση κρεατινίνης 10-50: μείωση δόσης κατά 25%, <10 μείωση κατά 50%), σε ανουρία δεν συνιστάται.

- *Υδρομορφίνη*: 2-8 mg po/4ωρο και 0,5 ή 1 mg/1ώρα po για παροξυσμικό πόνο. Παρεντερικά 1-4 mg/4-6 ώρες.

- *Οξυκοδόνη*: 5-30 mg/4ωρο και 5 mg/1ώρα po για αναλγησία σε παροξυσμικό πόνο. Με κάθαρση κρεατινίνης <60 χρειάζεται μείωση της δόσης.

- *Μεθαδόνη*: 2,5-10 mg po/8-12 ώρες.

- *Φαιντανύλη για διαδερμική χορήγηση*: Έναρξη με αυτοκόλλητα 25 mcg/h για 72 ώρες και προσαρμογή της δόσης σύμφωνα με τις ανάγκες σε τιμές >200mcg.

- *Φαιντανύλη για διαβληνογόνια από το στόμα χρήση*: Έναρξη με 200mcg, με μία δόση ανά επεισόδιο με όριο τις 4 λήψεις ημερησίως. Η κάθε δόση μπορεί να αυξηθεί σημαντικά ανάλογα με τις ανάγκες των ασθενών.

Τα παραπάνω οπιοειδή είναι πλήρεις αγωνιστές και δεν παρουσιάζουν φαινόμενο οροφής. Στη ρύθμιση όμως των δόσεων, πρέπει να υπολογίζεται ότι κατά την πρώτη επαφή των ασθενών με

οπιοειδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, και είναι προτιμότερο η αγωγή να αρχίζει με μικρές δόσεις που αυξάνονται σταδιακά. Το σωματικό βάρος παίζει ρόλο, καθώς σε ασθενείς με καρκινική καχεξία και μικρό σωματικό βάρος η τοξικότητα είναι αυξημένη και είναι σωστό οι δόσεις να υπολογίζονται ανά Kgr βάρους.^{22,25}

Μετά την έναρξη της αναλγητικής αγωγής:

- Τις επόμενες ημέρες ελέγχεται το αναλγητικό αποτέλεσμα. Η ύπαρξη πόνου που απασχολεί τον ασθενή ή η εμφάνιση περισσότερων των τριών επεισοδίων παροξυσμικού πόνου ημερησίως, είναι ένδειξη ότι η δοσολογία είναι ανεπαρκής και χρειάζεται επαναπροσδιορισμός των δόσεων.

- Ο υπολογισμός της αύξησης των δόσεων δεν γίνεται σε απόλυτες τιμές αλλά σε ποσοστά (%) επί της προηγούμενης δόσης που λάμβανε ο/η ασθενής. Για να υπολογιστεί η νέα δόση μπορούμε να αυξήσουμε την προηγούμενη ημερησία δόση κατά 25% - 50% (η αύξηση σχετίζεται με την ένταση του πόνου που παραμένει). Η νέα δόση διαιρείται με τη συχνότητα χορήγησης π.χ. δια του 4, 6, ή 8.

- Η δόση για παροξυσμικό πόνο είναι το 5-20% της συνολικής ημερησίας δόσης, μπορεί μα χορηγηθεί ανά ώρα και καθορίζεται τελικά από το αναλγητικό αποτέλεσμα.

Κεντρικό ρόλο στον επανασχεδιασμό της αναλγητικής αγωγής παίζουν οι αναμενόμενες παρενέργειες από την αύξηση των δόσεων, αλλά και τυχόν προβλήματα υγείας των ασθενών όπως σοβαρή αναπνευστική ή νεφρική ανεπάρκεια που αυξάνουν τις πιθανότητες επικίνδυνων παρενεργειών.

Ο καρκινικός πόνος μπορεί να εμφα-

νίζεται σε πολλαπλές εστίες και να έχει διαφορετική μορφή και αίτια.

Συνήθως, η αναλγητική αγωγή περιλαμβάνει συνδυασμούς ουσιών: οπιοειδή ως βασική αγωγή και μη οπιοειδή που χορηγούνται ως συμπληρωματική αγωγή.

Συνολικά μπορούμε να πούμε ότι η τακτική παρακολούθηση του ασθενή με καρκινικό πόνο και ο σωστός υπολογισμός των αναγκών του σε αναλγητική αγωγή, είναι ανεκτίμητοι παράγοντες για τον προσδιορισμό της αναγκαίας αλλά και ανεκτής δόσης των οπιοειδών.

ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

Στους ασθενείς με καρκίνο, ο όρος παροξυσμικός πόνος αναφέρεται στην αιφνίδια έξαρση του, σε άτομα που πάσχουν από χρόνιο πόνο και υποβάλλονται με επιτυχία σε αναλγητική αγωγή με οπιοειδή.^{26,27} Τα χαρακτηριστικά του παροξυσμικού πόνου είναι εξαιρετικά ποικίλα και υπάρχει διαβάθμιση όσον αφορά την ένταση, τη διάρκεια και τη συχνότητα των επεισοδίων. Σε σημαντικό ποσοστό έχει την μορφή μεμονωμένων επεισοδίων σε ακανόνιστα χρονικά διαστήματα. Η διάρκεια κυμαίνεται από λίγα λεπτά έως ώρες. Η ένταση κυμαίνεται από μέτρια έως την εμφάνιση εντονότατου και βασανιστικού πόνου.²⁸

Η εμφάνιση παροξυσμικού πόνου μπορεί να οφείλεται:

- Στη νόσο: πρόοδος νόσου, διήθηση σπλάχνων και νεύρων, αποφράξεις κοίλων σπλάχνων.

- Στην θεραπεία: ατελής δοσολογία που αφορά την ποσότητα ή/και το χρονισμό των χορηγούμενων οπιοειδών αναλγητικών. Η μείωση των επιπέδων των αναλγητικών στα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων (πολλαπλών) των οπιοειδών ή προς το τέλος της 24ωρης ή 72ωρης χορήγησης αναλγητικής αγωγής, είναι συχνά αιτία εμφάνισης πόνου. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο ασθενής είναι περισσότερο «ευάλωτος» σε ερεθίσματα πόνου και από το ιστορικό προκύπτει σταδιακή αύξηση των επεισοδίων προς το τέλος της δράσης των οπιοειδών.

- Σε σωματικά αίτια, όπως αύξηση της κόπωσης από εργασία, περπάτημα, απότομες κινήσεις, άρση βαρών.

- Σε αίτια που δεν είναι πάντα κατανοητά οπότε αυτός ο πόνος ορίζεται ως ιδιοπαθής.

Αντιμετώπιση του παροξυσμικού πόνου

Πρέπει να γίνει κατανοητό ότι δεν είναι πάντα εφικτό να αντιμετωπίζεται έγκαιρα αυτού του είδους ο πόνος, και η αγωγή προσαρμόζεται ανάλογα με τα αίτια που προκάλεσαν τον παροξυσμό. Είναι προτιμότερο να επιλέγονται οπιοειδή ταχείας έναρξης και μικρής διάρκειας δράσης, μόνα ή σε συνδυασμό με μη οπιοειδή αναλγητικά (σκευάσματα που περιέχουν π.χ. παρακεταμόλη ή συγχορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονοδών).²⁹ Μια σχετικά νεότερη κατηγορία σκευασμάτων φαιντανύλης για απορρόφηση από το στοματικό βλεννογόνο (βλ. σχετικό κεφάλαιο) προσφέρει αποτελεσματικότητα και ευκολία στη λήψη.

Για την αντιμετώπιση του παροξυσμικού πόνου αρχικά χορηγούμε επιπλέον δόσεις οπιοειδών, και εάν χρειαστεί, η χορήγηση επαναλαμβάνεται ανά ώρα. Εάν ο ασθενής χρειάζεται περισσότερες από 3 δόσεις διάσωσης ημερησίως, πρέπει να αυξηθούν οι δόσεις της σταθερής ημερήσιας αγωγής. Για να υπολογίσουμε τη νέα δόση, αθροίζουμε στη σταθερή

ημερήσια δόση, την επιπλέον ποσότητα οπιοειδών που λαμβάνει ο ασθενής το 24ωρο για την αντιμετώπιση των παροξυσμικών επεισοδίων και τη διαιρούμε ανάλογα. Μια συνηθισμένη αύξηση είναι κατά 25% στην ημερήσια δόση. Υπάρχει η ιατρική συνήθεια να επιλέγεται το οπιοειδές της σταθερής θεραπείας και για διάσωση. Αν και δεν είναι αποδεδειγμένο ότι αυτό πλεονεκτεί σε αποτελεσματικότητα, δίνει τη δυνατότητα ευκολότερης ρύθμισης της δοσολογίας και χρονισμού της αναλγητικής αγωγής.

Εάν ο παροξυσμικός πόνος εμφανίζεται πριν τη λήψη της επόμενης δόσης, αυξάνουμε τη συχνότητα χορήγησης με σμίκρυνση των μεσοδιαστημάτων και, αν είναι αναγκαίο, αναπροσαρμόζουμε την ημερήσια συνολική δόση. Αυτό μπορεί να γίνει και με οπιοειδή μακράς διάρκειας δράσης όπως τα αυτοκόλλητα φαιντανύλης που μπορούμε να τα αλλάζουμε κάθε 48 αντί για 72 ώρες.

Σε παροξυσμούς σχετιζόμενους με τη δραστηριότητα χορηγούμε προφυλακτικά περίπου 30 - 45 λεπτά πριν, μικρές δόσεις από το στόμα οπιοειδών βραχείας δράσης, ή συνδυασμούς οπιοειδών με μη οπιοειδή αναλγητικά. Σε περιπτώσεις που αναμένεται μεγαλύτερη του συνήθους δραστηριότητα, οπιοειδή μακράς δράσης όπως η μεθαδόνη δίνουν ικανοποιητική αναλγητική κάλυψη.³⁰

Υπάρχει διαφορά ως προς την αντιμετώπιση του παροξυσμικού πόνου σε ασθενείς που νοσηλεύονται και σε ασθενείς εκτός νοσοκομείου. Στην πρώτη ομάδα υπάρχει ευχέρεια ποικίλων χειρισμών, με δυνατότητα ελέγχου των αναγκαιών δόσεων και της τοξικότητας, χορήγησης επιπλέον οπιοειδών από κάθε οδό όπως π.χ. υποδορίως ή και παρεντερική χορήγηση μη στεροειδών αντι-

φλεγμονωδών. Σε ασθενείς εκτός νοσοκομείου προέχει η από του στόματος αγωγή και υπάρχει πάντα ο κίνδυνος τοξικότητας από το αναπνευστικό ή το ΚΝΣ από υπερδοσολογία.^{30,31}

Ιδιαίτερη σημασία έχει η εμφάνιση κρίσεων άλγους τις νυχτερινές ώρες που αφυπνίζουν τους ασθενείς και επιδεινώνουν την ποιότητα της ζωής τους. Αυτές οι περιπτώσεις αντιμετωπίζονται με επιπλέον δόσεις πριν την κατάκλιση.

Οδοί χορήγησης οπιοειδών

Τα οπιοειδή μπορούν να χορηγηθούν από διάφορες οδούς που περιλαμβάνουν χορήγηση από το στόμα (po), ενδοφλέβια (ΕΦ), υποδόρια, διορθικά, διαδερμικά, διαβλεννογόνια (από το στοματικό ή ρινικό βλεννογόνο), υπογλώσσια και από το νευράξονα (ενδοραχιαία, επισκληρίδια).³²

Υπάρχει μια μακρά προκατάληψη στον ιατρικό κόσμο, που θεωρεί ότι η ΕΦ χορήγηση οπιοειδών είναι αποτελεσματικότερη από την χορήγηση από το στόμα για τον έλεγχο του καρκινικού πόνου. Στην πραγματικότητα ικανοποιητικό αναλγητικό αποτέλεσμα μπορούμε να έχουμε με χορήγηση των οπιοειδών από κάθε οδό (διάγραμμα 1, πίνακας 3). Επιπλέον η χορήγησης από το στόμα και διαδερμικά, είναι εύκολες, δραστηκές, οικονομικές και δεν αυξάνουν την ταλαιπωρία των ασθενών. Η χορήγηση από το νευράξονα αφορά πλέον μικρή σχετικά ομάδα ασθενών με καρκινικό πόνο.

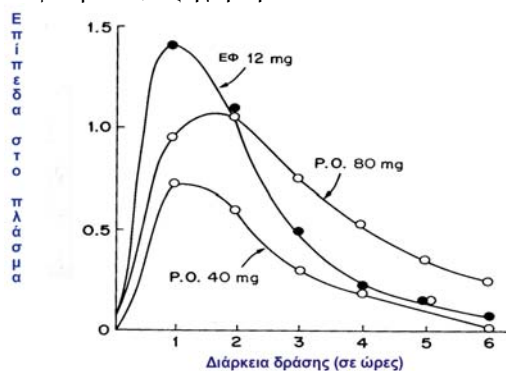
Ι. Χορήγηση από το στόμα

Η χορήγηση από το στόμα είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη οδός, καθώς είναι αποτελεσματική και εύκολη για τον ασθενή. Επιπλέον έχει το πλεονέκτημα ότι δεν χρειάζεται ιατρική ή νο-

σηλευτική παρουσία και μπορεί να λαμβάνεται εκτός νοσοκομείου.

Όσον αφορά την τοξικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη λήψη από το στόμα, αυτές είναι οι κοινές των οπιοειδών ανεξάρτητα από τον τρόπο χορήγησης. Η λήψη από το στόμα δεν ενδείκνυται σε δυσκαταποσία, δυσφαγία και σε αποφρακτικά συμβάματα του πεπτικού.

Στον υπολογισμό των δόσεων και τον προγραμματισμό της αναλγητικής αγωγής από το στόμα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αρχική δίοδος από το ήπαρ πριν εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία. Αυτή η μεταβολική δίοδος μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα των οπιοειδών που είναι το 30 - 87% σε σχέση με αυτή της ενδοφλέβιας χορήγησης.



Διάγραμμα 1. Επίπεδα δραστηριότητας και διάρκεια δράσης οπιοειδών σε ΕΦ και ΡΟ χορήγηση ανάλογα με την δόση.

Οπιοειδή για λήψη από το στόμα

Η μορφίνη (θεϊκή ή υδροχλωρική) χορηγείται από το στόμα σε πόσιμο υδατικό διάλυμα 1%, σε δόσεις που αρχίζουν από 10 mg ανά 4ωρο και μπορεί να ξεπεράσουν τα 100 mg/4ωρο. Για την επίτευξη μακράς και σταθερής αναλγησίας έχουν αναπτυχθεί σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης σε δισκία των 30, 60, 100 και 200 mg, που χορηγούνται ανά 12ωρο. Σε περιπτώσεις που δεν επιτυγ-

χάνεται ικανοποιητική αναλγησία μπορούν να χορηγούνται ανά δωρο. Τα οπιοειδή παράγωγα της μορφίνης μακράς δράσης που λαμβάνονται από το στόμα σε τακτά χρονικά διαστήματα αποτελούν την πρώτη επιλογή στην αναλγητική αγωγή ασθενών με χρόνιο καρκινικό πόνο.

Η κωδεΐνη έχει αναλγητική δράση μικρότερη της μορφίνης και είναι κατάλληλη για χειρισμό του μέτριου καρκινικού πόνου. Έχει σημαντικό μερίδιο στην αναλγησία καθώς υπάρχει εύκολη πρόσβαση των ασθενών σε σκευάσματα με βάση την κωδεΐνη, και είναι γενικά αποδεκτή από τους ασθενείς ως αγωγή. Συνήθως χρησιμοποιούνται σκευάσματα που περιλαμβάνουν συνδυασμούς κωδεΐνης με μη οπιοειδή αναλγητικά όπως παρακεταμόλη (Lonarid-N®, Lonalgal®). Εάν χρησιμοποιηθεί σε μονοθεραπεία και χρειαστούν υψηλές δόσεις για να επιτευχθεί αναλγησία εμφανίζονται παρενέργειες όπως ναυτία και δυσκοιλιότητα, που κάνουν την αγωγή προβληματική. Το 15% περίπου των ασθενών δεν μπορεί να μεταβολίσει την κωδεΐνη σε μορφίνη λόγω ανεπάρκειας του κατάλληλου ενζυμικού μηχανισμού (ένζυμο CYPD211) και δεν ωφελούνται από την αναλγητική δράση της. Αυτός ο παράγοντας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις που αποτυγχάνει χωρίς άλλη προφανή αιτία η αναλγητική αγωγή με κωδεΐνη.^{33,34}

Πίνακας 3. Βιοδιαθεσιμότητα των οπιοειδών ανάλογα με την οδό χορήγησης ³².

Οδός	Βιοδιαθεσιμότητα
Από το στόμα	33% (μορφίνη) 60%-87% (οξυκωδόνη)
Ενδοφλέβια	100% (όλα τα οπιοειδή)
Υποδόρια	80% (υδρομορφίνη)
Διαδερμικά	90% (φαιντανύλη)

Διαβλεννογόνια (από το στόμα)	30%-60% (μορφίνη, φαι- ντανύλη)
Από το ορθό	30%-40% (μορφίνη)

Η οξυκοδώνη σε δόση 5 mg χορηγείται στο 2^ο βήμα της αναλγητικής αγωγής κατά τον ΠΟΥ και σε υψηλότερες δόσεις και στο 3^ο βήμα. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 3-4 ώρες και τελευταία διατίθεται και σε σκευάσματα αργής αποδέσμευσης. Υπάρχει σε δισκία, σε πόσιμη μορφή και σε συνδυασμούς με παρακεταμόλη (Percocet®, Tylox®). Στα σκευάσματα με παρακεταμόλη σε δόση 5 mg έχει ισχυρότερη αναλγητική αγωγή από την κωδεΐνη και την προποξιφένη. Σε υψηλές δόσεις είναι ισοδύναμη της μορφίνης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντ' αυτής εναλλακτικά όταν οι ασθενείς εμφανίζουν σοβαρές παρενέργειες στη μορφίνη. Ενεργός της μεταβολίτης της είναι η οξυμορφόνη που υπάρχει και σε φαρμακευτικές μορφές για χορήγηση ΕΜ, υποδόρια και σε υπόθετα.

Η υδρομορφόνη είναι πλήρης αγωνιστής των μ υποδοχέων, με χρόνο ημίσειας ζωής 2,6 ώρες και βιοδιαθεσιμότητα 50%. Αν και σε ενδοφλέβια χορήγηση είναι μέχρι 5 φορές ισχυρότερη της μορφίνης δεν είναι βέβαιο ότι υπερέρχει σαν αναλγητικό φάρμακο από το στόμα στον χρόνιο καρκινικό πόνο.

Η μεθαδόνη είναι ένα συνθετικό οπιοειδές με ισχυρή αναλγητική δράση. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα περίπου 24 ώρες, βιοδιαθεσιμότητα 50% και αναλγητική δράση που διαρκεί 4-8 ώρες. Έχει δηλ. χαρακτηριστικά που την καθιστούν κατάλληλη για αναλγητική αγωγή από το στόμα. Διατίθεται σε δισκία και πόσιμα διαλύματα, και χορηγείται σε δόσεις 2,5-10 mg δύο έως τρεις φορές ημερησίως. Η μεθαδόνη είναι εξ ίσου ισχυρή με τη μορφίνη και είναι κα-

τάλληλο φάρμακο για ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενα άλλα οπιοειδή.^{35,36} Η χρήση της δεν είναι εύκολη ως αγωγή πρώτης γραμμής, καθώς χρειάζονται περισσότερες από πέντε ημέρες για να επιτευχθούν σταθερά επίπεδα, και υπάρχει δυσκολία υπολογισμού της σωστής δόσης (κίνδυνος υπερδοσολογίας). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική αγωγή όταν υπάρχουν έντονα φαινόμενα τοξικότητας από τη χρήση άλλων οπιοειδών.^{37,38} Αν και η μεθαδόνη έχει ικανοποιητική αναλγητική δράση δεν γίνεται εύκολα αποδεκτή από τους ασθενείς καθώς έχει συσχετιστεί με αγωγές αποτοξίνωσης ατόμων εθισμένων στα ναρκωτικά.

Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί μεγάλη έμφαση στην χρήση οπιοειδών από το στόμα αργής αποδέσμευσης που μπορούν να χορηγούνται ανά 8-12 ή και 24 ώρες. Κυκλοφορούν (όχι σε όλες τις χώρες) σκευάσματα μορφίνης και οξυκοδώνης, σε φαρμακευτικές μορφές βραδείας αποδέσμευσης όπως π.χ. τα: MS Contin σε δισκία 30-200 mg και Oxy-Contin σε δισκία 10-80 mg, που χορηγούνται κανονικά ανά 12ωρο και σε περιπτώσεις ανάγκης, ανά 8ωρο. Τα σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης αποτελούν τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα οπιοειδή αναλγητικά στη θεραπεία του χρόνιου πόνου όταν προέχει η ρύθμιση της αγωγής «με το ρολόι», και έχει τον χαρακτήρα της πρόληψης της εμφάνισης του πόνου.^{39,13}

II. Εναλλακτικοί οδοί της χορήγησης από το στόμα

Αν και η πλειονότητα των ασθενών αντιμετωπίζει ικανοποιητικά το πρόβλημα του πόνου με λήψη οπιοειδών από το στόμα, μια μικρότερη ομάδα χρειάζεται, σε σταθερή βάση ή κατά πε-

ριόδους, λήψη από άλλες οδούς.⁴⁰

i. Ενδοφλέβια χορήγηση (ΕΦ).

Επιλέγεται σε περιπτώσεις που η λήψη από το στόμα δεν είναι επαρκής ή δεν είναι δυνατή (έμετοι, ειλεός, κακή απορρόφηση), και σε περιπτώσεις που απαιτείται ταχύτατη έναρξη της αναλγητικής δράσης. Κατά την ΕΦ χορήγηση πρέπει να υπολογίζεται καταρχήν το μικρό διάστημα δράσης και η διαφορετική βιοδιαθεσιμότητα από την *po* χορήγηση. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να γίνεται προσαρμογή των δόσεων περίπου στο 1/3 της *po* αγωγής και εάν χρειάζεται παρατεταμένη αγωγή, αυτή πρέπει να γίνεται με συνεχή ΕΦ έγχυση.⁴¹⁻⁴⁴

Οπιοειδή που χορηγούνται ΕΦ:

Μορφίνη, υδρομορφόνη, φαιντανύλη, σουφαιντανύλη και μεθαδόνη

Πλεονεκτήματα ΕΦ Χορήγησης

- Η ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών μπορεί να γίνεται είτε σε συνεχή έγχυση, ή με συσκευή ελεγχόμενη από τον ασθενή που επιτρέπει κατά περίπτωση ταχεία έγχυση και λήψη επιπλέον δόσεων.

- Προσφέρει τη ταχύτερη επίτευξη αναλγησίας.

- Δίνει τα σταθερότερα επίπεδα αναλγησίας.

- Επιτρέπει τη γρήγορη αναγνώριση της αποτυχίας της αναλγητικής αγωγής με συγκεκριμένες δόσεις οπιοειδών και έτσι βοηθάει στην ταχύτερη προσαρμογή των δόσεων ώστε η θεραπεία να είναι αποτελεσματική.

- Είναι αποτελεσματική σε περιπτώσεις εξαιρετικά έντονου άλγους, όταν οι άλλοι τρόποι χορήγησης των οπιοειδών δεν είναι επαρκείς για να προσφέρουν αναλγησία.

- Είναι χρήσιμη όπου απαιτείται ταχεία

αύξηση των δόσεων των οπιοειδών, όπως π.χ. σε επείγοντα περιστατικά πόνου ή σε παροξυσμικό πόνο.

- Είναι εύκολη σε ασθενείς που έχουν σταθερή φλεβική παροχή όπως ενταφιαζόμενους ή υποκλειδίου καθητήρες.

- Επιταχύνει την έξοδο του ασθενή από το νοσοκομείο με ικανοποιητικό έλεγχο του πόνου (ή μειώνει τις ημέρες νοσηλείας που αφορούν την ρύθμιση του πόνου).

Μειονεκτήματα της ΕΦ Χορήγησης

- Απαιτεί μακροχρόνια φλεβική παροχή σε κεντρική ή περιφερική φλέβα.

- Μπορεί να γίνει η αιτία τοπικού δερματικού ερεθισμού

- Η παρουσία μόνιμων καθητήρων αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων και θρομβώσεων και δεν είναι εύκολη διαδικασία η αποφυγή αυτών των συμβαμάτων.

- Απαιτεί στενή επίβλεψη και συνεχή ιατρική και νοσηλευτική φροντίδα.

- Προσθέτει ένα ακόμα βάρος στην οικογένεια που πρέπει να προμηθευτεί ιδιαίτερο εξοπλισμό και να μάθει να τον χρησιμοποιεί.

- Αυξάνει συχνά το κόστος καθώς απαιτούνται ιατρικές και νοσηλευτικές υπηρεσίες στο σπίτι.

ii. Διαδερμική χορήγηση

Αποτελεί σημαντική εξέλιξη στην αναλγητική αγωγή του χρόνιου καρκινικού πόνου, όταν απαιτείται η χρήση οπιοειδών αναλγητικών. Όπως και στα χορηγούμενα από το στόμα οπιοειδή βραδείας αποδέσμευσης, τα διαδερμικά χορηγούμενα οπιοειδή, είναι τα πλέον κατάλληλα για σταθερή χρόνια χορήγηση αναλγητικών και έχουν αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό τις παρεμβατικές χορηγήσεις από ενδοραχιαίους ή επισκληρίδιους καθητήρες.

Διαδερμικά χορηγούμενα οπιοειδή

Κύριο φάρμακο είναι η φαιντανύλη (Durogesic®) που διατίθεται σε αυτοκόλλητα των 25, 50, 75 και 100 mcg/h. Είναι ένα λιποδιαλυτό οπιοειδές, εξίσου ισχυρό με τη μορφίνη.

Τρόπος απορρόφησης και δράσης

Αλκοολικό διάλυμα φαιντανύλης περιέχεται σε διαπερατή μεμβράνη που έχει την ιδιότητα της ρυθμιζόμενης αποδέσμευσης του φαρμάκου στο δέρμα, όπου και απορροφάται. Με αυτοκόλλητη ταινία εξασφαλίζεται η σταθερή επαφή με το δέρμα και η συνεχής παροχή του φαρμάκου για 72 ώρες. Η διάχυση μέσω του δέρματος γίνεται παθητικά και από εκεί εισέρχεται στην κυκλοφορία και ασκεί τη συστηματική αναλγητική του δράση, παρακάμπτοντας τον εντερο-πατικό κύκλο. Η φαιντανύλη που είναι πλήρης αγωνιστής των υποδοχέων των οπιοειδών, δεν παρουσιάζει φαινόμενο οροφής στη δράση της και οι δόσεις της καθορίζονται με κριτήριο την επίτευξη της αναλγησίας. Έτσι η δοσολογία παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις και μπορεί να κυμαίνεται από 25 mcg, μέχρι και πάνω από 400 mcg. Αποτελεί επίσης αποτελεσματική, εναλλακτική της μορφίνης θεραπεία, όταν εμφανιστεί τοξικότητα.⁴⁵⁻⁴⁸

Πλεονεκτήματα διαδερμικής χορήγησης

- Απλή, καλά ανεκτή μέθοδος χορήγησης που επιτυγχάνει σταθερά επίπεδα στον ορό και μπορεί να αντικαταστήσει παρεμβατικές μεθόδους χορήγησης όπως την ενδοραχιαία ή τη συνεχή ενδοφλέβια με μόνιμους καθετήρες. Ίσως προκαλεί εθισμό σε μικρότερο βαθμό από αυτόν που προκαλούν οπιοειδή χορηγούμενα ΕΦ ή ρο.

- Αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα καθώς παρακάμπτεται η έντερο-ηπατική δίο-

δος.

- Πολύ καλή λύση για μακρόχρονη χορήγηση ισχυρού οπιοειδούς.

- Εύκολη συμμόρφωση των ασθενών, καθώς με τη μακρά διάρκεια δράσης κάθε δόσης απαλλάσσεται από συχνή λήψη φαρμάκων ρο, ΕΦ ή ΕΜ.

- Καλή επιλογή για ασθενείς με σοβαρό πρόβλημα δυσκοιλιότητας

- Ευελιξία στη δοσολογία με τη δυνατότητα ταυτόχρονης χρήσης πολλαπλών αυτοκόλλητων με διαφορετική περιεκτικότητα σε φάρμακο.

- Οι ασθενείς αναφέρουν μικρότερη εμφάνιση δυσκοιλιότητας από αυτή που εμφανίζουν με τη χρήση μορφίνης ρο.

- Μερικοί ασθενείς αναφέρουν καλύτερη ποιότητα ύπνου.

Περιορισμοί της διαδερμικής χορήγησης

- Λίγα μόνο, υψηλής διαλυτότητας φάρμακα μπορούν να μπουν σε σκευάσματα διαδερμικής χορήγησης και παρασκευάζονται μόνο βιομηχανικά.

- Δεν είναι κατάλληλη για ασθενείς με μεταβαλλόμενα επίπεδα πόνου (παροξυσμικά επεισόδια) και ανάγκη συχνής αλλαγής των δόσεων των οπιοειδών, ούτε έχει την ευελιξία της αγωγής με οπιοειδή βραχείας δράσης

- Δεν είναι το ίδιο αποτελεσματική σε ασθενείς με γενικευμένα οίδηματα.

iii. Υποδερμική χορήγηση

Τρόπος χορήγησης:

Η υποδερμική χορήγηση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε άτομα με προχωρημένο καρκίνο, που χρειάζονται συχνή λήψη οπιοειδών και δεν είναι σκόπιμο να καταφύγουν σε νοσοκομειακή φροντίδα. Τα οπιοειδή χορηγούνται συνήθως με συσκευή τριπλής ροής και με μια πεταλούδα που κατά προτίμηση εισάγεται στην κοιλιακή χώρα, ή στο κατώτερο

θωρακικό τοίχωμα. Η συνεχής υποδερμική χορήγηση μπορεί επίσης να γίνει με φορητές συσκευές προγραμματισμένης ροής σε ασθενείς που νοσηλεύονται ή με φορητές ηλεκτρικές συσκευές με μπαταρία σε ασθενείς εκτός νοσοκομείου. Η πεταλούδα να τοποθετείται σε διαφορετική περιοχή κάθε 5-7 ημέρες για αποφυγή φλεγμονών.⁴⁹

Υποδερμική χορήγηση μπορεί να γίνει και σε περιπτώσεις αιφνίδιου ή περιστασιακού πόνου, μέσω πεταλούδας, ακόμα και μακριά από το νοσοκομείο από τον ίδιο τον ασθενή ή το περιβάλλον του.

Οπιοειδή που δίνονται υποδερμικά:

Μορφίνη, υδρομορφόνη, μεθαδόνη, λεβοφανόλη, φαιντανύλη, σουφαιντανύλη

Πλεονεκτήματα της υποδερμικής χορήγησης

- Εύκολη, ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος

- Δεν χρειάζεται φλεβική παροχή

- Δεν χρειάζεται συστηματική ιατρική επίβλεψη

- Δερματικές λοιμώξεις δεν είναι συνηθισμένες

- Η συνεχής υποδερμική χορήγηση είναι καλά ανεκτή από ασθενείς εκτός νοσοκομείου και με κακή κατάσταση υγείας.

- Καλή επιλογή για αγωγή στο σπίτι

- Η συνεχής υποδερμική χορήγηση ελαττώνει τις εξάρσεις του πόνου, επιτυγχάνει σταθερά επίπεδα στο πλάσμα και έτσι είναι κατάλληλη για ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο

- Μερικές φορές προσφέρει παράλληλα και λύση στη ενυδάτωση των ασθενών, εάν αυτό είναι αναγκαίο.

Μειονεκτήματα της υποδερμικής χορήγησης

- Ίσως δεν είναι πρακτική σε ασθενείς με

γενικευμένο οίδημα, ερυθήματα, ανοσοκαταστολή, δυσκολία τοπικής αποστείρωσης, νόσους του κολλαγόνου, κακή περιφερική κυκλοφορία ή αιμορραγική διάθεση.

- Υπάρχουν επιφυλάξεις για χρήση μεθαδόνης, γιατί προκαλεί δερματικές αντιδράσεις.

iv. Από το ορθό

Η χορήγηση οπιοειδών από το ορθό είναι χρήσιμη σε ασθενείς με δυσκολία στην κατάποση, ναυτία ή εμέτους. Μπορεί επίσης να αποτελέσει συμπλήρωμα της συνολικής αναλγητικής αγωγής. Φάρμακα κατάλληλα για χορήγηση από το ορθό είναι η μορφίνη, η οξυμορφόνη, η οξυκοδόνη, η υδρομορφόνη και μεθαδόνη (δεν είναι όλα διαθέσιμα σε όλες τις χώρες). Υπόθετα υδρογέλης θειϊκής μορφίνης με ελεγχόμενη 24ωρη αποδέσμευση είναι διαθέσιμα στη Μ. Βρετανία

Είναι δυνατόν να κατασκευαστούν υπόθετα από δισκία αργής αποδέσμευσης τοποθετημένα σε περιβλήμα ζελατίνης.⁵⁰

Πλεονεκτήματα αγωγής από το ορθό

- Η δράση των φαρμάκων είναι ανεξάρτητη από τη λειτουργική κατάσταση του γαστρεντερικού σωλήνα

- Επιτρέπει στα οπιοειδή να εισέρχονται στην κυκλοφορία γρήγορα μέσω των κατώτερων φλεβικών πλεγμάτων του ορθού.

- Είναι καλή λύση για ασθενείς με ναυτία εμέτους, δυσφαγία ή απόφραξη του πεπτικού σωλήνα όπου η λήψη από το στόμα είναι δύσκολη ή αδύνατη, καθώς και σε περιπτώσεις δυσαπορρόφησης.

- Είναι χρήσιμη σε ασθενείς νηστικούς πριν ή μετά από χειρουργικές επεμβάσεις

- Είναι λύση για ασθενείς στους οποίους

η ενδοφλέβια χορήγηση είναι δύσκολη, είτε επειδή δεν έχουν περιφερικές φλέβες σε καλή κατάσταση, είτε επειδή παρυσιάζουν εκτεταμένο οίδημα.

- Είναι εναλλακτική οδός όταν δεν υπάρχει δυνατότητα φλεβοκέντησης, όπως σε αγωγή εκτός νοσοκομείου από ανειδίκευτα άτομα, χωρίς παρουσία ιατρικού ή νοσηλευτικού προσωπικού.

- Τα φάρμακα εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία με την ίδια ευκολία όπως και με την χορήγηση από το στόμα και έχουν την ίδια διάρκεια αναλγητικής δράσης.

- Οι νοσοκομειακοί φαρμακοποιοί μπορούν εύκολα να παρασκευάσουν υπόθετα με οπιοειδή διαφόρων τύπων.

Μειονεκτήματα

- Σημαντική διαφορά κατά περίπτωση ασθενούς στην απορροφητικότητα των οπιοειδών.

- Η αναγκαία δόση διαφέρει σημαντικά κατά περίπτωση και πρέπει να γίνεται προσεκτικός υπολογισμός της κατάλληλης δοσολογίας.

- Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με κολοστομία, διάρροια, σοβαρό πρόβλημα αιμορροΐδων, ραγάδες ή ουδετεροπενία.

- Υπάρχει διαφορετική απορροφητικότητα των οπιοειδών ανάλογα με τη βάση του παρασκευάσματος (αλκοολικό, υδατικό).

- Δεν είναι πάντα καλά ανεκτή σε μακρόχρονη χρήση, και η αποβολή από το ορθό επηρεάζει την απορρόφηση του φαρμάκου.

- Η οδός χορήγησης δεν συνάδει με τα ήθη και τα έθιμα ομάδων του πληθυσμού ή ορισμένων λαών.

v. Ενδοραχιαία και επισκληρίδια

Στην ενδοραχιαία ή επισκληρίδια χο-

ρήγηση, λεπτοί καθετήρες τοποθετούνται στον επισκληρίδιο ή τον υπαραχνοειδή χώρο (άμεσα στο ΕΝΥ). Με αυτό τον τρόπο, μικρές δόσεις οπιοειδών (το 1/10 της ΕΦ δόσης), μπορούν δρουν κατευθείαν στους υποδοχείς των οπισθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού, και αυτό έχει ως αποτέλεσμα υψηλή τοπική συγκέντρωση. Οι καθετήρες μπορούν να τοποθετηθούν μέσω υποδόριας προσέγγισης και να παραμείνουν υποδόρια. Για λόγους προστασίας συνδέονται με αντιβακτηριακό φίλτρο, και μπορούν να ρυθμιστούν έτσι ώστε να δίνουν διακεκομμένη ή συνεχή χορήγηση του φαρμάκου. Εναλλακτικά μπορούν να συνδεθούν με υποδόρια εμφυτευμένο ρεζερβουάρ, ή σύστημα παροχής με αντλία, που μπορεί να λειτουργεί για εβδομάδες ή και μήνες. Και εδώ τα οπιοειδή μπορούν να χορηγούνται, με διακεκομμένη ταχεία έγχυση ή με συνεχή έγχυση, με παρόμοια αποτελεσματικότητα. Γενικά για την τοποθέτηση παρόμοιων συσκευών, η αναμενόμενη επιβίωση πρέπει να είναι μεγαλύτερη των 3 μηνών.⁵¹⁻⁵⁶

Οπιοειδή κατάλληλα για ενδοραχιαία χορήγηση

Μορφίνη, υδρομορφίνη, φαιντανύλη, σουφαιντανύλη και μεπεριδίνη

Πλεονεκτήματα της ενδοραχιαίας χορήγησης

- Προσφέρει παρατεταμένη αναλγησία και αυξάνει την κινητικότητα των ασθενών.

- Έχει λιγότερες παρενέργειες από τη συστηματική χορήγηση οπιοειδών.

- Χρειάζονται μικρότερες δόσεις από τα οπιοειδή που χορηγούνται συστηματικά.

- Ο ενδοραχιαίος καθετήρας μπορεί να εμφυτευτεί προσωρινά ώστε να δοκιμαστεί η αποτελεσματικότητα της ενδορα-

χιαίως χορήγησης πριν γίνει μόνιμη εμφύτευση.

- Η χορήγηση του φαρμάκου μπορεί να γίνεται μετά από μικρή εκπαίδευση από τον ίδιο τον ασθενή ή το περιβάλλον του.

Μειονεκτήματα της ενδοραχιαίας χορήγησης

- Κίνδυνος λοιμώξεων στην επισκληρίδια περιοχή.

- Κίνδυνος μηχανικής βλάβης ή και σπασίματος του συστήματος χορήγησης. Οι εμφυτευμένοι καθετήρες μπορεί να αποφραχθούν να σπάσουν ή να στραβώσουν.

- Οι καθετήρες μπορεί να μετακινηθούν έξω από τον υπαραχνοειδή ή επισκληρίδιο χώρο.

- Οι εμφυτευμένες αντλίες (pumps) φαρμάκων, συχνά αποσυνδέονται από τον καθετήρα.

- Η τοποθέτηση των συσκευών απαιτεί αναισθησιολόγους υψηλής εξειδίκευσης και εκπαίδευσης στη αντιμετώπιση του πόνου.

- Απαιτείται η παρουσία εξειδικευμένου νοσηλευτικού προσωπικού για την αντιμετώπιση προβλημάτων λειτουργίας των συσκευών χορήγησης στην κατ' οίκον νοσηλεία.

- Είναι αναγκαίος τρόπος χορήγησης μόνο σε μικρό αριθμό ασθενών που συνήθως έχουν μικρό προσδόκιμο χρόνο επιβίωσης (3 έως 6 μήνες) ή παρουσιάζουν έντονες παρενέργειες από την αύξηση των δόσεων των συστηματικά χορηγούμενων οπιοειδών.

- Οι εμφυτευμένες συσκευές που χρειάζονται τακτικό γέμισμα με οπιοειδή δεν προσφέρονται για χρήση σε άτομα που ζουν σε αγροτικές περιοχές και έχουν δύσκολη πρόσβαση σε νοσοκομειακές ή

οργανωμένες υπηρεσίες υγείας.

- Το κόστος των υλικών και των ιατρικών επεμβάσεων είναι ιδιαίτερα υψηλό σε σύγκριση με την αγωγή πο ή διαδερμικά.

vi. Χορήγηση δια του βλεννογόνου του στόματος και υπογλώσσια

Αυτός ο τρόπος χορήγησης είναι χρήσιμος για αντιμετώπιση του παροξυσμικού πόνου σε ασθενείς με χρόνιο πρόβλημα πόνου που υποβάλλονται σε αγωγή με οπιοειδή. Η λειτουργία του βασίζεται στη φύση του στοματικού βλεννογόνου που παρουσιάζει υψηλή διαπερατότητα, σταθερή θερμοκρασία, μεγάλη επιφάνεια και πλούσια αιμάτωση. Αυτές οι ιδιότητες οδηγούν σε ταχεία μεταφορά των φαρμάκων στην κυκλοφορία. Στις παροξυσμικές εμφανίσεις του πόνου χρειάζεται επιπλέον χορήγηση αναλγητικών με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά όπως: ταχεία έναρξη αλλά βραχεία δράση, εύκολη λήψη χωρίς φόβο υπερδοσολογίας και χωρίς περίπλοκους υπολογισμούς των δόσεων και χειρισμό που να γίνεται από τον ασθενή μακράν του νοσοκομείου χωρίς να απαιτείται ιατρική ή νοσηλευτική παρουσία.⁵⁷

Η κιτρική φαιντανύλη είναι η φαρμακευτική ουσία που χρησιμοποιείται τοποθετημένη σε ραβδία.⁵⁷ Με την εμφάνιση του παροξυσμικού πόνου ο ασθενής τοποθετεί το ραβδί στη στοματική κοιλότητα και το κινεί μέχρι να διαλυθεί το φάρμακο. Δεν πρέπει να το μασήσει ή να το καταπιεί! Σχετικό σκεύασμα είναι το Actiq σε μορφές των 200, 400, 600, 800, 1.200 και 1.600 mcg. Γίνεται χορήγηση μιας δόσης ανά επεισόδιο, με όριο τις 4 δόσεις ανά ημέρα. Συνήθως αρχίζουμε με 200 mcg και σταδιακά προσαρμόζουμε τη δόση μέχρι να γίνει αποτελεσματική. Η δραστηριότητα και οι παρενέρ-

γεις είναι αυτές των οπιοειδών και ιδιαίτερα της φαιντανύλης.

Άλλα οπιοειδή που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι οι: σουφαιντανύλη, βουπρενορφίνη και μεθαδόνη

Πλεονεκτήματα:

- Οι ιδιότητες που αναφέρθηκαν παραπάνω είναι αυτές που καθιστούν πλεονεκτική αυτή την οδό χορήγησης και ιδιαίτερα χρήσιμη για ασθενείς με χρόνια χρήση οπιοειδών και κρίσεις παραξυσμικού πόνου.

Μειονεκτήματα:

- Έχουν την πικρή γεύση των οπιοειδών.
- Δύσκολα ελέγχεται η αναγκαία δόσολογία και το κατά πόσον η λήψη από τον ασθενή αντιστοιχεί σε πραγματικές ανάγκες πόνου.

- Δεν είναι αποτελεσματική αγωγή σε ασθενείς με ορατή επιδείνωση της νόσου και του άλγους, εκεί δηλ. που απαιτείται επαναρρύθμιση της αγωγής.

vii Από τον ρινικό βλεννογόνο

Η χορήγηση οπιοειδών από τον ρινικό βλεννογόνο βασίζεται σε αρχές παρόμοιες με αυτή της χορήγησης από το βλεννογόνο του στόματος. Και ο ρινικός βλεννογόνος προσφέρει μεγάλη απορροφητική ικανότητα, η δίοδος στην κυκλοφορία είναι ταχεία και παρακάμπτει τον εντεροηπατικό κύκλο. Μετά από ρινική χορήγηση, η ανακούφιση των ασθενών είναι ταχεία.⁵⁸

Τα φάρμακα που χορηγούνται με μορφή νεφελώματος (spray) από τον ρινικό βλεννογόνο είναι κυρίως η φαιντανύλη, η διαμορφίνη, η μορφίνη και η σουφαιντανύλη.^{59,60}

Πλεονεκτήματα:

- Παρόμοια με αυτά της χορήγησης από τον βλεννογόνο του στόματος, γιατί και εδώ (εκτός της μορφίνης) υπάρχει τα-

χεία απορρόφηση και δίοδος στο αίμα, ταχεία δράση και εύκολη χρήση.

Μειονεκτήματα:

- Σε ασθενείς που πάσχουν από άσθμα και αναπνευστική ανεπάρκεια υπάρχει η πιθανότητα να προκληθούν προβλήματα από την αεροζόλη/νεφελοποιητή

- Δεν είναι εύκολη η λήψη από ασθενείς σε κακή κατάσταση.

- Η μορφίνη δεν απορροφάται εύκολα από τον ρινικό βλεννογόνο.

- Δεν υπάρχουν στοιχεία για υπεरोχή αυτής της οδού έναντι των άλλων τρόπων χορήγησης.

viii. Τοπική χρήση

Η τοπική χορήγηση είναι χρήσιμη σε ειδικές περιπτώσεις επιφανειακής αιτιολογίας του πόνου όπως ελκωτικές βλάβες του δέρματος (π.χ. ακτινικές βλάβες), σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi, μελάνωμα, καρκινική διήθηση ή σε επώδυνη βλεννογονίτιδα του στόματος. Το καταλληλότερο οπιοειδές για τοπική χρήση είναι η μορφίνη. Η τοποθέτηση του οπιοειδούς γίνεται στην πάσχουσα περιοχή υπό μορφή γέλης.^{61,62}

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

Η χρήση των οπιοειδών είναι ενδεδειγμένη θεραπευτική αγωγή για την αντιμετώπιση του μέτριου έως σοβαρού πόνου στους ασθενείς με καρκίνο. Εντούτοις η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που συνοδεύουν τη χρήση τους πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη τόσο από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, όσο και από τους ασθενείς και το περιβάλλον τους. Οι παρενέργειες σχετίζονται ευθέως με την φαρμακολογική δράση των οπιοειδών και την επίδραση τους στους υποδοχείς των οπιοειδών όπως αναφέρθηκε στο σχετικό κεφάλαιο. Οι σημαντικότερες εκδηλώ-

σεις τοξικότητας από οπιοειδή αφορούν το ΚΝΣ, το αναπνευστικό, το πεπτικό και το καρδιαγγειακό.

- *Ανάπτυξη εξάρτησης και ανοχής:* Είναι συνέπειες της χρόνιας χρήσης οπιοειδών. Η εξάρτηση οδηγεί σε συμπτώματα στέρησης σε περιπτώσεις διακοπής της χορήγησης των οπιοειδών, και η ανάπτυξη ανοχής σημαίνει μείωση της αναλγητικής δράσης τους και ανάγκη αύξησης των δόσεων. Ο φόβος για τις παραπάνω παρενέργειες είναι συχνά η αιτία της ανεπαρκούς αναλγητικής αγωγής στο χρόνιο καρκινικό πόνο και δεν είναι δικαιολογημένος. Έχει αποδειχθεί ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν τις αναγκαίες δόσεις για την αντιμετώπιση του πόνου δεν αναπτύσσεται εξάρτηση παρόμοια με αυτή των τοξικομανών και σε περίπτωση που ο πόνος υποχωρεί με την αντινεοπλασματική αγωγή διακόπτεται η χρήση των οπιοειδών χωρίς σοβαρές παρενέργειες.⁶³ Σε περιπτώσεις που εμφανίζονται στεροητικά φαινόμενα, η διακοπή της αγωγής θα πρέπει να γίνεται σταδιακά μέχρι την τελική απεξάρτηση.

- *Αναπνευστική καταστολή:* Είναι η πιο σοβαρή και επικίνδυνη παρενέργεια. Ασθενείς που για πρώτη φορά υποβάλλονται σε θεραπεία με οπιοειδή είναι δυνατόν να εμφανίσουν σοβαρή καταστολή της αναπνοής εάν λάβουν υψηλές δόσεις. Η καταστολή της αναπνοής φαίνεται να σχετίζεται με ενεργοποίηση των μ υποδοχέων στο στέλεχος του εγκέφαλου (στο κέντρο της αναπνοής) και συνήθως συνοδεύεται και από φαινόμενα καταστολής του ΚΝΣ. Η καταστολή αυτή μπορεί να οδηγήσει σε άπνοια. Η χρόνια χρήση οπιοειδών οδηγεί σε ανοχή των παρενεργειών στο αναπνευστικό, και η καταστολή της αναπνοής δεν αποτελεί μεγάλο κλινικό

πρόβλημα για ασθενείς που λαμβάνουν τις ενδεδειγμένες δόσεις. Σε ασθενείς όμως με σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια όπου υπάρχει φόβος βαριάς καταστολής, τα οπιοειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και σωστό υπολογισμό των δόσεων. Η αντιμετώπιση σοβαρής τοξικότητας από το αναπνευστικό γίνεται με τη χορήγηση ανταγωνιστών των οπιοειδών ταχείας δράσης όπως η ναλοξόνη (σε δόση 0,4 mg σε 10 ml φυσιολογικού ορού, που μπορεί να επαναληφθεί.) Σε κάθε περίπτωση ασθενείς σε κατάσταση βαρείας καταστολής ή κώματος χρειάζονται διασωλήνωση για υποστήριξη της αναπνοής και αποφυγή βρογχόσπασμου πριν την χορήγηση ναλοξόνης.^{5,13}

- *Καταστολή του ΚΝΣ και υπνηλία:* Ποικίλουν ανάλογα με το φάρμακο και το σχήμα χορήγησης. Οφείλονται στην ενεργοποίηση των υποδοχέων οπιοειδών του δικτυωτού σχηματισμού.⁵ Η αντιμετώπιση του προβλήματος περιλαμβάνει μείωση των δόσεων, αύξηση της συχνότητας χορήγησής τους, χρήση οπιοειδών με μικρότερη ημίσεια ζωή στο πλάσμα, και αγωγή με συνδυασμούς οπιοειδών με μη οπιοειδή αναλγητικά. Σε κλινικές μελέτες έχουν δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα συνδυασμοί οπιοειδών με αμφεταμίνη, καφεΐνη και μεθυλοφαινιδικό (Ritalin®). Η μονταφινίλη που έχει ένδειξη την θεραπεία της ναρκοληψίας σε δόσεις που αρχίζουν από 100 mg x 2 ημερησίως φαίνεται αρκετά αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της καταστολής από οπιοειδή. Είναι φανερό ότι πρέπει να αποκλειστούν φάρμακα που αυξάνουν την κατασταλτική δράση των οπιοειδών όπως η σιμεθιδίνη, τα βαρβιτουρικά και τα αγχολυτικά.

- *Δυσκοιλιότητα:* Είναι η πιο συνηθισμέ-

νη παρενέργεια των οπιοειδών και οφείλεται στην επίδραση στους μ υποδοχείς που βρίσκονται σε πολλαπλές θέσεις στο γαστρεντερικό και στο νωτιαίο μυελό και επηρεάζουν τον περισταλτισμό του γαστρεντερικού σωλήνα. Αυτή η παρενέργεια δεν σχετίζεται με την οδό χορήγησης. Μπορεί να εμφανιστεί τόσο σε συστηματική όσο και σε ενδοραχιαία χορήγηση. Η δυσκοιλιότητα που οφείλεται σε οπιοειδή είναι ευκολότερο να προληφθεί από το να θεραπευτεί. Προφυλακτική αγωγή με παράγοντες που αυξάνουν τον όγκο του εντερικού περιεχομένου όπως φύλλα σένας είναι η πιο ενδεδειγμένη, ενώ μεγάλη σημασία έχει η καλή ενυδάτωση των ασθενών. Η ενυδάτωση αποτελεί μέτρο που πρέπει να λαμβάνεται για την αντιμετώπιση όλων των παρενεργειών των οπιοειδών. Χημικές ουσίες που αυξάνουν τον περισταλτισμό δεν ενδείκνυνται για θεραπεία η πρόληψη της δυσκοιλιότητας. Τέλος σημαντικό ρόλο παίζει η κατά το δυνατόν μεγαλύτερη κινητοποίηση των ασθενών και έμετος: Η ναυτία και ο έμετος που σχετίζονται με τη χρήση οπιοειδών προκαλούνται από την ενεργοποίηση χημειοποδοχέων στο ΚΝΣ. Η συνεχιζόμενη χρήση οπιοειδών οδηγεί σε ύφεση αυτών των παρενεργειών. Εάν τα ενοχλήματα δεν υποχωρήσουν μετά την πάροδο μερικών ημερών, η αλλαγή της αγωγής και η χρήση άλλου οπιοειδούς μπορεί να είναι αποτελεσματική, καθώς αυτές οι παρενέργειες δεν είναι κοινές σε όλα τα οπιοειδή. Αντιεμετικά με κεντρική δράση όπως η προχλωροπεραζίνη αλλά και η μετοκλοπαμίδη είναι αποτελεσματικά.

-*Νευρολογικές εκδηλώσεις:* Πολυεστιακές μυοκλωνίες, ευερεθιστότητα και σπασμοί μπορεί να εμφανιστούν με τη

λήψη υψηλών δόσεων οπιοειδών. Αν και η χρήση κάθε οπιοειδούς μπορεί να προκαλέσει αυτές τις παρενέργειες, η μεπεριδίνη όταν λαμβάνεται σε πολλαπλές δόσεις ημερησίως, ενέχεται κυρίως για νευρολογική τοξικότητα μέσω του τοξικού μεταβολίτη της νορμεπεριδίνης. Η μορφίνη και η υδρομορφόνη σε υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσουν τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετιστεί με τη δράση των γνωστών δραστικών μεταβολιτών M-6-G, και γλυκουρονίδιο-6-υδρομορφόνης. Η αντιμετώπιση της ευερεθιστότητας και των σπασμών περιλαμβάνει διακοπή της μεπεριδίνης εφ' όσον αυτή ενέχεται, χορήγηση ενδοφλεβίως διαζεπάμης ή βαρβιτουρικών για τους σπασμούς, και μορφίνης για την αντιμετώπιση του πόνου. Υπεραλγησία και αλλοδυνία έχουν επίσης καταγραφεί με τη χρήση οπιοειδών ουσιών, και είναι συχνότερες σε ενδοφλέβια και επισκληρίδεια παρατεταμένη χορήγηση τους. Χωρίς να έχει αποδειχθεί (υπάρχουν μόνο ευρήματα σε πειραματόζωα), ο μεταβολίτης M-3-G ενέχεται γι' αυτές τις παρενέργειες. Η μείωση των δόσεων και χρήση άλλων οπιοειδών προσφέρουν ανακούφιση στους ασθενείς.⁵

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

A. Οργανικά Προβλήματα

Είναι σημαντικός ο ρόλος της ηπατικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική των οπιοειδών. Τυχόν συνυπάρχουσα ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να επιτείνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε μεγάλο βαθμό, και να προκαλέσει πτώση της αρτηριακής πίεσης ή καταστολή της αναπνοής. Έτσι, σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να υπολογίζεται

με προσοχή η κατάλληλη δόση των οπιοειδών ώστε να μην υπάρξει επικίνδυνη τοξικότητα.

Η νεφρική ανεπάρκεια είναι ίσως ο συχνότερος λόγος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και ιδιαίτερα νευροτοξικότητας, λόγω της συγκέντρωσης σε αυξημένα επίπεδα μεταβολιτών με τοξική δράση. Τυπικό παράδειγμα είναι η μεπεριδίνη ο μεταβολίτης της οποίας νορμεπεριδίνη σε σταθερά αυξημένη συγκέντρωση προκαλεί σοβαρές παρενέργειες από το ΚΝΣ και γι' αυτό έχει ένδειξη μόνο για βραχεία αντιμετώπιση του πόνου (1 - 2 ημέρες). (Η Αμερικανική Εταιρία Πόνου δεν συνιστά την μεπεριδίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής στον χρόνιο καρκινικό πόνο).

B. Φαρμακευτικές ουσίες

Τα οπιοειδή εμφανίζουν θετική συ-νέργεια με ποικίλες φαρμακευτικές ου-σίες και, σε περίπτωση ταυτόχρονης χο-ρήγησης τους, αυξάνει ο κίνδυνος σοβα-ρής τοξικότητας. Τα οπιοειδή μεταβολί-ζονται μέσω του ισοενζυμικού συστήμα-τος του κυτοχρώματος P450 3A4, και η συγχορήγηση τους με φαρμακευτικές ουσίες που μπλοκάρουν το κυτόχρωμα οδηγεί σε παρατεταμένη δράση, που συ-χνά γίνεται τοξική.¹³ Αναστολείς ΜΑΟ, μακρολίδες, και σιμεθιδίνη όταν συγχο-ρηγούνται με οπιοειδή αναλγητικά, αυ-ξάνουν τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύ-μητων ενεργειών. Ουσίες που επίσης δρουν συνεργικά είναι το αλκοόλ, οι βενζοδιαζεπίνες, οι βουτυροφαινόλες, οι φαινοθειαζίνες, τα τρικυκλικά αντικα-ταθληπτικά, και τα σπασμολυτικά. Σε κάθε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμη-τών ενεργειών πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η συνολική φαρμακευτική αγωγή, για αποκλεισμό συνεργικής δράσης.

Οι παρακάτω στρατηγικές μπορούν να ελαχιστοποιήσουν τις παρενέργειες των οπιοειδών.

- Προληπτικά μέτρα, ιδιαίτερα σε ομάδες αυξημένου κινδύνου και αποφυγή συγ-χορήγησης οπιοειδών και φαρμακευτι-κών ουσιών που δρουν συνεργικά.
- Υπολογισμός της σωστής δόσης και σταδιακή προσαρμογή σε αυτήν.
- Έλεγχος του κατά πόσον τα εμφανιζό-μενα συμπτώματα οφείλονται στα οπιο-ειδή ή σε άλλη αιτία.
- Πιθανή αλλαγή της δόσης ή και της οδού χορήγησης ώστε να επιτευχθεί ρύθμιση των επιπέδων στο αίμα, εάν εμφανιστούν παρενέργειες.
- Προσθήκη ή αύξηση των δόσεων συ-μπληρωματικής αγωγής με μη οπιοειδή αναλγητικά εάν είναι δυνατόν.
- Χορήγηση φαρμάκων για την αντιμε-τώπιση παρενεργειών.
- Αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας πριν αυτή γίνει έντονη (βλ. παραπάνω).

Αντενδείξεις για τη χρήση οπιοειδών

Υπάρχουν παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε περιορισμό των δόσεων, ή αδυναμία θεραπείας με οπιοειδή αναλ-γητικά.

- Βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια – ο-ξεία ασθματική κρίση
- Βαρεία ηπατική ανεπάρκεια
- Χολολιθίαση και κολικοί χοληδόχου
- Υπερτροφία προστάτη
- Παραλυτικός ειλεός

Τέλος πρέπει να τονιστεί ότι βασική προϋπόθεση για τον σχεδιασμό αναλ-γητικής αγωγής με οπιοειδή, είναι η γνώση του αντικειμένου και η ευελιξία χειρισμών από τους θεράποντες ια-τρούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lesage P. and Portenoy RK. Cancer Con-

- trol; Journal of the Moffitt Cancer Center 1999;6(2):136-145
2. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva, Switzerland: WHO, 1986. p. 18
 3. WHO: New New Guidelines to Evaluate National Opioid Policy. **Volume 14, No. 1 - 2001:**
 4. WHO Expert Committee on Drug Dependence: twenty-eight report. Geneva, World Health Organization, 1993 (WHO Technical Report Series, No 836)
 5. Vincent DeVita: **Cancer Principles & Practice of Oncology 7th Edition.** «Management of Cancer Pain, Opioid Drugs. p. 2630-2636»
 6. Foley KM. Controversies in cancer pain. *Cancer* 1989;63:2266.
 7. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990;43:273. **PubMed**
 8. Foley KM. Competent care for the dying instead of physician-assisted suicide. *N Engl J Med* 1997;336:54.
 9. Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet* 1999;353:1610.
 10. Pasternak GW. Morphine and enkephalin receptors and the relief of pain. *JAMA* 1988;259:1362.
 11. Rom A, Stevens: Routes of Opioid Analgesic Therapy in the Management of Cancer Pain *Cancer Control* 7(2):132-141, 2000. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Inc.
 12. Sawe J, Svensson JO, Rane A. Morphine metabolism in cancer patients on increasing oral doses: no evidence for autoinduction or dose dependence. *J Clin Pharmacol* 1983;16:85-93.
 13. *Cancer Medicine* e.5 Holand & Frei. Management of Cancer Pain, Opioid Analgesics, p.2209-2217.
 14. Paul D, Standiford KM, Inturrisi CE, Pasternak GW. Pharmacological characterization of morphine-6-glucuronide, a very potent morphine metabolite. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;251:477.
 15. Hagen N, Foley KM, Cebrone DJ, Portenoy RK, Inturrisi CE. Chronic nausea and morphine-6-glucuronide. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:125
 16. Portenoy RK, Foley KM, Stuhnan J, et al. Plasma morphine and morphine-6-glucuronide during chronic morphine therapy for cancer pain: plasma profiles, steady-state concentrations and the consequences of renal failure. *Pain* 1991;47:13.
 17. Mercandante S. The role of morphine glucuronides in cancer pain. *Palliat Med* 1999;13:95-104.
 18. Sjogren P. Clinical implications of morphine metabolites. In: Portenoy R, Bruera E, editors. *Topics in palliative care*. Oxford University Press; New York 1977. p.163-176.
 19. Portenoy RK, Thaler HT, Inturrisi CE, et al. The metabolite, morphine-6-glucuronide, contributes to the analgesia produced by morphine infusion in pain patients with normal renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:422-431
 20. Portenoy RK, Khan E, Layman M, et al. Chronic morphine therapy for cancer pain: plasma and cerebrospinal fluid morphine and morphine-6-glucuronide concentrations. *Neurology* 1991;41:1457-1461.
 21. Mikus G, Somogyi AA, Bochner F, Chen ZR. Polymorphic metabolism of opioid narcotic drugs: possible clinical implications. *Ann Acad Med Singapore* 1991;20: 10-11.
 22. American Medical Association module 2, Pain management: Overview of Management Opioids, December 2003
 23. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990;43:273
 24. Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Η Ανακούφιση του Καρκινικού Πόνου. Δεύτερη Έκδοση (ελληνική έκδοση από WHO Cancer Pain Relief 1996).

25. Cancer Pain Release Volume 17, No. 4 – 2004 www.whocancerpain.wisc.edu/eng/17_1-2/Analgesic.html#Opioids
26. Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK et al. Working Group of an IASP Task Force on Cancer Pain. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004;18(3):177-183.
27. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94(3):832-839.
28. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281.
29. Simmonds MA. Management of breakthrough pain due to cancer Oncology (Williston Park). 1999 Aug;13(8):1103-8; discussion 1110, 1113-4.
30. Hwang SS, Chang VT, Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. *Pain* 2003; 101(1-2):55-64
31. Allen W, Burton, MD. Outpatient Management of Breakthrough Pain. *Medscape Neurology & Neurosurgery*. 2005; 7(1)
32. Routes of Opioid Analgesic Therapy in the management of Cancer Pain. Rom A. Stevens and Salim M. Ghazi. *Cancer Control* 7(2):132-141, 2000.
33. Bernard SA, Bruera E. Drug interactions in palliative care. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 1780-1799. 2000; 18: 1780-1799
34. Payne R. Pharmacologic management of pain. In: Berger A, et al., editors. *Principles and practice of supportive oncology*. Philadelphia: Lippencott-Raven Publishers; 1998.
35. Toombs JD, Kral LA. Methadone treatment for pain states. *Am Fam Physician*. 2005 Apr 1;71(7):1353-8
36. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3: CD003971.
37. Bruera E, Palmer J, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2004;22(1):185-192.
38. Benitez-Rosario MA, Feria M, Salinas-Martin A, et al. Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain. *Cancer* 2004; 101(12):2866-2873
39. Jacox A et al. Clinical Practice Guideline: Management of Cancer Pain. Rockville, MD US Dept of Health and Human Services; 1994:39-74.
40. http://www.whocancerpain.wisc.edu/eng/16_1-2/alternatives.html
41. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Bianchi M, Casuccio A. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic (breakthrough) pain using a fixed ratio with the oral daily morphine dose. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27(4):352-359.
42. S. Mercadante Intravenous morphine for pain emergencies. Poster at 8th Congress of the European Association for Palliative Care. Hgue, The Netherlands, April 2003
43. S. Kuman, MR. Rajagopal, AM. Naseema. Intravenous morphine for emergency treatment of cancer pain. *Palliat Med* 2000; 14: 183-188.
44. F. Elsner, R. Sabatowski, L. Radbruch. Emergency pain treatment - ambulatory intravenous morphine titration in a patient with cancer pain. *Anesthesiol Intensivmed Not fallmed Schmerzther* 2000; 35: 462-464.
45. P. McNamara. Opioid switching from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care. *Palliat Med* 2002; 16(5):425-434.
46. JE. Ellershaw, C. Kinder, J. Aldridge, M. Allison, JC. Smith. Care of the dying: is pain control compromised or enhanced by continuation of the fentanyl transdermal patch in the dying phase? *J Pain Symptom Manage* 2002; 24(4):398-403.
47. Radbruch L, Sabatowski R, Petzke F, Brunsch-Radbruch A, Grond S, Lehmann KA. Transdermal fentanyl for management of cancer pain: a survey of 1005 patients. *Palliat Med* 2001;15:309-21.

48. Skaer TL. Practice guidelines for transdermal opioids in malignant pain. *Drugs*. 2004;64(23):2629-38.
49. J. Fudin, HS. Smith, et al. Use of continuous infusions of concentrated subcutaneous hydromorphone versus intravenous morphine: cost implications for palliative care. *Am J Hosp Palliat Care* 2000; 17(5):347-353.
50. D. Walsh, PS. Tropiano: Long-term rectal administration of high-dose sustained-release morphine tablets. *Support Care Cancer* 2002; 10: 653-655.
51. S. Mercante. Problems of long-term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. *Pain* 1999; 79(1):1-13
52. Max MB, Inturrisi CE, Kaiko RF, et al. Epidural and intrathecal opiates: distribution in CSF and plasma and analgesic effects in patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:631. **PubMed**.
53. Onofrio BM, Yaksh TL. Long-term pain relief: intrathecal morphine infusion in 53 patients. *J Neurosurg* 1990;72:200. **PubMed**
54. Yaksh TL. Spinal opiate analgesia: characteristic and principles of action. *Pain* 1981;11:293. **PubMed**
55. Bennett G, Burchiel K, Buchser E, et al. Clinical guidelines for intraspinal infusion report of an expert panel. *Polyanalgesic Consensus Conference*. *J Pain Symptom Manage* 2000;20(2):S37.
56. Hanks GW, Conno F, Cherny N et al. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84(5):587-593.
57. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001; 91(1-2):123-130.
58. Fitzgibbon D, Morgan D, Dockter D, et al. Initial pharmacokinetic, safety and efficacy evaluation of nasal morphine gluconate for breakthrough pain in cancer patients. *Pain* 2003; 106(3):309-315
59. Kentall CE, Davies AN, Forbes K. Nasal diamorphine for breakthrough pain palliative care: A promising approach to a difficult problem. Poster presented at 8th Congress of the European Association for Palliative Care, The Hague, The Netherlands, April 2003
60. Jackson K, Ashby M, Keech J. Pilot dose-finding study of intranasal sufentanil for breakthrough and incident cancer-associated pain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(6): 450-452.
61. Cerchietti LC, Navigante AH, Bonomi MR et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer* 2002; 95(10):2230-2236.
62. Twillman RK, Long TD, Cathers TA, Mueller DW. Treatment of painful skin ulcers with topical opioids. *J Pain Symptom Manage* 1999;17(4):288-292.
63. The WHO Expert Committee on Cancer Pain Relief and Active Supportive Care (5): points out that "dependence" occurs rarely in cancer patients (p. 58). 1996.