

Αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών των νευρο-ψυχιατρικών φαρμάκων που χορηγούνται στις μυοσκελετικές παθήσεις

Γρηγόρης Β. Χειλάκος

Νευρολόγος

Υπεύθυνος Νευροφυσιολογικού Εργαστηρίου,
Νευρολογικής Κλινικής 1^{ου} Νοσοκομείου ΙΚΑ

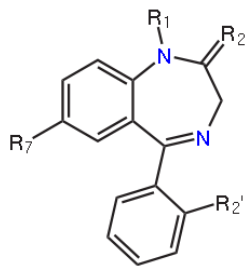
Περίληψη

Οι μυοσκελετικές παθήσεις απαιτούν πολύπλευρη αντιμετώπιση. Διαφορετικές ειδικότητες εμπλέκονται στην αντιμετώπιση τόσο της πρωτογενούς αιτίας όσο και στην ποικίλη συμπτωματική θεραπεία τους. Οι νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις των μυοσκελετικών παθήσεων μπορούν να αντιμετωπιστούν και η συνεργασία μεταξύ των ειδικών είναι απαραίτητη στην χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας. Οι ειδικοί των μυοσκελετικών παθήσεων καλούνται να αντιμετωπίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες των νευροψυχιατρικών φαρμάκων. Τα παλαιότερα φάρμακα (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οπιοειδή, βενζοδιαζεπίνες) εγκαταλείπονται μεν σταδιακά (λόγω του πλήθους των ανεπιθύμητων ενεργειών), αλλά σε κάποιες περιπτώσεις είναι αναντικατάστατα για διάφορους λόγους. Αν και οι νεότερες γενιές φαρμάκων έχουν βελτιωθεί στο προφίλ ασφάλειά τους, πάντα υπάρχουν παρενέργειες που θα προβληματίσουν τον ιατρό και θα ενοχλήσουν τον ασθενή. Τα νεότερα φάρμακα ωστόσο έχουν πιο στοχευμένες ενδείξεις (πχ ρευματική πολυμυαλγία) με εκλεκτικότητα στη δράση και λιγότερο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

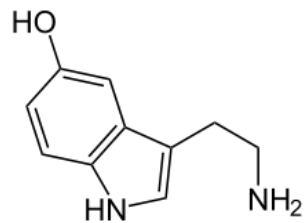
Βασικές κατηγορίες νευρο-ψυχιατρικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε μυοσκελετικές παθήσεις

Αγχολυτικά/υπνωτικά	Βενζοδιαζεπίνες (lexotanil, Xanax, Tavor, Rivotril, Frisium)	Γενικής χρήσης
Αντικαταθλιπτικά	SSRIs SSNRIs Τρικυκλικά κλπ	Οργ ψυχοσύνδρομα – συνυπάρχουσα καταθλιπτική διάθεση χρόνιων νοσημάτων
Νευροληπτικά	Παλαιά (aloperidin, Largactil, Nozinan) Νεότερα (Risperdal, Zyprexa, Seroquel, Solian, Geodon, Invega)	Ψύχωση – οργανικό ψυχοσύνδρομο στα πλαίσια ΣΕΛ
Αντιεπιληπτικά	Tegretol Trileptal Lamictal Keppra Depakine Epanutin	Κρίσεις Ε σε ΣΕΛ, αγγείτιδες ΚΝΣ, ΑΕΕ σε έδαφος αγγείτιδας
Φαρμακα χρόνιου πόνου	GABA εργικά (Neurontin) Καναλιών Ca ⁺⁺ (Lyrica) SNRIs (Cymbalta) Fluoxetine	Ινομυαλγία Χρόνια μυοσκελετικά άλγη σε ΡΑ κλπ

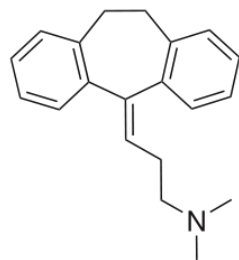
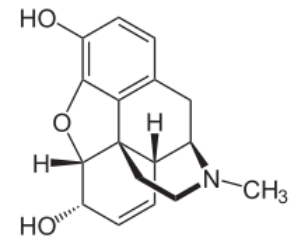
Βενζοδιαζεπίνες



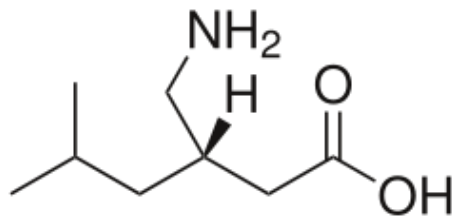
Σεροτονίνη



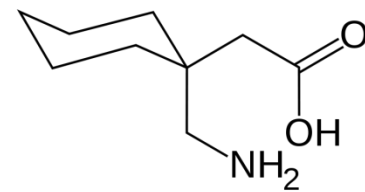
Οπιοειδή



Τρικυκλικά A/θ



Πρεγκαμπαλίνη



Γκαμπαπεντίνη

Βενζοδιαζεπίνες: ηρεμιστικά - αγχολυτικά φάρμακα που συχνά χορηγούνται στις μυοσκελετικές παθήσεις

Ουσία	Δόση	Υψηλή στάθμη	Χρόνος Ημιζωής
Αλπραζολάμη (Xanax)	0.5 mg	1-2	12
Κλοναζεπάμη (Rivotril)	0.25 mg	1-4	34
Διάζεπάμη (Stedon)	5 mg	1-2	100
Λοραζεπάμη (Tavor)	1 mg	1-4	15
Βρομαζεπάμη (Lexotanil)	1,5mg	0.5-4	10-20
Κλοραζεπάμη (Tranxene)	10 mg	0.5 - 2	100
Τριαζολάμη (Halcion)	0.25	1-2	2

Οπιοειδή: φάρμακα για ισχυρά επώδυνα σύνδρομα
Fentanyl κωδεΐνη, μορφίνη

Βενζοδιαζεπίνες και οπιοειδή ανεπιθύμητες ενέργειες

- Υπνηλία
- Ζάλη
- Σύγχυση
- Δυκοιλιότητα
- Ξηροστομία
- Κεφαλαλγία
- Διαταραχές συγκέντρωσης μνήμης
- Εθισμός / εξάρτηση
- Μειωμένη libido
- Διαταραχές ΕΡ
- Υπόταση
- Ταχυκαρδία
- Αυπνία-νευρικότητα (παράδοξη αντίδραση)
- Ναυτία έμετος
- Θόλωση όρασης

Αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών Βενζοδιαζεπινών και Οπιοειδών

- Επιλογή φαρμάκου σε σχέση με την βαρύτητα του πόνου ή του αγχώδους χαρακτήρα του ασθενή
- Προοδευτική αύξηση δόσης με στόχο την επίτευξη επιθυμητού αποτελέσματος με τη μικρότερη δοσολογία
- Σχέδιο προοδευτικής διακοπής μετά από όχι μακρύ χρονικό διάστημα προσυμφωνημένο με τον ασθενή με σκοπό την αποφυγή εξάρτησης
- Προσοχή στην συγχορήγηση με άλλα κατασταλτικά φάρμακα
- Προσοχή στις μεγάλες ηλικίες ασθενών κίνδυνος πτώσεων
- Μειωμένη χρήση σε ασθενείς με συνυπάρχοντα αναπνευστικά προβλήματα (πχ ΧΑΠ, άλλες πνευμονοπάθειες)
- Χορήγηση Ναλοξόνης (Narcan™) (0,4-2mg IV/IM/SC/ με επανάληψη κάθε 2-3 λεπτά <10mg σύνολο) ως αντίδοτο σε τοξική δράση

Αντικαταθλιπτικά Φάρμακα που συχνά χορηγούνται στις μυοσκελετικές παθήσεις και συχνές παρενέργειες

- Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά
- Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs)
- Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης (SNRIs)

Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά-Ανεπιθύμητες Ενέργειες

- Αναστέλουν την προσυναπτική επαναπρόσληψη βιολογικών αμινών κύριατης σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης
 - Μεταβολή στην ευαισθησία των κεντρικών υποδοχέων σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης
 - Μεταβολή στην γονιδιακή έκφραση μέσα στον ίδιο τον νευρώνα
 - Ανταγωνιστές μουσκαρινικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης
 - Ανταγωνιστές περιφερικών α-αδρενεργικών υποδοχέων
 - Υποδοχέων ισταμίνης
 - Επηρεάζουν κεντρικούς υποδοχείς γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), N-μεθυλ D-απαρτικού οξέος (NMDA), και ντοπαμινεργικούς υποδοχείς
-
- Αμιτρυπτιλίνη- Saroten™
 - Χλωμιπραμίνη- Anafranil™
 - Δοξεπίνη- Sinequan™

Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά-Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Σύστημα που επηρεάζεται	Μηχανισμός	Κλινικό αποτέλεσμα ανεπιθύμητης ενέργειας
Καρδιαγγειακό	Αποκλεισμός διαύλων Ca ⁺⁺ , Αποκλεισμός α-αδρενεργικών υποδοχέων Αναστολή εισόδου Na ⁺	Υπόταση Αισθημα παλμών, αρρυθμίες Διαταραχή καρδιακής αγωγιμότητας, βραδυκαρδία, παράταση QRS, RBBB, παράταση QTc, συγκοπή, ΑΘ.
ΚΝΣ	Αποκλεισμός μουσκαρινικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης	Κεφαλαλγία, ίλιγγος, Ναυτία, Υπνηλία, Αγχος, αταξία, σύγχυση, παραισθησία, Διέγερση, delirium, κώμα, μείωση του επιληπτικού ουδού, κρίση E
ΑΝΣ	Αντιχολινεργική δράση	Ξηροστομία, υπεριδρωσία, ερυθρότητα δέρματος, μυδρίαση, σεξουαλική διαταραχή, κατακράτηση ούρων, διάρροια, μειωμένη κινητικότητα εντέρου, ειλεός
Αναπνευστικό	Χρόνια (δοσοεξαρτούμενη) αγγειοσύσπαση βρογχοσύσπαση	Πνευμονίτιδα, ARDS
Αιμοποιητικό		Ηωσινοφιλία, λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία, ακκοκιοκυτταραιμία
Γενικά		Κακουχία, αύξηση σωματικού βάρους

■ Σοβαρές ΑΕ (τοξικότητα) ■ Κοινές ΑΕ

Αντιμετώπιση Ανεπιθυμητών Ενεργειών Τρικυκλικών α/θ

- Προοδευτική τιτλοποίηση με ρυθμό βασισμένο στη συνοσηρότητα αλλά και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενή (εξατομίκευση)
- Εγκαιρη διάγνωση ανγνώριση ΑΕ
- Σταδιακή μείωση ή διακοπή των Τρικυκλικών Α/θ
- Έλεγχος στη συνέργεια άλλων φαρμάκων (μεγάλη λιστα φαρμάκων με απόλυτη αντένδειξη)
- Αποφυγή Τρικυκλικών Α/θ σε συνοσηρότητα (άλλες παθήσεις κυρίως του ΝΣ, του καρδιαγγειακού)

Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs)

- Εύκολο δοσολογικό σχήμα
- Χαμηλή τοξικότητα σε υψηλές δόσεις και σε χρόνια χορήγηση
- Δεν προκαλούν σημαντικές ΑΕ από το καρδιαγγειακό σύστημα (ρυθμός, αγωγιμότητα, ΑΠ)
- Γενικά ήπιες και αναστρέψιμες οι ΑΕ

- Φλουοξετίνη (Ladose TM, Prozac TM)
- Σιταλοπράμη, (Seropram TM)
- S-Σιταλοπράμη (Cipralex TM, Entact TM)
- Παροξετίνη (Seroxat TM)
- Σερτραλίνη (Zoloft TM)

Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs) ανεπιθύμητες ενέργειες

20-25%

- Γαστρεντερικές διαταραχές
- Σεξουαλική δυσλειτουργία

10-15%

- Κόπωση
- Ανησυχία
- Κεφαλαλγία
- Ναυτία
- Κακουχία
- Νευρικότητα
- Υπνηλία

1-10%

- Ζάλη
- Ξηροστομία
- Υπεριδρωσία
- Τρόμος

Σπάνιες ~1%

- Διέγερση
- Θωρακικό άλγος
- Ρίγη
- Σύγχυση
- Βουλιμία
- Αισθημα παλμών
- Ίλιγγος
- Έμετοι
- Αύξηση βάρους
- Άυξηση σακχάρου σε ασθενείς με ΣΔ
- Μείωση επιληπτικού ουδού σε ασθενείς με Ε

Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs) αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών

- Προοδευτική τιτλοποίηση – έναρξη με χαμηλή δοσολογία
- Σύσταση για λήψη μετά τα γεύματα
- Σύσταση για λήψη το πρωί (Φλουοξετίνη) ή το βράδυ (Σιταλοπράμη) ανάλογα με το είδος του αντικαταθλιπτικού
- Αποφυγή με συγχορηγήσης με αναστολείς MAO, άλλα αντικαταθλιπτικά, COX-2 ΜΣΑΦ, οπιοειδή
- Παρακολούθηση πηκτικότητας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά ή και αντιαιμοπεταλιακά
- Προοδευτική διακοπή

Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης/Νοραδρεναλίνης (SNRIs)

- Παρόμοια ασφάλεια ανοχή και ΑΕ με τους SSRIs
- Πιο ισχυρά στον πόνο
- Πιο συχνά προκαλούν αύξηση της ΑΠ
- Η βενλαφαξίνη μπορεί να προκαλέσει υπονατριαιμία

- Βενλαφαξίνη (Effexor™)
- Ντουλοξετίνη (Cymbalta™)
- Μιλνασιπράνη (Savella™) 2011 USA/FDA

Σεροτονινεργικό σύνδρομο

- Ιδιοσυγκρασιακή ανεπιθύμητη ενέργεια
- Χορήγηση α/θ σε υψηλή δοσολογία
- Συγχορήγηση α/θ με άλλα φάρμακα κυρίως αναστολείς MAO (σελεγιλίνη, ρασιγιλίνη, υδραλαζίνη κλπ), οπιοειδή, τριπτάνες, L-ντόπα, λίθιο, ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη, μετοκλοπραμίδη

Κλινικά:

- Γνωσιακά/ΝΣ: κεφαλαλγία, διεγερση, σύγχυση, υπομανία, ψευδαισθήσεις, κώμα
- Αυτονόμου ΝΣ: ρίγος, υπεριδρωσία, υπερθερμία από μυϊκή σύσπαση, υπέρταση, ταχυκαρδία, ναυτία, διάρροια.
- Σωματικά συμπτώματα: μυοκλονίες, αύξηση τενοντίων αντανακλάσεων, τρόμος

Αντιμετώπιση:

- Νοσοκομειακή παρακολούθηση
- Διακοπή α/θ, χορήγηση ανταγωνιστών σεροτονίνης (αντιψυχωσικά), βενζοδιαζεπινών, αντιυπερτασικών

Νευροληπτικά-αντιψυχωσικά Φάρμακα που συχνά χορηγούνται στις μυοσκελετικές παθήσεις και συχνές παρενέργειες

Κλασσικά Νευροληπτικά

Αλοπεριδόλη (Aloperidin™), Χλωροπρομαζίνη (Largactil™)

- Ακαθισία, δυστονία, φαρμακευτικός παρκινσονισμός, καταστολή, σεξουαλική δυσλειτουργία, υπόταση, ζάλη, αδυναμία

Νεότερα, άτυπα νευροληπτικά

Ρισπεριδόνη (Risperdal™), Ολανζαπίνη (Zyprexa™), Κουετιαπίνη (Seroquel™), Αμισουλπρίδη (Solian™), Ζιπρασιδόνη (Geodon™)

- Σπανιότερα εξωπυραμιδικά σ.
- Καταστολή, αστάθεια, πτώσεις
- Αύξηση βάρους υπεργλυκαιμία (ολανζαπίνη, κουετιαπίνη)

Νευροληπτικά - αντιψυχωσικά φάρμακα - αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών

- Παρακολούθηση ΑΠ
- Εκτίμηση δυσκαμψίας, βαδίσματος, ή άλλων πιθανών εξωπυραμιδικών σημείων. Προσαρμογή δόσης, αλλαγή φαρμάκου, διακοπή
- Χορήγηση αντιχολινεργικών, Βιπεριδένη (Akineton™) → αποφεύγονται σε ηλικιωμένους κίνδυνος σύγχυσης
- Προσοχή στις πρώτες δόσεις σε ηλικιωμένους-κίνδυνος πτώσεων-ανάγκη για επίβλεψη
- Μεταβολικός έλεγχος (σάκχαρο, λιπίδια, γενικά βιοχημικά)

Αντιεπιληπτικά φάρμακα χρόνιου πόνου που συχνά χορηγούνται στις μυοσκελετικές παθήσεις

GABA ανάλογα

- Γκαμπαπετίνη (Neurontin™, 1993)
- Πρεγκαμπαλίνη (Lyrica™, 2004)

Άλλα αντιεπιληπτικά που έχουν χρησιμοποιηθεί σε χρόνια πόνο χωρίς επίσημη ένδειξη σε μυοσκελετικές παθήσεις:

- Λεβιρακετάμη
- Καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαμαζεπίνη

Γκαμπαπετίνη- συχνές παρενέργειες

>10%

- Αταξία (11-15%)
- Ζάλη (16-20%)
- Κόπωση (11-15%)
- Υπνηλία (16-20%)

6-10%

- Διπλωπία
- Νυσταγμός
- Τρόμος

1-5%

- Ραχιαλγία
- Δυσκοιλιότητα
- Κατάθλιψη
- Ξηροστομία
- Δυσαρθρία
- Δυσπεψία
- Άυξηση όρεξης, βάρους
- Λευκοπενία
- Νευρικήτητα
- Περιφερικό οίδημα

>1%

- Ανορεξία
- Αρθραλγία
- Διαταραχές όρασης
- Κακουχία- ασθένεια

Αντιμετώπιση παρενεργειών Γκαπαπεντίνης

- Μείωση σε ανεκτή δόση αν η δοσολογία είναι σχετικά υψηλή (>1600mg)
- Προοδευτική διακοπή
- Προσοχή για οίδημα ιδιαίτερα στις μεγαλύτερες ηλικίες
- Αποφυγή συγχορήγησης με άλλα κατασταλτικά (βενζοδιαζεπίνες)
- Αρχικά τιτλοποίηση σταδιακή με δόσεις αυξανόμενες από το βράδυ προς το πρωί
- Προσαρμογή δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια

Πρεγκαμπαλίνη ανεπιθύμητες ενέργειες

>10%

- Αταξία
- Ζάλη
- Περιφερικό οίδημα
- Υπνηλία
- Τρόμος
- Αύξηση βάρους

1-10%

- Διαταραχή σκέψης
- Πτώσεις
- Ασθένεια
- Θόλωση όρασης
- Ευφορία
- Σύγχυση
- Διαταραχή προσανατολισμού
- Δυσκοιλιότητα
- Ξηροστομία

Αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών της Πρεγκαμπαλίνης

- Σταδιακή αύξηση της δοσολογίας με σκοπό τη χαμηλότερη δόση για επίτευξη του καλύτερου αποτελέσματος
- Για την ινομυαλγία ενδεικτικά: αρχικό σχήμα 0-0-75mg → 75mg-0-75mg μέσα σε μία εβδομάδα και έπειτα αύξηση στα 300mg την επόμενη εβδομάδα
- Ενδεδειγμένη δόση 300-450mg την ημέρα διαιρεμένα σε δύο δόσεις
- Αποφυγή συγχορήγησης με άλλα κατασταλτικά φάρμακα(βενζοδιαζεπίνες, νευροληπτικά, οπιοειδή) κίνδυνος καταστολής ιδιαίτερα σε νέα δραστήρια άτομα (οδήγηση, αλκοόλ)
- Επίβλεψη σε ηλικιωμένα άτομα για τον κίνδυνο της ζάλης και την αποφυγή πτώσεων
- Αποφυγή συγχορήγησης με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (ACEIs-καπτοπρίλη, εναλαπρίλη, λισινοπρίλη κλπ) λόγω συνεργικής αύξησης της τοξικότητας τους - συχνή εμφάνιση αγγειοοιδήματος
- Σχετική προσοχή στη διαίτα, παρακολούθηση σωματικού βάρους
- Προσαρμογή δοσολογίας σε νεφρική ανεπάρκεια (μείωση δοσολογίας στο ήμισυ σε CrCl 30-60mL/min)
- Προοδευτική διακοπή του φαρμάκου όταν αυτό απαιτείται

Επίλογος

- Η αντιμετώπιση χρόνιων μυοσκελετικών προβλημάτων αποτελεί στόχο μιας ευρύτερης ομάδας ειδικών (παθολόγοι, ορθοπεδικοί, ρευματολόγοι, νευρολόγοι, γενικοί ιατροί κλπ) .
- Η συνεργασία μεταξύ των ειδικοτήτων σε θέματα που αλληλοκαλύπτουν τις αρμοδιότητες τους επιφέρει σημαντικό όφελος στους ασθενείς τόσο στο θεραπευτικό αποτέλεσμα όσο και στις αντιμετώπιση των τυχουσών ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων που χορηγούν
- Η επιλογή φαρμάκων χρόνιου πόνου σε χρόνιες μυοσκελετικές παθήσεις πρέπει να γίνεται πάντα βασισμένη στα βιβλιογραφικά δεδομένα και στις ενδείξεις χορήγησης τους.
- Η εμπειρία του κλινικού ιατρού στην χορήγηση σκευασμάτων στα χρόνια μυοσκελετικά προβλήματα και η σωστή αξιολόγηση του ασθενούς ώστε να επιλεγεί το κατάλληλο φάρμακο, οδηγεί στην καλύτερη αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να εμφανιστούν .

