



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»
ΕΠΙΣΤ. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ. ΔΑΜΙΓΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Φαρμακολογική αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου στους ηλικιωμένους

Σπουδάστρια:

Μέλιου Αμαλία, Φαρμακοποιός (Α.Μ. 72)

Επιβλέπουσα καθηγήτρια:

Ευτυχίδου Ελένη, Ομότιμη Καθηγήτρια ΤΕΙ Αθήνας

Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης:

Δαμίγος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα, 2008

Ευχαριστίες

Με την ευκαιρία της ολοκλήρωσης αυτής της προσπάθειας, θα ήθελα να εκφράσω από καρδιάς τις ευχαριστίες μου σε όλους εκείνους που συνέβαλαν με τον τρόπο τους στη διεκπεραίωση αυτής της εργασίας.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Ελένη Ευτυχίδου, Καθηγήτρια του ΤΕΙ Αθήνας, επιβλέπουσα της εργασίας για τις πολύτιμες συμβουλές και την καθοδήγηση σε όλες τις φάσεις της παρούσας μελέτης.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες, οφείλω σε όλους όσοι συμμετείχαν στην έρευνα για την ενεργό και ενθουσιώδη συμμετοχή τους στη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου, η οποία συντέλεσε στην ολοκλήρωση του ερευνητικού μέρους της εργασίας,

Τέλος , θέλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερα για την ηθική και ψυχολογική στήριξη, όσο επίσης και για την βοήθειά της όλο αυτό το διάστημα, τη Νικολέτα, την Ελίνα, τον Άκη και το Μάνο.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Α ΎΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Ο ΧΡΟΝΙΟΣ ΠΟΝΟΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ	8
1.1 Ο ΠΟΝΟΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ	8
1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ.....	9
1.4 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ.....	10
1.5 ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	14
2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	14
2.2 ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ.....	16
2.2.1 Εισαγωγή	16
2.2.2 Παθοφυσιολογία φλεγμονής.....	16
2.2.3 Φαρμακοδυναμική.....	17
2.2.4 Φαρμακοκινητική.....	18
2.2.5 Παράγωγα του οξικού οξέος.....	18
2.2.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες / Αλληλεπιδράσεις.....	19
2.2.7 Παράγωγα του προπιονικού οξέος.....	19
2.2.8 Παράγωγα του ανθρανυλικού οξέος.....	20
2.2.9 Οξικάμες.....	20
2.3 ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ COX-2	21
2.3.1 Φαρμακοκινητική.....	21

2.3.2	Ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό.....	22
2.4	ΑΣΠΙΡΙΝΗ.....	22
2.5	ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ	23
2.6	ΟΠΙΟΕΙΔΗ	25
2.6.1	Ιστορική αναδρομή.....	25
2.6.2	Ενδογενή οπιοειδή.....	26
2.6.3	Οπιοειδείς υποδοχείς	27
2.6.4	Μετάδοση σήματος	29
2.6.5	Οπιοειδείς αγωνιστές – ανταγωνιστές.....	31
2.6.6	Φαρμακοδυναμική.....	32
2.6.7	Φαρμακοκινητική.....	34
2.6.8	Ανεπιθύμητες ενέργειες οπιοειδών.	36
2.6.9	Χορήγηση οπιοειδών στους ηλικιωμένους.....	42
2.7	ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ.....	43
2.7.1	Εισαγωγή	43
2.7.2	Φαρμακοδυναμική.....	43
2.7.3	Φαρμακοκινητική	44
2.7.4	Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	44
2.7.5	Γκαμπαπεντίνη	45
2.7.6	Πρεγκαμπαλίνη	46
2.8	ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ.....	46
2.8.1	Εισαγωγή	46
2.8.2	Φαρμακοδυναμική.....	46
2.8.3	Φαρμακοκινητική	47
2.8.4	Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	48
2.9	ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ.....	48
2.9.1	Φαρμακοδυναμική.....	48
2.9.2	Φαρμακοκινητική	49

B. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	50
1. ΣΚΟΠΟΣ.....	50
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	50
2.1 Διεξαγωγή και Δείγμα έρευνας.....	50
2.2 Κατασκευή Ερωτηματολογίου.....	51
2.3 Στατιστική Ανάλυση των Δεδομένων	51
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	53
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	70
ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	74
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	75
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	87
ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ.....	88

Α ΄ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Ο χρόνιος πόνος αποτελεί ένα πρόβλημα με μεγάλο επιπολασμό που επηρεάζει σχεδόν το μισό πληθυσμό (Elliott A M et al, 1999). Έχει ευρύ αντίκτυπο στη φυσική, ψυχολογική υγεία και στην κοινωνική συμπεριφορά, καθώς και στην ικανότητα για εργασία. (Smith B H et al, 2001). Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα αυτά είναι αντιληπτό γιατί ο χρόνιος πόνος έχει αναγνωριστεί ως ένα πρωτεύον πεδίο έρευνας από την επιστημονική κοινότητα.

Στα παραπάνω πρέπει να προστεθεί ότι, παρά τον αυξημένο επιπολασμό του πόνου, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο χρόνιος πόνος στους ηλικιωμένους ασθενείς, είτε πρόκειται για κακοήθη είτε για καλοήθη, δεν αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά (Won A B et al, 2004). Η ανάρρωση είναι σπάνια (Elliott A M et al, 2002), δεν επιτυγχάνεται εύκολα, αλλά και η αντιμετώπισή του είναι γενικώς μη ικανοποιητική. Οι συνέπειες της ανεπαρκούς διαχείρισης του πόνου έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην υγεία και στην ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων. Συχνά οδηγούνται σε κατάθλιψη, άγχος, κοινωνική απομόνωση, κατάπτωση της διανοητικής τους λειτουργίας, προβλήματα κινητικότητας και διαταραχές ύπνου (Cavalieri T A, 2002).

Ο χρόνιος πόνος είναι ένα πολυδιάστατο πρόβλημα, που απαιτεί πολυδιάστατη προσέγγιση. Η συντριπτική πλειοψηφία ανθρώπων με χρόνιο πόνο κάνει συστηματική χρήση αναλγητικών (Haetzman M. et al, 2003). Είναι επομένως σημαντική η διερεύνηση της φαρμακευτικής αντιμετώπισης του πόνου. Η επιλογή ενός αναλγητικού παράγοντα με τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για ηλικιωμένους είναι πολύπλοκο ζήτημα.

Με αυτή την αφετηρία, η παρούσα μελέτη αναφέρεται αρχικά στον χρόνιο πόνο στους ηλικιωμένους παρουσιάζοντας διεξοδικά τα αίτια, την αξιολόγησή του και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του στην ηλικιακή αυτή ομάδα, ενώ στη συνέχεια λεπτομερής αναφορά γίνεται στα αναλγητικά φάρμακα, τη φαρμακοδυναμική τους, τη φαρμακοκινητική τους, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τη δοσολογία. Στηριζόμενοι στα αποτελέσματα της έρευνας που διεξήχθη, αλλά και σε δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας διερευνάται το ερώτημα αν είναι επαρκής η φαρμακευτική αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου σε ηλικιωμένους ασθενείς στην πρωτοβάθμια περίθαλψη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Ο ΧΡΟΝΙΟΣ ΠΟΝΟΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

1.1 Ο πόνος στους ηλικιωμένους

Ο πόνος στους ηλικιωμένους αποτελεί μια διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση για την επιστημονική κοινότητα. Πρόκειται για ένα πολύ συχνό πρόβλημα που συνεχώς διογκώνεται, αν λάβει κανείς υπόψη την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και τη συνεχή γήρανση του πληθυσμού παγκοσμίως. Όσο ο πληθυσμός άνω των 65 ετών θα αυξάνεται η εμφάνιση ασθενειών που συνδέονται με το χρόνιο πόνο θα γίνεται συχνότερη. Στην ηλικιακή αυτή ομάδα η οστεοαρθρίτιδα, τα προβλήματα στα οστά και στους συνδέσμους, ο καρκίνος και άλλες χρόνιες παθήσεις που οδηγούν στην εμφάνιση πόνου έχουν μεγάλο επιπολασμό (AGS, 2000). Άλλωστε ο επιπολασμός του χρόνιου πόνου αυξάνεται όσο αυξάνεται και η ηλικία (Crook J et al, 1984). Από 25% έως 50% κυμαίνεται, το ποσοστό των ηλικιωμένων που ζουν σε κοινότητα και παρουσιάζουν προβλήματα πόνου (Gloth F M, 2001), ενώ το ποσοστό αυξάνει γι' αυτούς που παραμένουν και δέχονται φροντίδα κατ' οίκον και φτάνει το 45% έως 80% (Ferrell B A et al, 1990).

Μια επιπλέον παράμετρος, που αξίζει να σημειωθεί είναι το γεγονός ότι η πλειοψηφία των ηλικιωμένων με σύνδρομο χρόνιου πόνου δεν παρακολουθείται από γεροντολόγους, αλλά κυρίως από οικογενειακούς γιατρούς, ογκολόγους και χειρουργούς, πράγμα που καθιστά δύσκολη την αντιμετώπισή του μιας και οι ηλικιωμένοι έχουν συχνά απρόβλεπτη εξέλιξη σε μια ασθένεια σε σχέση με τους νεότερους. Παρ' ότι ο χρόνιος πόνος περιπλέκει δραστηριότητες της καθημερινότητας και υποβαθμίζει την ποιότητα ζωής η αξιολόγηση και η αντιμετώπισή του παραμένει ανεπαρκής (Roy R, Thomas M, 1986). Σε μια μελέτη, το 66% ηλικιωμένων κατ' οίκον ασθενών έπασχε από σύνδρομο χρόνιου πόνου, αλλά

μόνο στο 34% των περιπτώσεων είχε αναγνωριστεί από τον θεράποντα ιατρό (Sengstaken E A, King S A, 1993).

1.2 Ορισμός και ταξινόμηση του χρόνιου πόνου.

Οι ηλικιωμένοι είναι εκτεθειμένοι τόσο στον οξύ όσο και στο χρόνια πόνο. Χρόνιος πόνος σύμφωνα με τον Bonica είναι ο πόνος που συνεχίζει να υφίσταται ένα μήνα μετά τη φυσιολογική πορεία μιας οξείας νόσου ή το αναμενόμενο διάστημα ανάρρωσης από ένα τραυματισμό ή που συνοδεύει χρόνιες παθολογικές καταστάσεις, στις οποίες ο πόνος αυτός είτε είναι συνεχής είτε εμφανίζεται κατά διαστήματα για μήνες ή ακόμη και για χρόνια. Ο χρόνιος πόνος, συχνά, ανακύπτει και εξελίσσεται απρόβλεπτα ενώ δεν έχει πάντα σαφή αιτιολογία. Σε αντίθεση με τον οξύ πόνο, δεν αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό και δε θεωρείται χρήσιμος.

Ο χρόνιος πόνος διακρίνεται κύρια στον αλγαισθητικό και στον νευροπαθητικό βάση της παθοφυσιολογίας του. Στην πρώτη περίπτωση μπορεί να είναι είτε σωματικός είτε σπλαχνικός και οφείλεται στη διέγερση των υποδοχέων του πόνου. Στη δεύτερη περίπτωση οφείλεται σε μια παθοφυσιολογική διαταραχή του περιφερικού ή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι συχνότερες αιτίες εμφάνισης νευροπαθητικού πόνου σε ηλικιωμένους είναι η μεθερπητική νευραλγία και η διαβητική νευροπάθεια. Όχι σπάνια, αυτοί οι δυο τύποι χρόνιου πόνου συνυπάρχουν.

1.3 Αξιολόγηση του χρόνιου πόνου στους ηλικιωμένους.

Η σωστή αξιολόγηση του πόνου στους ηλικιωμένους είναι μια απαιτητική διαδικασία. Δεδομένης της απουσίας βιολογικών δεικτών που αποδεικνύουν την ύπαρξη πόνου ή όχι και την έντασή του, το μόνο εργαλείο στα χέρια του θεραπευτή αποτελεί η μαρτυρία του ασθενούς. Για να επιτευχθεί η βέλτιστη προσέγγιση του

προβλήματος και η καλύτερη δυνατή ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπευτική αγωγή, τόσο η θεραπευτική ομάδα όσο και οι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τα εξής: Η εμφάνιση συνδρόμου χρόνιου πόνου είναι πολυδιάστατη και απαιτεί πολυδιάστατη προσέγγιση και θεραπεία. Επιπλέον ο χρόνιος πόνος αντιμετωπίζεται, συχνά αρκετά αποτελεσματικά, αλλά δύσκολα θεραπεύεται. Τέλος είναι συχνά πιθανό η λειτουργική ικανότητα ενός ηλικιωμένου να βελτιωθεί σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τη μείωση του πόνου (Debra K Weiner 2007).

Η αξιολόγηση του πόνου πρέπει να περιλαμβάνει πλήρες ιστορικό και φυσική εξέταση. Χαρακτηριστικά όπως το σημείο του πόνου και η διάρκειά του, ο χρόνος και οι συνθήκες κάτω από τις οποίες εμφανίζεται, η συχνότητα και η έντασή του πρέπει να περιγράφονται από τον ασθενή. Στις περιπτώσεις ασθενών με δυσκολίες στην επικοινωνία, οι πληροφορίες που δίνουν τα μέλη της οικογένειας ή οι άνθρωποι που τους φροντίζουν είναι εξαιρετικής σημασίας. Συχνά είναι χρήσιμο να προσεγγίζονται τα μέλη της οικογένειας και χωρίς την παρουσία του ασθενούς.

Η εκτίμηση του θεραπευτή ολοκληρώνεται με μια αξιολόγηση της ψυχολογικής κατάστασης του ασθενή, αφού η κατάθλιψη και το άγχος συνδέονται στενά με το σύνδρομο χρόνιου πόνου. Οι ιδιαίτερα αγχώδεις ασθενείς παραπονούνται συχνότερα για μεγαλύτερης έντασης πόνο, σε σχέση με τους λιγότερο αγχωμένους (Casten R J et al, 1995). Το ίδιο συμβαίνει και αναφορικά με τους ασθενείς που υποφέρουν από κατάθλιψη, αφού περιγράφουν τον πόνο τους ως πιο ισχυρό σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό (Casten R J et al, 1995).

1.4 Προβλήματα στην αξιολόγηση του πόνου.

Αρκετά εμπόδια υπάρχουν στη διαδικασία αξιολόγησης του πόνου σε ηλικιωμένους ασθενείς. Κατ' αρχήν, συχνά γίνεται υποτίμηση του πόνου, ενώ άλλοτε δεν αναφέρεται, αφού θεωρείται ως κάτι αναπόφευκτο σε προχωρημένη ηλικία. Επιπλέον υπάρχει ο φόβος των διαγνωστικών εξετάσεων και της επιπρόσθετης φαρμακευτικής αγωγής (AGS, 2002). Κάποιοι ασθενείς αποδέχονται τον πόνο τους ως τιμωρία για πράξεις του παρελθόντος (Ferrell B A et al, 1990). Τέλος, το

μεγαλύτερο πρόβλημα υφίσταται στις περιπτώσεις που η επικοινωνία με τον ασθενή είναι αδύνατη, οπότε και πάλι θα πρέπει να διερευνάται η ύπαρξη πόνου και να εστιάζεται η προσοχή του θεραπευτή σε αλλαγές στη συμπεριφορά και στη λειτουργικότητα.

Επιπρόσθετα, οι αλλαγές στην αντίληψη του πόνου στους ηλικιωμένους είναι άλλη μια παράμετρος που θα πρέπει να συνεκτιμάται. Παρόλο που δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να εξειδικεύουν τα αποτελέσματά τους στην τροποποίηση της αντίληψης του πόνου σε συνάρτηση με την ηλικία, έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη νευρολογικών αλλαγών, όπως η μείωση των υποδοχέων του πόνου στο δέρμα, η μειωμένη πυκνότητα τόσο εμύελων όσο και αμύελων νευρικών ινών και η απώλεια νευρώνων στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού. Κλινικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το κοιλιακό άλγος δε συνοδεύονται από τόσο ισχυρό πόνο στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς (GibsonSJ et al, 2001). Τα παραπάνω στοιχεία αποδεικνύουν ότι οι ηλικιωμένοι έχουν λιγότερο προβλέψιμη απόκριση σε μια συγκεκριμένη νόσο ή σε κάποιο τραυματισμό. Σε μια άλλη μελέτη όπου μετρήθηκε η αντίληψη του πόνου μετά από τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα, οι ηλικιωμένοι ανέφεραν λιγότερο πόνο σε σχέση με τους νεότερους (Li S F et al 2001).

Τα παραπάνω σε συνδυασμό με την πολυφαρμακία που παρατηρείται αρκετά συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς καθιστούν την αξιολόγηση του πόνου περίπλοκη. Πολλοί ηλικιωμένοι λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας, γεγονός που τους θέτει σε κίνδυνο για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Συχνά συγχέουν τις δόσεις και τα φάρμακα. Τα παραπάνω δεν αποτελούν αιτιολογικό παράγοντα για το χρόνιο πόνο, είναι σαφές όμως ότι όσο περισσότερα φάρμακα παίρνει ένας ασθενής, τόσο πιθανότερο είναι να μην εφαρμόζει επακριβώς τις οδηγίες συνταγογράφησης τους. Επομένως μια επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς που παρατηρείται σε μια επαναξιολόγηση του πόνου, οφείλεται συχνά στο γεγονός ότι ο ασθενής παραλείπει τις δόσεις του, από τη στιγμή που η παθοφυσιολογία της νόσου δεν έχει αλλάξει. Στην ίδια αιτία οφείλεται σε ορισμένες περιπτώσεις και η αποτυχία μια φαρμακευτικής αγωγής. Ένα πλήρες ιστορικό της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνει ο ασθενής είναι απαραίτητο για την αποτελεσματική προσέγγιση της νόσου του.

1.5 Εργαλεία αξιολόγησης του πόνου.

Η υποκειμενική φύση της εμπειρίας του πόνου καθιστά τη μέτρησή του ένα εξαιρετικά δύσκολο έργο. Αν και πολλοί ερευνητές ισχυρίζονται, ότι μόνο το άτομο, που υφίσταται την εμπειρία του πόνου, μπορεί να ορίσει με ακρίβεια την αίσθησή του, άλλοι εναντιώνονται σ' αυτό με το επιχείρημα ότι οι υποκειμενικές αναφορές δεν είναι ικανοποιητικές, επειδή δεν υπάρχει άμεσα η δυνατότητα επαλήθευσής τους. Η χρησιμοποίηση, λοιπόν, αξιόπιστων και έγκυρων εργαλείων για τη μέτρηση του πόνου αποτελεί μονόδρομο για την αποτελεσματική αντιμετώπισή του. Επιπρόσθετα με τα συνήθη εργαλεία διάγνωσης όπως το ιστορικό του ασθενή, η φυσική εξέταση και οι εργαστηριακές εξετάσεις, υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία οργάνων μέτρησης κλινικού πόνου είναι διαθέσιμα.

Στους ηλικιωμένους και ιδιαίτερα σε αυτούς που παρουσιάζουν προβλήματα επικοινωνίας πιο εύκολη στη χορήγηση είναι μια μονοδιάστατη κλίμακα, όπως η οπτική αναλογική κλίμακα (V.A.S). Πρόκειται για μια ευθεία γραμμή τα άκρα της οποίας αντιστοιχούν στο 0 και λεκτική αναφορά «καθόλου πόνος» και στο 10 και λεκτική αναφορά «πόνος τόσο ισχυρός όσο θα μπορούσε, ποτέ, να υπάρξει». (Huskisson E C, 1974). Οι ασθενείς δείχνουν το σημείο της γραμμής, το οποίο βρίσκεται κοντά στο βαθμό του πόνου που βιώνουν τη δεδομένη χρονική στιγμή. Ένα πιθανό πρόβλημα είναι ότι, μερικοί ασθενείς μπορεί να έχουν δυσκολία στην κατανόηση της κλίμακας και στην καταγραφή της έντασης του πόνου τους. Κλίμακες με εικόνες, όπως αυτές που έχουν αναπτυχθεί προκειμένου να χρησιμοποιηθούν στην αξιολόγηση του παιδιατρικού πόνου, αλλά και στους αλλοδαπούς ασθενείς που δεν γνωρίζουν τη γλώσσα είναι ιδιαίτερα χρήσιμες, όπως και αυτές που έχουν σχεδιαστεί για ασθενείς με προβλήματα όρασης (Sengstaken et al, 1993). Οι τελευταίες αφορούν κλίμακες από το 0-10 με περιγραφικές λέξεις κάτω από τη γραμμή, επιπλέον των λέξεων στα άκρα. Για παράδειγμα ένταση πόνου 1-3 ορίζεται ως ελεγχόμενη, 4-7 ορίζεται ως μερικώς ελεγχόμενη και 8-10 ανεξέλεγκτη.

Τέλος, το ερωτηματολόγιο πόνου Mc11 M (MPQ), χρησιμοποιείται ευρέως. Εκτός από τις βασικές πληροφορίες των ασθενών, έχει 4 επιπλέον μέρη. Αυτά τα μέρη προσδιορίζουν τη θέση του πόνου του ατόμου, αξιολογούν το πως ο πόνος μεταβάλλεται σε συνάρτηση με το χρόνο και υπολογίζουν την ένταση, χρησιμοποιώντας μια κλίμακα από το 1 έως το 5 και τις περιγραφικές λέξεις «Ηπιος»,

«Ανησυχητικός», «Ενοχλητικός», «Φρικτός», «Βασανιστικός». Η κλίμακα αυτή δεν περιέχει το σημείο 0, δηλαδή καθόλου πόνος

Το ερωτηματολόγιο SF – MPQ περιλαμβάνει μια οπτική αναλογική κλίμακα αξιολόγησης της έντασης του πόνου και η χρησιμότητά του έχει αποδειχθεί στους ηλικιωμένους ασθενείς (Helme R D et al, 1989).

Η τεκμηριωμένη εκτίμηση του πόνου είναι ένα σημαντικό βήμα προς τον επιτυχή και αποτελεσματικό έλεγχο του. Στην παρούσα μελέτη η αξιολόγηση του πόνου έγινε με τη χρήση της οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

2.1 Εισαγωγή

Αν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων στους ηλικιωμένους είναι συχνότερες και αποτελούν σημαντικό κίνδυνο για την κατάσταση της υγείας τους, η φαρμακευτική αγωγή αποτελεί το πρώτο και σημαντικότερο βήμα στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου. Συγκρινόμενοι με νεότερους ασθενείς, οι ηλικιωμένοι έχουν αξιοσημείωτες φαρμακοκινητικές διαφορές που οδηγούν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, του φαρμάκου στο πλάσμα. Η τοξικότητα, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων και οι παρενέργειες είναι πιθανότερο να εμφανιστούν.

Επιπλέον τα αποτελέσματα από τη χορήγηση ενός φαρμάκου μπορεί να είναι διαφορετικά για τους ηλικιωμένους ακόμη κι αν η συγκέντρωση στο πλάσμα τους κυμαίνεται στα ίδια επίπεδα με αυτά των νεότερων ασθενών (Portenoy R K, Farkash A, 1998). Οι συνδεόμενες με την ηλικία αλλαγές τόσο στη φαρμακοκινητική όσο και στη φαρμακοδυναμική επιβάλλουν την έναρξη της αγωγής με χαμηλές δόσεις και σταδιακή τιτλοποίησή της, καθώς και δοκιμή διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων που θα οδηγήσουν σε μια αποτελεσματικότερη διαχείριση του πόνου (Cavalieri T A, 2002).

Φάρμακα με χαμηλό χρόνο ημίσειας ζωής μειώνουν τον κίνδυνο της υπερσυσσώρευσης τους και προτιμώνται έναντι των υπολοίπων. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία στα αναλγητικά σε σχέση με τους νεότερους, επομένως μικρότερες δόσεις μπορεί να είναι αποτελεσματικές (Bellville et al, 1971). Αυτή η διαφορά επιβεβαιώνεται ιδιαίτερα κατά τη χορήγηση οπιοειδών (Bradley J D et al, 191).

Σε γενικές γραμμές, η φαρμακευτική αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου στους ηλικιωμένους πρέπει να ξεκινά με χορήγηση μη οπιοειδών, όταν πρόκειται για ήπιο πόνο και να συνεχίζεται με χορήγηση οπιοειδών όσο αυξάνεται η ένταση του πόνου. Η επιλογή των φαρμάκων πρέπει να καθορίζεται με βάση την παθοφυσιολογία της

νόσου. Για παράδειγμα αν ο πόνος οφείλεται στην ύπαρξη φλεγμονής, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αποτελούν επιβεβλημένη λύση.

Αντιθέτως, αν ο πόνος είναι κατά βάση νευροπαθητικός, είναι απαραίτητη η χορήγηση ενός αντιεπιληπτικού παράγοντα. Σε αρκετές περιπτώσεις, βέβαια, ένας συνδυασμός αναλγητικών αντιμετωπίζει αποτελεσματικότερα το πρόβλημα. Πιο συγκεκριμένα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας η φαρμακευτική αντιμετώπιση τόσο του οξέος όσο και του χρόνιου πόνου πρέπει να γίνεται σε πρώτο επίπεδο με χορήγηση μη οπιοειδών, δηλαδή παρακεταμόλης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και βοηθητικών φαρμάκων για διαχείριση ήπιου πόνου. Σε μέτριο πόνο συνιστάται η χορήγηση ήπιων οπιοειδών όπως κωδεϊνούχα ή / και μη οπιοειδών και βοηθητικών φαρμάκων. Σε δυνατό πόνο συνιστάται η χορήγηση οπιοειδών αναλγητικών ή / και μη οπιοειδών, καθώς και βοηθητικών φαρμάκων. Η αγωγή θα πρέπει να ξεκινά από το χαμηλότερο επίπεδο και να κλιμακώνεται σταδιακά όσο δεν επιτυγχάνεται επαρκής έλεγχος του πόνου. Επιπλέον προτείνεται η χορήγηση των αναλγητικών να γίνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα και όχι κατ' επήκληση του ασθενούς έτσι ώστε να επιτυγχάνεται ένα ικανοποιητικό, συνεχές επίπεδο αναλγησίας και όχι διαστήματα αναλγησίας στα οποία παρεμβάλλονται διαστήματα πόνου.

Στη συνέχεια θα περιγραφούν διεξοδικά οι φαρμακευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την επίτευξη αναλγησίας σε ηλικιωμένους ασθενείς: 1). Μη οπιοειδή αναλγητικά (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και παρακεταμόλη). 2). Οπιοειδή αναλγητικά. 3). Βοηθητικά φάρμακα (αντιεπιληπτικά, αντικαταθλιπτικά, κορτικοστεροειδή) (American Geriatric Society 2002).

2.2 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.

2.2.1 Εισαγωγή

Πρόκειται για μια ομάδα φαρμάκων με διαφορετική χημική δομή και φυσικοχημική συμπεριφορά, αλλά το ίδιο φαρμακοδυναμικό προφίλ και τις ίδιες παρενέργειες. Η δράση τους συνίσταται σε τρεις άξονες την αντιφλεγμονώδη, την αναλγητική και την αντιπυρετική. Χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του ήπιου έως μέτριου πόνου και πολύ συχνά σε συνδυασμό με ισχυρότερα αναλγητικά για πιο αποτελεσματική αντιμετώπισή του. Τελευταία έγιναν εντατικές προσπάθειες για να αναπτυχθούν νεότερα αντιφλεγμονώδη φάρμακα που να υπερέχουν ως προς τις ανεπιθύμητες δράσεις. Αξιοσημείωτο είναι πάντως το γεγονός ότι η αύξηση της δοσολογίας πάνω από ένα ορισμένο σημείο δεν προκαλεί περαιτέρω αναλγησία (δράση οροφής). Αντιθέτως στην περίπτωση αυτή αυξάνονται σημαντικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

2.2.2 Παθοφυσιολογία φλεγμονής

Οι βιοχημικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα μετά την έκθεση του οργανισμού σε ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις, σε αλλεργιογόνα ή μετά από τραυματισμό των ιστών και άλλους παράγοντες έχουν ως συνέπεια την εμφάνιση της φλεγμονής. Οι φάσεις της φλεγμονής ανάλογα με την έκταση και τη διάρκειά της είναι: α) η οξεία, β) η ανοσοαντίδραση και γ) η χρόνια φάση.

Στην πρώτη φάση η αύξηση της έκκρισης ισταμίνης, βραδυκινίνης, σεροτονίνης, προσταγλανδινών και λευκοτριενίων έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αγγειοδιαστολής, αύξηση διαπερατότητας των αγγείων, συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων λόγω χημειοτακτισμού, οίδημα και πόνο. Ταυτόχρονα ενεργοποιούνται τα λεμφοκύτταρα. Η καταστροφή των λευκών αιμοσφαιρίων οδηγεί σε έκκριση λυσοσωματικών υδρολυτικών ενζύμων και αραχιδονικού οξέος.

Σε δεύτερη φάση το αραχιδονικό οξύ μετατρέπεται κατά ένα μέρος σε ενδοπεροξειδία που είναι ασταθή, αλλά πολύ ενεργά μόρια. Οι προσταγλανδίνες (PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGD_2), η θρομβοξάνη A_2 (TXA_2) και η προστακυκλίνη (PGI_2) είναι τα τελικά προϊόντα της παραπάνω αλληλουχίας βιοχημικών αντιδράσεων.

Ένα άλλο μέρος του αραχιδονικού οξέος μετατρέπεται σε λευκοτριένια με τη μεσολάβηση κάποιων άλλων ενζύμων των λιποοξυγενεσών. Η παρουσία των παραγώγων αυτών, λόγω του ισχυρού χημειοτακτικού χαρακτήρα τους, δρα καταλυτικά στη συσσώρευση ηωσινόφιλων, ουδετερόφιλων και μακροφάγων στο σημείο της φλεγμονής, ενώ αυξάνουν περαιτέρω τη διαπερατότητα των αγγείων. Τελικά εμφανίζεται οίδημα, ερύθημα και άλγος λόγω διεγέρσεων των τελικών απολήξεων των αισθητικών νεύρων που έχουν υποδοχείς του πόνου στην περιφέρεια.

2.2.3 Φαρμακοδυναμική

Κύρια δράση της φαρμακολογικής αυτής ομάδας είναι η αντιστρεπτή αναστολή της κυκλοοξυγενάσης και λιποοξυγενάσης, εμποδίζοντας έτσι τη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών και λευκοτριενίων, που ενέχονται στην παθοφυσιολογία της φλεγμονής (Vane 1971). Σήμερα γνωρίζουμε την ύπαρξη δυο ισοενζύμων COX-1 και COX-2 (Masferrer et al 1990). Η COX-1 εμπλέκεται στη γαστροπροστασία, την ενδονεφρική ρύθμιση της αιματικής ροής, τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και την ομοιοστάση των αγγείων

Η COX-2 εκφράζεται κάτω από ορισμένες συνθήκες και σε όργανα και ιστούς όπως οι ωοθήκες, η μήτρα, ο εγκέφαλος, ο νωτιαίος μυελός, οι νεφροί, ο αρθρικός χόνδρος, ακόμη και ενδοκοιλιακά αποδεικνύοντας ότι έχει ένα σύνθετο και πολυδιάστατο ρόλο. Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερα στοιχεία έχουμε για την εμπλοκή της COX-2 στην καρδιαγγειακή και στη νεφρική λειτουργία. Η COX-2 εκκρίνεται από κύτταρα που ενέχονται στη φλεγμονή (π.χ. μακροφάγα, μονοκύτταρα κ.τ.λ.) και είναι κυρίως υπεύθυνη για τη σύνθεση των παραγόντων φλεγμονής. Συνεπώς γλυκοκορτικοειδή και κυτοκίνες (ιντερλευκίνη -4, -10, -13) θεωρούνται αναστολείς της COX-2 (Masferrer et al 1990, Onoe et al 1996, Niino et al 1997). Από

την άλλη πλευρά προϊόντα όπως οι προσταγλανδίνες ανατροφοδοτούν την παραγωγή της COX-2 στους ιστούς που φλεγμαίνουν (Nantel et al 1999).

2.2.4 Φαρμακοκινητική

Σε γενικές γραμμές, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη απορροφώνται καλά μετά από χορήγηση p. os και δεν παρουσιάζουν σχεδόν καθόλου το φαινόμενο της πρώτης διόδου. Έχουν μικρό όγκο κατανομής και συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Την τελευταία παράμετρο επηρεάζουν σημαντικά παράγοντες, όπως το φύλο και η ηλικία. Για παράδειγμα, οι γυναίκες επιδεικνύουν μειωμένη σύνδεση της ναπροξένης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως και οι ηλικιωμένοι που παρουσιάζουν αρκετές διαφορές στη σύνδεση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η χορήγηση κάποιων από αυτά στους ηλικιωμένους δεν συνιστάται, ενώ γενικότερα προτιμώνται όσα έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής ($t_{1/2} < 5h$), εξαιτίας της χαμηλής νεφρικής τοξικότητας που εμφανίζουν (Gloth 2001).

2.2.5 Παράγωγα του οξικού οξέος.

Στην υποομάδα αυτή ανήκουν η δικλοφαινάκη, η ινδομεθακίνη και άλλα ισχυρά αντιφλεγμονώδη με σχετικά ανεκτές παρενέργειες στις συνήθεις θεραπευτικές δόσεις. Χορηγούνται κυρίως στη θεραπεία ρευματικών παθήσεων και την οξεία ουρική αρθρίτιδα. Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο αυτής της ομάδας, είναι η δικλοφαινάκη, που εμφανίζει μικρότερη αναστολή της COX-1 σε σχέση με την COX-2 (Patrignani et al 1997, Hinz et al 2003). Αυτό εξηγεί τη σχετικά χαμηλή εμφάνιση παρενεργειών από το ΓΕΣ μετά από χρήση δικλοφαινάκης. (Henry et al 1996). Οι περιορισμοί στη χρήση της οφείλονται αφενός στο ότι η χορήγησή της per. os σε μορφή δισκίων βραδείας αποδέσμευσης παρατείνει την παραμονή τους στο

στομάχι (Brune and Lanz 1985). Αφετέρου η δικλοφαινάκη υφίσταται το φαινόμενο πρώτης διόδου γι' αυτό και όταν χορηγείται per os εμφανίζει 50% βιοδιαθεσιμότητα.

2.2.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες / Αλληλεπιδράσεις.

Η επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, τα περιφερικά οιδήματα, η υπερκαλιαμία, οι γαστρεντερικές διαταραχές, οι καρδιαγγειακές διαταραχές, τα εγκεφαλικά επεισόδια και οι διαταραχές που προέρχονται από το ΚΝΣ είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση σαλικυλικών και άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (Griffin et al 2000).

Ο κίνδυνος της αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα είναι περίπου 1% στο γενικό πληθυσμό και 3-4% σε άτομα πάνω από 60 (εξήντα) ετών, ενώ αγγίζει το 10% σε άτομα άνω των 60 ετών με προηγούμενο ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αυτός μπορεί να μειωθεί με συγχορήγηση είτε μισοπροστόλης είτε ενός αναστολέα αντλίας H⁺, όπως η ομεπραζόλη.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη μπορεί να μειώσουν τη δράση των αντυπερτασικών και των διουρητικών, κάτι που εμφανίζεται πολύ συχνά στους ηλικιωμένους, στους οποίους η χορήγηση πρέπει να γίνεται με προσοχή. Τέλος η λήψη τους μαζί με κορτικοστεροειδή αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης πεπτικού έλκους.

2.2.7 Παράγωγα του προπιονικού οξέος.

Κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής είναι η ιβουπροφαίνη, που χορηγείται σε ήπιο φλεγμονώδη πόνο. Διατίθεται σε φαρμακομορφές βραδείας ή ταχείας απορρόφησης. Η βιοδιαθεσιμότητα της ιβουπροφαίνης πλησιάζει το 100% και η αποβολή της είναι γρήγορη ακόμη και σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (Brune and Lanz 1985). Χορήγηση της ιβουπροφαίνης αντενδείκνυται

σε άτομα που πάσχουν από αγγειοοίδημα και βρογχόσπασμο λόγω υπερευαισθησίας στην ασπιρίνη. Σε χαμηλές δόσεις είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση οξέος φλεγμονώδους πόνου. Αντιθέτως ακόμη και σε υψηλές δόσεις δεν προσφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα στην ανακούφιση του χρόνιου ρευματικού πόνου. Δυστυχώς, η χρόνια χρήση της ιβουπροφαίνης οδηγεί σε νεφροτοξικότητα και γαστρεντερικές διαταραχές. Άλλα φάρμακα της υποομάδας αυτής είναι η κετοπροφαίνη και η ναπροξένη, που έχει μέτρια ισχύ και μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής ($t_{1/2}=13\text{hr}$).

2.2.8 Παράγωγα του ανθρανυλικού οξέος.

Τα φάρμακα αυτής της ομάδας ονομάζονται και φαιναμάτες. Πρόκειται για το μεφαιναμικό και τολφαιναμικό οξύ, που έχουν ισχυρή αναλγητική, αντιπυρετική και ήπια αντιφλεγμονώδη δράση. Χορηγούνται σε δόσεις 500mg και 300mg αντίστοιχα per os τρεις φορές ημερησίως για τη θεραπεία αρθροπαθειών και πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας. Σε υπερδοσολογία είναι αρκετά τοξικά με συμπτώματα από το ΚΝΣ, ενώ πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία.

2.2.9 Οξικάμες.

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η μελοξικάμη, η προξικάμη και η τενοξικάμη. Εμφανίζουν υψηλό βαθμό εντεροηπατικής κυκλοφορίας, μεταβολισμό και απέκκριση. (Brune and Lanz 1985). Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου ημιζωής που έχουν, παρουσιάζουν πλήθος από ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεφρούς και το ΓΕΣ (Henry et al, 1996) και δεν αποτελούν φάρμακα πρώτης εκλογής για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου μικρής διάρκειας. Η κύρια ένδειξή τους είναι ο φλεγμονώδης πόνος που επιμένει για ημέρες, όπως ο καρκινικός (οστικές μεταστάσεις), ή επώδυνα μυοσκελετικά σύνδρομα, κρίση οξείας ουρικής αρθρίτιδας και πρωτοπαθής δυσμηνόρροια.

2.3 Εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2

Η συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων αναπτύχθηκε, προκειμένου να έχουμε ενώσεις με δράση αντίστοιχη των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων χωρίς, όμως, τις παρενέργειες από το ΓΕΣ. Στην ομάδα αυτή ανήκουν ενώσεις που δεν αναστέλλουν την COX-1 όταν χορηγούνται στην μέγιστη θεραπευτική τους δόση.

2.3.1 Φαρμακοκινητική

Πρόκειται για λιπόφιλες ενώσεις. Οι φυσικοχημικές τους διαφορές αντανακλούν και στην διαφορετική φαρμακοκινητική τους. Κατανέμονται ισομερώς σε όλους τους ιστούς, με την εξαίρεση της σελεκοξίμπης που συγκεντρώνεται στο λιπώδη ιστό λόγω της μεγάλης λιποφιλικότητάς της. Γι' αυτό άλλωστε η απορρόφησή της είναι βραδεία και ατελής. Εμφανίζει 20% - 60% βιοδιαθεσιμότητα μετά από χορήγηση per os, επειδή μεταβολίζεται στην πρώτη δίοδο από το ήπαρ, ενώ ο χρόνος ημιζωής ποικίλει ($t_{1/2} \sim 6-12h$) (Werner et al 2002, 2003). Η ετορικοξίμπη έχει χρόνο ημιζωής 20-26h. Όλες οι ενώσεις της ομάδας αυτής επιτυγχάνουν υψηλές συγκεντρώσεις στο ΚΝΣ και αναστέλλουν την COX-2 σε περίπου μια ώρα. Η γρήγορη απορρόφηση της ετορικοξίμπης εξηγεί και την ταχεία δράση της. Υφίστανται μεταβολισμό στο ήπαρ μέσω του κυτοχρώματος P450. Πρόσφατα, βρέθηκε ότι η σελεκοξίμπη αναστέλλει το μεταβολισμό της μετοπρολόλης, του πιο ευρέως χρησιμοποιούμενου β-αναστολέα, μέσω του κυτοχρώματος 2D6 (Werner et al 2003). Συμπερασματικά, η χρήση της σελεκοξίμπης πρέπει να αποφεύγεται στην αντιμετώπιση οξέος πόνου, λόγω της αργής απορρόφησής της και του μεταβολισμού της στην πρώτη δίοδο από το ήπαρ. Αντιθέτως η ετορικοξίμπη είναι καταλληλότερη γι' αυτή την ένδειξη.

2.3.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό.

Οι κοζίμπες έχουν συνδεθεί με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών από το καρδιαγγειακό σύστημα. Σύμφωνα με τη μελέτη VICOR, ασθενείς που λάμβαναν ροφεκοζίμπη είχαν τετραπλάσια πιθανότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν ναπροξένη (Bombardier et al 2000). Παρ' όλα αυτά η μελέτη αυτή περιλάμβανε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, μια κατάσταση που συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών διαταραχών. Αντιθέτως, στη μελέτη CLASS δεν εντοπίστηκε καμία στατιστική διαφορά στην εμφάνιση Α.Ε.Ε, εμφράγματος ή στηθάγχης μεταξύ ασθενών που λάμβαναν σελεκοζίμπη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (Silverstein et al 2000). Στην παραπάνω μελέτη συμπεριλήφθησαν ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα που λάμβαναν ασπιρίνη σε χαμηλή δόση σαν καρδιοπροστατευτικό παράγοντα, ενώ στη μελέτη VICOR αυτή η κατηγορία είχε αποκλειστεί. Επιπλέον, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου βραχύχρονη θεραπεία με βαλτεκοζίμπη και παρεκοζίμπη συνδέθηκε με αυξημένη εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων (Ott et al 2003, Nussmeier et al 2005). Τα παραπάνω συμπεράσματα οδήγησαν τελικά στην απόσυρση της ροφεκοζίμπης και της βαλντεκοζίμπης από την αγορά. Μέχρι να αποδειχτεί το αντίθετο οι κοζίμπες θεωρούνται ότι σε μακροχρόνια χορήγηση προκαλούν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Για να ελαχιστοποιηθούν τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να χορηγούνται στη μικρότερη θεραπευτική δόση για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα

2.4 Ασπιρίνη

Οι φαρμακολογικές ενέργειες της ασπιρίνης είναι αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές, αντιπυρετικές και αντιθρομβωτικές. Η αντιφλεγμονώδη δράση της αποδίδεται στην ικανότητά της να αναστέλλει τα ένζυμα COX-1 και COX-2 που καταλύουν τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε ενδοπεροξειδία και σχηματίζουν προσταγλανδίνες, προστακυκλίνη και θρομβοξάνη. Τα περισσότερα κύτταρα

αναπληρώνουν την απώλεια του ενζύμου με εκ νέου σύνθεση. Δε συμβαίνει το ίδιο, όμως, και στα αιμοπετάλια, όπου η ασπιρίνη αυξάνει το χρόνο προθρομβίνης αναστέλλοντας την παραγωγή θρομβοξάνης.

Η ασπιρίνη είναι ασθενές οργανικό οξύ. Η βιοδιαθεσιμότητά της μετά από χορήγηση per os είναι μικρή και ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι περίπου 15 λεπτά. Μπορεί όμως να χορηγηθεί και σε αναβράζον δισκίο ή ως άλας λυσίνης με ταχύτερη απορρόφηση, κατανομή και γρήγορη ανακούφιση του πόνου. Μετά την απορρόφησή της, η ασπιρίνη υδρολύεται από εστεράσες στο αίμα και στους ιστούς. Τα σαλικυλικά συνδέονται με την αλβουμίνη σε μικρές συγκεντρώσεις. Απεκκρίνονται είτε αναλλοίωτα είτε ως γλυκουρονικά άλατα.

Τα σαλικυλικά προκαλούν ερεθισμό του γαστρικού επιθηλίου και έχουν αντιαιμοπεταλιακή δράση μακράς διάρκειας, γεγονός που επιφέρει συχνά αιμορραγίες σε ήδη υπάρχουσες πληγές και έλκη. (Kimmey 2004). Γι' αυτό δεν πρέπει να χορηγείται σε άτομα που πάσχουν από αιμορροφιλία και πεπτικό έλκος. Επιπλέον, αντενδείκνυται στις εγκύους και στα παιδιά, λόγω εμφάνιση συνδρόμου Reye.

Όταν χορηγούνται μικρές δόσεις ασπιρίνης ($\leq 100\text{mg}$), το ένζυμο COX-1 των αιμοπεταλίων ακετυλιώνεται στην πυλαία κυκλοφορία πριν μετατραπεί η ασπιρίνη σε σαλικυλικό οξύ στο ήπαρ. Αντιθέτως, η σύνθεση της αγγειοδιασταλτικής και αντιθρομβωτικής προστακυκλίνης από το αγγειακό ενδοθήλιο, που εξαρτάται από το ισονένζυμο COX-2 δε μεταβάλλεται από χορήγηση χαμηλών δόσεων ασπιρίνης. Επομένως χαμηλές δόσεις ασπιρίνης χορηγούνται για την πρόληψη θρομβώσεων.

2.5 Παρακεταμόλη

Παρουσιάζει ασθενή αντιφλεγμονώδη δράση, αλλά ισχυρή αντιπυρετική. Γενικά, είναι καλά ανεκτό φάρμακο, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Χρησιμοποιείται σε επώδυνες καταστάσεις μέτριας έντασης, σε κεφαλαλγίες, αρθραλγίες, μυαλγίες, δυσμηνόρροια, πυρετό. Προτιμάται η χορήγησή της στα παιδιά και σε άτομα ευαίσθητα στη γαστρεντερική δράση των σαλικυλικών. Σύμφωνα με το Αμερικανικό κολέγιο ρευματολογίας, η παρακεταμόλη παραμένει φάρμακο εκλογής

για την αντιμετώπιση οστεοαρθρίτιδας εξαιτίας του χαμηλού κόστους, της αποτελεσματικότητάς της και της απουσίας σοβαρών παρενεργειών της (Schnitzer 2002). Η παρακεταμόλη προσφέρει ικανοποιητική ανακούφιση του πόνου σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα και έχει αποδειχθεί η ασφαλής χρήση της στο μεγαλύτερο τμήμα του πληθυσμού, με λιγότερο σοβαρές και καθόλου παρενέργειες από το ΓΕΣ, σε σύγκριση με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (Brandt 2003). Από την άλλη πλευρά, τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και οι εκλεκτικοί αναστολείς COX-2 έχουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με την παρακεταμόλη σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (Geba et al 2002).

Η παρακεταμόλη απορροφάται από το στομάχι φθάνοντας στη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε 30-60 min. Ο χρόνος ημιζωής της μπορεί να παραταθεί στους ηλικιωμένους, αλλά όχι αρκετά ώστε να δικαιολογήσει τροποποίηση της συνηθισμένης δοσολογίας (Triggs et al 1975, Divoll et al 1982). Σε μικρό ποσοστό η παρακεταμόλη μεταβολίζεται προς τον τοξικό μεταβολίτη N-ακετυλο-h-βενζοκικόνη, που ενώνεται με τη γλουταθειόνη και απεκκρίνεται. Σε περιπτώσεις, όμως, λήψης υψηλών δόσεων παρακεταμόλης η γλουταθειόνη εξαντλείται και ο τοξικός μεταβολίτης συσσωρεύεται στο ήπαρ, γεγονός που οδηγεί σε ηπατική νέκρωση. Αντίδοτο της παρακεταμόλης είναι η N-ακετυλοκυστεΐνη, που πρέπει να χορηγηθεί εντός 12 ωρών από τη δηλητηρίαση.

Ο μηχανισμός δράσης της παρακεταμόλης αποτελεί αντικείμενο συζητήσεων. Υποστηρίζεται ότι έχει δράση στο Κ.Ν.Σ αφού αναστέλλει τη σύνθεση προσταγλανδινών σε νωτιαίο επίπεδο (Muth – Selbach et al 1999). Έχει προταθεί, επίσης, ότι η παρακεταμόλη αναστέλλει ένα ισομερές της COX-1 που αναφέρεται ως COX-3 (Chandrasekharan et al 2002), χωρίς το παραπάνω να έχει τεκμηριωθεί πλήρως. Επιπλέον, η παρακεταμόλη δεν επιτρέπει την περαιτέρω οξείδωση της κυκλοοξυγενάσης (Boutaud et al 2002). Αυτό είναι σημαντικό γιατί έχει βρεθεί ότι υψηλά επίπεδα υπεροξειδίων αναστέλλουν τη δράση της παρακεταμόλης επί της κυκλοοξυγενάσης των αιμοπεταλίων και των ανοσοκυττάρων. Η παρακεταμόλη θεωρείται φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση του ήπιου έως μέτριου πόνου σε ηλικιωμένους και ειδικότερα σε αυτούς με μυοσκελετικά προβλήματα. Σε δόσεις 500mg - 1000mg τέσσερις φορές την ημέρα p. os είναι ασφαλέστερη στους περισσότερους ασθενείς σε σχέση με τα NSAIDS.

2.6 Οπιοειδή

2.6.1 Ιστορική αναδρομή

Τα οπιοειδή κατέχουν πολύ σημαντική θέση στην αντιμετώπιση του ισχυρού πόνου και ιδιαίτερα του καρκινικού. Παρ' ότι χρησιμοποιούνται για περισσότερο από δυο χιλιετίες παραμένουν τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα στην ανακούφιση του χρόνιου και οξέος πόνου. Με τον όρο οπιοειδή περιγράφουμε τις φυσικής και συνθετικής προέλευσης ουσίες που εκδηλώνουν τη δράση τους μέσω των αντίστοιχων υποδοχέων και έχουν ως κύριο ανταγωνιστή τη ναλοξόνη.

Τα οπιούχα αναλγητικά αποτελούν συστατικά του οπίου που παράγεται μετά από τομή (κάθετη ή οριζόντια), της κάψας του φυτού *Paraverum somniterum*, συλλογή και κατεργασία. Η καλλιέργεια του φυτού ήταν ευρέως διαδεδομένη, στους αρχαίους πολιτισμούς της Περσίας, της Αιγύπτου και της Μεσοποταμίας και χρησιμοποιούνταν για θεραπευτικούς σκοπούς είτε με τη μορφή δερματικών επιθεμάτων είτε μέσω εισπνοών. Μόλις στα μέσα του 18^{ου} αιώνα παρατηρήθηκε ότι το όπιο προκαλεί ψυχική και σωματική εξάρτηση. Το όπιο περιέχει περίπου 20 διαφορετικά αλκαλοειδή από τα οποία τα κυριότερα είναι η μορφίνη (10-15%), η κωδεΐνη (1-3%), η θηβαΐνη (1-2%) και η παπαβερίνη (1-3%). Το 1803 ο Γερμανός φαρμακοποιός Serturner απομόνωσε τη μορφίνη, το πρώτο καθαρό αλκαλοειδές του οπίου και μελέτησε τις δράσεις της. Το όνομα μορφίνη προέρχεται από το Θεό του ύπνου, το Μορφέα. Ακολούθησαν η απομόνωση της κωδεΐνης από τον Robiquet το 1832 και της παπαβερίνης από το Merck το 1848. Στα μέσα του 19^{ου} αιώνα η χρήση του οπίου αντικαταστάθηκε από τη χρήση καθαρών αλκαλοειδών.

Εξίσου γνωστή, παρ' όλα αυτά, υπήρξε από την αρχαιότητα τόσο η τοξικότητα όσο και η εξαρτησιογόνος δράση τους, γεγονός που ώθησε τους επιστήμονες στην ανακάλυψη συνθετικών οπιοειδών όχι όμως απαλλαγμένων από τις παραπάνω ιδιότητες. Η έρευνα οδήγησε στην ανακάλυψη ανταγωνιστών οπιοειδών καθώς και ουσιών με ιδιότητες αγωνιστών – ανταγωνιστών γεγονός που διεύρυνε το θεραπευτικό φάσμα των οπιοειδών.

2.6.2 Ενδογενή οπιοειδή

Τα πρώτα ενδογενή οπιοειδή απομονώθηκαν από τον εγκέφαλο χοίρων και ήταν τα πενταπεπτίδια Λευκίνη – εγκεφαλίνη και Μεθειονίνη – εγκεφαλίνη (Hughes et al 1975). Αργότερα, απομονώθηκε η β-ενδορφίνη και η δυνορφίνη. Σήμερα, ταξινομούνται σε τρεις κύριες ομάδες τις δυνορφίνες, τις ενδορφίνες και τις εγκεφαλίνες. Καθένα από τα παραπάνω προκύπτει από ένα πρόδρομο μόριο την προδυνορφίνη (PDYN), την προοπιομελανοκορτίνη (POMC), την προεγκεφαλίνη (PENK) (Comb et al 1982, Kakidani et al 1982, Nakanishi et al 1979).

Από κάθε μόριο POMC παράγεται ένα μόριο β-ενδορφίνης, αλλά και η αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη ACTH, η α-MSH μελανοτρόπος ορμόνη που διεγείρει τα μελανοκύτταρα και η β-λιποτροπίνη (β-LPH). Η παραπάνω διαπίστωση οδήγησε στη διατύπωση της θεωρίας σύμφωνα με την οποία η αναλγησία συνδέεται με το stress (stress - induced analgesia) (Aktl et al 1986). Η μετάφραση του γονιδίου PENK οδηγεί σε μόρια μεθειονίνης – εγκεφαλίνης, ένα μόριο λευκίνης – εγκεφαλίνης και σε μια σειρά άλλων μορίων εγκεφαλίνης. Η προδυνορφίνη κωδικοποιεί τα πεπτίδια, δυνορφίνη A, δυνορφίνη B και νεοενδορφίνη (Hollt 1993).

Ένα νέο ενδογενές πεπτίδιο ανακαλύφθηκε το 1995. Το πεπτίδιο αυτό έχει σημαντική ομολογία με τη δυνορφίνη A και μια μικρή όμως διαφοροποίηση στο αμινοτελικό άκρο (Phe-Coly-Coly-Phe αντί για Tyr-Coly-Coly-Phe), γεγονός που εξηγεί γιατί δεν αλληλεπιδρά με τους τρεις κλασσικούς υποδοχείς οπιοειδών. Ονομάστηκε orphanin FQ (OFQ) από μια ομάδα επιστημόνων και nociceptin (N) από άλλη, εξαιτίας της ιδιότητάς του να μειώνει το κατώφλι του πόνου υπό συγκεκριμένες συνθήκες. Έχει σημαντική ομοιότητα στην αλληλουχία με τα άλλα ενδογενή οπιοειδή και συγκεκριμένα φαίνεται να προκύπτει από ένα κοινό πρόδρομο μόριο που περιέχει μόρια OFQ και μόρια εγκεφαλίνης. Γεγονός είναι ότι περαιτέρω μελέτες πρέπει να διεξαχθούν προκειμένου να διευκρινιστεί ο ρόλος του N/OFQ και των παραγώγων του, αφού τα δεδομένα που υπάρχουν ως σήμερα αναφέρουν άλλοτε συνεργιστική δράση με τα κλασσικά ενδογενή οπιοειδή και άλλοτε ανταγωνιστική. Τα παραπάνω σε συνδυασμό με την εκτεταμένη τοπογραφία του καταδεικνύουν τον πολύπλοκο ρόλο του. Παρόλο που η δράση του συστήματος ενδογενών οπιοειδών είναι

πολυεπίπεδη και δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, φαίνεται ότι λειτουργεί σαν ένα σύστημα νευροδιαβιβαστών, τροποποιητών της συναπτικής μετάδοσης των ερεθισμάτων ή νευροορμονών (Akil et al 1988). Επιπλέον τα ενδογενή πεπτίδια παράγονται και σε μη νευρικούς ιστούς, στα λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και κοκκιοκύτταρα της φλεγμονής (Rittner et al 2001). Σε φλεγμονώδη πόνο ανοσοκύτταρα που περιέχουν ενδογενή πεπτίδια μεταναστεύουν στο σημείο της φλεγμονής. Μετά από εξωγενή στρεσογόνα ερεθίσματα, όπως μετεγχειρητικός πόνος ή απελευθέρωση κατεχολαμινών, εκκρίνονται ενδογενή οπιοειδή, τα οποία συνδέονται με τους αντίστοιχους υποδοχείς στους αισθητικούς νευρώνες. Έχουν γίνει μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν αναστολείς πρωτεάσεων (εγκεφαλινάσων) προκειμένου να αυξηθεί η συγκέντρωση ενδογενών οπιοειδών σε κεντρικό και περιφερικό επίπεδο, χωρίς να έχουν αποδώσει ευρήματα που μπορούν να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη (Roques 2000).

2.6.3 Οπιοειδείς υποδοχείς

Τόσο τα ενδογενή οπιοειδή όσο και τα φυσικής προέλευσης και τα συνθετικά οπιούχα ασκούν τη δράση τους συνδεόμενα με ειδικούς υποδοχείς στο νευρικό σύστημα. Οι τρεις κλασσικοί τύποι υποδοχέων που έχουν απομονωθεί ως σήμερα είναι οι μ , δ και κ . Και οι τρεις έχουν πάρει την ονομασία τους από τις αντίστοιχες ουσίες με τις οποίες εμφανίζουν τη μέγιστη συνάφεια όπως η μορφίνη, η λευκίνη και η μεθειονίνη – εγκεφαλίνη και η κετοκυκλοξοσίνη. Μια σειρά από άλλους τύπους υποδοχέων έχουν ανακαλυφθεί όπως ο υποδοχέας του μορίου N/OFQ, ο ORLI, οι οποίοι δεν θεωρούνται κλασσικοί υποδοχείς οπιοειδών (Kieffer and Caveriaux – Ruff 2002). Η μελέτη της βιολογικής δράσης των οπιοειδών υποδοχέων *in vivo* έγινε εφικτή λόγω της σύνθεσης εκλεκτικών αγωνιστών και ανταγωνιστών τους. Οι οπιοειδείς υποδοχείς εντοπίζονται στον εγκέφαλο, στο νωτιαίο μυελό και στους περιφερικούς νευρώνες τόσο του κεντρικού όσο και του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η μεθειονίνη – εγκεφαλίνη και η λευκίνη – εγκεφαλίνη έχουν μεγαλύτερη συγγένεια με τους δ υποδοχείς, μικρότερη με τους μ και ακόμη μικρότερη με τους κ υποδοχείς. Η δυνορφίνη έχει σημαντικά μεγαλύτερη συγγένεια

με τους κ υποδοχείς, συνδέεται ωστόσο και με τους μ, δ. Τέλος η β-ενδορφίνη εμφανίζει μεγάλη συγγένεια με τους μ, δ υποδοχείς και μικρή με τους κ.

Οι τρεις τύποι υποδοχέων, είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες συζευγμένες με G πρωτεΐνες. Στοιχεία για την ύπαρξη υποτύπων υποδοχέων μ, δ, κ υπάρχουν αλλά είναι ακόμη ασαφή. Με χρησιμοποίηση ραδιοεπισημασμένων αγωνιστών και ανταγωνιστών εντοπίστηκαν διαφορετικής συγγένειας θέσεις σύνδεσης που ορίστηκαν ως μ1 και μ2 αγωνιστές (Pasternak 2004). Συγκεκριμένα ο διαχωρισμός τους βασίστηκε στον εκλεκτικό αποκλεισμό του μ1 από τον ανταγωνιστή naloxonazine (Ling et al 1985). Φαρμακολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν in vivo πρότειναν την ύπαρξη των δ1, δ2 υποτύπων (Mattia et al 1991) και κ1, κ2, κ3 (Attali et al 1982). Παρ' όλα αυτά, έχει επιβεβαιωθεί η ύπαρξη μόνο τριών γονιδίων που κωδικοποιούν τους τρεις κλασσικούς τύπους υποδοχέων.

Το ενδογενές σύστημα οπιοειδών έχει βασικό ρόλο στη διαμόρφωση της αντίληψης του πόνου. Παρουσία οπιοειδών υποδοχέων υπάρχει και στον υποθάλαμο, όπου και επηρεάζουν τη θερμορύθμιση και την έκλυση ορμονών. Στο μετωπιαίο λοβό εμπλέκονται στην διαμόρφωση των συναισθημάτων. Επιπλέον, επηρεάζουν το ΓΕΣ και το ΑΝΣ. Οι Martin et al πρότειναν ότι διαφορετικά αποτελέσματα προκύπτουν από την ενεργοποίηση κάθε τύπου υποδοχέων (Martin et al 1976). 1). Ενεργοποίηση των μ υποδοχέων προκαλεί αναλγησία, ευφορία, αναπνευστική καταστολή, ναυτία, καταστολή της λειτουργίας του ΓΕΣ και μύση. 2). Ενεργοποίηση των κ υποδοχέων προκαλεί αναλγησία, δυσφορία, αίσθημα αποπροσανατολισμού, μύση και μετρίου βαθμού αναπνευστική καταστολή. 3). Ενεργοποίηση των δ υποδοχέων επιφέρει αγχολυτικό αποτέλεσμα και αναλγησία, παρόλο που η δράση τους δεν έχει κατανοηθεί πλήρως.

Τα έως τώρα δεδομένα κατατείνουν στο συμπέρασμα ότι τα πλέον συνταγογραφούμενα οπιοειδή είναι αγωνιστές κυρίως των μ-υποδοχέων όπως π.χ. η μορφίνη. Η μεθαδόνη, η οποία μπλοκάρει και τον υποδοχέα NMDA στο νωτιαίο επίπεδο, έχει εκλεκτική συγγένεια με το μ-υποδοχέα, ενώ η βουπρενορφίνη και λιγότερο η ναλοξόνη συνδέεται και με τους τρεις υποδοχείς. Φαίνεται ότι το D-εναντιομερές της μεθαδόνης αποκλείει τον υποδοχέα NMDA (Gorman et al 1997).

Οι οπιοειδείς υποδοχείς έχουν βρεθεί σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και ιδιαίτερα στην περιαγωγό φαιά ουσία του Sylvius και στα οπίσθια κέρατα του

N.M Υπερνωτιαίοι οδοί έχουν περιγραφεί για την εκδήλωση της δράσης των μ , κ , δ υποδοχέων, ενώ οι μ , κ δρουν και σε νωτιαίο επίπεδο (Wood 1982).

Η διαφορετική κατανομή των διαφόρων υποδοχέων φανερώνουν και διαφορετικό μηχανισμό δράσης στην επίτευξη της αναλγησίας. Ισχυροί αγωνιστές των μ υποδοχέων όπως η μορφίνη και η φεντανύλη δρουν μέσω υποδοχέων στον εγκέφαλο και το μεσεγκέφαλο. Λόγω της γειτνιάσής τους με καρδιαγγειακά και αναπνευστικά κέντρα οι αγωνιστές των μ υποδοχέων επιφέρουν αναπνευστική καταστολή και πτώση της αρτηριακής πίεσης. Από την άλλη πλευρά οι αγωνιστές των κ υποδοχέων προκαλούν τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες σε μικρότερο βαθμό εξαιτίας της τοπογραφίας τους. Επιπλέον, η πιθανότητα εθισμού είναι χαμηλότερη εξαιτίας της μικρής συγκέντρωσης κ -υποδοχέων στο μεταχιακό σύστημα. Συμπερασματικά, η διαφορετική κατανομή των τριών τύπων υποδοχέων, 22% μ υποδοχέες, 3G% κ υποδοχείς και 42% δ υποδοχείς στον εγκέφαλο (Snyder 1982) αντανακλά στη λειτουργική τους έκφραση.

2.6.4 Μετάδοση σήματος

Η σύνδεση των οπιοειδών με τους υποδοχείς τους, συνεπάγεται αλλαγή στη δομή της μεμβρανικής πρωτεΐνης και το ερέθισμα μεταβιβάζεται στο εσωτερικό του κυττάρου. Σαν επακόλουθο λαμβάνουν χώρα πολλές φυσικοχημικές αντιδράσεις, που σχετίζονται με τους διαύλους ιόντων και μεσολαβούνται από τις β γ υπομονάδες της G πρωτεΐνης (Herlitze et al 1996). Αναλυτικότερα τα οπιοειδή αναχαιτίζουν τα ερεθίσματα του πόνου μέσω των παρακάτω οδών:

1. Αποκλεισμός των διαύλων Ca^{2+} σε προσυναπτικό επίπεδο. Για παράδειγμα η ουσία P, ένας νευροδιαβιβαστής που συμμετέχει στην αντίληψη του πόνου, δεν απελευθερώνεται λόγω της δράσης των οπιοειδών. Η εξήγηση του φαινομένου αυτού έγκειται στο γεγονός ότι τα ιόντα Ca^{2+} είναι απαραίτητα στην διαδικασία παραγωγής της ουσίας P. Κατά την αγωγή νευρικής διέγερσης ενεργοποιούνται οι διάυλοι Ca^{2+} και αυξάνεται η μεταφορά Ca^{2+} στον ενδοκυττάριο χώρο. Αυτό οδηγεί στην μετατόπιση των συναπτοσωματίων και στην

απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή από τη συναπτική μεμβράνη στο συναπτικό χώρο.

2. Τα οπιοειδή προκαλούν υπερπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης λόγω της εξόδου ιόντων. K^+ από τον νευρώνα δρώντας ως ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές αφού εμποδίζουν την περαιτέρω μετάδοση του νευρικού ερεθίσματος.
3. Μειώνουν την αντίληψη του επώδυνου ερεθίσματος στο μεταιχμιακό σύστημα. Οι πρωτεΐνες G είναι τριμερείς αποτελούμενες από τις α , β και γ υπομονάδες. Βρίσκονται στην εσωτερική μεμβράνη και η υπομονάδα α δεσμεύει τα νουκλεοτίδια GTP και GDP. Οι πρωτεΐνες αυτές εμπλέκονται στην όραση, όσφρηση, έκλυση ορμονών και τη συστολή των μυών. Υπάρχουν πάνω από 100 υποδοχείς συζευγμένοι με G πρωτεΐνες και 20 τουλάχιστον, μέλη της ίδιας οικογένειας με τις χαρακτηριστικές υπομονάδες α , β , γ . Αν και οι υπομονάδες είναι διαφορετικές για κάθε G – πρωτεΐνη, το ζεύγος β/γ μπορεί να είναι το ίδιο. Παρ' όλα αυτά όλες έχουν παρόμοια δομή. Οι G πρωτεΐνες μεταβιβάζουν το σήμα διεγείροντας την παραγωγή δευτέρου μηνύματος, δηλαδή του CAMP, μέσω της αδενυλικής κυκλάσης, που τελικά εκφράζεται μέσα από μια στοχευμένη απάντηση.

Η G πρωτεΐνη αποτελείται από ένα σύμπλεγμα τριών αλυσίδων και ενός μορίου GDP που βρίσκεται / στο ενδοκυττάριο τμήμα του διαμεμβρανικού υποδοχέα και όταν ένα οπιοειδές συνδέεται με τον υποδοχέα, η αλλαγή στη διαμόρφωσή του οδηγεί στη σύνδεση του οπιοειδούς με την α υπομονάδα της G πρωτεΐνης. Αυτό οδηγεί σε μετατροπή του GDP σε GTP, το οποίο επηρεάζει τη διαμόρφωση της α υπομονάδας και την αποσυνδέει τελικά από το ζεύγος β - γ υπομονάδων. Η α διαδέχεται σε όλη τη μεμβράνη και υδρολύει το GTP σε προϊόντα GDP και P. Στη συνέχεια το σύμπλεγμα GDP- α υπομονάδα συνδέεται με το β - γ σύμπλεγμα και τροποποιεί τη δομή της τριμερούς πρωτεΐνης.

Τη σύνδεση οπιοειδούς – υποδοχέα ακολουθεί η ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης που καταλύει τη σύνθεση του CAMP και οδηγεί στο σχηματισμό ATP από CAMP και πυροφωσφορικό. Η αντίστροφη αντίδραση καταλύεται από μια φωσφοδιεστεράση. Έχει προταθεί ότι οι υποδοχείς οπιοειδών ενεργοποιούν τη φωσφολιπάση Cβ μέσω των β-γ υπομονάδων (Chan et al 1995). Η φωσφολιπάση ενεργοποιεί με τη σειρά της τη φωσφοκινάση C (PKC) που οδηγεί σε άνοιγμα των διαύλων Ca^{2+} της μεμβράνης. Η είσοδος ιόντων Ca^{2+} στον ενδοκυττάριο χώρο διεγείρει την παραγωγή CAMP μέσω ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης. Επιπλέον έχει διαφανεί από μελέτες, ότι τα οπιοειδή επιδρούν στους υποδοχείς NMDA σε προσυναπτικό και μετασυναπτικό επίπεδο στο Κ.Ν.Σ. (Μάο 1999). Οι υποδοχείς NMDA βρίσκονται στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού και η δραστηριότητά τους εμπλέκεται στον αλγαισθητικό και στο νευροπαθητικό πόνο.

2.6.5 Οπιοειδείς αγωνιστές – ανταγωνιστές.

Τα φάρμακα, οι ενδογενείς ορμόνες ή οι νευροδιαβιβαστές, που συνδεόμενοι με τους υποδοχείς διεγείρουν ένα φαρμακολογικό αποτέλεσμα, ονομάζονται αγωνιστές. Αντίθετα οι ενώσεις που αναγνωρίζουν τους υποδοχείς και εμποδίζουν τη σύνδεσή τους με φάρμακα, ορμόνες και νευροδιαβιβαστές ορίζονται ως ανταγωνιστές. Οι αγωνιστές χαρακτηρίζονται από απουσία δράσης οροφής, δηλαδή όσο αυξάνεται η συγκέντρωσή τους τόσο αυξάνεται και η αναλγητική τους δράση. Επιπλέον, υπάρχουν οπιοειδή που δρουν είτε ως μερικοί αγωνιστές, είτε ως αγωνιστές / ανταγωνιστές. Δεν χρησιμοποιούνται ευρέως εξαιτίας της ιδιότητάς τους να επιταχύνουν την εμφάνιση του συνδρόμου στέρησης σε ασθενείς με φυσική εξάρτηση στα οπιοειδή, όπως επίσης και εξαιτίας της δόσης οροφής που εμφανίζουν στο αναλγητικό τους αποτέλεσμα. Οι αγωνιστές /ανταγωνιστές προκαλούν δράση αγωνιστική σε ένα τύπο υποδοχέα και ανταγωνιστική σε κάποιο άλλο. Για παράδειγμα, η πενταζοκίνη είναι μια χαρακτηριστική ένωση αυτής της κατηγορίας. Εμφανίζει αγωνιστική δράση στους κ υποδοχείς και μέτρια ανταγωνιστική στους μ υποδοχείς. Όταν συγχορηγείται με κάποιο αγωνιστή μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση ενός οξέος συνδρόμου στέρησης. Η βουπρενορφίνη είναι ένας μερικός

αγωνιστής των μ-υποδοχέων. Σε χαμηλές δόσεις προκαλεί δράση ίδια με τη μορφίνη και σε υψηλότερες δόσεις, πάνω από τη δόση οροφής δεν επιφέρει μεγαλύτερο αναλγητικό αποτέλεσμα και σχετικά με τους αγωνιστές μικρότερο (Cowan et al 1977). Η βουπρενορφίνη έχει επίσης ιδιότητες ενός ανταγωνιστή κ-υποδοχέων (Negus et al 1989). Το 1942 η υποκατάσταση της μεθυλικής ομάδας της του Ντης μορφίνης από μια αλλυλική έδωσε τον πρώτο οπιοειδή ανταγωνιστή, τη ναλορφίνη. Η ναλορφίνη έχει τις δράσεις της μορφίνης, αλλά επιφέρει επιπλέον αναλγησία, αν και περιορισμένη, αλληλεπιδρώντας με τους κ υποδοχείς. Αργότερα, ανακαλύφθηκε η ναλοξόνη, ένας ανταγωνιστής με δομή παρόμοια με τη μορφίνη.

2.6.6 Φαρμακοδυναμική

1. Εισαγωγή

Η μορφίνη και οι άλλοι οπιοειδείς αγωνιστές εκφράζονται μέσω σύνδεσης με τους μ υποδοχείς. Οι ουσίες αυτές εκδηλώνουν τις δράσεις τους σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών λειτουργιών στον οργανισμό. Επιφέρουν αναλγησία, επηρεάζουν τη διάθεση και τη συμπεριφορά, τροποποιούν την αναπνευστική, τη καρδιαγγειακή, τη γαστρεντερική και τη νευροενδοκρινική λειτουργία. Οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία ως προς τη φαρμακοδυναμική των οπιοειδών. Οι εκλεκτικοί αγωνιστές των κ υποδοχέων προκαλούν αναλγησία δρώντας σε νωτιαίο επίπεδο. Η αναπνευστική καταστολή και η μύση μπορεί να είναι λιγότερο σημαντικές ανεπιθύμητες δράσεις με τους κ αγωνιστές. Οι τελευταίοι προκαλούν δυσφορία και ψυχομιμητικές δράσεις αντί για ευφορία (Pfeiffer et al 1986). Τελευταία έχουν ανακαλυφθεί κ-αγωνιστές που δρουν σε περιφερικό επίπεδο για την αντιμετώπιση της χρόνιας παγκρεατίτιδας (Eisenach et al 2003). Μικτοί αγωνιστές – ανταγωνιστές αναπτύχθηκαν με την προσδοκία ότι δε θα προκαλούσαν εθισμό και αναπνευστική καταστολή. Στην πράξη, όμως, αποδείχθηκε ότι για τον ίδιο βαθμό αναλγησίας, εμφανίζονται οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες και στον ίδιο βαθμό. Σε πολλές περιπτώσεις εμφανίζεται και το φαινόμενο της δράσης οροφής περιορίζοντας την αναλγησία που μπορεί να επιτευχθεί. Μερικοί αγωνιστές – ανταγωνιστές, όπως η πενταζοκίνη και η ναλορφίνη είναι δυνατό να επισπεύσουν την εμφάνιση συνδρόμου στέρησης σε ασθενείς. Επιπλέον, μπορεί να προκαλέσουν ισχυρά ψυχομιμητικά

φαινόμενα, που δεν είναι αντιστρεπτά από τη ναλοξόνη, γεγονός που σημαίνει ότι οι ανεπιθύμητες αυτές δράσεις δεν προκύπτουν από την σύνδεση των οπιοειδών με τους κλασσικούς υποδοχείς οπιοειδών. Γι' αυτό η κλινική αξία των αγωνιστών / ανταγωνιστών είναι περιορισμένη.

2. Αναλγησία

Τα οπιοειδή προκαλούν αναλγησία, υπνηλία, αλλαγές στη διάθεση. Το πιο σημαντικό είναι ότι η αναλγησία δε συνοδεύεται από απώλεια συνείδησης. Όταν χορηγούνται θεραπευτικές δόσεις μορφίνης, οι ασθενείς αναφέρουν ότι ο πόνος είναι λιγότερο δυνατός, καλύτερα ανεκτός ή και καθόλου αντιληπτός. Οι ασθενείς ανακουφίζονται από το άγχος, ενώ κάποιοι φτάνουν σε κατάσταση ευφορίας. Η χορήγηση μορφίνης και άλλων οπιοειδών είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση τόσο του οξέος, όσο και του χρόνιου πόνου. Τυπικές περιπτώσεις χορήγησης οπιοειδών σε οξύ πόνο είναι μετεγχειρητικά, μετατραυματικά, σε ισχαιμικές καταστάσεις και προεγχειρητικά για αποφυγή εγκατάστασης πόνου μετά το χειρουργείο.

Στην περίπτωση του χρόνιου πόνου πρέπει να διακρίνουμε τον καλοήγη (π.χ. νευροπαθητικός, φλεγμονώδης) από τον κακοήγη (καρκινικός). Ο συνεχής, αμβλύς πόνος αντιμετωπίζεται πιο αποτελεσματικά σε σχέση με τον οξύ, διαλείπων πόνο, αλλά με επαρκή δόση οπιοειδών είναι δυνατό να ανακουφιστεί και ο δυνατός πόνος που συνοδεύει τον κωλικό νεφρού ή χολής. Ωστόσο ο χρόνιος καλοήγη πόνος δεν αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά με τα οπιοειδή απαιτεί συνήθως υψηλότερες δόσεις και πολυδιάστατη προσέγγιση που περιλαμβάνει και μη φαρμακευτικές μεθόδους, όπως ψυχοθεραπεία και φυσικοθεραπεία (McQay 1988). Λίγες μελέτες που διερευνούν την αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση οπιοειδών στην αντιμετώπιση του μυοσκελετικού και νευροπαθητικού πόνου είναι διαθέσιμες. Οι περισσότερες από αυτές επιβεβαιώνουν μείωση του πόνου. Μια μόνο μελέτη διερεύνησε επιπλέον τις ψυχοκοινωνικές παραμέτρους, την ποιότητα ζωής και τη λειτουργικότητα των ασθενών αυτών (Moulin et al 1996). Το αποτέλεσμα ήταν ότι καμία από τις παραπάνω συνιστώσες δε βελτιώθηκε μετά από λήψη οπιοειδών, γεγονός που τα καθιστά χαμηλής προτίμησης από τους ασθενείς (Moulin et al 1996).

Η αναλγητική δράση των οπιοειδών είναι εκλεκτική και δεν επηρεάζει άλλες αισθητικές λειτουργίες. Οι ασθενείς συχνά αναφέρουν ότι ο πόνος εξακολουθεί να είναι παρών, αλλά ότι αισθάνονται πιο άνετα. Μετά από συστηματική χορήγηση οπιοειδών, ο μετωπιαίος λοβός παίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση των αποτελεσμάτων της θεραπευτικής αγωγής. Οι βιωματικές εμπειρίες του ασθενούς καθώς και οι προσδοκίες του για την εξέλιξη της νόσου τροποποιούν τη στάση απέναντι στον πόνο και κατ' επέκταση το βαθμό αναλγησίας. Σε πολλές περιπτώσεις φαίνεται ότι αυξάνεται το κατώφλι του πόνου, ενώ σε άλλες παραμένει αμετάβλητο. Γεγονός είναι πάντως ότι ο πόνος γίνεται περισσότερο υποφερτός, ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται η ικανότητα του ασθενή να τον υφίσταται. Η αγωνία, ο φόβος, η απελπισία, το αίσθημα του αβοήθητου μετριάζονται.

2.6.7 Φαρμακοκινητική

1. Απορρόφηση

Σχεδόν όλα τα οπιοειδή απορροφώνται ταχέως μετά από χορήγηση per os και τα περισσότερα εμφανίζουν το φαινόμενο πρώτης διόδου από το ήπαρ. Πολλές προσπάθειες έχουν γίνει για την ανακάλυψη μορφών ελεγχόμενης αποδέσμευσης, ώστε να επιτυγχάνεται μακρύτερης διάρκειας αναλγησία. Υπάρχουν και περιπτώσεις οπιοειδών όπου η συστηματική απορρόφηση δεν είναι επιθυμητή, όπως στην περίπτωση της λοπεραμίδης και της διφαινοξυλάτης που δρουν ως αντιδιαρροϊκά και δεν προκαλούν συμπτώματα από το Κ.Ν.Σ. Τα οπιοειδή διαφέρουν ως προς τη λιποδιαλυτότητά τους. Για παράδειγμα, μετά από υπογλώσσια χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα της μορφίνης είναι 12%, ενώ πιο λιποδιαλυτές ενώσεις όπως η φεντανύλη και η βουπρενορφίνη απορροφώνται κατά 60%-70% (Gong and Middleton 1992, Weinberg et al 1988). Χρησιμοποιώντας έναν ειδικό νεφελοποιητή είναι δυνατή η χορήγηση μορφίνης μέσω εισπνοών και επίτευξη 63% βιοδιαθεσιμότητας (Dershwitz et al 2000).

Η μορφίνη χορηγούμενη per os απορροφάτε καλά, αλλά υπόκειται σε μεταβολισμό πρώτης διόδου, που μειώνεται σε προχωρημένη ηλικία. Παρ' όλα αυτά εμφανίζει σημαντικά υψηλότερη αρχική και μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά

από χορήγηση per os (Baillie et al 1989). Υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία για τη φαρμακοκινητική των οπιοειδών, όπως και τη φαρμακοδυναμική τους σε ηλικιωμένους. Για παράδειγμα υπάρχουν αντικρουόμενες πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη αλλαγών σχετιζόμενων με την ηλικία στη διαδερμική απορρόφηση φεντανύλης (Holdsworth et al 1994, Thompson et al 1998).

2. Κατανομή

Όλα τα οπιοειδή κατανέμονται γρήγορα στους ιστούς. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση οι συγκεντρώσεις μορφίνης και φεντανύλης στο πλάσμα είναι περίπου ίδιες. Όταν η συγκέντρωση στο πλάσμα εξισωθεί με τη συγκέντρωση του οπιοειδούς στον εγκέφαλο αρχίζει να εκδηλώνεται η δράση τους. αυτό γίνεται γιατί ο κύριος μηχανισμός δράσης των οπιοειδών είναι η ενεργοποίηση των οπιοειδών υποδοχέων που βρίσκονται στο Κ.Ν.Σ.

3. Μεταβολισμός και Απέκκριση

Όλα τα οπιοειδή μεταβολίζονται στο ήπαρ και οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται από τους νεφρούς (Lotsch 2005a). Εξαίρεση αποτελεί η ρεμιφεντανύλη που υδρολύεται ταχύτατα στο πλάσμα και στους περιφερικούς ιστούς από εστεράσες (Servin 2003). Η μορφίνη και τα παράγωγά της μεταβολίζονται προς γλυκουρονίδια, ενώ η πεθιδίνη και η φεντανύλη από το κυτόχρωμα P450. Ο κύριος μεταβολίτης της μορφίνης είναι το 3-γλυκουρονίδιο, ενώ το 15% μετατρέπεται σε G-γλυκουρονίδιο (M6G), το οποίο έχει δράση οπιοειδούς αγωνιστή (Kilpatrick and Smith 2005). Ο μεταβολίτης αυτός δεν εισέρχεται εύκολα στο Κ.Ν.Σ. (Portenoy et al 1991), αλλά αλληλεπιδρά με περιφερικούς οπιοειδείς υποδοχείς και επιφέρει αναλγησία (Hanna et al 2005, Tegeder et al 2003). Η κάθαρση της μορφίνης μειώνεται αξιοσημείωτα στους ηλικιωμένους ασθενείς σε σχέση με τους νεότερους.

2.6.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες οπιοειδών.

1. Αναπνευστική καταστολή

Πέρα από τις ευεργετικές δράσεις των οπιοειδών στην κλινική πράξη η αναπνευστική καταστολή είναι το μεγαλύτερο πρόβλημα που πρέπει να αντιμετωπιστεί, αφού είναι ευθέως ανάλογη με την ισχύ οπιοειδών. Για παράδειγμα, η φεντανύλη προκαλεί αναπνευστική καταστολή ακόμη και στη χαμηλότερη δόση, ενώ λιγότερο ισχυρά οπιοειδή όπως η κωδεΐνη και η τραμαδόλη, δεν έχουν αυτό το αποτέλεσμα ακόμη και σε δόσεις μεγαλύτερες της θεραπευτικής. Τα οπιοειδή χορηγούνται και *per os* σε φαρμακομορφές ελεγχόμενης αποδέσμευσης έτσι ώστε να μην αυξάνεται ραγδαία η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα, γεγονός που θα οδηγούσε σε άπνοια. Αναφορικά με τους ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια αγωγή με οπιοειδή, το κέντρο αναπνευστικής λειτουργίας τους έχει αναπτύξει μια εξοικείωση και είναι λιγότερο ευαίσθητο. Συγκεκριμένα τα οπιοειδή προκαλούν δοσοεξαρτώμενη αναπνευστική καταστολή μέσω μειωμένης αντίδρασης στην υπερκαπνία και την υποξία (Ladd et al 2005). Το παραπάνω επιτυγχάνεται λόγω της επίδρασης των οπιοειδών στο αναπνευστικό κέντρο που βρίσκεται στον προμήκη μυελό. Χορήγηση ενός οπιοειδούς ανταγωνιστή, όπως η ναλοξόνη, οδηγεί σε άμεση αντιστροφή της αναπνευστικής καταστολής, εξαιτίας της μεγαλύτερης συγγένειας του ανταγωνιστή με τον υποδοχέα. Μπορεί ωστόσο να επανεμφανιστεί εάν ο χρόνος ημιζωής του αγωνιστή είναι μεγαλύτερος ή εφόσον υψηλές συγκεντρώσεις του αγωνιστή εξακολουθούν να υπάρχουν στο πλάσμα. Αντιστροφή της αναπνευστικής καταστολής επιτυγχάνεται και με χορήγηση ενός μικρού αγωνιστή / ανταγωνιστή, όπως η ναβουλφίνη. Αν και λιγότερο ισχυρή από τη ναλοξόνη, έχει επαρκή και μεγαλύτερης διάρκειας ανταγωνιστική δράση (Freye, 1985). Επιπλέον αντικαθιστά βαθμιαία τον αγωνιστή στις θέσεις σύνδεσης με τον υποδοχέα και δεν προκαλεί υπερδιέγερση του συμπαθητικού που χαρακτηρίζει το σύνδρομο απόσυρσης (Bailey 1987).

2. Καρδιαγγειακό σύστημα

Υψηλές δόσεις μορφίνης, φεντανύλης, sufentanil, remifentanil και alfentanil προκαλούν βραδυκαρδία. Με την εξαίρεση της μεπεριδίνης, τα οπιοειδή δεν μειώνουν την καρδιακή συσταλτικότητα. Η αρτηριακή πίεση συχνά πέφτει σαν αποτέλεσμα της βραδυκαρδίας και της μειωμένης δράσης των μηχανισμών του συμπαθητικού με ταυτόχρονη υπερέκφραση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού. Το υποτασικό αποτέλεσμα μπορεί εύκολα να αντιστραφεί με χορήγηση ατροπίνης (0,25 – 0,5 – 1,0 mg/kg ΒΣ) και άλλων παραγόντων όπως α και β αναστολέων. Τα αποτελέσματα της έγχυσης εξαρτώνται από την συγκέντρωση οπιοειδών στο πλάσμα, από το είδος του οπιοειδούς καθώς και από την ιδιοσυγκρασία του ασθενούς. Παρ' όλα αυτά σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται μείωση συσταλτικότητας (Liang et al 1987) όπως επίσης και σε ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου (Lee 1992). Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν την καρδιοπροστατευτική δράση των οπιοειδών τα οποία αποτρέπουν την καταστροφή του ιστού μετά από ισχαιμία των στεφανιαίων αγγείων (Schultz et al 1997). Αυτό επιτυγχάνεται με τον παρακάτω μηχανισμό. Η ενεργοποίηση των διαύλων KATP φαίνεται να εξασφαλίζει την ακεραιότητα των μιτοχονδρίων των κυττάρων του μυοκαρδίου, εμποδίζει την αλλαγή της ομοιόστασης του Ca^{++} και την κυτταρική απόπτωση (Cao et al 2005).

3. Κατασταλτική δράση.

Η καταπράυνση είναι ένα συχνό και αρκετά σοβαρό επακόλουθο της χορήγησης οπιοειδών, ενώ συνήθως αναφέρεται ως κούραση (Shaiova 2005). Ένας ακόμη κίνδυνος στην κλινική πράξη είναι το γεγονός ότι σε ασθενείς υπό ταυτόχρονη θεραπεία με βαρβιτουρικά το καταπραυντικό αποτέλεσμα πολλαπλασιάζεται (Short et al 1992). Το ίδιο ισχύει και με τη μιδαζολάμη (Kissin et al 1990). Αυτό απαιτεί αυξημένη επαγρύπνηση.

4. Ναυτία – Εμετός.

Ο φυσιολογικός μηχανισμός της ναυτίας και του εμετού προσβλέπει στην απομάκρυνση τοξινών. Εμφανίζεται όμως και μετά από ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία, καθώς και μετά από χορήγηση οπιοειδών για αναισθησία ή για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου. Η αιτία αυτής της αντίδρασης είναι η διέγερση της χημειοεαίσθητης ζώνης του εγκεφάλου. Φαίνεται ότι ασθενείς που κινούνται είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν τις ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες μέσω ευαισθησίας του λαβύρινθου σε σχέση με κλινήρεις ασθενείς. Σεροτινεργικοί ανταγωνιστές, δεξαμεθαζόνη και δροπεριδόλη χρησιμοποιούνται στις περιπτώσεις αυτές για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμετού.

5. Αντιβηχική δράση

Η μορφίνη και τα άλλα οπιοειδή καταστέλλουν το ανανακλαστικό του βήχα εν μέρει, λόγω της δράσης τους στο κέντρο του βήχα στον προμήκη μυελό. Δεν υπάρχει παρ' όλα αυτά υποχρεωτική σχέση μεταξύ αναπνευστικής καταστολής και αντιβηχικής δράσης. Οι υποδοχείς RAR (rapidly adapting pulmonary stretch receptors) αναφέρονται ως ο κύριος τύπος υποδοχέων η διέγερση των οποίων προκαλεί το βήχα. Αν και η διέγερση των ινών, δρα ανασταλτικά στην εμφάνιση του βήχα σε κεντρικό επίπεδο, νευροπεπτίδια που απελευθερώνονται στην περιφέρεια μετά από τη διέγερσή τους ενεργοποιούν τους υποδοχείς RAR και προκαλούν εμμέσως εμφάνιση βήχα. Επιπλέον οι υποδοχείς SAR (slowly adapting pulmonary stretch receptors) δεν ανταποκρίνονται σε ερεθίσματα μηχανικά και χημικά αλλά επιδεινώνουν το βήχα αφού ενδυναμώνουν τις κινήσεις των αναπνευστικών μυών κατά την εκπνοή (Irwin R, 1998). Η σχέση δομή δράσης στην εμφάνιση αντιβηχικού αποτελέσματος διαφέρει σε σχέση με την αναλγησία. Μεγαλύτερη αντιβηχική δράση εμφανίζει η κωδεΐνη και η ηρωίνη λόγω υποκατάστασης στη θέση 3. Επιπλέον τα δεξτροϊσομερή οπιοειδή όπως η δεξτρομεθορφάνη, δεν εμφανίζουν αναλγητική αλλά αντιβηχική δράση (Chung and Chang 2002).

6. Μύση

Τα οπιοειδή δρουν άμεσα στο αυτόνομο νευρικό σύστημα αυξάνοντας τη δράση του παραουπαθητικού με αποτέλεσμα να εμφανίζεται μύση και με χορήγηση υποαναλγητικών δόσεων οπιοειδών. Μύση εμφανίζεται ακόμη και σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις οπιοειδών για παρατεταμένη χρονική περίοδο π.χ. σε χρόνιο καρκινικό πόνο.

7. Μυϊκή ακαμψία.

Το φαινόμενο της ακαμψίας των γραμμωτών μυών εμφανίζεται συνήθως όταν χορηγούνται ταχέως (π.χ. για επίτευξη αναισθησίας) οπιοειδή όπως φεντανύλη και τα παράγωγά του (Bowdle 1998). Ο μηχανισμός φαίνεται να συνδέεται με αναστολή απελευθέρωσης GABA και αύξηση της ντοπαμίνης. Κατά τη διάρκεια χορήγησης αναισθησίας προεγχειρητικά, η μυϊκή ακαμψία καθιστά δύσκολο τον αερισμό του ασθενή. Αυτό δεν οφείλεται τόσο στην ακαμψία των αναπνευστικών μυών όσο στη στένωση του λάρυγγα (Bowd Rooke 1994). Αντιμετώπιση του φαινομένου πρέπει να γίνεται με μυοχαλαρωτικά ή χορήγηση ναλοξόνης.

8. Γαστρεντερικό σύστημα.

Τα οπιοειδή μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές διαταραχές στη λειτουργία του ΓΕΣ. Υποδοχείς οπιοειδών εντοπίζονται σε όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα. Τα οπιοειδή διεγείρουν τη συστολή των λείων μυϊκών ινών και μειώνουν την προωθητική δραστηριότητα. Αυτό επιφέρει σημαντική νοσηρότητα που συνίσταται σε αναστολή των φυσιολογικών εντερικών εκκρίσεων και περίσπαση που οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση νερού και δυσκοιλιότητα. Μικρή αντοχή εμφανίζεται σε αυτό το φαινόμενο, ώστε ασθενείς που λαμβάνουν οπιοειδή σε μακροχρόνια βάση μπορεί να παρουσιάσουν σοβαρό και παρατεινόμενο πρόβλημα δυσκοιλιότητας. Η αναστολή της περισταλτικότητας του εντέρου οφείλεται στην αναστολή της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης προσυναπτικά (De Luca and Coupar 1996). Επιπλέον τα οπιοειδή προκαλούν συστολή των λείων μυϊκών ινών του εντέρου

και σπασμούς, λόγω αναστολής απελευθέρωσης NO ή λόγω έκφρασης των υποδοχέων των οπιοειδών (Townsend et al 2004). Η γαστρεντερική δυσλειτουργία από χορήγηση οπιοειδών μπορεί να αποφευχθεί με την χορήγηση per os ενός ανταγωνιστή οπιοειδών υποδοχέων με εκλεκτική δράση στους υποδοχείς του εντέρου (Holzner 2004). Ένας τέτοιος εκλεκτικός μ αγωνιστής με δράση σε περιφερικό επίπεδο αναπτύχθηκε τελευταία (Schmidt 2001). Το παράγωγο αυτό ονομάζεται alvimopan χαρακτηρίζεται από μικρή συστηματική απορρόφηση χωρίς να ανταγωνίζεται τη δράση των οπιοειδών στο Κ.Ν.Σ. Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι η χορήγησή του βοηθά στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού ειλεού που εμφανίζεται μετά από εγχείρηση κοιλιάς σε ασθενείς που έλαβαν οπιοειδή για μετεγχειρητική αναλγησία (Taguchi et al 2001). Τέλος, αυξάνουν τον τόνο του σφιγκτήρα μυ της ουροδόχου κύστης και προκαλούν επίσχεση ούρων ενώ παράλληλα μειώνουν την αντίληψη του αισθήματος διάτασης της ουροδόχου κύστης.

9. Απελευθέρωση ισταμίνης.

Όπως όλα τα χαμηλού μοριακού βάρους φάρμακα, η μορφίνη, η κωδεΐνη και η πεθιδίνη μπορεί να προκαλέσουν απελευθέρωση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα με συνέπεια εμφάνιση μιας σειράς ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπόταση, ταχυκαρδία και κνησμός (Barke and Hough 1993). Υποδοχείς οπιοειδών υπάρχουν στα μαστοκύτταρα και μπορούν να τροποποιήσουν τη διαμεσολαβούμενη από την IgE απελευθέρωση ισταμίνης. Παρ' όλα αυτά τίποτα δεν αποδεικνύει ότι το παραπάνω συμβαίνει. Ασθενείς που εμφανίζουν εξανθήματα και κνησμό συνήθως αναφέρουν ότι είναι αλλεργικοί στο φάρμακο αν και τέτοιου είδους αλλεργικές αντιδράσεις είναι πολύ σπάνιες για τα οπιοειδή. Η κνίδωση μπορεί να προκαλείται και μέσω άλλων μηχανισμών, μπορεί να αντιστραφεί με χορήγηση ναλοξόνης και εμφανίζεται μετά από χορήγηση οπιοειδούς όπως η φεντανύλη, παρ' όλο που δεν προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης (Kjellberg and Trarner 2001).

10. Αντοχή

Παρατεταμένη χορήγηση οπιοειδών προκαλεί αντοχή. Αυτό οφείλεται στις τροποποιήσεις που συμβαίνουν στους οπιοειδείς υποδοχείς ή στη σταδιακή αύξηση του επώδυνου ερεθίσματος. Εμφανίζεται γρήγορα για δράσεις όπως η αναλγησία και η αναπνευστική καταστολή και πολύ αργά για ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η δυσκοιλιότητα και η μύση. Στην κλινική πράξη, πάντως, η σταδιακή αύξηση της δόσολογίας είναι συνηθισμένη για αντιμετώπιση καρκινικού πόνου. Αυτό μπορεί να μην οφείλεται αποκλειστικά και μόνο στην ανάπτυξη αντοχής αλλά και στη διόγκωση του καρκινικού όγκου που επιδεινώνει τα συμπτώματα. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι η αντοχή στα οπιοειδή είναι δευτερεύουσας σημασίας και δεν αναπτύσσεται συχνά σε ασθενείς με χρόνιο πόνο (Adriaensen et al 2003). Μια έρευνα σε 2000 ογκολογικούς ασθενείς έδειξε ότι λιγότερο από το 50% των ασθενών είχε αυξήσει την καθημερινή δόση μορφίνης μετά από θεραπεία 1 έτους (Zech et al 1995).

11. Φυσική εξάρτηση.

Η μακροχρόνια λήψη οπιοειδών προκαλεί φυσική και ψυχική εξάρτηση. Η διακοπή τους προκαλεί στερητικό σύνδρομο που εκδηλώνεται με μυδρίαση, ρινική καταρροή, διάρροια, υπερδιέγερση και αναζήτηση του φαρμάκου (Heit 2003). Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται και αμέσως μετά τη χορήγηση ενός οπιοειδούς ανταγωνιστή όπως η ναλοξόνη. Τα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης σταματούν μετά από νέα χορήγηση οπιοειδούς αγωνιστή. Η ψυχική εξάρτηση ή ο εθισμός χαρακτηρίζεται από αλλαγή της συμπεριφοράς του ατόμου, το οποίο αναζητά το φάρμακο αγωνιωδώς (EncK 1991). Ο φόβος της φυσικής και ψυχικής εξάρτησης αποτέλεσε στο παρελθόν τροχοπέδη για την εφαρμογή των οπιοειδών στην κλινική πράξη. Υπάρχουν όμως μελέτες που καταδεικνύουν ότι η χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής σπάνια επιφέρει εθισμό (Porter and Jick 1980).

2.6.9 Χορήγηση οπιοειδών στους ηλικιωμένους

Εξαιτίας της αυξημένης φαρμακοδυναμικής ευαισθησίας που εμφανίζουν οι ηλικιωμένοι ασθενείς σε σχέση με τους νεότερους, ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στους πρώτους, όπως καταστολή, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, επίσχεση ούρων και αναπνευστική καταστολή είναι μεγαλύτερος. Υπάρχουν πολλά οπιοειδή αναλγητικά που συνιστώνται για χορήγηση σε ηλικιωμένους με χρόνιο πόνο. Η αρχική ημερήσια δόση που χορηγείται σ' αυτές τις περιπτώσεις είναι χαμηλότερη, λόγω των διαφορών που σχετίζονται με την ηλικία σε επίπεδο φαρμακοδυναμικής και φαρμακοκινητικής. Από την άλλη πλευρά υπάρχουν αρκετά οπιοειδή που πρέπει να αποφεύγεται η χορήγησή τους σε ηλικιωμένους, όπως η πεθιδίνη και η πενταζοκίνη, εξαιτίας αυξημένου κινδύνου τοξικότητας (Fick et al 2003). Η προποξυφαίνη αν και συνταγογραφείται ευρέως δε φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική από την παρακεταμόλη, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μετά-ανάλυσης (Li Wan Po and Zhang 1997). Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών, αποτρέπει τη χορήγησή της σε ηλικιωμένους ασθενείς (Fick et al 2003). Τέλος η χρήση της μεθαδόνης καθίσταται δύσκολη εξαιτίας του μεγάλου και μεταβλητού χρόνου ημιζωής της.

2.7 Αντιεπιληπτικά

2.7.1 Εισαγωγή

Ο νευροπαθητικός πόνος οφείλεται σε τραυματισμό, ασθένεια ή δυσλειτουργία του περιφερικού ή κεντρικού νευρικού συστήματος (Tremont – Lukats et al 2000). Η εγκατάσταση χρόνιου πόνου εξαιτίας βλάβης του νευρικού συστήματος οδηγεί σε αλλαγές σε περιφερικό και ΚΝΣ και εκδηλώνεται ως αλλοδυνία (ερεθίσματα χαμηλού ουδού που φυσιολογικά δεν είναι επώδυνα όπως η αφή, το χάδι προκαλούν αίσθημα πόνου) και υπεραλγησία (ερεθίσματα ελαφρώς επώδυνα στην περιοχή γύρω από τη βλάβη προκαλούν ισχυρό πόνο). Οι δυο πιο συχνές καταστάσεις που συνοδεύονται από νευροπαθητικό πόνο είναι η μεθερπητική νευραλγία και η διαβητική νευροπάθεια (Jensen et al 2001a, Gordon and Love 2004).

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου επιδρούν στους υποδοχείς NMDA, στα κανάλια Na^+ Ca^{2+} , στη διαδικασία επαναπρόσληψης της νορ-αδρεναλίνης και της σεροτονίνης, στους οπιοειδείς υποδοχείς και σε άλλες κυτταρικές λειτουργίες (Gordon and Love 2004, Dickenson et al 2002).

2.7.2 Φαρμακοδυναμική

Ο περιφερικός και ο κεντρικός νευροπαθητικός πόνος χαρακτηρίζονται από υπεραλγησία στις περιοχές του νευρικού συστήματος, που έχουν υποστεί βλάβη (Suzuki and Dickenson 2000). Αυτή η υπεραλγησία και οι συνεπακόλουθες κυτταρικές αλλαγές στο νευροπαθητικό πόνο έχουν κοινά χαρακτηριστικά με τις μοριακές αλλαγές σε κάποιες μορφές επιληψίας (Jensen 2002). Τα αντιεπιληπτικά ανήκουν σε μια ομάδα ετερογενών φαρμάκων και ο μηχανισμός δράσης τους δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Φαίνεται ότι δρουν τροποποιώντας ανώμαλους διαύλους ιόντων Na^+ Ca^{2+} μειώνουν τη ροή ιόντων και σταθεροποιούν τη μεμβράνη. Διευκολύνουν ανασταλτικούς μηχανισμούς, όπως το εργικό GABA σύστημα. Επιπλέον καταστέλλουν τις αυτόματες εκφορτίσεις σε νευρώνες με παθολογικές

αλλοιώσεις με τελικό στόχο την επαναφορά της εγκεφαλικής δραστηριότητας στο φυσιολογικό. Στον περιφερικό νευροπαθητικό πόνο έχει αποδειχθεί η αποτελεσματική δράση δυο νέας γενιάς αντιεπιληπτικών της γκαμπαπεντίνης και της πρεγκαμπαλίνης. Τα παραπάνω φάρμακα δρουν αποκλείοντας τους διαύλους Na^+ στην περιοχή βλάβης. Η παρουσία αυτών των διαύλων και στο Κ.Ν.Σ. εξηγεί τη δράση τους ως αντιεπιληπτικά. Η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη είναι παραδείγματα φαρμάκων που σχεδιάστηκαν με στόχο μια θεραπευτική δράση, όπως η αντιεπιληπτική και αποδείχθηκε ότι είχαν αποτελεσματικότητα και στην αντιμετώπιση του πόνου.

2.7.3 Φαρμακοκινητική

Λόγω της ποικιλομορφίας στη δομή και τη φυσικοχημική συμπεριφορά, τα αντιεπιληπτικά φάρμακα παρουσιάζουν αρκετές ομοιότητες αλλά και σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική τους. Πρόκειται για υδατοδιαλυτές ενώσεις, που απορροφούνται σε μεγάλο βαθμό (80-100%). Απεκκρίνονται ύστερα από μεταβολικές διεργασίες που συμβαίνουν στο ήπαρ, ενώ η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη αποβάλλονται αμετάβλητα γι' αυτό και η δόση τους πρέπει να προσαρμόζεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Τα τελευταία έχουν μεγάλη βιοδιαθεσιμότητα *per os*, η οποία στην γκαμπαπεντίνη μειώνεται όσο η δόση αυξάνεται.

2.7.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η κεφαλαλγία, η ζάλη, η αταξία και η ναυτία είναι οι συχνότερες παρενέργειες από τη χρήση αντιεπιληπτικών. Η καρβαμαζεπίνη έχει πολλές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και προκαλεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη επιφέρουν υπνηλία και ζάλη.

2.7.5 Γκαμπαπεντίνη

Πρόκειται για ένα ασφαλές, καλά ανεκτό φάρμακο, αρκετά αποτελεσματικό στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου και της επιληψίας (Maneuf et al 2003). Η γκαμπαπεντίνη αποτελεί, πλέον, πρώτη επιλογή για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου, αφ' ενός εξαιτίας των θετικών αποτελεσμάτων που έχει φέρει στις κλινικές μελέτες, αφ' ετέρου λόγω της αποτελεσματικότητάς της στη βελτίωση των συμπτωμάτων της θερμοαλλοδυναμίας και υπεραλγησίας, καθώς και της μηχανικής αλλοδυνίας και υπεραλγησίας. (Leventoglu et al 2004).

Σχεδιάστηκε ως ένα GABA μιμητικό φάρμακο που περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Αποδείχθηκε, όμως, ότι δεν μιμείται τη δράση του GABA (Maneuf et al 2003). Δεν προκαλεί αυξημένη σύνθεση GABA, ούτε δρα στους υποδοχείς του. Συνδέεται με την $\alpha 2$ υπομονάδα των εξαρτώμενων από τη διαφορά δυναμικού διαύλων Ca^{2+} της προσυναπτικής μεμβράνης εμποδίζοντας την απελευθέρωση διεγερτικών νευροδιαβιβαστών (Gee et al 1996).

Στην κλινική πράξη χορηγείται σε δόσεις 1800 mg έως 3600 mg την ημέρα, καλά ανεκτές και αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου (Backonja and Glanzman 2003). Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι η αποτελεσματικότητά της στην ανακούφιση από τα συμπτώματα της αλλοδυνίας, του καυστικού διαξιφιστικού πόνου και της υπεραλγησίας (Backonja and Glanzman 2003). Υπολογίζεται ότι περίπου το 30% των ασθενών που λαμβάνουν γκαμπαπεντίνη έχουν περισσότερο από 50% ανακούφιση του πόνου τους (Bennett and Simpon 2004). Λόγω της αγχολυτικής της ιδιότητας, η γκαμπαπεντίνη αντιμετωπίζει και τα συνυπάρχοντα προβλήματα ύπνου. Συνεπώς η διάθεση και η ποιότητα ζωής των ασθενών με μεθερπητική νευραλγία βελτιώνεται (Rowbotham et al 1998). Εμφανίζει λίγες παρενέργειες, οι κυριότερες των οποίων είναι η ζάλη, η υπνηλία, το περιφερικό οίδημα, η κεφαλαλγία και η ξηροστομία (Sabatowski et al 2004). Περίπου το 30% των ασθενών εμφανίζει υπνηλία και ζάλη κατά την έναρξη θεραπείας με γκαμπαπεντίνη (Bennett and Simpon 2004). Γι' αυτό συνιστάται η έναρξη αγωγής με χαμηλές δόσεις και η προσεκτική σταδιακή τιτλοποίησή του όπως και η σταδιακή διακοπή του προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

2.7.6 Πρεγκαμπαλίνη

Η πρεγκαμπαλίνη είναι ένα νεότερο μόριο που δημιουργήθηκε ως μετεξέλιξη της γκαμπαπεντίνης. Είναι πιο δραστική και αποτελεσματική σε μικρότερες δόσεις και έχει καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών (Lauria Horner and Pohl 2003). Αντιμετωπίζει ικανοποιητικά το νευροπαθητικό πόνο, βελτιώνει τη διάθεση και διευκολύνει τον ύπνο του ασθενούς (Freynhagen R et al 2005). Στην κλινική πράξη η έναρξη χορήγησης πρεγκαμπαλίνης γίνεται με 25 – 50 mg τρεις φορές την ημέρα και μπορεί να φθάσει έως 200 mg τρεις φορές την ημέρα.

2.8 Αντικαταθλιπτικά

2.8.1 Εισαγωγή

Η διαπίστωση ότι η κατάθλιψη συνυπάρχει συχνά σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν επώδυνα σύνδρομα, οδήγησε στη χρήση αντικαταθλιπτικών στην αντιμετώπιση του πόνου. Σήμερα, όμως, γνωρίζουμε ότι τα αντικαταθλιπτικά έχουν τη δυνατότητα να επιφέρουν αναλγησία ως ένα βαθμό, πολλές φορές χορηγούμενα σε μικρότερες δόσεις. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης SSRIs και οι νεότεροι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNRIs).

2.8.2 Φαρμακοδυναμική

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά αποκλείουν τη δράση του μεταφορέα επαναπρόσληψης των νευροδιαβιβαστών των νοραδρεναλίνης (NE) και της σεροτονίνης (5-HT) αυξάνοντας τα επίπεδά τους στο συναπτικό χώρο. Ο μεταφορέας αυτός, είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, η οποία κατά την επαναπρόσληψη των

νευροδιαβιβαστών συνδέεται μαζί τους και με τα ιόντα NA^+ , Cl^- . Αυτό οδηγεί σε αλλαγή διαμόρφωσης του φορέα και η NA και η 5-HT εισέρχονται στον προσυναπτικό χώρο. Τα νεότερα αντικαταθλιπτικά που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου έχουν παρόμοια δράση με τη διαφορά ότι τα SSRI, αναστέλλουν εκλεκτικά την επαναπρόσληψη σεροτονίνης και δεν εμφανίζουν αντιχολινεργική δράση. Τέλος υπάρχουν στοιχεία ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά δρουν και ως ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA. Η αναλγητική δράση των αντικαταθλιπτικών είναι ανεξάρτητη από την παρουσία κατάθλιψης (Clifford 1985) και εμφανίζεται μόνο μετά από χορήγηση σε μακροχρόνια βάση. Σύμφωνα με μελέτες το 30% των ασθενών που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά θα εμφανίσουν πάνω από 50% βελτίωση των συμπτωμάτων (Mc Qay et al 1996). Υποστηρίζεται ότι παλιότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, όπως η αμιτριπτυλίνη, εξασκούν μεγαλύτερη αναλγητική δράση σε σχέση με τα υπόλοιπα, όταν χρησιμοποιούνται στην ανακούφιση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου (Mattia and Coluzzi 2003).

2.8.3 Φαρμακοκινητική

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά έχουν μεγάλο χρόνο ημιζωής που κυμαίνεται από 6-30 ώρες. Απορροφούνται από το λεπτό έντερο και εισέρχονται μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας επιτυγχάνοντας μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εντός λίγων ωρών. Συνδέονται κατά 90-95% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και μεταβολίζονται στο ήπαρ, όπου σχηματίζουν γλυκουρονικά άλατα. Η χορήγησή τους γίνεται μια φορά την ημέρα, πριν την κατάκλιση και η δόση αυξάνεται σταδιακά μέχρι 100 mg/d. Οι SSRIs έχουν χρόνο ημιζωής από 14-24 ώρες. Η βενλαφαξίνη, ο κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας SNRs, λαμβάνεται σε μορφή ελεγχόμενης αποδέσμευσης μια φορά ημερησίως σε δόσεις που κυμαίνονται από 75 έως 225 mg/d. Τέλος, η ντουλοξετίνη (SNRI) χορηγείται σε δόση 60 mg p. os μια φορά ημερησίως για την αντιμετώπιση της διαβητικής νευροπάθειας.

2.8.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Λόγω της αντιχολινεργικής τους δράσης τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά προκαλούν ξηροστομία, δυσκοιλιότητα και κατακράτηση ούρων. Επιπλέον προκαλούν ορθοστατική υπόταση λόγω της ανταδρενεργικής τους δράσης. Πρέπει να αποφεύγονται ή να χορηγούνται με προσοχή σε άτομα με γλαύκωμα, υπερπλασία προστάτη και καρδιακές παθήσεις, αν και όταν χορηγούνται σε χαμηλές δόσεις με στόχο το αναλγητικό αποτέλεσμα οι παρενέργειες είναι σπάνιες. Πάντως, ειδικότερα οι ηλικιωμένοι πρέπει να παρακολουθούνται όταν βρίσκονται σε αγωγή με TCA λόγω και της εμφάνισης σοβαρότερων παρενεργειών από την αντιχολινεργικής τους δράση σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Οι SSRIs φαίνεται να πλεονεκτούν στο σημείο αυτό, αφού στερούνται καρδιοτοξικότητας και χορηγούνται χωρίς προβλήματα ακόμη και σε καρδιοπαθείς. Και οι SNRIs είναι καλά ανεκτά φάρμακα, με λιγότερες παρενέργειες όπως κεφαλαλγίες, γαστρεντερικές διαταραχές και διαταραχές της σεξουαλικής δραστηριότητας.

2.9 Κορτικοστεροειδή

2.9.1 Φαρμακοδυναμική

Τα κορτικοστεροειδή είναι δραστικά αντιφλεγμονώδη φάρμακα, που εμφανίζουν κεντρική και περιφερική δράση. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν ενώσεις όπως η υδροκορτιζόνη, η πρεδνιζόνη, η μεθυλπρεδνιζολόνη και η δεξαμεθαζόνη. Η κεντρική τους δράση εμφανίζεται μέσω αποκλεισμού των διαύλων Na^+ και σταθεροποίηση της νευρικής μεμβράνης. Η περιφερική τους δράση έγκειται στο γεγονός ότι μειώνουν τη συγκέντρωση παραγόντων που ενέχονται στην παθοφυσιολογία της φλεγμονής και του οιδήματος αναστέλλοντας την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A_2 . Συχνά ο πόνος εμφανίζεται από συμπίεση νεύρου λόγω οιδήματος, γεγονός που αντιμετωπίζεται με τη χρήση κορτικοστεροειδών.

Τα κορτικοστεροειδή ενώνονται με τον ειδικό υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών, που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα. Το σύμπλοκο μετακινείται στον πυρήνα του

κυττάρου και τροποποιεί τη μεταγραφική διαδικασία επηρεάζοντας, τελικά, την έκφραση κάποιων γονιδίων. Η δράση του μεταγραφικού παράγοντα κβ μειώνεται και αυτό συνεπάγεται μειωμένη σύνθεση των ιντερλευκινών. Η φωσφολιπάση A_2 μπλοκάρεται από την λιποκορτίνη 1 και αναστέλλεται η μετατροπή των φωσφολιπιδίων σε αραχιδονικό οξύ. Ταυτόχρονα, αναστέλλεται η κυκλοοξυγενάση 2 και η μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνες, με τη διαμεσολάβηση του παράγοντα NK-κβ (Saklatvala J, 2002).

2.9.2 Φαρμακοκινητική

Τα κορτικοστεροειδή έχουν μεγάλη βιοδιαθεσιμότητα χορηγούμενα p. os, αλλά μπορούν επίσης να χορηγηθούν και παρεντερικά. Έχουν μικρό χρόνο ημιζωής, αλλά μεγάλο χρόνο δράσης, με εξαίρεση την υδροκορτιζόνη. Ειδικότερα η δεξαμεθαζόνη αποτελεί φάρμακο πρώτης εκλογής για ασθενείς τελικού σταδίου λόγω της μακράς διάρκειας δράσης της που επιτρέπει να χορηγείται μια φορά ημερησίως, αλλά και του μικρού αλατοκορτικοειδούς αποτελέσματος που επιφέρει. Η θεραπεία αρχίζει με υψηλές δόσεις μέχρι να επιτευχθεί ικανοποιητικό αποτέλεσμα οπότε και συνεχίζεται η θεραπεία, αλλά η δόση μειώνεται προοδευτικά μέχρι την ελάχιστη αποτελεσματική. Συνήθως δοσολογία για τη δεξαμεθαζόνη είναι 4mg/d – 20mg/d.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή σε μακροχρόνια βάση εμφανίζουν καταστολή του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων. Δεν αποτελούν φάρμακα πρώτης εκλογής, λόγω πολλών ανεπιθύμητων δράσεων, όπως η υπεργλυκαιμία, η οστεοπόρωση, το πεπτικό έλκος και η μυοπάθεια. Γι' αυτό κατά τη χορήγησή τους πρέπει να εκτιμάται η σχέση κινδύνου / ωφέλειας. Η συγχορήγησή τους με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αντενδείκνυται. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών για επίτευξη αναλγησίας σε ηλικιωμένους, πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης διαταραχών στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης ορού. Τέλος αλλαγές στη διάθεση είναι δυνατό να εμφανιστούν σε άτομα προχωρημένης ηλικίας, που βρίσκονται υπό θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

B. Ερευνητικό Μέρος

1. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει εάν η φαρμακευτική αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου στους ηλικιωμένους είναι επαρκής. Ειδικότερα, εξετάζεται εάν παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία, η οικογενειακή κατάσταση και η φαρμακευτική αγωγή δημιουργούν σημαντικές διαφοροποιήσεις όσον αφορά τον πόνο.

2. Μεθοδολογία

2.1 Διεξαγωγή και Δείγμα έρευνας

Η έρευνα πραγματοποιήθηκε στη Φιλιπιάδα, μια αγροτική περιοχή του Νομού Πρεβέζης, με πληθυσμό 8.468 κατοίκους, σε ηλικιωμένους που αντιμετώπιζαν πρόβλημα χρόνιου πόνου κατά τη χρονική περίοδο Ιούνιο- Ιούλιο 2008.

Για τους σκοπούς της έρευνας συμπληρώθηκαν 41 ερωτηματολόγια. Το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από την ερευνήτρια με προσωπική συνέντευξη, προκειμένου να διευκολυνθούν οι ερωτώμενοι, που λόγω της ηλικίας τους ενδεχομένως αντιμετώπιζαν προβλήματα όρασης. Ο πληθυσμός του δείγματος χωρίστηκε σε πέντε ηλικιακές κατηγορίες, η συλλογή του οποίου έγινε μετά από τυχαία δειγματοληψία. Η αναλυτική κατανομή του δείγματος έχει ως εξής (ερώτηση 2):

- 11 άτομα ηλικίας 60- 65 ετών (27%)
- 6 άτομα ηλικίας 66-70 ετών (15%)
- 12 άτομα ηλικίας 71-75 ετών (29%)
- 8 άτομα ηλικίας 76-80 ετών (19%)
- 4 άτομα ηλικίας 81-85 ετών (10%)

2.2 Κατασκευή Ερωτηματολογίου

Για τη συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε δομημένο ερωτηματολόγιο, που αποτελείται από 12 ερωτήσεις. Περιλαμβάνονται ερωτήσεις κλειστού τύπου καθώς επίσης και προκατασκευασμένες ερωτήσεις. Οι προκατασκευασμένες ερωτήσεις παρουσιάζουν μεγαλύτερη επιλογή από τις κλειστές, επιτρέποντας έτσι τη συλλογή πιο ολοκληρωμένων απαντήσεων.

Οι ερωτήσεις αφορούν τα δημογραφικά στοιχεία των ερωτώμενων (Ερωτήσεις 1, 2, 3, 4, 5), τα χρόνια προβλήματα της υγείας τους , το που και το πόσο πονάνε (Ερωτήσεις 6, 7, 8). Η ερώτηση 9, που αναφέρεται στη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής επιτρέπει να διακρίνουμε δύο υποομάδες στον πληθυσμό του δείγματος, ανάλογα με το εάν ή όχι γίνεται λήψη φαρμάκων για την αντιμετώπιση του πόνου. Οι ερωτήσεις 10 και 11 εστιάζουν στα άτομα που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, ενώ η ερώτηση 12 με τα υποερωτήματα που περιλαμβάνει, αφορά στα άτομα που δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση του πόνου, και έχει σαν στόχο να διερευνήσει τους λόγους.

Για τη μέτρηση του πόνου χρησιμοποιήθηκε μια οπτική αναλογική κλίμακα (VAS), η οποία στην ανάλυση κατηγοριοποιήθηκε ως εξής: 0 καθόλου πόνος, 1-3 ελεγχόμενος πόνος, 4-7 μερικώς ελεγχόμενος πόνος, 8-10 ανεξέλεγκτος πόνος (Taylor E.K et al ,2002)

2.3 Στατιστική Ανάλυση των Δεδομένων

Στα πλαίσια αυτής της εργασίας θέλουμε να ελέγξουμε αν η μέση τιμή (αλλά και η διάμεσος αργότερα) μιας ποσοτικής μεταβλητής διαφέρει ανάμεσα σε δύο ανεξάρτητα δείγματα. Η ποσοτική μεταβλητή είναι ο πόνος και θα εξετάσουμε αν παράγοντες, όπως η οικογενειακή κατάσταση, το φύλο, η φαρμακευτική αγωγή και η ηλικία δημιουργούν υποκατηγορίες στον πόνο με διαφορετικό μέσο και διάμεσο. Με άλλα λόγια, σκοπός αυτής της ανάλυσης, με το δεδομένο δείγμα και το έντονο γεωγραφικό στίγμα του δείγματος, είναι η διερεύνηση του βαθμού στον οποίο

παράγοντες όπως η οικογενειακή κατάσταση, το φύλο, η φαρμακευτική αγωγή και η ηλικία δημιουργούν σημαντικές διαφοροποιήσεις όσον αφορά το πόνο.

Η μεθοδολογία ANOVA (Analysis of Variance) μας επιτρέπει να εξετάσουμε τις παρακάτω περιπτώσεις όσον αφορά τον πόνο και τις εξής μεταβλητές:

1. Φύλο
2. Φαρμακευτική αγωγή
3. Ηλικία
4. Οικογενειακή κατάσταση

Σε αυτές τις περιπτώσεις θέλουμε να ελέγξουμε τη:

Μηδενική Υπόθεση $\mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$

έναντι της

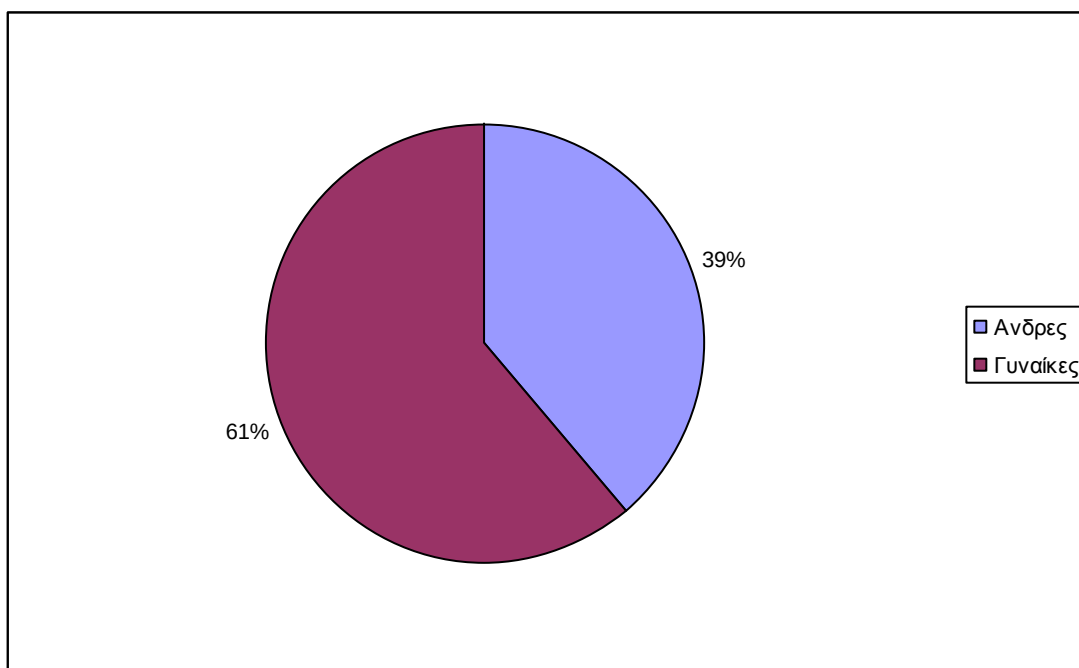
Εναλλακτικής Υπόθεσης $\mu_i \neq \mu_j$, $i, j = 1, 2, \dots, k$ (τουλάχιστον ένα ζευγάρι διαφέρει).

Η μεθοδολογία ANOVA (Analysis of Variance) χρησιμοποιήθηκε τόσο για το μέσο (mean) όσο και για τον διάμεσο (median). Η ανάλυση έγινε με το λογισμικό Eviews και παραπάνω από μία μεθοδολογία χρησιμοποιήθηκε και για τις δύο περιπτώσεις (μέσος και διάμεσος). Σε κάθε περίπτωση το συμπέρασμα μας καθορίζεται από την πιθανότητα (Probability) που αναφέρεται στην μηδενική υπόθεση.

3. Αποτελέσματα

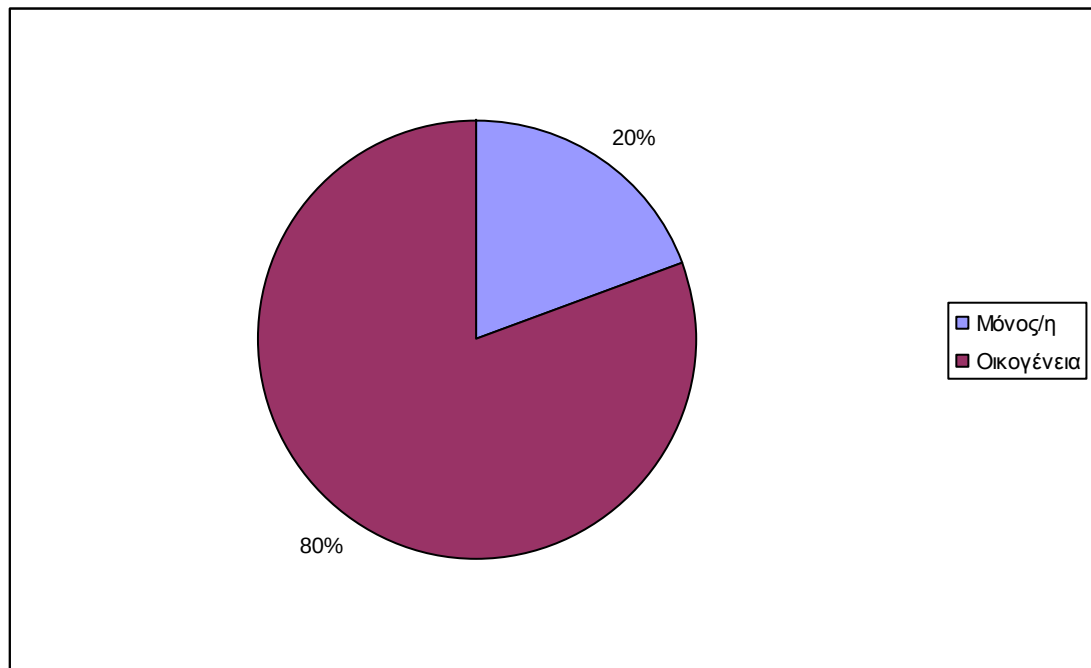
Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων γίνεται με βάση τις αντίστοιχες ερωτήσεις του ερωτηματολογίου. Αρχικά γίνεται σχηματικά η παρουσίαση των βασικότερων αποτελεσμάτων, ενώ στη συνέχεια ακολουθούν τα αποτελέσματα των συσχετίσεων.

Ερ.1 Το δείγμα αποτελείται από 41 παρατηρήσεις. Οι γυναίκες είναι 25 (61%) και οι άνδρες 16 (39%).



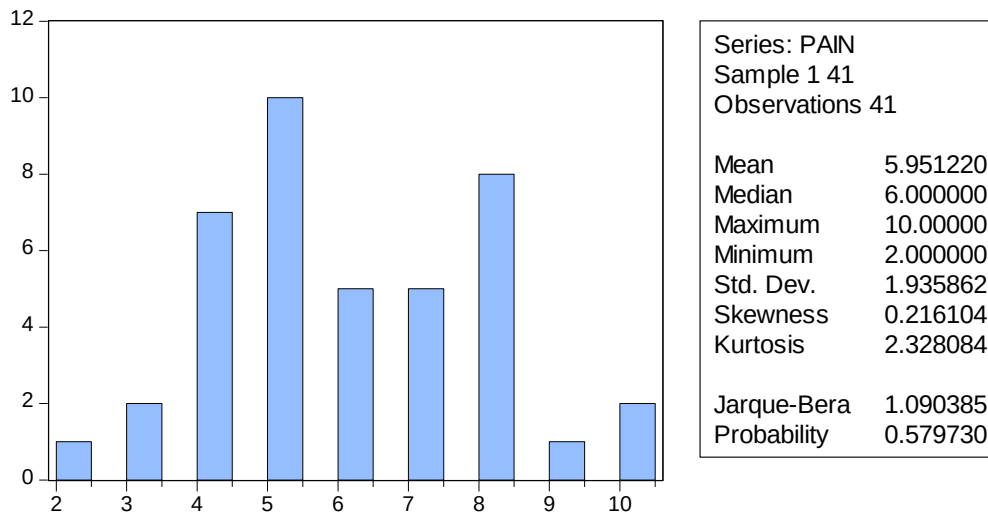
Σχήμα 1. Κυκλικό διάγραμμα της κατανομής των συμμετεχόντων στην έρευνα ως προς το φύλο.

Ερ.4 Από το σύνολο του δείγματος η πλειοψηφία 80% ζει στα πλαίσια της οικογένειας (είτε με σύντροφο είτε με παιδιά).



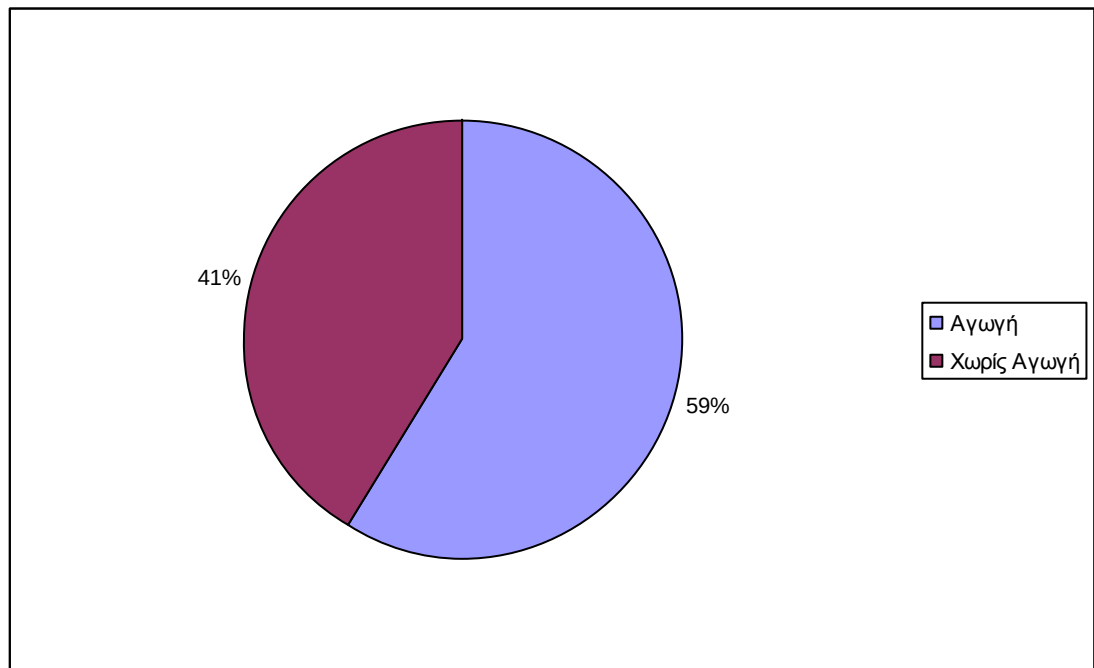
Σχήμα 2. Κυκλικό διάγραμμα της κατανομής των συμμετεχόντων στην έρευνα ως προς το αν ζούνε μόνοι ή στο πλαίσιο της οικογένειας.

Ερ. 8 Η μεταβλητή που αφορά την μέτρηση του πόνου έπαιρνε τιμές απο 0 ως το 10 και οι βασικές στατιστικές τις μεταβλητής αυτής βρίσκονται στον παρακάτω πίνακα. Ο διάμεσος (median) είναι 6 , η μέγιστη τιμή 8 και η ελάχιστη 2. Η ασσυμετρία (skewness) είναι ελαφρά θετική (0.21) που δείχνει ότι ο αριθμός των παρατηρήσεων στα δύο άκρα τις κατανομής είναι περίπου ο ίδιος.



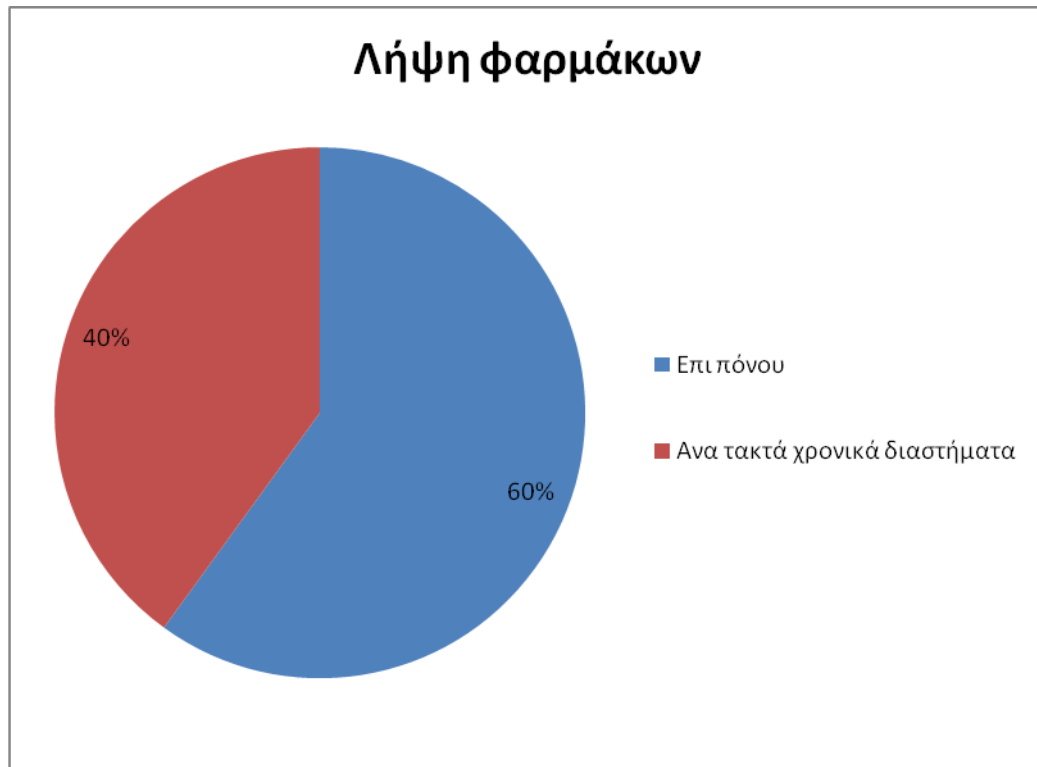
Σχήμα 3. Ιστόγραμμα των απαντήσεων των ερωτώμενων σχετικά με το βαθμό που πονάνε.

Ερ. 9 Οι 24 λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση του πόνου και οι υπόλοιποι 17 δεν λάμβαναν.



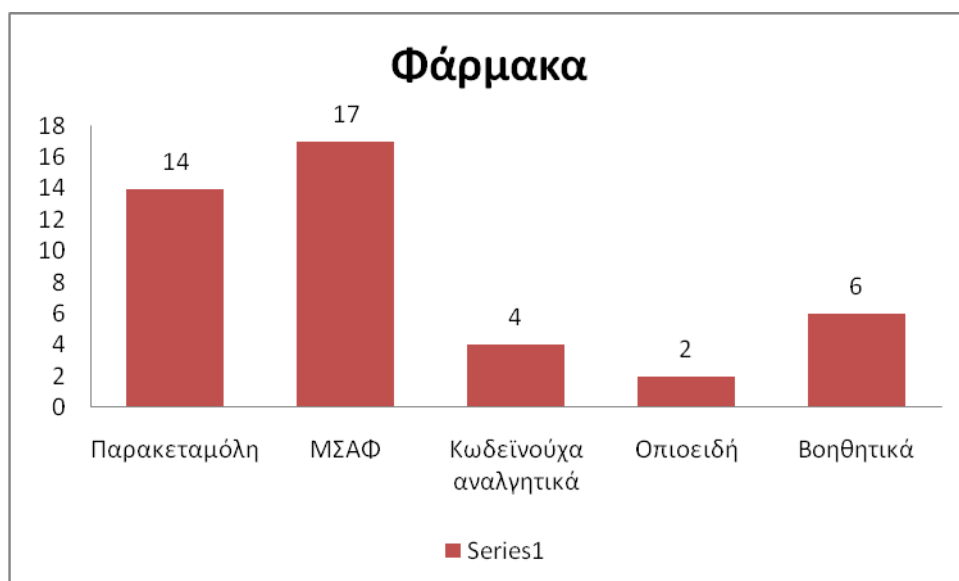
Σχήμα 4. Κυκλικό διάγραμμα της κατανομής των συμμετεχόντων στην έρευνα ως προς τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής.

Ερ. 10 Το 60% παίρνει φάρμακα επί πόνου, ενώ το 40% ανά τακτά χρονικά διαστήματα.



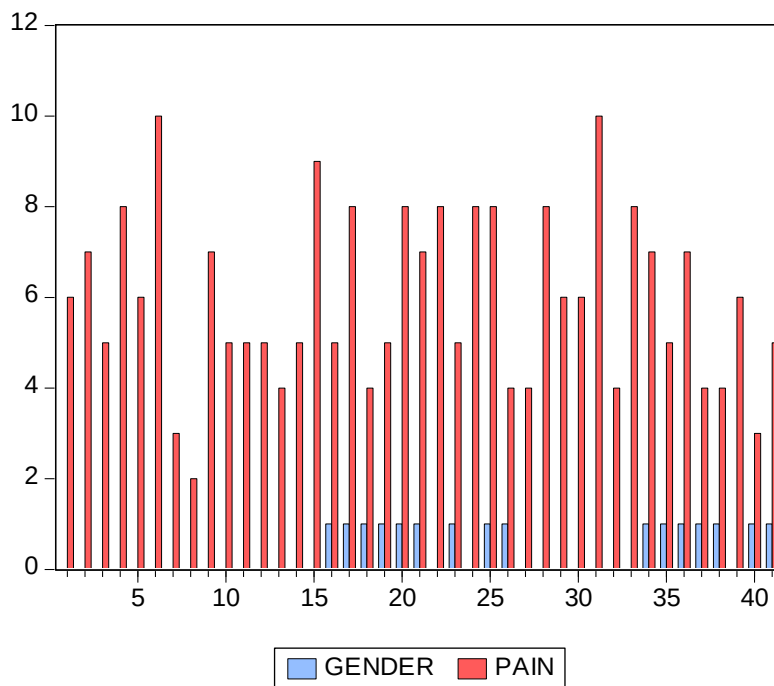
Σχήμα 5. Κυκλικό διάγραμμα της κατανομής των συμμετεχόντων στην έρευνα ως προς το χρόνο λήψης φαρμάκων.

Ερ.11.

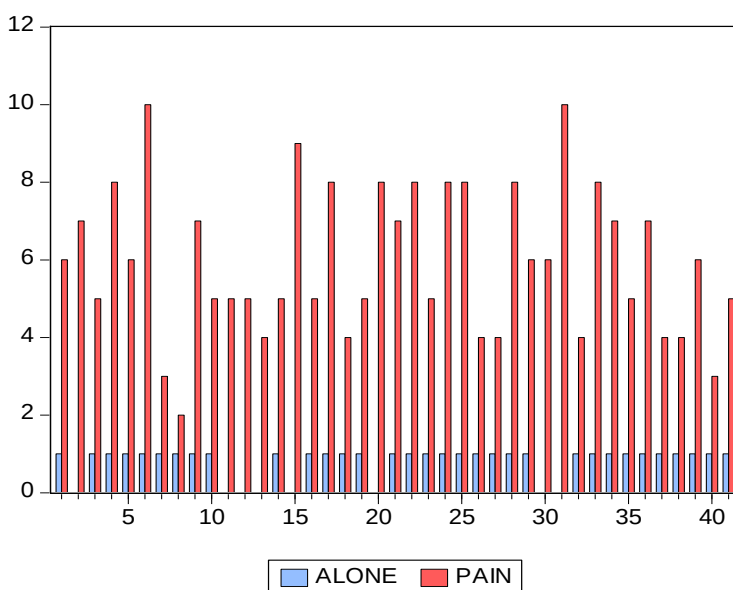


Συσχετίσεις

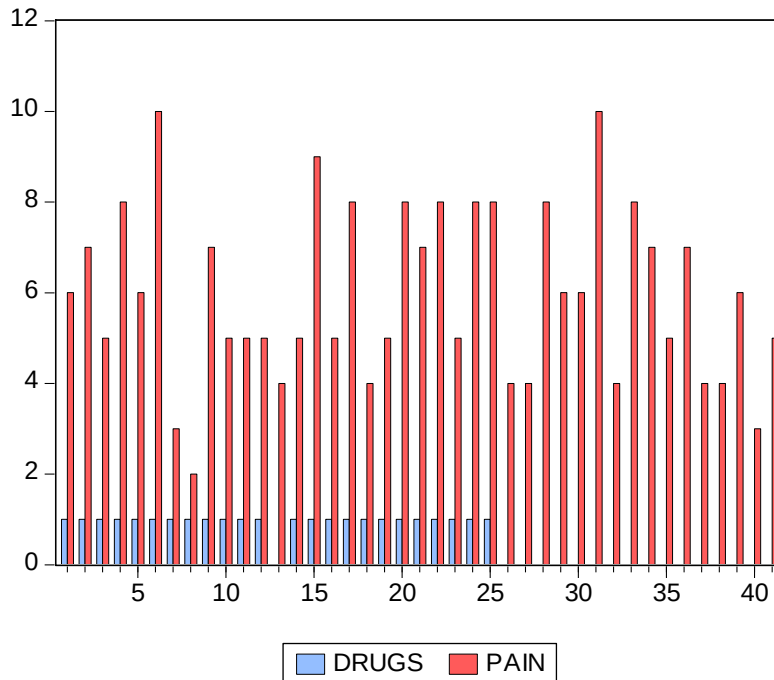
Σχέση μεταξύ φύλου και πόνου διαγραμματικά (Gender 0 για γυναίκες και 1 για άντρες).



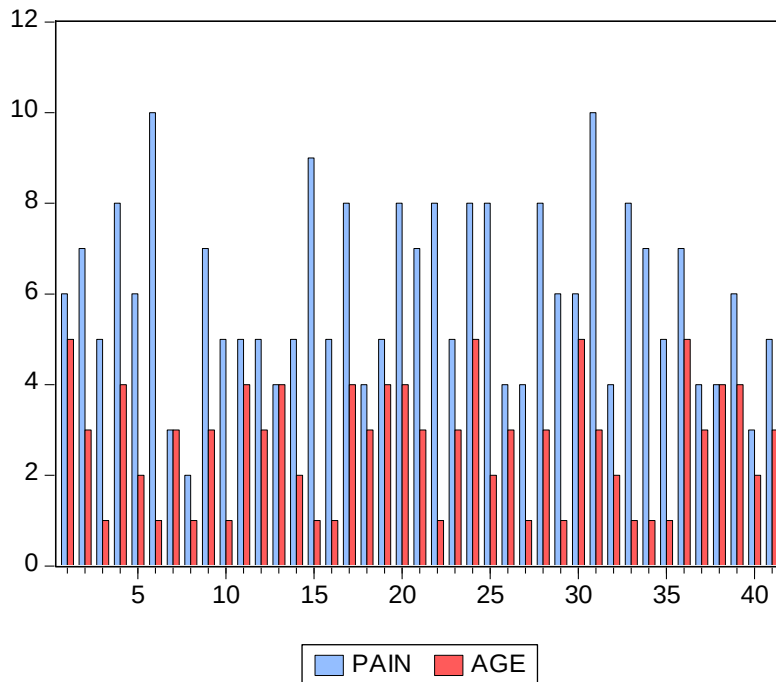
Σχέση μεταξύ οικογενειακής κατάστασης και πόνου διαγραμματικά (Alone 0 για μόνος/η και 1 με οικογένεια).



Σχέση μεταξύ χρήσης φαρμακευτικής αγωγής και πόνου διαγραμματικά (Drugs 0 για λήψη και 1 όχι λήψη).



Σχέση μεταξύ ηλικίας και πόνου διαγραμματικά (Ηλικιακές κατηγορίες 60-65:1, 66-70:2, 71-75:3, 76-80:4, 80-85:5, 80+=6).



1. Πόνος και Φύλο

Η υπόθεση που ελέγχουμε είναι αν ο πόνος διαφοροποιείται σε υποομάδες που καθορίζονται από το φύλο. Με άλλα λόγια αν ο παράγοντας φύλο διαφοροποιεί σημαντικά τον πόνο. Όπως βλέπουμε από τα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα οι πιθανότητες (Probabilities) και στα τέσσερα τεστ (t-test, Satterthwaite-Welch t-test, Anova F-test, Welch F-test) είναι μεγαλύτερες από 0.05 (5% επίπεδο σημαντικότητας). Αυτό δείχνει ότι το φύλο δεν δημιουργεί στατιστικά σημαντικές υποομάδες στη μεταβλητή πόνο. Στο ίδιο ακριβώς συμπέρασμα καταλήγουμε για το διάμεσο όπου και εκεί οι πιθανότητες είναι μεγαλύτερες του 0.05.

Πίνακας: Ανάλυση Διασποράς για το μέσο

Test for Equality of Means of PAIN Categorized by values of GENDER Sample: 1 41 Included observations: 41				
Method	df	Value	Probability	
t-test	39	1.029	0.309	
Satterthwaite-Welch	36.85	1.080	0.286	
t-test*	376	551	9	
Anova F-test	(1, 39)	1.059	0.309	
Welch F-test*	(1, 36.8538)	1.167	0.286	
*Test allows for unequal cell variances				
Analysis of Variance				
Source of Variation	df	Sum of Sq.	Mean Sq.	
Between	1	3.964	3.964	
Within	39	145.9	3.741	
Total	40	149.9	3.747	
Category Statistics				
GEN	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err. of Mean
0	25	6.200	2.081	0.416
1	16	5.562	1.672	0.418
All	41	5.951	1.935	0.302

Πίνακας: Ανάλυση Διασποράς για το διάμεσο

Test for Equality of Medians of PAIN					
Categorized by values of GENDER					
Sample: 1 41					
Included observations: 41					
Method		df	Value	Probability	
Wilcoxon/Mann-Whitney			1.069	0.285	
			045	0	
Wilcoxon/Mann-Whitney (tie-adj.)			1.085	0.277	
			577	7	
Med. Chi-square		1	0.025	0.872	
			625	8	
Adj. Med. Chi-square		1	0.028	0.866	
			252	5	
Kruskal-Wallis		1	1.171	0.279	
			607	1	
Kruskal-Wallis (tie-adj.)		1	1.208	0.271	
			124	7	
van der Waerden		1	1.149	0.283	
			323	7	
Category Statistics					
GEN		Media	> Overall Media	Mean	Mean
DER	Count	n	n	Rank	Score
0	25	6.000	10	22.62	0.120
		000		000	834
		5.000		18.46	-
1	16	000	6	875	0.190356
All	41	6.000	16	21.00	-
		000		000	0.000606

2. Πόνος και Φαρμακευτική Αγωγή

Η υπόθεση που ελέγχουμε είναι αν ο πόνος διαφοροποιείται σε υποομάδες που καθορίζονται από τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Με άλλα λόγια αν ο παράγοντας φαρμακευτική αγωγή διαφοροποιεί σημαντικά τον πόνο. Όπως βλέπουμε από τα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα οι πιθανότητες (Probabilities) και στα τέσσερα tests (t-test, Satterthwaite-Welch t-test, Anova F-test, Welch F-test) είναι μεγαλύτερες από 0.05 (5% επίπεδο σημαντικότητας). Αυτό δείχνει ότι η φαρμακευτική αγωγή δεν δημιουργεί στατιστικά σημαντικές υποομάδες στη μεταβλητή πόνο. Στο ίδιο ακριβώς συμπέρασμα καταλήγουμε για το διάμεσο όπου και εκεί οι πιθανότητες είναι μεγαλύτερες του 0.05.

Πίνακας: Ανάλυση Διασποράς για το μέσο

Test for Equality of Means of PAIN Categorized by values of DRUGS Sample: 1 41 Included observations: 41			
Method	df	Value	Probability
t-test	39	1.010745	0.3184
Satterthwaite-Welch	35.15	-	0.316
t-test*	978	1.015310	0.3169
Anova F-test	(1, 39)	1.021605	0.3184
Welch F-test*	(1, 35.1598)	1.030854	0.3169
*Test allows for unequal cell variances			
Analysis of Variance			
Source of Variation	df	Sum of Sq.	Mean Sq.
Between	1	3.826459	3.826459
Within	39	146.0	3.745

			760	538
			149.9	3.747
Total	40		024	561
Category Statistics				
DRU			Std.	Std.
GS	Count	Mean	Dev.	Err. of Mean
0	17	5.588	1.905	0.462
		235	873	242
		6.208	1.955	0.399
1	24	333	575	180
All	41	5.951	1.935	0.302
		220	862	331

Πίνακας: Ανάλυση Διασποράς για το διάμεσο

Test for Equality of Medians of PAIN Categorized by values of DRUGS Sample: 1 41 Included observations: 41			
Method	df	Value	Probability
Wilcoxon/Mann-Whitney		1.230	0.218
		520	5
Wilcoxon/Mann-Whitney (tie-adj.)		1.249	0.211
		550	5
Med. Chi-square	1	1.127	0.288
		751	3
Adj. Med. Chi-square	1	0.543	0.461
		212	1
Kruskal-Wallis	1	1.546	0.213
		919	6
Kruskal-Wallis (tie-adj.)	1	1.595	0.206
		134	6
van der Waerden	1	1.218	0.269
		369	7
Category Statistics			

DRU			>		
GS	Count	Media n	Overall Media n	Mean Rank	Mean Score
0	17	5.000 000	5	18.23 529	- 0.186311
1	24	6.000 000	11	22.95 833	0.130 934
All	41	6.000 000	16	21.00 000	- 0.000606

3. Πόνος και Ηλικία

Η υπόθεση που ελέγχουμε είναι αν ο πόνος διαφοροποιείται σε υποομάδες που καθορίζονται από την ηλικία. Με άλλα λόγια αν ο παράγοντας ηλικία διαφοροποιεί σημαντικά τον πόνο. Όπως βλέπουμε από τα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα οι πιθανότητες (Probabilities) και στα τέσσερα τεστ (t-test, Satterthwaite-Welch t-test, Anova F-test, Welch F-test) είναι μεγαλύτερες από 0.05 (5% επίπεδο σημαντικότητας). Αυτό δείχνει ότι η ηλικία δεν δημιουργεί στατιστικά σημαντικές υποομάδες στη μεταβλητή πόνο. Στο ίδιο ακριβώς συμπέρασμα καταλήγουμε για το διάμεσο όπου και εκεί οι πιθανότητες είναι μεγαλύτερες του 0.05.

Πίνακας: Ανάλυση Διασποράς για το μέσο

Test for Equality of Means of PAIN Categorized by values of AGE Sample: 1 41 Included observations: 41			
Method	df	Value	Probability
Anova F-test	(4, 36)	0.403 731	0.804 7
Welch F-test*	(4, 14.126)	0.723 417	0.590 2

*Test allows for unequal cell variances				
Analysis of Variance				
Source of Variation	df	Sum of Sq.	Mean Sq.	
Between	4	6.435 772	1.608 943	
Within	36	143.4 667	3.985 185	
Total	40	149.9 024	3.747 561	
Category Statistics				
AGE	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err. of Mean
1	12	6.166 667	2.289 634	0.660 960
2	5	5.200 000	1.923 538	0.860 233
3	12	5.750 000	2.050 499	0.591 928
4	8	6.000 000	1.772 811	0.626 783
5	4	6.750 000	0.957 427	0.478 714
All	41	5.951 220	1.935 862	0.302 331

Πίνακας: Ανάλυση Διασποράς για το διάμεσο

Test for Equality of Medians of PAIN			
Categorized by values of AGE			
Sample: 1 41			
Included observations: 41			
Method	df	Value	Probability
Med. Chi-square	4	1.041	0.903

adj.)			229	5	
			0.273	0.991	
	Adj. Med. Chi-square	4	547	5	
			2.247	0.690	
	Kruskal-Wallis	4	024	4	
	Kruskal-Wallis (tie-		2.317	0.677	
		4	060	7	
			1.991	0.737	
	van der Waerden	4	607	3	
Category Statistics					
			>		
			Overall		
AGE	Count	Media n	Media n	Mean Rank	Mean Score
1	12	5.500 000	5	22.45 833	0.114 526
2	5	5.000 000	1	16.50 000	- 0.364022
3	12	5.000 000	5	19.08 333	- 0.120703
4	8	5.500 000	3	21.43 750	0.034 815
5	4	6.500 000	2	27.12 500	0.397 712
All	41	6.000 000	16	21.00 000	- 0.000606

4. Πόνος και Οικογενειακή Κατάσταση

Η υπόθεση που ελέγχουμε είναι αν ο πόνος διαφοροποιείται σε υποομάδες που καθορίζονται από την οικογενειακή κατάσταση. Με άλλα λόγια αν ο παράγοντας οικογενειακή κατάσταση διαφοροποιεί σημαντικά τον πόνο. Όπως βλέπουμε από τα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα οι πιθανότητες (Probabilities) και στα τέσσερα τεστ (t-test, Satterthwaite-Welch t-test, Anova F-test, Welch F-test) είναι μεγαλύτερες από 0.05 (5% επίπεδο σημαντικότητας). Αυτό δείχνει ότι η οικογενειακή κατάσταση δεν δημιουργεί στατιστικά σημαντικές υποομάδες στη μεταβλητή πόνο. Στο ίδιο

ακριβώς συμπέρασμα καταλήγουμε για το διάμεσο όπου και εκεί οι πιθανότητες είναι μεγαλύτερες του 0.05.

Πίνακας: Ανάλυση Διασποράς για το μέσο

Test for Equality of Means of PAIN Categorized by values of ALONE Sample: 1 41 Included observations: 41				
Method	df	Value	Probability	
t-test	39	1.312	0.197	0
Satterthwaite-Welch	9.813	1.213	0.253	3
t-test*	887	692	0.197	0
Anova F-test	(1, 39)	1.722	0.253	3
Welch F-test*	(1, 9.81389)	1.473	0.197	0
*Test allows for unequal cell variances				
Analysis of Variance				
Source of Variation	df	Sum of Sq.	Mean Sq.	
Between	1	6.341	6.341	
Within	39	143.5	3.681	
Total	40	149.9	3.747	
Category Statistics				
ALO	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err. of Mean
NE				
0	8	6.750	2.121	0.750
		000	320	000

		5.757	1.871	0.325
1	33	576	335	758
		5.951	1.935	0.302
All	41	220	862	331

Πίνακας: Ανάλυση Διασποράς για το διάμεσο

Test for Equality of Medians of PAIN					
Categorized by values of ALONE					
Sample: 1 41					
Included observations: 41					
			Proba		
Method	df	Value	bility		
adj.)	Wilcoxon/Mann-Whitney	1.134	0.256		
		967	4		
	Wilcoxon/Mann-Whitney (tie-adj.)	1.152	0.249		
		519	1		
	Med. Chi-square	0.503	0.478		
	1	182	1		
	Adj. Med. Chi-square	0.093	0.760		
	1	279	0		
	Kruskal-Wallis	1.325	0.249		
	1	758	6		
Kruskal-Wallis (tie-adj.)	1.367	0.242			
1	080	3			
van der Waerden	1.824	0.176			
1	785	7			
Category Statistics					
ALO			>		
NE		Media	Overall	Mean	Mean
	Count	n	Media	Rank	Score
			n		
0	8	6.500		25.37	0.387
		000	4	500	875
		5.000		19.93	-
1	33	000	12	939	0.094784
All	41	6.000		21.00	-
		000	16	000	0.000606

4. Συζήτηση

Στην ενότητα αυτή αξιολογούνται τα αποτελέσματα της έρευνας σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου σε ηλικιωμένους. Επίσης γίνεται ανάλυση των συσχετίσεων που προέκυψαν και γίνονται συγκρίσεις με τα αποτελέσματα άλλων ερευνών από τη διεθνή βιβλιογραφία.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας το 59% λάμβανε φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση του πόνου, ενώ το 41% δεν λάμβανε. Παρατηρείται, λοιπόν, ότι ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό δεν λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή κάτι που επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες. Για παράδειγμα σε μια αναδρομική μελέτη ανασκοπήθηκαν στοιχεία από 13.625 ασθενείς με καρκίνο ηλικίας άνω των 65 ετών, που νοσηλεύτηκαν κατά τη χρονική περίοδο 1992-1995. Από αυτούς 4.003 ανέφεραν καθημερινό πόνο και πάνω από το 25% των ασθενών αυτών δεν έκανε συστηματική χρήση κανενός είδους αναλγητικού (Bernabei R et al, 1998). Παρομοίως σε μια άλλη μελέτη ασθενών που δεν νοσηλεύονταν το 25% συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με καρκίνο δεν λάμβανε φαρμακευτική αγωγή για την επίτευξη αναλγησίας παρόλο που δήλωναν ότι βιώνουν καθημερινό πόνο (Landi F et al, 2001).

Στην παρούσα έρευνα καταγράφηκε ότι οι ασθενείς βίωναν πόνο έντασης 6 σύμφωνα με την οπτική αναλογική κλίμακα (VAS), κατά μέσο όρο, τη δεδομένη χρονική στιγμή που απάντησαν στο ερωτηματολόγιο. Δεν υπήρχε κανείς που δήλωσε 0 (καθόλου πόνος) ή 10 (πόνος τόσο ισχυρός, όσο θα μπορούσε ποτέ να υπάρξει). Επομένως σύμφωνα με τις λεκτικές περιγραφές που χρησιμοποιήσαμε στην κλιμάκωση του πόνου η πλειοψηφία των ασθενών δήλωσε ότι βιώνει έναν μερικώς ελεγχόμενο πόνο. Το εύρημα αυτό δεν προκαλεί έκπληξη αν λάβουμε υπόψη ότι ένα μεγάλο μέρος της διεθνούς βιβλιογραφίας εστιάζεται στην ανάγκη αποτελεσματικότερης προσέγγισης και διαχείρισης του χρόνιου πόνου. Είναι προφανές ότι στη συγκεκριμένη μελέτη καταγράφεται ένα ανεπαρκές επίπεδο αναλγησίας, κάτι που ενισχύει την άποψη ότι περισσότερη προσπάθεια πρέπει να καταβληθεί προκειμένου να αντιμετωπιστεί ικανοποιητικά ο χρόνιος πόνος που βιώνουν οι ηλικιωμένοι ασθενείς.

Διερευνώντας το ερώτημα ποια αναλγητικά φάρμακα λαμβάνουν οι ασθενείς για την ανακούφιση από τον πόνο διαπιστώθηκε ότι η πλειοψηφία των ασθενών

βρίσκονταν σε αγωγή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και παρακεταμόλη σε ποσοστά 68% και 56% αντίστοιχα. Επιπλέον το 20% των ασθενών λάμβανε και βοηθητικά φάρμακα, ενώ σε μικρότερα ποσοστά γινόταν χρήση κωδεϊνούχων και οπιοειδών αναλγητικών. Τα παραπάνω αποτελέσματα συνηγορούν και με τα αποτελέσματα άλλων ερευνών που δείχνουν ότι τα περισσότερα ευρέως χρησιμοποιούμενα αναλγητικά είναι η παρακεταμόλη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Συγκεκριμένα σε μια μελέτη καταγράφηκε ότι το 60% των ηλικιωμένων ασθενών με χρόνιο πόνο έπαιρνε αναλγητικά με πιο δημοφιλή τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ακολουθούμενα από την παρακεταμόλη και τελικά τα οπιοειδή (Hanlon et al, 1996). Η περιορισμένη χρήση κωδεϊνούχων και οπιοειδών αναλγητικών πιθανότατα οφείλεται στο φόβο ανάπτυξης εθισμού, αν και θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια εναλλακτική λύση για την αντιμετώπιση του πόνου σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα ή επιβαρυνμένη νεφρική λειτουργία. Συνεπώς πρέπει να δοθεί έμφαση στην εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας σχετικά με την χρήση οπιοειδών.

Η χρήση βοηθητικών φαρμάκων είναι σχετικά ασυνήθιστη, όπως καταγράφεται στην έρευνα των Bernabei R και συν, όπου, μόλις, το 27% των ασθενών με χρόνιο πόνο βρίσκονταν υπό συστηματική αγωγή με βοηθητικά φάρμακα. Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώνεται στην παρούσα έρευνα επιτρέποντας να συμπεράνουμε ότι δεν υπάρχει μεγάλη εξοικείωση των θεραπειών με τη χορήγηση βοηθητικών φαρμάκων για την επίτευξη ικανοποιητικού βαθμού αναλγησίας.

Το σύνολο του πληθυσμού που συμπεριλήφθηκε στη μελέτη ανέφερε ότι πάσχει από μυοσκελετικά προβλήματα και υποφέρει από χρόνιο πόνο που συνδέεται με τις παθήσεις αυτές. Είναι γεγονός ότι οι ηλικιωμένοι είναι πιο πιθανό να υποφέρουν από αρθρίτιδα, προβλήματα στα οστά και στους συνδέσμους, καρκίνο και άλλα χρόνια νοσήματα που συνδέονται με εμφάνιση πόνου (AGS, 2002). Η αντιμετώπιση του μυοσκελετικού άλγους βασίζεται πρωταρχικά στη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Τα φάρμακα αυτά λάμβαναν περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς ενός μεγάλου πληθυσμιακού δείγματος, ηλικίας άνω των 65 ετών (Chrischilles EA et al, 1992). Είναι πιθανό, λοιπόν, η ευρεία χρήση των αναλγητικών αυτής της ομάδας να οφείλεται και στο μεγάλο επιπολασμό των μυοσκελετικών παθήσεων στους ηλικιωμένους.

Επιπλέον το 60% των ασθενών λάμβαναν φάρμακα επί πόνου και το 40% σε τακτές ώρες. Το εύρημα αυτό είναι σημαντικό στην προσπάθεια να κατανοήσουμε το κατά πόσο η θεραπευτική προσέγγιση είναι αποτελεσματική. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο Π.Ο.Υ. προτείνει πέρα από τη χρήση της κλίμακας τριών βημάτων για την αντιμετώπιση του πόνου και τη διατήρηση επαρκούς βαθμού αναλγησίας καθ' όλο το 24ωρο και όχι χορήγηση αναλγητικών κατ' επίκληση του ασθενούς, τα αποτελέσματα που βρέθηκαν στη συγκεκριμένη έρευνα αντιβαίνουν τις κατευθυντήριες οδηγίες σύμφωνα με τις οποίες οι ασθενείς είναι δυνατό να ανακουφιστούν από τον πόνο στο 90% και πλέον των περιπτώσεων (Levy MH, 1996). Η παράμετρος αυτή αναδεικνύει ένα μείζον πρόβλημα στη διαδικασία αντιμετώπισης του πόνου. Είναι σαφές ότι επιβάλλεται περαιτέρω ενημέρωση τόσο των ασθενών, όσο και των μελών της θεραπευτικής ομάδας προκειμένου να βελτιστοποιηθεί στο έπακρο το αποτέλεσμα της φαρμακευτικής αγωγής, στην οποία υπόκεινται οι ασθενείς.

Αναφορικά με τη συσχέτιση πόνου και φύλου διερευνήθηκε αν ο παράγοντας φύλο διαφοροποιεί σημαντικά τον πόνο. Το αποτέλεσμα που προέκυψε δεν ήταν στατιστικά σημαντικό και άρα το φύλο δε φάνηκε να επιδρά στην υποκειμενική αξιολόγηση του πόνου. Η διαπίστωση αυτή έρχεται σε σύγκρουση με άλλες μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας σύμφωνα με τις οποίες οι γυναίκες αναφέρουν συχνότερα πόνο σε σχέση με τους άνδρες. Πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι γυναίκες είναι περισσότερο ευαίσθητες στην αντίληψη του πόνου, λόγω διαφορετικού βιολογικού υπόβαθρου. Παρ' όλα αυτά φαίνεται ότι συχνά οι άνδρες εμφανίζουν καλύτερη επικοινωνία με τα μέλη της θεραπευτικής τους ομάδας, κάτι που ευνοεί την καταγραφή του πόνου τους (Lindesay J., Skea D., 1997). Σύμφωνα με άλλη μελέτη οι γυναίκες με καρκίνο φαίνεται να έχουν καλύτερη γνώση γύρω από τη διαχείριση του πόνου τους (Yeager KA et al, 1997), κάτι που πιθανότατα επηρεάζει ποικιλοτρόπως τα αποτελέσματα της συσχέτισης πόνου και φύλου, αν λάβει κανείς υπόψη ότι η καλύτερη διαχείριση του πόνου μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αναφορά του, αλλά και ότι η αυξημένη αναφορά του πόνου αποτελεί αφετηρία για καλύτερη αντιμετώπισή του. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι δεν είναι σαφής η επίδραση του φύλου στον πόνο και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση του θέματος.

Ο παράγοντας ηλικία δε φαίνεται να διαφοροποιεί σημαντικά τον πόνο στην παρούσα έρευνα. Στην πραγματικότητα η συχνότητα αναφερόμενου πόνου φαίνεται

να μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία. Ο Bernabei και συν. διαπίστωσαν ότι το 38% των ασθενών ηλικίας 65-74 ανέφεραν καθημερινό πόνο, ενώ το ποσοστό αυτό στις ηλικιακές ομάδες 75-84 και 85 και άνω ήταν 29% και 24% αντίστοιχα. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι οι περισσότεροι ηλικιωμένοι ασθενείς βιώνουν τον πόνο ως ένα αναπόσπαστο κομμάτι της γήρανσης και συνεπώς ως κάτι αναπόφευκτο. Επιπλέον, η συνύπαρξη άλλων νοσημάτων, η αυξημένη πιθανότητα διανοητικής έκπτωσης που παρατηρείται όσο αυξάνεται η ηλικία, η συνυπάρχουσα κατάθλιψη είναι παράγοντες που οδηγούν σε υποτίμηση του πόνου και συχνά ελλιπή αναφορά του. Τα παραπάνω ερμηνεύουν το γεγονός ότι μικρότερο ποσοστό ατόμων αναφέρει πόνο όσο αυξάνεται η ηλικία, αν και καμιά αλλαγή στη φυσιολογία της αντίληψης του πόνου στους ηλικιωμένους δεν διαπιστώθηκε (Kwentus SA et al, 1985). Οι περιορισμοί της έρευνας, όπως το μικρό δείγμα πληθυσμού και το έντονο γεωγραφικό στίγμα δεν επέτρεψαν να επιβεβαιωθεί η διαφοροποίηση του πόνου με την επίδραση της ηλικίας.

Σχετικά με την ύπαρξη συσχετισμού ανάμεσα στον πόνο και τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής δε διαπιστώθηκε κάτι στατιστικά σημαντικό, εξαιτίας των περιορισμών της έρευνας. Με άλλα λόγια δε βρέθηκε διαφοροποίηση στον πόνο που καταγράφηκε ανάμεσα σ' αυτούς που λάμβαναν αναλγητικά και σ' αυτούς που δεν λάμβαναν.

Οι Pahor και συν κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι άγαμες γυναίκες βιώνουν μεγαλύτερης έντασης πόνο. Στην έρευνα αυτή συμμετείχαν 6521 γυναίκες άνω των 65 ετών (Pahor et al, 1999). Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι η οικογενειακή κατάσταση δε δημιουργεί στατιστικά σημαντικές υποομάδες στη μεταβλητή πόνο. Η συντριπτική πλειοψηφία, άλλωστε, των ερωτηθέντων και συγκεκριμένα το 80% του δείγματος ζούσε στα πλαίσια της οικογένειας, είτε με σύντροφο, είτε με παιδιά. Το έντονο γεωγραφικό στίγμα του δείγματος φαίνεται ότι συνδέεται με το γεγονός ότι οι περισσότεροι ηλικιωμένοι με πρόβλημα χρόνιου πόνου δεν ζουν μόνοι τους.

Οι ηλικιωμένοι που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση του πόνου ανέφεραν ως σημαντικότερο λόγο την πολυφαρμακία. Είναι γεγονός ότι οι ηλικιωμένοι σε ποσοστό 69% απέφευγαν τη λήψη αναλγητικών. Εξαιτίας του γεγονότος ότι έπαιρναν πολλά φάρμακα για τη θεραπεία συνυπαρχόντων προβλημάτων υγείας. Δευτερευόντως, σε ποσοστό 50% ανέδειξαν το φόβο για τις ανεπιθύμητες ενέργειες ως ένα σημαντικό λόγο για τον οποίο δε βρίσκονται υπό

φαρμακευτική αγωγή για τον πόνο. Οι γαστρεντερικές διαταραχές, η ναυτία, η ζάλη και η αρτηριακή υπέρταση είναι οι παρενέργειες που αναφέρθηκαν. Τα παραπάνω ευρήματα αποδεικνύουν ότι ένα σημαντικό τμήμα των ηλικιωμένων δεν έχει συνολική προσέγγιση των προβλημάτων υγείας του, με αποτέλεσμα ο πόνος που βιώνει να μην αντιμετωπίζεται (Won et al 2004, Chodos J et al. 2004).

Επίλογος

Ο σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν η διερεύνηση του ερωτήματος αν είναι επαρκής η φαρμακευτική αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου σε ηλικιωμένους ασθενείς στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Γι' αυτό το λόγο μελετήθηκαν όλα τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του στην ηλικιακή αυτή ομάδα ενώ περισσότερη έμφαση δόθηκε στη φαρμακολογία των αναλγητικών με άξονα τη χορήγησή τους σε άτομα τρίτης ηλικίας. Η συγκεκριμένη μελέτη διενεργήθηκε σε μια αγροτική- ημιαστική περιοχή, σε άτομα άνω των 65 ετών, τα οποία αντιμετώπιζαν πρόβλημα χρόνιου πόνου.

Ο χρόνιος πόνος αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα για τους ηλικιωμένους τόσο γιατί έχει υψηλό επιπολασμό όσο και γιατί ο ικανοποιητικός έλεγχός του δύσκολα επιτυγχάνεται, ενώ η ανάρρωση είναι σπάνια. Στα άτομα που υποφέρουν, παρατηρούνται, επιπλέον και ψυχοκοινωνικά προβλήματα. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση, κάποιες φορές αποτυγχάνει, ενώ συχνά κρίνεται ανεπαρκής.

Με βάση τα δεδομένα αυτά σχεδιάστηκε και διεξήχθη η παρούσα έρευνα από την οποία προέκυψε ότι ένα σημαντικό τμήμα του πληθυσμού δεν λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή προς επίτευξη αναλγησίας, παρόλο που οι ασθενείς κατά μέσο όρο ανέφεραν ότι βιώνουν ένα μερικώς ελεγχόμενο πόνο, συμπεριλαμβανομένων και όσων βρίσκονταν υπό θεραπεία με αναλγητικά. Συνεπώς, προκύπτει το συμπέρασμα ότι περισσότερη έρευνα πρέπει να διεξαχθεί πάνω στο πεδίο της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν οι ηλικιωμένοι και στις παραμέτρους που οδηγούν σε ανεπαρκή έλεγχο του πόνου. Επίσης, ενδιαφέρον θα ήταν να διερευνήσουμε πώς τα αποτελέσματα αυτά διαφοροποιούνται σε πληθυσμούς αστικών περιοχών. Τέλος μια ευρύτερης κλίμακας έρευνα θα κατέληγε σε συμπεράσματα που θα μπορούσαν να γενικευτούν και να αναδείξουν τις διαστάσεις του ζητήματος στη χώρα μας, προκειμένου να βρεθούν λύσεις για την αντιμετώπισή του.

Βιβλιογραφία

1. Adriaensen H, Vissers K, Noorduyn H, Meert T (2003) Opioid tolerance and dependence: an inevitable consequence of chronic treatment? *Acta Anaesthesiol Belg* 54:37–47
2. AGS Panel of Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons *JAM Geriatr* 2002; 50: S 205-224.
3. Akil, H., Owens, C., Gutstein, H, et al. Endogenous opioids: Overview and current issues. *Drug Alcohol Depend.*, 1998, 51:127-140.
4. Akil, H., Young, E., Walker, J.M., and Watson, S.J. The many possible roles of opioids and related peptides in stress-induced analgesia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1986, 467:140-153.
5. Attali B, Gouarderes C, Mazarguil H, Audigier Y, Cros J (1982) Evidence for multiple “Kappa” binding sites by use of opioid peptides in the guinea-pig lumbosacral spinal cord. *Neuropeptides* 3:53–64
6. Backonja M, Glanzman RL (2003) Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 25:81–104
7. Bailey, P.L., et al., Antagonism of postoperative opioid-induced respiratory depression: nalbuphine versus naloxone. *Anesth Analg*, 1987, 66: pp. 1109–1114.
8. Baillie SP,, Bateman DW, Coates PE, et al Age and the pharmacokinetics of morphine. *Age Aging* 1989; 18(4) :258-262
9. Barke KE, Hough LB (1993) Opiates, mast cells and histamine release. *Life Sci* 53:1391–1399
10. Bellville JW, Forrest WH Jr, Miller E., Brown BW Jr. Influence of age on pain relief from analgesics. A study of postoperative patients. *JAMA* 1971; 217: 1835-1841.
11. Bennett MI, Simpson KH (2004) Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliat Med* 18:5–11
12. Bernabei R, Gambassi G, Lapanek et al. Management of pain in elderly patients with cancer. SA GE Study Group Systematic Assessment of Geriatric Drug use via epidemiology. *JAMA* 1998; 279: 1877-1882

13. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ (2000) Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 343:1520–1528
14. Bouteaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnett LJ, Oates JA (2002) Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H₂ synthases. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:7130–7135
15. Bowdle TA (1998) Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. *Drug Saf* 19:173–189
16. Bowdle TA, Rooke GA (1994) Postoperative myoclonus and rigidity after anesthesia with opioids. *Anesth Analg* 78:783–786
17. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SL Comparison of antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of iduprofen and acetaminophen in the treatment of pain with osteoarthritis of the knee. *N.Engl. J. Med* 1991; 325: 87-91
18. Brandt K (2003) Paracetamol in the treatment of osteoarthritis pain. *Drugs* 63 Spec No 2:23–41
19. Brune K, Lanz R (1985) Pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Bonta IL, Bray MA, Parnham MJ (eds) *The pharmacology of inflammation. (Handbook of inflammation, vol 5)* Elsevier Science, Amsterdam, pp 413–449
20. Cao Z, Liu L, Van Winkle DM (2005) Met5-enkephalin-induced cardioprotection occurs via transactivation of EGFR and activation of PI3 K. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:1955–1964
21. Casten RJ, Parmelee PA, Kleban MH, et al: The relationships among anxiety depression and pain in a geriatric institution a lized sample. *Pain* 61: 271-276, 1995.
22. Cavalieri TA: Pain management in the elderly. *J. Am Osteopath. Assoc.* 2002; 102: 481-485
23. Chan JS, Chiu TT, Wong YH (1995) Activation of type II adenylyl cyclase by the cloned mu-opioid receptor: coupling to multiple G proteins. *J Neurochem* 65:2682–2689
24. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL (2002) COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen

and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:13926–13931

25. Chrischilles EA, Foley DJ, Wallace RB, et al. Use of medications by persons 65 and over: data from the Established Populations for Epidemiologic Studies of the elderly J. *Gerontol*, 1992; 47: M 137- M 144
26. Chung KF, Chang AB (2002) Therapy for cough: active agents. *Pulm Pharmacol Ther* 15:335–338
27. Clifford DB (1985) Treatment of pain with antidepressants. *Am Fam Physician* 31:181–185
28. Comb M, Seeburg PH, Adelman J, Eiden L, Herbert E (1982) Primary structure of the human Met- and Leu-enkephalin precursor and its mRNA. *Nature* 295:663–666
29. Cowan A, Lewis JW, Macfarlane IR (1977) Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. *Br J Pharmacol* 60:537–545
30. Crook J., Rideout E., Browne G: The prevalence of pain complaints in a general population. *Pain* 18: 299-314, 1984
31. De Luca A, Coupar IM (1996) Insights into action in the intestinal tract. *Pharmacol Ther* 69:103–115
32. Debra K. Weiner: Office Management of chronic pain in the elderly. *The American journal of medicine* 120, 306-315, 2007.
33. Dershwitz M, Walsh JL, Morishige RJ, Connors PM, Rubsamen RM, Shafer SL, Rosow CE (2000) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled versus intravenous morphine in healthy volunteers. *Anesthesiology* 93:619–628
34. Dickenson AH, Matthews EA, Suzuki R (2002) Neurobiology of neuropathic pain: mode of action of anticonvulsants. *Eur J Pain* 6 Suppl A:51–60
35. Divo M.M, Ameer B, Abernethy DR, et al Age does not alter acetaminophen absorption *Jam Geriatr Soc* 1982; 30: 240-244
36. Eisenach JC, Carpenter R, Curry R (2003) Analgesia from a peripherally active kappa-opioid receptor agonist in patients with chronic pancreatitis. *Pain* 101:89–95

37. Elliot AM, Smith BH, Hannaford P, Smith WC, Chambers WA. The course of chronic pain in the community: results of a four year follow- up study *Pain* 2002, 99: 299- 307
38. Elliott AM, Smith BH, Peny K.I., Smith WC, Changers WA The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999, 354: 1248-1252
39. Enck RE (1991) Understanding tolerance, physical dependence and addiction in the use of opioid analgesics. *Am J Hosp Palliat Care* 8:9–11
40. Ferrell BA, Ferrell BR, Osterweil D.: Pain in the nursing home. *J Am geriatr. Soc.* 1990; 38: 409-414
41. Fick DM,Cooper JW Wade WE,et al Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older :results of a US consensus panel of experts. *Arch intern Med* 2003; 63:2716-2724
42. Freye, E., L. Azevedo, and E. Hartung, Reversal of fentanyl-related respiratory depression with nalbuphine; effects on the CO₂-response curve of man. *Acta Anaesth Belg*, 1985, 36: pp. 365–374.
43. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T. Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12 – week flexible and fixed dose regimens.*Pain* 2005; 115: 254-263
44. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ, et al (2002) Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA* 287:64–71
45. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN (1996) The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 271:5768–5776
46. Gibson SJ et al: Age- related differences in pain perception and report *Clin Geriatric. Med* 2001, 17:433
47. Gloth FM III: Pain management in older adults: Prevention and treatment. *J. Am Geriatr. Soc.* 2001; 49: 188-199
48. Gong L, Middleton RK (1992) Sublingual administration of opioids. *Ann Pharmacother* 26:1525–1527

49. Goodman, R.R. and S.H. Snyder, Autoradiographic localization of kappa opiate receptors to deep layers of the cerebral cortex may explain unique sedative and analgesic effects. *Life Sci*, 1982, 31: pp. 1291–1294.
50. Gordon DB, Love G (2004) Pharmacologic management of neuropathic pain. *Pain Manag Nurs* 5:19–33
51. Gorman, A.L., K.J. Elliott, and C.E. Inturrisi, The D- and the L-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the NMDA receptor in the rat forebrain and spinal cord. *Neurosci Lett*, 1997, 223: pp. 5–8.
52. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons *Am J Epidemiol* 2000; 151:488-496
53. Haetzman M, Elliott AM, Smith BH, Hannaford PC, Chambers WA. Chronic pain and the use of conventional and alternative therapy. *Fam Pract* 2003; 20: 147-153.
54. Hanlon JT, Fillenbaum gg, Studenski SA, Ziqubu- Page I, Wall WE Suboptimal analgesic use in community dwelling elderly. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 739-744
55. Hanna MH, Elliott KM, Fung M (2005) Randomized, double-blind study of the analgesic efficacy of morphine-6-glucuronide versus morphine sulfate for postoperative pain in major surgery. *Anesthesiology* 102:815–821
56. Heit HA (2003) Addiction, physical dependence, and tolerance: precise definitions to help clinicians evaluate and treat chronic pain patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 17:15–29
57. Helme RD, Katz B., Gibson S, et al: Can psychometric tools be used to analyse pain in a geriatric population? *Clinical and Experimental Neurology* 26: 113-117, 1989
58. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, Savage R, Logan R, Moride Y, Hawkey C, Hill S, Fries JT (1996) Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *Br Med J* 312:1563–1566
59. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, Savage R, Logan R, Moride Y, Hawkey C, Hill S, Fries JT (1996) Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *Br Med J* 312:1563–1566

60. Herlitze S, Garcia DE, Mackie K, Hille B, Scheuer T, Catterall WA (1996) Modulation of Ca²⁺
61. Hinz B, Rau T, Auge D, Werner U, Ramer R, Rietbrock S, Brune K (2003) Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin Pharmacol Ther* 74:222–235
62. Holdsworth MT, Orman WB, Killilea TA, et al Transdermal fentanyl disposition in elderly subjects. *Gerontology* 1994; 40: 32-37
63. Höllt V (1993) Regulation of opioid peptide gene expression. In: Herz A (ed) *Opioids I. (Handbook of experimental pharmacology)* Springer Verlag, New York, pp 307–346
64. Holzner P (2004) Opioids and opioid receptors in the enteric nervous system: from a problem in opioid analgesia to a possible new prokinetic therapy in humans. *Neurosci Lett* 361:192–195
65. Huskisson EC: Measurement of pain *Lancet* 2: 1127-1131, 1974
66. Irwin, R.S., Cough, in *Diagnose and Treatment of Symptoms of the Respiratory Tract*, R.S. Irwin, F.J. Curley, and R.F. Grossman, Editors, 1997, Futura Publishing Company: New York. pp. 1–54.
67. Jensen TS (2002) Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 6 Suppl A:61–68
68. Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW (2001a) The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 429:1–11
69. Kakidani H, Furutani Y, Takahashi H, Noda M, Morimoto Y, Hirose T, Asai M, Inayama S, Nakanishi S, Numa S (1982) Cloning and sequence analysis of cDNA for porcine beta-neo-endorphin/dynorphin precursor. *Nature* 298:245–24
70. Kieffer BL, Gaveriaux-Ruff C (2002) Exploring the opioid system by gene knockout. *Prog Neurobiol* 66:285–306
71. Kilpatrick GJ, Smith TW (2005) Morphine-6-glucuronide: actions and mechanisms. *Med Res Rev* 25:521–544
72. Kimmey MB (2004) Cardioprotective effects and gastrointestinal risks of aspirin: maintaining the delicate balance. *Am J Med* 117 Suppl 5A:72S–78S
73. Kissin I, Vinik HR, Castillo R, Bradley EL Jr (1990) Alfentanil potentiates midazolam-induced unconsciousness in subanalgesic doses. *Anesth Analg* 71:65–69

74. Kjellberg F, Tramer MR (2001) Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol* 18:346–357
75. Ladd LA, Kam PC, Williams DB, Wright AW, Smith MT, Mather LE (2005) Ventilatory responses of healthy subjects to intravenous combinations of morphine and oxycodone under imposed hypercapnic and hypoxaemic conditions. *Br J Clin Pharmacol* 59:524–535
76. Landi F, Onder G, Cesari M et al. Pain management in frail, community-living elderly patients. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2721-2724
77. Lauria – Horner BA, Pohl RB. Pregabalin : a new anxiolytic. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12(4) : 663-72
78. Lee AY (1992) Stereospecific antiarrhythmic effects of naloxone against myocardial ischaemia and reperfusion in the dog. *Br J Pharmacol* 107:1057–1060
79. Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, Ogun TC, Ugurlu H (2004) Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 29:743–751
80. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N. Engl. J. Med* 1996; 335: 1124-1132
81. Li.Wan Po A, Zhang WY Systematic overview of co-proxamol to assess analgesic effects of addition of dextropropoxyphene to paracetamol *BMJ* 1997; 315:1565-1571
82. Liang CS, Imai N, Stone CK, Woolf PD, Kawashima S, Tuttle RR. The role of endogenous opioids in congestive heart failure: effects of nalmefene on systemic and regional hemodynamics in dogs. *Circulation*. 1987 Feb;75(2):443–451.
83. Lindsay J, Skea D. Gender and interactions between care staff and elderly nursing home residents with dementia. *Int J. Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 12: 344-348
84. Ling, G.S.F., et al., Separation of opioid analgesia from respiratory depression: evidence of different receptor mechanism. *J Pharmacol Exp Ther*, 1985, 232: pp. 149–155.
85. Lisfetal: Effect of age on acute pain perception of a standardised stimulus in the emergency department *Ann. Emerg. Med.* 2001; 38: 644
86. Lotsch J (2005a) Opioid metabolites. *J Pain Symptom Manage* 29:S10–24

87. Maneuf YP, Gonzalez MI, Sutton KS, Chung FZ, Pinnock RD, Lee K (2003) Cellular and molecular action of the putative GABA-mimetic, gabapentin. *Cell Mol Life Sci* 60: 742–750
88. Mao J (1999) NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res Brain Res Rev* 30:289–304
89. Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE (1976) The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 197:517–532
90. Masferrer JL, Zweifel BS, Seibert S, Needleman P (1990) Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J Clin Invest* 86:1375–1379
91. Mattia A, Vanderah T, Mosbert HI, Porreca F (1991) Lack of antinociceptive cross-tolerance between [D-Pen², D-Pen⁵]enkephalin and [D-Ala²]deltorphin II in mice: evidence for delta receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 258:583–587
92. Mattia C, Coluzzi F (2003) Antidepressants in chronic neuropathic pain. *Mini Rev Med Chem* 3:773–784
93. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA (1996) A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 68:217–227
94. McQuay, H.J. Pharmacological treatment of neuralgic and neuropathic pain. *Cancer Surv.*, 1988, 7:141-159. PUBMED
95. Mogil JS, Richards SP, O' Toole LA, Helms ML, Mitchell SR, Belknap JK. Genetic sensitivity to hot plate nociception in DBA/2J and C 57BL/6J inbred mouse strains: a possible sex- specific mediation by delta 2-opioid receptors. *Pain* 1997; 70: 267-277
96. Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H (1996) Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 347:143–147
97. Muth-Selbach US, Tegeder I, Brune K, Geisslinger G (1999) Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E₂ release after peripheral noxious stimulation. *Anesthesiology* 91: 231–239
98. Nantel F, Denis D, Gordon R, Northey A, Cirino M, Metters KM, Chan CC (1999) Distribution and regulation of cyclooxygenase-2 in carrageenan-induced inflammation. *Br J Pharmacol* 128:853–859

99. Negus SS, Picker MJ, Dykstra LA (1989) Kappa antagonist properties of buprenorphine in non-tolerant and morphine-tolerant rats. *Psychopharmacology (Berl)* 98:141–143
100. Niiro H, Otsuka T, Izuhara K, Yamaoka K, Ohshima K, Tanabe T, Hara S, Nemoto Y, Tanaka Y, Nakashima H, Niho Y (1997) Regulation by interleukin-10 and interleukin-4 of cyclooxygenase-2 expression in human neutrophils. *Blood* 89:1621–1628
101. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM (2005) Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 352:1081–1091
102. Onoe Y, Miyaura C, Kaminakayashiki T, Nagai Y, Noguchi K, Chen QR, Seo H, Ohta H, Nozawa S, Kudo I, Suda T (1996) IL-13 and IL-4 inhibit bone resorption by suppressing cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin synthesis in osteoblasts. *J Immunol* 156:758–764
103. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, Hubbard RC, Hsu PH, Saidman LJ, Mangano DT (2003) Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:1481–1492
104. Pasternak GW (2004) Multiple opiate receptors: deja vu all over again. *Neuropharmacology* 47:312–323
105. Patrignani P, Panara MR, Sciulli MG, Santini G, Renda G, Patrono C (1997) Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Physiol Pharmacol* 48:623–631
106. Pfeiffer, A., Brantl, V., Herz, A., and Emrich, H.M. Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors. *Science*, 1986, 233:774-776
107. Portenoy RK, Khan E, Layman M, Lapin J, Malkin MG, Foley KM, Thaler HT, Cerbone DJ, Inturrisi CE (1991) Chronic morphine therapy for cancer pain: plasma and cerebrospinal fluid morphine and morphine-6-glucuronide concentrations. *Neurology* 41:1457–1461
108. Porter J, Jick H (1980) Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med* 302:123
109. Rittner HL, Brack A, Machelska H, Mousa SA, Bauer M, Schäfer M, Stein C (2001) Opioid peptide-expressing leukocytes: identification, recruitment, and

simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain. *Anesthesiology* 95:500–508

110. Roques BP (2000) Novel approaches to targeting neuropeptide systems. *Trends Pharmacol Sci* 21:475–483

111. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L (1998) Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 280:1837–1842

112. Roy R, Thomas M: A survey of chronic pain in a nelderly population *Canadian Family Physician* 32i 513-516, 1986

113. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, Versavel M (2004) Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 109:26–35

114. Saklatvala J.Glucocorticoids: do we know how they work? *Arthritis Res*,2002; 4(3):146-150

115. Schmidt WK (2001) Alvimopan (ADL 8–2698) is a novel peripheral opioid antagonist. *Am J Surg* 182:27–38

116. Schnitzer TJ (2002) Update of ACR guidelines for osteoarthritis: role of the coxibs. *J Pain Symptom Manage* 23 Suppl 4:S24–S30

117. Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ (1997) Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (delta)-opioid receptor in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 29:2187–2195

118. Sengstaken E.A., King SA: The problems of pain and its detection among geriatric nursing home residents. *Journal of the American Geriatrics Society* 41: 541-544, 1993

119. Servin F (2003) Remifentanyl; from pharmacological properties to clinical practice. *Adv Exp Med Biol* 523:245–260

120. Shaiova L (2005) The management of opioid-related sedation. *Curr Pain Headache Rep* 9:239–242

121. Short TG, Plummer JL, Chui PT (1992) Hypnotic and anaesthetic interactions between midazolam, propofol and alfentanil. *Br J Anaesth* 69:162–167

122. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS (2000) Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 284:1247–1255
123. Smith BH, Elliott AM, Chambers WA, Smith WV, Hannaford, Penny K. The impact of chronic pain in the community *fam Pract* 2001; 18: 292-299
124. Suzuki R, Dickenson AH (2000) Neuropathic pain: nerves bursting with excitement. *Neuroreport* 11:R17–21
125. Taguchi A, Sharma N, Saleem RM, Sessler DI, Carpenter RL, Seyedsadr M, Kurz A (2001) Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med* 345:935–940
126. Taylor E.K. Petty D, Goldstein R, Raynor DK, Pain relief in the elderly : Are we doing enough? *Int J Pharm Pract*, 2002 : 10 (suppl) :R26
127. Tegeder I, Meier S, Burian M, Schmidt H, Geisslinger G, Lotsch J (2003) Peripheral opioid analgesia in experimental human pain models. *Brain* 126:1092–1102
128. Thompson JP, Bower S, Liddle AM, et al Perioperative pharmacokinetics of transdermal fentanyl in elderly and young adult patients. *Br J Anaesth* 1998; 81(2):152-154
129. Townsend DT, Portoghese PS, Brown DR (2004) Characterization of specific opioid binding sites in neural membranes from the myenteric plexus of porcine small intestine. *J Pharmacol Exp Ther* 308:385–393
130. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM (2000) Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 60:1029–1052
131. Triggs EJ, Nation RL, Long A, Ashley JJ. Pharmacokinetics in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 8:55-62
132. Vane JR (1971) Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 231:232–235

133. Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, Moulin DE, Nip TJ, Wallenstein S, Houde RW, Foley KM (1988) Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 44:335–342
134. Won AB, Lapane KL, Vallow S, et al. Persistent nonmagnant pain and analgesic presccribing patterns in elderly nursing home residents. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004 52: 867-874
135. Wood, P.L., Multiple opiate receptors: support for unique mu, delta and kappa sites. *Neuropharmacology*, 1982, 21: pp. 487–497.
136. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA (1995) Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 63:65–76

Παράρτημα

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

Όλα τα στοιχεία είναι εμπιστευτικά και θα χρησιμοποιηθούν μόνο για τους σκοπούς της έρευνας.

Ονοματεπώνυμο:

1. Φύλο

Γυναίκα ☐ Άνδρας ☐

2. Ηλικία.

60-65 ☐ 66-70 ☐ 71- 75 ☐ 76-80 ☐ 80-85 ☐ 80+ ☐

3. Οικογενειακή Κατάσταση. Είστε

☐ Έγγαμος /η ☐ Χήρος/α
☐ Αγαμος/η ☐ Διαζευγμένος/η

4. Αυτή τη στιγμή ζείτε

☐ μόνος/η
☐ με παιδιά
☐ με άλλον Σημειώστε _____

5. Εκπαίδευση. Είστε απόφοιτος

Δημοτικού ☐ Εξαταξίου Γυμνασίου ☐ Ανώτερης /Ανώτατης Εκπαίδευσης ☐

6. Έχετε κάποιο χρόνιο πρόβλημα υγείας;

Ναι ☐

Όχι ☐

Αν ναι σημειώστε

Καρδιοπάθεια ☐

Σακχαρώδης Διαβήτης ☐

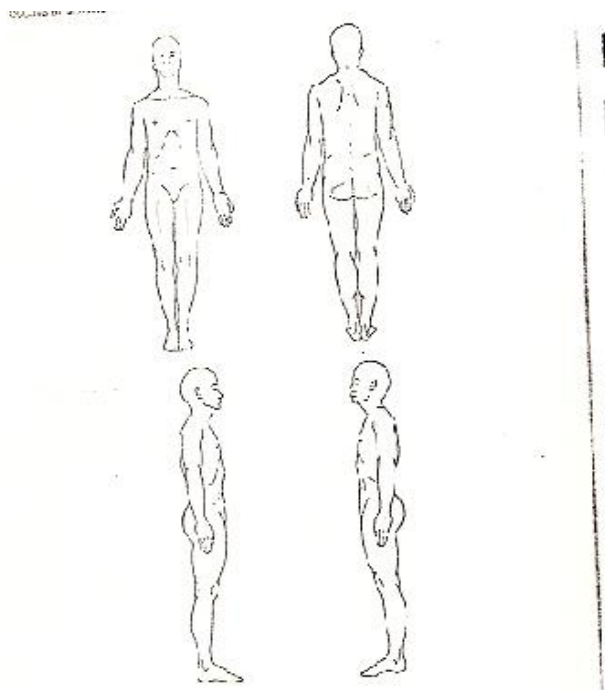
Μυοσκελετικά ☐

Αναπνευστικό ☐

Νεοπλασματική Νόσος ☐

Άλλο _____

7. Που πονάτε ; Σημειώστε στο διάγραμμα.



8.Πόσο πονάτε σήμερα; (μέσος όρος)Σημειώστε τον αντίστοιχο αριθμό στην παρακάτω γραμμή για να δείξετε πόσο πονάτε.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

9. Λαμβάνετε φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση του πόνου :

Ναι ☐ (πηγαίνετε στην ερώτηση 9)

Όχι ☐ (πηγαίνετε στην ερώτηση 11)

10. Πότε παίρνετε φάρμακα;

1. Όταν πονάτε (επί πόνου) ☐
2. Σε τακτές ώρες με το ρολόι (π.χ ανά 12 ώρες) ☐

11. Φαρμακευτική Αγωγή (Σημειώστε όλες τις κατηγορίες φαρμάκων που λαμβάνετε)

1. Παρεκεταμόλη ☐
2. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ☐
3. Κωδεινούχα Αναλγητικά ☐
4. Οπιοειδή Αναλγητικά ☐
5. Βοηθητικά Φάρμακα ☐
 - 5.1.Αντικαταθλιπτικά ☐
 - 5.2.Αντιεπιληπτικά ☐
 - 5.3.Κορτικοστεροειδή ☐

12.Λόγοι για τους οποίους δεν λαμβάνετε φαρμακευτική αγωγή

1. Η φαρμακευτική αγωγή σας δεν ήταν αποτελεσματική

☐Ναι

☐Όχι

2. Η ενημέρωση σχετικά με τα φάρμακα και τις ιδιότητές τους από το γιατρό/φαρμακοποιό δεν είναι επαρκής.

☐Ναι

☐Όχι

3. Παίρνετε πολλά φάρμακα

☐Ναι

☐Όχι

4. Ο πόνος είναι αναπόφευκτος στην ηλικία αυτή και δεν τον αναφέρετε καθόλου.

☐Ναι

☐Όχι

5. Υπάρχει κίνδυνος να τα συνηθίσετε

☐Ναι

☐Όχι

6. Τα φάρμακα για την αντιμετώπιση του πόνου που σας χορήγησαν έχουν παρενέργειες (π.χ δυσκοιλιότητα, ναυτίες κτλ)

☐Ναι

☐Όχι

Αν ναι ποιες; _____

7. Για την αντιμετώπιση του πόνου χρησιμοποιείτε άλλες μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις (π.χ φυσικοθεραπείες)

☐Ναι

☐Όχι

Αν ναι ποιες; _____

