

ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΟΝΟ

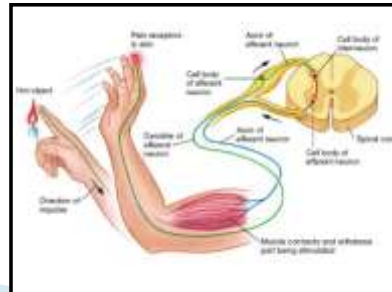


Δρ. Γεώργιος Ι. Πανουτσόπουλος
Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας του Ανθρώπου
Τμήμα Νοσηλευτικής
Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

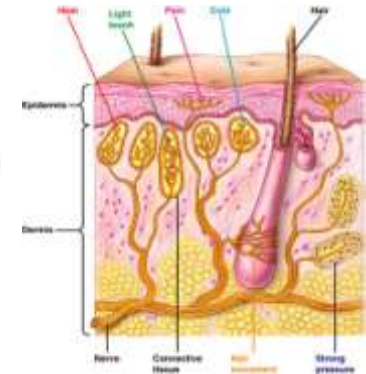
- ▶ Το άλγος είναι ένα υποκειμενικό, δυσάρεστο συναίσθημα το οποίο εκδηλώνεται μετά από ιστική βλάβη.
- ▶ Η εμπειρία και η ερμηνεία του άλγους εξαρτάται από τις προηγούμενες εμπειρίες του ατόμου και τη φυσική του κατάσταση τη στιγμή της πρόκλησης του άλγους.
- ▶ Το άγχος και η κατάθλιψη μεταβάλλουν την αντίληψη του άλγους.

Σημασία του πόνου

1. Προειδοποιητικό σήμα από ιστική βλάβη.
2. Έναρξη προστατευτικών μηχανισμών.
 - Πχ αντανακλαστικό για απαλλαγή του ατόμου από το οδυνηρό ερέθισμα ή περιορισμό του τραυματισμού και της βλάβης των ιστών.



NOCICEPTORS (Υποδοχείς Πόνου)



- ▶ Υποδοχείς πόνου.
 - Ελεύθερες νευρικές απολήξεις.
 - Μορφολογικά μοιάζουν μεταξύ τους, αλλά λειτουργικά διαφέρουν.
 - Αναγνωρίζουν μηχανικά, θερμικά, χημικά ερεθίσματα.

Εκλεκτικότητα υποδοχέων πόνου

- ▶ **Μηχανοευαίσθητοι υποδοχείς πόνου.**
 - Ανταποκρίνονται σε ισχυρές μηχανικές δυνάμεις όπως κόψιμο, συντριβή, τσίμπημα, τρύπημα ή εφαρμογή πίεσης στους ιστούς
- ▶ **Θερμοευαίσθητοι υποδοχείς πόνου.**
 - Ανταποκρίνονται σε μεγάλη αλλαγή θερμοκρασίας
- ▶ **Χημειοευαίσθητοι υποδοχείς πόνου.**
 - Ανταποκρίνονται σε επιβλαβή χημικά ερεθίσματα
- ▶ **Πολυτροπικοί υποδοχείς πόνου.**
 - Ανταποκρίνονται σε συνδυασμούς μηχανικών, θερμικών και χημικών ερεθισμάτων.

Κατανομή των υποδοχέων πόνου

- ‡ Βρίσκονται σε αφθονία στο δέρμα και σε ορισμένους εσωτερικούς ιστούς όπως:
 - Σκελετικοί μύες, περίστωο, αρθρώσεις, αιμοφόρα αγγεία, καρδιά κλπ
- ▶ Οι περισσότεροι εν τω βάθει ιστοί δεν έχουν πλούσιους υποδοχείς πόνου
 - Για να δημιουργηθεί πόνος, τα ερεθίσματα πρέπει να είναι έντονα και εκτεταμένα.

Απουσία υποδοχέων πόνου

- ▶ Ο εγκέφαλος, το παρέγχυμα του ήπατος και οι κυψελίδες των πνευμόνων δεν έχουν υποδοχείς πόνου.
- ▶ Καλούνται αναισθητα ως προς τον πόνο σπλάχνα.
 - Σοβαρές ασθένειες σε αυτές τις δομές δεν παράγεται πόνος, παρά μόνο όταν επεκταθούν σε ευαίσθητες ως προς τον πόνο δομές όπως είναι το τοίχωμα των αρτηριών.

Είδη νευρικών ινών που είναι υποδοχείς πόνου

TABLE 10-5 Classes of Somatosensory Nerve Fibers

FIBER TYPE	FIBER CHARACTERISTICS	SPEED OF CONDUCTION	ASSOCIATED WITH
A β (beta)	Large, myelinated	30-70 m/sec	Mechanical stimuli
A δ (delta)	Small, myelinated	12-30 m/sec	Cold, fast pain, mechanical stimuli
C	Small, unmyelinated	0.5-2 m/sec	Slow pain, heat, cold, mechanical stimuli

Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

- Οι Α δ άγουν το αίσθημα διαξιφιστικού, έντονου πόνου ενώ οι C το επίμονο αίσθημα αμβλύ, καυστικού πόνου.

- ▶ Οι κεντρομόλοι οδοί προβάλλονται και σε άλλα κέντρα του εγκεφάλου όπως ο υποθάλαμος, η αμυγδαλή και ο δικτυωτός σχηματισμός.
- ▶ Εδώ γίνεται η επεξεργασία των σωματοαισθητικών πληροφοριών και συσχετίζονται με παλαιότερες ευχάριστες ή δυσάρεστες εμπειρίες, που συνδέονται με τον πόνο.
- ▶ Η ευαισθησία στον πόνο μειώνεται με την πτώση του επιπέδου συνείδησης.
- ▶ Φόβος και η αναμονή τροποποιούν την αντίληψη του πόνου.

Εντόπιση του πόνου

- ▶ Το δέρμα περιέχει τους περισσότερους αλδούποδοχείς. Έτσι, ο πόνος στο δέρμα εντοπίζεται με ακρίβεια πχ χέρια και πρόσωπο. Οξείς πόνοι στις αρθρώσεις περιγράφονται με ακρίβεια, ενώ όταν είναι χρόνιοι αρθρικοί ή μυϊκοί και οστικοί, η αίσθησή τους είναι περισσότερο διάχυτη.
- ▶ Το άλγος από τα εσωτερικά όργανα είναι διάχυτο και είναι δύσκολο να εντοπισθεί. Συνοδεύεται και από άλγος στις αντίστοιχες περιοχές του δέρματος, παρόλο που δεν υπάρχει ορατή βλάβη στο δέρμα.

- ▶ Πχ ο καρδιακός πόνος συνυπάρχει με αντίληψη άλγους στον τράχηλο, τη γνάθο, και αντανακλά και στο αριστερό χέρι.
- ▶ Το άλγος της χοληδόχου κύστης αντανακλά στο δέρμα του δεξιού ώμου.
- ▶ Ο πόνος που εντοπίζεται σε διαφορετική περιοχή από αυτή του οργάνου που πάσχει ονομάζεται 'αντανακλαστικός πόνος'.

Οξύς και χρόνιος πόνος

- ▶ Ο οξύς πόνος ερμηνεύεται ως σήμα κινδύνου από το σώμα. Αυτός ο πόνος συνοδεύεται από άγχος και διαταραχές από το αυτόνομο όπως ταχυκαρδία, αύξηση αρτηριακής πίεσης και μυδρίαση. Προκαλεί αντιδράσεις αποφυγής.
- ▶ Το χρόνιο άλγος δεν γίνεται αντιληπτό ως σήμα κινδύνου. Λόγω της σταθερότητας και επιμονής του άλγους, το σώμα δεν λαμβάνει μέτρα για να αποφύγει την κατάσταση.

- ▶ Το χρόνιο άλγος προκαλεί συχνά κατάθλιψη. Πολύ λίγες ή μηδενικές αντιδράσεις από το αυτόνομο νευρικό σύστημα.
- ▶ Η αναλγητική θεραπεία εξαρτάται από το αν ο πόνος είναι οξύς ή χρόνιος. Για τον οξύ ισχυρό πόνο χρήση αναλγητικών για μικρό χρονικό διάστημα, αν χορηγηθούν για μεγαλύτερο διάστημα προκαλούν εξάρτηση.
- ▶ Το ζήτημα της εξάρτησης δεν είναι σημαντικό όταν οι ασθενείς είναι τελικού σταδίου. Σημαντικό να ανακουφίσουμε τον ασθενή συνδυάζοντας φαρμακευτική και μη φαρμακευτική θεραπεία.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΑΝΑΚΟΥΦΙΖΟΥΝ ΤΟΝ ΠΟΝΟ

- ▶ Οπιούχα αναλγητικά
- ▶ Τοπικά αναισθητικά
- ▶ Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Περιοχές δράσης φαρμάκων

- ▶ Δρουν στον εγκέφαλο και νωτιαίο μυελό ελαπτώνοντας την αντίληψη του πόνου. Δράση οπιούχων αναλγητικών.
- ▶ Καταστέλλουν την αγωγιμότητα των νευρικών ώσεων από την πάσχουσα περιοχή. Δράση τοπικών αναισθητικών.
- ▶ Μειώνουν τη φλεγμονή και άλλες αιτίες του πόνου στην πάσχουσα περιοχή. Δράση μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

ΚΕΝΤΡΙΚΩΣ ΔΡΩΝΤΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ

- ▶ Τα φάρμακα συνδέονται με τους υποδοχείς του ΚΝΣ.
- ▶ Αποτελεσματικά σε κάθε μορφή αισθητικού άλγους, δεν επιδρούν τόσο πολύ στο νευρογενή ή ψυχογενή πόνο.
- ▶ Αντικαταθλιπτικά και αγχολυτικά ενισχύουν το αναλγητικό αποτέλεσμα των κεντρικώς δρώντων αναλγητικών.

- ▶ Έτσι, λιγότερες διεγέρσεις άλγους στο σωματοαισθητικό φλοιό, δηλ αισθανόμαστε λιγότερο πόνο.
- ▶ Το σώμα περιέχει **ενδορφίνες** και **εγκεφαλίνες** πχ β-ενδορφίνη και μετεγκεφαλίνη που δρουν στους οπιοειδείς υποδοχείς, με παρόμοια αποτελέσματα όπως μορφίνη πχ αύξηση παραγωγής ενδορφινών στη διάρκεια επώδυνης καταπόνησης, όπως στη διάρκεια του μαραθωνίου.

Αγωνιστές, μερικοί αγωνιστές και ανταγωνιστές οπιοειδών

- ▶ Μορφίνη, διαμορφίνη (ηρωΐνη), μεθαδόνη, πεθιδίνη, κωδεΐνη και διυδροκωδεΐνη είναι πλήρεις αγωνιστές.
- ▶ Βουπρενορφίνη, μετραζινόλη και τραμαδόλη είναι μερικοί αγωνιστές.
- ▶ Ναλοξόνη και ναλτρεξόνη είναι ανταγωνιστές.

ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

Πηγή της μορφίνης

- ▶ Το όπιο από το άγουρο σπόρο της παπαρούνας *Papaver somniferum* (μήκος υπνοφόρος).
- ▶ Χρήση οπίου στην Ανατολή χιλιάδες έτη.
- ▶ Προκαλεί ευφορία και βαθύ ύπνο (ύπνος γεν) με ζωντανά όνειρα.
- ▶ Ακατέργαστο όπιο είναι καφετί τσιχλοειδές υλικό που περιέχει μορφίνη, κωδεΐνη και παπαβερίνη. Η μορφίνη είναι ισχυρότερη.

ΜΟΡΦΙΝΗ

- ▶ Φάρμακο εκλογής για ισχυρή αναλγησία.
- ▶ **Φαρμακοκινητική:** από το στόμα ως ταμπλέτα άμεσης απελευθέρωσης, χορήγηση κάθε 4 ώρες. Ταμπλέτες βραδείας απελευθέρωσης, λήψη 2 ταμπλέτες καθημερινά.
- ▶ Σε μονήρη δόση μείωση ως 75% λόγω 1^{ης} διόδου. Σε επαναλαμβανόμενη δόση, δράση πιο αποτελεσματική.
- ▶ Απορρόφηση μορφίνης από γαστρεντερικό σωλήνα αργή και ακανόνιστη και συνήθως δεν χορηγείται από το στόμα.
- ▶ Σημαντικός μεταβολισμός 1^{ης} διόδου, οπότε ενδομυϊκή, υποδόρια και ενδοφλέβια χορήγηση.

Δράσεις

- ▶ Κατασταλτικές και διεγερτικές δράσεις.
- ▶ Ανάπτυξη ανοχής και εξάρτησης.
- ▶ Καταστέλλει την εκτίμηση πόνου από τον εγκέφαλο.
- ▶ Ανακουφίζει όλους τους τύπους πόνου.
- ▶ Είναι πλήρους ευφορίας και καθησυχάζει την ανησυχία.
- ▶ Προκαλεί αναπνευστική καταστολή.
- ▶ Καταστέλλει το κέντρο του βήχα και έτσι μειώνει το αντανακλαστικό του βήχα.
- ▶ Προκαλεί μύση της κόρης των ματιών, λόγω διέγερσης των υποδοχέων μ και κ.

- ▶ Προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης από τα σιτευτικά κύτταρα, με εμφάνιση κνίδωσης, εφίδρωσης και αγγειοδιαστολής. Όχι σε ασθματικούς γιατί ίσως προκαλέσει βρογχόσπασμο.
- ▶ Είναι ήπιο υπνωτικό.
- ▶ Με έγχυση γρήγορη αναλγησία διάρκειας 4 ωρών.
- ▶ Επίσης, με βραδεία έγχυση ενδοφλεβίως.
- ▶ Η αναλγητική επίδραση της υποδόριας έγχυσης αρχίζει μέσα σε 20 λεπτά και της ενδοφλέβιας μέσα σε 10 λεπτά, με μέγιστες τιμές μετά από 1 ώρα.

- ▶ Τυπική δόση (5-10 mg i.v.) παρέχει ανακούφιση από πόνο για 3-5 ώρες.
- ▶ Κατανέμεται γρήγορα σε όλους τους ιστούς του σώματος με μικρό μόνο ποσοστό να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό αφού είναι η λιγότερο λιπόφιλη από τα άλλα οπιοειδή.

Μεταβολισμός και απέκκριση

- ▶ Μεταβολίζεται στο ήπαρ με κύριο μεταβολίτη το 6-γλουκουρονίδιο της μορφίνης που έχει τις πιο ισχυρές αναλγητικές ιδιότητες.
- ▶ Απέκκριση κυρίως στα ούρα, μικρές ποσότητες στη χολή.
- ▶ Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο ευαίσθητοι στις αναλγητικές δράσεις του φαρμάκου, πιθανώς λόγω μειωμένου μεταβολισμού ή άλλων παραγόντων όπως η μικρή μάζα σώματος, η νεφρική λειτουργία κλπ. Θα πρέπει να δίνονται μικρότερες δόσεις.

- ▶ **Διεγερτικές δράσεις:** Ναυτία και έμετο στο 30% των ασθενών.
- ▶ Μικραίνει τις κόρες του οφθαλμού λόγω διέγερσης υποδοχέων μ και κ.
- ▶ **Περιφερικές δράσεις:** Δυσκοιλιότητα, αύξηση χολικής πίεσης (σπασμός σφιγκτήρα Oddi), παρακράτηση ούρων (παρεμποδίζει τη λειτουργία της χοληδόχου κύστης), απελευθέρωση ισταμίνης (προκαλώντας βρογχοσυστολή).

Χρήσεις μορφίνης

- ▶ **Αναλγησία:** Για έλεγχο πόνου (σε επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις, μετεγχειρητική περίοδο, μετά από τραυματισμό, μετά από στεφανιαία θρόμβωση, για έλεγχο έντονου πόνου τελικού καρκίνου, οξεία αριστερή κοιλιακή ανεπάρκεια με πνευμονικό οίδημα).
- ▶ **Ανακούφιση από τον Βήχα:** καταστέλλει το αντανακλαστικό του βήχα, αλλά η κωδεΐνη έχει ισχυρότερη αντιβηχική δράση.
- ▶ **Θεραπεία διάρροιας:** μειώνει την κινητικότητα των λείων μυών και αυξάνει τον τόνο τους.
- ▶ **Θεραπεία οξέος πνευμονικού οιδήματος:** ενδοφλέβια χορήγηση ανακουφίζει τη δύσπνοια του οξέος πνευμονικού οιδήματος που σχετίζεται με την καρδιακή ανεπάρκεια.

Σημάδια-Αντιμετώπιση υπερβολικής δόσης

- ▶ Νυσταγμένος ή αναίσθητος.
- ▶ Δέρμα κυανό και ιδρωμένο.
- ▶ Αναπνοή κατεσταλμένη και οι κόρες του οφθαλμού σε μύση.
- ▶ **Αντιμετώπιση:** άμεση ενδοτραχειακή διασωλήνωση για να βοηθηθεί η αναπνοή και χορήγηση ανταγωνιστή οπιούχων υποδοχέων.

ΔΙΑΜΟΡΦΙΝΗ (ΗΡΩΙΝΗ)

- ▶ Χημική τροποποίηση της μορφίνης (ακετυλίωση).
 - ▶ Περισσότερο λιποδιαλυτή από μορφίνη (διαπερνά γρήγορα αιματοεγκεφαλικό φραγμό), πιο έντονο αίσθημα ευφορίας.
 - ▶ Η ηρωίνη μετατρέπεται σε μορφίνη μέσα στο σώμα, αλλά η δράση της είναι η μισή της μορφίνης.
- ▶ Σε χορήγηση από το στόμα μετατρέπεται στο ήπαρ σε μορφίνη πριν μπει στη συστηματική κυκλοφορία. Δράσεις ίδιες με μορφίνη.
 - ▶ Δράσεις ηρωίνης πιο νωρίς μετά από έγχυση και είναι πιο διαλυτή από τη μορφίνη.
 - ▶ **Εγκυμοσύνη:** Μορφίνη διασχίζει πλακούντα και έχει επιπτώσεις στο έμβρυο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες Μορφίνης και Ηρωίνης

- ▶ Αλλεργία.
- ▶ Βραδυκαρδία.
- ▶ Σύγχυση.
- ▶ Δυσκοιλιότητα.
- ▶ Εξάρτηση.
- ▶ Ξηροστομία.
- ▶ Παιραισθήσεις και εφιάλτες (κυρίως τη νύχτα).
- # Ναυτία, έμετος.
- # Νάρκωση.
- # Κατακράτηση ούρων.
- # Σοβαρή καταστολή της αναπνοής.

ΜΕΘΑΔΟΝΗ

- ▶ Συνθετικό οπιοειδές, ισχυρή αναλγητική δράση ίδια με μορφίνη.
- ▶ Μικρότερη ευφορία από μορφίνη, αλλά έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης γιατί σε επαναλαμβανόμενες δόσεις ο χρόνος ημιζωής της αυξάνει.
- ▶ Εξάρτηση όπως η μορφίνη. Ήπιο σύνδρομο στέρησης, διάρκειας μεγαλύτερο (μέρες έως εβδομάδες).
- ▶ Όχι πάνω από 2 φορές καθημερινά για να αποφευχθεί η συσσώρευση.

- ▶ **Φαρμακοκινητική:** καλή απορρόφηση από το στόμα. Συσσωρεύεται στους ιστούς και παραμένει εκεί συνδεδεμένη με πρωτεΐνες, από τις οποίες αποδεσμεύεται με βραδύ ρυθμό. Βιομετατρέπεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως με τη μορφή αδρανών μεταβολιτών.
- ▶ **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** μπορεί να προκαλέσει φυσική εξάρτηση ανάλογη με αυτήν της μορφίνης.

Θεραπευτικές χρήσεις

- ▶ **Πόνος:** ως υποκατάστατο της μορφίνης.
- ▶ **Βήχας:** σε μικρές δόσεις ως ηρεμιστικό του βήχα.
- ▶ **Απόσυρση ηρωίνης:** με χορήγηση από το στόμα ως υποκατάστατο μορφίνης ή ηρωίνης για απεξάρτηση. Χορήγηση κάθε 12 ώρες.

ΠΑΠΑΒΕΡΙΝΗ

- ▶ Μείγμα μορφίνης και άλλων οπιούχων.
- ▶ Δράσεις ίδιες με μορφίνης.
- ▶ Σπάνια χρησιμοποιείται πλέον.

ΠΕΘΙΔΙΝΗ (ΠΕΠΕΡΙΔΙΝΗ)

- ▶ Συνθετική ουσία.
- ▶ Καλή απορρόφηση από στόμα, υποδορίως. Συνήθως ενδομυϊκά.
- ▶ Λιγότερο ισχυρή από μορφίνη.
- ▶ Όχι για θεραπεία διάρροιας ή βήχα.
- ▶ Όχι μύση στις κόρες οφθαλμού, επομένως σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση.
- ▶ Εξάρτηση.

Θεραπευτικές χρήσεις

- ▶ Για αντιμετώπιση κάθε τύπου ισχυρού πόνου, ιδίως σπλαχνικού.
- ▶ Από το στόμα ή ενδομυϊκά.
- ▶ Μικρότερη συσταλτική επίδραση στους λείους μύς σε σχέση με μορφίνη οπότε χρησιμοποιείται στον τοκετό για αποφυγή καταστολής της αναπνοής του νεογνού. Τώρα συνήθως επισκληρίδιο αναλγησία.
- ▶ Για ανακούφιση πόνου από λίθους χοληδόχου κύστης ή νεφρούς.
- ▶ Η δράση της διαρκεί 2-3 ώρες.

ΦΑΙΝΤΑΝΥΛΗ

- ▶ Χημικά συγγενής με οπιοειδή, μεγαλύτερη ισχύ.
- ▶ Έχει ταχεία έναρξη και βραδεία διάρκεια δράσης 15-30 λεπτά. Προσοχή λόγω αναπνευστικής καταστολής.
- ▶ Ως αυτοκόλλητο, αργή απορρόφηση μέχρι 72 ώρες για έντονο πόνο.
- ▶ Πυρετός αυξάνει απορρόφηση από αυτοκόλλητα και ίσως οδηγήσει σε συμπτώματα υπερβολικής δόσης.
- ▶ Το σκεύασμα από το στόμα χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου σε ασθενείς με εξάρσεις πόνου που είναι ανθεκτικοί στα οπιοειδή.

ΚΩΔΕΪΝΗ

- ▶ Λαμβάνεται από το όπιο.
- ▶ Από το στόμα, ήπια αναλγητική δράση, μικρότερη από μορφίνη, αλλά έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όταν χορηγείται από το στόμα.
- ▶ Σπάνια δημιουργεί εξάρτηση.
- ▶ Χρήσιμη είναι η αντιβηχική δράση της.
- ▶ Μειώνει περισταλισμό εντέρου.
- ▶ Συχνά χορήγηση μαζί με παρακεταμόλη ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ.
- ▶ Το 10% μεταβολίζεται σε μορφίνη μέσα στον οργανισμό.

Θεραπευτικές χρήσεις

- ▶ Βήχα (στα αντιβηχικά σιρόπια για ανακούφιση από βήχα φάρυγγος, όχι σε διαβητικούς).
- ▶ Διάρροια.
- ▶ Ήπιο αναλγητικό (μαζί με ασπιρίνη ή παρακεταμόλη).
- ▶ Αύξηση της δόσης της κωδεΐνης πάνω από τη θεραπευτική δεν ενισχύει την αναλγητική επίδραση.

ΜΕΡΙΚΟΙ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

- ▶ Είναι ισχυρά αναλγητικά, αλλά λιγότερο εθιστικά.
- ▶ Λιγότερο πιθανό να καταστείλουν την αναπνοή και να προκαλέσουν συμπτώματα ευφορίας.

ΒΟΥΠΡΕΝΟΡΦΙΝΗ

- ▶ Δρουν στους υποδοχείς μ, όπως μορφίνη.
- ▶ Ανταγωνίζεται δράση της μορφίνης.
- ▶ Παρεντερικώς ή υπογλώσσια, όχι δραστική από το στόμα.
- ▶ Μακρά διάρκεια δράσης (6-8 ώρες) λόγω ισχυρής πρόσδεσης με υποδοχείς.
- ▶ Μεταβολίζεται στο ήπαρ, απεκκρίνεται στη χολή και ούρα. Κίνδυνος εξάρτησης χαμηλός.
- ▶ Αύξηση δόσης όχι καλύτερο αποτέλεσμα.
- ▶ Ανεπιθύμητες ενέργειες: ναυτία, ζάλη, ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, καταστολή αναπνευστικής λειτουργίας.

Θεραπευτική χρήση

- ▶ Για αντιμετώπιση μέτριου και έντονου πόνου.
- ▶ Παρεντερικά για μετεγχειρητικό πόνο, αλλά η δράση της θα καθυστερήσει.
- ▶ Υπογλώσσια κάθε 6-8 ώρες για χρόνιο πόνο.
- ▶ **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Εμετός, αναπνευστική καταστολή (όχι ισχυρή όπως η μορφίνη).

ΤΡΑΜΑΔΟΛΗ

- ▶ Παρόμοια αναλγησία με κωδεΐνη, αλλά η αναλγησία καθυστερεί να εμφανιστεί.
- ▶ Είναι συνθετικό παράγωγο της κωδεΐνης, με ασθενή δράση στους υποδοχείς μ, σχετικά μικρή αναλγητική ισχύ και περιορισμένο κίνδυνο παράλυσης του αναπνευστικού κέντρου.
- ▶ Μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος.
- ▶ Για αντιμετώπιση μέτριου έως μετρίως έντονου πόνου.
- ▶ Προκαλεί σε μικρότερο βαθμό δυσκοιλιότητα σε σύγκριση με άλλα αναλγητικά.
Η καταστολή της αναπνοής είναι μικρότερη από αυτή της μορφίνης.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες Οπιοειδών

- ▶ Συχνότερες είναι: Ναυτία, Υπνηλία, Δυσκοιλιότητα
- ▶ Σε μεγάλες δόσεις αναπνευστική καταστολή.
- ▶ Η υπνηλία και αναπνευστική καταστολή επιτείνονται με την ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών που καταστέλλουν το ΚΝΣ. Δηλαδή συνδυασμός οπιοειδών με αλκοόλ ή ηρεμιστικών μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Εγκυμοσύνη και Θηλασμός

- ▶ Στη διάρκεια των τελικών σταδίων της εγκυμοσύνης υπάρχει κίνδυνος εξάρτησης στο νεογνό γιατί έχει ανώριμο ήπαρ και έτσι σημαντική αύξηση στο χρόνο ημίσειας ζωής των φαρμάκων αυτών.
- ▶ Για αναισθησία κατά τη διάρκεια τοκετού, το φάρμακο εκλογής είναι η πεθιδίνη γιατί έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΜΟΡΦΙΝΗΣ

- ▶ Μοιάζουν χημικά με μορφίνη, την ανταγωνίζονται για τους υποδοχείς. Όταν καταλάβουν τους υποδοχείς παράγουν ελάχιστη ή καμία δράση, έτσι οι δράσεις μορφίνης αντιστρέφονται.
- ▶ Χρησιμοποιούνται για αντιμετώπιση της υπερβολικής δόσης από τα οπιούχα.

Ναλοξόνη

- ▶ Δεν έχει αναλγητική δράση.
- ▶ Αντιστρέφει τα αποτελέσματα των φυσικών και συνθετικών οπιούχων, αλλά με τη βουπρενορφίνη απαιτείται μεγαλύτερη δόση.
- ▶ Χορήγηση υποδορίως ή ενδοφλεβίως, πολύ γρήγορα αποτελεσματικό.
- ▶ Διάρκεια δράσης 1 ώρα, επαναλαμβανόμενες δόσεις.
- ▶ Χρησιμοποιείται για να ανατάξει το κώμα και την καταστολή του αναπνευστικού που προκαλούνται από υπερβολική δόση οπιοειδών.

- ▶ Εκτοπίζει γρήγορα όλα τα μόρια των οπιοειδών που είναι προσδεμένα στους υποδοχείς και έτσι μπορεί να αντιστρέψει τα φαινόμενα που προκαλούνται από υπερβολική δόση ηρωίνης.
- ▶ Μέσα σε 30 δευτερόλεπτα από την ενδοφλέβια έγχυση ναλοξόνης, ανατάσσονται η καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας και το κώμα, χαρακτηριστικά των υψηλών δόσεων ηρωίνης, με αποτέλεσμα ο ασθενής να συνέρχεται και να βρίσκεται σε εγρήγορση.

- ▶ Η ναλοξόνη είναι συναγωνιστικός ανταγωνιστής στους υποδοχείς μ , κ και δ και έχει 10 φορές ισχυρότερη συγγένεια με τους υποδοχείς μ από ότι με τους υποδοχείς κ .

Ναλτρεξόνη

- ▶ Χορηγείται από το στόμα, χρησιμοποιείται σε προγράμματα συντήρησης εξαρτημένων ατόμων, χρήσιμη στη θεραπεία του χρόνιου αλκοολισμού.
- ▶ Αποκλείει μέχρι και για 48 ώρες τη δράση της ενιόμενης ηρωίνης.
- ▶ Είναι ηπατοτοξική.

Πίνακας 14.1 Κεντρικώς δρώντα αναλγητικά

Ισχυρά οπιοειδή αναλγητικά

Μεθαδόνη, μορφίνη, οξυκοδόνη, πεθιδόνη

Οπιοειδή ενδιάμεσης ισχύος

Κωδεΐνη, διυδροξυκωδεΐνη, τραμαδόλη

Μερικοί αγωνιστές

Βουπρενορφίνη, πενταζοσίνη

- ▶ Μορφίνη = mongol, oramorf, morficontin
- ▶ Διυδροκωδεΐνη = dolcontin

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

Δρ. Γεώργιος Ι. Πανουτσόπουλος
Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας του Ανθρώπου
Τμήμα Νοσηλευτικής
Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

ΟΞΕΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗ

- ▶ Αμυντικός μηχανισμός του οργανισμού ενάντια στην εισβολή παθογόνων παραγόντων όπως βακτηρίδια, ιοί και νεοπλασματικά κύτταρα.
- ▶ Οι αντιδράσεις αποτελούνται από:
- ▶ Έμφυτες, μη συγκεκριμένες και μη-ανοσολογικές απαντήσεις.
- ▶ Επίκτητες συγκεκριμένες ανοσολογικές απαντήσεις.

Έμφυτη απάντηση

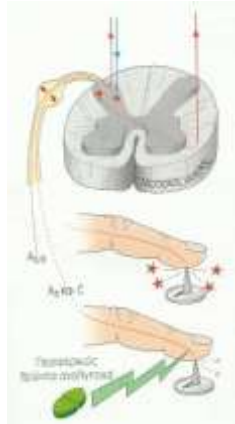
- ▶ Προστατευτική αντίδραση σε ιστική βλάβη. Η φλεγμονή πυροδοτείται από απελευθέρωση χημικών μεσολαβητών από τους κατεστραμμένους ιστούς και τα μεταναστεύοντα κύτταρα. Περιλαμβάνουν αμίνες, λιπίδια όπως προσταγλανδίνες, μικρά πεπτιδία όπως βραδυκίνη. Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών.
- ▶ Βραδυκίνη είναι αγγειοδιασταλτική ουσία που καθιστά τα τριχοειδή περισσότερο διαπερατά έτσι πρωτεΐνες, λευκοκύτταρα μπορούν να περάσουν από το αίμα στους ιστούς πχ ισταμίνη και νιτρικό οξύ απελευθερώνονται για να διευκολυνθούν τα λευκοκύτταρα και μονοκύτταρα μέσα στην περιοχή της βλάβης. Αυτά τα κύτταρα θα επιτεθούν στα βακτηρίδια και νεοπλασματικά κύτταρα. Επίσης, απελευθερώνονται κυτοκίνες που παίζουν ρόλο στην φλεγμονώδη απάντηση.

Επίκτητη απάντηση

- ▶ Απάντηση του ανοσοποιητικού που αναγνωρίζει ως ξένες συγκεκριμένες πρωτεΐνες των εισβαλόντων οργανισμών ή νεοπλασματικών κυττάρων και παράγει αντισώματα εναντίον τους.

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΣ ΔΡΩΝΤΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ

- ▶ Φλεγμονή ευαισθητοποιεί αλδοϋποδοχείς.
- ▶ Τα αναλγητικά αναστέλλουν τα ερεθίσματα των υποδοχέων πριν φτάσουν στο ΚΝΣ και ονομάζονται περιφερικώς δρώντα αναλγητικά και συνδέονται με φλεγμονή.
- ▶ Σκοπός τους είναι η μείωση της σύνθεσης ουσιών που παράγονται στη φλεγμονή και ερεθίζουν τους αλγοϋποδοχείς. Η κυκλοοξυγενάση προκαλεί τον ερεθισμό των υποδοχέων αυτών.



- ▶ Περιφερικώς δρώντα αναλγητικά έχουν αντιπυρετική και αντιφλεγμονώδη δράση.
- ▶ Χρήση για μυοσκελετικό άλγος, κεφαλαλγία, πόνο που συνδέεται με έμμηνο ρύση ή ήπια τραύματα.
- ▶ Ως αντιπυρετικά όταν πάνω από 39.5° C.
- ▶ Η αντιφλεγμονώδης δράση χρησιμοποιείται στη θεραπεία της οξείας φλεγμονής και ρευματικών νόσων.

- ▶ Τα πιο πολλά ΜΣΑΦ έχουν 3 σημαντικές θεραπευτικές ενέργειες:
- ▶ Αναλγητική (ανακούφιση πόνου)
- ▶ Αντιπυρετική (μείωση θερμοκρασίας)
- ▶ Αντιφλεγμονώδη (μείωση της ιστικής φλεγμονής)

ΜΗ-ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΙΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

- ▶ Περιλαμβάνουν:
- ▶ Σαλικυλικά
- ▶ Παρακεταμόλη
- ▶ Μη εκλεκτικοί αναστολείς COX
- ▶ Εκλεκτικοί αναστολείς COX-2

Φαρμακολογικές Δράσεις

- ▶ ΜΣΑΦ έχουν 3 δράσεις:
 1. Αντιφλεγμονώδεις δράσεις: τροποποίηση της φλεγμονώδους απάντησης.
 2. Αναλγητική δράση: μείωση πόνου.
 3. Αντιπυρετική δράση: πτώση της αυξημένης θερμοκρασίας.
- ❖ Όλες αυτές οι επιδράσεις σχετίζονται με τη βασική δράση των φαρμάκων, δηλ αναστολή της κυκλοξυγενάσης και συνεπώς αναστολή της παραγωγής προσταγλανδινών και θρομβοξανών.

- ▶ Υπάρχουν 2 ισοένζυμα κυκλοξυγενάσης, η *COX-1* και *COX-2*, που εκφράζονται στους περισσότερους ιστούς αλλά και στα αιμοπετάλια. Η *COX-2* επάγεται στα φλεγμονώδη κύτταρα όταν αυτά ενεργοποιούνται.
- ▶ Οι κύριες φλεγμονώδεις κυτοκίνες ιντερλευκίνη-1 (*IL-1*) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (*TNF-α*) έχουν σημαντικό ρόλο στην επαγωγή της *COX-2*.

- ▶ Τα ΜΣΑΦ είναι αναστολείς και των 2 ισοενζύμων, αλλά διαφέρουν στο βαθμό αναστολής.
- ▶ Η αντιφλεγμονώδης δράση των ΜΣΑΦ σχετίζεται με την αναστολή της *COX-2*. Όταν χρησιμοποιούνται ως αντιφλεγμονώδη, οι ανεπιθύμητες δράσεις τους, ιδιαίτερα αυτές που επηρεάζουν το γαστρεντερικό, είναι αποτέλεσμα της αναστολής της *COX-2*.

- ▶ Για θεραπεία μικρών πόνων, πονοκεφάλων και έλεγχο άλγους και ακαμψίας σε ρευματισμούς και οστεοαρθρίτιδα.
- ▶ Δρουν καταστέλλοντας την παραγωγή προσταγλανδινών που υπάρχουν φυσιολογικά και απελευθερώνονται κατά την κυτταρική καταστροφή.
- ▶ Δράση προσταγλανδινών στην παραγωγή επώδυνων ερεθισμάτων, είναι υπεύθυνες για χαρακτηριστικά της φλεγμονής όπως θερμότητα, οίδημα και ερυθρότητα.

Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

- ▶ Αναστέλλουν την κυκλοξυγενάση.
- ▶ COX1 για τη ρύθμιση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και προστατευτική επίδραση στο βλεννογόνο του στομάχου σαν απάντηση στη φλεγμονή.
- ▶ COX2 παράγεται οξέως στο φλεγμαίνοντα ιστό.
- ▶ ΜΣΑΦ για αναστολή της COX-2, όμως κάποια δεν είναι εξειδικευμένα οπότε μπορεί να προκαλέσουν έλκος στομάχου.

- ▶ Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, βουπροφαίνη, ινδομεθακίνη, πιροξικάμη.
- ▶ **Μηχανισμός δράσης:** Τραύμα δημιουργεί φλεγμονή και απελευθερώνει αραχιδονικό οξύ από φωσφολιπίδια της μεμβράνης. Η κυκλοξυγενάση μετατρέπει το αραχιδονικό οξύ σε προσταγλανδίνες και θρομβοξάνες που διεγείρουν τους αλγοϋποδοχείς. Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν την κυκλοξυγενάση με 1) μη αναστρέψιμη απενεργοποίηση του ενζύμου πχ ακετυλοσαλικυλικό 2) ταχεία, αναστρέψιμη, ανταγωνιστική αναστολή πχ βουπροφαίνη, πιροξικάμη.

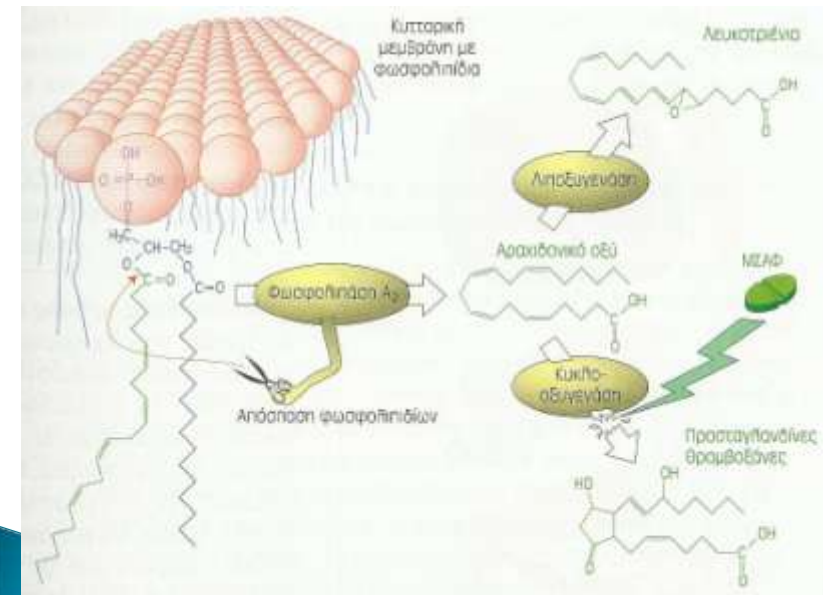
- ▶ **Αναλγητική δράση:**
- ▶ Κάποιες προσταγλανδίνες ευαισθητοποιούν τους περιφερικούς αλγοϋποδοχείς και ΚΝΣ. Έτσι, η φλεγμίνουσα περιοχή έχει χαμηλότερο ουδό αίσθησης άλγους στην πίεση και αφή. Τα ΜΣΑΦ μειώνουν τον πόνο στους φλεγμίνοντες ιστούς μέσω αναστολής της σύνθεσης προσταγλανδινών.

▶ **Αντιπυρετική δράση:** Η θερμοκρασία σώματος ρυθμίζεται από θερμορυθμιστικό κέντρο του υποθαλάμου, το οποίο εξασφαλίζει ισορροπία ανάμεσα στην απώλεια και στην παραγωγή θερμότητας. Στις λοιμώξεις, οι τοξίνες των μικροβίων προκαλούν την απελευθέρωση από τα μακροφάγα ενός πυρετογόνου, της IL-1, που διεγείρει τον υποθάλαμο για παραγωγή προσταγλανδινών Ε οι οποίες επηρεάζουν τη θερμοκρασία του σώματος και τη ρυθμίζουν σε υψηλότερα επίπεδα. Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν την παραγωγή προσταγλανδινών και η θερμοκρασία του σώματος επανέρχεται σε φυσιολογικές τιμές.

▶ **Αντιφλεγμονώδης δράση:**

- ▶ Στη φλεγμονή η κυκλοξυγενάση μεταβολίζει το αραχιδονικό οξύ σε προσταγλανδίνες και θρομβοξάνες. Η λιποξυγενάση μεταβολίζει το αραχιδονικό οξύ για σχηματισμό λευκοτριενίων.
- ▶ Οι προσταγλανδίνες προκαλούν αγγειοδιαστολή, αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και μείωση της συσώρευσης των αιμοπεταλίων. Θρομβοξάνες έχουν αντίθετο αποτέλεσμα.

- ▶ Τα λευκοτριένια προάγουν τη μετανάστευση των ουδετεροφίλων, μονοκυττάρων και μαστοκυττάρων.
- ▶ Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν την κυκλοξυγενάση, όχι όμως την λιποξυγενάση.
- ▶ Αντιαιμοπεταλιακή επίδραση:
- ▶ Θρομβοξανές προάγουν τη συσώρευση των αιμοπεταλίων και την προσκόλλησή τους. Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη σύνθεση των θρομβοξανών και έτσι αυξάνεται ο χρόνος ροής. Να μην χρησιμοποιούνται μαζί με αντιπηκτικά ή ινωδολυτικά.



- ▶ **Επίδραση στο βλεννογόνο γαστρεντερικού:** Οι προσταγλανδίνες αναστέλλουν τη σύνθεση HCl στο στομάχι. ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη σύνθεση προσταγλανδινών οπότε αυξάνεται η έκκριση HCl στο στομάχι, ενισχύοντας τον κίνδυνο για γαστρικό έλκος ή έλκος του δωδεκαδακτύλου.
- ▶ **Επίδραση στη νεφρική αιματική ροή:**
- ▶ Οι προσταγλανδίνες συμβάλλουν στη διατήρηση της νεφρικής αιματικής ροής προκαλώντας αγγειοδιαστολή.
- ▶ ΜΣΑΦ αναστέλλουν σύνθεση προσταγλανδινών και ίσως προκαλέσουν νεφρική βλάβη λόγω μείωσης της αιματικής ροής.

- ▶ **Φαρμακοκινητική:** Ηπατικός μεταβολισμός και αποβολή σαν ανενεργοί μεταβολίτες.
- ▶ **Ενδείξεις χορήγησης:**
- ▶ Για ήπιο ή μέτριο πόνο με φλεγμονή.
- ▶ Στις χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους του συνδετικού ιστού τα ΜΣΑΦ βελτιώνουν την κινητικότητα των αρθρώσεων.
- ▶ Επίσης, στις οξείες κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας, δυσμηνόρροια, ημικρανίες.
- ▶ Θεραπεία εκλογής για άλγος από λίθους στους νεφρούς και χοληδόχο κύστη.

- ▶ **Ανεπιθύμητες ενέργειες:**
- ▶ Επιγαστραλγία, αιμορραγία γαστρικού, ναυτία, έμετος. Παρενέργειες μετριαζονται με επικαλυμμένα δισκία ανθεκτικά στο όξινο γαστρικό περιβάλλον. Προσοχή σε ασθενείς με έλκη, αιμορροφιλικούς ή άλλα φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- ▶ Δερματικές αλλεργικές επιδράσεις, νεφρική βλάβη μετά από μακροχρόνια χρήση ΜΣΑΦ, σπάνια καταστολή μυελού των οστών, βλάβη ηπατοκυττάρων.

Πίνακας 14.2 Περιφερικώς δρώντα αναλγητικά

Μη ειδικοί COX αναστολείς

Ασεκλοφενάκη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη), δεξκετοπροφαίνη, δικλοσανάκη, διφλουιζάλη, φενβουφόνη, φενυπροφένη, φλουρμπιπροφένη, ιβουπροφένη, ινδομεθακίνη, κετοπροφένη, κετορολίδη, μεθοξικάμη, ναμπουμετόνη, ναπροξένη, πιροξικάμη, σουθινδόκη, τενοξικάμη

Ειδικοί COX αναστολείς

Ετορικοξίμη

ΣΑΛΙΚΥΛΙΚΑ

Ασπιρίνη (ακετυλσαλικυλικό οξύ)

- ▶ Χορήγηση από το στόμα, ταχεία απορρόφηση από στομάχι και λεπτό έντερο.
- ▶ Σαν προφάρμακο που ενεργοποιείται στο ήπαρ. Στις υψηλότερες θεραπευτικές δόσεις, δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος που μπορεί να οδηγήσει σε αντίδραση υπερευαισθησίας.

- ▶ Όταν δεσμευτεί με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αλλάζει η μορφή της πρωτεΐνης που το ανοσοποιητικό σύστημα την θεωρεί ξένη και δημιουργεί αντισώματα ενάντια σε αυτήν. Επομένως, την επόμενη φορά που ο ασθενής πάρει ασπιρίνη μπορεί να εμφανιστεί μια αλλεργική αντίδραση.
- ▶ Μεταβολισμός και απέκκριση: 25% απεκκρίνεται αμετάβλητο, το υπόλοιπο μεταβολίζεται στο ήπαρ. Απεκκρίνεται από τα νεφρά μερικώς συνδεδεμένη με γλυκουρονικό οξύ.

- ▶ Αναλγητική και αντιφλεγμονώδη δράση: Αναστέλλει σύνθεση των προσταγλανδινών. Επιπλέον, εμποδίζουν την ευαισθητοποίηση των υποδοχέων του πόνου τόσο σε μηχανικά όσο και σε χημικά ερεθίσματα. Η ασπιρίνη είναι μη εκλεκτικός αναστολέας της COX-1 και COX-2. Αποτελεσματική σε πόνο ήπιας έντασης πχ ρευματοειδή αρθρίτιδα και σε οξύ ρευματικό πόνο όπου οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της συνδυάζονται με την αναλγητική της δράση. Επίσης, σε πονοκεφάλους, πονόλαιμο, πονόδοντο.

▶ Αντιπυρετική δράση: Ο έλεγχος της θερμοκρασίας σώματος ελέγχεται από το κέντρο του υποθαλάμου. Η εξισορρόπηση της θερμότητας επιτυγχάνεται αυξάνοντας την παραγωγή θερμότητας με την αύξηση του μεταβολισμού με ενέργειες όπως το ρίγος ή αυξάνοντας την απώλεια θερμότητας με εφίδρωση ή διαστέλλοντας τα αγγεία του δέρματος. Όταν ένας ασθενής έχει πυρετό ο μηχανισμός ελέγχου θερμότητας είναι σε υψηλότερο επίπεδο από το φυσιολογικό. Η ασπιρίνη δρα στο κέντρο και το επαναφέρει στο φυσιολογικό επίπεδο.

- ▶ Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη απώλεια θερμότητας με την εφίδρωση και με τη διαστολή των αγγείων του δέρματος.
- ▶ Θεραπευτική χρήση: Για αναλγησία δόση 300-600mg από το στόμα. Μαζί με γεύμα μειώνεται ο γαστρικός ερεθισμός. Μεταβολίζεται ταχέως και αποβάλλεται γι' αυτό απαιτείται 4ωρη χορήγηση.
- ▶ Για καταστολή της φλεγμονής μεγαλύτερες δόσεις μέχρι 900mg ανά 4ωρο.

- ▶ Σε μεγάλες δόσεις ωφέλιμα στη θεραπεία του ρευματικού πυρετού. Μέσα σε 3-4 ημέρες η θερμοκρασία πέφτει στο φυσιολογικό και το οίδημα και ο πόνος στις αρθρώσεις εξαφανίζεται.

- ▶ **Ανεπιθύμητες ενέργειες Θεραπευτικών δόσεων:** ερεθιστική στο στομάχι και στο 70% των ατόμων προκαλεί γαστρορραγία. Χορήγηση για μεγάλα χρονικά διαστήματα ίσως αναιμία. Σπανίως οξεία αιματέμεση. Όχι σε άτομα με ιστορικό έλκους, αιμορροφιλία, ηπατική νόσο, ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά.
- ▶ Σπανίως βρογχόσπασμο.

- ▶ **Ανεπιθύμητες ενέργειες μεγαλύτερων δόσεων:** Δράση στο VIII κρνιακό νεύρο (ακουστικό), έτσι ζάλη, βόμβο, κώφωση και έμετο. Υπέρπνοια λόγω διέγερσης του αναπνευστικού κέντρου και λόγω οξέωσης. Όχι σε παιδιά κάτω των 12 γιατί ίσως επισπεύσει το σύνδρομο Reye με κώμα και ηπατική βλάβη που μπορεί να αποβεί μοιραία.

Άλλα σκευάσματα ασπιρίνης

- ▶ Διαλυτή ασπιρίνη: μείγμα ασπιρίνης με ανθρακικό ασβέστιο και κιτρικό οξύ. Παρόμοια δράση με αυτή της ασπιρίνης. Πιο ευδιάλυτη, έτσι καλύτερη απορρόφηση, λιγότερο ερεθιστική στο στομάχι, μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία.
- ▶ Βενοριλάτη: συνδυασμός παρακεταμόλης και ασπιρίνης.

Παρακεταμόλη

- ▶ Στις ΗΠΑ ακεταμινοφαίνη. Μικρή αντιφλεγμονώδης δράση, φάρμακο εκλογής για ήπιο έως μέτριο πόνο.
 - ▶ Αντιπυρετικές, αναλγητικές δράσεις, μικρή επίδραση στον πόνο λόγω φλεγμονής.
 - ▶ Χορηγείται από στόμα, απορροφάται γρήγορα από γαστρεντερικό σωλήνα. Είναι εν μέρει συνδεδεμένη στις πρωτεΐνες του πλάσματος και μεταβολίζεται στο ήπαρ.
 - ▶ Ακεταμινοφαίνη και μεταβολίτες της απεκκρίνονται στα ούρα.
- ▶ Μεταβολισμό 1^{ης} δίοδου.
 - ▶ Μεταβολίζεται στο ήπαρ, χρόνος ημίσειας ζωής 2-3 ώρες. Φάρμακο εκλογής στην εγκυμοσύνη.
 - ▶ Για παιδιά κάτω των 12, αλλά πάνω από 3 μηνών, σαν αναλγητικό και αντιπυρετικό γιατί δεν προκαλεί το σύνδρομο Reye (σαν σιρόπι).
 - ▶ Δεν είναι πολύ αποτελεσματικό στη ρευματοειδή αρθρίτιδα γιατί έχει φτωχή αντιφλεγμονώδη δράση.

- ▶ **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** λίγες. Δεν προκαλεί δυσπεψία ή γαστρορραγία. Σε υπερβολική δόση σοβαρή ηπατική βλάβη με συνέπεια ηπατική νέκρωση που είναι σοβαρή και θανατηφόρα. Μεγάλες δόσεις για μεγάλες περιόδους μπορούν να προκαλέσουν νεφρική σωληναριακή νέκρωση.

Μεφαιναμικό οξύ

- ▶ Ήπιο αναλγητικό, αλλά λίγο ισχυρότερο από την ασπιρίνη.
- ▶ Μεγαλύτερη διάρκεια από αυτή της ασπιρίνης.
- ▶ Μπορεί να προκαλέσει διάρροια. Στους ηλικιωμένους μπορεί να προκαλέσει οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Μείγματα αναλγητικών με ασπιρίνη ή παρακεταμόλη

- ▶ Συνδυασμός με μικρή δόση ήπιου οπιοειδούς.
- ▶ Οι συνδυασμοί είναι ισχυρότεροι και χρησιμοποιούνται σε οξύ πόνο.
- ▶ Δισκία *Co-codarin*, φωσφορική κωδεΐνη + ασπιρίνη. Επίσης σε διαλυτή μορφή. Χωρίς συνταγή.
- ▶ Δισκία *Co-codamol*, φωσφορική κωδεΐνη + παρακεταμόλη. Χωρίς συνταγή.
- ▶ Δισκία *Co-dydramol*, διυδροκωδεΐνη + παρακεταμόλη.
- ▶ Δισκία *Co-proxamol*, δεξτροπροποξυφαΐμη + παρακεταμόλη.

ΜΣΑΦ και οι δράσεις στη μήτρα

- ▶ Οι προσταγλανδίνες μπορούν να προκαλέσουν τη συστολή της μήτρας και είναι σημαντικές στην έναρξη του τοκετού. Τα ΜΣΑΦ παρεμποδίζουν την σύνθεση προσταγλανδινών και έτσι είναι χρήσιμα στη μείωση των πόνων περιόδου και για να αποτραπεί ο πρόωρος τοκετός.

Μη Εκλεκτικοί παράγοντες ΜΣΑΦ της κυκλοξυγενάσης (COX)

- ▶ Για χρήση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Για τη μείωση του οιδήματος στην οστεοαρθρίτιδα, αν και είναι σε αμφισβήτηση γιατί μπορεί να ανακουφίζουν τον πόνο αλλά επιταχύνουν τις εκφυλιστικές αλλαγές στην άρθρωση. Επίσης, για ανακούφιση του πόνου που προέρχεται από τον μαλακό-ιστό στην οδοντιατρική. Επίσης, προσφέρουν αναλγησία στη μετεγχειρητική περίοδο.

- ▶ Δρουν μειώνοντας την παραγωγή προσταγλανδινών, έτσι μειώνεται η φλεγμονή.
- ▶ Αν δεν είναι αποτελεσματικό μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας πρέπει να αλλάξει η αγωγή. Η ιβουπροφαίνη δεν προκαλεί παρενέργειες αλλά είναι λιγότερη δραστική. Χρησιμοποιείται χωρίς συνταγή.
- ▶ Δεν ωφελεί να δίνονται 2 φάρμακα του ίδιου τύπου ταυτόχρονα.
- ▶ Όλα μπορεί να προκαλέσουν γαστρικό ερεθισμό γι' αυτό μετά τα γεύματα.

- ▶ Η βουπροφαίνη έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από της ίδιας ομάδας, αλλά λιγότερο αποτελεσματική.
- ▶ Αζαπροπαζόνη έχει υψηλή συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.
- ▶ Πολλά από αυτά τα φάρμακα και ως υπόθετα (πχ δικλοφενάκη, ινδομεθακίνη, κετοπροφαίνη) ή για έκχυση (δικλοφενάκη).

▶ **Ανεπιθύμητες ενέργειες:**

- ▶ Δυσπεψία.
- ▶ Γαστρορραγία και διάτρηση. Συχνότερα στους ηλικιωμένους λόγω αποκλεισμού της προστατευτικής δράσης των προσταγλανδινών στο στομάχι. Όχι σε ασθενείς με έλκος στομάχου.
- ▶ Παροδική κατακράτηση ύδατος και αλάτων.
- ▶ Σπάνια βρογχόσπασμο.
- ▶ Μπορεί να επισπεύσουν τη νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με νεφρική βλάβη.

▶ **Αλληλεπιδράσεις:**

- ▶ Μπορούν να ανταγωνίζονται τη δράση των διουρητικών.
- ▶ Μπορούν να αυξάνουν τη δράση των αντιπηκτικών.

Εκλεκτικά ΜΣΑΦ της κυκλοξυγενάσης 2 (COX-2)

- ▶ Κελεκοξίμπη (celecoxib- Celebrex)
- ▶ Ροφεκοξίμπη (rofecoxib -Vioxx).
- ▶ Νεότερη κατηγορία φαρμάκων ΜΣΑΦ

- ▶ Αναστέλλουν εκλεκτικά την COX-2, ένζυμο που επάγεται σαν απάντηση σε φλεγμονώδη ερεθίσματα, ενώ η COX-1 προστατεύει το στομάχι από γαστρικό οξύ.
- ▶ Λανθασμένα θεωρούνται ότι δεν δημιουργούν έλκη. Σε χαμηλές δόσεις δρουν κυρίως σε COX-2, αλλά στις θεραπευτικές δόσεις μπορεί να ενεργήσουν σε COX-1 και να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως τα άλλα ΜΣΑΦ.

▶ **ΜΣΑΦ και νεφρά:**

- ▶ Δεν βλάπτουν τα νεφρά σε φυσιολογικά άτομα. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση ήπατος, νεφρική βλάβη ή άτομα που λαμβάνουν διουρητικά, μπορεί να επισπεύσουν τη νεφρική ανεπάρκεια. Με διακοπή του φαρμάκου αντιστρέφεται, αλλά σπάνια προκαλούν μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη.

- ▶ **Ινδομεθακίνη= fortathrin, reumacid**
- ▶ **Πυροξικάμη= brexin, feldene**
- ▶ **Νιμεσουλίδη= mesulid**
- ▶ **Ακετυλοσαλικυλικό οξύ= aspirin, salospir**
- ▶ **Δικλοφενάκη νατριούχος= voltaren**
- ▶ **Μεφαιναμικό οξύ= ponstan**
- ▶ **Παρακεταμόλη= depon, apotel, lonarid**