



## ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

### ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Έφη Σταυροπούλου

Αναισθησιολόγος, Επιμελήτρια Α΄ Γ.Ν.Α. «Η Ελπίς»

Ο καρκίνος ήταν ανέκαθεν ένα πρόβλημα πανανθρώπινο, αφού αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου. Ευτυχώς με την πάροδο των χρόνων η επιστημονική πρόοδος χάρισε στην ανθρωπότητα το δώρο της συχνά επαρκούς αντιμετώπισής του με διάφορες θεραπευτικές μεθόδους, κυρίως μέσω της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας. Δυστυχώς όμως και οι δύο αυτές μέθοδοι δεν φεΐδονται παρενεργειών που εμφανίζονται συχνά άμεσα ή αργότερα. Οι πιο συνήθεις άμεσες παρενέργειες είναι η ναυτία, ο έμετος, οι αιματολογικές και δερματολογικές διαταραχές, το αίσθημα κόπωσης και ο πόνος-νευρολογικές διαταραχές, που συσχετίζεται με μεταβολές της διάθεσης όπως ανησυχία ή κατάθλιψη, με υπνηλία ή αϋπνία και διαταραχές της όρεξης και αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα άμεση παρενέργεια μετά τις αιματολογικές διαταραχές αλλά και τη συχνότερη αργότερη παρενέργεια. Όλα αυτά τα συμπτώματα μπορούμε να πούμε ότι αποτελούν το σύνδρομο μετά χημειοθεραπεία –ακτινοθεραπεία. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα επώδυνα σύνδρομα μετά χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία στα οποία θα αναφερθούμε παρακάτω.

#### ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕΤΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο πόνος<sup>1</sup> μετά από χημειοθεραπεία εμφανίζεται συχνά άμεσα με τη μορφή αρθραλγιών, είτε λόγω βλενογονίτιδας είτε σαν αισθητική νευροπάθεια-νευροπαθητικός πόνος(ΝΠ). Ο νευροπαθητικός πόνος είναι ο πιο συχνός. Η συνολική συχνότητα<sup>2,3</sup> εμφάνισης του λόγω χημειοθεραπείας κυμαίνεται από 30 έως 70% και τείνει να αυξάνεται λόγω της αυξημένης επιβίωσης των, εξαιτίας της χρήσης όλο και περισσότερων νέων θεραπευτικών αλλά και νευροτοξικών σχημάτων. Συχνά η χρήση νευροτοξικών χημειοθεραπευτικών περιορίζεται από αυτή την παρενέργεια με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η αποτελεσματικότητά τους.

Η σοβαρότητα του ΝΠ εξαρτάται από τον φαρμακευτικό παράγοντα, τη συνολική δόση του και τη διάρκεια έκθεσης σε αυτόν. Οι εκδηλώσεις του είναι πιο έντονες σε ασθενείς που παρουσιάζουν ιστορικό προϋπαρχούσης νευρολογικής διαταραχής όπως διαβητική νευροπάθεια ή αλκοολισμός. Τα συμπτώματα του ΝΠ είναι παρόμοια σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως του ευθυνόμενου χημειοθεραπευτικού εμφανίζουν συχνά προοδευτική έναρξη, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν ταχεία επιδεινούμενη πορεία. Πολλές φορές ο ΝΠ λόγω χημειοθεραπείας υποεκτιμάται και μερδεύεται από τον ασθενή με τον πόνο από αυτή καθαυτή την πάθηση.

Τα χημειοθεραπευτικά που προκαλούν ΝΠ είναι κυρίως η βινκριστίνη, τα παράγωγα της πλατίνης, οι ταξάνες, η θαλιδομίδη και η μπορτεζομίδη.

Η βινκριστίνη<sup>4,5</sup> είναι ένα φυτικής προέλευσης πρώτης γραμμής φάρμακο πολύ αποτελεσματικό στις κακοήθειες του λεμφικού ιστού. Συχνά η χρήση της προκαλεί περιφερική νευροπάθεια με μυϊκές κράμπες, αιμωδία και πόνο στις άκρες χείρες και άκρους πόδες και χαρακτηριστικά μούδιασμα – φαγούρα στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών. Στο 30% των ασθενών η νευροπάθεια είναι σοβαρή με αποτέλεσμα να περιορίζει τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Ξεκινά 2 έως 3 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, μπορεί να διαρκέσει από 1 μήνα έως 2 έτη ενώ είναι πιθανό να μην είναι αντιστρεπτή<sup>6</sup>.



## ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η σισπλατίνη δίνει εξαιρετικά αποτελέσματα στη θεραπεία του καρκίνου των όρχεων, είναι όμως κι αυτή νευροτοξική. Η νευροπάθεια εμφανίζεται όταν η δόση της ξεπερνά τα 400-500 mg/m<sup>2</sup>, 3 έως 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Επηρεάζει κυρίως τις μεγάλες αισθητικές ίνες των άκρων προκαλώντας παραισθησίες. Στο 80% των πασχόντων περνά μετά από μερικούς μήνες η έτη<sup>7,8,9</sup>.

Η οξαλιπλατίνη, ένα νεότερο χημειοθεραπευτικό που χρησιμοποιείται στις προχωρημένες μορφές καρκίνου του στομάχου, του παχέως εντέρου, των ωθηκών και του πνεύμονα προκαλεί δύο μορφές νευροπάθειας : μία οξεία μορφή με δυσαισθησίες ( στο 90% των ασθενών) σε μερικές ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας και διαρκεί μερικές ώρες και μία πιο χρόνια μορφή με χαρακτηριστικά παρόμοια με της σισπλατίνης, δηλαδή διαταραχές της ιδιοδεκτικότητας που δεν εξαλείφονται κατά τα μεσοδιαστήματα της θεραπείας προκαλώντας δυσάρεστα συμπτώματα που δυσκολεύουν τις καθημερινές συνήθειες (το γράψιμο, το ράψιμο, την έλξη αντικειμένων κ.λ.π.).

Οι ταξάνες που επιμηκύνουν την επιβίωση σε ασθενείς με κακοήθεια του πνεύμονα, των ωθηκών και του μαστού προκαλούν κι αυτές νευροπαθητικό πόνο και επηρεάζουν κυρίως αισθητικούς νευρώνες που έχουν σχέση με την εν τω βάθει αισθητικότητα και την αίσθηση της δόνησης. Η πακλιταξέλη<sup>10</sup> προκαλεί δοσοεξαρτώμενη απώλεια αισθητικότητας και δυσαισθησία στα άνω και κάτω άκρα που ξεκινά λίγες ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας, υποχωρεί πλήρως στο 20% των ασθενών στους 6 έως 24 μήνες ενώ υπάρχει 25% πιθανότητα μη ίασης της.

Άλλα χημειοθεραπευτικά που προκαλούν νευροπαθητικό πόνο ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της χρήσης είναι η μπορτεζομίδη που όμως στο 70% υποχωρεί μέσα σε 2 έτη και η θαλιδομίδη που όμως υποχωρεί πολύ πιο δύσκολα.

### ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕΤΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ανάλογα με την ανατομική περιοχή που εσωκλείεται στα ακτινοθεραπευτικά πεδία, τη συνολική δόση και την κατακερματισμένη δόση, οι οξείες παρενέργειες της ακτινοθεραπείας, μπορεί να είναι τριχόπτωση κατά την ινιακή χώρα, ήπια δερματική αντίδραση, ερεθισμένος λαιμός, διαταραγμένη αίσθηση της γεύσης, δυσφαγία, συμπτώματα παλινδρόμησης, μη παραγωγικός βήχας, ναυτία, έμετοι, διάρροια, αιματολογική τοξικότητα. Οι περισσότερες από τις συγκεκριμένες παρενέργειες είναι παροδικές και μπορούν να αντιμετωπιστούν συμπτωματικά. Η χρήση όμως ακτινοβολίας στη θεραπεία του καρκίνου μπορεί να επιπλακεί με πολλαπλές και απώτερες επώδυνες εκδηλώσεις σε ποσοστό 25-47%<sup>2,13</sup>.

Η ακτινοθεραπεία πεδίου εν είδει «μανδύα» που παραδοσιακά χρησιμοποιείται στο Hodgkin λέμφωμα<sup>14</sup>, που περιλαμβάνει περιοχές του αυχένα της κάτω γνάθου, πάνω και κάτω από την κλείδα, στη μασχαλιαία χώρα στο μεσοθωράκιο, κάτω από την καρδιά και στους πυλαίους λεμφαδένες μπορεί να προκαλέσει όταν χορηγείται σε μεγάλη δοσολογία μπορεί να προκαλέσει το σύνδρομο «του πεσμένου κεφαλιού» που χαρακτηρίζεται από αδυναμία των εκτατικών μυών του αυχένα που οδηγεί τον ασθενή να έχει γερμένο προς το στέρνο το κεφάλι<sup>15</sup>. Είναι μακροπρόθεσμη επιπλοκή (μπορεί να συμβεί συνήθως ακόμη και μετά από 20 έτη), προκαλεί αισθητικές διαταραχές μυοκλονίες και πόνο, μυοκλονίες, κράμπες, η παθοφυσιολογία της δεν είναι ακριβώς γνωστή και πιθανολογείται ότι οφείλεται σε άμεση βλάβη στους μύες της περιοχής με ταυτόχρονη βλάβη στα πρόσθια αυχενικά κέρατα και στις νωτιαίες ρίζες.

Υψηλής δοσολογίας ακτινοθεραπεία στο άνω τριτημόριο του κορμού μπορεί να προκαλέσει επίσης νευροπάθεια του βραχιονίου πλέγματος με έντονο πόνο στον ώμο, χέρι και παλάμη συνοδευόμενη με απώλεια αισθητικότητας και αδυναμία του κατώτερου κινητικού νευρώνα. Είναι παρενέργεια που ξεκινά μέρες ή εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής αλλά σταδιακά βελτιώνεται παρά τη συνέχιση της θεραπείας. Η παθογένεση της δεν είναι γνωστή αλλά πιθανολογείται ότι μία προυπάρχουσα αυτοάνοση νευροπάθεια επιδεινώνεται από την χορηγούμενη ακτινοβολία<sup>16,17</sup>.



## ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

### ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η απώτερη νευροπάθεια του βραχιονίου πλέγματος που οφείλεται σε ακτινοθεραπεία είναι συνήθως ανώδυνη και συνοδεύεται από μωσφαιριναιμία.

Μία από τις πιο συχνές παρενέργειες της μετακτινικής περιόδου είναι το Σύνδρομο του Lhermitte εκδηλώνεται περίπου στο 10-15% των ασθενών μετά την ακτινοθεραπεία και περιλαμβάνει σημαντικό μήκος του νωτιαίου μυελού. Προκαλεί παραισθησίες στα άνω και στα κάτω άκρα, στην κάμψη του λαιμού και μπορεί να οφείλεται σε παροδική απομυελίνωση του νωτιαίου μυελού. Εμφανίζεται 1-2 μήνες μετά τη λήξη της ακτινοθεραπείας και συνήθως υποχωρεί αυτόματα σε 2 έως 6 μήνες.

Γενικά η βλάβη των νεύρων από τη θεραπευτική αγωγή οφείλεται στο ότι τα κύτταρα του νευρικού συστήματος και τα γύρω από αυτά στηρικτικά κύτταρα είναι πιο ευάλωτα από άλλες κατηγορίες κυττάρων σε συγκεκριμένους τομείς: τα κύτταρα των πρωτοταγών αισθητικών και αυτόνομων νευρώνων που βρίσκονται εκτός του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, στα γάγγλια επηρεάζονται ιδιαίτερα από φάρμακα που δρουν διακόπτοντας τους μικροσωληνίσκους της μιτωτικής ατράκτου γιατί διακόπτουν επίσης την αξονική μεταφορά που επίσης γίνεται μέσω μικροσωληνίσκων. Επίσης είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα σε φάρμακα που στοχεύουν στην αυξημένη μιτοχονδριακή δραστηριότητα και την καταστροφή του DNA<sup>11</sup>.

Η διάγνωση του συνδρόμου μετά χημειο-ακτινοθεραπεία στηρίζεται κυρίως στη λήψη του ιστορικού, στα κλινικά και ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα και στη γνώση του μοντέλου του νευροπαθητικού πόνου που προκαλεί κάθε φαρμακευτικός παράγοντας.

Εργαστηριακές εξετάσεις που βοηθούν στην ολοκλήρωση της διάγνωσης είναι η δοκιμασία QST (quantitative sensory test), το ηλεκτρομυογράφημα, η εκτίμηση της ταχύτητας αγωγής του νεύρου, τα προκλητά δυναμικά, τα τεστ λειτουργίας του αυτόνομου και πιο σπάνια η βιοψία του γαστροκνήμιου μυός.

Πάντα πρέπει να έχουμε κατά νου ότι η νευροπαθητική διαταραχή, αν και δεν έχει διερευνηθεί πλήρως είναι πιο έντονη όταν υπάρχει συγχρόνηση φαρμάκων, όταν προϋπάρχει άλλης αιτιολογίας νευροπαθητικός πόνος ή όταν γίνεται ταυτόχρονα ενδοραχιαία θεραπεία ή χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.

Η αντιμετώπιση του περιλαμβάνει τρία στάδια:

**1. Πρόληψη:** έχουν προταθεί διάφοροι παράγοντες που φαίνεται (χωρίς να υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα) ότι μπορούν να συμβάλλουν όπως η ακετυλ-L-καρνιτίνη, η γλουταμίνη, η αμιφοστίνη, η διεθυλδιθειοκαρβαμάτη, η ερυθροποιητίνη και η βιταμίνη E. Το Μαγνήσιο, που είναι γνωστός αναστολέας NMDA υποδοχέων, έχει μελετηθεί<sup>18</sup>, αν και δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί, ότι αν χορηγηθεί προληπτικά μαζί με ασβέστιο ενδοφλέβια πριν τη θεραπεία με οξαλιπλάτινα ελαττώνει τη νευροτοξικότητά της και βελτιώνει την ποιότητα της ζωής όσον αφορά τις κράμπες, τα μουδιάσματα στα χέρια και τα πόδια και τη δυσκαταποσία.

#### **2. Περιορισμός των χορηγούμενων δόσεων.**

**3. Συμπτωματική φαρμακευτική θεραπεία:** παρόμοια με αυτή που εφαρμόζεται για τον έλεγχο άλλων μορφών νευροπαθητικού πόνου και περιλαμβάνει αναλγητικά, αντικαταθλιπτικά (τρικυκλικά, βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη) και αντιεπιληπτικά (κυρίως γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη)(Σχ.1).



## ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

### ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

**4. Υποστηρικτική Θεραπεία:** Είναι απαραίτητη γιατί οι ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχές κινητικές, αισθητικές, του αυτόνομου συστήματος (με ανωμαλίες στο βάδισμα, κατακλίσεις, παραμορφώσεις). Συνίσταται σε φυσικοθεραπεία, κινησιοθεραπεία, εργασιοθεραπεία και καθώς ο φαύλος κύκλος πόνου-κόπωσης-διαταραχών διάθεσης-κατάθλιψης είναι βασικό πρόβλημα σε αυτή την κατηγορία ασθενών σε συμβουλευτική ψυχολογική υποστήριξη και ψυχοθεραπεία.

#### Μελλοντικές κατευθύνσεις

Η φαρμακογονιδιωματική (pharmacogenomics) είναι η επιστήμη που μελετά τη γενετική φύση της ατομικής αντίδρασης των ασθενών σε κάθε φάρμακο. Είναι πιθανό ότι υπάρχουν γενετικοί παράγοντες που εμπλέκονται με τη συχνότητα ανάπτυξης νευροπαθητικού πόνου μετά από ακτινοχημειοθεραπεία. Η εξέλιξη αυτού του πεδίου έρευνας φαίνεται ότι θα προσφέρει σημαντικά οφέλη στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτές τις θεραπείες.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kreefe FA, Abernethy AP, Campbell CL. Psychological approaches to understanding and treating disease related pain. *Ann Rev Psychol*, 2005; 56: 1 - 22.
2. Polomano RC, Farrar T. Pain and neuropathy in cancer survivors. *Am J Nurs*, 2006; 106 (Suppl 3): 39 - 47.
3. Mantyh PW, Clohisy DR, Koltzenburg M, Hunt SP. Molecular mechanisms of cancer pain. *Nature Reviews*, 2002; 2: 201 - 209.
4. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy - induced neuropathy. *J Periph Nerv Syst*, 2008; 13: 27 - 46.
5. Kaley TJ, Deangelis LM. Therapy of chemotherapy - induced peripheral neuropathy. *Br J Haematol*, 2009; 145: 3 - 14. 6.
6. Loprinzi LC, Paice J. Neuropathic pain from chemotherapy in cancer: diagnosis and treatment dilemmas. *Cancer Pain Release (WHO Pain and Palliative Communication Programs)*, 2008; 21: Nos 1 & 2. 7.
7. Hudson AJ. Pain perception and response: Cerebellum and nucleus system mechanisms. *Can J Neurol Sci*, 2000; 27: 2 - 16.
8. Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev*, 2004; 27: 729 - 737.
9. Delaney A, Fleetwood - Wilker SM, Colvin La, Fallon M. Translational Medicine: Cancer pain mechanisms and management. *Br J Anaesth*, 2008; 101: 87 - 94.
10. Paice JA. Mechanisms and management of neuropathic pain in cancer. *J Support Oncol*, 2003; 1: 107 - 120.
11. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy.. *J Peripher Nerv Syst*. 2008 Mar;13(1):27-46.
12. Authier N, Balayssac D, Marchand F, Ling B, Zangarelli A, Descœur J, Coudore F, Bourinet E, Eschalièr A. Animal models of chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathies. *Neurotherapeutics*. 2009 Oct;6(4):620-9.
13. Olsen NK, Pfeiffer P, Mondrup K, Rose C. Radiation - induced brachial plexus neuropathy in breast cancer patients. *Acta Oncol*, 1990 de Wit R
14. , van Dam F, Loonstra S, et al. The Amsterdam Pain Management Index compared to eight frequently used outcome measures to evaluate the adequacy of pain treatment in cancer patients with chronic pain. *Pain*, 2001; 91: 339 - 349.
15. de Wit R, van Dam F, Loonstra S, et al. The Amsterdam Pain Management Index compared to eight frequently used outcome measures to evaluate the adequacy of pain treatment in cancer patients with chronic pain. *Pain*, 2001; 91: 339 - 349.
16. Mantyh PW. Cancer pain and its impact on diagnosis, survival and quality of life. *Nat Rev Neurosci*, 2006; 7: 797 - 809.
17. Olsen NK, Pfeiffer P, Mondrup K, Rose C. Radiation - induced brachial plexus neuropathy in breast cancer patients. *Acta Oncol*, 1990; 29: 885 - 890.
18. Nikceovich DA, Grothey A, Sloan JA, et al. Effect of intravenous calcium and magnesium (IV Ca, Mg) on oxaliplatin - induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: Results of the phase III, placebo - controlled, double - blind NCCTG trial N04C7. *J Clin Oncol*, 2008; 26 (Suppl 15): p4009 [abstract].



## ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

### ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙ

Dr Αμαλία Αναγνωστίδου

Διευθύντρια Αναισθησιολογίας, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»

Η πρώτη συνδιάσκεψη με θέμα την διαχείριση του καρκινικού πόνου και την παρηγορητική αγωγή στα παιδιά διοργανώθηκε το 1993 από την WHO και την IASP με την συμμετοχή ειδικών από τα πεδία της ογκολογίας, αναισθησιολογίας, νευρολογίας, παιδιατρικής, νοσηλευτικής, ψυχιατρικής, ψυχολογίας και της θρησκείας. Σ' αυτή την συνάντηση έγιναν σημαντικές διαπιστώσεις και λήφθηκαν σοβαρές αποφάσεις. Αναγνωρίστηκε καταρχήν ότι ο έλεγχος του πόνου στα παιδιά με καρκίνο ήταν ανεπαρκής εξ αιτίας μιας σειράς φόβων και στρεβλών αντιλήψεων. Διακηρύχθηκε ότι η ανακούφιση από τον πόνο πρέπει να θεωρείται βασικό συστατικό της όλης φροντίδας του καρκίνου και ότι, ακόμη και η αν θεραπεία είναι αδύνατη, τα παιδιά με καρκίνο σε όλο τον κόσμο όταν πονούν πρέπει να μπορούν να ανακουφίζονται και βέβαια να τυγχάνουν παρηγορητικής αγωγής. Συντάχθηκαν επίσης κατευθυντήριες οδηγίες βάσει των οποίων πρέπει να γίνεται η ανακούφιση του καρκινικού πόνου στα παιδιά.

Ο έντονος πόνος σε παιδί με καρκίνο αποτελεί επείγουσα κατάσταση και πρέπει η αντιμετώπιση του να είναι άμεση και αποτελεσματική. Η προσέγγιση του πόνου πρέπει να γίνεται με πολυδιάστατο τρόπο έτσι ώστε να παρέχεται στο παιδί μια περιεκτική ανακουφιστική φροντίδα. Για την καλύτερη δυνατή ανακούφιση από τον πόνο πρέπει να γίνεται συνδυασμός της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής με μη φαρμακολογικές τεχνικές αντιμετώπισης του πόνου όπως πρακτικές γνωστικές, συμπεριφορικές, φυσικές και υποστηρικτικές θεραπείες. Εργαλεία κατάλληλα για την ηλικία του παιδιού πρέπει να χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του πόνου και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας του πόνου σε τακτά χρονικά διαστήματα καθ' όλη την διάρκεια της θεραπείας. Όταν είναι δυνατόν η αιτία του πόνου πρέπει να προσδιορίζεται και να αρχίζει αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας. Πόνος που προκαλείται από παρεμβάσεις διαγνωστικές και θεραπευτικές πρέπει να αντιμετωπίζεται πάντοτε. Η αναλγητική κλίμακα του WHO πρέπει να χρησιμοποιείται για την επιλογή των αναλγητικών φαρμάκων. Πρέπει να γίνεται μια κατά βήματα συνετή προσέγγιση της διαχείρισης του πόνου κατά την οποία η σοβαρότητα της έντασης του πόνου του παιδιού προσδιορίζει τον τύπο και την δόση των αναλγητικών. Η από του στόματος χορήγηση των αναλγητικών πρέπει να προτιμάται όπου είναι δυνατόν. Αντιλήψεις περί εθισμού στα οπιοειδή και κατάχρησης ναρκωτικών δεν πρέπει να παρεμποδίζουν την χορήγηση τους στα παιδιά που πονούν. Φόβοι εθισμού των ασθενών που λαμβάνουν οπιοειδή για την ανακούφιση του πόνου είναι ένα πρόβλημα που πρέπει να διευθετηθεί και να μην στερεί την απαραίτητη φαρμακευτική αγωγή στα παιδιά που πονούν. Αποτελεσματική δόση ενός οπιοειδούς είναι η δόση που αποτελεσματικά ανακουφίζει από τον πόνο. Επαρκείς δόσεις αναλγητικών πρέπει να χορηγούνται «με το ρολόι» σε τακτά χρονικά διαστήματα και όχι «όταν απαιτείται». Μια επαρκής δόση αναλγητικού πρέπει να χορηγείται ώστε το παιδί να μπορεί να κοιμάται κατά την διάρκεια όλης της νύκτας. Ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προβλέπονται και να αντιμετωπίζονται επιθετικά και τα αποτελέσματα της θεραπείας να εκτιμώνται συστηματικά. Όταν πρόκειται τα οπιοειδή να ελαττωθούν ή να σταματήσουν, οι δόσεις πρέπει να ελαττωθούν βαθμηδόν ώστε να αποφευχθεί η πρόκληση ξαφνικού σοβαρού πόνου ή στερητικά συμπτώματα.



## **ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ** ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙ

Παρηγορητική φροντίδα σε παιδιά που πεθαίνουν από καρκίνο θα πρέπει να αποτελεί μέρος μιας περιεκτικής προσέγγισης που συνταιριάζει τα φυσικά τους συμπτώματα και τις ψυχολογικές, πολιτιστικές και θρησκευτικές, πνευματικές τους ανάγκες. Πρέπει να είναι δυνατό να παρέχεται τέτοια φροντίδα στα σπίτια των παιδιών όπως αυτά το επιθυμούν. Η παιδιατρική παρηγορητική φροντίδα επικεντρώνεται στην ανακούφιση όλων των συμπτωμάτων και καταστάσεων που προκαλούν αγωνία, απελπισία στο παιδί και του αφαιρούν την χαρά της ζωής. Θεωρεί τον ασθενή και την οικογένεια του σαν μια ενότητα τα μέλη της οποίας χρειάζονται φροντίδα πριν και μετά τον θάνατο. Η καλύτερη δυνατή ποιότητα ζωής για τους ασθενείς και τις οικογένειες τους, πάντα σύμφωνα με τις δικές τους αξίες και επιθυμίες, πρέπει να παρέχεται οπουδήποτε βρίσκεται ο ασθενής.

Οι εθνικές κυβερνήσεις πρέπει να προχωρούν στην εκπόνηση προγραμμάτων ανακούφισης από τον πόνο για τα παιδιά σύμφωνα με αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες. Στην οργάνωση των προγραμμάτων πρέπει να συμμετέχουν το υπουργείο υγείας, οργανισμοί φαρμάκου, εκπαίδευσης, δικαιοσύνης, εταιρείες επαγγελματιών υγείας, οργανώσεις κατά του καρκίνου. Προσπάθειες πρέπει να γίνονται για την εξασφάλιση ή ανακατανομή πόρων για την εκτέλεση των προγραμμάτων της ανακούφισης του πόνου στα παιδιά.

Οι κυβερνήσεις πρέπει να μοιράζονται τις εμπειρίες τους για την κατάρτιση συστημάτων χορήγησης φαρμάκων ώστε να είναι σίγουρες ότι η νομοθεσία που σχεδιάστηκε για την καταπολέμηση της κατάχρησης των φαρμάκων δεν εμποδίζει τα παιδιά με καρκίνο να λαμβάνουν τα φάρμακα τα απαραίτητα για την ανακούφιση του πόνου. Εθνικοί κανονισμοί και διαχειριστικές πρακτικές σχετικά με την διανομή των από του στόματος οπιοειδών αναλγητικών πρέπει να ελέγχονται και αν είναι απαραίτητο να αναθεωρούνται για να είναι σίγουρη η διαθεσιμότητα τους στους καρκινοπαθείς ασθενείς. Οι κυβερνήσεις πρέπει να ενθαρρύνουν τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν στις κατάλληλες αρχές τις περιπτώσεις που τα από του στόματος οπιοειδή δεν είναι διαθέσιμα σε καρκινοπαθείς που τα χρειάζονται. Κατευθυντήριες οδηγίες για την ανακούφιση του καρκινικού πόνου και την παρηγορητική φροντίδα στα παιδιά πρέπει να αξιολογούνται από εθνικά κέντρα καρκίνου με προοδευτική διασπορά στο επίπεδο της κοινότητας. Μέσα στα όρια του δικού τους επιπέδου εκπαίδευσης, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να διδαχτούν να εκτιμούν τον καρκινικό πόνο και να καταλαβαίνουν την διαχείριση του. Έρευνες για την διαχείριση του καρκινικού πόνου πρέπει να ενθαρρύνονται με τρόπους κατάλληλους για τις ανάγκες κάθε χώρας. Τέτοιες έρευνες πρέπει να περιλαμβάνουν την εκτίμηση των υπάρχοντων προσεγγίσεων στην ανακούφιση του πόνου και τα αποτελέσματα στις αλλαγές των κανονισμών φαρμάκου και της εκπαίδευσης των επαγγελματιών. Προπτυχιακή και μεταπτυχιακή διδασκαλία, συστήματα εξετάσεων και πιστοποιήσεων για γιατρούς, νοσηλευτές και άλλους επαγγελματίες υγείας πρέπει να δίνουν έμφαση στην γνώση του ελέγχου του πόνου. Τα μέλη της οικογένειας πρέπει να εκπαιδεύονται στην φροντίδα του παιδιού με καρκίνο στο σπίτι μέσω των υπάρχοντων συστημάτων υγείας της κοινότητας.

Σε διάφορες αναπτυγμένες χώρες έχει σημειωθεί πρόοδος στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου στα παιδιά και στην παρηγορητική φροντίδα, άλλες εργάζονται πάνω στα θέματα αυτά και άλλες έχουν μείνει σαφώς πίσω, όμως ο δρόμος έχει χαραχθεί, αν και πολλά πρέπει να γίνουν σε παγκόσμιο επίπεδο.



## ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙ

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) *Cancer pain relief and palliative care in children. World Health Organization Geneva 1998*
- 2) *Pain management in children with cancer. Texas Cancer Council 1999*
- 3) *B. Zernikow, H. Smale, E. Michel, C. Hasan, N. Jorch, W. Andler. Paediatric cancer pain management using WHO ladder-results of a prospective analysis from 2265 treatment day during a quality improvement study. European journal of Pain 10 (2006) 587-595*
- 4) *B. Himmelstein, J. Hilden, A. Morstad Boldt, D. Weissman. Pediatric Palliative Care. N ENGL J MED 350;17 APRIL 22,2004*
- 5) *T. Kang, K. Hoehn, D. Licht, O. Mayer, G. Santucci, J. M. Carrol, C. Long, M. A. Hill, J. Lemish, M. Rourke, C. Feudtner. Pediatric palliative, End-of-Life, and Bereavement Care. Pediatr. Clin N Am 52(2005) 1029-1046*



## ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

### ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΠΟΝΟ

Τσιρογιάννη Αικατερίνη

Αναισθησιολόγος Ε.Α, Υπεύθυνη Ιατρείου Πόνου Γ.Ν. Κατερίνης

Ο πόνος που βιώνουν οι καρκινοπαθείς οφείλεται στην ίδια τη νόσο (85-93%) ή τη διαγνωστική και θεραπευτική προσπάθεια (17-21%) και χαρακτηρίζεται «καρκινικός πόνος». Ωστόσο δεν αποκλείεται η συνύπαρξη χρόνιου πόνου μη κακοήθους αιτιολογίας στον ίδιο ασθενή (2-9%), ιδίως με την αύξηση της ηλικίας και της νοσηρότητας. Η υποκείμενη παθοφυσιολογία του καρκινικού πόνου είναι πολύπλοκη. Σχετίζεται με: 1) *τοπική ή συστηματική φλεγμονώδη απάντηση* με παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών που διευκολύνουν τη μετάδοση του πόνου 2) *μηχανισμούς που σχετίζονται άμεσα με τον όγκο*, όπως διήθηση ιστών, παγίδευση και τραυματισμό νεύρων, διέγερση ή ευαισθητοποίηση περιφερικών αλγαισθητικών προσαγωγών ινών, δημιουργία τοπικά όξινου περιβάλλοντος μέσω ελευθέρωσης πρωτονίων, βλάβη αισθητικών και συμπαθητικών νευρικών ινών μέσω πρωτεολυτικών ενζύμων, κεντρική ευαισθητοποίηση 3) *μεταστάσεις στα οστά* που τραυματίζουν ή διηθούν αισθητικά νεύρα του μυελού των οστών ή προκαλούν βλάβη του περιόστεου και διαταραχή ισορροπίας μεταξύ οστεοβλαστικής και οστεοκλαστικής δραστηριότητας των οστών με απώλεια της μηχανικής ισχύος και πρόκληση παθολογικών καταγμάτων και μικροκαταγμάτων 4) *νευροπάθεια* σχετιζόμενη με παρενέργειες της χημειοθεραπείας, απελευθέρωση κυτοκινών, εκφύλιση αισθητικών νευρώνων, ευαισθητοποίηση αλγαισθητικών προσαγωγών ινών, ή νευροπάθεια σχετιζόμενη με την ακτινοθεραπεία, όπου προκαλείται ίνωση των ιστών με συμπίεση των νεύρων και απόφραξη των μικρών αγγείων. Οι παθολογικές αυτές διεργασίες αφορούν, σε εξατομικευμένο για κάθε ασθενή βαθμό, και το νευρικό σύστημα.

Βλάβη ή νόσος του σωματοαισθητικού συστήματος προκαλεί νευροπαθητικό πόνο (ΝΠΠ). Εκτιμάται ότι ποσοστό 30-50% των ασθενών με καρκίνο έχει νευροπαθητικό πόνο. Στον καρκινοπαθή υφίσταται συνήθως συνδυασμός των νευροπαθητικών με φλεγμονώδεις, ισχαιμικούς, διηθητικούς και συμπιεστικούς μηχανισμούς, που εμπλέκουν μια ή περισσότερες ανατομικές περιοχές του περιφερικού ή κεντρικού νευρικού συστήματος. Στην πλειοψηφία αυτών των ασθενών ο νευροπαθητικός πόνος δεν σχετίζεται με ευδιάκριτη κατανομή νευρικών ινών και ξεκάθαρη κλινική εικόνα. Δυστυχώς λόγω των σύνθετων προβλημάτων που αντιμετωπίζουν οι μελέτες στους καρκινοπαθείς, δεν υπάρχουν διεθνώς ικανοποιητικές μελέτες για τα επώδυνα καρκινικά σύνδρομα.

Δεν υπάρχουν βιολογικοί δείκτες για την αναγνώριση του νευροπαθητικού πόνου. Πειραματικές μελέτες με νευροαπεικονιστικές μεθόδους, PET, fMRI, προκλητά δυναμικά με laser, QST (ποσοτικοποιημένες αισθητικές δοκιμασίες), βιοψία δέρματος και νεύρων δείχνουν την μείωση της νευρωνικής λειτουργίας και αποκαλύπτουν βλάβες του ΚΝΣ ή ΠΝΣ, όμως δεν μπορούν μόνες τους αντικειμενικά να εκτιμήσουν το νευροπαθητικό πόνο. Η διάγνωση παραμένει κυρίως κλινική. Στηρίζεται στο *αναλυτικό ιστορικό* (έναρξη, χαρακτηριστικά, εντόπιση, ένταση, παράγοντες που επιδεινώνουν ή ανακουφίζουν, προηγούμενη και παρούσα φαρμακευτική αγωγή - αποτελεσματικότητα, λειτουργικές επιπτώσεις του πόνου) και τη *φυσική εξέταση*. Από τη νευρολογική εξέταση βοηθούν τα αισθητικά τεστ με απλά εργαλεία, η εκτίμηση της κινητικής λειτουργίας, ο έλεγχος των εν τω βάθει αντανακλαστικών και της λειτουργικότητας των κρανιακών





## ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΠΟΝΟ

τεύρων. Η ποιότητα του πόνου εκτιμάται με το ερωτηματολόγιο McGill Pain Questionnaire και Pain Qualities Assessment Scale. Υπάρχουν επίσης διάφορες κλίμακες αξιολόγησης των συμπτωμάτων που σχετίζονται με το νευροπαθητικό πόνο και συνδυάζουν αναφορές του ασθενή και στοιχεία της φυσικής εξέτασης.

Εκτός από τη δυσκολία διάγνωσης των νευροπαθητικών στοιχείων στον καρκινικό πόνο, και η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι δυσχερής. Βασικός στόχος είναι η αντιμετώπιση του αιτιολογικού παράγοντα. Επιβάλλεται η διάκριση νευροπαθητικών στοιχείων από νευροπάθεια οφειλόμενη στη χημειοθεραπεία (CIPD), ώστε στη δεύτερη περίπτωση να τροποποιηθεί η χημειοθεραπεία. Επίσης, ο αποκλεισμός βλάβης του νευρικού συστήματος σε υψηλότερο επίπεδο ριζών ή πλεγμάτων που μιμείται περιφερική νευροπάθεια, όπως ιστορικό εκφυλιστικής νόσου της ΣΣ ή ακτινοθεραπεία που βλάπτει ρίζες ή πλέγματα, και η αναγνώριση υποκείμενης νευροπάθειας που παραπέμπει σε εξειδικευμένες δράσεις [Κληρονομική νόσος: σε καρκινοπαθή με Charcot-Marie-Tooth αποφεύγεται η βινκριστίνη. ΣΔ: ρύθμιση επιπέδων σακχάρου, μείωση βάρους, άσκηση, αναλγησία. Αλκοολισμός: αποφυγή αλκοόλ, βελτίωση θρέψης, βιταμίνες, αναλγησία. Λοίμωξη με ιό HIV: ρύθμιση νόσου, χορήγηση φαρμάκων με μικρότερες πιθανότητες νευροτοξικότητας. Σύνδρομο Guillain- Barre: ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη και αφαίρεση. CIPD και Χρόνια ιδιοπαθής απομυελινωτική πολυνευροπάθεια: στεροειδή ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, αφαίρεση. Μονονευροπάθεια: ανάπαυση, φυσικοθεραπεία, έγχυση κορτικοστεροειδών, χειρουργική αποσυμπίεση (με επιφύλαξη).] Για νευροπάθεια καρκινοπαθούς που σχετίζεται με τον καρκίνο προτείνεται ο έλεγχος του όγκου με χειρουργική αντιμετώπιση, ακτινοθ/πεία, χημειοθ/πεία, στεροειδή, ανοσοσφαιρίνη IV (σε Lambert – Eaton μυασθενικό σύνδρομο, παρανεοπλασματική δερματομυοσίτιδα). Για τη νευροπάθεια καρκινοπαθούς που σχετίζεται με χημειοθεραπεία δεν υπάρχει αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπεία. Επιβάλλεται παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, μείωση ή διακοπή της αγωγής σε εμφάνιση συμπτωμάτων και φαρμακευτική αντιμετώπιση. Η φαρμακευτική αγωγή αντιμετώπισης νευροπαθητικού πόνου έχει στόχο τη συμπτωματική αντιμετώπιση του προβλήματος. Στηρίζεται σε φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε διαβητική νευροπάθεια και μεθερπητική νευραλγία. Για τα θετικά συμπτώματα χρησιμοποιούνται αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά, οπιοειδή, επιθέματα λιδοκαΐνης και καψαϊκίνης. Δεν υπάρχουν φάρμακα για την αντιμετώπιση των αρνητικών νευροπαθητικών συμπτωμάτων όπως αδυναμία, απώλεια αισθητικών λεπτομερειών, όπως ελαφρό άγγιγμα ή ιδιοδεκτικότητα. Η έναρξη γίνεται με μικρή δοσολογία και σταδιακή τιτλοποίηση ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα με τις λιγότερες δυνατές επιπλοκές.



## ΜΥΘΟΙ ΣΤΗΝ ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ

**Το έμβρυο δεν πονά**

**Τζωρτζίνα Νικολαΐδου**

**Αναισθησιολόγος, Επιμ. Β' Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π.& Α. Κυριακού»**

Ανεξάρτητα από τις αντιπαραθέσεις που έχουν προκύψει με αφορμή τις αμβλώσεις, τα δικαιώματα της γυναίκας ή φιλοσοφικές προεκτάσεις σχετικά με αρχή της ανθρώπινης ζωής, το ζήτημα του εμβρυϊκού πόνου χρήζει επιστημονικής προσέγγισης. Η αποδοχή της θεωρίας ότι το έμβρυο μπορεί να αισθανθεί πόνο επηρέασε επιστημονικά την διαχείριση των αμβλώσεων, την αντιμετώπιση του πόνου σε πρόωρα και νεογνά κατά την διάρκεια επεμβάσεων όπως και κατά την παραμονή τους σε ΜΕΝΝ, τις επεμβάσεις σε έμβρυα καθώς επίσης έφερε στο φως και τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του πόνου στο αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα.

Το 1987 δημοσιεύεται στο Lancet ένα άρθρο του K.J. Anand το οποίο αναφέρει ότι τα νεογνά που λάμβαναν φεντανύλη κατά την διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων είχαν καλύτερη έκβαση σε σύγκριση με αυτά που λάμβαναν οξειδιο του αζώτου και κουράριο. Αυτή η έρευνα μαζί με τις μελέτες που ακολούθησαν οδήγησαν στον επαναπροσδιορισμό της νεογνικής αναισθητικής τακτικής. Το 1992 στο New England Journal δημοσιεύεται ένα editorial όπου αναφέρεται «είναι υποχρέωση μας να αντιμετωπίσουμε τον πόνο στα νεογνά και τα νήπια το ίδιο αποτελεσματικά όπως και στον ενήλικα». (Rogers 1992). Από τότε ο πόνος στα νεογνά αποτέλεσε δεδομένο στην κλινική πρακτική και έδωσε την σκυτάλη στην θεωρία ότι και τα έμβρυα πονάνε.

Ο δρόμος είχε ανοιχτεί... το ζήτημα αποτέλεσε αντικείμενο συστηματικής ανασκόπησης, όμως τα στοιχεία που βγήκαν στο φως ήταν άλλοτε υπέρ και άλλοτε κατά της θεωρίας ότι το έμβρυο μπορεί να αισθανθεί πόνο.

Κάποιοι ερευνητές μετά από αναλύσεις, κατέληξαν σε συμπεράσματα που ανέφεραν ότι τα έμβρυα δεν μπορούν να αντιληφθούν τον πόνο νωρίτερα από την 29<sup>η</sup> -30<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Τα αδιαφιλονίκητα στοιχεία ότι τα νεογνά και τα έμβρυα απαντούν με μεταβολές από το νευρικό και ορμονικό τους σύστημα, σε παρεμβατικές τεχνικές δεν μπόρεσε να θεωρηθεί ότι αποτελεί απόδειξη συνείδησης του πόνου. Ακόμα και όταν προέκυψαν παρατηρήσεις για αλλαγή στην συμπεριφορά τους και διαπιστωμένη ανταπόκριση στην χορήγηση αναισθητικών παραγόντων και πάλι δεν θεωρήθηκε απόδειξη ότι τα έμβρυα πονούν. Η συσχέτιση των φυσιολογικών αντιδράσεων των αλγοϋποδοχέων με τις ορμονικές μεταβολές και τις απαντήσεις από το ΚΝΣ καθώς και οι αλλαγές στην συμπεριφορά δεν έχουν ακόμα διευκρινισθεί δήλωσαν οι μελετητές. (Wall & Mahon, 1986). Εντούτοις, η συμπεριφορά των κλινικών στην διαχείριση των πρόωρων νεογνών τα οποία νοσηλεύονταν σε ΜΕΝΝ ή έπρεπε να χειρουργηθούν, ηλικίας κατά πλειοψηφία μικρότερης των 30εβδομάδων, είχαν ως γνώμονα την υποχρέωση της πρόληψης του πόνου μέχρι το ζήτημα να διελευκανθεί.



## ΜΥΘΟΙ ΣΤΗΝ ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ

Το έμβρυο δεν πονά

Χωρίς τον ακριβή ορισμό του πόνου, το ερώτημα εάν το έμβρυο πονάει μπαίνει σε ένα φαύλο κύκλο. Η IASP ορίζει τον πόνο ως «δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία σχετιζόμενη με πραγματική ή δυνητική βλάβη». Με αυτόν τον ορισμό ο πόνος δεν αποτελεί μόνο ένα φυσικό αίσθημα από κάποιο επιβλαβές ερέθισμα, αλλά μία συνειδητή εμπειρία διαμορφωμένη από νοητικούς, συναισθηματικούς και αισθητικούς μηχανισμούς, με αισθητικά και συναισθηματικά συστατικά. Εάν αυτή η πολυδιάστατη περιγραφή αποτελεί τον ορισμό της εμπειρίας του πόνου, μπορούμε να μιλήσουμε για μια τέτοια εμπειρία στο έμβρυο; Εάν δεχτούμε ότι το έμβρυο δεν διαθέτει το νευρικό σύστημα για να υποστηρίξει τις γνωσιακές, συναισθηματικές και εμπειρίες αξιολόγησης, απαραίτητες για την επίγνωση του πόνου και ότι όλα παραμένουν μη συνειδητά μέχρι και μετά την γέννηση τότε η απάντηση στο ερώτημα μας είναι όχι. Η αντίδραση σε επιβλαβή ερεθίσματα χωρίς συνείδηση, ονομάζεται αλγαισθησία, όχι πόνος με τον ορισμό που ισχύει. Ανεξάρτητα με το πότε εμφανίζεται το συναισθηματικό περιεχόμενο του πόνου προϋποθέτει την ύπαρξη λειτουργικού θαλαμοφλοιώδους κυκλώματος για την συνειδητή αντίληψη του. Κάθε άτομο μαθαίνει τον κόσμο μέσα από εμπειρίες οι οποίες σχετίζονται με βλάβες στην πρώιμη ηλικία. Ο πόνος είναι ένα αίσθημα το οποίο δεν μπορεί να το ανακαλέσει κανείς ακόμα και ενήλικας στην μνήμη του, παρά μόνο τις εμπειρίες που συνδέονται με αυτόν. Το έμβρυο επειδή δεν μπορεί να μας πει τι αισθάνεται, προσεγγίζουμε το ζήτημα έμμεσα συλλέγοντας στοιχεία από την συμπεριφορά του, την ανατομία και την φυσιολογία. Μελέτες έδειξαν ότι επώδυνες εμπειρίες κατά την νεογνική περίοδο έχουν πιθανά ψυχολογικές επιπτώσεις, αφού τα νεογνά φαίνεται να διαθέτουν μεγαλύτερη ικανότητα μνήμης από ότι πίστευαν παλαιότερα.

Το πιο σημαντικό στοιχείο για τον εμβρυϊκό πόνο είναι ανατομικό. Για το έμβρυο είναι απαραίτητο τα ερεθίσματα να «ταξιδέψουν» στο σώμα (αλγαισθησία). Στην συνέχεια εμπλέκονται νευρικές συνδέσεις μεταξύ των περιφερικών υποδοχέων και του νωτιαίου μυελού, μεταδίδονται στον θάλαμο και από εκεί στον φλοιό ο οποίος αποτελεί τον τελευταίο σταθμό. Οι συνδέσεις της περιφέρειας με τον νωτιαίο μυελό σχηματίζονται νωρίς, περίπου την 8<sup>η</sup> εβδομάδα. Οι C ίνες αρχίζουν να σχηματίζονται στον νωτιαίο μυελό την 10<sup>η</sup> εβδομάδα. Η ανάπτυξη του φλοιού ξεκινάει περίπου την 17<sup>η</sup> εβδ. και συνεχίζεται και μετά την γέννηση. Από την 15<sup>η</sup> όμως εβδομάδα σχηματίζεται μία ζώνη αναμονής (subplate zone) κάτω από τον φλοιό, χαρακτηριστική για το έμβρυο και η οποία αναπτύσσεται ραγδαία κατά την διάρκεια της εξέλιξης του εγκεφάλου, ώστε να επιτελέσει σημαντικές αισθητικές λειτουργίες. Η ζώνη αυτή επεκτείνεται σημαντικά μεταξύ της 17<sup>ης</sup> και 20<sup>ης</sup> εβδομάδας. Οι νευρώνες της είναι οι πρώτοι που αποικίζουν την περιοχή του φλοιού και αποτελούν την πηγή της πιο πρώιμης πεπτιδικής δραστηριότητας στον φλοιό. Η παραμονή των subplate κυττάρων κατά την διαδικασία της ωρίμανσης, η εντόπιση τους στον φλοιό και οι συνδέσεις τους ανάμεσα στα στρώματα του, αποδεικνύουν τον ζωτικό ρόλο που παίζουν στην λειτουργία του φλοιού. Ηλεκτροεγκεφαλική δραστηριότητα εμφανίζεται για πρώτη φορά την 20<sup>η</sup> εβδ. γίνεται συγχρονισμένη την 26<sup>η</sup> εβδ. και εμφανίζει κυκλική δραστηριότητα την 30<sup>η</sup> εβδομάδα.

Επιπλέον, στοιχεία που προκύπτουν από μελέτες στην συμπεριφορά του εμβρύου φαίνεται ότι τον περισσότερο καιρό το έμβρυο «κοιμάται» μέσα στην μήτρα, ισχυρά όμως ερεθίσματα όπως η ιστική βλάβη που προκύπτει από την άμβλωση ή από επεμβατικές παρεμβάσεις προκαλούν το 'ξύπνημα' στις μετρήσεις τόσο των φυσιολογικών παραμέτρων όσο και μεταβολών στην συμπεριφορά. Κατά την διενέργεια αμνιοπαρακέντησης (συνήθως την 14<sup>η</sup> - 16<sup>η</sup> εβδ) έχουν παρατηρηθεί αντιδράσεις του εμβρύου στην επαφή με τη βελόνα όπως απομάκρυνση από αυτή.



## ΜΥΘΟΙ ΣΤΗΝ ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ

Το έμβρυο δεν πονά

Έρευνες 40 ετών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μετάδοση του πόνου δεν γίνεται μέσω ενός καλωδιακού συστήματος (hard wired system) όπου τα ερεθίσματα μεταδίδονται παθητικά μέχρι να γίνουν αντιληπτά στον φλοιό του εγκεφάλου. Το έμβρυο δεν χρησιμοποιεί τις ίδιες δομές με αυτές που ενεργοποιούνται στον ενήλικα για την αντίληψη του πόνου, διότι «το έμβρυο όπως και το νεογνό δεν είναι ένας μικρός ενήλικας». Ο πόνος στο έμβρυο μεταδίδεται με μηχανισμούς μοναδικούς και διαφορετικούς από αυτούς στον ενήλικα. Κλινικά στοιχεία απέδειξαν ότι καυτηριασμός ή διέγερση του σωματοαισθητικού φλοιού δεν επηρεάζει την αντίληψη του πόνου στον ενήλικα σε αντίθεση με τον καυτηριασμό ή την διέγερση του θαλάμου. Ο πόνος εκτός από τον ορισμό που γνωρίζουμε θεωρείται ένα συναίσθημα που σχετίζεται με την ομοιόσταση, με τον θάλαμο σε κεντρικό ρόλο στην διαδικασία του πόνου. Ο θάλαμος στο έμβρυο αναπτύσσεται το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, αρκετά πιο νωρίς από τον φλοιό. Εάν επομένως ο αισθητικός φλοιός δεν είναι απαραίτητος για την αντίληψη του πόνου στον ενήλικα, γιατί να θεωρείται απαραίτητη δομή για την αντίληψη του πόνου από το έμβρυο;

Το μόνο που χρειάζεται το έμβρυο για να βιώσει πόνο είναι η απλή επίγνωση ότι κάτι του συμβαίνει. Δεν απαιτείται μια πιο περίπλοκη κατανόηση της διαφορετικότητας του από τον «έξω» κόσμο.

Μπροστά στην πιθανότητα πρόκλησης βλάβης οφείλουμε ως γιατροί να δρούμε με γνώμονα το συμφέρον του ασθενούς ακόμα και όταν οι ενδείξεις είναι αμφιλεγόμενες. Εάν η υπόθεση ότι το έμβρυο αισθάνεται πόνο είναι σωστή, τότε τα οφέλη μετρούνται με τη μείωση της αναίτιας ανθρώπινης οδύνης. Το έμβρυο είναι ένας ασθενής με δικά του δικαιώματα. Η ανάγκη χορήγησης αναλγησίας και αναισθησίας στο έμβρυο προκύπτει όχι μόνο από την ηθική υποχρέωση απάλειψης του πόνου αλλά και από τη δυναμική επίπτωση του πόνου και του stress τόσο στην επιβίωση όσο και στην μακροπρόθεσμη νευροαναπτυξιακή πορεία.

Είναι καλύτερο να σφάλουμε εκ του ασφαλούς.

1. *Fetal pain: Do we know enough to do the right thing?* Stuart WG Derbyshire Elsevier Reproductive Health Matters 2008.
2. *Randomised Trial Of Fentanyl Anaesthesia In Preterm Babies Undergoing Surgery* Anand, Sippell and Aynsley-Green Lancet 1987
3. *Fetal pain: A systematic Multidisciplinary Review of the Evidence* Susan J. Lee; Henry J. Peter Ralston; Eleanor A. Drey; et al. JAMA.2005; 294(8):947-954
4. *Pain and its effects in the human neonate and fetus* K.J.S Anand, M.B.B.S, D.Phil., and P.R.Hickey, M.D New England Journal of Medicine, Volume 317, Number 21: Pages 1321-1329 19 November 1987.
5. *The fetus may feel pain from 20 weeks .*  
Vivette Glover Conscience 2004-2005 Winter;25(3):35-7.
6. *Fetal "Pain" - A Look at the Evidence* Stuart W.G.Derbyshire, PhD American Pain Society April 19, 2010
7. *A scientific appraisal of Fetal Pain and Sensory Conscious Perception* K.J.S.Anand ,MBBS, D.Phil.,FAAP,FCCM,FRCPC.
8. *Do fetuses feel pain? "Fetal pain" is a misnomer* BMJ Volume 313, 28 September 1996
9. *Fetal Pain: The Evidence 2012* Doctors on Fetal Pain | [doctorsonfetalpain@gmail.com](mailto:doctorsonfetalpain@gmail.com)
10. *Pain and stress in the human fetus.* Richard P. Smith, R. Gitau, V. Glover, Nicholas M. Fisk Elsevier, Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 92 (2000) 161-165



## ΜΥΘΟΙ ΣΤΗΝ ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ

### ΤΟ ΝΕΟΓΝΟ ΔΕΝ ΠΟΝΑ

Οικονομόπουλος Δαυίδ

Επιμελητής Β, Αναισθησιολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παίδων, «Η Αγία Σοφία»

Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 80 η κυρίαρχη άποψη που επικρατούσε ήταν ότι το νεογνό δεν πονά. Υπεύθυνα για αυτό ήταν διάφορες θεωρίες όπως της μη επαρκούς ανάπτυξης του νευρικού του συστήματος, τα αυξημένα επίπεδα ενδορφινών στο νεογνό, η ισχυρή αναπνευστική καταστολή που προκαλούν τα οπιοειδή και φυσικά η αδυναμία του νεογνού να δηλώσει με ξεκάθαρο τρόπο ότι πονάει.

Στις μέρες μας είναι σαφές και πέρα από κάθε αμφισβήτηση ότι το νεογνό πονάει. Και όχι απλά πονάει, αλλά ο πόνος, και το στρες που συνεπάγεται, στη νεογνική ηλικία μπορούν να έχουν μακροπρόθεσμες συνέπειες στην υγιή σωματική και ψυχολογική του ανάπτυξη.

Το 2006 η Αμερικάνικη Παιδιατρική Ακαδημία δημοσίευσε νέες κατευθυντήριες οδηγίες για τον έλεγχο του νεογνικού πόνου. Προτείνει τη θέσπιση προγράμματος που να περιλαμβάνει:

- Ανίχνευση του πόνου (με αξιολογήσεις ρουτίνας)
- Μείωση του αριθμού των επώδυνων διαδικασιών
- Πρόληψη ή και θεραπεία του άλγους των επεμβατικών διαδικασιών επί κλίνης
- Πρόληψη και θεραπεία του μετεγχειρητικού πόνου
- Αποφυγή παρατεταμένου επαναλαμβανόμενου πόνου στις ΜΕΝ

Σε μια μελέτη του 2008 για την επιδημιολογία του πόνου στις ΜΕΝ της Ευρώπης, το οξύ νεογνικό άλγος παρατηρείται σε 8,5 εκατομμύρια επώδυνες πράξεις δίχως αναλγησία κάθε χρόνο, το οποίο ανάγει στα 120 εκατομμύρια τις επώδυνες διαδικασίες που εκτελούνται κάθε χρόνο σε νεογνά σε όλο τον κόσμο.

Το πρώτο βήμα που πρέπει να γίνει λοιπόν είναι στην κατεύθυνση της αναγνώρισης και καταγραφής του πόνου στο νεογνό. Πρέπει να υιοθετηθούν οι κατάλληλες μέθοδοι, διαφορετικές για τα τελειόμηνα και υγιή νεογνά, απ' ότι στα πρόωρα και πάσχοντα, ώστε να είναι ξεκάθαρο σε όλους μας πότε το νεογνό πονά.

Οι πιο διαδεδομένες μέθοδοι είναι:

- Behavior Pain Scale (συμπεριφερολογική κλίμακα πόνου)
- Distress Scale for ventilated Newborn Infants
- Neonatal Facial Coding System (μάτια σφιχτά κλεισμένα, κατεβασμένα φρύδια, τεντωμένη γλώσσα, σύσπαση στο στόμα υποδηλώνουν πόνο)
- Infant Body Coding System
- Neonatal infant Pain Scale
- Scale for use in new born
- Premature Infant Pain Profile
- CRIES (Crying, Requires O<sub>2</sub> for saturation  $\geq$  95%, Increased vital signs, Expression, Sleepless)
- N-PASS (Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale)



## ΜΥΘΟΙ ΣΤΗΝ ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ ΤΟ ΝΕΟΓΝΟ ΔΕΝ ΠΟΝΑ

Επόμενο βήμα μετά την αναγνώριση του πόνου είναι η αντιμετώπισή του. Υπάρχουν αρκετά ερωτηματικά και εδώ με σημαντικότερο τις μακροχρόνιες συνέπειες από τη χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων για τις οποίες δεν υπάρχουν ακόμη ικανοποιητικές μελέτες.

Τις τεχνικές για την αντιμετώπιση του πόνου σε αυτή την ηλικία μπορούμε να τις χωρίσουμε σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Τις φαρμακολογικές και τις μη.

### Μη φαρμακολογικές τεχνικές αντιμετώπισης του νεογνικού πόνου:

Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται η πρόληψη, δηλαδή η αποφυγή των επώδυνων ερεθισμάτων και χειρισμών, καθώς και οι αισθητηριακές μέθοδοι. Το άγγιγμα και το χάδι, η χρήση πιπίλας είτε μόνης της, είτε σε συνδυασμό με γλυκά διαλύματα, η φροντίδα τύπου καγκουρό (στενή δερματική επαφή), ο θηλασμός, ο αισθητηριακός κορεσμός δείχνουν σε σειρά μελετών των τελευταίων χρόνων να έχουν ικανοποιητικό προληπτικό – αναλγητικό αποτέλεσμα, δίχως την παρουσία παρενεργειών.

### Φαρμακολογικές τεχνικές αντιμετώπισης του νεογνικού πόνου:

Οι τεχνικές αυτές σκοπό έχουν να μειώσουν τον πόνο και το στρες σε περισσότερο επώδυνες καταστάσεις. Σε πρώτη φάση μπορεί να χρησιμοποιηθεί τοπικό αναισθητικό σε μορφή κρέμας ή γέλης δερματικά. Στο επόμενο στάδιο περιλαμβάνεται η Παρακεταμόλη και τα Μ.Σ.Α.Φ. Με την αύξηση της έντασης του πόνου μπορούν να χρησιμοποιηθούν η αργή ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών και η υποδόρια χορήγηση ή οι νευρικοί αποκλεισμοί με τοπικά αναισθητικά. Τέλος σε πολύ έντονες καταστάσεις πόνου και στρες η βαθιά καταστολή με αναλγησία και η γενική αναισθησία αποτελούν την μέθοδο εκλογής.

Ο μύθος της απουσίας πόνου στο νεογνό έχει κατατριφθεί δεκαετίες πια δίχως να υπάρχει η παραμικρή αμφισβήτηση. Όμως θα χρειαστεί αρκετό χρονικό διάστημα ακόμη και περισσότερες μελέτες επάνω σε αυτό το θέμα ώστε να φτάσουμε στο ιδανικό σημείο αντιμετώπισης του, πάντα ζυγίζοντας τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες συνέπειες του πόνου στην ανάπτυξη του νεογνού από τη μια μεριά και τις ανεπιθύμητες δράσεις από τη χρήση των αναλγητικών από την άλλη.

1. Anand KJS. International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:173–80.
2. Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics* 2006;118:2231–41.
3. Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, Saizou C, Lapillonne A, Granier M, Durand P, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 2008;300:60–70.
4. Hopchet L, Kulo A, Rayyan M, Verbesselt R, Vanhole C, de Hoon JN, Allegaert K. Does intravenous paracetamol administration affect body temperature in neonates? *Arch Dis Child* 2011;96:301–4.
5. Allegaert K, Rayyan M, De Rijdt T, Van Beek F, Naulaers G. Hepatic tolerance of repeated intravenous paracetamol administration in neonates. *Paediatr Anaesth* 2008;18:388–92.
6. Morris JL, Rosen DA, Rosen KR. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in neonates. *Paediatr Drugs* 2003;5:385–405.
7. Anand KJS, Anderson BJ, Holford NH, Hall RW, Young T, Shephard B, Desai NS, Barton BA. Morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics in preterm and term neonates: secondary results from the NEOPAIN trial. *Br J Anaesth* 2008;101:680–9.
8. Bellu R, de Waal K, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F241–51.
9. VanLooy JW, Schumacher RE, Bhatt-Mehta V. Efficacy of a premedication algorithm for nonemergent intubation in a neonatal intensive care unit. *Ann Pharmacother* 2008;42:947–55.
10. Durrmeyer X, Vutskits L, Anand KJS, Rimensberger PC. Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. *Pediatr Res* 2010;67:117–27.



## ΜΥΘΟΙ ΣΤΗΝ ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ

### PREEMPTIVE ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

Αμανίτη Αικατερίνη

Λέκτορας Ανααισθησιολογίας

Η αρχική ιδέα της αποτρεπτικής ή preemptive αναλγησίας, της εφαρμογής δηλαδή μίας αντιαλγαισθητικής τεχνικής πριν την έλευση του επώδυνου ερεθίσματος με σκοπό τον καλύτερο έλεγχο του πόνου, είναι αρκετά παλιά. Το 1913 ο Crile δημοσιεύει στο Lancet μία μελέτη για τη θετική επίπτωση της εφαρμογής περιοχικής αναισθησίας στο χειρουργείο, σε συνδυασμό με την τότε χορηγούμενη γενική αναισθησία, στην νοσηρότητα των χειρουργικών ασθενών [1]. Ωστόσο, παρά το μεγάλο ενδιαφέρον των παρατηρήσεων αυτών, η ιδέα της πρόωμης εφαρμογής μίας αναλγητικής τεχνικής για τον καλύτερο έλεγχο του πόνου ξεχάστηκε για αρκετές δεκαετίες για να ξαναέρθει στο προσκήνιο μόλις στις αρχές της δεκαετίας του 80. Είναι η περίοδος όπου μέσα από μία σειρά πειραμάτων σε ζώα αρχίζει να γίνεται αντιληπτό το φαινόμενο της κεντρικής ευαισθητοποίησης, του γεγονότος δηλαδή ότι οι αλγαισθητικές οδοί δεν αποτελούν μία αμετάβλητη ανατομικά και λειτουργικά δομή, η οποία απλώς μεταφέρει τα επώδυνα ερεθίσματα, αλλά εμφανίζει πλαστικότητα ως απάντηση σε έναν ισχυρό ή επαναλαμβανόμενο ερεθισμό. Ο πόνος παύει πλέον υποχρεωτικά να σχετίζεται με την ιστική βλάβη και υπάρχει πέραν από αυτόν συμβάλλοντας στις εκδηλώσεις των περισσότερων συνδρόμων οξέως και χρόνιου πόνου.

Ένα από τα κλασικά πειράματα όπου άρχισε να γίνεται αντιληπτό το φαινόμενο της κεντρικής ευαισθητοποίησης ήταν αυτό το οποίο πραγματοποίησαν οι Woolf και συνεργάτες το 1983 [2]. Η ομάδα του Woolf χρησιμοποίησε ένα νευρωνικό κύκλωμα στον επίμυ. Όταν προκαλούσαν πόνο στην πατούσα του επίμυ, το πειραματόζωο εμφάνιζε μία αντίδραση απόσυρσης του άκρου με κάμψη του δικέφαλου μηριαίου. Η αντίδραση αυτή απόσυρσης ελεγχόταν από μία σειρά α κινητικές ίνες των οποίων η διέγερση προκαλούνταν μόνο από επώδυνα ερεθίσματα και τα οποία περιορίζονταν σε μία συγκεκριμένη περιοχή στο πόδι του πειραματόζωου. Παρατηρήθηκε ότι αν εφαρμοσθεί ένα επαναλαμβανόμενο θερμικό ερέθισμα στην πατούσα του πειραματόζωου, τότε οι κινητικές αυτές ίνες που ελέγχουν την αντίδραση απόσυρσης, συνεχίζουν και εμφανίζουν δραστηριότητα η οποία διαρκεί ώρες μετά, ενώ υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν υπάρχει αυτόματη δραστηριότητα. Μία σειρά από σημαντικά πειράματα που ακολούθησαν έδειξαν ότι οι αλλαγές αυτές συμβαίνουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα και όχι στην περιφέρεια. Αυτό το οποίο είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον ήταν ότι η απάντηση αυτή των νευρώνων του νωτιαίου μυελού στην επαναλαμβανόμενη διέγερση ήταν διφασική. Η αρχική απάντηση ήταν σύντομη και αντιστοιχούσε στον οξύ καλά εντοπισμένο αρχικό πόνο. Η δεύτερη ερχόταν λίγο μετά, ήταν πιο παρατεταμένη και συνδυαζόταν με το βύθιο απροσδιόριστο πόνο που επεκτεινόταν σε μία μεγεθυμένη περιοχή πέραν του σημείου της βλάβης.

Το επόμενο ερώτημα σε πειραματικό επίπεδο ήταν το κατά πόσο το φαινόμενο της κεντρικής ευαισθητοποίησης μπορεί να ανασταλεί ή να τροποποιηθεί. Μία σειρά από εργαστηριακές μελέτες έδειξαν ότι η ίδια θεραπεία, όταν εφαρμοστεί πριν το επώδυνο ερέθισμα, είναι πιο αποτελεσματική από όταν το ερέθισμα έρθει μετά. [3, 4].



## ΜΥΘΟΙ ΣΤΗΝ ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ PREEMPTIVE ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

Οι ενδείξεις από τις μελέτες σε πειραματόζωα ήταν εντυπωσιακά πειστικές για τις δυνατότητες παρεμπόδισης της ανάπτυξης κεντρικής ευαισθητοποίησης. Ωστόσο οι παρατηρήσεις αυτές θα μπορούσαν να έχουν κάποια αξία σε κλινικό επίπεδο? Το 1988 δημοσιεύονται 2 μελέτες στο Pain, πάνω στον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου, τα αποτελέσματα των οποίων κατέδειξαν ότι η συστηματική χρήση οπιοειδών ή η εφαρμογή περιοχικής αναισθησίας πριν την επέμβαση, παρέτεινε σημαντικά τη διάρκεια του αναλγητικού αποτελέσματος [5,6]. Με αφορμή τη δημοσίευση των δύο αυτών περιστατικών ο Wall στο editorial του ίδιου τεύχους θέτει το ζήτημα της πιθανής πρόληψης του μετεγχειρητικού πόνου σε κλινικό επίπεδο, μέσω της πρώιμης αναστολής των επώδυνων ερεθισμάτων και της παρεμπόδισης της ανάπτυξης κεντρικής ευαισθητοποίησης. Ο μετεγχειρητικός πόνος εξ άλλου είναι ένα ιδανικό πεδίο μεταφοράς των πειραματικών μοντέλων στην κλινική πράξη καθώς είναι μία από τις λίγες περιπτώσεις όπου είναι γνωστή η στιγμή της ιστικής βλάβης [7].

Στα χρόνια που ακολουθούν ένας μεγάλος όγκος μελετών εμφανίζονται στη βιβλιογραφία. Στις μελέτες αυτές χρησιμοποιούνται μία πλειάδα τεχνικών όπως η συστηματική χρήση οπιοειδών, η εφαρμογή κεντρικών και περιφερικών αποκλεισμών, η διήθηση του τραύματος, η χορήγηση παραγόντων όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη με στόχο να καταδειχθεί η ευεργετική τους δράση στον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου, όταν αυτά χορηγούνται πριν τη χειρουργική τομή. Ωστόσο η αξιολόγηση των μελετών αυτών θέτει μία σειρά από προβλήματα. Το πρώτο από αυτά έχει να κάνει με τον ίδιο τον ορισμό του pre-emptive καθώς πολλοί διαφορετικοί ορισμοί έχουν χρησιμοποιηθεί. Είναι λοιπόν pre-emptive κάθε θεραπεία η οποία εφαρμόζεται πριν τη χειρουργική τομή? Προφανώς πρόκειται για έναν ορισμό ο οποίος είναι ατελής, διότι η έννοια του pre-emptive απαιτεί η θεραπεία αυτή να είναι σε θέση να αναστείλει την κεντρική ευαισθητοποίηση. Είναι pre-emptive μία θεραπεία η οποία εφαρμόζεται πριν τη χειρουργική τομή και συμβάλλει στην ανάπτυξη κεντρικής ευαισθητοποίησης από τη χειρουργική τομή?. Σήμερα ξέρουμε ότι και αυτός ο ορισμός είναι ατελής, διότι η ανάπτυξη κεντρικής ευαισθητοποίησης μετά από μία χειρουργική επέμβαση οφείλεται εν μέρει μόνο στο ερέθισμα της χειρουργικής τομής, ενώ αντίθετα είναι σημαντική η επίδραση της φλεγμονής από τον εμμένοντα ιστικό τραυματισμό. Επομένως η αναστολή της κεντρικής ευαισθητοποίησης απαιτεί την εφαρμογή μίας τεχνικής η οποία θα ξεκινά πριν την επέμβαση και θα διαρκεί τουλάχιστον όσο τα ερεθίσματα από την περιφέρεια είναι τόσο ισχυρά όσο να προκαλέσουν κεντρική ευαισθητοποίηση. Ταυτόχρονα γίνεται αντιληπτό στο σημείο αυτό η διαφορά στις συνθήκες που υπάρχουν μεταξύ των μοντέλων πόνου στο εργαστήριο, όπου τα αλγαισθητικά ερεθίσματα από την περιφέρεια έχουν πολύ συγκεκριμένο χρόνο δράσης από τον ιστικό τραυματισμό και την φλεγμονή της χειρουργικής επέμβασης [8]. Αυτός είναι και ο λόγος όπου πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι ο πιο σαφής και πλήρης ορισμός είναι αυτός που δίνεται από τον Kissin και ορίζει ως pre-emptive τη θεραπεία που ξεκινά πριν την επέμβαση και αναστέλλει την ανάπτυξη κεντρικής ευαισθητοποίησης τόσο από την τομή, όσο και από την επέμβαση. Έτσι λοιπόν σήμερα με τον όρο pre-emptive αναλγησία θεωρούμε κάθε προεγχειρητική θεραπεία η οποία είναι αποτελεσματικότερη της ίδιας θεραπείας, αν αυτή εφαρμοσθεί μετά τη χειρουργική τομή ή την επέμβαση. Η μόνη διαφορά μεταξύ των δύο θεραπειών είναι στη χρονική στιγμή έναρξης [9].

Ποια χαρακτηριστικά πρέπει να έχει αυτή η τεχνική την οποία ονομάζουμε pre-emptive και με τι θα συγκριθεί ούτως ώστε να φανεί ένα θετικό αποτέλεσμα?. Έτσι για να αποδειχθεί το αποτρεπτικό αποτέλεσμα μία τεχνικής πρέπει κατ' αρχήν να είναι μία τεχνική η οποία εφαρμόζεται πριν τη χειρουργική τομή και να συγκριθεί με μία ομάδα ελέγχου στην οποία θα εφαρμοσθεί η ίδια τεχνική μετά τη χειρουργική τομή ή το χειρουργείο.





## ΜΥΘΟΙ ΣΤΗΝ ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ PREEMPTIVE ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

Το 2002 ο Moiniche προχωρά σε μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από το 1983 μέχρι το 2000. Στις μελέτες αυτές χρησιμοποιήθηκαν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη η επισκληρίδιος με τη χρήση τοπικών αναισθητικών και οπιοειδών, οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων, η τοπική διήθηση του τραύματος και τα συστηματικά χορηγούμενα οπιοειδή. Όλες αυτές οι μελέτες συγκρίνουν μία τεχνική που εφαρμόζεται προεγχειρητικά με μία ομάδα ελέγχου όπου η ίδια τεχνική εφαρμόζεται μετά τη χειρουργική τομή. Η υπό διερεύνηση παράμετρος είναι η ένταση του πόνου 24 ώρες μετεγχειρητικά. Το συμπέρασμα στο οποίο καταλήγει είναι ότι σε καμία από τις περιπτώσεις δεν φαίνεται η στιγμή όπου εφαρμόζεται η τεχνική δηλαδή πριν ή μετά τη χειρουργική τομή, δεν φαίνεται να επηρεάζει την ένταση του πόνου το 1ο εικοσιτετράωρο [10].

Αντίθετα, τα ευρήματα μια άλλης σημαντικής μετα-ανάλυσης από τους Ong και συνεργάτες που δημοσιεύεται το 2005 είναι αρκετά διαφορετικά [11]. Ο Ong μελετά ποιοτικά και ποσοτικά 66 τυχαίοποιημένες μελέτες και ένα σύνολο 3261 ασθενών, οι οποίες εκτιμούν με ομάδα ελέγχου πριν και μετά τη χειρουργική τομή ασθενείς στους οποίους χορηγείται επισκληρίδιος, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων, διήθηση του τραύματος και συστηματικώς χορηγούμενα οπιοειδή. Οι παράμετροι που εξετάζονται είναι τα scores πόνου, η ανάγκη σε αναλγητικά μετεγχειρητικά καθώς και ο χρόνος που παρέχεται μέχρι την ανάγκη για χορήγηση αναλγησίας. Ως προς τα scores πόνου, φαίνεται μία σημαντική υπεροχή της επισκληρίδιος που ξεκινά πριν την χειρουργική τομή, σε σχέση με την έναρξή της μετά την τομή. Αντίθετα, για τα συστηματικά χορηγούμενα οπιοειδή καθώς και για τους ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων δεν φαίνεται κανένα θετικό αποτέλεσμα από την χορήγησή τους πριν τη χειρουργική τομή. Αντίθετα, ως προς την παράμετρο της ανάγκης για συμπληρωματική χορήγηση αναλγητικών μετεγχειρητικά, καταδεικνύεται σημαντικά θετικό αποτέλεσμα της pre-emptive επισκληρίδιος, της τοπικής διήθησης του τραύματος και των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών. Με βάση αυτές τις υπό εξέταση παραμέτρους, η preemptive αναλγησία καταδεικνύει ένα συνολικό θετικό αποτέλεσμα με συγκεκριμένες αναλγητικές τεχνικές. Τα αποτελέσματα είναι πιο προφανή για την επισκληρίδιο αναλγησία, καθώς και για την τοπική διήθηση του τραύματος και τη χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, τουλάχιστον ως προς την παράμετρο της συμπληρωματικής χορήγησης. Έτσι με βάση την ποιότητα των συγκεκριμένων τυχαίοποιημένων μελετών, θεωρείται ότι για την επισκληρίδιο αναλγησία τεκμηριώνεται η προφυλακτική της δράση, ως προς τη μείωση της έντασης του πόνου μετεγχειρητικά και της ανάγκης για συμπληρωματική χορήγηση αναλγητικών. Μία ακόμη πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τους Bong και συνεργάτες, περιέλαβε 6 μελέτες και ένα σύνολο 355 ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θωρακοτομή με τη χρήση επισκληρίδιος αναλγησίας. Στις μελέτες αυτές συγκρίθηκαν ασθενείς στους οποίους η επισκληρίδιος αναλγησία ξεκίνησε πριν τη χειρουργική τομή με ασθενείς στους οποίους η ίδια θεραπεία ξεκίνησε μετά το χειρουργείο. Οι υπό εξέταση παράμετροι ήταν η ένταση του πόνου σε ηρεμία και σε βήχα το πρώτο 48ωρο καθώς και η επίπτωση του χρόνιου πόνου στους 6 μήνες [12].

Είναι προφανές ότι παρά τα θετικά αποτελέσματα που καταδεικνύει η επισκληρίδιος αναλγησία ως μέθοδος preemptive αναλγησίας, πολλοί παράγοντες ανεξάρτητοι της τεχνικής επηρεάζουν το τελικό αποτέλεσμα, όπως για παράδειγμα ο συνδυασμός φαρμακολογικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται, όπως φάνηκε από τις τελευταίες δύο μετα αναλύσεις. Ο βασικός λόγος για τον οποίο φαίνεται ότι συμβαίνει αυτό έχει να κάνει με την ίδια την ιδέα της preemptive αναλγησίας. Από τη στιγμή που γίνεται αντιληπτό ότι το ερέθισμα της χειρουργικής τομής συνεισφέρει μόνο κατά ένα μέρος στην εκδήλωση της κεντρικής ευαισθητοποίησης, η προσήλωση στο κατά πόσο μία τεχνική θα δοθεί πριν ή μετά τη χειρουργική τομή έχει πολύ μικρότερη σημασία, ενώ αντίθετα



## ΜΥΘΟΙ ΣΤΗΝ ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ PREEMPTIVE ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ

αποκτά πολύ μεγαλύτερη σημασία το κατά πόσο η συγκεκριμένη τεχνική, πριν ή μετά τη χειρουργική τομή είναι σε θέση να αναστείλει την κεντρική ευαισθητοποίηση σε όλη την περιεγχειρητική περίοδο. Τα θετικά αποτελέσματα που παρουσιάζει η επισκληριδίου αναλγησία θεωρείται ότι οφείλονται στο γεγονός ότι είναι σε θέση να αναστείλει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και πιο αξιόπιστα τα ερεθίσματα από την περιφέρεια προς τον νωτιαίο μυελό. Έτσι πλέον το ενδιαφέρον στρέφεται από την preemptive στην preventive αναλγησία, ή προληπτική αναλγησία, ένας όρος ο οποίος προτάθηκε από τον Kissin το 1994 [9]. Ουσιαστικά αφορά στο το κατά πόσο μία θεραπεία είναι σε θέση να μειώσει τον πόνο και την κατανάλωση αναλγητικών, με μία δράση που να ξεπερνά την αναμενόμενη φαρμακολογική δράση της τεχνικής, ανεξάρτητα από το αν αυτή θα ξεκινήσει πριν ή μετά το χειρουργείο. Η παράταση αυτή της δράσης αποτελεί το αποτέλεσμα της παρεμπόδισης ανάπτυξης περιφερικής και κεντρικής ευαισθητοποίησης. Συμπερασματικά, στο ερώτημα αν η preemptive αναλγησία είναι αλήθεια η μύθος, η απάντηση ακόμη και σήμερα δεν είναι σαφής. Με βάση την υπάρχουσα τεκμηρίωση, η χρήση της επισκληριδίου πριν τη χειρουργική τομή, θεωρείται ότι εξασφαλίζει ένα θετικότερο αποτέλεσμα στον έλεγχο του πόνου, τουλάχιστον το πρώτο 48ωρο. Ωστόσο το γεγονός ότι τα ευρήματα αυτά δεν είναι σταθερά και δεν αφορούν όλες τις τεχνικές, θέτει σοβαρά ζητήματα για την εν γένει αποτελεσματικότητα της τεχνικής. Από την άλλη πλευρά, οι τεχνικές της preventive αναλγησίας θεωρούνται πιο πολλά υποσχόμενες στο ζήτημα της πρόληψης του μετεγχειρητικού πόνου.

### Βιβλιογραφία

- [1] Crile GW. *Lancet* 1913;185:7-16
- [2] Woolf CJ. *Nature* 1983;306:686-688
- [3] Dickenson AH, Sullivan AF. *Pain* 1987;30:349-360
- [4] Coderre TJ, Vaccarino AL, Melzack R. *Brain Res* 1990;535:155-158.
- [5] McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. *Pain* 1988;33:291-295.
- [6] Bach S, Noreng MF, Tjéllden NU. *Pain* 1988;33:297-301.
- [7] Wall PD. *Pain* 1988;33:289-90.
- [8] Woolf, CJ, Chong MS. *Anesth Analg* 1993;77:362-379.
- [9] Kissin I. *Anesthesiology* 2000;93:1138-1143.
- [10] Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. *Anesthesiology* 2002;96:725-741.
- [11] Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. *Anesth Analg*. 2005;100:757-777.
- [12] Bong CL, Samuel M, Ng JM, Ip-Yam C. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:786-93.



## ΜΥΘΟΙ ΣΤΗΝ ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ

### ΕΝΔΟΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΧΩΡΟΣ. ΥΠΑΡΧΕΙ;

Κωνσταντίνος Στρουμπούλης

Αναισθησιολόγος, ΓΝΑ "Αλεξάνδρα"

Η επισκληρίδιος αναλγησία θα μπορούσε κάλλιστα να χαρακτηριστεί ως μια πράξη πίστης. Συνήθως τοποθετούμε τον καθετήρα χωρίς ακτινοσκοπική καθοδήγηση, σε ένα σχετικά αυθαίρετο βάθος, ο καθετήρας δεν μπορεί να καθοδηγηθεί παρά μόνο μέχρι ένα σημείο και σαφώς δεν είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε εάν έχει περιστραφεί ή που ακριβώς βρίσκεται.

Μέχρι πρόσφατα, τεκμηριωμένα πιστεύονταν πως υπήρχαν 3 πιθανές θέσεις όπου μπορούσε να τοποθετηθεί ακούσια μια βελόνη επισκληριδίου ή ένας επισκληρίδιος καθετήρας εκτός του στόχου που είναι ο επισκληρίδιος χώρος: ενδαγγειακά, υπαραχνοειδώς και στον υποσκληρίδιο χώρο.<sup>1</sup> Ο τελευταίος αυτός χώρος είχε περιγραφεί ως ένας δυνητικός χώρος (ή σχισμή) ήδη από τα τέλη του προηγούμενου αιώνα.<sup>2</sup> Ωστόσο ήταν μόλις πριν από 3 περίπου δεκαετίες που μπόρεσε να περιγραφεί ακτινοσκοπικά και με αφορμή τις κλινικές παρατηρήσεις αναισθησιολόγων με την ανάπτυξη των τεχνικών περιοχικής αναισθησίας και τις περαιτέρω ανατομικές περιγραφές που οι παρατηρήσεις αυτές προκάλεσαν. Σαν αποτέλεσμα, ο υποσκληρίδιος χώρος αναγνωρίστηκε ως ξεχωριστός αληθής ανατομικός χώρος (spatium subdurale, Nomina Anatomica 1989).<sup>3-8</sup>

Η ίδια η ανατομία του υποσκληριδίου χώρου αποτέλεσε αντικείμενο μεγάλης επιστημονικής διχογνωμίας. Τα τελευταία χρόνια η έννοια του υποσκληριδίου χώρου έχει επανακαθοριστεί με βάση εμπειριστωμένες κλινικές και απεικονιστικές μελέτες. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν πως ο υποσκληρίδιος χώρος δεν είναι μια αληθής ανατομική κοιλότητα όπως προηγουμένως πιστεύονταν, αλλά μια επίκτητη κοιλότητα. Αυτή η επίκτητη κοιλότητα φαίνεται να σχηματίζεται όταν δυνάμεις τάσεως οι οποίες προκαλούνται από βελόνες επισκληριδίου, καθετήρες ή εγχύσεις υγρών προκαλούν αποκόλληση νευροεπιθηλιακών κυττάρων.<sup>9-10</sup>

Αναλυτικά, η αραχνοειδής μήνιγγα φαίνεται να έχει μια υμενώδη στιβάδα η οποία καλύπτει το εσωτερικό του μηνιγγικού σάκου και μία δοκιδωτή στιβάδα η οποία επεκτείνεται σαν ιστός αράχνης προς τη χοριοειδή μήνιγγα καλύπτοντας το νωτιαίο μυελό και τις νευρικές ρίζες. Ανάμεσα στο υμενώδες τμήμα της αραχνοειδούς και στην έσω επιφάνεια της σκληράς μήνιγγας φαίνεται πως υπάρχει ένα κυτταρικό δίκτυο το οποίο ονομάστηκε και σκληρο-αραχνοειδές δίκτυο ή υποσκληρίδιος χώρος. Αυτή η περιοχή αποτελείται από νευροεπιθηλιακά κύτταρα που περιστοιχίζονται από άμορφη ουσία. Σε ιστούς οι οποίοι δεν έφεραν ίχνη τραύματος δεν κατέστη δυνατό να εντοπιστεί υποσκληρίδιος χώρος, αλλά φαίνεται πως ο υποσκληρίδιος χώρος μπορεί να σχηματιστεί εάν οι λιγοστοί και χαλαροί δεσμοί μεταξύ των νευροεπιθηλιακών κυττάρων της περιοχής διαρραγούν ως αποτέλεσμα άσκησης μηχανικών δυνάμεων, έγχυσης αέρα ή υγρού, δημιουργώντας έτσι σχισμές ανάμεσα στην άμορφη ουσία του κυτταρικού αυτού δικτύου.<sup>8-11</sup>

Τα κλινικά χαρακτηριστικά μιας υποσκληριδίου έγχυσης είναι τα ακόλουθα: αργή εγκατάσταση ενός τελικά υψηλού αισθητικού αποκλεισμού, συνήθως 10-35 λεπτά μετά από μια απρόσκοπτη τοποθέτηση ενός επισκληριδίου καθετήρα και χορήγηση επισκληριδίου αναλγησίας ή απλώς μετά από τη χορήγηση test dose μόνο. Η επέκταση του αποκλεισμού μπορεί να συνεχίσει για ακόμα 15-20 λεπτά συνοδευόμενη κάποιες φορές και από έντονο κινητικό αποκλεισμό και υπόταση. Ο υποσκληρίδιος χώρος μπορεί να επεκτείνεται μέχρι την κρανιακή κοιλότητα και το έδαφος της 3<sup>ης</sup> κοιλίας όπου η επέκταση του τοπικού αναισθητικού μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή, άπνοια και απώλεια συνείδησης. Το να μην ακολουθηθεί καθόλου από συμπτώματα (ούτε καν ήπια υπόταση) μια υποσκληρίδια έγχυση τοπικού αναισθητικού και απλά να μην υπάρχει εγκατάσταση αναλγησίας, θεωρείται αρκετά σπάνιο. Τα χαρακτηριστικά ακτινοσκοπικά ευρήματα μιας



## ΜΥΘΟΙ ΣΤΗΝ ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ ΕΝΔΟΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΧΩΡΟΣ. ΥΠΑΡΧΕΙ;

υποσκληρίδιας έγχυσης είναι οι στενές κάθετες στήλες σκιαγραφικού που επεκτείνονται συνήθως στην ΘΜΣΣ ή και υψηλότερα.<sup>12-15</sup>

Από την άλλη πλευρά, στα μέσα της προηγούμενης δεκαετίας αναφέρθηκαν κάποιες περιπτώσεις «άτυπου υποσκληρίδιου αποκλεισμού».<sup>12,15</sup> Στις περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτές αναφερόταν αργή εγκατάσταση του αποκλεισμού (20-40λεπτά), περιορισμένης έκτασης, συνήθως χαμηλά και μόνο στα περίξ δερμοτόμια και συχνά μονόπλευρα, μετά από σαφή απώλεια αντίστασης και ευχερή επισκληρίδιο καθετηριασμό που είχε εκτελεστεί από έμπειρους αναισθησιολόγους. Μόνο μετά από πρόσθετες δόσεις (10-20ml) τοπικού αναισθητικού και μετά από αναμονή έως και μισής ώρας σε κάποιες περιπτώσεις υπήρξε ικανοποιητική αναλγησία. Βεβαίως, η χορήγηση επιπλέον δόσεων φάνηκε να ενέχει και τον κίνδυνο πρόκλησης υποσκληρίδιου αποκλεισμού και συνεπακόλουθου υψηλού αποκλεισμού. Η μη ύπαρξη συμπτωμάτων στην πλειονότητα των περιπτώσεων οδήγησε τους ερευνητές στην αναζήτηση του σημείου τοποθέτησης των καθετήρων και στην προσπάθεια εξήγησης του φαινομένου.<sup>12,15</sup>

Η μετέπειτα ακτινοσκοπική διερεύνηση αυτών των περιστατικών καθώς και άλλων μεταγενέστερων έδειξε διαφορές σε σχέση με την αναμενόμενη εικόνα που περιγράφηκε παραπάνω για την υποσκληρίδια έγχυση. Στα περιστατικά αυτά, η ακτινοσκόπηση με την έγχυση σκιαγραφικού μέσω του επισκληρίδιου καθετήρα ανέδειξε συλλογές εντός της σκληράς μήνιγγας που περιγράφονταν ως μεγάλα εξογκώματα (σαν λουκάνικο) που επεκτείνονταν από 1 έως 3 σπονδυλικά διαστήματα, οι οποίες σε χαρακτηριστικές πλάγιες τομές φαίνονταν να προβάλλουν προς τα εμπρός όσο ο εγχόμενος όγκος αυξανόταν. Έτσι εκτός από τη διαφορετική κλινική εικόνα, τεκμηριώθηκε και μια διαφορετική ακτινοσκοπική εικόνα.<sup>16,17</sup>

Με βάση τα παραπάνω, πρόσφατα προτάθηκε η ύπαρξη ενός 4<sup>ου</sup> «χαμένου» χώρου, του ενδοσκληρίδιου χώρου. Φαίνεται πως η έγχυση υγρού ανάμεσα στις αραιά παρατεταγμένες σε συγκεντρικές στιβάδες (σαν φλοιός κρεμμυδιού) ίνες κολλαγόνου, ελαστικές ίνες και ινοβλάστες που αποτελούν το κύριο συστατικό της σκληράς μήνιγγας, μπορεί να προκαλέσει τη δημιουργία ενός χώρου μέσα στον οποίο θα εγκυστωθεί μια συλλογή (η οποία βεβαίως εάν μεγαλώσει μπορεί να επεκταθεί είτε προς τον επισκληρίδιο είτε προς τον υποσκληρίδιο χώρο μέσω ρήξης των ιών κολλαγόνου παράγοντας έτσι και διαφορετικό κλινικό αποτέλεσμα). Η δημιουργία ενός ενδοσκληρίδιου χώρου μπορεί ίσως να εξηγηθεί από την παρουσία ουλών ή συμφύσεων που δημιουργήθηκαν στην περιοχή από προηγούμενη τοποθέτηση επισκληρίδιου καθετήρα ή υπαραχνοειδή παρακέντηση.<sup>16,17</sup>

Η επίπτωση του «υποσκληρίδιου αποκλεισμού» κυμαίνεται από 0.1-0.8%,<sup>18,19</sup> ενώ η επίπτωση του «ενδοσκληρίδιου αποκλεισμού» ακόμα δεν μπορεί να υπολογιστεί. Θα πρέπει πάντως να τονιστεί πως και στις 2 περιπτώσεις δεν θα πρέπει να μιλάμε για πραγματικούς ανατομικούς χώρους, αλλά μάλλον ο ορισμός που θα πρέπει να τους αποδοθεί είναι *δυστητικοί χώροι που οφείλονται σε τραυματικό μηνιγγικό διαχωρισμό*. Από την άλλη πλευρά, τόσο οι διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις που προκύπτουν από την δημιουργία των χώρων αυτών και την έγχυση φαρμάκων σε αυτούς, όσο και οι διακριτές ακτινοσκοπικές εικόνες που τους αντιστοιχούν, δεν αφήνουν πολλά περιθώρια για μη αξιολόγηση της κλινικής τους σημασίας. Τέλος, σχετικά με τον ενδοσκληρίδιο αποκλεισμό, ο αναισθησιολόγος στην περίπτωση ενός αποτυχημένου ή ανεπαρκούς αποκλεισμού οφείλει πρώτα να εκτιμά την ύπαρξη πιθανότερων αιτίων όπως της μετακίνησης του καθετήρα σε ένα μεσοσπονδύλιο τρήμα, την ύπαρξη διαφραγμάτων στον επισκληρίδιο χώρο, οστικές αλλοιώσεις ή ανωμαλίες και στη συνέχεια να αξιολογεί την πιθανότητα ενδοσκληρίδιας έγχυσης.



## ΜΥΘΟΙ ΣΤΗΝ ΑΛΓΟΛΟΓΙΑ ΕΝΔΟΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΧΩΡΟΣ. ΥΠΑΡΧΕΙ;

### Βιβλιογραφία

1. Reynolds F, Speedy HM. The subdural space: the third place to go astray. *Anaesthesia* 1990;45:120-3.
2. Key A. and G. Retzius Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. Samson and Waller, Stockholm 1875-1876.
3. Mehta M, Maher R. Injection into the extra-arachnoid subdural space. *Anaesthesia*. 1977;32:760-766.
4. Stevens RA, Stanton-Hicks MA. Subdural injection of local anesthetic: a complication of epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1985;63:323-6.
5. Hoftman NH, Ferrante FM. Diagnosis of unintentional subdural anesthesia/analgesia: analysing radiographically proven cases to define the clinical entity and to develop a diagnostic algorithm. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:12-6.
6. Wills JH. Rapid onset of massive subdural anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2005;30:299-302.
7. De la Gala F, Reyes A, Avellanal M, Baticon P, Gonzalez-Zarco LM. Trigeminal nerve palsy and Horner's syndrome following epidural analgesia for labour: a subdural block? *Int J Obstet Anesth* 2007;16:180-2.
8. Collier CB. Atlas of epidurograms; epidural blocks investigated. Sydney: Harwood Academic Press; 1998. Taylor & Francis, New York. Now Informa Healthcare, London.
9. Vandenabeele F, Creemers J, Lambrichts I. Ultrastructure of the human spinal arachnoid mater and dura mater. *J. Anat.* 1996;189:417-430
10. Reina MA, Casasola ODL, Lopez A, De Andres JA, Mora M, Fernandez A. The origin of the spinal subdural space. Ultrastructure findings. *Anesth Analg* 2002;94:991-5.
11. Reina MA, Collier CB, Prats-Galino A et al. Unintentional subdural placement of epidural catheters during attempted epidural anesthesia. An anatomic study of spinal subdural compartment. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:537-41
12. Hoftman NN, Ferrante FM. Diagnosis of unintentional subdural anesthesia/analgesia: analyzing radiographically proven cases to define the clinical entity and to develop a diagnostic algorithm. *Reg Anesth Pain Med*. 2009;34:12-16.
13. Collier CB. Accidental subdural block: four more cases and a radiographic review. *Anaesth Intens Care* 1992;20:215-25.
14. Collier CB, Gatt SP, Lockley SM. A continuous subdural block. *Br J Anaesth* 1993;70:462-5.
15. Collier CB. Accidental subdural injection during attempted lumbar epidural block may present as a failed or inadequate block; radiographic evidence. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:45-51.
16. Collier CB. The intradural space: the fourth place to go astray during epidural block. *Int J Obstet Anesth*. 2010;19:133-41.
17. Collier CB, Reina MA, Prats-Galino A, Machés F. An anatomical study of the intradural space. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39:1038-42.
18. Dawkins CJM. An analysis of the complications of extradural and caudal block. *Anaesthesia*. 1969;24:554-563.
19. Lubenow T, Keh-Wong E, Kristof K, Ivankovich O, Ivankovich A. Inadvertent subdural injection: a complication of an epidural block. *Anesth Analg*. 1988;67:175-179.



## ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

### Αλγοθεραπεία στον ηπατοπαθή

#### Χ. Μπατιστάκη

#### Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Αττικόν»

Οι κυριότερες νοσολογικές οντότητες που συνιστούν την ηπατική νόσο στην πλειοψηφία τους οδηγούν σε κίρρωση, ενώ ιδιαίτερη κατηγορία αποτελούν οι κακοήθειες, όπως το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και η μεταστατική νόσος από άλλη εστία. Ο ηπατοπαθής μπορεί να υποφέρει από χρόνια πόνο λόγω της ίδιας της νόσου (π.χ. κοιλιακό άλγος λόγω ασκίτη, πόνος μεταστάσεων) ή λόγω οποιασδήποτε άλλης αιτίας χρόνιου πόνου που απαντάται στο γενικό πληθυσμό.<sup>1</sup>

Το ήπαρ κατέχει σημαντικό ρόλο στη φαρμακοκινητική των περισσότερων φαρμάκων και των μεταβολιτών τους. Ο ρόλος του είναι βασικός στις διαδικασίες βιομετατροπής, ενώ παράλληλα επηρεάζει το βαθμό σύνδεσης των φαρμάκων με τα λευκώματα και την αποβολή τους μέσω της χολής. Επίσης, οι ασθενείς με ηπατοπάθεια μπορεί να έχουν διαφορετική ευαισθησία στις δράσεις κάποιων φαρμάκων (τόσο στις επιθυμητές όσο και στις ανεπιθύμητες). Για τους παραπάνω λόγους απαιτείται προσεκτική προσέγγιση του ηπατοπαθούς, με αιτιολογημένη επιλογή των φαρμάκων που θα χορηγηθούν και τροποποίηση της δοσολογίας τους, έτσι ώστε να αντιρροπισθούν οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μεταβολές που συνοδεύουν την ηπατική νόσο.<sup>1,2</sup>

#### ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ

Στην ηπατική νόσο μπορεί να υπάρχουν:

1. **Μεταβολή της απορρόφησης:** Η απορρόφηση από το γαστρεντερικό σύστημα ελαττώνεται λόγω επιβράδυνσης της γαστρικής κένωσης ή λόγω διάρροιας.<sup>1,2</sup>
2. **Μεταβολή του όγκου κατανομής:** Η ηπατική δυσλειτουργία προκαλεί κατακράτηση υγρών και ασκίτη, με αποτέλεσμα αύξηση του όγκου κατανομής των υδατοδιαλυτών φαρμάκων. Η σύνθεση της λευκωματίνης και της  $\alpha_1$ -δξινής γλυκοπρωτεΐνης ελαττώνεται σημαντικά, με αποτέλεσμα ελάττωση του βαθμού σύνδεσης των φαρμάκων. Επίσης, η άθροιση ενδογενών ενώσεων (κυρίως χολερυθρίνης) ανταγωνίζεται τις θέσεις σύνδεσης, με αποτέλεσμα το ποσοστό του ελεύθερου φαρμάκου να είναι συνολικά αυξημένο.<sup>1,2</sup>
3. **Ελάττωση του μεταβολισμού:** Στο ήπαρ λαμβάνουν χώρα: (α) αντιδράσεις φάσης-1 (οξειδωση, αναγωγή, υδρόλυση) μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος (CYP)P450, (β) αντιδράσεις φάσης-2, όπου τα φάρμακα συνδέονται με ενδογενή υδατοδιαλυτά υποστρώματα και (γ) αντιδράσεις φάσης-3, που χρησιμοποιούν ενεργειακά εξαρτώμενους μεταφορείς για την απέκκριση των φαρμάκων στη χολή. Στην κίρρωση οι αντιδράσεις φάσης-1 επηρεάζονται σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τις αντιδράσεις φάσης-2, γεγονός που αποκτά ιδιαίτερη σημασία για φάρμακα που εξαρτώνται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος για το μεταβολισμό τους. Φάρμακα με υψηλό ποσοστό απόσπασης από το ήπαρ (π.χ μορφίνη, φεντανύλη), έχουν αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα στους ηπατοπαθείς ασθενείς λαμβανόμενα από του στόματος, λόγω ελάττωσης της αιμάτωσης του ήπατος και των διαθέσιμων ενζυμικών συστημάτων. Αντίθετα, όταν το ποσοστό απόσπασης από το ήπαρ είναι χαμηλό (π.χ. μεθαδόνη), η βιοδιαθεσιμότητα δεν επηρεάζεται σημαντικά.<sup>1,3,4</sup>



## ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

Αλγοθεραπεία στον ηπατοπαθή

4. **Επίδραση στην απέκκριση μέσω της χολής:** Η ελάττωση του σχηματισμού ή αποβολής της χολής οδηγεί σε ελάττωση της κάθαρσης των ουσιών που αποβάλλονται με αυτόν τον τρόπο και άθροισή τους (π.χ. βουπρενορφίνη).<sup>3</sup>
5. **Ελάττωση της νεφρικής αποβολής/ηπατονεφρικό σύνδρομο:** Η τυχόν συνυπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία πρέπει πάντα να αναζητείται και να λαμβάνεται υπόψη στον προσδιορισμό της κατάλληλης δοσολογίας.<sup>1,2</sup>

### ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ

Οι σημαντικότερες φαρμακοδυναμικές μεταβολές που παρατηρούνται στην ηπατική νόσο, αφορούν στα οπιοειδή και τα αγχολυτικά/κατασταλτικά φάρμακα, με τα οποία έχει παρατηρηθεί αυξημένο θεραπευτικό αποτέλεσμα με τις ίδιες συγκεντρώσεις πλάσματος σε σχέση με υγιείς ασθενείς, ενώ μπορεί να προκύψει και επιδείνωση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.<sup>1,2</sup>

### ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ

Η επιλογή των φαρμάκων που θα χορηγηθούν στον ηπατοπαθή, απαιτεί γνώση της φαρμακοκινητικής τους, προσεκτική τιτλοποίηση της δοσολογίας και συχνή παρακολούθηση του ασθενούς τόσο για την εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος, όσο και για την αναζήτηση ανεπιθύμητων ενεργειών. Στη συνέχεια αναλύονται τα κυριότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου.

#### Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη είναι γνωστό ότι αποτελεί αιτία κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας, γεγονός που έχει οδηγήσει στην πεποίθηση ότι αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Ο μηχανισμός ηπατοτοξικότητας περιλαμβάνει τη διαταραχή του μεταβολισμού της ουσίας μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος, σε συνδυασμό με εξάντληση των αποθεμάτων γλουταθειόνης. Το αποτέλεσμα είναι η άθροιση του ηπατοτοξικού ενδιάμεσου μεταβολίτη N-acetyl-p-benzoquinonimine (NAPQI).<sup>1,2,5</sup>

Οι ασθενείς με κίρρωση εμφανίζουν παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής της παρακεταμόλης. Παρόλα αυτά, μελέτες έχουν δείξει ότι στην κίρρωση τα αποθέματα γλουταθειόνης δεν εξαντλούνται σε κρίσιμο βαθμό ώστε να επίκειται ηπατοτοξικότητα.<sup>5</sup>

Οι ασθενείς με ενεργό αλκοολισμό και κίρρωση συνιστούν ιδιαίτερη κατηγορία καθώς η γλουταθειόνη εξαντλείται, ενώ παράλληλα, προκαλείται επαγωγή του CYP2E1. Παρόλο που δεν υπάρχουν επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για τους ηπατοπαθείς ασθενείς με ενεργό αλκοολισμό, οι περισσότεροι ηπατολόγοι συνιστούν τη μέγιστη λήψη έως 2 g παρακεταμόλης ημερησίως, καθώς ο διαθέσιμος αριθμός μελετών είναι λιγοστός και καμία δεν περιλαμβάνει μακράς διάρκειας λήψη του φαρμάκου.<sup>1</sup>

Αντίστοιχα, σε ηπατοπαθείς ασθενείς χωρίς ενεργό αλκοολισμό και για μακράς διάρκειας χορήγηση, προτείνεται ελάττωση της δοσολογίας της παρακεταμόλης σε 2-3 g/ημερησίως, ενώ για βραχείας διάρκειας χορήγηση (ή εφάπαξ), θεωρητικά μπορεί να χορηγηθεί η συνήθης μέγιστη δοσολογία των 3-4 g (αν και οι περισσότεροι προτείνουν τη συμμόρφωση με την πρόσφατη οδηγία του FDA με μέγιστη δοσολογία έως 2,6 g/ημερησίως).<sup>1</sup>



## ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

Αλγοθεραπεία στον ηπατοπαθή

### Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ)

Τα ΜΣΑΦ αποτελούν ουσίες που μεταβολίζονται σε μεγάλο βαθμό από τα ένζυμα του κυτοχρώματος, ενώ παράλληλα έχουν υψηλό βαθμό σύνδεσης με τα λευκώματα. Στον ηπατοπαθή προκύπτει τόσο διαταραχή του μεταβολισμού τους όσο και της βιοδιαθεσιμότητάς τους, καθώς τα επίπεδά τους στο πλάσμα αυξάνονται.

Παρόλο που έχει περιγραφεί ηπατοτοξικότητα από ΜΣΑΦ,<sup>1,6</sup> το κυριότερο πρόβλημα στον ηπατοπαθή είναι η πιθανότητα πρόκλησης περαιτέρω νεφρικής βλάβης μέσω αναστολής των νεφροπροστατευτικών προσταγλανδινών. Επίσης, πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα αιμορραγίας (με τους μη-εκλεκτικούς αναστολείς κυκλοξυγενασών) λόγω αναστολής της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, η οποία δρα επιβαρυντικά στην ήδη υπάρχουσα διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού.<sup>1,2</sup>

Οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη χρήση των μη-εκλεκτικών ΜΣΑΦ στην κίρρωση του ήπατος είναι κατηγορηματικές: μπορούν να γίνουν ανεκτά σε ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο, αλλά απαγορεύεται η χρήση τους σε ασθενείς με κίρρωση, λόγω του σημαντικού κινδύνου εκδήλωσης ή επιδείνωσης του ηπατονεφρικού συνδρόμου.<sup>1,2</sup>

Σχετικά με τους εκλεκτικούς αναστολείς της κυκλοξυγενάσης-2, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες χρήσης τους σε ασθενείς με κίρρωση. Υπάρχουν αναφορές περιπτώσεων ηπατοτοξικότητας, ενώ η επίδρασή τους στη νεφρική λειτουργία βρίσκεται ακόμη υπό μελέτη.<sup>1,6</sup>

### ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Το ήπαρ αποτελεί το κύριο όργανο μεταβολισμού των περισσότερων οπιοειδών. Η κύρια μεταβολική οδός είναι η οξειδωση μέσω του κυτοχρώματος (CYP2D6 και 3A4) και η σύνδεση με γλυκουρονίδια. Το ενδεχόμενο συνύπαρξης νεφρικής ανεπάρκειας πρέπει πάντα να συνηγορείται πριν τη χορήγηση οπιοειδών, καθώς τα περισσότερα έχουν νεφρική αποβολή.<sup>1,4,7</sup>

Γενικά, τα οπιοειδή, συστήνεται να χορηγούνται σε μειωμένες δόσεις και σε μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα. Απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση καθόλη τη διάρκεια χορήγησης, με τακτικό έλεγχο για σημεία καταστολής, δυσκοιλιότητας και εγκεφαλοπάθειας. Οποιαδήποτε από αυτές τις επιπλοκές, σηματοδοτεί την αναγκαιότητα διακοπής των οπιοειδών και επανεξέταση του θεραπευτικού σχήματος.<sup>1,2</sup>

### Μορφίνη

Η μορφίνη από το στόματος υπόκειται σε μεταβολισμό 1<sup>ης</sup> διόδου από το ήπαρ και μεταβολίζεται κυρίως προς 3- και 6-γλυκουρονική μορφίνη, οι οποίες αποβάλλονται μέσω των νεφρών. Θεωρητικά, η σύνδεση με γλυκουρονίδια επηρεάζεται λιγότερο στην κίρρωση σε σχέση με τον ενδογενή μεταβολισμό. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της παρατείνεται σε ασθενείς με κίρρωση, γεγονός που αντικατοπτρίζει ελάττωση της κάθαρσης.<sup>1,2,7</sup> Συστήνεται ελάττωση της δοσολογίας ή αύξηση των μεσοδιαστημάτων χορήγησης της μορφίνης, ιδιαίτερα στην περίπτωση συνύπαρξης ηπατονεφρικού συνδρόμου.<sup>1,4</sup>





## ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

Αλγοθεραπεία στον ηπατοπαθή

### Υδρομορφόνη

Η υδρομορφόνη συνδέεται με γλυκουρονίδια στο ήπαρ κυρίως προς το μεταβολίτη 3-γλυκουρονική υδρομορφόνη, που αποβάλλεται μέσω των νεφρών. Ο μεταβολίτης δεν έχει αναλγητική δράση, αλλά ενοχοποιείται για νευρολογικές επιπλοκές, όπως σύγχυση, διέγερση και ψευδαισθήσεις εάν αθροιστεί. Συστήνεται η ελάττωση της δοσολογίας ή αύξηση των μεσοδιαστημάτων χορήγησης της υδρομορφόνης σε ασθενείς με κίρρωση, ιδιαίτερα στην περίπτωση συνύπαρξης ηπατονεφρικού συνδρόμου.<sup>1,4</sup>

### Κωδεΐνη, οξυκωδόνη

Τα φάρμακα που μεταβολίζονται από ένζυμα του κυτοχρώματος προς την ενεργό δραστική ουσία, όπως η κωδεΐνη (που μεταβολίζεται μέσω CYP2D6) και η οξυκωδόνη (μέσω CYP3D6), επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από την ηπατική νόσο τελικού σταδίου και τα επίπεδά τους στο πλάσμα είναι απρόβλεπτα. Έτσι, το αναλγητικό αποτέλεσμα και η κάθαρσή τους μπορεί να ποικίλλουν, ανάλογα με το βαθμό διαταραχής του μεταβολισμού. Λόγω εξάρτησης της αποβολής τους από τη νεφρική λειτουργία, απαιτείται μεγάλη προσοχή στη συνύπαρξη ηπατονεφρικού συνδρόμου. Συνιστάται και για τις δύο ουσίες ελάττωση της συνήθους δοσολογίας έως και αποφυγή τους στην ηπατική νόσο.<sup>1,4</sup>

### Πεθιδίνη

Η πεθιδίνη, μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό από τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP2B6 και CYP3A4 προς νορπεθιδίνη, η οποία είναι νευροτοξική, ιδιαίτερα εάν συνυπάρχει νεφρική δυσλειτουργία. Η αυξημένη βιοδιαθεσιμότητά της λόγω υψηλού βαθμού σύνδεσης με τα λευκώματα και η παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής του μεταβολίτη της, την καθιστούν εντελώς ακατάλληλη στην ηπατική νόσο.<sup>1,4</sup>

### Φεντανύλη

Η φεντανύλη μεταβολίζεται στο ήπαρ προς νορφεντανύλη (>99%) και έχει υψηλό βαθμό σύνδεσης με τα λευκώματα. Η ελαττωμένη ηπατική αιματική ροή επηρεάζει περισσότερο το μεταβολισμό της σε σχέση με την ηπατική ανεπάρκεια. Απαιτείται προσεκτική τιτλοποίηση στους ηπατοπαθείς ασθενείς, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για συνεχή έγχυση/χορήγηση και τακτική παρακολούθηση του αποτελέσματος, αλλά είναι γεγονός ότι γίνεται καλύτερα ανεκτή σε σχέση με άλλα οπιοειδή καθώς δεν έχει ενεργούς μεταβολίτες.<sup>1,4</sup>

### Μεθαδόνη

Η μεθαδόνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και έχει υψηλό ποσοστό σύνδεσης με τα λευκώματα, ενώ η ίδια και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται δια μέσου των νεφρών και της χολής. Γενικά συνιστάται προσεκτική τιτλοποίηση και ελάττωση της δοσολογίας, ενώ αντενδείκνυται η χορήγησή της σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα και αλκοόλ, καθώς αναστέλλεται ο μεταβολισμός της και αυξάνονται τα επίπεδά της στο πλάσμα.<sup>1,4</sup>

### Τραμαδόλη

Η τραμαδόλη αποτελεί προ-φάρμακο το οποίο μετατρέπεται προς την ενεργό μορφή του μέσω του CYP2D6. Η χορήγησή της απαιτεί προσοχή, καθώς μεταβολίζεται μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος, αλλά υφίσταται και σύνδεση με γλυκουρονίδια. Απαιτείται ελάττωση της δοσολογίας και της συχνότητας χορήγησης στην κίρρωση του ήπατος, ιδιαίτερα στην περίπτωση συνύπαρξης νεφρικής δυσλειτουργίας.<sup>1,4,12</sup>



## ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

Αλγοθεραπεία στον ηπατοπαθή

### ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

#### Τρικοκυκλικά αντικαταθλιπτικά

Ο μεταβολισμός τους πραγματοποιείται κατά την 1<sup>η</sup> δίοδο τους από το ήπαρ μέσω του κυτοχρώματος CYP2D6 και στη συνέχεια αποβάλλονται δια των νεφρών. Συστήνεται η έναρξη της θεραπείας με χαμηλές δόσεις, κυρίως λόγω της κατασταλτικής τους δράσης, αλλά και των αντιχολινεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών (ξηροστομία, διαταραχές όρασης, υπνηλία, ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση), οι οποίες μπορεί να είναι εντονότερες λόγω επιβράδυνσης του μεταβολισμού τους. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στην τυχόν πρόκληση ή επιδείνωση της δυσκοιλιότητας, η οποία με τη σειρά της θα επιδεινώσει την ηπατική εγκεφαλοπάθεια.<sup>1,8</sup>

#### Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης

Η ντουλοξετίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω των CYP2D6 και 1A2, έχει υψηλό ποσοστό σύνδεσης με τα λευκώματα και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται στα ούρα. Η κάθαρσή της ελαττώνεται σημαντικά στην ηπατική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα να αυξάνεται σημαντικά ο χρόνος ημίσειας ζωής της.<sup>9</sup> Υπάρχει ένα μικρό ποσοστό ασθενών που με τη λήψη του φαρμάκου εμφάνισαν παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων, με πλήρη ίαση μετά τη διακοπή. Αναφέρονται όμως και σπάνιες περιπτώσεις (1-2:100,000) ιδιοσυγκρασιακής ηπατοτοξικότητας,<sup>10</sup> ιδιαίτερα σε συνθήκες παράλληλης λήψης αλκοόλ, με ή χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο. Ως αποτέλεσμα αυτού, η ντουλοξετίνη αντενδείκνυται σε ηπατοπαθείς ασθενείς, ανεξάρτητα από το στάδιο της ηπατικής ανεπάρκειας, καθώς επίσης και σε περιπτώσεις ενεργού αλκοολισμού, λόγω της πιθανής συνέργειας στην πρόκληση ηπατικής βλάβης.<sup>1,8</sup>

Η βενλαφαξίνη επίσης υπόκειται σε εκτενή μεταβολισμό στο ήπαρ, κυρίως προς τον ενεργό μεταβολίτη O-δυσμεθυλβενλαφαξίνη, μέσω των CYP2D6 και 3A4. Το μεγαλύτερο ποσοστό της ουσίας αποβάλλεται στα ούρα. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, ενώ έχουν αναφερθεί και επεισόδια ηπατοτοξικότητας.<sup>11-13</sup> Λόγω της ελαττωμένης κάθαρσης του φαρμάκου και του αυξημένου χρόνου ημίσειας ζωής σε ασθενείς με κίρρωση, προτείνεται η ελάττωση της ημερήσιας δοσολογίας στο 50% σε μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια.<sup>8</sup>

### ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ

Η καρβαμαζεπίνη ενοχοποιείται για την πρόκληση ηπατοτοξικότητας στο γενικό πληθυσμό και αντενδείκνυται πλήρως σε ασθενείς με ηπατική νόσο.<sup>1,8</sup> Αντίθετα, η γκαμπαπεντίνη, δεν μεταβολίζεται σημαντικά στο ήπαρ, ούτε συνδέεται με τις πρωτεΐνες πλάσματος. Προσοχή απαιτείται στην περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας, καθώς αποβάλλεται αναλλοίωτη μέσω των νεφρών. Επίσης απαιτείται προσοχή στις ανεπιθύμητες ενέργειές της οι οποίες μπορεί να είναι περισσότερο έκδηλες στους ηπατοπαθείς, όπως η καταστολή, η ναυτία και η ζάλη. Γενικά, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας, παρά μόνο στην περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας.<sup>1,8</sup>

Η πρεγκαμπαλίνη έχει παρόμοια χαρακτηριστικά και δεν απαιτεί τροποποίηση της δοσολογίας της σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, παρά μόνο στην περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας.<sup>1,8</sup> Προβληματισμό δημιουργεί η πρόσφατη αναφορά 3 περιπτώσεων ηπατοτοξικότητας από πρεγκαμπαλίνη, σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου.<sup>14,15</sup>



## ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

Αλγοθεραπεία στον ηπατοπαθή

### ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΣΤΟΝ ΗΠΑΤΟΠΑΘΗ: ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Η αλγοθεραπεία μπορεί να απαιτήσει τη διενέργεια επεμβατικών τεχνικών για την ανακούφιση του πόνου. Στις περιπτώσεις αυτές, οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού μπορεί να αποτελούν αντένδειξη στην εφαρμογή τους και θα πρέπει πάντα να διενεργείται πλήρης εργαστηριακός έλεγχος του ασθενούς και να ακολουθούνται οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες επί του θέματος. Παράλληλα, εάν πραγματοποιηθεί επεμβατική τεχνική, το είδος και η δοσολογία των φαρμάκων πρέπει και πάλι να ρυθμιστούν κατάλληλα, έτσι ώστε να αποφευχθούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη χορήγηση οπιοειδών επισκληριδίων ή ενδορραχιαίων, καθώς και στη δοσολογία των τοπικών αναισθητικών, η οποία χρειάζεται προσαρμογή λόγω ελάττωσης της κάθαρσής τους.<sup>1</sup>

### Βιβλιογραφία

1. Chandok N, Watt K. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 451-458
2. Vaja R, Barker RC. Drugs and the liver. *Anaesth Intens Care Med* 2012; 13: 71-74
3. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 1147-1161
4. Johnson S. Opioid safety in patients with renal or hepatic dysfunction. *Pain Treatment Topics* 2007. Από [www.pain-topics.org](http://www.pain-topics.org) (02/04/2012).
5. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther* 2005; 12: 133-141
6. Nachimuthu S, Volfinzon L, Gopal L. Acute hepatocellular and cholestatic injury in a patient taking celecoxib. *Postgrad Med J* 2001; 77: 548-550
7. Vallejo R, Barkin R, Wang V. Pharmacology of opioids in the treatment of chronic pain syndromes. *Pain Physician* 2011; 14: E343-E360
8. Hanpaa ML, Gourlay G, Kent J, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Prot* 2010; 85: S15-S25
9. Suri A, Reddt S, Gonzales C, et al. Duloxetine pharmacokinetics in cirrhotics compared with healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43: 78-84
10. Vuppalanchi R, Hayashi PH, Chalasani N, et al. Duloxetine hepatotoxicity: a case series from the drug-induced liver injury network. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 32: 1174-83
11. Phillips BB, Digmann RR, Beck MG. Hepatitis associated with low-dose venlafaxine for postmenopausal vasomotor symptoms. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 323-327
12. Pradeep RJ, Victor G, Iby N, et al. Venlafaxine induced hepatitis. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 340
13. Detry O, Delwaide J, De Roover A, et al. Fulminant hepatic failure induced by venlafaxine and trazodone therapy: a case report. *Transplant Proc* 2009; 41: 3435-3436
14. Dogan S, Ozberk S, Yurci A. Pregabalin-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 628
15. Sendra JM, Junyent TT, Pellicer MJR. Pregabalin-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 2011; 45: e32



## ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

### ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΝΕΦΡΟΠΑΘΗ

Παναγιωτάκη-Δαυΐδ Καλλιόπη

Αναισθησιολόγος, Υπεύθυνη Ιατρείου Πόνου, ΓΠΝΗ Βενιζέλειο – Ηράκλειο

Η νεφρική ανεπάρκεια είναι μια εξελισσόμενη νόσος, η ταξινόμηση της βαρύτητας της οποίας γίνεται με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Σπειραματική διήθηση περισσότερο από 90 ml/min, σημαίνει πολύ καλή νεφρική λειτουργία και νεφρική διήθηση λιγότερο από 15 ml/min, σημαίνει ασθενής τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, δηλαδή ασθενής για αιμοκάθαρση.

Έχουμε λοιπόν ένα μεγάλο εύρος καταστάσεων της νόσου και πρέπει να λαμβάνομε υπ'οψιν σε ποιο στάδιο βρίσκεται η νόσος στη φροντίδα του πόνου.

Η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια οδηγεί σίγουρα στο θάνατο αν δε γίνει θεραπευτική παρέμβαση. Τη δεκαετία μετά το δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο χιλιάδες πληθυσμού πέθανε από νεφρική ανεπάρκεια λόγω του ότι δεν υπήρχε θεραπεία. Με την εισαγωγή της αιμοκάθαρσης, πρώτα για την οξεία και ύστερα για τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, με την ανάπτυξη της αρτηριοφλεβώδους επικοινωνίας στην αρχή της δεκαετίας του εξήντα, τη μεταμόσχευση τέλη του εξήντα και την εισαγωγή της κυκλοσπορίνης αρχές του εβδομήντα, η εικόνα άλλαξε. Με το πέρασμα των χρόνων, τη βελτίωση της τεχνολογίας και την κλινική εμπειρία, όλο και περισσότεροι ασθενείς μπορούν να έχουν επιτυχή φροντίδα. Η χρονιότητα της νόσου και η νοσηρότητα από άλλες αιτίες δημιουργεί δύσκολα συμπτώματα που απαιτούν υποστηρικτική και παρηγορητική φροντίδα.

Η αιμοκάθαρση και η μεταμόσχευση επιμηκύνουν τη ζωή, ελαττώνουν τα συμπτώματα της νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά δε λύνουν το πρόβλημα της νόσου που προκάλεσε τη νεφρική ανεπάρκεια και που συχνά συνεχίζει να επιβαρύνει την κατάσταση.

Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έχουν 25% θνησιμότητα κατ' έτος και 20 φορές περισσότερη πιθανότητα θανάτου από τον πληθυσμό της ίδιας ηλικίας χωρίς τη νόσο. Τα 2/3 αυτών δηλώνουν ότι έχουν κακή ποιότητα ζωής. Πολλά συμπτώματα απασχολούν τους ασθενείς αυτούς που μπορούμε να τα ταξινομήσουμε σε συμπτώματα σχετικά με την ίδια την νόσο ή την αιμοκάθαρση και σε σχετικά με τη συνοδό νόσο που προκάλεσε τη νεφρική ανεπάρκεια. Μερικά από τα συμπτώματα τα σχετικά με την αιμοκάθαρση είναι: πόνος, κόπωση, υπόταση, άπνεια, λήθαργος, κνησμός, δυσκοιλιότητα, γαστρίτις, κατάθλιψη, σεξουαλική δυσλειτουργία και υπαρξιακά προβλήματα που συχνά γίνονται αιτία να έχουμε loss of control την ώρα της αιμοκάθαρσης. Μερικά συμπτώματα σχετικά με συνυπάρχουσες νόσους είναι η διαβητική γαστροπάρεση, η διαβητική εντεροπάθεια, μη αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια, καρδιοπάθεια, περιφερική αγγειοπάθεια, διαβητικό πόδι, καλσιφύλαξη, έλκη κατάκλισης.

Ας εξετάσουμε μερικά από τα προβλήματα των ασθενών αυτών που τους οδηγούν στο ιατρείο πόνου.

#### 1. Πόνος

Είναι πολύ συχνό σύμπτωμα και οφείλεται σε πολλούς παράγοντες όπως, στην αρχική νόσο (π.χ πολυκυστικό νεφρό), συνυπάρχουσες νόσους ( διαβητική νευροπάθεια, περιφερική αγγειοπάθεια), σε καταστάσεις οφειλόμενες στην αιμοκάθαρση (καλσιφύλαξη, οστεοδυστροφία, αμυλοειδική αρthropάθεια, οστεομυελίτις και δισκίτις). Η fistula δημιουργεί ισχαιμική νευροπάθεια (Steal syndrome) λόγω παράκαμψης της αιμάτωσης. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή διάλυση υποφέρουν από σπλαχνική διάταση, περιτονίτιδα ή strain της ΟΜΣΣ.



## **ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ**

### **ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΝΕΦΡΟΠΑΘΗ**

Ο χαρακτήρας του πόνου μπορεί να είναι : αλγαισθητικός, σωματικός, σπλαχνικός και νευροπαθητικός. Δεν είναι λίγοι οι νεφροπαθείς που μπορεί να αντιμετωπίσουν πρόβλημα καρκίνου με όλα όσα ακολουθούν. Αν και δε γνωρίζουμε ακριβώς το ποσοστό, υπολογίζεται ότι περίπου το 50 % των ασθενών πονούν ενώ στο 30 % ο πόνος είναι σοβαρός. Ο πόνος επεμβαίνει στην ποιότητα ζωής, που είναι ήδη αρκετά χαμηλή.

Για την ανακούφιση από τον πόνο και των άλλων συμπτωμάτων, θα χρησιμοποιηθεί η σκάλα της WHO τριών βαθμίδων. Στον ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να τιτλοποιηθούν οι δόσεις ώστε να μη γίνει συσσώρευση των φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες, λόγω του ότι η απορρόφηση, ο μεταβολισμός και η κάθαρση είναι περίπλοκες.

#### **ΜΣΑΦ:**

Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη δράση της COX -1 και COX -2 αναστέλλοντας έτσι την παραγωγή των προσταγλανδινών. Τα περισσότερα μεταβολίζονται στο ήπαρ με οξειδωση ή με σύνδεση με τα γλυκουρονίδια. Απεκκρίνονται από τα νεφρά περίπου το 10%. Έτσι μια ελαττωμένη νεφρική λειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση. ΜΣΑΦ όπως η κετοπροφαίνη, η ναπροξένη, η φαινοπροφαίνη που μεταβολίζονται σε ακυλγλυκουρονίδια πρέπει να προσαρμόζεται η δόση, ενώ στην ιβουπροφαίνη, πυροξικάμη, δικλοφαινάκη δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

#### **Αντικαταθλιπτικά :**

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και οι αναστολείς Μ.Α.Ο. δεν χρειάζονται προσαρμογή της δόσης. Τα SSRIs όπως η φλουοξετίνη χρειάζονται χαμηλότερη δόση. Η παροξετίνη προτείνεται σε 10-40 mg/d . Η βενλαφαξίνη σε τιτλοποίηση της δόσης στο 50%.

#### **Οπιοειδή αναλγητικά :**

##### **Κωδεΐνη :**

Είναι φυσικό αλκαλοειδές του οπίου που παρουσιάζει φαινόμενο οροφής. Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε μορφίνη και νορκωδεΐνη. Μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα και μετά από μικρές δόσεις. Παρόλα αυτά χορηγείται με προσοχή.

##### **Τραμαδόλη:**

Η τραμαδόλη(tramadol) είναι ένα συνθετικό αναλγητικό με κεντρική δράση. Δρά με δύο τρόπους. Στους μ- υποδοχείς και αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης. Έχει καλά αποτελέσματα στον καρκινικό πόνο. Η δόση για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30ml/min είναι 50-100 mg/12 ώρες.

##### **Μορφίνη:**

Σε χρόνια χορήγηση δεν είναι καλά ανεκτή από τους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ιδιαίτερα αν GFR<30 ml/min λόγω συσσώρευσης των ενεργών μεταβολιτών μορφίνη-3γλυκουρονίδιο(M3G) και μορφίνη-6γλυκουρονίδιο(M-6G). Εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί μορφίνη πρέπει να μην είναι βραδείας αποδέσμευσης και ο ασθενής να είναι υπό παρακολούθηση.

##### **Φεντανύλη:**

Είναι το πλέον ασφαλές στη νεφρική ανεπάρκεια. Δεν έχει ενεργούς μεταβολίτες και δεν αφαιρείται κατά την αιμοκάθαρση λόγω της μεγάλης συνδεσμικότητας με τις πρωτεΐνες και του μεγάλου όγκου κατανομής της.



## ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΝΕΦΡΟΠΑΘΗ

Ένας προτεινόμενος κανόνας για τη δόση των οπιοειδών στη νεφρική ανεπάρκεια σχετίζεται με την κάθαρση κρεατινίνης. Αν η κάθαρση κρεατινίνης είναι περισσότερο από 50 ml/min, η δόση φαρμάκου είναι η κανονική, αν είναι 10-50 ml/min, τότε η δόση είναι το 75% του κανονικού, αν η κάθαρση είναι λογότερο από 10 ml/min, τότε είναι το 50% της κανονικής δόσης.

### 2. Κνησμός ( 60% )

Πολλές φορές αυτό το βασανιστικό σύμπτωμα αρχίζει στην αιμοκάθαρση αλλά και πριν. Δε γνωρίζουμε την ακριβή αιτιολογία αλλά υπάρχουν πολλοί δευτερογενείς παράγοντες που επηρεάζουν αυτή την κατάσταση όπως δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός, υπερφωσφαταιμία, αυξημένες αποθήκες ασβεστίου στο δέρμα, έλλειψη σιδήρου, ξηρό δέρμα, αναιμία, μη σωστή αιμοκάθαρση.

Θεραπεία:

Προσοχή στη λήψη φωσφόρου, δεσμευτικοί παράγοντες φωσφόρου, ρύθμιση της παραθυρομόνης με βιταμίνη D, ερυθροποιητίνη ώστε να έχουμε αιμοσφαιρίνη μεταξύ 11-12 gr /dl, αντιισταμινικά per os, φωτοθεραπεία με υπεριώδεις ακτίνες τρεις φορές εβδομαδιαίως. Αν ο ασθενής είναι υπό αιμοκάθαρση απαιτείται επάρκεια κάθαρσης, δηλαδή (Kt/v >1.2),

Αν ο ασθενής είναι αλλεργικός πρέπει να χρησιμοποιηθούν φίλτρα που έχουν αποστειρωθεί με ακτίνες -γ και όχι με οξειδίο του αιθυλενίου.

Αγωγή με Naltrexone, Capsaicin cream 2-4, Ketotifen 2 mg σταθεροποιητής των must κυττάρων (Zatiten ), Ondansetron (5 -HT3) 4 mg, Colestyramine 5mg , Lidocaine 100mg κατά την αιμοκάθαρση, Thalidomide 100mg/d

Για ξηροδερμία: Αλοιφή με μαλακτικές ουσίες.

### 3. Κράμπες ( 36 %)

Μπορεί να είναι πολύ έντονες ιδιαίτερα την ώρα της αιμοκάθαρσης αν αφαιρεθούν πολλά υγρά.

Θεραπεία:

Είναι ευκολότερη η πρόληψη από τη θεραπεία. Χρειάζεται προσοχή ώστε πολύ αργά να αφαιρεθούν υγρά και να φθάσουμε σε Na 150-155 mEq/lt . Εναλλακτικά να χορηγηθεί κινίνη 260-325 mg x 3/d p. os, βιταμίνη E 400 IU p.os, Oxazepam 5-10 mg/d ή Carnitine 1000-2000 mg IV

Σε περίπτωση που οι κράμπες εμφανιστούν στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης να χορηγηθεί υπέρτονο διάλυμα Na ( 23,4%) 5-20 ml ή υπέρτονο διάλυμα γλυκόζης 50 ml.

### 4. Διαταραχές ύπνου 44%( από 20% έως 83%)

Οι διαταραχές ύπνου μπορεί να είναι αϋπνία, sleep άπνοια, σύνδρομο ανήσυχων άκρων ή και κόπωση άκρων.

Θεραπεία:

Αν υπάρχουν στοιχεία για sleep άπνοια πρέπει να μελετηθεί στο ιατρείο ύπνου. Απαραίτητη η αλλαγή στο τρόπο ζωής του όπως ελάττωση της καφεΐνης, νικοτίνης, αλκοόλ. Αν δεν υπάρχει sleep άπνοια να δοθεί υπναγωγό με βραχύ χρόνο δράσης, όπως zolpidem 5-10 mg ( stilnox), τεμαζεπάμη 7-30mg(Normison), flurazepam 15-30 mg κατά την κατάκλιση.



## ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΝΕΦΡΟΠΑΘΗ

### 5. Κόπωση

Η κόπωση ιδιαίτερα μετά τη διάλυση αποδίδεται σε οσμωτικές διαταραχές των εξωκυττάρων υγρών κατά την αιμοκάθαρση αλλά και σε έλλειψη καρνιτίνης, υπόταση, κατάθλιψη, αϋπνία, κακή διατροφή, φάρμακα.

Θεραπεία:

Ρύθμιση της αιμοσφαιρίνης ώστε να είναι μεταξύ 11-12 gr/dl, θεραπεία της υπότασης, της κατάθλιψης, δραστηριοποίηση του ασθενούς, φυσιοθεραπεία, σωστή διατροφή με πρωτεΐνες, ορεξιογόνα (μεγεστρόλη οξεική(megace), πρωτεϊνούχα, καρνιτίνη 10 mg/Kg IV), ψυχοδιεγερτικά, όπως ριταλίνη 10 mg. Χρειάζεται επάρκεια κάθαρσης, δηλαδή (Kt/v >1.2),

### 6. Ουραιμική Νευροπάθεια

Μπορεί να είναι κινητική και αισθητική πολυνευροπάθεια που είναι περιφερική και συμμετρική. Παλαιότερα ήταν συχνότερη και οφειλόταν στην έλλειψη θειαμίνης. Η χορήγηση λιποδιαλυτών βιταμινών κατά την αιμοκάθαρση έχει μειώσει σημαντικά την εμφάνισή της. Η αιτία σήμερα είναι η ύπαρξη τοξινών που εμφανίζονται στην ουραιμία.

Θεραπεία:

Χρειάζεται επάρκεια κάθαρσης, δηλαδή (Kt/v >1.2), χορήγηση θειαμίνης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αμιτριπτυλίνη 25-100 mg.), αντιεπιληπτικά, όπως γκαμπαπεντίνη 100 mg/d ή πρεγκαμπαλίνη 25-75 mg/d

### 7. Σύνδρομο ανήσυχων κάτω άκρων 30%(από 20% έως 40%)

Ευθύνεται ίσως η ουραιμική νευροπάθεια, η αναιμία, το χαμηλό επίπεδο σιδήρου στο αίμα, η χαμηλή τιμή παραθορμόνης ή η μη επαρκής αιμοκάθαρση αλλά συνδέεται πάντα με άγχος και stress.

Θεραπεία:

Χρειάζεται επάρκεια κάθαρσης, δηλαδή (Kt/v >1.2), διόρθωση της αναιμίας, των επιπέδων φερριτίνης, αποφυγή φαρμάκων που επιβαρύνουν την κατάσταση (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, λίθιο, νευροληπτικά, καφεΐνη).

-Αγωγή:

α. Βενζοδιαζεπίνες, zolpidem 5-10 mg (stilnox), τεμαζεπάμη 7-30mg(Normison), flurazepam 15-30 mg κατά την κατάκλιση, β. Ντοπαμινεργικά(carbidopa 12.5/50 mg, levodopa 75/300 mg), γ. γκαμπαπεντίνη, κλονιδίνη και οπιοειδή.

Λόγω του ότι συνδέεται με άγχος και stress είναι πολύ δύσκολο να θεραπευθεί.

### Συμπώματα που σχετίζονται με συνυπάρχουσες νόσους

Η αιμοκάθαρση από μόνη της είναι παρηγορητική θεραπεία. Δεν μπορεί να θεραπεύσει αλλά προσφέρει έλεγχο των ουραιμικών συμπτωμάτων, τα οποία δεν είναι τα μόνα προβλήματα της αιμοκάθαρσης. Συνυπάρχουσες καταστάσεις συχνά αυξάνουν την ταλαιπωρία των ασθενών και οδηγούν στο θάνατο. Θα αναπτύξουμε μερικές από αυτές.



## ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΝΕΦΡΟΠΑΘΗ

### 1. Αυτόνομη διαβητική εντεροπάθεια

Μετά από μια δεκαετία διαβήτη αναπτύσσεται σπλαχνική αυτόνομη νευροπάθεια, με εντόπιση στο γαστρεντερικό.

#### α. Διαβητική γαστροπάρεση:

Παρουσιάζεται με ναυτία, ανορεξία, έμετο, αίσθημα πληρότητας. Τα συμπτώματα αυτά δεν είναι ειδικά και δεν μπορούν να θέσουν τη διάγνωση της γαστροπάρεσης. Πρέπει να γίνει μελέτη της γαστρικής πλήρωσης και κένωσης.

Θεραπεία:

Σωστή ρύθμιση του σακχάρου του αίματος, metoclopramide(ανταγωνιστής των υποδοχέων ντοπαμίνης) 5-20 mg, cisapride 5-20 mg (αρρυθμογόνο), ερυθρομυκίνη: παρατεταμένη χορήγηση μπορεί να προκαλέσει ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα.

#### β. Διαβητική εντεροπάθεια:

Είναι αυτόνομη νευροπάθεια. Χαρακτηρίζεται από εναλλαγή διάρροιας - δυσκοιλιότητας. Η διάρροια είναι υδαρής χωρίς πόνο, νυκτερινή σαν να υπάρχει ακράτεια κοπράνων

Παθογενετικοί μηχανισμοί είναι οι ανωμαλίες κινητικότητας, ανάπτυξη μικροβίων η δυσλειτουργία του δακτυλίου.

Μπορούν να δοθούν αντιβιοτικά όπως : Doxycycline 100mg X2/d, Cephalexin 200mgx3/d ,Metronidazole 250mgx1/d

Συμπτωματική αγωγή της διάρροιας με Loperamide 2-4 mg, Diphenoxilax 5mg,

Clonidine , Biofeedback

### 2.Μη αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια

Η διαβητική νευροπάθεια παρουσιάζεται σε διάφορες μορφές και είναι συμμετρική περιφερική πολυνευροπάθεια, πολυριζίτιδα αλλά και μονονευροπάθεια με παραισθησία, υπαίσθησία, πόνο και κινητικά προβλήματα που οδηγούν σε έλκη και στο γνωστό πόδι Charcot. Χρειάζεται πρόληψη (αποφυγή τραυματισμών, μαλακά υποδήματα), καθημερινή φροντίδα των άκρων ώστε να αποφύγουμε τις επιπλοκές. Η φαρμακευτική θεραπεία για τον πόνο είναι η ίδια όπως στον νευροπαθητικό πόνο άλλων αιτιών.

### 3.Καρδιολογικά προβλήματα

Αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτου στους ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Αυτά μπορεί να είναι: στεφανιαία νόσος, υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, διαστολική δυσλειτουργία, πνευμονικό οίδημα από ισχαιμία μυοκαρδίου, αρρυθμία. Η θεραπεία είναι η ίδια όπως στον μη νεφροπαθή αλλά χρειάζεται τιτλοποίηση των φαρμάκων.

### 4.Περιφερική αγγειοπάθεια

Είναι συχνή στους αιμοκαθαιρόμενους λόγω ύπαρξης προδιαθεσικών παραγόντων όπως διαβήτης, κάπνισμα, αλλά και παράγοντες της αιμοκάθαρσης όπως υπερχρωμοκυστεϊναιμία, αβεστοποίηση, υπερφωσφαταιμία. Επίσης από έρευνες φαίνεται ότι παράγοντες όπως η διάρκεια της αιμοκάθαρσης, κακή διατροφή, ελαττωμένη παραθορμόνη, προκαλούν βαρύτερη περιφερική





## ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΑΛΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΝΕΦΡΟΠΑΘΗ

αγγειοπάθεια. Πρίν την εμφάνιση συμπτωματολογίας η νόσος έχει προχωρήσει. Τα συμπτώματα μπορεί να κυμαίνονται από διαλείπουσα χωλότητα έως ισχαιμικά έλκη και γάγγρενα. Η διάγνωση γίνεται με ιστορικό και φυσική εξέταση.

### 5. Διαβητικό πόδι

Είναι πολύ συχνό σε άτομα με διαβήτη και νεφρική ανεπάρκεια που μπορεί να οδηγήσει σε ακρωτηριασμό. Χρειάζεται φροντίδα και αποφυγή τραύματος, μαλακά παπούτσια.

### 6. Καλσιφύλαξη

Χαρακτηρίζεται από ασβέστωση και απόφραξη των μικρών αρτηριών με ισχαιμική νέκρωση, εξέλκωση του δέρματος, και του υποδορίου των άκρων. Το σύνδρομο αυτό παρουσιάζεται μετά από πολυετή αιμοκάθαρση ιδιαίτερα σε διαβητικούς ασθενείς αν δεν υπάρχει καλή ρύθμιση ασβεστίου και φωσφόρου. Η παθογένεσή του δεν είναι πολύ ξεκάθαρη και ενοχοποιούνται πολλοί παράγοντες όπως υπερπαραθυροειδισμός, υπερασβεστιαϊμία, υπερφωσφαταιμία, υποπρωτεϊναιμία, διαταραχές πηκτικότητας, χορήγηση κορτικοειδών, βιταμίνη D, παχυσαρκία, και η λευκή φυλή. Η διόρθωση όλων αυτών των παραγόντων μπορεί να βοηθήσει παρά του ότι είναι δύσκολη η θεραπεία. Απαραίτητη η αντιμετώπιση του πόνου.

### 7. Πτώσεις στο έδαφος:

Τα κατάγματα από πτώση σε αυτούς τους ασθενείς είναι τέσσερις φορές συχνότερα. Η υπόταση μετά από αφαίρεση υγρών στην αιμοκάθαρση μπορεί να είναι μια αιτία. Προσοχή λοιπόν στην αιμοκάθαρση αλλά και στην υπόταση που μπορεί να προκληθεί από φάρμακα. Ο ασθενής πρέπει να διδαχθεί να έχει κοντά του ένα υποστήριγμα (μπαστούνι ή πι). Το περιβάλλον στο οποίο ζει, δεν πρέπει να έχει αντικείμενα που εμποδίζουν τη διέλευση ή το πάτωμα δεν πρέπει να γλιστρά.

### 8. Έλκη κατάκλισης:

Η ακινησία, η ακράτεια ούρων, η κακή διατροφή, τα τραύματα, δημιουργούν συχνά έλκη κατάκλισης. Η σωστότερη θεραπεία είναι η πρόληψη. Συχνή αλλαγή θέσης του ασθενούς, καθαριότητα, θεραπεία της ακράτειας, σωστή διατροφή.

Οι ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια έχουν ανάγκη όχι μόνο φροντίδας των συμπτωμάτων, αλλά και προγραμμάτων υψηλής ποιότητας παρηγορητικής φροντίδας. Συγχρόνως οι οικογένειες χρειάζονται στήριξη όλο το διάστημα της νόσου αλλά και μετά το θάνατο.

Η Αμερικανική Εταιρεία νεφρολόγων που από το 1998 θέσπισε κανόνες για την παρηγορητική στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (Renal Palliative Care Initiative) πιστεύει ότι όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν τη δυνατότητα να στηριχθούν από team παρηγορητικής αλλά και ότι οι νεφρολόγοι πρέπει να έχουν γνώση της παρηγορητικής για να μπορούν να βοηθούν τους ασθενείς στη μακρά και δύσκολη διαδρομή της ζωής τους.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. D. Poppel, et al. *The Renal Palliative Care Initiative Journal of Palliative Medicine* Volume 6, Number 2, 2003 pp 321-6
2. H. Noble et al. *Decision-making for renal patients at the end of life. European Journal of palliative care*, 2007;14(5) pp204-7
3. Chambers EJ, German M, Brown E, eds *Supportive Care for the Renal Patient. Oxford University Press; 2004*
4. Davinson SN. *Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity and management. American Journal of Kidney Diseases* 2003, 42(6) :1239-47
5. Σ. Κανδρεβιώτου *Παρηγορητική φροντίδα σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιφερικής Αναίσθησης, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορητικής Αγωγής 4-7 Οκτωβρίου 2007, Du Lac, Ιωάννινα*
6. *Baystate Medical Center-Promoting Excellence in End-of Life Care. www.promotingexcellence.org*



## ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

### ΚΑΚΗ ΧΡΗΣΗ

#### Κρεμαστινού Φανή

#### Διευθύντρια Αναισθησιολογικού Τμήματος – Ιατρείου Πόνου ΙΓΝΑ

Στόχοι της παρεμβατικής αλγολογίας είναι η μείωση του πόνου, καθώς και η ανακούφιση, η ελάττωση της φαρμακευτικής αγωγής και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών που πάσχουν από χρόνια επώδυνα σύνδρομα. Αυτό επιτυγχάνεται με ελάχιστα παρεμβατικές μεθόδους που αρχικά χρησιμοποιούνται διαγνωστικά και στη συνέχεια για τη θεραπεία των ασθενών.

Η ακατάλληλη χρήση των παρεμβατικών τεχνικών έχει γίνει αντικείμενο συζήτησης τα τελευταία χρόνια (1).

Ιστορικά αυτές οι μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν εμπειρικά και συχνά οδήγησαν σε προσωρινά οφέλη παρά τους κινδύνους και τις πιθανές επιπλοκές.

Η διαχείριση του χρόνιου πόνου με παρεμβατικές τεχνικές δέχεται κριτική για έλλειψη τεκμηρίωσης και απουσία αποτελεσματικότητας.

Κατά τον Ramsin και τους συνεργάτες του οι παρεμβατικές τεχνικές βρίσκονται στο σταυροδρόμι αυτού που περιγράφεται ως απόλυτη καταιγίδα(2). Η θύελλα όμως αυτή δεν αφορά μόνο τις παρεμβατικές τεχνικές για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου αλλά ολόκληρο το φάσμα της ιατρικής πρακτικής(3)

Το πρόβλημα συνοψίζεται σε υπερβολική χρήση, κατάχρηση, λανθασμένη χρήση, σπάταλη, απάτη και ακατάλληλη χρήση των τεχνικών που δεν βασίζεται σε τεκμηρίωση. Οι πολλαπλές οδηγίες από ιατρικές Εταιρείες που δεν συμφωνούν μεταξύ τους, προκαλούν ακόμα μεγαλύτερη σύγχυση και μεγεθύνουν το πρόβλημα. Το τελευταίο αποδίδεται σε συγκρούσεις συμφερόντων και προκαταλήψεις.

Οι παρεμβατικές τεχνικές για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου αυξήθηκαν δραματικά κατά τη δεκαετία 1997-2006 (Manchicanti et al Pain Physician 2009,4). Οι αυξήσεις αφορούν όλα τα είδη των τεχνικών (συνολική αύξηση κατά 197%), όλες τις ιατρικές ειδικότητες που ασκούν παρεμβατική αλγολογία (συνολική αύξηση κατά 14,8%) και τους χώρους στους οποίους εφαρμόζονται όπως κλινικές μιας μέρας, εξωτερικά ιατρεία ή και ιδιωτικά ιατρεία(4). Κυρίως τονίζεται η αύξηση κατά 543% των αποκλεισμών των ζυγοαποφυσιακών αρθρώσεων καθώς και η ανησυχητική κατά τους συγγραφείς αύξηση κατά 69,8% των γενικών γιατρών που εφαρμόζουν παρεμβατικές τεχνικές σε ιδιωτικά ιατρεία (4). Το συνολικό κόστος των παρεμβατικών τεχνικών που πληρώνεται από τις ασφάλειες (κρατικές ή ιδιωτικές) στις ΗΠΑ συνεχώς αυξάνεται και τα τελευταία χρόνια προσεγγίζει τα 2 δισεκατομμύρια δολάρια το χρόνο(4,5).

Η πρόοδος στην κατανόηση της νευροφυσιολογίας του χρόνιου πόνου καθώς και η τεκμηρίωση πολλών μεθόδων οδήγησε στην αύξηση της χρήσης τους στα πλαίσια βελτίωσης των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας (6). Από την άλλη πλευρά η ασάφεια στις οδηγίες, η εφαρμογή από μη πιστοποιημένους γιατρούς και τα πιθανά οικονομικά οφέλη είναι οι πιθανότερες αιτίες της κατάχρησης στην εφαρμογή τους.

Οι Bogduk and Fraifeld ισχυρίζονται ότι δεν υπάρχουν αδιάσειστες αποδείξεις (πχ τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες) υπέρ των παρεμβατικών τεχνικών και ότι το να παραχθούν τέτοιες αποδείξεις θα έχει τεράστιο οικονομικό κόστος(7).



## ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΚΑΚΗ ΧΡΗΣΗ

Ο Friedly και οι συνεργάτες του σε ένα άρθρο που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Spine εστιάζουν στην αύξηση της εφαρμογής των τεχνικών χωρίς να υπάρχει τεκμηρίωση για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου που προκαλείται από παθήσεις στη σπονδυλική στήλη(8).

Αντίθετα οι Manchikanti και συνεργάτες προβάλλουν το επιχείρημα ότι γίνεται ακατάλληλη χρησιμοποίηση από τους επικριτές, των αρχών και της εφαρμογής της τεκμηριωμένης ιατρικής (EBM) με σκοπό να αρνηθούν την αποτελεσματικότητα των παρεμβατικών τεχνικών. Η απουσία αποδείξεων ερμηνεύεται λανθασμένα ως <<απουσία αποτελεσματικότητας>> όπως χαρακτηριστικά αναφέρουν(9). Ισχυρίζονται ότι πολλοί συγγραφείς αγνοούν εσκεμμένα πολύ καλά σχεδιασμένες μελέτες με αποτέλεσμα να παρέχουν μεροληπτικές και ανεπαρκείς <<τεκμηριώσεις>> (9).

Ο Richeimer θέτει το ερώτημα αν υπάρχει πραγματικά ανάγκη για ανεξάρτητες Εταιρείες Παρεμβατικής Αλγολογίας (πχ η ASSIP και η ISIS) και προτείνει ότι αυτές οι εταιρείες πρέπει να αποτελούν τμήμα των μεγαλύτερων εταιρειών όπως η Αμερικάνικη Εταιρεία Πόνου ή η Αμερικανική Ακαδημία Αλγολογίας(10). Στο ίδιο άρθρο ισχυρίζεται ότι το κρήμα είναι το <<κλειδί >> στην κατάχρηση ή την κακή χρήση των παρεμβατικών τεχνικών (10)

Η κακή χρήση των παρεμβατικών τεχνικών μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες τόσο για τον ασθενή όσο και για τον θεράποντα γιατρό. Το 97% των μηνύσεων από ασθενείς με χρόνια πόνο αφορούσαν σοβαρές επιπλοκές μετά από παρεμβατικές τεχνικές (11,12).

Η Παρεμβατική Αλγολογία σαν καινούργια ειδικότητα πρέπει να διευθετήσει διάφορα ζωτικά θέματα όπως τεκμηρίωση(EBM), συγκριτικές μελέτες αποτελεσματικότητας (CER), υπερβολική χρήση ή κατάχρηση που θέτουν σε κίνδυνο τους ασθενείς και αυξάνουν το κόστος υγείας (2,13,14). Η τεκμηρίωση μιας μεθόδου δεν είναι από μόνη της ικανή για τη λήψη μιας κλινικής απόφασης. Ακόμη και αν υπάρχει απόλυτη ένδειξη διαφέρουν οι απόψεις των ασθενών για το τι θεωρούν όφελος σε σχέση με τον κίνδυνο στον οποίον υποβάλλονται.

Οι γιατροί που εφαρμόζουν παρεμβατικές τεχνικές πρέπει να πιστοποιούνται μετά από ειδική εκπαίδευση- εξάσκηση ώστε να αποκτούν εμπειρία στη διάγνωση τη διαχείριση των ασθενών και τη δυνατότητα αναγνώρισης και αντιμετώπισης των τυχόν επιπλοκών. Πρέπει να θεσμοθετηθούν από τις ιατρικές εταιρείες και την πολιτεία κανόνες εφαρμογής που να αφορούν όχι μόνο τις ιατρικές ενδείξεις αλλά τον εξοπλισμό και τους χώρους στους οποίους εφαρμόζονται οι παρεμβατικές τεχνικές ώστε να υπάρχει ασφάλεια και δυνατότητα άμεσης αναγνώρισης και αντιμετώπισης τυχόν επιπλοκών.

Ως γιατροί που αντιμετωπίζουμε ασθενείς με χρόνια πόνο, πρέπει να εμμένουμε στις αρχές μας, να ενημερώνουμε τους ασθενείς μας για τις δυνατότητες της μεθόδου και τους πιθανούς κινδύνους, με μοναδικό σκοπό την καταπολέμηση του πόνου, την ανακούφιση των ασθενών, τη βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής τους, στηριζόμενοι στις καλύτερα τεκμηριωμένες μεθόδους με το μικρότερο δυνατό κόστος.



## ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΚΑΚΗ ΧΡΗΣΗ

1. *Manchikanti L, Falco FJE, Boswell MV, Hirsch JA. Facts, fallacies, and politics of comparative effectiveness research:Part 1. Basic considerations. Pain Physician 2010; 13:E23-E54.*
2. *Ramsin M et al.A Perfect Storm in Interventional Pain management: Regulated, but Unbalanced. Pain Physician 2010; 13:109-116 • ISSN 1533-3159*
3. *Ezekiel J. Emanuel,Victor R. Fuchs. The Perfect Storm of Overutilization. JAMA. 2008;299(23):2789-2791*
4. *Manchikanti L, Singh V, Pampati V, Smith HS, Hirsch JA. Analysis of growth of interventional techniques in managing chronic pain in the Medicare population: a 10-year evaluation from 1997 to 2006. Pain Physician. 2009;12(1):9-34.*
5. *Department of Health and Human Services. Office of Inspector General (OIG). Medicare Payments for Facet Joint Injection Services (OEI-05-07-00200). September 2008.*
6. *Laxmaiah Manchikanti et al.Comprehensive Review of Neurophysiologic Basis and Diagnostic Interventions in Managing Chronic Spinal Pain. Pain Physician 2009; 12:E71-E121 • ISSN 2150-1149*
7. *Bogduk N, Fraifeld EM. Proof or consequences: Who shall pay for the evidence in pain medicine? Pain Medicine 2010; 11:1-2.*
8. *Friedly J, Chan L, Deyo R. Increases in lumbosacral injections in the Medicare population: 1994 to 2001. Spine 2007; 32:1754-1760.*
9. *Laxmaiah Manchikanti, MD1, Ramsin M. Benjamin, MD2, Frank J.E. Falco, MD3, David L. Caraway, MD4, Sukdeb Datta, MD5, and Joshua A. Hirsch, MD6. Guidelines Warfare Over Interventional Techniques: Is There a Lack of Discourse or Straw Man? Pain Physician 2012; 15:E1-E26 • ISSN 2150-1149*
10. *Richeimer SH. Are we lemmings going off a cliff? The case against the “Interventional” pain medicine label. Pain Medicine 2010; 11:3-5.*
11. *Fitzgibbon, DR: Liability Arising From Anesthesiology-Based Pain Management in the Nonoperative Setting. ASA Newsletter 65(6): 12-15, 2001*
12. *Rathmell, James et al. Injury and Liability Associated with Cervical Procedures for Chronic Pain. Anesthesiology: 2011; 114 (4) :918-92*
13. *Laxmaiah Manchikanti, MD1, Frank J.E. Falco, MD2, Ramsin Benjamin, MD3,Standiford Helm II, MD4, Allan T. Parr, MD5, and Joshua A. Hirsch, MD6. The Impact of Comparative Effectiveness Research on Interventional Pain Management: Evolution from Medicare Modernization Act to Patient Protection and Affordable Care Act and the Patient-Centered Outcomes Research Institute. Pain Physician 2011; 14:E249-E282*
14. *Practice Guidelines for Chronic Pain Management. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Anesthesiology 2010; 112:1-1*



## ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

### ΠΟΝΟΣ, ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

#### Διονύσιος Δραΐνας

#### Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Ο πόνος είναι ένα δυσάρεστο συναίσθημα που προκαλείται από έντονα ή επιβλαβή ερεθίσματα. Πρόκειται για ένα σημαντικό σύμπτωμα σε πολλές ιατρικές παθήσεις, που επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής ενός ανθρώπου (1). Σε κλινικό επίπεδο, υπάρχει σημαντική μεταβλητότητα στην ένταση του πόνου που αναφέρεται από ασθενείς με φαινομενικά παρόμοιες καταστάσεις πόνου, καθώς και μεγάλες διαφορές στις αναλγητικές απαιτήσεις καθώς και στα δοσολογικά σχήματα προκειμένου να επιτευχθεί ικανοποιητική αναλγησία με ανεκτές παρενέργειες. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες καθώς και η αλληλεπίδρασή τους εμπλέκονται επίσης τόσο στην εκδήλωση του πόνου, όσο και στην αποτελεσματική αντιμετώπισή του. Η κλίμακα πόνου που έχει καθορισθεί από τον ΠΟΥ, και που αναπτύχθηκε αρχικά για τον πόνο που σχετίζεται με τον καρκίνο, εφαρμόζεται ευρέως για την κατηγοριοποίηση του πόνου αλλά και την εξεύρεση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής (2).

Κατά την τελευταία δεκαετία, πρωτοποριακές μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ισχυρή συμβολή της γενετικής μέσω της εμπλοκής συγκεκριμένων γονιδίων, στα επίπεδα αλγαισθησίας καθώς και στην αντιμετώπισή της με την χρήση κοινώς διαθέσιμων αναλγητικών φαρμάκων. Μέχρι σήμερα περισσότερα από 300 υποψήφια γονίδια έχουν αναγνωρισθεί ότι δυνητικά συμβάλλουν στις κληρονομικές διαφορές στην ευαισθησία στον πόνο καθώς και στην αναλγητική απόκριση σε ζώα και ανθρώπους. Η πληροφορία αυτή σήμερα βρίσκεται ταξινομημένη σε διαθέσιμες βάσεις δεδομένων (<http://www.jbldesign.com/jmogil>). Λεπτομερείς γονιδιωματικές αναλύσεις, καθώς και μελέτες σε ασθενείς έχουν ως στόχο την ανίχνευση μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs, Single Nucleotide Polymorphisms) σε ένα ή μια ομάδα γονιδίων (3). Η ανίχνευση τέτοιων SNPs θα μπορούσε να συσχετισθεί και να εξηγήσει την αναποτελεσματικότητα συγκεκριμένων φαρμάκων ή την τοξικότητα που εμφανίζεται μερικές φορές σε ένα μικρό υποσύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού που φέρει σπάνια αλληλόμορφα για ένα συγκεκριμένο SNP. Παρά το γεγονός ότι έχουν ανιχνευθεί και ταξινομηθεί στο ανθρώπινο γονιδίωμα αρκετά SNPs σε περισσότερα από 20 γονίδια που επηρεάζουν την ευαισθησία στον πόνο ή συμβάλλουν στη διακύμανση του, ενώ πιθανόν εμπλέκονται και στην ανταπόκριση στα αναλγητικά φάρμακα, πολλά από τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Εκτός από τις ελλείψεις στο σχεδιασμό και τη διεξαγωγή εμπειριστατικών γενετικών μελετών, πρόσφατες μελέτες σε διαφορετικά πεδία έχουν δείξει την επιπρόσθετη εμπλοκή επιγενετικών μηχανισμών που διευκολύνουν την δυναμική γονιδίων-περιβάλλοντος επικοινωνίας, ως μια πιθανή εξήγηση. Είναι πάντως γεγονός ότι παρά την αλματώδη πρόοδο στο πεδίο της γονιδιωματικής και μεταγονιδιωματικής ανάλυσης, υπάρχουν ακόμα πολλά αναπάντητα ερωτήματα τα οποία σχετίζονται με την δημιουργία του πόνου σε μοριακό επίπεδο, καθώς και με την αποτελεσματική αντιμετώπισή του (4).

#### Αναφορές

1. Brevik H, Borchgrevink PC, et al. (2008) Assessment of pain. Br J Anaesth. 101:17-24.
2. Cancer pain relief and palliative care; report of a WHO expert committee. World Health Organization Technical Report Series, Geneva, Switzerland: World Health Organization. (1990) 1-75.
3. Abrahamsen B, Zhao J, Asante CO, Cendan CM, Marsh S, Martinez-Barbera JP, Nassar MA, Dickenson AH, Wood JN. (2008) The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. Science 321: 702-705.
4. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G and Julius D. (2009) Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell. 139: 267-284.



## ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

### Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΟΝ ΠΟΝΟ

#### Βασιλική Τσιρτσιρίδου

#### Αναισθησιολογικό τμήμα και Ιατρείο Πόνου Ιπποκράτειο Αθήνας

Το **οξειδωτικό στρες** αντιπροσωπεύει μια διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) και της ικανότητας ενός βιολογικού συστήματος να αδρανοποιεί τα τοξικά αυτά μόρια και να επισκευάζει τις βλάβες που προκαλούν. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου βλάπτουν όλα τα συστατικά του κυττάρου, συμπεριλαμβανομένων των **πρωτεϊνών**, των **λιπιδίων** και του **DNA** οδηγώντας στην εμφάνιση **καρκίνου**, πρόωρης γήρανσης και εκφυλιστικών νοσημάτων. Οι επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες εξαρτώνται από την έκταση των βλαβών αυτών: Το κύτταρο είναι ικανό να ανακτήσει την αρχική του κατάσταση μετά από περιορισμένη οξειδωτική βλάβη. Σοβαρότερες διαταραχές, ωστόσο οδηγούν στον κυτταρικό θάνατο, είτε με τη διαδικασία της **απόπτωσης** (όταν είναι μέτριας ισχύος), είτε με άμεση κυτταρική νέκρωση (όταν είναι πολύ ισχυρές). Παθήσεις που εμπλέκονται με το οξειδωτικό στρες στον οργανισμό είναι νευροεκφυλιστικά νοσήματα όπως οι νόσοι **Alzheimer**, **Parkinson** και του **Huntington**, καρδιαγγειακές παθήσεις (οξειδωση των LDL και δημιουργία αθηρωματικών πλακών), οξειδωτικές βλάβες των πνευμόνων (οξειδία του καπνού και έκθεση σε άσβεστο), αιματολογικά νοσήματα όπως η **δρεπανοκυτταρική αναιμία**, μυοκαρδιακές βλάβες, ψυχιατρικές νόσοι ( σχιζοφρένεια, διπολική διαταραχή), όπως και το σύνδρομο **εύθραυστου X χρωμοσώματος**. Τέλος, το οξειδωτικό στρες φαίνεται ότι κρύβεται πίσω από το **σύνδρομο της χρόνιας κοπώσεως**. (1)

**A)** Σχετικά με τις αλγινές διεργασίες, είναι γνωστό πως η υπεροξειδωση των λιπιδίων μειώνει τη δραστηριότητα της Na/K ATPάσης, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της δομής και της λειτουργίας του νευρικού ιστού. Το οξειδωτικό στρες οδηγεί στην υπεροξειδωτική βλάβη των λιπιδίων, των αμινοξέων και του DNA και σχετίζεται σταθερά με νευροεκφυλιστικά νοσήματα όπως προέκυψε από δείγματα πασχόντων εγκεφάλων. Πολλά δεδομένα καταδεικνύουν τον κεντρικό ρόλο των μιτοχονδρίων σε αυτά τα σχετιζόμενα με την ηλικία νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Τα μιτοχόνδρια αποτελούν τις βασικές κυτταρικές πηγές ROS όπως και κεντρικούς ρυθμιστές του κυτταρικού θανάτου που αποτελεί στοιχείο- κλειδί στη νευροεκφύλιση (2)

**B)** Το οξειδωτικό στρες φαίνεται πως έχει κομβικό ρόλο σε γεγονότα του οργανισμού που οδηγούν στην ενεργοποίηση της γλοίας και των κασπασών (3,4). Η γλοία περιλαμβάνει τη μικρογλοία και τ<sup>+</sup> αστροκύτταρα. Μέχρι σχετικά πρόσφατα θεωρούνταν μόνο δομικό στοιχείο και παράγοντας ομοιοστάσης του ΚΝΣ λόγω έλλειψης νευραξόνων. Τα κύτταρα της γλοίας του νωτιαίου μυελού έχουν χαρακτηριστικά ανοσοκυττάρων που αντιδρούν σε ιούς και βακτήρια απελευθερώνοντας προφλεγμονώδεις κυτοκίνες οι οποίες προκαλούν νευροπαθητικό πόνο. Φάνηκε επίσης από μελέτες ότι αποτελούν ένα σύνολο κυττάρων που συμμετέχει στη μετάδοση της αλγαισθησίας σε περιφερική νευρική βλάβη, εκτός των νευρικών κυττάρων, απελευθερώνοντας ROS, NO, προσταγλανδίνες, ιντερλευκίνες 1-4 και TNF. Τα κύτταρα αυτά εμφανίζουν υποδοχείς που ονομάζονται Toll-like receptors (TLRs) (όμοιοι με διόδια υποδοχείς), ο περιορισμός της διέγερσης των οποίων συνδυάστηκε με μείωση του νευροπαθητικού πόνου, με ενίσχυση της αναλγητικής δράσης της μορφίνης, με μείωση της ανοχής στα οπιοειδή καθώς και με περιορισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Τα ευρήματα αυτά συνιστούν μια νέα προσέγγιση στην αντιμετώπιση του πόνου η οποία θα πρέπει να εστιάσει και στη λειτουργία της γλοίας, εκτός της λειτουργίας των νευρώνων. Οι κασπάσες αποτελούν ενδοκυτταρικές πρωτεάσες οι οποίες προάγουν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, τον πολλαπλασιασμό και τη φλεγμονή. Η ενεργοποίηση των κασπασών πραγματοποιείται με ένα μηχανισμό που υπόκειται σε αυστηρή κυτταρική ρύθμιση.



## ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

### Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΟΝ ΠΟΝΟ

Γ) Οι αλγινές διεργασίες είναι γνωστό ότι οδηγούν στην παραγωγή ελεύθερων ριζών. Από την άλλη, πληθθαίνουν τα δεδομένα που αποκαλύπτουν ότι το οξειδωτικό στρες παίζει κάποιο ρόλο στους μηχανισμούς του πόνου, κυρίως δε αυτό αφορά στον νευροπαθητικό και φλεγμονώδη πόνο, ενώ υπάρχουν αρκετές μελέτες όπου τα αντιοξειδωτικά έχουν χρησιμοποιηθεί σαν αναλγητικοί παράγοντες (4).

Δ) Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει πως οι δραστικές μορφές οξειδωτικού (ROS) παίζουν σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς εμφάνισης αλλοδυνίας και υπεραλγησίας κυρίως μέσω κεντρικής ευαισθητοποίησης, όπως και στην παθογένεση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Συνεπώς τα αντιοξειδωτικά και οι συλλέκτες ελευθέρων ριζών φάνηκε να περιορίζουν τόσο το νευροπαθητικό πόνο όσο και τη βλάβη του αρθρικού χόνδρου (5). Ε) Πρόσφατα, φάνηκε πως ακόμη και επώδυνες διαδικασίες ρουτίνας στα νεογνήνητα προκαλούν οξειδωτικό στρες και πως οι αναπτυσσόμενοι ιστοί είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στην τοξικότητα των ελεύθερων ριζών (6).

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *The effects of oxidative stress on pain processing.* S. Vaculin et al. *Topical seminar summaries. European Journal of Pain Supplements* 5(2011) 5-14.
2. *Oxidative stress and altered mitochondrial function in neurodegenerative diseases: lessons from mouse models.* Fernández-Checa JC. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010 Aug;9(4):439-54.
3. *The Scientific World JOURNAL* (2007) 7(S2), 98-111. *Opioid-Induced Glial Activation: Mechanisms of Activation and Implications for Opioid Analgesia, Dependence, and Reward* Mark R. et al.
4. *Human Caspases: Activation, Specificity, and Regulation*\*Published, *JBC Papers in Press*, May 26, 2009, Cristina Pop and Guy S. Salvesen
5. *Phenyl N-tert-butyl nitro, a free radical scavenger, reduces mechanical allodynia in chemotherapy-induced neuropathic pain in rats.* Kim HK, et al 2010 Feb;112(2):432-9.
6. *Even routine painful procedures can be harmful for the newborn* C.V. Bellieni et al. *PAIN* 147 (2009) 128-131

## ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

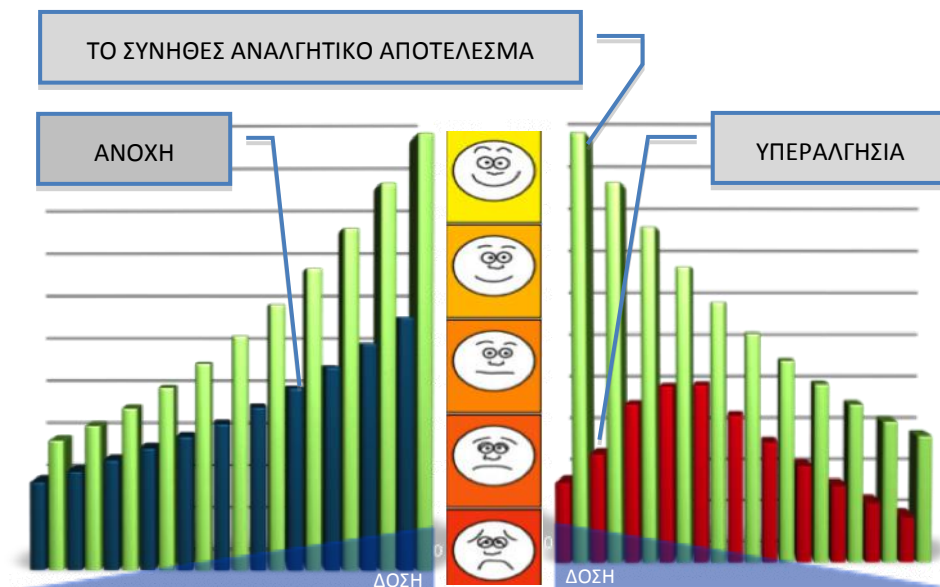
### ΥΠΕΡΑΛΓΗΣΙΑ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ: ΒΑΣΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Α. Πέτρου

Επίκουρος Καθ. Αναισθησιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Η υπεραλγησία που προκαλείται από τα οπιοειδή (opioid induced hyperalgesia-OIH) είναι ένα φαινόμενο που έχει παρατηρηθεί από πολύ παλιά. Στα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα είχε παρατηρηθεί σαν συνοδός της φυσικής εξάρτησης (dependance) από τα οπιοειδή. Αργότερα στη δεκαετία του 1940 θεωρήθηκε σαν παρακολούθημα του συνδρόμου απόσυρσης και αυτή η θεώρηση ανατράπηκε σχετικά πρόσφατα από τους Angst και Clark [1]. Στην πορεία της έρευνας διαπιστώθηκε ότι η ευαισθησία στον πόνο διαφέρει σε άτομα με ή χωρίς εθισμό (addiction) στα οπιοειδή [2] [3].

Στη θεωρητική σύλληψη, τα φαινόμενα ανοχής και υπεραλγησίας είναι διακριτά. Στην περίπτωση της ανοχής υπάρχει μία μετακίνηση της καμπύλης δόσης - αποτελέσματος προς τα δεξιά. Δηλαδή για το ίδιο αποτέλεσμα, απαιτούνται διαρκώς αυξανόμενες δόσεις. Στην υπεραλγησία, μεταβάλλεται η ευαισθησία στον πόνο, ανεξάρτητα από την έντασή του. Έτσι εδώ έχουμε μετακίνηση της καμπύλης δόσης - αποτελέσματος προς τα κάτω. Δηλαδή σε όλα τα επίπεδα πόνου, μία συγκεκριμένη δόση οπιοειδούς προκαλεί μικρότερη ανακούφιση σε σχέση με τους ασθενείς που δεν υφίστανται το φαινόμενο της υπεραλγησίας. Πολύ συχνά μάλιστα η αύξηση της δόσης του οπιοειδούς προκαλεί επίταση του πόνου αντί για ανακούφιση (Σχήμα 1).



**Σχήμα 1.** Υπεραλγησία και ανοχή έναντι του φυσιολογικά αναμενόμενου αναλγητικού αποτελέσματος





## ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

### ΥΠΕΡΑΛΓΗΣΙΑ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ: ΒΑΣΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Στο κείμενο που ακολουθεί η συζήτηση αφορά τη δευτερογενή και όχι την πρωτογενή υπεραλγησία. Η πρωτογενής υπεραλγησία είναι το φαινόμενο εμφάνισης χαμηλότερης ουδού πόνου σαν αποτέλεσμα φλεγμονής που διαχέει τα προϊόντα της (βραδυκινίνη, ισταμίνη, προσταγλανδίνες κ.λπ) στην περιοχή του πόνου τροποποιώντας την ένταση και τους χαρακτήρες του (π.χ. αύξηση της αλγογόνου επιφάνειας).

#### ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΕΡΑΛΓΗΣΙΑΣ

Θα παρουσιαστούν τώρα οι μηχανισμοί σε συνδυασμό με μία βραχεία ανασκόπηση των μηχανισμών του πόνου. Οι μηχανισμοί που πιθανότατα εμπλέκονται είναι οι εξής [1]:

0. Δομές του περιφερικού νευρικού συστήματος

1. Δομές του Ν.Μ.

2. Δομές του ανώτερου Κ.Ν.Σ.

Ειδικότερα διαπιστώνεται:

3. Ευαισθητοποίηση των πρωτογενών προσαγωγών οδών

4. Τροποποίηση των νευροδιαβιαστικών συστημάτων

5. Συμμετοχή των ενδοκυττάριων συστημάτων του δεύτερου αγγελιοφόρου

6. Γενετική προδιάθεση

Είναι γνωστό ότι η περιφερική διέγερση των υποδοχέων του πόνου συλλαμβάνεται και άγεται από τον πρώτο νευρώνα: τις Αδ και C ίνες. Οι πρώτες έχουν ταχύτερη αγωγή ερεθίσματος και φέρνουν πρώτες το μήνυμα στον δεύτερο νευρώνα, στο Ν.Μ (στις περιοχές I και II των οπισθίων κεράτων και στην lamina V). Χαρακτηρίζονται από το σαφή χαρακτήρα του πόνου (π.χ. νυγμός) και την ακριβή εντόπιση. Οι ίνες C, έχουν βραδύτερη αγωγή (από 100 msec μέχρι 1 sec) και παραδίδουν το μήνυμα με χρονική καθυστέρηση στο δεύτερο νευρώνα. Το μήνυμά τους είναι περισσότερο αμβλύ ως προς το χαρακτήρα και διάχυτο ως προς την εντόπιση. Στο επίπεδο των Ν.Μ. δέχονται την επίδραση διεγερτικών και κατασταλτικών νευρώνων που τροποποιούν το μήνυμα πριν αυτό παραδοθεί στο δεύτερο νευρώνα.

Οι δεύτεροι νευρώνες ανήκουν σε δύο κατηγορίες: τους εξειδικευμένους νευρώνες του πόνου (nociceptive-specific neurons) και τους νευρώνες ευρέως φάσματος (wide dynamic range neurons - WDR). Οι εξειδικευμένοι δέχονται ώσεις είτε αποκλειστικά από Αδ ίνες είτε μεικτά από Αδ και C ίνες. Οι WDR δέχονται ώσεις από Αδ, C και Αβ ίνες και έτσι έχουν ευρύ φάσμα αγωγής από ερεθίσματα αφή μέχρι πόνου. Η δυναμικότητά τους οφείλεται στο ότι μπορεί να μεταβάλλεται η διεγερσιμότητά τους ανάλογα με τις κρατούσες συνθήκες. Συγκεκριμένα μπορεί να αλλάξει η ευαισθησία του δεκτικού τους πεδίου, η διαβατότητά τους στα ιοντικά φορτία και ο ρυθμός εκπόλωσής τους.

Κατά την ανάπτυξη της ΟΙΗ πιστεύεται ότι η επανειλημμένη διέγερση των C ινών, τροποποιεί τη λειτουργία των δεύτερων νευρώνων, προκαλώντας την αύξηση του ρυθμού εκπόλωσής τους και άρα τη δημιουργία φαινομένου wind-up (μεγέθυνσης). Έτσι δημιουργείται η αίσθηση διαρκώς επιτεινόμενου πόνου ενώ το αλγεινό ερέθισμα δεν έχει αλλάξει ένταση. Αυτή η ευαισθητοποίηση ονομάζεται νωτιαία ευαισθητοποίηση και μπορεί να διαρκέσει από λεπτά έως και ημέρες. Η παρατεταμένη διέγερση των NMDA υποδοχέων οδηγεί επίσης σε έκφραση των c-fos και c-jun γονιδίων που ευαισθητοποιούν τους υποδοχείς του πόνου. Έτσι οδηγούμαστε σε μία κατάσταση μειωμένης ουδού διέγερσης των δεύτερων νευρώνων και στην εμφάνιση υπεραλγησίας και αλλοδυνίας. Η νωτιαία ευαισθητοποίηση μέσω της έντονης διέγερσης των NMDA υποδοχέων φαίνεται να έχει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της ΟΙΗ και οι ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων κεταμίνη και MK-801, παρουσιάζουν αξιολογη και επαναλήψιμη αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπισή της στα πειραματόζωα. Επίσης οι NMDA υποδοχείς εμπλέκονται και σε διαδικασία



## ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

### ΥΠΕΡΑΛΓΗΣΙΑ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ: ΒΑΣΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

απόπτωσης και κυτταρικού θανάτου στα οπίσθια κέρατα του NM [4]. Η χορήγηση γκαμπαπεπτίνης που αναστέλλει την προσυναπτική απελευθέρωση γλουταμικού, έχει επίσης καλά αποτελέσματα στην αναστροφή της ΟΙΗ σε μερικές μελέτες [5].

Οι C ίνες εμφανίζουν συχνά το φαινόμενο της χρονικής ολοκλήρωσης (temporal summation). Όταν ο ρυθμός εκφόρτισης των περιφερικών υποδοχέων του πόνου είναι μεγαλύτερος από την ικανότητα αγωγής (επανειλημμένης εκφόρτισης) των C ινών, τότε δημιουργείται «υπερφόρτωση» των C ινών, με αποτέλεσμα να αυξάνει η δευτερογενής αίσθηση του πόνου (με τα χαρακτηριστικά της αμβλύτητας και του αυξημένου αλγογόνου πεδίου που άγουν οι C ίνες). Αυτή η διαδικασία μπορεί να οδηγήσει σε μεγέθυνση τύπου wind-up, είναι όμως διακριτό φαινόμενο από εκείνο της κεντρικής ευαισθητοποίησης.

Η κεντρική ευαισθητοποίηση αφορά αποκλειστικά τον αυξημένο ρυθμό εκπόλωσης των δεύτερων νευρώνων που είναι αποτέλεσμα του wind-up. Παρατηρείται όχι μόνον αυξημένος ρυθμός εκπόλωσης, αλλά και αυτόματη εκπόλωση (χωρίς την πρόκλησή της από ερέθισμα) και διεύρυνση του δεκτικού πεδίου των δεύτερων νευρώνων τύπου WDR. Η συμμετοχή των υποδοχέων NMDA είναι καθοριστική και η διατήρηση του φαινομένου επί μακρόν είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη εμμένου πόνου.

Η διεργασία της ολοκλήρωσης πεδίου (spatial summation) αναφέρεται στο ότι η διέγερση μεγαλύτερης περιοχής με αλγογόνο ερέθισμα, οδηγεί σε κινητοποίηση πολύ περισσότερων πρώτων νευρώνων και σε ενεργοποίηση περισσότερων διεγερτικών αλλά και ανασταλτικών μηχανισμών του πόνου.

Οι δεύτεροι νευρώνες οργανώνονται σε τρία κυρίως δεμάτια: το νωτιο-θαλαμικό (spinothalamic) που καταλήγει στους πλάγιους πυρήνες του θαλάμου, το νωτιο-δικτυωτό (spinothalamic) που καταλήγει στους εσωτερικούς πυρήνες του θαλάμου και στους πυρήνες NRM και PAG του στελέχους που ανήκουν στους κατιόντες μηχανισμούς τροποποίησης του πόνου και ένα τρίτο δεμάτιο από το εσωτερικό του NM (τον λημίσκο) που άγει αλγογόνα ερεθίσματα από τα σπλάχνα αλλά και άλλα μη αλγογόνα.

Το νωτιο-θαλαμικό δεμάτιο έχει εκβολές στους οπίσθιους, πλάγιους κοιλιακούς (ventroposterolateral - VPL) και τους έσω κοιλιακούς πυρήνες (ventroposteromedian - VPM) πυρήνες της βάσης του θαλάμου. Εκκινούν κυρίως από της περιοχές I και IV-VI της lamina και καταλήγουν στους θαλαμιαίους πυρήνες της αντίθετης πλευράς. Διακρίνονται από την ταχεία αγωγή ευκρινούς, καλά εντοπισμένου (στενού δεκτικού πεδίου) ερεθίσματος που προβάλλει στο σωματοτοπικά αντίστοιχο σημείο του σωματοαισθητικού φλοιού.

Το νωτιο-δικτυωτό δεμάτιο αποτελείται από ίνες προερχόμενες από τις περιοχές VII και VIII της lamina και προβάλλει στους εσωτερικούς πυρήνες του θαλάμου και του στελέχους (limbic system) που σχετίζονται με την τροποποίηση του πόνου, περιλαμβανομένης της φαιάς ουσίας περί τον υδραγωγό του Sylvius (periaqueductal gray-PAG) και του μεγάλου πυρήνα της ραφής (nucleus raphe magnus-NRM). Οι νευρώνες του έχουν ευρύ δεκτικό πεδίο και παίζουν ρόλο στη μνήμη του πόνου και το συναισθηματικό του περιεχόμενο.

Στο ENY διαπιστώνονται αυξημένα επίπεδα δυνορφίνης μετά από συνεχή έγχυση οπιοειδών. Η δυνορφίνη φαίνεται να προκαλεί την έκλυση μεγάλων ποσοτήτων διεγερτικών νευροδιαβιβαστών στο ENY, όπως η CGRP που ευοδώνουν την αγωγή του πόνου. Ταυτόχρονα η χολοκυστοκίνη (CCK) εκλυόμενη στην περιοχή RVM στη βάση του προμήκη, διεγείρει κατιούσες νωτιαίες ίνες που μεγεθύνουν τα εισερχόμενα αλγογόνα ερεθίσματα στο NM [4].

Ο θάλαμος διαμοιράζεται χονδρικά σε δύο περιοχές: την εξωτερική, που περιλαμβάνει τους πυρήνες VPL και VPM και σχετίζονται με τον σωματοτοπικό εντοπισμό του πόνου και την εσωτερική, που διασυνδέεται έντονα με το limbic system και επεξεργάζεται το συναισθηματικό περιεχόμενο του πόνου. Αυτή η ανατομική συσχέτιση αποδεικνύει ότι ο πόνος επενδύεται πολύ νωρίς με το συναισθηματικό του περιεχόμενο, πριν ακόμη υποστεί την επεξεργασία στον φλοιό.

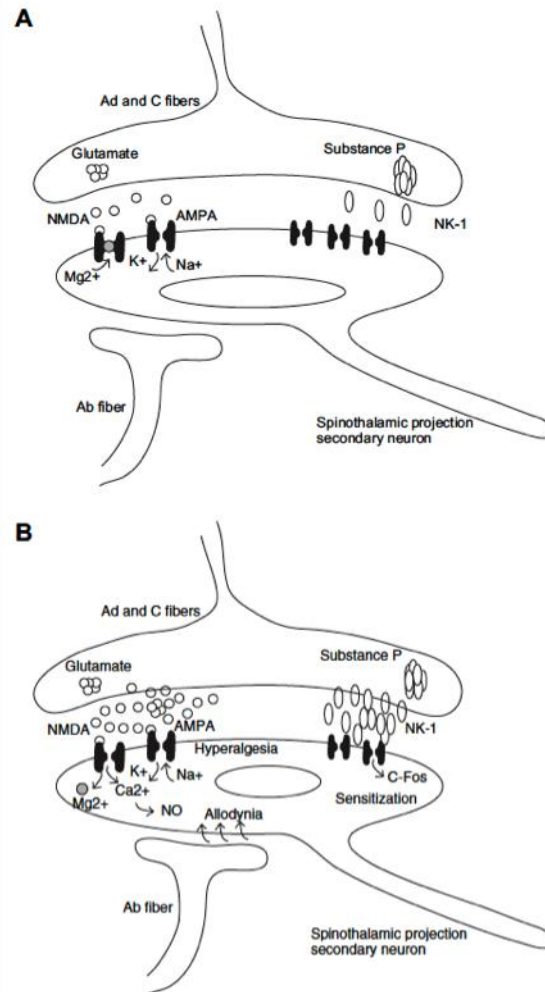
## ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

### ΥΠΕΡΑΛΓΗΣΙΑ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ: ΒΑΣΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Στο φλοιό γίνεται η συνειδητοποίηση του πόνου. Οι υπεύθυνες περιοχές είναι ο σωματοαισθητικός φλοιός στην οπίσθια περιέλιξη του βρεγματικού λοβού (SI), ο δευτερογενής σωματοαισθητικός φλοιός στη βρεγματική καλύπτρα (SII), η υπερμεσολόβια περιοχή (ACC) και ο νησιδικός φλοιός (IC). Και εδώ οι δύο πρώτοι σχετίζονται με τον εντοπισμό του πόνου στον χώρο και στην ένταση και οι δύο δεύτεροι με το συναισθηματικό του περιεχόμενο.

Σε όλα τα επίπεδα ο πόνος υφίσταται τροποποιήσεις τόσο από διεγερτικούς όσο και από ανασταλτικούς μηχανισμούς. Αυτοί διαίρουνται και πάλι σε ανιόντες και κατιόντες. Στους ανιόντες διεγερτικούς μηχανισμούς, αναφέρθηκε ήδη ο διεγερτικός μηχανισμός της νωτιαίας ευαισθητοποίησης μέσω του wind-up στο επίπεδο τη πρώτης σύναψης (πρώτου και δεύτερου νευρώνων). Το φαινόμενο ευοδώνουν οι υποδοχείς NMDA που διεγείρονται από το γλουταμικό[6]. Στους κατιόντες διεγερτικούς μηχανισμούς ανήκει το σύστημα των κυττάρων «ON» και «OFF» της περιοχής RVM του στελέχους. Η ενεργοποίηση των πρώτων και η απενεργοποίηση των δεύτερων ευοδώνουν την ενίσχυση του πόνου. Η αλλαγή της ισορροπίας των κατιόντων τροποποιητικών μηχανισμών αποδεικνύεται να έχει επίσης σημαντική δράση στην ανάπτυξη της ΟΙΗ. Οι υποδοχείς 5-HT<sub>3</sub> αλλά ίσως και οι 5-HT<sub>2</sub> παρουσιάζουν αυξημένη ενεργότητα σε μοντέλα ΟΙΗ, ενώ η χολοκυστοκινίνη (CCK) φαίνεται επίσης να την ευοδώνει στο επίπεδο του στελέχους. Η οντασετρόνη, ένας αποτελεσματικός αναστολέας των 5-HT<sub>3</sub> υποδοχέων, απαλείφει την ΟΙΗ στα πειραματόζωα και αντίστοιχα αποτελέσματα παρουσιάζουν και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων CCK-2 [5].

Στους ανασταλτικούς μηχανισμούς διακρίνουμε τους νωτιαίους μηχανισμούς, όπου, όπως προβλέπει η θεωρία της πύλης του πόνου, η ενεργοποίηση των Αβ ιών διεγείρει ανασταλτικά κυκλώματα στην ηηκτοειδή ουσία του ΝΜ και προκαλεί μείωση του πόνου. Αντίθετα και πάλι στο επίπεδο του ΝΜ η ενεργοποίηση δευτερογενών νευρώνων με υψηλό ρυθμό εκπόλωσης προκαλεί την αλλοδυνία του νευροπαθητικού πόνου. Σε επίπεδο ΚΝΣ ή διέγερση της PAG και του ΝRM συμμετέχει σε ένα σεροτονινεργικό και αδρενεργικό σύστημα που επιστρατεύει εγκεφαλινεργικούς κατιόντες νευρώνες στο ΝΜ που προκαλούν αναλγησία. Αυτό το κύκλωμα συμμετέχει στο μοντέλο DNIC (diffuse noxious pain inhibitory mechanisms) που αποσκοπεί στην εξισορρόπηση διεγερτικών και ανασταλτικών ώσεων, ώστε τελικά να διαμορφωθεί ο πόνος. (Ο όρος DNIC χρησιμοποιείται πλέον σαν δοκιμασία δύο ταυτόχρονων αλγονόνων ερεθισμάτων για την αξιολόγηση της αναστολής του πόνου). Τέλος ανώτερα κέντρα του φλοιού, διαμορφώνουν τον πόνο με δαιδαλώδεις διασυνδέσεις ώστε για παράδειγμα η απόσπαση της προσοχής, ή ύπνωση και η καλλιέργεια προσδοκίας να τροποποιεί την αίσθηση του πόνου. Η ουσία P, δρώντας στους NK-1 υποδοχείς πιθανώς συμμετέχει στην πρόκληση της ΟΙΗ καθώς η καταστροφή των νευρώνων που φέρουν



Σχήμα 2. Μερικοί από τους μηχανισμούς πρόκλησης υπεραλγησίας [6].



## ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

### ΥΠΕΡΑΛΓΗΣΙΑ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ: ΒΑΣΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

υποδοχείς NK-1 στα πειραματόζωα ή η ενδοραχιαία χορήγηση ανταγωνιστών των NK-1 υποδοχέων την αναστρέφει [5].

Στους υποδοχείς των οπιοειδών φαίνεται ότι παρατηρείται σημαντική διαφοροποίηση της λειτουργίας τους κατά την ανάπτυξη της ΟΙΗ. Διαπιστώνεται σημαντική ενεργότητα της πρωτεΐνης  $G_s$  (stimulating) η οποία τουλάχιστον σε ορισμένα πειραματικά μοντέλα ΟΙΗ αναστρέφεται από την ναλοξόνη. Φαίνεται επίσης ότι όλα τα οπιοειδή δεν έχουν την ίδια ικανότητα να προκαλούν ΟΙΗ – για παράδειγμα η D-μεθαδόνη δεν φαίνεται να προκαλεί ΟΙΗ ενώ η L ή το ρακεμικό της μείγμα προκαλούν. Αυτή η ιδιότητα της D-μεθαδόνης πιθανώς συνδέεται με δράση της στους NMDA υποδοχείς [5].

Οι περιφερικοί υποδοχείς του πόνου εμφανίζουν δυναμικά (TRP-V1, transient receptor potentials) των οποίων ο ανταγωνισμός σε πειραματικό επίπεδο με TRP-V1 ανταγωνιστές αναστρέφει την ΟΙΗ. Η αναστολή των ενδοκυττάρων διαύλων ασβεστίου τύπου L και οι ανταγωνιστές της PKC έχουν ανάλογα αποτελέσματα και πιθανά εμπλέκονται και στον μηχανισμό των NMDA υποδοχέων, ενώ παραμένει άγνωστη η επίπτωση των αυξημένων επιπέδων IL-1beta, IL-6, G-CSF, KC και TNF-alpha στο περιφερικό αίμα [5].

Η γενετική προδιάθεση στην ανάπτυξη της ΟΙΗ δεν μπορεί να αποκλειστεί καθώς εθελοντές ομοζυγώτες στο γονίδιο met (158) που ελέγχει τον πολυμορφισμό της COMT εμφανίζουν εικόνα ΟΙΗ μετά τη χορήγηση ισχυρών οπιοειδών [5].

#### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ.

Η δευτερογενής υπεραλγησία προκαλούμενη από τα οπιοειδή είναι το φαινόμενο κατά το οποίο ασθενείς που θεραπεύονται με οπιοειδή για χρόνιο πόνο, παράδοξα γίνονται περισσότερο ευαίσθητοι στο πόνο. Χαρακτηρίζεται από κλινική «υπερ-αισθησία» (δηλαδή δραματική αυξημένη ευαισθησία στα επώδυνα ερεθίσματα) με ή χωρίς αλλοδυνία (δηλαδή πρόκληση πόνου από μη επώδυνα ερεθίσματα). Παρατηρείται σε ορισμένους ασθενείς που βρίσκονται σε χρόνια αγωγή με οπιοειδή (και σε πειραματόζωα) και μερικές φορές εμφανίζεται σαν πόνος σε νέα, διαφορετική από τη συνήθως αναφερόμενη περιοχή και με διαφορετικά χαρακτηριστικά.

Η εμφάνισή του γίνεται συνήθως είτε κατά τη διάρκεια συντήρησης της αγωγής είτε κατά τη διακοπή της [7]. Μπορεί να επισυμβεί όταν ο ασθενής λαμβάνει μεγάλες ή διαρκώς αυξανόμενες δόσεις είτε όταν πλέον λαμβάνει πολύ μικρές δόσεις. Οι περισσότερες μελέτες έγιναν σε πρώην εθισμένους στα οπιοειδή ασθενείς που βρίσκονταν σε υποκατάσταση με μεθαδόνη, σε ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση και σε εθελοντές που υποβλήθηκαν σε συγκεκριμένα μοντέλα πόνου [8].

Έτσι διαπιστώθηκε ότι ασθενείς σε υποκατάσταση με μεθαδόνη εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στον πόνο στο μοντέλο ερεθισμού ψυχρού ύδατος (cold pressor) σε σχέση με όσους δεν ήταν σε υποκατάσταση ή ήταν υγιείς [8]. Αντίθετα δεν παρατηρήθηκε αύξηση του πόνου στα μοντέλα ηλεκτρικού ερεθισμού ή μηχανικής πίεσης. Αυτό υποδηλώνει ότι η ΟΙΗ αναπτύσσεται με διαφορετικό τρόπο για διαφορετικούς τύπους πόνου [1] [9] [3] [10]. Δεν μπορεί όμως να αποκλειστεί η πιθανότητα, η σχέση αίτιου – αποτελέσματος να είναι ανάστροφη, δηλαδή η αναπτυχθείσα υπεραλγησία να τους οδήγησε σε όλο και εντονότερη χρήση οπιοειδών και άρα στον εθισμό.

Ταυτόχρονα μερικές μελέτες διαπίστωσαν αύξηση της κατανάλωσης οπιοειδών σε μετεγχειρητικούς ασθενείς που έλαβαν μεγάλες δόσεις οπιοειδών διεγχειρητικά. [11] [12] Η επανάληψη κάποιων από αυτές με μικρότερες όμως δόσεις οπιοειδών δεν απέδειξαν φαινόμενα υπεραλγησίας.[13] Από αυτά συμπεραίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση δόσης και πιθανότητας εμφάνισης υπεραλγησίας, ακόμη και σε ασθενείς που λαμβάνουν οξέως οπιοειδή για το διεγχειρητικό και μετεγχειρητικό πόνο. Δεν



## ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

### ΥΠΕΡΑΛΓΗΣΙΑ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ: ΒΑΣΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

μπορεί όμως να αποκλειστεί η περίπτωση να πρόκειται για φαινόμενα οξείας ανάπτυξης ανοχής και όχι υπεραλγησίας. Η αδυναμία διάκρισης μεταξύ των δύο φαινομένων σε κλινικό επίπεδο οφείλεται στο ότι η διαφοροδιάγνωση πρέπει να βασιστεί σε ειδικά τεστ υπολογισμού της ευαισθησίας στον πόνο – κάτι ιδιαίτερα δύσκολο σε κλινικό επίπεδο.

Σε ερευνητικό επίπεδο σε εθελοντές, διαπιστώνεται ότι η βραχεία χορήγηση οπιοειδών μικρής διάρκειας δράσης (π.χ. remifentanyl) αυξάνει την επιφάνεια πρόκλησης πόνου σε πρότυπη πειραματική βλάβη του δέρματος. Μάλιστα η αύξηση αυτή εξαρτάται από τη διάρκεια χορήγησης και τη συνολική δοσολογία του χορηγηθέντος οπιοειδούς [14]. Υπεραλγησία τέτοιου τύπου εμφανίζεται και στην δοκιμασία θερμικού πόνου και φαίνεται να αίρεται από την συγχορήγηση ανταγωνιστών των NMDA υποδοχέων (κεταμίνη) και  $\alpha 2$  αγωνιστών (κλονιδίνη) [14]. Ανάλογα φαινόμενα υπεραλγησίας εμφανίζονται και σε δοκιμασίες μηχανικής πίεσης – πόνου.

Η ανάπτυξη αλλοδυνίας ή και ΟΙΗ κατά την κλινική χρήση μεγάλων ή διαρκώς αυξανόμενων δόσεων οπιοειδών έχει παρατηρηθεί σε μερικές μελέτες. Από αυτές προκύπτει ότι η ενδοφλέβια (από 4,2-20 g/d) ή υπαρχνοειδής χορήγηση (από 80-900 mg/d) μεγάλων δόσεων μορφίνης μπορεί να προκαλέσει μια γενική ευαισθησία του δέρματος και του υποδόριου ιστού, σε βαθμό που απτικά ερεθίσματα γίνονται πλέον αντιληπτά ως πόνος. Η περαιτέρω μάλιστα αύξηση της δοσολογίας οδηγεί σε ακόμη ισχυρότερο πόνο, ενώ η μείωση της δοσολογίας ή η χρήση άλλου οπιοειδούς (πχ. Φεντανύλης) επέφερε μείωση ή και πλήρη απαλοιφή του πόνου [15] [1].

Τα αντίστοιχα πειραματικά δεδομένα σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η αλλοδυνία δεν αναστρέφεται από τους ανταγωνιστές των οπιοειδών, και επιδεινώνεται από την αύξηση των δόσεών τους. Η μείωση της δοσολογίας και η αλλαγή σε άλλου τύπου οπιοειδές, για παράδειγμα από φαινανθρένια (μορφίνη) σε παράγωγα της πιπεριδίνης (φεντανύλη, σουφεντανύλη) αναστρέφει την αλλοδυνία.

Πολύ παλιές αναφορές σχετίζουν την εμφάνιση υπεραλγησίας με τη χορήγηση πολύ μικρών, υποκλινικών δόσεων οπιοειδών, χωρίς όμως να επιβεβαιωθούν ποτέ από νεότερες μελέτες. Αντίθετα, στους ανθρώπους υπάρχουν κάποιες αναφορές ότι η προεγχειρητική χορήγηση μικρών δόσεων ανταγωνιστών των οπιοειδών μπορεί να μειώσει την κατανάλωση οπιοειδών μετεγχειρητικά. Η επιβεβαίωση αυτής της υπόθεσης θα υπονοούσε ότι ο ανταγωνισμός στους υποδοχείς των οπιοειδών μπορεί να αναστείλει τα διεγερτικά φαινόμενα που σχετίζονται με τη υπεραλγησία και έτσι να καταστήσει περισσότερο αποτελεσματικές τις επόμενες, κλινικές πλέον δόσεις των οπιοειδών που χορηγούνται μετεγχειρητικά.

Στα πειραματόζωα η χορήγηση πολύ μικρών δόσεων οπιοειδών προκαλεί σαφώς υπεραλγησία που αναστέλλεται από τη ναλοξόνη. Μία θεωρία ισχυρίζεται ότι το φαινόμενο οφείλεται σε δυαδική δράση των υποδοχέων των οπιοειδών. Όταν συνδέονται σε αυτούς, πολύ μικρές δόσεις οπιοειδών, οι υποδοχείς αντιδρούν με την έκλυση διεγερτικών ώσεων που οδηγούν στην υπεραλγησία. Αντίθετα όταν συνδέονται οι συνήθεις αναλγητικές δόσεις εκλύονται οι αναμενόμενες ανασταλτικές διεργασίες που οδηγούν στην μειωμένη αίσθηση ή και πλήρη απάλειψη του πόνου [16]. Η MG-1 γαγγλιόσιδη θεωρήθηκε ότι ευδώνει την διεγερτική δράση των υποκλινικών δόσεων. Αυτή η θεώρηση μπορεί να εξηγήσει μερικώς την εμφάνιση υπεραλγησίας μετά από αποχή ή κατά την ανάπτυξη του συνδρόμου απόσυρσης από τα οπιοειδή. Ταυτόχρονα όμως η χορήγηση ναλοξόνης αποτελεί «κλασσική» μέθοδο εργαστηριακής πρόκλησης ΟΙΗ. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα πιθανώς να οφείλονται σε διαφορετική λειτουργία των υποδοχέων των οπιοειδών στα διάφορα είδη.



## ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

### ΥΠΕΡΑΛΓΗΣΙΑ ΤΩΝ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ: ΒΑΣΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Λαμβάνοντας υπόψη όσα εκτέθηκαν παραπάνω, πρέπει κανείς να θεωρεί ότι η εμφάνιση υπεραλγησίας είναι ένας υπαρκτός κίνδυνος κατά την θεραπεία των ασθενών μας με οπιοειδή [17]. Παραδόξως, η επιθετική θεραπεία των ασθενών με οπιοειδή μπορεί να τους εκθέσει σε πόνο μεγαλύτερης έντασης λίγες ώρες αργότερα. Έτσι ασθενείς σε χρόνια λήψη οπιοειδών εμφανίζουν μεγαλύτερες από το συνηθισμένο ανάγκες σε οπιοειδή μετεγχειρητικά, παρά τη λήψη ήδη αυξημένων δόσεων [18]. Ταυτόχρονα έχει παρατηρηθεί ακόμη και αυξημένη ευαισθησία τους σε ελάχιστα αλγεϊνά ερεθίσματα, όπως είναι η φλεβοκέντηση για την τοποθέτηση περιφερικής φλεβικής γραμμής. Η πιθανότητα λοιπόν της ανάπτυξης ΟΙΗ, επαναφέρει την ανάγκη για διαρκή αλλαγή του αναλγητικού σχήματος κατά την χρόνια θεραπεία με οπιοειδή.

#### Βιβλιογραφία.

1. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. Mar 2006;104(3):570-87.
2. Compton MA. Cold-pressor pain tolerance in opiate and cocaine abusers: correlates of drug type and use status. *J Pain Symptom Manage*. Oct 1994;9(7):462-73.
3. Doherty M, Somogyi AA, White JM, Bochner F, Beare CH, Menelaou A, Ling W. Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of morphine. *Pain*. Aug 2001;93(2):155-63.
4. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14(2):145-61.
5. Colvin LA, Fallon MT. Opioid-induced hyperalgesia: a clinical challenge. *Br J Anaesth*. Feb 2010;104(2):125-7.
6. Marchand S. The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin North Am*. May 2008;34(2):285-309.
7. Tompkins DA, Campbell CM. Opioid-induced hyperalgesia: clinically relevant or extraneous research phenomenon? *Curr Pain Headache Rep*. Apr 2011;15(2):129-36.
8. Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, Ling W. Hyperalgesia in Heroin Dependent Patients and the Effects of Opioid Substitution Therapy. *J Pain*. Mar 2012.
9. Compton P, Charuvastra VC, Ling W. Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: effect of long-acting maintenance agent. *Drug Alcohol Depend*. Jul 2001;63(2):139-46.
10. Hay JL, White JM, Bochner F, Somogyi AA, Semple TJ, Rounsefell B. Hyperalgesia in opioid-managed chronic pain and opioid-dependent patients. *J Pain*. Mar 2009;10(3):316-22.
11. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. Aug 2000;93(2):409-17.
12. Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth*. Sep 1999;46(9):872-7.
13. Cortinez LI, Brandes V, Muñoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl-based anaesthesia. *Br J Anaesth*. Dec 2001;87(6):866-9.
14. Koppert W, Sittl R, Scheuber K, Alsheimer M, Schmelz M, Schüttler J. Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology*. Jul 2003;99(1):152-9.
15. Hooten WM, Mantilla CB, Sandroni P, Townsend CO. Associations between heat pain perception and opioid dose among patients with chronic pain undergoing opioid tapering. *Pain Med*. Nov 2010;11(11):1587-98.
16. Shen KF, Crain SM. Antagonists at excitatory opioid receptors on sensory neurons in culture increase potency and specificity of opiate analgesics and attenuate development of tolerance/dependence. *Brain Res*. Feb 1994;636(2):286-97.
17. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain*. 2008;24(6):479-96.
18. Carroll IR, Angst MS, Clark JD. Management of perioperative pain in patients chronically consuming opioids. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29(6):576-91.



## ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

### ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ ΣΤΟ ΧΡΟΝΙΟ ΠΟΝΟ

Χρονά Ελένη

Επιμ. Β' Αναισθησιολόγος ΓΝ Νίκαιας-Πειραιά

Οι θεραπευτικές και ψυχοδραστικές ιδιότητες του φυτού *Cannabis sativa* είναι ήδη γνωστές στην Ινδία εδώ και 4000 χρόνια, πολύ καιρό πριν την ανακάλυψη του συστήματος των ενδοκανναβινοειδών, αλλά έγιναν περισσότερο δημοφιλής στις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα όταν παρατηρήθηκε ότι η κάνναβις έχει αντισπασμωδική, αναλγητική, καταπραϋντική και αντιεμετική δράση. Κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες δημοσιεύτηκε μεγάλος αριθμός τόσο προκλινικών όσο και κλινικών μελετών που επιβεβαιώνουν τις δράσεις αυτές των κανναβινοειδών.<sup>1</sup>

Τα κανναβινοειδή είναι μια ομάδα ουσιών που περιλαμβάνουν τα φυτοκανναβινοειδή (τα οποία ανευρίσκονται στο φυτό *Cannabis sativa*) καθώς επίσης και συνθετικά ανάλογα τα οποία μιμούνται τη δράση ή έχουν παρόμοια δομή με τα φυτοκανναβινοειδή. Οι CB1 υποδοχείς των κανναβινοειδών ανευρίσκονται κυρίως στον εγκέφαλο και φαίνεται ότι είναι υπεύθυνοι για την ευφορική και αντισπασμωδική δράση αυτών, ενώ οι CB2 υποδοχείς ανευρίσκονται κυρίως στο ανοσοποιητικό και ευθύνονται κυρίως για την αντιφλεγμονώδη αλλά και άλλες θεραπευτικές δράσεις των κανναβινοειδών.<sup>2</sup> Η τετραϋδροκανναβινόλη (THC) είναι η πρωταρχική ψυχοδραστική ουσία, η οποία έχει αναλγητική δράση στο μέτριο πόνο αλλά και νευροπροστατευτικές ιδιότητες μέσω σύνδεσής της τόσο με τους CB1 όσο και με τους CB2 υποδοχείς. Η κανναβιδιόλη (CBD) δεν είναι ιδιαίτερα ψυχοτρόπος ουσία και φαίνεται πως μειώνει το σπασμό, τη φλεγμονή, το άγχος και τη ναυτία, μέσω σύνδεσης κυρίως με τον CB2 υποδοχέα. Τα ενδοκανναβινοειδή είναι ουσίες που παράγονται από τον ίδιο τον οργανισμό και ενεργοποιούν τους υποδοχείς των κανναβινοειδών. Οι αγωνιστές των παραπάνω υποδοχέων έχει φανεί πως είναι χρήσιμοι στη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία, στο νευροπαθητικό πόνο, στην αντιμετώπιση συμπτωμάτων σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) και ως διεγερτικά της όρεξης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται κατά τη χρήση τους εξαρτώνται από τη δόση, την οδό χορήγησης και την ακριβή σύνθεση των επιμέρους συστατικών του κανναβινοειδούς. Συνηθέστερα παρατηρούνται συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης. Οι ανταγωνιστές των CB1 υποδοχέων έχουν διερευνηθεί κυρίως για την αντιμετώπιση της παθολογικής παχυσαρκίας και συναφών μεταβολικών δυσλειτουργιών.

Τα κανναβινοειδή μπορούν να χορηγηθούν δια εισπνοής, από του στόματος, διαδερμικά, ενδοφλέβια, υπογλώσσια και διορθικά. Τα διαθέσιμα σκευάσματα που περιέχουν φυσικά ή συνθετικά κανναβινοειδή ή ανάλογα αυτών είναι τα ακόλουθα:

- Εισπνεόμενη κάνναβη (medical marijuana) που χορηγείται για ιατρικούς λόγους από ασφαλείς καλλιέργειες σε ελεγχόμενες περιοχές στον Καναδά ήδη από το 2001.
- Cannador®, εκχύλισμα κάνναβης THC/CBD:2/1
- Sativex®, ένα σκευάσμα που περιέχει THC/CBD:1/1, χορηγείται με στοματικούς ψεκασμούς, είναι εγκεκριμένο για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) και κυκλοφορεί σε Καναδά, Αγγλία και Ισπανία (και σύντομα και σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες).
- Nabilone (Cesamet®) ένα συνθετικό κανναβινοειδές που περιέχει Δ9-THC, χρησιμοποιείται ως διεγερτικό της όρεξης σε ασθενείς με AIDS, ως αντιεμετικό και ως αναλγητικό.
- Dronabinol (Marinol®) ανάλογο του nabilone.
- Rimonabant (Acomplia®) ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής του CB1 υποδοχέα που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας καθώς και για τη διακοπή του καπνίσματος και έχει ήδη πάρει έγκριση σε αρκετές χώρες.



## ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ ΣΤΟ ΧΡΟΝΙΟ ΠΟΝΟ

Τα κανναβινοειδή αντιπροσωπεύουν μια σχετικά νέα φαρμακολογική προσέγγιση στη θεραπεία του πόνου στα πλαίσια ενός ευρύτερου πολυπαραγοντικού μοντέλου. Σε δύο μελέτες στις οποίες εξετάζεται η δράση της εισπνεόμενης κάνναβης (medical marijuana) στη θεραπεία αισθητικών νευροπαθειών που σχετίζονται με HIV, φαίνεται να δείχνουν θετικά αποτελέσματα. Ο Abrams και οι συνεργάτες αναφέρουν ότι στο 52% των ασθενών παρατηρήθηκε μείωση του πόνου μεγαλύτερη από 30%.<sup>6</sup> Ενώ, το 2009, ο Ellis και οι συνεργάτες αναφέρουν παρόμοια αποτελέσματα σε μια διασταυρούμενη μελέτη ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εισπνεόμενη ιατρική κάνναβη.<sup>7</sup> Μεταξύ των συμπτωμάτων τα οποία βελτιώθηκαν ήταν η όρεξη, ο πόνος, η ναυτία και το άγχος. Επίσης, η εισπνεόμενη κάνναβη φαίνεται πως μειώνει στατιστικά σημαντικά τη μέση ένταση του καθημερινού πόνου σε ασθενείς με χρόνια νευροπαθητικό πόνο, ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει σημαντικά τη ποιότητα του ύπνου τους και το άγχος.<sup>12</sup>

Όσον αφορά τα από του στόματος χορηγούμενα φυτοκανναβινοειδή (όπως το Sativex) έχουν μελετηθεί σε περιπτώσεις γενικευμένου νευρογενή πόνου, σε χρόνια ανθεκτικό πόνο, σε εξελκυσμό βραχιονίου πλέγματος, σε κεντρικό νευροπαθητικό πόνο σε MS, σε ανθεκτικό καρκινικό πόνο, σε ρευματοειδή αρθρίτιδα και φαίνεται πως οι ασθενείς βιώνουν περαιτέρω ανακούφιση από το πόνο τους σε συνδυασμό με τη βασική τους αναλγητική αγωγή. Το Sativex στο Καναδά έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του κεντρικού νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και ως επικουρικό φάρμακο στην αναλγητική αγωγή ασθενών με ανθεκτικό καρκινικό πόνο (το 2005 και το 2007 αντίστοιχα).<sup>13</sup>

Όσον αφορά τα συνθετικά κανναβινοειδή, όπως το Nabilone (Cesamet®) και το dronabinol (Marinol®) είναι εγκεκριμένα από το FDA με επίσημη ένδειξη την αντιμετώπιση της ανθεκτικής ναυτίας και εμέτου που σχετίζεται με την χημειοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο, καθώς και για την ανορεξία και απώλεια βάρους ασθενών με AIDS. Ωστόσο, τα αποτελέσματα μιας διπλής, τυφλής, τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με placebo μελέτης ασθενών με ανομυαλγία έδειξαν ότι το nabilone μπορεί να μειώσει το πόνο και να βελτιώσει τη ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών.<sup>3</sup> Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν δεν ήταν ιδιαίτερα σοβαρές και περιλάμβαναν ξηροστομία, ίλιγγο και αταξία. Το dronabinol φαίνεται ότι μειώνει την ένταση του αυτόματου πόνου, βελτιώνει την ποιότητα του ύπνου και τη σπαστικότητα ασθενών με MS.<sup>9</sup> Επίσης, το nabilone έχει μελετηθεί και στον οξύ (μετεχειρητικό) πόνο χωρίς ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα.<sup>4,5</sup> Έτσι, τα από του στόματος χορηγούμενα κανναβινοειδή δεν αποτελούν τη καλύτερη επιλογή για τη διαχείριση του οξέος μετεχειρητικού πόνου.

Τα αποτελέσματα των κανναβινοειδών στο χρόνο πόνο, είναι μετρήσιμα και σημαντικά για τους ασθενείς και με τη κατάλληλη συνταγογράφηση και παρακολούθηση μπορεί να αποβούν πολύ χρήσιμα για αυτούς. Το συμπέρασμα μιας πρόσφατης ανασκόπησης της χρήσης των κανναβινοειδών ήταν ότι αυτά αποτελούν μια σχετικά αποτελεσματική και ασφαλή θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση του χρόνιου μη καρκινικού (κυρίως νευροπαθητικού) πόνου.<sup>14</sup> Επίσης, τα κανναβινοειδή έχουν συμπεριληφθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του νευροπαθητικού πόνου τόσο στο Καναδά όσο και στην Ευρώπη.<sup>11</sup> Ωστόσο προκειμένου να διεξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα απαιτείται η διενέργεια περισσότερων και μεγαλύτερης διάρκειας μελετών που να εστιάζουν στην αποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών στο χρόνο πόνο σε ομοιογενείς πληθυσμούς.

Μια από τις κύριες προκλήσεις στην ιατρική χρήση των κανναβινοειδών αφορά στην ανάπτυξη ασφαλέστερων και χορηγούμενων από οδούς διαφορετικές αυτής της δια της εισπνοής, που να επιτρέπουν την τιτλοποίηση των δόσεων και να έχουν τα επιθυμητά θεραπευτικά αποτελέσματα αποφεύγοντας τις ανεπιθύμητες ψυχοδραστικές ενέργειες.<sup>10</sup>

Καθώς διεκρίνονται οι γνώσεις μας σχετικά με τις φαρμακολογικές ιδιότητες των κανναβινοειδών και των βιολογικών τους στόχων υπάρχει η δυνατότητα εύρεσης και άλλων σκευασμάτων με διαφορετικές ενδείξεις ή που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν συνδυαστικά με άλλα φάρμακα προκειμένου να έχουν καλύτερα αποτελέσματα. Ανεξάρτητα όμως από τα αποτελέσματα των ερευνών, υπάρχουν και πολλές προκλήσεις που θα πρέπει να ξεπεραστούν ώστε να είναι δυνατή η χορήγηση των κανναβινοειδών ως θεραπεία ρουτίνας.





## ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

### ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ ΣΤΟ ΧΡΟΝΙΟ ΠΟΝΟ

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rahn EJ, Hohmann, Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside *Neurotherapeutics* 2009; 6(4):713-737
2. Burstein SH, Zurier RB, Cannabinoids, Endocannabinoids, and Related Analogs in Inflammation *The AAPS Journal*, Vol. 11, No. 1, March 2009
3. Skrabek RQ et al, Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia *J Pain* 2008;9(2):164-173
4. Beaulieu P and Ware M, Reassessment of the role of cannabinoids in the management of pain *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20(5):473-477
5. Beaulieu P, Effects of nabilone a synthetic cannabinoid on postoperative pain *Can J Anaesth* 2006;53(8):769-775
6. Abrams DI, et al, Cannabis in painful HIV- associated sensory neuropathy: a randomized placebo controlled trial, *Neurology* 2007; 68(7): 515-21
7. Ellis RJ, et al, Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34:672-680
8. Malfitano AM, Proto MC, Bifulco M. Cannabinoids in the management of spasticity associated with multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:847-853
9. Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1517-1526
10. Maurizio Bifulco, MD, Professor Baker D, et al The therapeutic potential of cannabis *Lancet Neurology* 2003; 2: 291-98
11. N. Attal, G. Cruccua, R. Barona, M. Haanpa, P. Hanssona, T. S. Jensen, T. Nurmikko. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1113-1123
12. Ware M, et al Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial *CMAJ* 2010; 182 (14)
13. Russo E. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008;4(1) 245-259
14. Lynch M, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72:5



## ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

### ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ. ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΑΠΟΔΕΙΞΕΙΣ;

Γ. Φραντζέσκος

Δ/ντής Αναλγησιολογικής Κλινικής & Ιατρείου Πόνου ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν. Ηρακλείου Κρήτης

Την τελευταία 20ετία, υπάρχει στροφή, στην “φυσική” ή “ολιστική” προσέγγιση στην θεραπεία των ιατρικών προβλημάτων και ειδικότερα του πόνου. 2/3 των ασθενών με μυοσκελετικό πόνο στις ΗΠΑ έχουν χρησιμοποιήσει εναλλακτικές θεραπείες. Παρόλα αυτά, πολλές πτυχές των εναλλακτικών θεραπειών, μένουν ακόμη αδιευκρίνιστες, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, τους μηχανισμούς δράσης και τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι διάφορες θεραπείες στην ιατρική, κρίνονται με το εάν είναι βασισμένες στην ένδειξη (evidence based). Οι εναλλακτικές θεραπείες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση των διάφορων επώδυνων συνδρόμων είναι : Θεραπευτική Άσκηση, Θεραπεία Γνωσιακής Συμπεριφοράς, Βελονισμός, Βοτανοθεραπεία, Ομοιοπαθητική, Χειρισμοί (manipulations), Μασάζ, Yoga, Tai chi, Laser, Προοδευτική Χαλάρωση, Υπέρηχοι Βιοανάδραση, Εφαρμογή θερμότητας, Ηλεκτροθεραπεία (TENS, PENS), Βιοενέργεια, Στατικοί μαγνήτες, Ιαματικά λουτρά, Prolotherapy, Οζονοθεραπεία κ.α

#### 1. Οσφυαλγία

Ισχυρότερη ένδειξη έχουν κυρίως ο βελονισμός οι χειρισμοί και το μασάζ, ενώ

ακολουθούν θεραπεία γνωσιακής συμπεριφοράς, θεραπευτικές ασκήσεις,

πολυπαραγοντική ομάδα αποκατάστασης, η προοδευτική χαλάρωση και η yoga<sup>1</sup>.

Δεν προκύπτει από τις έως τώρα μελέτες ένδειξη για την βοτανοθεραπεία, και την prolotherapy.

#### 2. Αρθρίτιδα

Γενικά η ένδειξη (αν και κάποιες μελέτες είχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα) είναι

περιορισμένη. Ο βελονισμός σε οστεοαρθρίτιδα, μπορεί να οδηγήσει σε μικρή

βελτίωση στον πόνο και την λειτουργικότητα. Το Tai chi έχει ασθενή ή καθόλου

ένδειξη στην οστεοαρθρίτιδα (OA) και στην ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA). Τα

ιαματικά λουτρά, έχουν ασθενή ένδειξη σε OA και RA.

*Βοτανοθεραπεία σε OA και RA (χρησιμοποιούνται αντί των ΜΣΑΦ):*

Τα ASU (εκχύλισμα από αβοκάντο και έλαια σόγιας), Harpagophytum



## ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ.  
ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΑΠΟΔΕΙΞΕΙΣ;

procumbens ( νύχι του διαβόλου) και το Phytodolor (εκχύλισμα του Populus tremula), έχουν δείξει ήπια ελάττωση του πόνου σε ΟΑ, όπως και το γ- λινολεικό οξύ σε ΡΑ και το επίθεμα καψαΐσινης σε ΡΑ και ΟΑ<sup>2</sup>.

### 3. Κεφαλαλγία

Ο βελονισμός ελαττώνει την ένταση και συχνότητα σε κεφαλαλγία τάσεως<sup>3</sup> και ημικρανία<sup>4</sup>. Οι χειρισμοί<sup>5</sup> (manipulations), επίσης ελαττώνουν την ένταση του πόνου σε αυχενικογενή κεφαλαλγία τάσεως.

### 4. Αυχεναλγία

Υπάρχει ομοφωνία για την αποτελεσματικότητα του βελονισμού σε αυχεναλγία, σε περισσότερες από μία υψηλής ποιότητας συστηματικές ανασκόπησης<sup>6</sup>. Όσον αφορά τους χειρισμούς ή την κινητοποίηση, η μέχρι σήμερα ένδειξη είναι ασθενής και απαιτούνται επιπλέον μελέτες.

### 5. Οι εναλλακτικές θεραπείες σε άλλους τύπους πόνου

Οι εναλλακτικές θεραπείες έχουν δοκιμασθεί σε διαβητική νευροπάθεια και πόνο προσώπου (πχ η βιοανάδραση σε διαταραχές κροταφογοναθικής, το *tai chi* και η *ύπνωση*) αλλά οι μελέτες είναι μικρές και δεν στοιχειοθετούν ένδειξη. Οι στατικοί μαγνήτες παρότι χρησιμοποιούνται ευρέως, η ανασκόπηση των σχετικών μελετών, συμπεραίνει ότι η έως τώρα ένδειξη είναι ανεπαρκής.

### 6. Ομοιοπαθητική

Σε 9 μελέτες που γίνεται ανασκόπηση της ομοιοπαθητικής σε μυοσκελετικές καταστάσεις οι 5 δείχνουν θετικά και οι 4 αρνητικά αποτελέσματα. Λειτουργεί καλύτερα από το placebo σε ρευματικά σύνδρομα και οστεοαρθρίτιδα αλλά χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες για ασφαλή συμπεράσματα.<sup>7</sup>

### 7. Μασάζ

Μάλλον ωφέλιμο σε υποξεία (4-12 εβδ) και χρόνια μη ειδική οσφυαλγία (> 12εβδ), ιδίως όταν συνδυάζεται με ασκήσεις και εκπαίδευση.<sup>8</sup>



## ΕΠΙΚΑΙΡΑ ΘΕΜΑΤΑ

ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ.

ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΑΠΟΔΕΙΞΕΙΣ;

### 8. Θεραπείες Βιοενέργειας : Reiki, Θεραπευτική αφή, Επουλωτική αφή

Ο αριθμός των μελετών είναι μικρός και τα στοιχεία ανεπαρκή για να έχουμε ασφαλή συμπεράσματα. Χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες για το ποια θεραπεία αποδίδει καλλίτερα και ιδιαίτερα για το Reiki και την επουλωτική αφή που φαίνεται να είναι οι περισσότερο υποσχόμενες.<sup>9</sup>

### 9. Ύπνωση, χειρισμοί, Tai Chi, βιοανάδραση, οζονοθεραπεία, prolotherapy κ.α.

Η επιστημονική ένδειξη για την αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών στην αντιμετώπιση του πόνου παραμένει ανεπαρκής.

### 10. Εναλλακτικές θεραπείες στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου

Σε μία ανασκόπηση 18 RCTs , από τις οποίες οι 7 υψηλής ποιότητας (1499 ασθενείς) στις 6 υπήρχε σημαντικό όφελος με βελονισμό (n = 1),θεραπεία γνωσιακής συμπεριφοράς (n = 2), ύπνωση (n = 1),τεχνικές χαλάρωσης/ απόσπασης (n = 2)<sup>10</sup>.

Ύπνωση, τεχνικές χαλάρωσης/ απόσπασης και η επουλωτική αφή, αφήνουν υποσχέσεις τουλάχιστον βραχυχρόνια, αλλά καμία δεν μπορεί να συστηθεί λόγω έλλειψης επαρκούς απόδειξης.

### Βιβλιογραφία

1. Chou R et al . American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 147(7):492-504
2. L. Long, K. Soeken E. Ernst .Herbal medicines for the treatment of osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology* (2001) 40 (7): 779-793
3. K Linde, G Allais, B Brinkhaus, E Manheimer, A Vickers, AR White. Acupuncture for tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; January 21(1):CD007587
4. K Linde, G Allais, B Brinkhaus, E Manheimer, A Vickers, AR White. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; January 21(1):CD001218
5. Bronfort G, Nilsson N, Haas M, et al. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headaches.*Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3):CD001878
6. E. Ernst, Myeong Soo L, Tae-Young Choi. Acupuncture: Does it alleviate pain and are there serious risks? A review of reviews. *Pain* . April 2011. Vol 152(4): 755-764
7. Weiner, Debra K, Ernst E. Complementary and Alternative Approaches to the Treatment of Persistent Musculoskeletal Pain. *Clinical Journal of Pain* 2004 Vol 20 (4):244-255
8. Furlan AD, van Tulder MW, Cherkin DC, et al. Acupuncture and dry-needling for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD001351
9. So PS, Jiang Y, Qin Y. Touch therapies for pain relief in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD006535
10. Bardia A, Barton DL, Prokop LJ, Bauer BA, Moynihan TJ. Efficacy of complementary and alternative medicine therapies in relieving cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 1;24(34):5457-64



## Ο ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ

### Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΤΟ ΤΕΠ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ

Αμαλία Ντούμα

Αναισθησιολόγος

Η περιεγχειρητική αντιμετώπιση του εξαρτημένου ασθενή από τον αναισθησιολόγο αποδεικνύεται δυσχερής καθώς η κατάλληλη και επαρκής περιεγχειρητική αναλγησία πραγματικά αποτελεί πρόκληση. Η έκταση της βιβλιογραφίας στο θέμα αυτό είναι περιορισμένη, αποτελείται κυρίως από άρθρα ανασκόπησης, ανάλυση περιστατικών και περιγραφή κλινικής εμπειρίας και τοπικών πρωτοκόλλων. Ουσιαστικά απουσιάζουν μεγάλες τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες καθώς και κατευθυντήριες οδηγίες.

Οι όροι εθισμός (addiction), εξάρτηση (dependence), κατάχρηση ουσιών (drug abuse) έχουν σαφώς ορισθεί και περιγραφεί. Παρ' όλα αυτά εξακολουθεί να επικρατεί σύγχυση και οι όροι αυτοί χρησιμοποιούνται συχνά ο ένας στη θέση του άλλου.

Με τον όρο **φυσική εξάρτηση** από μια ουσία περιγράφεται η κατάσταση αναζήτησης της ουσίας για την αποφυγή ανάπτυξης συνδρόμου στέρησης (withdrawal). Η εξάρτηση μπορεί να αναπτυχθεί στα πλαίσια ύπαρξης εθισμού αλλά και στον μη εθισμένο ασθενή.

Σύμφωνα με την ASAM (American Society of Addiction Medicine), ο **εθισμός** αποτελεί χρόνια πρωτοπαθή νόσο του εγκεφάλου που σχετίζεται με τα συστήματα ανταπόδωσης (motivation), κινητοποίησης (reward) και μνήμης (memory). Η δυσλειτουργία αυτών των συστημάτων οδηγεί σε χαρακτηριστικές βιολογικές, ψυχολογικές, κοινωνικές και πνευματικές (spiritual) εκδηλώσεις. Ο ασθενής αναζητά με παθολογικό τρόπο ανταμοιβή/ικανοποίηση με τη χρήση ουσιών (φάρμακα, αλκοόλ) αλλά και με άλλες συμπεριφορές (φαγητό, σεξουαλικές επαφές, διαδίκτυο, τυχερά παιχνίδια). Ο εξαρτημένος ασθενής χαρακτηρίζεται από αδυναμία αποχής από ουσίες. Η αναζήτηση ουσιών κατέχει κυρίαρχη θέση στη ζωή του, εμφανίζει πείνα (craving) για ουσίες, η διάθεσή του αλλάζει με τη χρήση αυτών ενώ μπορεί να οδηγηθεί σε διαμάχες με αδυναμία ελέγχου της συμπεριφοράς του και αδυναμία αναγνώρισης της προβληματικής συμπεριφοράς του καθώς και των προβλημάτων στις διαπροσωπικές του σχέσεις (διαταραχή στο συναίσθημα). Τέλος, παρατηρούνται συχνά υποτροπές μετά από περίοδο αποχής, ανάπτυξη αντοχής και συνδρόμου στέρησης.

Ο πληθυσμός που λαμβάνει σε χρόνια βάση οπιοειδή για αναλγησία ή για άλλους λόγους, συνταγογραφούμενα ή μη νόμιμα, εξαρτημένος ή όχι, κάνοντας ή όχι κατάχρηση είναι προοδευτικά διογκούμενος με διαφοροποιήσεις, ιδιαιτερότητες και πολύ συχνά σοβαρή συνοδό παθολογία. Απαιτεί την αντιμετώπιση από ομάδα με εμπλοκή διαφόρων ειδικοτήτων, χειρουργών, αναισθησιολόγων, ψυχιάτρων, ιατρούς πόνου, ψυχολόγων, νοσηλευτών, φυσιοθεραπευτών και κοινωνικών λειτουργών.

Περιλαμβάνει ενεργούς χρήστες ουσιών που διακινούνται παράνομα, πρώην χρήστες και χρήστες σε πρόγραμμα υποκατάστασης (opioïd maintenance treatment- OMT) καθώς και ασθενείς που λαμβάνουν οπιοειδή για αντιμετώπιση χρόνιου καρκινικού ή μη καρκινικού πόνου.

Την εικοσαετία 1989-2009 η παγκόσμια συνταγογράφηση οπιοειδών τριπλασιάστηκε. Οι ΗΠΑ αποτελούν τον κύριο καταναλωτή οπιοειδών (58% της παγκόσμιας κατανάλωσης μορφίνης και 81% της παγκόσμιας κατανάλωσης οξυκοδόνης). Το 2008, εκτιμάται ότι χρήση οπιοειδών μη νόμιμα έκαναν 12-22 εκατομμύρια παγκοσμίως. Στην Ευρώπη, εκτιμάται ότι οι προβληματικοί χρήστες οπιοειδών είναι 1,5 εκατομμύριο ενώ σε πρόγραμμα διατήρησης (opioïd maintenance treatment- OMT) 530.000 χρήστες.



## Ο ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ

### Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΤΟ ΤΕΠ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ

Στην Ελλάδα, οι αναλύσεις εκτιμούσαν ότι το 2009 υπήρχαν 3,2 προβληματικοί χρήστες ανά 1.000 κατοίκους ηλικίας 15–64 ετών (συνολικά 24.097 χρήστες) ενώ συνολικά 5.501 άτομα ξεκίνησαν θεραπεία. Από τους 5.360 συνολικά ασθενείς υπό θεραπεία υποκατάστασης οπιοειδών, 2.544 λάμβαναν μεθαδόνη και 2.222 βουπρενορφίνη.

Η χορήγηση αναισθησίας και η μετεγχειρητική φροντίδα ασθενών που λαμβάνουν σε χρόνια βάση οπιοειδή, για αντιμετώπιση χρόνιου πόνου αυξάνει, λόγω της ευρύτερης χρήσης οπιοειδών στο χρόνιο πόνο. Οι αναισθησιολόγοι αντιμετωπίζουν συχνά ασθενείς που λαμβάνουν ημερησίως πολλαπλάσιες δόσεις από αυτές που συμβατικά χορηγούνται με την εφαρμογή PCA μετεγχειρητικά. Επίσης ασθενείς με χρόνιο πόνο, με νόσο που εξελίσσεται ή ασθενείς που υποθεραπεύονται (pseudoaddiction) χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής.

Οι ασθενείς με χρόνια λήψη οπιοειδών αναπτύσσουν **αντοχή (tolerance)**, η οποία εξαρτάται από τη διάρκεια χορήγησης, την ημερήσια δόση καθώς και από την ενδογενή αποτελεσματικότητα του λαμβανόμενου φαρμάκου. Η ανάπτυξη **υπεραλγησίας (hyperalgesia)** επίσης επηρεάζει τη θεραπευτική προσέγγιση.

Οι εξαρτημένοι ασθενείς παρουσιάζουν πολλαπλά ιατρικά και κοινωνικά προβλήματα λόγω της συνυπάρχουσας παθολογίας, συνύπαρξης ή όχι ψυχοπαθολογίας και ειδικών κοινωνικών αναγκών. Οι χρήστες εμφανίζουν συχνά σοβαρή παθολογία τελικών οργάνων (καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση), ενώ μπορεί να πάσχουν από μολυσματικές ασθένειες όπως η φυματίωση, χρόνιες ηπατίτιδες και AIDS. Η κοινωνική απομόνωση, η οικονομική εξαθλίωση, η παραβατική συμπεριφορά, η εμπλοκή με το νόμο, η ανεργία, η περιθωριοποίηση, το στίγμα του χρήστη δημιουργούν επιπλέον προβλήματα. Η παράλληλη χρήση αλκοόλ, μαριχουάνας και άλλων ουσιών (βενζοδιαζεπινών, κοκαΐνης κα) αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών.

Κοινό συναίσθημα στους εξαρτημένους ασθενείς είναι ο φόβος, φοβούνται ότι ο πόνος τους δεν θα αντιμετωπισθεί επαρκώς, ότι η αναλγησία θα δίνεται με το σταγονόμετρο και έχουν ιδιαίτερη ανησυχία για την πιθανότητα ανάπτυξης συνδρόμου στέρησης. Στην προσπάθειά τους να αποκρύψουν την εξάρτησή τους από τα οπιοειδή συχνά αποκρύπτουν στοιχεία και περιγράφουν μικρότερες δόσεις από αυτές που πραγματικά λαμβάνουν.

#### Αντιμετώπιση στο ΤΕΠ

Ο εξαρτημένος ασθενής προσέρχεται συχνά στο ΤΕΠ είτε στα πλαίσια τραυματισμού ή ασθένειας αλλά και σε μια απεγνωσμένη προσπάθεια εύρεσης δόσης (drug seeking patient) υποκρινόμενος οξεία κατάσταση που απαιτεί αναλγησία (πχ κωλικό νεφρού).

Ο ιατρός που συνήθως τον υποδέχεται δεν έχει την κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία αλλά ούτε και τα χρονικά περιθώρια να τον εκτιμήσει. Επίσης η διαδικασία διαχείρισης του χρήστη που αναζητά δόση είναι ψυχοφθόρος γιατί απαιτεί κατά μέτωπο σύγκρουση και παραπομπή σε ομάδα αντιμετώπισης της εξάρτησής του.

Ασθενείς που αναφέρουν απώλεια συνταγογραφούμενων οπιοειδών ή της συνταγής, ζητούν επίμονα να τους χορηγηθεί συγκεκριμένο φάρμακο αναφέροντας αλλεργία σε όλα τα άλλα είναι συνήθως εξαρτημένοι που αναζητούν δόση. Είναι δύσκολο σε κάθε περίπτωση όμως να εκτιμηθεί ο αναφερόμενος πόνος και με βεβαιότητα ο ιατρός του ΤΕΠ να αποφασίσει για την απαιτούμενη αναλγησία. Το δίλημμα είναι αν θα αφήσει τον ασθενή να πονά (αληθινά ή υποκρινόμενος) ή θα χορηγήσει οπιοειδή επιτείνοντας το κοινωνικό πρόβλημα του εθισμού. Θεωρείται προτιμότερο, βέβαια, ο ζυγός να κλίνει υπέρ της αναλγησίας από την άρνηση αντιμετώπισης ασθενή που πραγματικά πονά.

Σε κάθε περίπτωση, βέβαια, που η αιτία οξέος πόνου είναι προφανής (πχ τραύμα), η έναρξη της θεραπείας και η ενημέρωση της ομάδας οξέος πόνου και των ψυχιάτρων πρέπει να είναι άμεση.



## Ο ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΤΟ ΤΕΠ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ

### Περιεγχειρητική αντιμετώπιση

#### A. Προεγχειρητικά:

Η επείγουσα εισαγωγή στο νοσοκομείο δεν είναι η κατάλληλη χρονική περίοδος για την αντιμετώπιση του εθισμού. Οποιαδήποτε τέτοια προσπάθεια θα οδηγούσε σε απώλεια εμπιστοσύνης, αγωνιώδη προσπάθεια εξεύρεσης ουσιών και σύγκρουση μεταξύ εξαρτημένου ασθενούς και ιατρικού/νοσηλευτικού προσωπικού. Ο προσεκτικός σχεδιασμός της αναλγησίας στο διάστημα αυτό είναι καθοριστικής σημασίας για την αποφυγή αντιπαράθεσης. Η πρώτη συμμετοχή της ομάδας πόνου στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών κρίνεται αναγκαία όπως και η προεγχειρητική εκτίμηση και αξιολόγηση.

Στόχοι της περιόδου αυτής είναι η αντιμετώπιση του πόνου και η αποφυγή των επιπτώσεων από την ανάπτυξη του συνδρόμου στέρησης. Οι στόχοι αυτοί πρέπει να συζητηθούν ξεκάθαρα τόσο με τον ασθενή όσο και με το νοσηλευτικό προσωπικό, να αναπτυχθεί κλίμα εμπιστοσύνης για να μπορέσει ο ασθενής να μιλήσει ανοιχτά και να σχεδιασθεί αποτελεσματικό πλάνο αντιμετώπισης του πόνου. Η εξασφάλιση ότι ό,τι συζητηθεί είναι άκρως εμπιστευτικό και παραμένει απόρρητο είναι αναγκαία. Η συζήτηση με τους ψυχιάτρους στη φάση αυτή κρίνεται απαραίτητη για το πλάνο θεραπείας που θα ακολουθηθεί, για τη μετατροπή των παράνομων ουσιών σε συνταγογραφούμενα αναλγητικά, τον καθορισμό των δόσεων για αποφυγή συνδρόμου στέρησης, την αντιμετώπιση ασθενών σε πρόγραμμα μεθαδόνης / βουπρενορφίνης αλλά και αργότερα για την προσαρμογή από την οξεία φάση στην επανένταξη σε πρόγραμμα απεξάρτησης. Πολύ σημαντική είναι λοιπόν η ενδελεχής λήψη ιστορικού με λεπτομέρειες για όλα τα φάρμακα που λαμβάνονται, τις ημερήσιες δόσεις καθώς και την τελευταία λήψη αυτών.

Προεγχειρητικά, οι ασθενείς λαμβάνουν τη συνήθη πρωινή τους δόση πριν το χειρουργείο ή ισοδύναμο αυτής i.v./ p.os. Το διαδερμικό patch φαιντανύλης δεν αφαιρείται διαφορετικά συστήνεται i.v. έγχυση φαιντανύλης. Διατηρούνται επίσης εγχύσεις οπιοειδών που χορηγούνταν προεγχειρητικά ενδοφλέβια, επισκληριδώς ή υπαρχονοειδώς.

Πρώην χρήστες σε πρόγραμμα μεθαδόνης λαμβάνουν κανονικά την πρωινή τους δόση ή ισοδύναμο αυτής. Για τους χρήστες βουπρενορφίνης η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη, προτείνονται τέσσερις διαφορετικοί τρόποι αντιμετώπισης: 1. Διατήρηση θεραπείας με βουπρενορφίνη και χορήγηση οπιοειδούς βραχείας δράσης για αναλγησία. 2. Διαίρεση της ημερήσιας δόσης βουπρενορφίνης σε 3 ή 4 δόσεις για να αξιοποιηθούν οι αναλγητικές της ιδιότητες και επιπλέον οπιοειδή για αναλγησία.

3. Διακοπή βουπρενορφίνης και χρήση οπιοειδών για αποφυγή συνδρόμου στέρησης και αναλγησία και 4. Μετατροπή της βουπρενορφίνης σε μεθαδόνη για αποφυγή συνδρόμου στέρησης και επιπλέον οπιοειδή για αναλγησία.

#### B. Διεγχειρητικά

Εάν η πρωινή λαμβανόμενη δόση δεν έχει χορηγηθεί ή εάν η επέμβαση είναι μεγάλης διάρκειας θα πρέπει να τιτλοποιηθούν οι διεγχειρητικές απαιτήσεις σε οπιοειδή για την αποφυγή συνδρόμου στέρησης. Οι απαιτήσεις σε οπιοειδή αυξάνουν 30-100% σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Αναφέρεται η πρόκληση με φαιντανύλη, στην εισαγωγή στην αναισθησία, ως τρόπος εκτίμησης των αναγκών σε μετεγχειρητική αναλγησία. Η εκτίμηση των διεγχειρητικών απαιτήσεων σε οπιοειδή είναι δύσκολη ειδικά εάν ο ασθενής είναι σε μηχανικό αερισμό. Όταν χορηγείται ρεμιφεντανύλη, θα πρέπει διεγχειρητικά να χορηγείται δόση φόρτισης οπιοειδούς μακρότερης διάρκειας δράσης. Οι εξαρτημένοι ασθενείς έχουν υψηλότερο κίνδυνο awareness και απαιτείται έλεγχος βάθους αναισθησίας. Προσοχή τέλος, χρειάζεται στη χρήση θερμαντικών μέσων σε ασθενείς με διαδερμικό patch φαιντανύλης, αφού η αύξηση της θερμοκρασίας θα αυξήσει την απελευθέρωση του φαρμάκου.

#### Γ. Μετεγχειρητικά

Η αποτελεσματική αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου είναι σαφώς δυσκολότερη στους ασθενείς αυτούς. Οι τεχνικές και τα αναλγητικά φάρμακα απαιτούνται για μεγαλύτερο διάστημα με σημαντικές αποκλίσεις από τα συνήθη πρωτόκολλα. Καθοριστικής σημασίας είναι η στενή παρακολούθηση και εκτίμηση, με ιδιαίτερη έμφαση στον έλεγχο της καταστολής και της



## Ο ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ

### Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΤΟ ΤΕΠ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ

αναπνευστικής συχνότητας. Οι ασθενείς αυτοί αναφέρουν υψηλότερα επίπεδα πόνου σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς.

Παρά τη χρήση μη οπιοειδών αναλγητικών καθώς και τεχνικών περιοχικής αναισθησίας, στην πλειονότητα των ασθενών η παρεντερική χορήγηση οπιοειδών είναι η κυριότερη μέθοδος μετεγχειρητικής αναλγησίας.

Οι μετεγχειρητικές απαιτήσεις καλύπτονται με i.v. έγχυση οπιοειδών με PCA και αναλγησία με επισκληρίδιο έγχυση τοπικού αναισθητικού και οπιοειδών ή με περιφερικούς αποκλεισμούς νεύρων όπου είναι δυνατό. Η PCA συνήθως απαιτεί υψηλότερες δόσεις (50-100%). Αυτό επιτυγχάνεται με αύξηση των κατ'επίκληση δόσεων αλλά και με προσθήκη βασικής συνεχούς έγχυσης (background infusion). Προσεκτική παρακολούθηση και τιτλοποίηση της δόσεως απαιτείται για επαρκή αναλγησία και αποφυγή αναπνευστικής καταστολής. Η καταστολή ή η αναπνευστική καταστολή είναι συχνότερη, στους ασθενείς αυτούς, από όσο παλαιότερα πίστευαν. Η επισκληρίδιος αναλγησία απαιτεί οπιοειδή σε υψηλότερες από τις συνήθεις δόσεις, η χορήγησή τους όμως δεν εξασφαλίζει την αποφυγή του συνδρόμου στέρησης.

Η πολυπαραγοντική αναλγησία με συγχορήγηση παρακεταμόλης και Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών καθώς και η χρήση κεταμίνης και κλονιδίνης βελτιώνει την αναλγησία.

Η εναλλαγή οπιοειδών (opioid rotation) με μετατροπή των δόσεων σύμφωνα με πίνακες ισοδυναμίας φαίνεται ότι βελτιώνει την αναλγησία και μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ασθενείς σε πρόγραμμα υποκατάστασης με μεθαδόνη ή βουπρενορφίνη λαμβάνουν καθημερινά τη θεραπεία για αποφυγή συνδρόμου στέρησης αλλά όχι για αναλγησία. Σε πρώην χρήστες, φαίνεται ότι η αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου με οπιοειδή δεν οδηγεί ξανά σε κατάχρηση και εθισμό. Αντίθετα, το άγχος από την πλημελή αντιμετώπιση του πόνου μπορεί να οδηγήσει σε αναζήτηση αναλγησίας και υποτροπή.

Στους ασθενείς χρόνιου πόνου η χορήγηση αντικαταθλιπτικών, αγχολυτικών και φαρμάκων για νευροπαθητικό πόνο συνεχίζεται.

Η αντιμετώπιση του εξαρτημένου ασθενή ολοκληρώνεται με την έξοδο του από το νοσοκομείο με την επιστροφή του στην κοινότητα και στην ιατρική ομάδα που αντιμετωπίζει το χρόνιο πόνο του ή το πρόγραμμα διατήρησης (OMT). Οι οδηγίες εξόδου και τα συνταγογραφούμενα αναλγητικά δίνονται αφού ληφθούν υπόψη: ο αναμενόμενος χρόνος αποθεραπείας, η διάρκεια χορήγησής αναλγητικών και οι κίνδυνοι από τη συνταγογράφησή τους και αφού έχει προηγηθεί επικοινωνία με την ιατρική ομάδα για την παρακολούθηση, εκπαίδευση και υποστήριξη του ασθενούς.

Στόχος είναι όσο το δυνατόν συντομότερα ο ασθενής να επιστρέψει στα προεγχειρητικές επίπεδα λήψης οπιοειδών.

#### **Συμπέρασμα**

Ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν οπιοειδή σε χρόνια βάση αυξάνει σημαντικά και η αποτελεσματική διαχείριση του πόνου τους αποτελεί πρόκληση. Η συμμετοχή του ασθενούς και των ειδικοτήτων που εμπλέκονται, στο σχεδιασμό του πλάνου αντιμετώπισής του κρίνεται απαραίτητη. Η αντιμετώπιση ξεκινά πριν την εισαγωγή του στο νοσοκομείο και συνεχίζεται με την έξοδο του από αυτό, με στόχο την ανακούφιση του πόνου του με ασφάλεια και τη συνέχιση της θεραπείας του χωρίς προβλήματα.





## Ο ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ

Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΤΟ ΤΕΠ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ

### Βιβλιογραφία

1. Huxtable CA et al. Acute pain management in opioid tolerant patients: a growing challenge. *Anaesthesia and Intensive Care* 2011 ; 39(5):804-823.
2. Itai Danovitch, Sandra Comer, Maria Sullivan: Co-Occurring Post Traumatic Stress Disorder and Opioid Dependence: A Role for Buprenorphine. *The Open Addiction Journal*, 2009; 2: 21-23.
3. Acute pain management in patients receiving opioids for chronic and cancer pain *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2005; 5 (4): 127-130.
4. Daniel P. Alford, Peggy Compton and Jeffrey H. Samet, Acute Pain Management for Patients Receiving Maintenance Methadone or Buprenorphine Therapy. *Ann Intern Med.* 2006 .17; 144(2): 127-134.
5. V. Mehta and R. M. Langford. Acute pain management for opioid dependent patients *Anaesthesia*, 2006 ; 61: 269-276
6. Julie Gorchynski, Kevin Kelly. Analgesia and Addiction in Emergency Department in Patients with Acute Pain Exacerbation. *California Journal of Emergency Medicine* 2005; 6(1):3-5.
7. Philipp Lobmaier & Michael Gossop & Helge Waal & Jorgen Bramnes. The pharmacological treatment of opioid addiction—a clinical perspective. *Eur J Clin Pharmacol* (2010) 66:537-545
8. Jeffrey D. Swenson, Jennifer J. Davis, Ken B. Johnson. Postoperative Care of the Chronic Opioid-Consuming Patient *Anesthesiology Clin N Am* 2005; 23 :37- 48
9. Lindy J Roberts Managing acute pain in patients with an opioid abuse or dependence disorder *Aust Prescr* 2008;31:133-5.
10. Pain and substance misuse. Improving the patient experience. *British Pain Society* 2007.
11. Philip W. H. Peng Paul S. Tumber Douglas Gourlay Review article: Perioperative pain management of patients on methadone therapy. *Can Journal of anaesthesia* 2009 ;56 (12): 969-981
12. George R. Hansen The Drug-Seeking Patient in the Emergency Room. *Emerg Med Clin N Am* 23 (2005) 349-365
13. Ευρωπαϊκό Κέντρο Παρακολούθησης ναρκωτικών και Τοξικομανίας (EMCDDA)
14. Randy W. Loftus, Mark P. Yeager, Jeffrey A. Clark, Jeremiah R. Brown, William A. Abdu, K.. Sengupta, Michael L. Beach, Intraoperative Ketamine Reduces Perioperative Opiate Consumption in Opiate-dependent Patients with Chronic Back Pain Undergoing Back Surgery *Anesthesiology* 2010; 113:639 - 46
15. Ian R. Carroll, M.D., Martin S. Angst, M.D., and J. David Clark, Management of Perioperative Pain in Patients Chronically Consuming Opioids *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, Vol 29, No 6 (November-December), 2004: pp 576-591
16. Nicola Bourne Managing acute pain in opioid tolerant patients *Journal of Perioperative Practice / Nov, 2008*
17. Ken B. Johnson, MD, Talmage D. Egan, MD, Nathan L. Pace, MD, MStat, and Su-Yi Niu, PhD Jennifer J. Davis, MD, Jeffrey D. Swenson, MD, Robert H. Hall, BS, Jeffrey D. Dillon, MD, Preoperative “Fentanyl Challenge” as a Tool to Estimate Postoperative Opioid Dosing in Chronic Opioid-Consuming Patients *Anesth Analg* 2005;101:389-9
18. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence WHO.
19. Sukanya Mitra, Raymond S. Sinatra, Perioperative Management of Acute Pain in the Opioid dependent Patient *Anesthesiology* 2004; 101:212-27



## Ο ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ

### ΣΤΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ

Παπαδοπούλου Μαρία

Αναισθησιολόγος, Επ. Β΄, Π.Γ.Ν.Αλεξανδρούπολης

Ο χρόνιος πόνος και ο εθισμός είναι δυο πολύπλοκα κοινωνικά προβλήματα. Το καθένα ξεχωριστά αποτελεί πρόκληση στην αντιμετώπιση του, πόσο μάλλον όταν αυτά συνδυάζονται.

Όλοι οι ασθενείς πάσχοντες από εθισμό και χρόνιο πόνο έχουν το δικαίωμα αντιμετώπισης και διαχείρισης του πόνου με αξιοπρέπεια και σεβασμό, ισότιμα με τους υπόλοιπους ασθενείς. Αυτό περιλαμβάνει την διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ της ανακούφισης του πόνου και της ανάρμοστης χρήσης των συνταγογραφούμενων φαρμάκων (American society for pain management)

Ο εθισμός σε αλκοόλ και ναρκωτικά συνδέεται με συχνότερους τραυματισμούς και εμφάνιση παθήσεων με υψηλό δείκτη πόνου όπως παγκρεατιτίδες, Ca κεφαλής και τραχήλου, HIV, ηπατίτιδες κτλ. Παρότι η εμφάνιση χρόνιων επώδυνων παθήσεων σε εξαρτημένους ασθενείς είναι συχνή, η θεραπεία και αντιμετώπιση τους δεν είναι επαρκής.

Στα ιατρεία χρόνιου πόνου θα πρέπει να διαχειριστούμε τις εξής κατηγορίες ασθενών:

- Ασθενείς με χρόνιο πόνο χωρίς εθισμό
- Ασθενείς με χρόνιο πόνο και ενεργό εθισμό
- Ασθενείς με χρόνιο πόνο σε απεξάρτηση (θεραπεία με μεθαδόνη)
- Ασθενείς με χρόνιο πόνο και ιστορικό παλαιότερου εθισμού
- Ασθενείς υποκρινόμενοι χρόνιο πόνο με ή χωρίς εθισμό.

Οι κατηγορίες αυτές είναι δυναμικές. Ασθενείς από την μια κατηγορία μπορούν ευκολα να περάσουν στην άλλη. Η πρώτη κατηγορία αναζητά ανακούφιση του πόνου. Ο εθισμός μπορεί να είναι μια επιπλοκή (πολύ μικρό ποσοστό). Η τελευταία κατηγορία αναζητά την συνταγογράφηση ναρκωτικών ουσιών (οπιοειδών) με σκοπό την ιδίαν χρήση ή την πώληση αυτών.

#### Ορισμοί:

**Ο εθισμός** (χημικός) είναι μια χρόνια, με μεγάλο κίνδυνο υποτροπών, θεραπεύσιμη κατάσταση. Χαρακτηρίζεται από "συμπεριφορές εθισμού" με μη ελεγχόμενη χρήση

κατάχρηση ουσιών (κατασταλτικών του ΚΝΣ, διεγερτικών, ειπνεόμενων διαλυτών, συνταγογραφούμενων φαρμάκων), ακατανίκητη σφοδρή επιθυμία (craving) για την εθιστική ουσία, παρά τις βλαβερές και επικίνδυνες συνέπειες.

**Σωματική εξάρτηση** (physical dependence) είναι η φυσιολογική προσαρμογή του οργανισμού στη συνεχή παρουσία των οπιοειδών (μορφίνη, κωδεΐνη, ηρωίνη).

Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση συνδρόμου στέρησης κατά την απότομη διακοπή ή μείωση των οπιοειδών ή την χορήγηση ανταγωνιστή των οπιοειδών.

**Ανοχή** : Η συνεχιζόμενη χρόνια έκθεση στα οπιοειδή οδηγεί σε ανάγκη αύξησης της δόσολογίας τους προκειμένου το φάρμακο να διατηρήσει την ίδια αποτελεσματικότητα.



## Ο ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ ΣΤΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ

“Ψευδο” εθισμός είναι ιατρογενές σύνδρομο που προκαλείται από την ανεπαρκή θεραπεία του πόνου. Χαρακτηρίζεται από συμπεριφορές εθισμού ( θυμός, οργή, απαίτηση περισσότερων και διαφορετικών φαρμάκων), που μπορούν λανθασμένα να μπερδευτούν με τον εθισμό. Στον ψευδοεθισμό μόλις υπάρξει ανακούφιση του πόνου σταματούν κ οι συμπεριφορές εθισμού (aberrant behaviors).

Ο εθισμός, η ανοχή και η σωματική εξάρτηση αποτελούν ξεχωριστά φαινόμενα που μπορεί να συνυπάρχουν.

### Εξαρτημένοι ασθενείς στα ιατρεία πόνου: Οδηγίες- προτάσεις

- Ακριβής διάγνωση
- Ψυχιατρική εκτίμηση του ασθενούς (κατάθλιψη, διπολικά σύνδρομα, άγχος)
- Ενημέρωση και συμμετοχή της οικογένειας στη θεραπεία
- Ενημερωμένη συναίνεση του ασθενούς (γραπτή), ενεργό συμμετοχή στη θεραπεία, εκπαίδευση του ασθενούς.
- Ακριβής εκτίμηση του επιπέδου του πόνου και της λειτουργικότητας προ έναρξης της θεραπείας ( που είμαι κ που θέλω να φτάσω) θέτοντας ρεαλιστικούς στόχους.
- Δοκιμαστική χρήση μη οπιοειδών φαρμάκων κ άλλων εναλλακτικών μη φαρμακευτικών θεραπειών εαν είναι εφικτό κ αποτελεσματικό. ( Χρήση οπιοειδών μόνο σε σοβαρό πόνο κ μετά από την αποτυχία άλλων μεθόδων)
- Επανεκτίμηση του επιπέδου του πόνου και της λειτουργικότητας μετά την έναρξη της θεραπείας.
- Τακτική εκτίμηση των **4 A's** (analgesia, activity, adverse effects, aberrant behaviors)
- Περιοδική αναθεώρηση της διάγνωσης και των συνοδών παθήσεων
- Υψηλός δείκτης υποψίας για εμφάνιση εθισμού ή υποτροπής σε απεξαρτημένους ασθενείς χρησιμοποιώντας απλά τεστ- εργαλεία όπως το ORT ( opioid risk tool ).
- Θεραπεία των παρενεργειών των συνταγογραφούμενων φαρμάκων
- Τακτικός έλεγχος για μη χορηγούμενα φάρμακα (εξέταση ούρων)
- Εαν αναγκαία η χρήση οπιοειδών τότε προτιμότερη η από του στόματος λήψη και μακράς διάρκειας οπιοειδή.
- Δεν χορηγούμε ανταγωνιστές ή αγωνιστές-ανταγωνιστές σε ασθενείς εθισμένους στα οπιοειδή ( αποφυγή συνδρόμου στέρησης)
- Όταν ελεγχθεί ο πόνος, θα ξεκινήσει η θεραπεία απεξάρτησης στα κατάλληλα θεραπευτικά κέντρα.
- Μην ξεχνάμε ότι τίποτα δεν είναι μόνιμο και στατικό. Τακτική επανεκτίμηση όλων των παραμέτρων (διάγνωση, θεραπεία, συνεργασία ασθενούς κ της οικογένειας του)
- Καταγραφή της θεραπείας.

Η αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου σε εξαρτημένους ασθενείς είναι πολύπλοκη και χρονοβόρα διαδικασία κ πολλές φορές αναποτελεσματική. Τα Ιατρεία Πόνου θεραπεύουν τον πόνο όχι την εξάρτηση και η ανακούφιση από τον πόνο είναι δικαίωμα κάθε ανθρώπου



## Ο ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ

### Η ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΑΣΘΕΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΙΘΟΥΣΑ ΤΟΚΕΤΩΝ

Α. Λουκέρη

Αναισθησιολόγος, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα»

Παρά τις σημαντικές προσπάθειες σε εθνικό και διεθνές επίπεδο για την πρόληψη στη λήψη απαγορευμένων ουσιών και την αποκατάσταση ατόμων που έχουν εθισθεί σε αυτές τις ουσίες η χρήση τους στο γενικό πληθυσμό και ιδιαίτερα στους νέους ενήλικες αυξάνεται παγκοσμίως. Όσον αφορά στις γυναίκες το 90% είναι στην ηλικία αναπαραγωγής. Η συχνότητα εγκύων εθισμένων σε απαγορευμένες ουσίες κυμαίνεται από 4% έως 17%. Η συχνότητα εξαρτάται από την ουσία και την πηγή έρευνας. Οι εν χρήσει απαγορευμένες ουσίες είναι η μαριχουάνα, κοκαΐνη, αμφεταμίνες, παραισθησιογόνα, οπιοειδή και οργανικοί διαλύτες. Μη απαγορευμένες ουσίες μπορεί επίσης να προκαλέσουν εθισμό σε χρόνια χρήση όπως η αιθανόλη, η καφεΐνη και το κάπνισμα. Οι αναισθησιολόγοι εμπλέκονται στη φροντίδα των εθισμένων εγκύων είτε σε επείγουσες περιπτώσεις όπως εμβρυϊκή δυσπραγία, πρόωρη αποκόλληση πλακούντα και ρήξη μήτρας είτε σε ελεγχόμενες καταστάσεις όπως η έναρξη τοκετού, εμβρυολκία, ΔΕΜ. Στη διαχείριση αυτών των ασθενών προέχει η προαναισθητική εκτίμηση και η αναγνώριση της ουσίας. Η αναγνώριση της ουσίας από τις μαρτυρίες της ίδιας της ασθενούς (όχι από συγγενείς) μπορεί να είναι παραπλανητική και γίνεται είτε από κλινικά σημεία και συμπτώματα είτε εάν υπάρχει χρόνος με τη διενέργεια ειδικών δοκιμασιών.

Η αναισθητική διαχείριση εξατομικεύεται ανάλογα με την ουσία τις ανάγκες της επιτόκου και τη μαιευτική ένδειξη. Οι εθισμένες επίτοκες ενέχουν τον κίνδυνο εμφάνισης οξέων ανεπιθύμητων ενεργειών που αφορούν κυρίως το καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα.

Για τον ασφαλή σχεδιασμό στην αναισθητική διαχείριση αυτών των ασθενών είναι απαραίτητη η γνώση της φυσιολογίας της κύησης, της παθοφυσιολογίας των νόσων που συνυπάρχουν με την κύηση, οι κλινικές εκδηλώσεις της ουσίας και η αλληλεπίδρασή τους με την αναισθητική τεχνική.

Η αναισθησία πρώτης επιλογής θεωρείται η περιοχική με την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς είναι συνεργάσιμοι, δεν έχει διαταραχθεί η πήκτικότητα του αίματος και ο αριθμός των αιμοπεταλίων δεν είναι κάτω από τον ουδό που θεωρείται ασφαλής στη χορήγηση περιοχικής αναισθησίας. Απαραίτητη επίσης είναι η εξασφάλιση προστασίας του αεραγωγού. Ανεξάρτητα από την επιλογή της αναισθητικής τεχνικής η επίδραση της αναισθησίας και επομένως η πρόγνωση είναι δύσκολο να προβλεφθεί. Όσον αφορά στη μετεχειρητική διαχείριση ιδιαίτερο πρόβλημα αποτελεί η αναλγησία, συνεπεία της παθολογικής ευαισθησίας στον πόνο και επομένως στη δύσκολη διαχείρισή του.

#### Βιβλιογραφία

1. Lefferst LR. Substance Abuse, Chestnut Obstetric Anesthesia, Principles and Practice, 3<sup>rd</sup> ed., pp. 1125-1147.
2. Kuczkowski KM. Anesthetic Implications of Drug Abuse in Pregnancy. J Clin ANesth 2003;15:382-394.
3. Meyer M, Wagner K, Benvenuto A, Plante D, Howard D. Intrapartum and postpartum analgesia for women maintained on methadone during pregnancy. Obstet Gynecol 2007;110:261-6.
4. Fajemirokun-Odudeyi O, Lindow SW. Obstetric implications of cocaine use in pregnancy: a literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;112:2-8.
5. Cassidy B, Cyna AM. Challenges that opioid-dependent women present to the obstetric anaesthetist. Anaesth Intensive Care 2004;32:494-501.