

Κεφάλαιο 65

Επικουρικά αναλγητικά φάρμακα και οπιοειδή χορηγούμενα από εναλλακτικές οδούς χορήγησης

Π. Νικολόπουλος

Γ.Η. Πανάγος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πόνος αποτελεί το σημαντικότερο πρόβλημα των ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα. Εμφανίζεται στο 25-30% των νεοδιαγνωσθέντων καρκινοπαθών και σε ποσοστό 70-80% στους ασθενείς τελικού σταδίου¹⁻⁸.

Σειρά κλινικών μελετών σχετικά με την φαρμακολογική αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η πιστή εφαρμογή της κλίμακας αναλγησίας του ΠΟΥ, επιτρέπει στο 90% των ασθενών να παραμένουν ελεύθεροι άλγους⁷⁻¹⁰.

Κυρίαρχη θέση μεταξύ των χρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών ουσιών καταλαμβάνουν τα οπιοειδή, αλλά συχνά στην κλινική πράξη είναι απαραίτητη η προσθήκη στο θεραπευτικό σχήμα επικουρικών αναλγητικών φαρμάκων. Στόχο της συγχορήγησης τους αποτελεί η επίτευξη του μέγιστου αναλγητικού αποτελέσματος με την μικρότερη δυνατή δόση οπιοειδούς, με ταυτόχρονο περιορισμό των ανεπιθυμητών ενεργειών τους. Τα επικουρικά αναλγητικά χορηγούνται ως φάρμακα πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση του άλγους μη νεοπλασματικής αιτιολογίας¹⁰⁻¹⁶.

Η επιλογή του κατάλληλου επικουρικού αναλγητικού φαρμάκου εξαρτάται από πληθώρα παραγόντων όπως τα ι-

διαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς, το είδος του πόνου, τα συνοδά συμπτώματα, κ.α^{6,8,9}.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΩΝ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΩΝ

A. ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

1. Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην αντιμετώπιση του πόνου μη νεοπλασματικής αιτιολογίας. Αναφορικά με την εφαρμογή τους στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου ο αριθμός των κλινικών μελετών είναι περιορισμένος, αλλά η κλινική εμπειρία τα κατατάσσει ανάμεσα στα φάρμακα με σημαντική αναλγητική δράση^{10-14,16}.

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι ουσίες αμιτριπτιλίνη, ιμιπραμίνη, δοξεπίνη, κλομιπραμίνη καθώς και οι νεώτερες νορτριπτιλίνη, δεσιπραμίνη.

Η χρήση των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών σε ογκολογικούς ασθενείς με συνοδά παθολογικά προβλήματα καθώς και σε ηλικιωμένους περιορίζεται λόγω των συχνά εμφανιζομένων παρενεργειών. Σε αυτές περιλαμβάνονται η καρδιοτοξικότητα, η ορθοστατική υπόταση και το γλαύκωμα¹⁷⁻²².

Τα νεώτερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά δεσιπραμίνη και νορτριπτιλίνη

εμφανίζουν ασθενέστερη αντιχολινεργική δράση και είναι καλύτερα ανεκτές.

Το μέγιστο αναλγητικό αποτέλεσμα τους εμφανίζεται μία εβδομάδα περίπου μετά την χορήγηση της κατάλληλης δοσολογίας του φαρμάκου, η οποία εμφανίζει μεγάλη διακύμανση ανά άτομο και για τον λόγο αυτό κρίνεται σκόπιμη η παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα.

2. Μη τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες ανήκουν στην κατηγορία, εμφανίζουν αναλγητικό αποτέλεσμα, αν και ο αριθμός των μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους στους νεοπλασματικούς ασθενείς είναι περιορισμένος. Χρησιμοποιούνται κύρια σε ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, υπάρχει αντένδειξη χορήγησή τους ή εμφάνιση παρενεργειών μετά την χρήση τους.

Η venlafaxine^{23,24} με δράση μεικτού αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης, εμφανίζεται δραστική έναντι των επώδυνων πολυνευροπαθειών και του νευροπαθητικού άλγους που εμφανίζονται μετά την θεραπεία του καρκίνου στον μαστό. Ανάλογα αποτελέσματα εμφανίζει και η duloxetine.

Το κύριο πλεονέκτημα των φαρμάκων της κατηγορίας αποτελεί η περιορισμένη εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Επίσης σημαντική είναι η συμβολή της αντικαταθλιπτικής δράσης τους στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των καρκινοπαθών²⁵⁻²⁸.

B. ANΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ

Τα φάρμακα της κατηγορίας των αντιεπιληπτικών χρησιμοποιούνται για αρκετό διάστημα στην αντιμετώπιση

του νευροπαθητικού πόνου⁵³⁻⁶⁴. Ο μηχανισμός δράσης της καρβαμαζεπίνης, φαινυτοΐνης και του βαλπροϊκού οξέος συσχετίζεται με τον αποκλεισμό των διαύλων νατρίου και την αύξηση της σταθερότητας της κυτταρικής μεμβράνης.

Η κλοναζεπάμη αυξάνει τα επίπεδα του γ-αμινοβουτυρικού οξέος, επίσης ενεργοποιεί τον υποδοχέα των βενζοδιαζεπίνων, γεγονός το οποίο οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων των ιόντων χλωρίου και αναστολή της νευρωνικής διέγερσης.

Η γκαμπαπεντίνη⁵⁷⁻⁶⁴ είναι ανάλογο του γ-αμινοβουτυρικού οξέως αλλά ο αληθής μηχανισμός δράσης της παραμένει αδιευκρίνιστος.

Στις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων της κατηγορίας περιλαμβάνονται σύγχυση, αταξία, λήθαργος. Επίσης θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την χορήγηση καρβαμαζεπίνης, φαινυτοΐνης ή βαλπροϊκού οξέως, λόγω της πιθανότητας καταστολής του μυελού των οστών και της ηπατοτοξικής δράσης τους.

Η γκαμπαπεντίνη είναι το συχνότερα χρησιμοποιούμενο φάρμακο της κατηγορίας στην κλινική πράξη για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού άλγους. Η θεραπεία ξεκινά με χορήγηση 100-300 mg και προοδευτικά αυξάνεται μέχρι κλινικής ανταπόκρισης έως 3.600 mg.

Η λεβετιρακετάμη⁷¹ και η πρικαμπαλίνη⁷⁰, ουσίες ανάλογες της γκαμπαπεντίνης, εμφανίζονται δραστικές κατά του νευροπαθητικού άλγους. Σε πρόσφατη μελέτη αναφέρεται 70% μείωση στην απαιτούμενη χορήγηση οπιοειδών και αυξημένο θεραπευτικό αποτέλεσμα μετά την χορήγηση λεβετιρακετάμης, σε ασθενείς με νεοπλασματική διήθηση νευρικών πλεγμάτων προηγούμενα αν-

θεκτικών στην αναλγητική αγωγή.

Γ. ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται ως επικουρική αγωγή στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού άλγους νεοπλασματικής αιτιολογίας, ιδιαίτερα στην μεταστατική συμπίεση του νωτιαίου σωλήνα και την διήθηση μαλακών μορίων και σπλάγχχνων²⁹⁻³⁵.

Στους μηχανισμούς δράσης συμπεριλαμβάνονται:

1. Αναστολή παραγωγής προσταγλανδινών και περιορισμός της φλεγμονώδους αντίδρασης.
2. Μείωση του οιδήματος στην περιοχή του όγκου.
3. Άμεση δράση στην σταθερότητα της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την μείωση της νευρωνικής διέγερσης.

Χορηγούμενα τα φάρμακα της κατηγορίας μπορεί να προκαλέσουν αρτηριακή υπέρταση, υπεργλυκαιμία, ανοσοκαταστολή, βλάβες στον βλεννογόνο του γαστρεντερικού σωλήνα και ψυχιατρικές διαταραχές.

Η δεξαμεθαζόνη αποτελεί το φάρμακο εκλογής στην αντιμετώπιση της συμπίεσης του νωτιαίου σωλήνα σε δόση 10-20 mg iv ανά 6 ώρες, λόγω της μειωμένης κατακράτησης νατρίου και υγρών που εμφανίζει.

Τέλος τα κορτικοστεροειδή χορηγούμενα βελτιώνουν την όρεξη, περιορίζουν την ναυτία και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής του ογκολογικού ασθενούς.

Δ. α2 ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

Οι ουσίες κλονιδίνη και τιζανιδίνη ανήκουν στην κατηγορία των α2-αδρενεργικών αγωνιστών, εμφανίζουν μη ειδικού τύπου επικουρική αναλγητική δράση, αλλά λόγω των σημαντικών παρενεργειών τους (υπόταση), χρησιμο-

ποιούνται περιορισμένα.

Η κλονιδίνη³⁶⁻³⁹ χορηγείται από το στόμα, διαδερμικά ή ενδορραχιαία στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου καρκινικής αιτιολογίας με μη ικανοποιητική ανταπόκριση στα οπιοειδή. Ανάλογη είναι και η χρήση της τιζανιδίνης⁴⁰⁻⁴², με την διαφορά ότι εμφανίζει εκλεκτικότερη α2-αδρενεργική δράση με αποτέλεσμα μείωση των υποτασικών φαινομένων.

Ε. ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ

Η olanzapine ανήκει στην κατηγορία των νευροληπτικών δεύτερης γενιάς και εμφανίζει αναλγητική δράση, βελτιώνει την δυσκοιλιότητα μετά την χορήγηση οπιοειδών⁴³.

Στις ανεπιθύμητες δράσεις περιλαμβάνονται αϋπνία, ανορεξία, νευρική ταχύκαρδια, κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο. Θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, υπερθυρεοειδισμό, επιληψία.

Συνολικά η χρήση των νευροληπτικών περιορίζεται σε περιπτώσεις ογκολογικών ασθενών με έντονη διέγερση, όπου η κατασταλτική δράση τους είναι χρήσιμη στην θεραπευτική τους αντιμετώπιση.

ΣΤ. ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Τα τοπικά αναισθητικά εμφανίζουν αναλγητική δράση έναντι του νευροπαθητικού πόνου. Λόγω των παρενεργειών που εμφανίζονται με την χρήση τους, θεωρούνται φάρμακα δεύτερης γραμμής στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου.

Η επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια έγχυση λιδοκαΐνης⁷⁴⁻⁷⁷ εμφανίζεται δραστη, σε δόσεις κυμαινόμενες από 1-5

mg/kg κάθε 20-30 λεπτά. Σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή και πάντα να προηγείται διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος και συνεχής παρακολούθηση.

Σε περιπτώσεις όπου η λιδοκαΐνη εμφανίζεται επαρκή αναλγητική δράση αλλά με βραχεία διάρκεια, μπορεί να χρησιμοποιηθεί per os η μελιξετίνη με παρατεταμένη δράση. Εναλλακτική λύση αποτελεί η συνεχής υποδόρια έγχυση λιδοκαΐνης⁷⁸.

Επίσης τα φάρμακα της κατηγορίας χρησιμοποιούνται και τοπικά με την μορφή αλοιφών (πριλοκαΐνη, λιδοκαΐνη) ή αυτοκόλλητων (λιδοκαΐνη)¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων της κατηγορίας περιλαμβάνονται υπόταση, λήθαργος, αρρυθμίες, τρόμος.

Z. NMDA(N-METHYL-D-ASPARTATE) ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Η ενεργοποίηση του NMDA υποδοχέα προκαλεί αλλαγές στο ΚΝΣ οι οποίες συντηρούν τον χρόνιο καρκινικό πόνο και συμμετέχουν στην ανάπτυξη ανοχής στα οπιοειδή αναλγητικά. Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα προσφέρουν μια εναλλακτική λύση στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού καρκινικού πόνου.

Στα διαθέσιμα φάρμακα με ανταγωνιστική δράση έναντι του NMDA υποδοχέα περιλαμβάνονται η δεξτρομεθορφάνη, το αναισθητικό κεταμίνη, το αντικό αμανταδίνη και η μεμαντίνη με έγκριση για την θεραπεία της νόσου Alzheimer⁴³⁻⁴⁷.

Η κεταμίνη χορηγείται per os, sc ή iv. Ελαττώνει τον καρκινικό πόνο και μειώνει τις ανάγκες σε οπιοειδή αναλγητικά. Χορηγείται σε δόση 0,1-0,15mg/kg κατά την έναρξη και τιτλοποιείται ανάλογα

την κλινική ανταπόκριση και την εμφάνιση παρενεργειών.

Η δεξτρομεθορφάνη⁸⁸ χρησιμοποιείται ως αναλγητικό σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο των οστών. Ως αρχική δόση χορηγούνται 45-60 mg, με προοδευτική αύξηση έως τη μέγιστη δόση 1 gr ημερησίως⁴⁸⁻⁵².

Για την αμανταδίνη⁸⁹⁻⁹³ και την μεμαντίνη υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητά τους ως επικουρικά αναλγητικά, ώστε δεν προτείνεται η κλινική τους εφαρμογή.

Το d-ισομερές του οπιοειδούς μεθαδόνη⁹⁴ επίσης μπλοκάρει τον NMDA υποδοχέα. Τα εμπορικά διαθέσιμα ρακεμικά μίγματα μεθαδόνης τα οποία περιέχουν 50% του ισομερούς χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του καρκινικού άλγους.

H. ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η βακλοφέννη⁹⁵, αγωνιστής του υποδοχέα GABA τύπου B, έχει χρησιμοποιηθεί πειραματικά στην αντιμετώπιση του καρκινικού νευροπαθητικού πόνου. Τα κανναβινοειδή⁹⁶⁻⁹⁷ επίσης έχουν εμφανίσει ικανοποιητικό αναλγητικό αποτέλεσμα, αλλά χρειάζεται περαιτέρω συλλογή κλινικών δεδομένων. Οι βενζοδιαζεπίνες^{98,99} θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου, ιδιαίτερα στην συνύπαρξη αγχώδους συνδρομής. Επίσης ως επικουρικά αναλγητικά έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες οι ψυχοτρόπες ουσίες δεξτροαμφεταμίνη, μεθυλφενιδάτη και καφεΐνη^{100,101}.

H. ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΣΕ ΟΣΤΙΚΟ ΑΛΓΟΣ

Το έντονο οστικό άλγος αποτελεί συχνό πρόβλημα στην κλινική αντιμετώπιση του ογκολογικού ασθενούς. Η α-

κτινοθεραπεία εφαρμόζεται σε πόνο με εστιακό χαρακτήρα, μικρή ανταπόκριση στην χορήγηση οπιοειδών ή ανατομικά σχετιζόμενο με ακτινογραφικά ευρήματα κατάγματος. Τα πολυεστιακά οστικά άλγη αντιμετωπίζονται με χορήγηση αντιφλεγμονωδών, κορτικοστεροειδών ή επικουρικών φαρμάκων (καλσιτονίνης/διφωσφονικών), καθώς και ραδιονουκλετιδίων.

ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗ

Χορηγείται υποδόρια και ενδορινικά σε δόση 200 IU ημερησίως¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Η εμφάνιση ναυτίας αποτελεί την συχνότερα εμφανιζόμενη παρενέργεια ενώ η υποδόρια έγχυση σπάνια σχετίζεται με την εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας (προηγείται δοκιμαστική χορήγηση 1 IU). Κατά την διάρκεια της αγωγής παρακολουθούμε τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου του ασθενούς.

ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Τα διφωσφονικά είναι ανάλογα του ανόργανου πυροφωσφορικού και αναστέλλουν την δραστηριότητα των οστεοκλαστών, μειώνοντας την οστική απορρόφηση¹¹⁰⁻¹²¹. Στην κατηγορία ανήκουν η παμιδρονάτη (δόση 60-90 mg iv σε 2-4 ώρες κάθε 3-4 εβδομάδες), το ζολεδρονικό οξύ (4 mg iv σε 15 λεπτά κάθε 2-3 εβδομάδες), ιμπανδρονάτη (6mg iv κάθε 4 εβδομάδες). Εμφανίζουν αναλγητικό αποτέλεσμα σε μεταστατική οστική νόσο στον καρκίνο του μαστού, του πνεύμονος, του προστάτη και στο πολλαπλούν μυέλωμα, σε οστεοβλαστικές και σε οστεολυτικές βλάβες. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται υπασβεστιαμία, γριππώδες σύνδρομο, νεφροτοξικότητα (προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας).

ΡΑΔΙΟΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΑ

Τα ραδιονουκλεοτίδια συγκεντρώνονται σε περιοχές αυξημένης οστικής απορρόφησης και αποτελούν εναλλακτική λύση στην αντιμετώπιση της οστικής μεταστατικής νόσου¹²²⁻¹²⁷. Συνήθως χρησιμοποιούνται το στρόντιο-89 και το samarium-153. Εμφανίζεται μυελοκαταστολή μετά την εφαρμογή τους.

Θ. ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΣΕ ΜΥΪΚΟ ΑΛΓΟΣ

Συχνά στους ογκολογικούς ασθενείς εμφανίζεται άλγος λόγω τραυματισμού των μυών ή του συνδετικού ιστού. Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιούνται φάρμακα μυοχαλαρωτικά (ορφεναδρίνη)¹²⁸⁻¹²⁹, βενζοδιαζεπίνες (διαζεπάμη), α2-αδρενεργικοί αγωνιστές (τιζανιδίνη).

Ι. ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΣΕ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΞΗ

Η αντιμετώπιση συμπτωμάτων που σχετίζονται με εντερική απόφραξη καρκινικής αιτιολογίας συχνά είναι αδύνατη χειρουργικά και απαιτεί φαρμακευτική παρέμβαση. χορήγηση οπιοειδών μπορεί να είναι προβληματική λόγω κινδύνου εμφάνισης τοξικότητας ή λόγω του επεισοδιακού χαρακτήρα του πόνου. Στις περιπτώσεις αυτές τα αντιχολινεργικά φάρμακα, τα ανάλογα σωματοστατίνης (οκτεοτρίδη)¹³⁸⁻¹³⁹ και τα κορτικοστεροειδή προσφέρουν σημαντική βοήθεια στην κλινική πράξη.

Το ανάλογο σωματοστατίνης οκτεοτρίδη αναστέλλει τις εκκρίσεις του στομάχου, του παγκρέατος και του εντέρου και μειώνει την κινητικότητα του πεπτικού σωλήνα. Εμφανίζει ταχύτερη δράση από τα αντιχολινεργικά φάρμακα, ικανοποιητικό αναλγητικό αποτέλεσμα, καλό προφίλ ασφαλείας και αυξημένο κόστος θεραπείας. Τα αντιχολινεργικά

φάρμακα μειώνουν την κινητικότητα και τις εκκρίσεις του πεπτικού σωλήνα. Η σκοπολαμίνη^{138,140-142} σε δόση 60mg την ημέρα σε συνεχή έγχυση μπορεί να ελέγχει τα συμπτώματα της εντερικής απόφραξης.

Τα κορτικοστεροειδή¹³² επίσης βελτιώνουν την κλινική συμπτωματολογία της εντερικής απόφραξης με ασαφή μηχανισμό. Χρησιμοποιούνται η δεξαμεθαζόνη (8-60mg την ημέρα) και η μεθυλπρεδνιζολόνη (30-50 mg την ημέρα). Η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών κατά την μακροχρόνια χορήγησή τους (ρήξη εντέρου), περιορίζουν την χρήση τους σε ασθενείς με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης.

ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

Η εξέλιξη στον τομέα της φαρμακολογίας και της βιοφαρμακευτικής οδήγησε στην ανάπτυξη νέων δυνατοτήτων στην χορήγηση των φαρμακευτικών ουσιών. Η επιλογή κάθε φορά της κατάλληλης οδού χορήγησης θα πρέπει να γίνεται με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της φαρμακευτικής ουσίας, του επιθυμητού χρόνου έναρξης και διάρκειας δράσης, καθώς και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η από του στόματος χορήγηση οπιοειδών αναλγητικών παραμένει η συχνότερα χρησιμοποιούμενη, αλλά σειρά εναλλακτικών οδών προσφέρουν σήμερα στον κλινικό γιατρό την δυνατότητα πληρέστερης αντιμετώπισης του καρκινικού πόνου.

ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΟΔΟΣ

Η χορήγηση οπιοειδών μέσω της στοματικής οδού, αποτελεί την συνηθέστερη και ευκολότερη οδό στην αντιμετώπιση ασθενών με καρκινικό πόνο. Αποτελεί μάλιστα την πρώτη επιλογή για

εκείνους τους ασθενείς που μπορούν να χρησιμοποιήσουν από του στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά σκευάσματα.

Ορισμένοι νεοπλασματικοί ασθενείς εμφανίζουν αδυναμία λήψης φαρμάκων μέσω του στόματος, είτε λόγω της ανατομικής εντόπισης του νεοπλασματος (π.χ. κεφαλή-τράχηλος-οισοφάγος), είτε λόγω μειωμένης δυνατότητας κατάποσης (π.χ. παρουσία εγκεφαλικών μεταστάσεων/τελικό στάδιο νόσου). Μία εναλλακτική λύση στην προσπάθεια να ξεπεραστούν τα προαναφερθέντα προβλήματα, αποτελεί η χρήση εντερικών σωλήνων σίτισης (ρινογαστρικού, γαστροστομίας, νηστιδοστομίας).

Μοναδική δυσκολία αποτελεί η χορήγηση μακράς δράσης οπιοειδών (SR μορφή/SR οξυκωδόνη), καθώς οποιαδήποτε προσπάθεια κορνητοποίησης του σκευάσματος μεταβάλλει την φαρμακοκινητική του. Η μεθαδόνη στην υγρή της μορφή, αποτελεί το οποιοειδές μακράς δράσης εκλογής για χορήγηση μέσω σωλήνων σίτισης.

Φαρμακοκινητικά το σημαντικότερο πρόβλημα της χορήγησης οπιοειδών από την στοματική οδό είναι το φαινόμενο της πρώτης διόδου του φαρμάκου από το ήπαρ. Τα οπιοειδή απόρροφούμενα από τον βλεννογόνο του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου, μεταφέρονται μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας στο ήπαρ. Υφίστανται από τα ηπατοκύτταρα τον μεταβολισμό της πρώτης διόδου και στην συνέχεια εισέρχονται στην συστηματική κυκλοφορία. Το γεγονός αυτό επηρεάζει καθοριστικά την δραστική συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα.

Στον νεοπλασματικό ασθενή συχνά προκύπτει η ανάγκη εξασφάλισης ταχείας αναλγητικής απάντησης. Τα τα-

χέως δρώντα από του στόματος οπιοειδή απαιτούν συνήθως 1 ώρα για την επίτευξη της μεγίστης συγκέντρωσης στο πλάσμα, γεγονός το οποίο τα καθίστα ακατάλληλα για την άμεση αντιμετώπιση του επεισοδιακού χαρακτήρα καρκινικού πόνου.

ΥΠΟΓΛΩΣΣΙΑ/ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΙΚΟΥ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ

Η υπογλώσσια χορήγηση οπιοειδών βοηθά σημαντικά τους νεοπλασματικούς ασθενείς με κακή ανοχή της μέσω του πεπτικού λήψης λόγω ναυτίας/εμέτων ή δυσφαγίας. Αποτελεί επίσης μια εναλλακτική λύση για τους ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν παρεντερικώς οπιοειδή λόγω αδυναμίας αγγειακής πρόσβασης ή διαταραχές του μηχανισμού ηηκτικότητας.

Μέσω της υπογλώσσιας οδού επιτυγχάνουμε παράκαμψη του φαινομένου πρώτης διόδου από το ήπαρ, λόγω αποφυγής της πυλαίας κυκλοφορίας. Συγκριτικά δε με την από του στόματος λήψη, εμφανίζεται ταχύτερη απορρόφηση και έναρξη δράσης του φαρμάκου.

Σε υψηλές τιμές pH της στοματικής κοιλότητας εμφανίζεται καλύτερη απόρροφηση των οπιοειδών. Τα λιπόφιλα μάλιστα μόρια απορροφούνται σε μεγαλύτερο βαθμό από τα υδρόφιλα, γεγονός το οποίο δικαιολογεί την αυξημένη απόρροφηση της μεθαδόνης(35%), της φεντανύλης (51%), της βουπρενορφίνης (56%) σε σχέση με την μορφίνη (22%).

Η υπογλώσσια χορήγηση οπιοειδών δεν απαιτεί ιδιαίτερη προετοιμασία/επίβλεψη του ασθενή, οι ανεπιθύμητες ενέργειες δε περιορίζονται στην πικρή γεύση και την αίσθηση καύσου του στοματικού βλεννογόνου. Λόγω της ταχείας απορρόφησης της και των ελαχίστων παρενεργειών της, η φεντανύλη

αποτελεί το οπιοειδές εκλογής για υπογλώσσια χορήγηση.

Μια εναλλακτική πρόταση για την αντιμετώπιση του επεισοδιακού πόνου στους νεοπλασματικούς ασθενείς, αποτελεί η μέσω του στοματικού βλεννογόνου χορήγηση φεντανύλης με την μορφή πεπιεσμένου τροχίσκου με ενσωματωμένο στοματικό εξάρτημα εφαρμογής. Η απορρόφηση της φεντανύλης πραγματοποιείται συνδυαστικά, ταχέως από τον στοματικό βλεννογόνο σε ποσοστό 25% της συνολικά χορηγούμενης δόσης και 75% με αργό ρυθμό μετά την κατάποση της σιέλου μέσω του πεπτικού σωλήνα. Το κλάσμα της δόσεως του φαρμάκου το οποίο απορροφάται μέσω του πεπτικού σωλήνα βραδέως, υφίσταται το φαινόμενο της πρώτης διόδου από το ήπαρ με αποτέλεσμα να εμφανίζει βιοδιαθεσιμότητα 33% περίπου. Συνολικά λοιπόν εμφανίζεται βιοδιαθεσιμότητα της ολικής δόσης φεντανύλης που χορηγείται σε ποσοστό 50% περίπου.

Το αναλγητικό αποτέλεσμα εμφανίζεται ταχέως σε 5-15 λεπτά και διαρκεί για 2 ώρες περίπου. Για τον λόγο αυτό συμβάλλει σημαντικά στην αντιμετώπιση του επεισοδιακού πόνου, αλλά πάντα θα πρέπει να συνδυάζεται με μακράς δράσης αναλγητικά σχήματα. Διατίθεται σε 200, 400, 600 800, 1.200, 1.600 μg φεντανύλης ανά δόση.

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΡΙΝΙΚΟΥ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ

Η μέθοδος αυτή χορήγησης οπιοειδών στους ογκολογικούς ασθενείς, προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα όπως ευκολία στην χρήση και ταχεία έναρξη δράσης. Αποφεύγεται η διέλευση του φαρμάκου από τον πεπτικό σωλήνα και το φαινόμενο της πρώτης διόδου από το ήπαρ. Επίσης είναι κατάλληλη για χο-

ρήγηση σε ασθενείς με ναυτία και έμετο. Αντιθέτως η μεταβλητότητα στον ρυθμό απορρόφησης του φαρμάκου,

η οποία μάλιστα είναι εντονότερη σε σχέση με την ενδομυϊκή ή υποδόρια οδό χορήγησης, αποτελεί μειονέκτημα της μεθόδου.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ρινικής χορήγησης οπιοειδών, θα μπορούσαν να διαχωριστούν σε δράσεις της δραστηρικής ουσίας και σε όσες οφείλονται στην οδό χορήγησης. Αναφορικά με τις ανεπιθύμητες δράσεις των οπιοειδών, σπανίως εμφανίζονται σημαντικού βαθμού όπως αναπνευστική καταστολή και υπόταση. Διαταραχή της γεύσης περιγράφεται συχνά, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την συμμόρφωση του ασθενούς.

Μικρής διάρκειας χρήση οπιοειδών (λιγότερο από 3 ημέρες) δεν προκαλεί σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών ερεθισμό του βλεννογόνου. Αντίθετα μακράς διάρκειας χρήση σχετίζεται με την εμφάνιση τοπικών ανεπιθύμητων ενεργειών (ερεθισμό του βλεννογόνου, ρινίτιδα, αιμορραγία, φαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος) σε ποσοστά κυμαινόμενα από 9-13%.

Συμπερασματικά η χορήγηση οπιοειδών μέσω του ρινικού βλεννογόνου εμφανίζει ταχεία έναρξη δράσης(12-22 λεπτά) και ευκολία χρήσης από τον νεοπλασματικό ασθενή για την αντιμετώπιση του επεισοδιακού άλγους. Κρίνεται όμως απαραίτητος ο σχεδιασμός βελτιωμένων φαρμακοτεχνικών μορφών/συσκευών, καθώς και βασική φαρμακολογική έρευνα στην λειτουργία του ρινικού βλεννογόνου, ώστε να αποτελέσει μια ακόμη σημαντική λύση στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου.

ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΟΠΙΟΕΙ-

ΔΩΝ

A. ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΟΔΟΣ

Η χορήγηση οπιοειδών ενδοφλεβίως εφαρμόζεται σε ασθενείς με αδυναμία ελέγχου του άλγους με την εφαρμογή λιγότερο επεμβατικών οδών. Χαρακτηρίζεται από την ταχεία επίτευξη αναλγητικού αποτελέσματος, με μικρή όμως διάρκεια δράσης. Αποτελεί μέθοδο χορήγησης εκλογής σε ασθενείς με επίμονη ναυτία/έμετο, έντονη δυσφαγία/αδυναμία κατάποσης, επιπλοκές από το ΚΝΣ (σύγχυση, ντελρίο) καθώς και σε όσους απαιτούν υψηλή δόση/συχνή χορήγηση οπιοειδών από άλλες οδούς για επίτευξη ικανοποιητικού αναλγητικού αποτελέσματος. Το κύριο μειονέκτημα της οδού αποτελεί η ανάγκη τοποθέτησης περιφερειακού ή κεντρικού τύπου καθετήρα, με στόχο την εξασφάλιση συνεχούς αναλγητικού αποτελέσματος. Η παρουσία ενδοφλεβίου καθετήρα στον ανοσοκατεσταλμένο νεοπλασματικό ασθενή, αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξεων. Επίσης απαιτεί την απασχόληση του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού(ιατροί, κλινικοί, φαρμακοποιοί, νοσηλεύτες), γεγονός το οποίο αυξάνει σημαντικά το κόστος θεραπείας.

B. ΕΝΔΟΜΥΪΚΗ ΟΔΟΣ

Η ενδομυϊκή χορήγηση οπιοειδών θα πρέπει να μην εφαρμόζεται, λόγω του τοπικού άλγους στην περιοχή της έγχυσης, της κακής απορρόφησης και του παρατεταμένου χρόνου εμφάνισης της μεγίστης συγκέντρωσης του φαρμάκου στην συστηματική κυκλοφορία.

Γ. ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΟΔΟΣ

Αποτελεί την οδό εκλογής για τους ασθενείς που αδυνατούν να λάβουν από το στόμα μορφίνη. Απαιτεί βελόνα έγ-

χυσης μικρής διαμέτρου, ο κίνδυνος τραυματισμού νεύρων/αγγείων είναι περιορισμένος. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται 15-30 λεπτά από την χορήγηση. Πλην της μορφίνης, η διαμορφίνη και η υδρομορφώνη συχνά προτιμώνται για υποδόρια έγχυση, λόγω μεγαλύτερης διαλυτότητας και μειωμένου απαιτούμενου όγκου ενέσιμου διαλύματος.

Η υποδόρια χορήγηση οπιοειδών συνδυάζεται με αντλίες συνεχούς έγχυσης ή αντλίες ελεγχόμενης από τον ασθενή αναλγησίας (PCA) ή περιλαμβάνει συνεχή έγχυση φαρμάκου με δυνατότητα bolus κατ' επίκληση χορήγησης. Επιτυγχάνεται σταθερά υψηλή συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα και με την εφαρμογή της μεθόδου PCA αντιμετωπίζεται επιτυχώς το οξύ άλγος. Συγκριτικά με την εφαρμογή των αντίστοιχων μεθόδων ενδοφλεβίως, η υποδόρια έγχυση πλεονεκτεί λόγω της ευκολίας αλλαγής θέσεων του καθετήρα και της απουσίας ανάγκης αγγειακής προσπέλα-

σης με όλους τους κινδύνους που αυτή εγκυμονεί.

ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Α. ΦΕΝΤΑΝΥΛΗ

Η φεντανύλη λόγω του χαμηλού της μοριακού βάρους και του λιπόφιλου χαρακτήρα της, αποτελεί την ιδανική λύση για χορήγηση μέσω διαδερμικού θεραπευτικού συστήματος αναλγησίας.

Τα αυτοκόλλητα φεντανύλης διατίθενται σε μορφές των 25, 50, 75 και 100μg. Η απορρόφηση της ουσίας δεν επηρεάζεται από την ανατομική θέση τοποθέτησης του patch (θώρακα, κοιλιακή χώρα, βραχίονα). Άνοδος της θερμοκρασίας του σώματος στους 40° C αυξάνει την απορρόφηση κατά 30%. Επίσης η εφίδρωση επηρεάζει την αποδέσμευση του φαρμάκου από το σύστημα στο δέρμα. Η συγκέντρωση της φεντανύλης στο πλάσμα αυξάνεται προοδευτικά το πρώτο 24ωρο και στη συνέχεια μειώνεται αργά μέχρι την συμπλήρωση 72 ωρών (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ρυθμός απορρόφησης και επίπεδα στο πλάσμα ανάλογα με την χρησιμοποιούμενη δοσολογία της φεντανύλης

| Δοσολογία | | Επιφάνεια μεμβράνης (cm ²) | C _{max} (μg/h) | T _{max} (h) |
|-----------|----------|--|-------------------------|----------------------|
| (μg/h) | (mg/24h) | | | |
| 25 | 0,6 | 10 | 0,6 | 38,1 |
| 50 | 1,2 | 20 | 1,4 | 34,8 |
| 75 | 1,8 | 30 | 1,7 | 33,5 |
| 100 | 2,4 | 40 | 2,5 | 36,8 |

Η χορήγηση φεντανύλης διαδερμικά εφαρμόζεται σε ασθενείς με χρόνιο άλγος νεοπλασματικής ή μη αιτιολογίας. Η εκτίμηση της επάρκειας της χορηγούμενης δοσολογίας, θα πρέπει να γίνεται με την ολοκλήρωση των 72 ωρών από την πρώτη εφαρμογή. Εάν ο ασθενής χρειάζεται άνω των δύο δόσεων αναλγητικού παράγοντα ταχείας δράσης ανά 24ωρο, τότε θα πρέπει να δοθεί μεγαλύ-

τερη δόση φεντανύλης. Είναι σημαντικό να υπολογιστεί ότι χρειάζονται 12-18 ώρες μέχρι να καταγραφεί κλινική ανταπόκριση μετά από την τοποθέτηση αυτοκόλλητου.

Σε γηριατρικούς/καχεκτικούς ασθενείς, η δόση έναρξης δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 25μg/h, εκτός αν ήδη λαμβάνουν μορφίνη per os 25mg/24h ή ισοδύναμη δόση άλλου οπιοειδούς. Η αρχι-

κή δόση διαδερμικά χορηγούμενης φεντανύλης συνήθως καθορίζεται με βάση την προηγούμενη αναλγητική αγωγή του ασθενούς. Για τον λόγο αυτό έχουν συσταθεί πίνακες μετάταξης από αναλγητική αγωγή με από του στόματος μορφίνη ή ισοδύναμα οπιοειδή, σε φεντανύλη διαδερμικά χορηγούμενη (πίνακας 2). Σε κάθε περίπτωση η δόση της φεντανύλης θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα το επίπεδο πόνου του ασθενούς.

Πίνακας 2. Συστάσεις για την μετάταξη από po χορηγούμενα οπιοειδή σε διαδερμική χορήγηση φεντανύλης.

| po μορφίνη (mg/24h) TTS Φεντανύλη (μg/h) | |
|--|-----|
| Συστάσεις ΗΠΑ | |
| 45-134 | 25 |
| 135-224 | 50 |
| 225-314 | 75 |
| 315-404 | 100 |
| 405-494 | 125 |
| 495-584 | 150 |
| 585-674 | 175 |
| 675-764 | 200 |
| 765-854 | 225 |
| 855-944 | 250 |
| 945-1.034 | 275 |
| 1.035-1.124 | 300 |
| Συστάσεις Γερμανίας | |
| 0-90 | 25 |
| 91-150 | 50 |
| 151-210 | 75 |
| 211-270 | 100 |
| Για κάθε 60 mg | 25 |

Η σωστή εφαρμογή του αυτοκόλλητου φεντανύλης στο δέρμα, είναι απαραίτητη για το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Θα πρέπει να επιλέγεται περιοχή του δέρματος χωρίς τρίχες ή λύση συνέχειας να αποφεύγονται περιοχές όπου εφαρμόζεται μεγάλη τριβή. Η επιφάνεια του δέρματος προετοιμάζεται με

απλό καθαρισμό με νερό (σαπούνια, αλκοολικά διαλύματα ή λοσιόν μπορεί να προκαλέσουν ερεθισμό). Συνεχής τοποθέτηση του αυτοκόλλητου στην ίδια περιοχή, μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα ή τις ανεπιθύμητες δράσεις του φαρμάκου, για το λόγο αυτό εφαρμόζεται σε διαφορετική θέση ανά 72ώρο. Οι ασθενείς επιτρέπεται να πλένονται μετά την εφαρμογή του αυτοκόλλητου, αποφεύγοντας να εκτεθούν σε υψηλές θερμοκρασίες.

B. ΒΟΥΠΡΕΝΟΡΦΙΝΗ

Η βουπρενορφίνη είναι ένα συνθετικό οπιοειδές αναλγητικό, το οποίο χορηγείται για την αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου. Το χαμηλό μοριακό βάρος και η λιποφιλικότητα της, την καθιστούν ιδανική ουσία για διαδερμική χορήγηση. Η βουπρενορφίνη αποτελεί τμήμα πολυμερούς δομής(matrix) και τοποθετείται με την μορφή αυτοκόλλητου με διάρκεια δράσης 3 ημερών. Διατίθεται σε μορφές των 35, 52.5 και 70 μg/h και μετά την εφαρμογή της επιτυγχάνεται αναλγητικό αποτέλεσμα κλινικά σημαντικό σε 25-27 ώρες. Για τον λόγο αυτό κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση αναλγητικού ταχείας δράσης, ιδιαίτερα κατά την φάση τιτλοποίησης της δόσης, για την αντιμετώπιση του επεισοδιακού άλγους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της διαδερμικής εφαρμογής βουπρενορφίνης, όπως προκύπτουν από τις μέχρι σήμερα κλινικές μελέτες, περιλαμβάνουν τοπικό ερεθισμό του δέρματος(26.6%), ναυτία(16.7%), έμετο (9.3%), δυσκοιλιότητα(5.3%). Λόγω της δράσης της βουπρενορφίνης ως οπιοειδές με μικτή αγωνιστική/ανταγωνιστική δράση, εμφανίζει περιορισμό μέγιστης δοσολογίας. Έτσι ασθενείς που ήδη λαμβάνουν υψηλές δόσεις οπιοειδών(π. χ. 300mg

μορφίνης per os), κρίνονται ακατάλληλοι για μετάταξη σε διαδερμική χορήγηση της.

Συνολικά με βάση την υπάρχουσα κλινική εμπειρία, η διαδερμική χορήγηση βουπρενορφίνης αποτελεί μια αξιόπιστη εναλλακτική λύση για την αντιμετώπιση του χρόνιου καρκινικού πόνου. Χρειάζονται περαιτέρω κλινικές μελέτες με στόχο την αξιολόγηση της μεθόδου καθώς και την πιθανή εφαρμογή της στην αντιμετώπιση πόνου άλλης αιτιολογίας(π. χ. νευροπαθητικού).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της διαδερμικά χορηγούμενης φεντανύλης, εμφανίζονται σημαντικά ηπιότερες από αυτές της μορφίνης που χορηγείται per os σε μορφή ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Συχνότερα εμφανίζεται ναυτία, έμετοι και δυσκοιλιότητα. Στην δερματική επιφάνεια εφαρμογής του αυτοκόλλητου και σε ποσοστό 1-2% εμφανίζονται ερυθρότητα, κνησμός, οίδημα. Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που εμφανίζεται είναι η αναπνευστική καταστολή, με συχνότητα 2% περίπου.

ΔΙΑΚΟΛΠΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Η διακολλική χορήγηση οπιοειδών αποτελεί μια εναλλακτική λύση στην φαρμακευτική αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου. Η εφαρμογή της αφορά κυρίως την χορήγηση μορφίνης με την μορφή δισκίων ταχείας και ελεγχόμενης αποδέσμευσης, αλλά και υποθέτων. Η τιτλοποίηση της δόσης καθορίζεται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση της ασθενούς. Το αναλγητικό αποτέλεσμα κρίνεται ικανοποιητικό, αλλά λόγω της απρόβλεπτης συχνά βιοδιαθεσιμότητας της δραστικής ουσίας, είναι απαραίτητη η στενή κλινική παρακολούθηση και ο συχνός επανακαθορισμός της δόσης. Λόγω των ανωτέρω ιδιοτεροτήτων, η

μέθοδος δεν έχει μέχρι σήμερα χρησιμοποιηθεί ευρέως. Η εφαρμογή ενδοκολπικών συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης στο μέλλον ίσως οδηγήσει σε ευρύτερη εφαρμογή της μεθόδου.

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΟΡΘΟ

Αποτελεί μια εναλλακτική οδό χορήγησης οπιοειδών, όταν η από του στόματος χορήγηση είναι αδύνατη λόγω εμέτου, αδυναμίας κατάποσης, εντερικής απόφραξης ή διαταραχής του επιπέδου συνείδησης του ασθενούς. Βασικό πλεονέκτημα αποτελεί η ανεξαρτησία από την κινητικότητα του πεπτικού σωλήνα και τον ρυθμό κένωσης του στομάχου. Επίσης στους ασθενείς που φέρουν στομία τα οπιοειδή μπορεί να χορηγηθούν δια της στομίας από τον ίδιο τον ασθενή, το νοσηλευτικό προσωπικό ή από το οικογενειακό περιβάλλον. Η χορήγηση από το ορθό οπιοειδών εμφανίζει και σημαντικά μειονεκτήματα, όπως μεγάλη διακύμανση στην απαιτούμενη ανά άτομο δόση φαρμάκου για την επίτευξη αναλγητικού αποτελέσματος. Συνήθως οι φαρμακευτικές ουσίες απορροφούνται από το κάτω και μέσο αιμορροϊδικό πλέγμα και εισέρχονται στην πυλαία κυκλοφορία αποφεύγοντας το φαινόμενο πρώτης διόδου από το ήπαρ. Αντίθετα οι ουσίες οι οποίες απορροφούνται από το άνω αιμορροϊδικό πλέγμα μεταφέρονται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας, υφίστανται δε το φαινόμενο πρώτης διόδου. Η ανατομική κατανομή του αιμορροϊδικού πλέγματος στο ορθό εμφανίζει ποικιλότητα, γεγονός το οποίο καθιστά την εξατομίκευση και την τιτλοποίηση της δόσης του οπιοειδούς απαραίτητη. Επίσης η απορρόφηση επηρεάζεται από την προσφερόμενη επιφάνεια του εντερικού βλεννογόνου, από την παρουσία κοπράνων και υγρών. Οι

παράγοντες αυτοί μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την βιοδιαθεσιμότητα των οπιοειδών.

Η χορήγηση οπιοειδών από το ορθό δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από αιμορροϊδοπάθεια ή τοπική φλεγμονή. Προτιμότερη φαρμακοτεχνική μορφή αποτελούν τα υπόθετα, χωρίς να αποκλείεται η χρήση δισκίων οπιοειδών. Τα χρησιμοποιούμενα οπιοειδή περιλαμβάνουν την μορφίνη, την κωδεΐνη, την μεπεριδίνη, κ. α. Αναφορικά με την τιτλοποίηση της δόσης, χορηγείται η αντίστοιχη με την από του στόματος χορηγούμενη (αναλογία 1:1). Σε κάθε επιδείνωση του άλγους, θα πρέπει να αυξάνεται η δόση του φαρμάκου κατά 25% σε σχέση με την υπάρχουσα, ενώ για την αντιμετώπιση έντονου άλγους η αύξηση μπορεί να είναι της τάξης του 50-100%.

ΕΝΔΟΡΡΑΧΙΑΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Στην πλειοψηφία των ογκολογικών ασθενών, επιτυγχάνεται επαρκής έλεγχος του άλγους με την χορήγηση οπιοειδών μέσω των προαναφερθέντων οδών. Εμφανίζεται όμως αδυναμία έλεγχου του πόνου σε ορισμένους ασθενείς, παρά τις υψηλές δόσεις οπιοειδών που χορηγούνται ή εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. ναυτία, έμετοι) οι οποίες οδηγούν σε διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζονται υποψήφιοι για χορήγηση οπιοειδών ενδορραχιαίως/επισκληριδίως (πίνακας 3). Η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στον άνθρωπο, με την χορήγηση μορφίνης ενδορραχιαίως το 1979. Απαιτεί δε την τοποθέτηση καθετήρα έγχυσης καθώς και εξωτερικής ή εμφυτεύσιμης αντλίας για την χορήγηση των φαρμάκων. Στόχο της θεραπείας αποτελεί η χορήγηση μικρής δόσης ο-

πιοειδούς(με ή χωρίς την προσθήκη τοπικού αναισθητικού), επιτυγχάνοντας ισχυρό αναλγητικό αποτέλεσμα με ταυτόχρονη μείωση των ανεπιθυμητών ενεργειών.

Αντενδείξεις εφαρμογής της μεθόδου αποτελούν η παρουσία διαταραχής της προσωπικότητας του ασθενούς, ιστορικό εξάρτησης από ουσίες, διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού, λοίμωξη στην περιοχή εισόδου του καθετήρα ή σήψη. Η επιλογή χορήγησης των οπιοειδών επισκληριδίως ή ενδορραχιαία, με την χρήση εξωτερικής ή εμφυτεύσιμης αντλίας, εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η διάρκεια της θεραπείας, το είδος και η εντόπιση του πόνου, η επέκταση της νόσου στο ΚΝΣ.

Πίνακας 3. Πλεονεκτήματα επισκληριδίας/ ενδορραχιαίας έγχυσης οπιοειδών

Επισκληριδία έγχυση

1. Μειωμένος κίνδυνος κεφαλαλγίας μετά την έγχυση/χρόνιας απώλειας εγκεφαλονωτιαίου υγρού.
2. Η σκληρά μήνιγγα δρα ως φραγμός σε λοιμώξεις. Σε εμφάνιση λοίμωξης περιορίζει την επέκτασή της.
3. Παρέχει μεγαλύτερη ευελιξία στην επιλογή της θέσης τοποθέτησης του καθετήρα έγχυσης.
4. Αυξημένο επίπεδο ασφαλείας σε περίπτωση χορήγησης υψηλής δόσης οπιοειδούς.

Ενδορραχιαία έγχυση

1. Μειωμένος κίνδυνος απόφραξης του καθετήρα λόγω ίνωσης ή μεταστατικής νόσου.
2. Μείωση του άλγους στο σημείο της έγχυσης.
3. Προσφέρει ισχυρότερη αναλγησία, ταχύτερη και μεγαλύτερης διάρκειας δράση.
4. Μικρότερη δόση/όγκος διαλύματος οπιοειδούς απαιτείται για την επίτευξη αναλγητικού αποτελέσματος (1:10 για την μορφίνη).

Η μορφίνη αποτελεί το φάρμακο εκλογής για την επισκληριδία/ενδορραχι-

αία έγχυση. Συγκρινόμενη με άλλα οπιοειδή, εμφανίζει χαμηλή λιποδιαλυτότητα με αποτέλεσμα αργή έναρξη (1-2 ώρες) και παρατεταμένη αναλγητική δράση. Η απαιτούμενη 24ώρη επισκληριδίως χορηγούμενης μορφίνης είναι περίπου 0,25 – 0,30 της αντίστοιχης ενδοφλέβιας και η ενδορραχιαία περίπου 0,10 της επισκληριδίου. Η κλονιδίνη (α-αδρενεργικός αγωνιστής) έχει χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου, σε συνδυασμό με οπιοειδή, σε επισκληρίδια/ενδορραχιαία έγχυση. Η φαρμακολογική της δράση χαρακτηρίζεται ως συμπληρωματική των οπιοειδών, ενώ σε υψηλές δόσεις προκαλεί ορθοστατική υπόταση, γεγονός το οποίο συχνά περιορίζει την χρήση της. Μελέτες εμφανίζουν τον συνδυασμό κλονιδίνης/μορφίνης δραστικότερο έναντι του νευροπαθητικού άλγους σε σχέση με την μορφίνη μόνη της. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την ενδορραχιαία/επισκληρίδια έγχυση οπιοειδών, περιλαμβάνουν επιπλοκές οφειλόμενες στην χειρουργική τοποθέτηση του καθετήρα (λοίμωξη, απόφραξη/αποσύνδεση του καθετήρα, ύγραμα εγκεφαλονωτιαίου υγρού, κεφαλαλγία μετά τον τραυματισμό της σκληράς μήνιγγας), εμφανιζόμενες σε ποσοστό κυμαινόμενο 10-40%. Επίσης εμφανίζεται ανάπτυξη ανοχής στην δράση των οπιοειδών λόγω απευαισθητοποίησης των υποδοχέων καθώς και υπεραλγησία οφειλόμενη σε μη οπιοειδικούς μηχανισμούς. Το φαινόμενο της ανοχής αντιμετωπίζεται με διακοπή της θεραπείας για σύντομο χρονικό διάστημα, ενώ η υπεραλγησία με μείωση της δόσης της μορφίνης. Τέλος εμφανίζονται αναπνευστική δυσχέρεια και καταστολή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η χρήση επικουρικών αναλγητικών φαρμάκων στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου εφαρμόζεται εμπειρικά ή με δεδομένα μελετών αναφορικά με την αντιμετώπιση του μη καρκινικής αιτιολογίας πόνου. Θα πρέπει στο άμεσο μέλλον να πραγματοποιηθούν κλινικές μελέτες με στόχο την βελτίωση και την επέκταση της χρήσης των φαρμάκων αυτών.

Για τον ογκολογικό ασθενή η από του στόματος χορήγηση οπιοειδών αποτελεί την οδό εκλογής. Εάν για λόγους εντερικής απόφραξης ή ναυτίας/εμέτου είναι αδύνατη, η διορθική χορήγηση θεωρείται ισοδύναμη. Η διαδερμική χορήγηση φεντανύλης αποτελεί μια ακόμη εναλλακτική οδό, ενώ για την αντιμετώπιση επεισοδιακού χαρακτήρα πόνου σημαντική βοήθεια προσφέρει η χορήγηση της μέσω του στοματικού βλεννογόνου. Για τους ασθενείς που οι παραπάνω μέθοδοι κρίνονται ακατάλληλες, η υποδόρια χορήγηση προσφέρει ικανοποιητικό αναλγητικό αποτέλεσμα. Τέλος η επισκληρίδια/ενδορραχιαία χορήγηση οπιοειδών εφαρμόζεται σε αστοχία των υπολοίπων μεθόδων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Portenoy RK, MiranskyJ, Thaler HT et. al. Pain in ambulatory patients with lung or colon cancer:prevalence, characteristics and effect. *Cancer* 1992;70:1616-1624.
2. David Lussier, Angela Huskey, Russel Portenoy. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *The Oncologist*, Vol. 9, No 5, 571-591, Septeber 2004;doi:10. 1634.
3. Coyle N, AdelhartJ, FoleyKM, et. al. Character of terminal illness in the advanced cancer patient:pain and other symptoms during the last four weeks of life. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:83-93.
4. Grond S, Radbrush L, Meuser T, et. al. Assessment and treatment of neuropathic can-

- cer pain following WHO guidelines. *Pain* 1999;79:1520.
5. Vielhaber A, Portenoy RK. Advances in cancer pain management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:527-541.
 6. Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, et. al. *Oxford Textbook of Palliative Medicine, Third Edition*. Oxford, England:Oxford University Press, 2003:349-377
 7. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et. al. Advances in neuropathic pain:diagnosis, mechanism, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60: 1524-1534.
 8. Cherny NI, Portenoy RK. Cancer pain:principles of assessment and syndromes. In:Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain, Fourth Edition*. London: Churchill Livingstone, 1999:1017-1064.
 9. Gonzales GR, Elliot KJ, Portenoy RK, et. al. The impact of a comprehensive evaluation in the management of cancer pain. *Pain* 1991; 47:141-144.
 10. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 1992;49:205-219.
 11. Watson CP. The treatment of neuropathic pain:antidepressants and opioids. *Clin J Pain* 2000;16(suppl 2):S49-S55.
 12. Collins SL, Moore RE, McQuay HJ, et. al. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000;20: 449-548.
 13. Ventafridda V, Bonezzi C, Caraceni A, et. al. Antidepressants for cancer pain and other painful syndromes with deafferentation component: comparison of amitriptyline and trazodone. *Ital J Neurol Sci* 1987;8: 579-587.
 14. Walsh TD. Controlled study of imipramine and morphine in chronic pain due to advanced cancer. *Proc. Am Soc Clin Oncol* 1986; 5:23
 15. Brevik H, Rennemo F. Clinical evaluation of combined with methadone and psychotropic drugs in cancer patients. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1982;74:135-140.
 16. Magni G, Arsie d, De Leo D. Antidepressants in the treatment of cancer pain:a survey in Italy. *Pain* 1987;29:347-353.
 17. Preskom SH, Irwin HA. Toxicity of tr Proc. *AmSocClinOncol* 1986;5:237.
 18. mechanism, intervention:a review. *J Clin Psychiatry* 1982;43:151-156.
 19. Glassman AH, Bigger JT. Cardiovascular effects of therapeutic dose of tricyclic antidepressants. A review. *Arch Gen Psychiatr* 1981;38:815-820.
 20. Sindrup SH, Gram LF, Broesen K et. al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990; 42:135-144.
 21. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, et al. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:547-552.
 22. Massand PS, Gupta S. Selective serotonin reuptake inhibitors:an update. *Harvard Rev Psychiatry* 1999;7:69-84.
 23. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et. al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy:a randomized, controlled trial. *Neurology*2003;60: 1284-1289.
 24. Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002;6:17-24.
 25. Semenchuk MR, Davis B. Efficacy of sustained-release bupropion in neuropathic pain:an open-label study. *Clin J Pain* 2000;16:6-11.
 26. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomised trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001; 57:1583-1588.
 27. Settle EC. Bupropion SR side effect profile. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (suppl 4):S32-S36.
 28. Greenberg HS, Kim JH, et al. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor:results with a new treatment protocol.

- Ann Neurol 1980; 8:361-366.
29. Vecht CJ, Haaxma-Aeiche H, et al. Initial bolus of conventional versus high dose dexamethazone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989; 39:1255-1257.
 30. Ettiger AB, Portenoy RK. The use of corticosteroids in the treatment of symptoms associated with cancer. *J Pain Symptom Manage* 1988;3:99-103.
 31. Watanabe S, Bruera E. Corticosteroids as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:442-445.
 32. Farr WC. The use of corticosteroids for symptoms management in terminally ill patient. *Am J Hosp Care* 1990;7:41-46.
 33. Mercadate S, Fulfaro F, et al. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer* 2001;9:386-389.
 34. Messer J, Reitman D, et al. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1983;309:21-24.
 35. Piper JM, Ray WA, et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease:role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114:735-740.
 36. Byas-Smith MG, Max MB, et al. Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two stage enriched enrolment design. *Pain* 1995; 60:267-274.
 37. Zeigler D, Lynch SA, et al. Transdermal clonidine treatment versus placebo in painful diabetic neuropathy. *Pain* 1992; 48:403-408.
 38. Rauck RL, Eisenach JC, et al. Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 1993;79: 1163-1169.
 39. Eisenach JC, Du Pen S, et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 1995;61:391-399.
 40. Nadler SF, Malanga GA, et al. Open label trial evaluating tizanidine for myofascial pain syndrome. Presented at the 10th Word Congress on Pain, 2002.
 41. Vallejo R, Santiago-Palma J, et al. Tizanidine for the treatment of chronic myofascial pain. Presented at the 10th Word Congress on Pain, 2002.
 42. Saper JR, Lake AE, et al. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine:a double blind, placebo controlled, multicenter outcome study. *Headache* 2002;42: 470-482.
 43. Khojainova N, Santiago-Palma J, et al. Olanzapine in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:346-350.
 44. Patt RB, Proper G, et al. The neuroleptics as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:446-453.
 45. Portenoy RK, ForbesK, et al. Difficult pain problems: an integrated approach. In: Doyle D, Hanks G, Cuerny N, et al. , eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine, Third Edition*, Oxford, England:Oxford University Press, 2003:438-458.
 46. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. *IASP Task Force on Cancer Pain. Pain* 1999;82:263-274.
 47. Manfredi PL, Gonzales GR, Sandy R, et al. Neuropathic pain in patients with cancer. *J Palliat Care* 2003;19:115-118.
 48. Gimbel JS, Richards P, et al. Controlled release oxycodone for pain in diabetic neuropathy:a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-934.
 49. Huse E, Larbig W, et al. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001;90:47-55.
 50. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia:a randomized, placebo controlled trial. *Neurology* 2002; 59: 1015-1021.
 51. Rowbotham MC, Twilling L, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348:1223-1232.
 52. Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain:a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-1841.
 53. Backonja MM. Anticonvulsants (antineu-

- ropathics) for neuropathic pain syndromes
Clin J Pain 2000;16(suppl 2):S67-S72
54. Tremonds-Lukats IW, Megeff C, et al. Anticonvulsants for neuropathic pain
 55. syndromes:mechanisms of action and place in therapy. Drugs 2000;60:1029-1052.
 56. Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic. Neurology 2002; 59 (suppl):S14-S17.
 57. Morello CM, Leckband SG, et al. Randomized double blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. Arch Intern Med 1999;159:1931-1937.
 58. Backonja MM, Beydoun A, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patient with diabetes mellitus:a randomized controlled trial. JAMA 1998;280:1831-1836.
 59. Rowbotham M, Harden N, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia:a randomized controlled trial. JAMA 1998;280:1837-1842.
 60. Dallochio C, Buffa C, et al. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy:an open label pilot study. J Pain Symptom Manage 2000;20:280-285.
 61. Rice AS, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia. Pain 2001;94:215-224.
 62. Backonja MM, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain:evidence from randomized, placebo controlled clinical trials. Clin Ther 2003;25:81-104.
 63. Onescuk D, Al-Shahri MZ. The pattern of gabapentin use in a tertiary palliative care unit. J Palliat Care 2003;19:185-187.
 64. Caraceni A, Zecca E, et al. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. J Pain Symptom Manage 1999;17:441-445.
 65. Zakrzewska JM, Chaudry Z, et al. Lamotrigine in refractory trigeminal neuralgia: results from a double blind placebo controlled crossover trial. Pain 1997;73:223-230.
 66. Simpson DM, Olney R, et al. A placebo controlled trial of lamotrigine for painful HIV associated neuropathy. Neurology 2000;54:2115-2119.
 67. Vestergaard K, Andersen G, et al. Lamotrigine for central poststroke pain. Neurology 2001;56:184-190.
 68. Simpson DM, McArthur JC, et al. Lamotrigine for HIV associated painful sensory neuropathies. Neurology 2003;60:1508-1514.
 69. Carrazana E, Mikoshiba I. Rational and evidence for the use of oxcarbazepine in neuropathic pain. J Pain Symptom Manage 2003;25(suppl 5):S31-S35.
 70. Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. Neurology 2003;60:1508-1514.
 71. Price MJ. Levetiracetam in the treatment of neuropathic pain: three case study. Clin J Pain 2004;20:33-36.
 72. Wards S, Jenson M, et al. Gabapentin and levetiracetam in combination for the treatment of neuropathic pain. J Pain 2002; 3(2 suppl 1):38.
 73. Yajnik S, Singh GP, et al. Phenytoin as a coanalgesic in cancer pain. J Pain Symptom Manage 1992;7:209-213.
 74. Attal N, Gaude V, et al. Intravenous lidocaine in central pain:a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. Neurology 2000;54:564-574.
 75. Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, et al. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. Neurology 1991;41:1024-1028.
 76. Breura E, Ripamonti C, et al. A randomized double-blind crossover trial of intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic cancer pain. J Pain Symptom Manage 1992;7:138-140.
 77. Elleman K, Sjogren P, et al. Trial of intravenous lidocaine on painful neuropathy in cancer patient. Clin J Pain 1989;5:291-294.
 78. Brose WG, Cousins MJ. Subcutaneous lidocaine for treatment of neuropathic cancer pain. Pain 1991;45:145-148.
 79. Campbell RW. Mexiletine. New Engl J Med 1987;316:29-34.
 80. Parsons CG. NDMA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2001;429:71-78.

81. Tarumi Y, Watanabe S, et al. High-dose ketamine in the management of cancer related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:405-407.
82. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double dose study. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:246-252.
83. Jakson K, Ashby M, et al. "Brust" ketamine for refractory cancer pain: a open-label audit of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:834-842.
84. Kannan TR, Saxena A, et al. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:60-65.
85. Lauretti GR, Lima IC, et al. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology* 1999;90:1528-1533.
86. Benitez-Rosario MA, Feria M, et al. A retrospective comparison of the dose ratio between subcutaneous and oral ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:400-402.
87. Fitzgibbon EJ, Hall P, et al. Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes: a strategy for conversion from parenteral to oral ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:165-170.
88. Weinbroum AA, Bender B, et al. Preoperative and postoperative dextromethorphan provides sustained reduction in postoperative pain and patient-controlled epidural analgesia requirement: a randomized, placebo-controlled, double-blind study in lower-body bone malignancy-operated patients. *Cancer* 2003;97:2334-2340.
89. Eisenberg E, Pud D. Can patients with chronic neuropathic pain be cured by acute administration of the NDMA receptor antagonist amantadine? *Pain* 1998;74:337-339.
90. Amin P, Sturrock ND. A pilot study of the beneficial effects of amantadine in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 2003;20:114-118.
91. Pud D, Eisenberg E, et al. The NDMA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients. *Pain* 1998;75:349-354.
92. Maier C, Dertwinkel R, et al. Efficacy of the NDMA receptor antagonist amantadine in patients with chronic phantom limb pain—results of a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Pain* 2003;103:277-283.
93. Wiech K, Kiefer RT, et al. A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist memantadine in patients with chronic phantom limb pain. *Anesth Analg* 2004;98:408-413.
94. Davis AM, Inturrisi CE. d-methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartase induce hyperalgesia. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289:1048-1053.
95. Fromm GH. Baclofen as an adjuvant analgesic. *J Pain Symptom Manage* 1994;9: 500-509.
96. Noyes R, Brunk SF, et al. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18:84-89.
97. Campbell FA, Tramer MR, et al. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001;323: 13-16.
98. Dellemijn PL, Fields HL. Do benzodiazepines have a role in chronic pain management? *Pain* 1994;57:137-152.
99. Reddy S, Patt RB, et al. The benzodiazepines as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:510-517.
100. Dalal S, Melzack R. Potentiation of opioid analgesia by psychostimulant drugs: a review. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:245-253.
101. Rozans M, Dreisbach A, et al. Palliative uses of methylphenidate in patients with cancer: a review. *J Clin Oncol* 2002;20:335-339.
102. Webster L, Kratochvil CJ. Modafinil treatment of opioid-induced sedation. *Pain*

- Med 2003;4:135-140.
103. Wernicke JF, Kratochvil CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 12):50-55.
 104. Galer BS, Rowbotham MC, et al. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrolment study. *Pain* 1999;80:533-538.
 105. Gammaitoni AR, Davis MW. Pharmacokinetics and tolerability of lidocaine patch 5% with extended dosing. *Ann Pharmacother* 2002;36:236-240.
 106. Ellison N, Loprinzi CL, et al. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *J Clin Oncol* 1997;15:2974-2980.
 107. Szanto J, Andy N, et al. Pain killing with calcitonin nasal spray in patients with malignant tumors. *Oncology* 1992;49:180-182.
 108. Hindley AC, Hill EB, et al. A double-blind controlled trial of salmon calcitonin in pain due to malignancy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982;9:71-74.
 109. Roth A, Kolaric K. Analgesic activity of calcitonin in patient with painful osteolytic metastases of breast cancer: results of a controlled randomized study. *Oncology* 1986;43:283-287.
 110. Fulfaro F, Casuccio A, et al. The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. *Pain* 1998;78:157-169.
 111. Lipton A, Glover D, et al. Pamidronate in the treatment of bone metastases: results of 2 dose ranging trials in patients with breast or prostate cancer. *Ann Oncol* 1994; 5 (suppl 7):S31-s35.
 112. van Holten-Verzantvoort AT, Kroon HM, et al. Palliative pamidronate treatment in patient with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:498
 113. Glover D, Lipton A, et al. Intravenous pamidronate disodium treatment of bone metastases in patients with breast cancer. A dose seeking study. *Cancer* 1994;74: 2949-2955.
 114. Rosen LS, Gordon D, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patient with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7: 377-387.
 115. Hortobagyi GN, Theriault RL, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 1996;335:1785-1791.
 116. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;334:488- 493.
 117. Berenson JR, Rosen LS, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191-1200.
 118. Lipton A, Small E, et al. The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 2002; 20(suppl 2):45-54.
 119. Saad F, Gleason DM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-1468.
 120. Rossen LS. Efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of bone metastases associated with lung cancer and other solid tumors. *Semin Oncol* 2002; 29(suppl 21):38-32.
 121. Skerjanec A, Berenson J, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with varying degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 2003;43:154-162.
 122. Lewington VJ, McEwan, et al. A prospective, randomised double-blind cross-over study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer* 1991; 27:954-958.
 123. Qyilty PM, Kirk D, et al. A comparison of

- the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994;31:33-40.
124. Anderson PM, Wiseman GA, et al. High-dose samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases. *J Clin Oncol* 2002;20:189-196.
 125. Serafini AN, Houston SJ, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16:1574-1581.
 126. Silberstein EB, Eugene L, et al. Painful osteoblastic metastases: the role of nuclear medicine. *Oncology (Huntingt)* 2001;15:157-163.
 127. Twycross RG, Fairfield S. Pain in far-advanced cancer. *Pain* 1982;14:303-310.
 128. Batterman RC. Methodology of analgesic evaluation: experience with orphenadrine citrate compound. *Curr Ther Res Clin Exp* 1965;7:639-647.
 129. Birkeland IW, Clawson DK. Drug combinations with orphenadrine for pain relief associated with muscle spasm. *Clin Pharmacol Ther* 1968;9:639-646.
 130. Bercel NA. Cyclobenzaprine in the treatment of skeletal muscle spasm in osteoarthritis of the cervical and lumbar spine. *Curr Ther Clin Exp* 1997;22:462-468.
 131. Borenstein DG, Korn S. Efficacy of a low-dose regimen of cyclobenzaprine hydrochloride in acute skeletal muscle spasm. *Clin Ther* 2003;25:1056-1073.
 132. Vaeroy H, Abrahamsen A, et al. Treatment of fibromyalgia: a parallel double blind trial with carisoprodol, paracetamol and caffeine versus placebo. *Clin Rheumatol* 1989;8:245-250.
 133. Diamond S. Double-blind study of metaxalone; use as skeletal-muscle relaxant. *JAMA* 1966;195:479-480.
 134. Tisalde SA, Ervin DK. A controlled study of methcarbamol in acute painful musculoskeletal conditions. *Curr Ther Res Clin Exp* 1975;17:525-530.
 135. Turturro MA, Frater CR, et al. Cyclobenzaprine with ibuprofen versus ibuprofen alone in acute myofascial strain: a randomized, double-blind clinical trial. *Ann Emerg Emerg Med* 2003;41:818-826.
 136. Raig PP. Botulinum toxin therapy in pain management. *Anesthesiol Clin North America* 2003;21:715-731.
 137. Van Deale DJ, et al. Head and neck muscle spasm after radiotherapy: management with botulinum toxin A injection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:956-959.
 138. Mercadante S, Ripamonti C, et al. Comparison of octeotride and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. *Support Care Cancer* 2000;8:188-191.
 139. Mystakidou K, Tsilika E, Kalaidopoulou O, et al. Comparison of octeotride administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anticancer Res* 2002;22:1187-1192.
 140. Nguyen DK, Spencer SS. Recent advances in the treatment of epilepsy. *Arch Neurol* 2003;60:929-935.
 141. Bernard SA. The interaction of medications used in palliative care. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:641-655.
 142. Norton JW. Gabapentin withdrawal syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:245-246