

## Αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου

P. Γκμπάντι, Z. Κανονίδου

3ο Ανασθησιολογικό τμήμα, Ιπποκράτειο Γ.Ν.Θ., Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Ο καρκινικός πόνος είναι ένα από τα πιο συχνά κοινά συμπτώματα των καρκινοπαθών. Εντούτοις, η θεραπεία του είναι συνήθως ανεπαρκής, με συνέπεια οι ασθενείς αυτοί να υποφέρουν άσκοπα.

Πρόσφατες προόδους των ερευνών στο πεδίο της παθοφυσιολογίας του καρκινικού πόνου έχουν συμβάλει στην κατάκτηση νέων γνώσεων και στην αυξανόμενη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συμμετέχουν στην πρόκληση και στη θεραπεία του πόνου. Κατά συνέπεια ολοένα και πιο συχνά υιοθετείται μια συστηματική θεραπευτική προσέγγιση στην αντιμετώπιση του πόνου, η οποία βασίζεται σε εξειδικευμένες γνώσεις, οδηγώντας έτσι στη δημιουργία ιατρείων και κέντρων θεραπείας πόνου, στα πλαίσια των οποίων ο πόνος αντιμετωπίζεται πλέον ως χρόνια νόσος. Εφαρμόζοντας μια τέτοια προσέγγιση αντιμετώπισης του καρκινικού πόνου έχει αποδειχθεί, ότι ο πόνος αυτός μπορεί να ελεγχθεί αποτελεσματικά σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις. Η προτεινόμενη προσέγγιση περιλαμβάνει τα εξής τέσσερα βήματα: 1) Αναγνώριση της αιτίας και του υποκείμενου μηχανισμού του καρκινικού πόνου. 2) Αξιολόγηση του πόνου και άλλων κλινικών συμπτωμάτων του ασθενή με βάση το ιστορικό, την κλινική εξέταση και έρευνα. 3) Επιλογή και εφαρμογή διάφορων διαθέσιμων θεραπευτικών μεθόδων. 4) Αναθεώρηση και επανεκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε τακτικό χρονοδιάγραμμα.

*Ιπποκράτεια 2005, 9(4): 154-160*

**Abstract. Gbandi R, Kanonidou Z. Management of cancer pain.** Cancer pain is one of the most frequent common symptoms in all patients with advanced cancer disease. However, cancer-related pain is often poorly treated, resulting in unnecessary suffering of these patients. Recent advances of research in the field of pathophysiology of cancer pain, have contributed to discovering of new knowledge and to increasing understanding of the possible pathophysiological mechanisms that are involved in the generation and treatment of cancer pain. As a result, systematic approach of pain treatment based on specialized knowledge is being increasingly adopted, leading to the creation of pain clinic where pain is treated more like any other chronic disease. Applying specific approach in the treatment of cancer pain has shown that such pain can be managed effectively in almost all cases. The suggested approach includes the following four steps: 1) Identification of the cause and the possible mechanism of the cancer pain. 2) Assessment of pain and other clinical symptoms of patients on the bases of clinical history, examination and investigation. 3) Selection and appliance different modalities of available treatment for cancer pain. 4) Regular review and reassessment of the treatment. *Hippokratia 2005; 9(4): 154-160*

**Λέξεις κλειδιά:** καρκινικός πόνος, παθοφυσιολογία καρκινικού πόνου, θεραπεία καρκινικού πόνου

**Key words:** cancer pain, cancer pain pathophysiology, cancer pain treatment

**Υπεύθυνος αλληλογραφίας:** P. Γκμπάντι, Πλ. Αγ. Ελευθερίου 4β, 54655 Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

**Corresponding author:** Gbandi R, Pl Ag Eleutheriou 4b, 54655 Thessaloniki, Greece

Μολονότι ο πόνος είναι ένα από τα πιο συχνά κοινά συμπτώματα των καρκινοπαθών που τους προκαλεί και το μεγαλύτερο φόβο, εντούτοις η θεραπεία του καρκινικού πόνου είναι συνήθως ανεπαρκής, με συνέπεια οι ασθενείς αυτοί να υποφέρουν άσκοπα, αν και υπάρχουν πολλαπλές αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές<sup>1,2</sup>.

### Συχνότητα του καρκινικού πόνου

Η συχνότητα του καρκινικού πόνου ποικίλει ανάλογα με τη φάση και με την πρωτοπαθή εστία του καρκίνου. Μέτριο ως έντονο πόνο παρουσιάζει το 30 – 40% των ασθενών τη στιγμή διάγνωσης του καρκίνου,

ενώ το 60 – 100% των ασθενών στην προχωρημένη φάση του καρκίνου έχει έντονους πόνους<sup>3</sup>.

**Πίνακας 1.** Συχνότητα πόνου στην πρωτοπαθή εστία του καρκίνου<sup>4</sup>

| Ποσοστό(%) ασθενών με πόνο | Εστία του καρκίνου   |
|----------------------------|--|
| >80                        | οστά, πάγκρεας, οισοφάγος  |
| 71-80                      | πνεύμονας, στομάχι, ήπαρ, χολή, προστάτης, μαστός, τράχηλος μήτρας, σάλπιγγα |
| 61-70                      | στόμα-φάρυγγας, κόλον, εγκέφαλος, νεφρός, κύστη                              |
| 51-60                      | λέμφωμα, λευχαιμία, μαλακά κύτταρα   |

Η πλειονότητα των καρκινοπαθών παρουσιάζει περισσότερους από έναν τύπο καρκινικών πόνων. Μια μελέτη των ασθενών στην προχωρημένη φάση του καρκίνου έδειξε ότι 80% από αυτούς είχαν περισσότερους από έναν τύπο καρκινικών πόνων και δύο τρίτα είχαν τέσσερις και παραπάνω τύπους πόνου<sup>5,6</sup>.

**Ταξινόμηση και αιτίες του καρκινικού πόνου<sup>7-9</sup>**

Η ταξινόμηση του πόνου γίνεται συνήθως με βάση το χρόνο, την παθοφυσιολογία ή την αιτιολογία του.

**Πίνακας 2.** Ταξινόμηση του πόνου των καρκινοπαθών

| Χρονικά                                | Παθοφυσιολογικά   | Αιτιολογικά  |
|--|---|--|
| οξύς<br>χρόνιος<br>- ασυνεχής /συνεχής | αλγοδεκτικός<br>- σωματικός<br>- σπλαχνικός   | εξαιτίας καρκίνου<br>εξαιτίας θεραπείας<br>εξαιτίας γενικής<br>εξασθένησης και<br>όχι καρκίνου |
| - παροξυσμικός                         | νευροπαθητικός<br><br>- κεντρικός<br>- περιφερικός<br>- συμπαθητικός<br>- ψυχογενής | άσχετος από<br>τον καρκίνο   |

**Οξύς πόνος**

Ο οξύς πόνος προκαλείται από επώδυνο ερέθισμα οφειλόμενο στο τραύμα, στη βλάβη, στην πορεία μιας νόσου, ή στην ανώμαλη λειτουργία των μυών ή των σπλάχνων. Έχει καθορισμένο χρόνο έναρξης και η διάρκειά του είναι περιορισμένη και προβλέψιμη. Συνοδεύεται συνήθως από ανησυχία και από τα κλινικά συμπτώματα της συμπαθητικής υπερδραστηριότητας.

**Χρόνιος πόνος**

Ο χρόνιος πόνος προκύπτει από χρόνιες παθολογικές διαδικασίες. Έχει βαθμιαία ή ασαφή καθορισμένη έναρξη, συνεχίζει αμείωτος και μπορεί προοδευτικά να γίνει πιο έντονος. Οι ασθενείς φέρονται καταθλιπτικά και παρουσιάζουν συμπεριφορά απόσυρσης. Επειδή λείπει η τυπική ένδειξη της υπερδιέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ένας τέτοιος ασθενής περιγράφεται συχνά ως 'κάποιος που δεν έχει πόνο'. Ασθενείς με χρόνιους πόνους έχουν συμπτώματα κατάθλιψης, απάθειας, ανορεξίας και αύπνιας.

**Παροξυσμικός πόνος**

Ο παροξυσμικός πόνος ορίζεται ως μια παροδική έξαρση του πόνου, ανεκτής έως πολύ σοβαρής έντασης, που εμφανίζεται σε έδαφος σταθερού πόνου σε ασθενείς που βρίσκονται σε χρόνια αγωγή με οπιοειδή. Θεωρείται ως χρόνιος πόνος, αλλά αντιμετωπίζεται ως οξύ επεισόδιο, εξαιτίας της ασυνεχούς φύσης του. Διακρίνεται στους εξής τύπους:

- Περιστασιακός παροξυσμικός πόνος (incident pain) που προκαλείται από συγκεκριμένες δραστηριότητες – περπάτημα, κατάπτωση, ορισμένες κινήσεις κλπ.
- Ιδιοπαθής ή αυτόματος παροξυσμικός πόνος (idio-

pathic ή spontaneous) που έχει άγνωστη αιτία πρόκλησης

- Παροξυσμικός πόνος της αποτυχίας δράσης τελευταίας αναλγητικής δόσης (end-of-dose failure) που εμφανίζεται στα μεσοδιαστήματα της χορήγησης αναλγητικών για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου.

**Αλγοδεκτικός πόνος**

Ο αλγοδεκτικός ή φυσιολογικός πόνος προκύπτει από τη διέγερση των αλγοϋποδοχών που βρίσκονται στα κύτταρα. Η εμπλεκόμενη νευρολογική οδός είναι φυσιολογική και ανέπαφη. Ο σωματικός πόνος είναι το αποτέλεσμα της διέγερσης των αλγοϋποδοχών στο δέρμα και τις επιφανειακές δομές από ιστική κάκωση. Έχει συνεχή και σταθερό χαρακτήρα. Μοιάζει με δάγκωμα και είναι καλά εντοπισμένος. Ο σπλαχνικός πόνος είναι το αποτέλεσμα της διέγερσης των αλγοϋποδοχών από διήθηση, συμπίεση, διάταση ή διαστολή των θωρακικών ή κοιλιακών σπλάγγων. Έχει επίσης συνεχή και σταθερό χαρακτήρα, αλλά σε αντίθεση με τον σωματικό πόνο, δεν εντοπίζεται καλά και συχνά προβάλλεται σε απομακρυσμένα σημεία του δέρματος. Η απόφραξη της κοιλότητας της περιέχουσας όργανο προκαλεί *κολικό πόνο*.

**Νευροπαθητικός πόνος**

Ο νευροπαθητικός πόνος οφείλεται σε κάκωση ή βλάβη του περιφερικού ή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Εάν η κάκωση ή η βλάβη αφορά μόνο το κεντρικό νευρικό σύστημα, τότε γίνεται λόγος για *κεντρικό πόνο* και η διαταραχή της αισθητικότητας δεν είναι σύμφωνη με την δερμοτομία και την κατανομή των περιφερικών νευρών. Αντιθέτως, εάν η κάκωση ή η βλάβη αφορά μόνο το περιφερικό νεύρο, τότε ο πόνος αναφέρεται ως *απομυελιτικός πόνος* (deafferentation pain) και η διαταραχή της αισθητικότητας είναι σύμφωνη με την δερμοτομία και την κατανομή των περιφερικών νευρών. Ο νευροπαθητικός πόνος περιγράφεται ως σοβαρός ή αμβλύς πόνος που συνδέεται συχνά με αίσθηση τέμνοντος άλγους ή διόδου ηλεκτρικού ρεύματος σε ένα υπόβαθρο καυστικού και σταθερού πόνου.

Βλάβη του συμπαθητικού νεύρου προκαλεί τον συμπαθητικό τύπο πόνου, που χαρακτηρίζεται από αίσθηση καυστικού πόνου και αλλοδυνίας μαζί με ενδείξεις διαταραχής της συμπαθητικής λειτουργικότητας που περιλαμβάνουν αγγειοκινητική αστάθεια (ερυθρότητα, χλωμάδα, οίδημα), απουσία ιδρώτα και δυστροφικές μεταβολές στο δέρμα και στα νύχια.

Ο νευροπαθητικός πόνος δεν ανταποκρίνεται καλά στη θεραπεία με τα μη-οπιοειδή και οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα, αλλά μπορεί να ανακουφισθεί με τοπικό αποκλεισμό του συμπαθητικού νεύρου και με άλλα μη αναλγητικά φάρμακα.

**Ψυχογενής πόνος**

Ο ψυχογενής πόνος είναι ο πόνος, στον οποίο δεν υπάρχει φυσιολογική βάση εξήγησης και που πα-

ρουσιάζεται σε ασθενείς με ενδείξεις για άλλη ψυχοπαθολογία. Μολονότι ψυχολογικοί παράγοντες επηρεάζουν παρά πολύ την αίσθηση του πόνου, καθαρός ψυχογενής πόνος δεν υπάρχει στους καρκινοπαθείς<sup>6</sup>.

### Πόνος σχετιζόμενος άμεσα με τον καρκίνο

Οι οστικές μεταστάσεις είναι η πιο συχνή αιτία του καρκινικού πόνου(70%). Οι μεταστάσεις αυτές προκαλούν πόνο, μέσω τοπικής καταστροφής των οστών, πρόκλησης παθολογικών καταγμάτων, διήθησης ιστών, δευτερογενούς μυϊκής σύσπασης ή μέσω συμπίεσης των νευρικών δομών, περιλαμβανομένου του νωτιαίου μυελού και των περιφερικών νεύρων:

- η συμπίεση και διήθηση των περιφερικών νεύρων προκαλεί αμβλύ ή συνεχή επιφανειακό καυστικό πόνο σε περιοχή που έχει απώλεια αισθητικότητας.
- η διήθηση των μαλακών ιστών προκαλεί πόνο, εξαιτίας της καταστροφής των τοπικών ιστών και εξαιτίας της συμπίεσης ή διήθησης των νεύρων ή των αγγείων. Η διήθηση των ιστών της περιτονίας και του περιοστέου, προκαλεί πόνο.
- η διήθηση των σπλάγγων προκαλεί ασαφή εντοπισμένο και βαθιά τοποθετημένο πόνο που συνοδεύεται συχνά με προβολή σε απομακρυσμένα σημεία του δέρματος (π.χ. ασθενής με μεταστατική διήθηση του ήπατος αισθάνεται πόνο στο δεξιό ώμο).
- η διήθηση της κοιλότητας της περιέχουσας όργανο προκαλεί *κολικό* πόνο που είναι ασαφώς εντοπισμένος και συνοδεύεται συχνά με προβολή σε απομακρυσμένα σημεία του δέρματος

### Πόνος σχετιζόμενος άμεσα με τη θεραπεία του καρκίνου

Η διάγνωση, η διαδικασία διαπίστωσης βαθμίδας, η χειρουργική επέμβαση, η χημειοθεραπεία και η ακτινοβολία του καρκίνου μπορεί να προκαλέσουν καρκινικό πόνο σε ποσοστό 20% των περιπτώσεων.

### Πόνος σχετιζόμενος με εξασθενημένη κατάσταση των ασθενών

Ένα μικρό ποσοστό (< 10%) του πόνου που βιώνουν οι καρκινοπαθείς οφείλεται σε εξασθενημένη κατάσταση τους.

### Προϋποθέσεις για την αποτελεσματική θεραπεία του καρκινικού πόνου

Η σωστή λήψη ιστορικού, η ενδεδειγμένη γενική κλινική και νευρολογική εξέταση είναι απόλυτα αναγκαία προϋπόθεση για την αποτελεσματική αξιολόγηση και θεραπεία του καρκινικού πόνου. Στόχος της θεραπείας είναι η ταχεία ανακούφιση των ασθενών από τον πόνο και η εξάλειψη της αίσθησης αναμονής του πόνου. Αυτός ο στόχος είναι δυνατόν να επιτευχθεί με τις εξής προϋποθέσεις<sup>10</sup>:

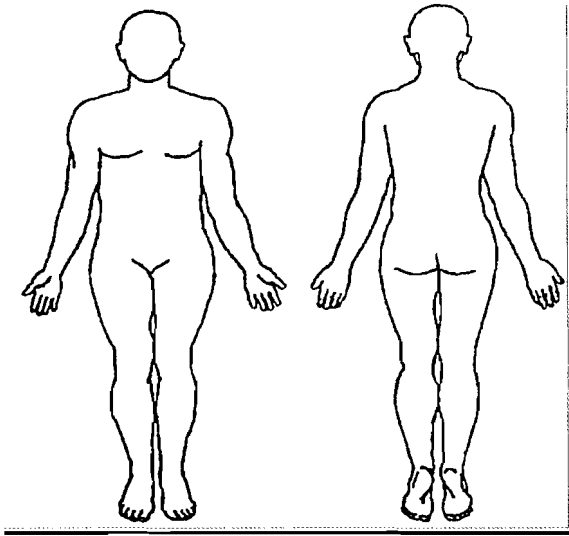
- Αποδοχή της περιγραφής πόνου του αρρώστου: ο

πόνος είναι υποκειμενική εμπειρία του αρρώστου και όχι κάτι που νομίζουν οι άλλοι ότι θα πρέπει να είναι για τον άρρωστο.

- Προσεκτική αξιολόγηση του πόνου με βάση το ιστορικό, τη διερευνητική διαδικασία και την εργαστηριακή και κλινική εξέταση: Το ιστορικό πόνου του ασθενούς πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής κύρια στοιχεία: - έναρξη, διάρκεια, εντοπισμός και προβολή του πόνου, ανακουφιστικοί ή επιβαρυντικοί παράγοντες, προηγούμενη θεραπεία καθώς και τα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής. Η νευρολογική εξέταση και η γνώση της δερμοτομίας είναι απαραίτητες. Τα ευρήματα καταγράφονται συνήθως εικονικά και γραφικά (πίνακα 4) σε τυποποιημένο φύλο ασθενών.
- Αξιολόγηση του κάθε πόνου ξεχωριστά: οι περισσότεροι καρκινοπαθείς έχουν ταυτόχρονα περισσότερους από έναν τύπους καρκινικού πόνου.
- Αξιολόγηση του σταδίου της νόσου. Ο άμεσος με τον καρκίνο σχετιζόμενος πόνος είναι ο πιο συχνός καρκινικός πόνος, κατά συνέπεια μια επιδείνωση της έντασης του πόνου ή ένας καινούριος πόνος απαιτεί την επανεξέταση του αρρώστου για μια ενδεχόμενη επέκταση του καρκίνου.
- Αξιολόγηση άλλων παραγόντων που μπορεί να επηρεάζουν τον πόνο - φυσικοί, ψυχολογικοί, κοινωνικοί, πολιτιστικοί και πνευματικοί παράγοντες.

**Πίνακας 3. Στοιχεία του πόνου, ερωτηματολόγιο, αποτελέσματα προηγούμενης αγωγής.**

| Στοιχεία του πόνου:   | προκύπτουν από ερωτήματα:  |
|---|--|
| Τοποθεσία<br>Ακτινοβολήση   | που εντοπίζεται;<br>ακτινοβολεί σε άλλο σημείο του σώματος;  |
| Από πότε<br>Εξέλιξη<br>Σοβαρότητα<br>Ποιότητα<br>Συχνότητα<br>Διάρκεια          | από πότε παρουσιάζεται;<br>έχει χειροτερεύσει;<br>πόσο σοβαρός φαίνεται;<br>σαν τι μοιάζει;<br>πόσο συχνός είναι;<br>πόσο διαρκεί; |
| Προκλητικοί παράγοντες<br>Επιβαρυντικοί παράγοντες<br>Ανακουφιστικοί παράγοντες | τι προκαλεί τον πόνο;<br>τι επιδεινώνει τον πόνο;<br>τι ανακουφίζει τον πόνο;  |
| Επίδραση σε<br>- δραστηριότητα<br>- ύπνο<br>- διάθεση                           | σας εμποδίζει να είστε δραστήριος;<br>σας διακόπτει τον ύπνο;<br>σας προκαλεί στενοχώρια ή κατάθλιψη;                              |
| Αποτέλεσμα της προηγούμενης   | φαρμακευτικής αγωγής   |
| Φαρμακευτική αγωγή<br>Δοσολογία<br>Συχνότητα<br>Διάρκεια                        | τι φάρμακα παίρνετε;<br>ποια ήταν η δοσολογία;<br>πόσο συχνά την παίρνετε;<br>για πόσο χρονικό διάστημα την παίρνετε;              |
| Αποτελεσματικότητα<br>Παρενέργεια   | σας ωφέλησε;<br>σας επηρέασε;  |
| Άλλοι παράγοντες  |  |
| Ψυχολογικοί, κοινωνικοί,<br>πολιτιστικοί, πνευματικοί                           |  |



**Εικόνα 1.** Η καταγραφική του πόνου των ασθενών: μπορεί να συμπληρωθεί από τον ασθενή, τον ιατρό ή το νοσηλευτικό πρόσωπο.

**Φαρμακευτική θεραπεία του καρκινικού πόνου**

Η φαρμακευτική αγωγή είναι ο ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπεία του καρκινικού πόνου. Έρευνα έδειξε ότι ο πόνος ανακουφίζεται σε ποσοστό άνω του 95% των περιπτώσεων, εφαρμόζοντας μόνο την πρόταση του Π.Ο.Υ (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) για τη φαρμακευτική θεραπεία του καρκινικού πόνου<sup>11</sup>.

Οι προτεινόμενοι τρόποι για την αποτελεσματική φαρμακευτική θεραπεία του καρκινικού πόνου είναι<sup>12,13</sup>:

- Επιλογή φαρμάκων που είναι κατάλληλα για το συγκεκριμένο είδους του πόνου.
- Αξιοποίηση του συνδυασμού διάφορων κατηγοριών φαρμάκων και όχι φαρμάκων της ίδιας κατηγορίας.
- Εφαρμογή της αναλγητικής κλίμακας του Π.Ο.Υ.
- Αξιοποίηση των επικουρικών αναλγητικών φαρμάκων.
- Απαγόρευση της χρήσης εικονικών φαρμάκων (placebo)

**Πρόταση του Π.Ο.Υ για φαρμακευτική θεραπεία του καρκινικού πόνου**

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας πρότεινε το 1986 μια αναλγητική κλίμακα τριών βημάτων στη φαρμακευτική θεραπεία του καρκινικού πόνου<sup>12</sup>. Σύμφωνα με την πρόταση αυτή, ο καρκινικός πόνος διαχωρίζεται σε τρεις βαθμούς έντασης (ήπια-μέτρια, μέτρια-ισχυρή, χείριστη) και τα φάρμακα θεραπείας του διαχωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: **σε οπιοειδή, μη-οπιοειδή και επικουρικά αναλγητικά φάρμακα**. Η θεραπεία συνίσταται στην εφαρμογή αναλγητικής κλίμακας τριών βημάτων όπου στο πρώτο βήμα, όταν η ένταση του πόνου αξιολογείται ως ήπια μέχρι μέτρια, χορηγούνται μη-οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα που αποτελούνται από την ασπιρίνη, την παρακεταμόλη και τα

μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Εάν η ένταση του πόνου επιμένει ή αυξηθεί και τα μη-οπιοειδή δεν τον ανακουφίζουν, τότε η θεραπεία προχωράει στο δεύτερο βήμα όπου χορηγείται ένα ασθενές οπιοειδές φάρμακο, όπως είναι η κωδεΐνη, ίσως και σε συνδυασμό με το μη-οπιοειδές αν το τελευταίο προσθέτει μια συνεργική αναλγητική δράση. Στην κατηγορία των ασθενών οπιοειδών περιλαμβάνεται η κωδεΐνη και η δεξτροπροποξυφαΐνη.

Όμως, για την αντιμετώπιση πόνου της ισχυρής ως εξουθενωτικής έντασης είναι απαραίτητο να προχωρήσει η θεραπεία στο τρίτο βήμα, όπου χορηγείται πια ισχυρό οπιοειδές αναλγητικό φάρμακο, ίσως και πάλι σε συνδυασμό με το μη-οπιοειδές φάρμακο. Η μορφίνη είναι το φάρμακο αναφοράς των ισχυρών οπιοειδών αναλγητικών και η φαιντανύλη είναι το πιο ισχυρό οπιοειδές που διαθέτει η σύγχρονη ιατρική - 100 φορές πιο ισχυρό από την μορφίνη (Πίνακας 4).

Σε όλα τα βήματα της θεραπείας μπορεί να προστεθούν και τα λεγόμενα επικουρικά αναλγητικά φάρμακα.

**Τα επικουρικά αναλγητικά**

Ως επικουρικά αναλγητικά φάρμακα ορίζονται εκείνα τα φάρμακα που μολονότι δεν κατατάσσονται φαρμακολογικά σε καθεαυτό αναλγητικά, μπορεί να συμβάλλουν ωστόσο σημαντικά στην ανακούφιση του πόνου όταν χορηγούνται είτε μόνα ή σε συνδυασμό με άλλα αναλγητικά φάρμακα. Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται:

- Αντικαταθλιπτικά<sup>14</sup>
- Αντιεπιληπτικά<sup>15,16</sup>
- Αντιψυχωσικά<sup>17</sup>
- Αντιισταμινικά<sup>18,19</sup>
- Αγγχολυτικά<sup>20,21</sup>
- Κορτικοστεροειδή<sup>20</sup>
- Μυοχαλαρωτικά<sup>22</sup>
- Καλσιτονίνη<sup>18</sup>
- Αντιβιοτικά<sup>18</sup>

Αυτά τα επικουρικά αναλγητικά φάρμακα πρέπει να λαμβάνονται πάντα υπόψη στη θεραπεία του κάθε είδους καρκινικού πόνου για να επιτευχθεί καλύτερο αποτέλεσμα.

**Τα μη οπιοειδή φάρμακα της πρώτης αναλγητικής κλίμακας**

Τα μη οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα είναι τα φάρμακα της πρώτης αναλγητικής κλίμακας θεραπείας του

**Πίνακας 4.** Ίσο- αναλγητική δοσολογία των οπιοειδών

| Οπιοειδή           | IM/IV (mg) | PO (mg) | Διάρκεια Δράσεως ώρες |
|--------------------|------------|---------|-----------------------|
| Κωδεΐνη            | 120        | 200     | 4-6                   |
| Φαιντανύλη         | 0,1        | -       | 1-2                   |
| Μεθαδόνη           | 10         | 20      | 4-6                   |
| Μορφίνη            | 10         | 60      | 3-7                   |
| Δεξτροπροποξυφαΐνη | 250        | 300     | 3-6                   |
| Πεθιδίνη           | 75         | -       | 3-6                   |

καρκινικού πόνου σύμφωνα με την πρόταση του Π.Ο.Υ. Αποκαλούνται επίσης περιφερικά “δρώντα” φάρμακα εξαιτίας του ότι επιτυγχάνουν την ενέργεια και παρενέργειά τους μέσω της αναστολής της περιφερικής σύνθεσης προσταγλανδίνης, αν και πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι έχουν και κεντρική αναλγητική ενέργεια. Διακρίνονται στις ομάδες του *σαλικυλικού οξέος*, της *παρακεταμόλης* και των *μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων*<sup>22</sup>.

### Η ομάδα του σαλικυλικού οξέος

Η ασπιρίνη είναι το πιο συχνά χορηγούμενο φάρμακο της ομάδας του σαλικυλικού οξέος. Πρόκειται για ένα ημισυνθετικό παράγωγο των σαλικυλικών. Έχει ισχυρή αναλγητική, αντιφλεγμονώδη και αντιπυρετική δράση αλλά παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα παρενεργειών και ειδικότερα γαστρεντερικής αιμορραγίας. Για αυτό αποφεύγεται η χρόνια χορήγησή της στους καρκινοπαθείς. Επίσης, απαγορεύεται η χορήγηση ασπιρίνης στα παιδιά ή εφήβους, που πάσχουν από γρίπη ή από ανεμοβλογιά διότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος να προσβληθούν από το σύνδρομο του Reye (οξεία ηπατική βλάβη).

### Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη έχει αναλγητική και αντιπυρετική δράση αλλά στερείται ουσιώδους αντιφλεγμονώδους ενέργειας. Η αναλγητική και αντιπυρετική της ισχύς είναι ισοδύναμη με εκείνη του ακετυλοσαλικυλικού οξέος χωρίς όμως να παρουσιάζει τις ίδιες παρενέργειες. Για αυτό το λόγο, η παρακεταμόλη είναι το φάρμακο της πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση της απλής κατάστασης πόνου ή πυρετού των καρκινοπαθών, που δεν συνοδεύεται με φλεγμονή.

Ο μηχανισμός δράσης της παρακεταμόλης αποδίδεται κυρίως στην κεντρική αναστολή του ενζύμου κυκλοξυγενάσης<sup>23</sup> και λιγότερο στον περιφερικά αποκλεισμό των ‘ώσεων πόνου’ που προκαλούνται από χημειοϋποδοχείς ευαίσθητους στη βραδυκίνηνη.

### Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αναλγητικά

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αναλγητικά φάρμακα (ΜΣΑΦ) αποκαλείται μια κατηγορία φαρμάκων με ποικίλη χημική δομή, που συμπεριφέρονται φαρμακολογικά σαν την ασπιρίνη (έχουν αναλγητική, αντιφλεγμονώδη και αντιπυρετική δράση), αλλά παρουσιάζουν συγκριτικά λιγότερες και ηπιότερες παρενέργειες. Μάλιστα, η πιο πρόσφατη ομάδα της κατηγορίας (οι κοξίμπες) δεν επηρεάζουν καθόλου το πεπτικό και το αιμοποιητικό σύστημα<sup>24,25</sup>.

### Τα ασθενή οπιοειδή φάρμακα

Οπιοειδή φάρμακα ονομάζεται η ομάδα φυσικών ή συνθετικών φαρμάκων που έχει όμοια φαρμακολογική δράση με τη μορφίνη. Η αναλγητική τους δράση οφείλεται στην ενέργεια που προκαλείται από την σύνδεση τους με τους οπιοειδείς υποδοχείς. Τέτοιες συνδέσεις και ενέργειες λαμβάνουν χώρα στο οπίσθιο κέ-

ρας του νωτιαίου μυελού και στα ανώτερα κέντρα του νευρικού συστήματος.

Ο Π.Ο.Υ προτείνει την κωδεΐνη και την δεξτροπροποξυφαΐνη ως φάρμακα της επιλογής του δεύτερου βήματος στη θεραπεία του καρκινικού πόνου. Η αναλγητική τους ικανότητα είναι 1/5 ως 1/20 της μορφίνης και για αυτό αποκαλούνται ασθενή οπιοειδή. Με εξαίρεση κάποιες συγκεκριμένες παρενέργειες, όλες οι άλλες παρενέργειές τους είναι όμοιες αλλά ηπιότερες από εκείνες της μορφίνης.

Η κωδεΐνη που είναι το φάρμακο αναφοράς της ομάδας, έχει ως σημαντική παρενέργεια την αυξημένη πιθανότητα πρόκλησης σπαστικής δυσκοιλιότητας.

Η δεξτροπροποξυφαΐνη έχει δομική ομοιότητα με την μεθαδόνη και η αναλγητική της ικανότητα είναι ½ ως 1/3 της κωδεΐνης. Σημαντική παρενέργειά της είναι η αυξημένη πιθανότητα πρόκλησης ηπατικής βλάβης. Εξαιτίας αυτού και σε συνδυασμό με τη μικρότερη αναλγητική της ισχύ συγκριτικά με την κωδεΐνη πολλοί αμφισβάλουν για την κλινική χρησιμότητα του φαρμάκου.

### Τα ισχυρά οπιοειδή φάρμακα

Τα ισχυρά οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα είναι ο ακρογωνιαίος λίθος για την φαρμακευτική θεραπεία του εντονότατου καρκινικού πόνου και εδώ η μορφίνη είναι το βασικό φάρμακο που χρησιμοποιείται πιο συχνά από όλα τα άλλα ισχυρά οπιοειδή διότι:

- Έχει το πλεονέκτημα να είναι το οπιοειδές αναλγητικό με τη μακρότερη ιστορία χρήσης και έτσι υπάρχει πλούσια σχετική κλινική εμπειρία όσον αφορά το προφίλ της ασφάλειας της.

- Μπορεί να χορηγηθεί με ποικίλους τρόπους και ιδίως από το στόμα και οι δόσεις μπορούν να τιτλοποιηθούν εύκολα στην ατομική ανάγκη του κάθε ασθενή.

- Όλα τα άλλα οπιοειδή συγκρίνονται και μετατρέπονται με βάση τη δοσολογία και την ισχύ της μορφίνης.

### Κανόνες χορήγησης μορφίνης<sup>26</sup>

Η χορήγηση μορφίνης απαιτεί την τήρηση ορισμένων κανόνων για την αποτελεσματική θεραπεία του καρκινικού πόνου. Αυτοί περιλαμβάνουν τους ακόλουθους:

- Η μορφίνη, πρέπει να χορηγείται από το στόμα όταν είναι δυνατόν, διότι η ανοχή στα οπιοειδή αναπτύσσεται έτσι με βραδύτερο ρυθμό και αποφεύγονται οι επώδυνες (ενδομυϊκές ή ενδοφλέβιες) ενέσεις.

- Οι δόσεις της μορφίνης πρέπει να λαμβάνονται σε τακτικό χρονδιάγραμμα σε 24ωρη βάση και όχι κατ’ απαίτηση. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται σταθερό επίπεδο του φαρμάκου στο πλάσμα και σταθερός έλεγχος του πόνου, εφόσον η δοσολογία είναι επαρκής.

- Η δοσολογία πρέπει να αυξάνεται προοδευτικά μέχρι το σημείο, όπου ο ασθενής θα έχει τη μέγιστη ανακούφιση του πόνου με ελάχιστες παρενέργειες (δεν υπάρχει μέγιστη δοσολογία της μορφίνης στη θερα-

πεία του καρκινικού πόνου)

- Η σωστή δοσολογία είναι εκείνη που ανακουφίζει τον πόνο χωρίς να προκαλεί μη ελεγχόμενες παρενέργειες και αυτή μπορεί να διαφέρει σημαντικά μεταξύ ασθενών.

- Οι ανεπιθύμητες παρενέργειες (π.χ. δυσκοιλιότητα, ναυτία, εμετός κλπ.) πρέπει να αναμένονται και να αντιμετωπίζονται αποφασιστικά

- Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτικά χρονικά διαστήματα για συνεχή επανεκτίμηση της θεραπείας και των τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Αλλαγή από ένα οπιοειδές φάρμακο σε άλλο**

Με βάση την ίσο-αναλγητική ικανότητα των διάφορων οπιοειδών μπορεί να γίνει αλλαγή του ενός οπιοειδούς από ένα άλλο, ανάλογα με την περίπτωση, την προτίμηση του ιατρού και τη διαθεσιμότητα του φάρμακου. Π.χ. σε έναν ασθενή που παρουσιάζει εντονότατο καρκινικό πόνο, είναι στην κλινική και έχει ήδη ενδοφλέβια πρόσβαση, είναι καλύτερα και ευκολότερα να ελεγχθεί άμεσα ο πόνος με συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση φαιντανύλης και αργότερα να συνεχισθεί η θεραπεία εξίσου αποτελεσματικά με τη χορήγηση της ίσο- αναλγητικής δοσολογίας μορφίνης από το στόμα. Η διαδικασία της αλλαγής αυτής γίνεται ως εξής:

1. υπολογίζεται το ποσό του συνόλου της 24ωρης δόσης οπιοειδούς που χορηγείται στον ασθενή,
2. προσδιορίζεται η ίσο-αναλγητική ισχύς του χορηγούμενου οπιοειδούς με το οπιοειδές που θα χορηγηθεί,
3. υπολογίζεται το ποσόν του συνόλου της 24ωρης δόσης οπιοειδούς που θα χορηγηθεί,
4. διαιρείται το πόσον του συνόλου της 24ωρης δόσης οπιοειδούς που θα χορηγηθεί δια 6 ή δια 2 και το αποτέλεσμα ισούται με τη δοσολογία χαπιού 4 ή 2 φορές την ημέρα.

**Πρακτικό παράδειγμα αλλαγής από ένα οπιοειδές σε άλλο**

Εάν σε έναν καρκινοπαθή χορηγείται 0,01 mg/ώρα φαιντανύλης ενδοφλεβίως για τον άμεσο έλεγχο του πόνου του και τούτος καταναλώνει 0,24 mg φαιντανύλη ημερησίως, το πόσο αυτό θα ισοδυναμεί με 1 mg/ώρα μορφίνης ενδοφλεβίως και με 24 mg μορφίνης ημερησίως (η σχέση φαιντανύλης/ μορφίνης είναι 1/100) ή 144 mg ημερησίως μορφίνης από το στόμα (η σχέση μορφίνης ενδοφλεβίως/ μορφίνης από το στόμα είναι 1/6). Για να επιτευχθεί ισοδύναμη αναλγητική δράση στη συγκεκριμένη περίπτωση με χάπια μορφίνης θα χρειασθεί να χορηγηθεί ανά 6 ώρες 24 mg ή ανά 12 ώρες 72 mg μορφίνης. Με παρόμοιο τρόπο, αλλά με αντίστροφη διαδικασία, μπορεί να αλλαχθεί μια από το στόμα λαμβανόμενη μορφίνη σε άλλο οπιοειδές διατηρώντας ή βελτιώνοντας το αναλγητικό αποτέλεσμα.

**Θεραπεία του παροξυσμικού καρκινικού πόνου**

Ο παροξυσμικός καρκινικός πόνος παρουσιάζεται

σε ποσοστό 64% ως 86% στους καρκινοπαθείς και χαρακτηρίζεται από:

1. Αιφνίδια εμφάνιση
2. Ταχεία κορύφωση - *μέχρι και 3 λεπτά*
3. Σύντομη διάρκεια - *μέση διάρκεια 30 λεπτά ανά επεισόδιο*
4. Δύσκολη αντιμετώπιση - *αναποτελεσματικοί οι ως τώρα τρόποι αντιμετώπισης*

Συνηθισμένος τρόπος θεραπείας του παροξυσμικού πόνου είναι εκείνος, όπου ο ασθενής λαμβάνει το αναλγητικό τη στιγμή εμφάνισης του επεισοδίου πόνου. Ο συγκεκριμένος τρόπος θεραπείας παρουσιάζει την κλινική εικόνα της υποθεραπείας, εξαιτίας της καθυστέρησης αναλγητικού αποτελέσματος. Η ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση θα μπορούσε να έχει καλύτερο αποτέλεσμα, ωστόσο αποτελεί μια επώδυνη επεμβατική διαδικασία για τον ασθενή.

Η ιδανική θεραπεία του παροξυσμικού πόνου χρειάζεται να γίνει με ένα οπιοειδές αναλγητικό φάρμακο με απλή μη επεμβατική χορήγηση, που να έχει ταχεία έναρξη δράσης, όπου η διάρκεια του αναλγητικού αποτελέσματος είναι όση και το επεισόδιο πόνου και όπου οι ανεπιθύμητες δράσεις είναι ελεγχόμενες. Το fentanyl citrate φαίνεται να είναι το φάρμακο που πληροί τις παραπάνω προϋποθέσεις διότι:

- η φαιντανύλη είναι το ισχυρότερο οπιοειδές αναλγητικό (100 φορές πιο ισχυρό από την μορφίνη) και ιδιαίτερα λιπόφιλο,
- εκμεταλλεύεται την ταχύτατη απορρόφηση της μέσω του στοματικού βλεννογόνου, για αυτό λαμβάνεται στη μορφή τροχίσκου στην έναρξη του επεισοδίου πόνου,
- έχει άμεση έναρξη δράσης και προσφέρει ανακούφιση από τον πόνο μέσα σε 5 λεπτά διότι διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό εντός 3-5 λεπτών και.
- είναι εύκολη στη χρήση, βολική και μη επεμβατική για τους ασθενείς.

**Βιβλιογραφία**

1. Bonica JJ. Importance of the problem. In: Swerdlow M, Ventafridda V (Eds): Cancer pain. Lancaster: MTP Press, 1987; pp 3-7
2. Allard P, Maunsell E, Labbe J, Dorval M. Educational interventions to improve cancer pain control: A systematic review. J Palliat Med 2001;4: 191-203
3. Caraceni A, Porteny RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP, Task Force on Cancer Pain. Pain 1999;82: 263-274
4. Bonica J J. The Management of Pain. Philadelphia, Lea and Febiger, 1990
5. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. International Association for the Study of Pain, Task Force on Cancer Pain 1999;82: 263 - 274
6. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: Coincidence or consequence? J Neuroendocrinol 2001;13: 1009-1023
7. IASP Subcommittee on Taxonomy. Pain 1979;6:249-252
8. Nicholson B. Taxonomy of pain. Clin J Pain 2000;16: pp114 - 117

9. McGrath PA, Gillespie J. Pain Assessment in Children and Adolescents. In Turk D, Melzack R (eds): Handbook of Pain Assessment, 2nd ed. New York, Guilford Press, 2001;pp 97-118
10. Takada, F. Results of field- testing in Japan of the WHO Draft Guideline on Relief of cancer pain Pain Clinic 1986;1:83
11. Bonica JJ. Management of pain, 2. Ed Lea & Febinger Philadelphia/London 1982
12. World Health Organization. Cancer Pain Relief. 2nd ed. Geneva, WHO, 1996
13. Watson CP. Antidepressant drugs as adjuvant analgesics (review). Pain Symp Management 1994;9:392-405
14. Abdi S, Lee DH Chung JM. The anti-allodynic effect of amitriptyline, gabapentin and lidocain in a rat model of neuropathic pain. Anesth Analg 1988;87:1360-1366
15. Scheinfeld N. The role of gabapentin in treating diseases with cutaneous manifestations and pain. *Intern J of Dermatol* 2003;42:491-495
16. Breitbart W: Psychotropic adjuvant analgesics for pain in cancer and AIDS. *Psychooncology* 1998;7:333-345
17. Patricia A, McGrath, et al. Adjuvant Analgesic Drugs. In: Ronald K, Pain Management Secrets (2nd ed) Hanley & Belfus, Inc. 2003;p192
18. Patricia A, McGrath et al. Adjuvant Analgesic Drugs. In: Ronald K, Pain Management Secrets (2nd ed) Hanley & Belfus, Inc. 2003;p192
19. Watanabe S, Bruera E. Corticosteroids as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:442-445
20. Patricia A, McGrath, et al. Adjuvant Analgesic Drugs. In: Ronald K, Pain Management Secrets (2nd ed) Hanley & Belfus, Inc. 2003;p192
21. Sunshine A and Olson NZ. Non-narcotic analgesics. In: PD Wall and R Melzack (eds), Textbook of pain (2nd ed). Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1994;p 923-942
22. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetaamidophenol). *Nature New Biol.* 1972;240:410-411
23. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol.* 1971; 231:232-237
24. Vane J. The evolution of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Drugs* 1987;33:18-27
25. Yaksh TL, Diring DM, Malmberg AB. Mechanism of action of nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Cancer Invest.* 1998; 16:509-527
26. American Pain Society. Principal of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer pain: a concise guide to medical practice. Washington, DC 1992