

Morfina w leczeniu bólu u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Czy dobrze znamy ten lek? Jak go bezpiecznie stosować?

*Morphine in the treatment of pain in patients with the advanced cancer.
Do we know it well? How to use it safely?*

Aleksandra Kotlińska-Lemieszek, Ewa Bączyk, Aleksandra Ciałkowska-Rysz, Jacek Łuczak

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

W artykule przedstawiono charakterystykę morfiny stosowanej drogą doustną i parenteralnie, ze zwróceniem szczególnej uwagi na właściwości farmakokinetyczne leku ważne w praktyce klinicznej, objawy niepożądane i interakcje. Na podstawie ponad 20-letniego doświadczenia w leczeniu bólu u chorych na nowotwór, według wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia, zaprezentowano aktualne zalecenia dotyczące stosowania morfiny, z uwzględnieniem osób w podeszłym wieku, z niewydolnością wątroby i nerek.

Słowa kluczowe: morfina, ból nowotworowy, zalecenia, rotacja opioidów, leczenie skojarzone opioidami.

Abstract

The characteristics of oral and parenteral morphine with the focus on pharmacokinetic parameters essential for clinical practice, adverse effects and interactions, was presented in the paper. Updated recommendations concerning morphine based on over 20 years of experience with World Health Organization principles of cancer pain management, including elderly and the patients with liver and renal insufficiency, were described.

Key words: morphine, cancer pain, recommendations, opioid rotation, combined opioid therapy.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Aleksandra Kotlińska-Lemieszek, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, os. Rusa 25A,
61-245 Poznań, tel./faks +48 61 873 83 03, e-mail: lemieszek@ump.edu.pl

Artykułem tym rozpoczynamy cykl prac przedstawiających leki ważne w leczeniu bólu i innych objawów u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Morfina jest lekiem podstawowym na III stopniu drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia, wzorcem, do którego odnoszony jest efekt analgetyczny innych silnych opioidów. Prawie 25 lat doświadczeń w leczeniu bólu u pacjentów z chorobą nowotworową według zaleceń WHO potwierdziło ważne znaczenie właściwie mierzonych preparatów morfiny w stosowaniu przewlekłym i doraźnym (w wielu krajach, podobnie jak w Polsce, jest to jedyny doustny silny opioid dostępny

w postaci o szybkim uwalnianiu). Szeroka praktyka kliniczna oparta na doświadczeniu ośrodków opieki paliatywnej i hospicyjnej oraz poradni leczenia bólu, edukacja studentów i personelu medycznego w zakresie leczenia bólu, łącznie z modyfikacją przez Ministerstwo Zdrowia restrykcyjnych regulacji prawnych dotyczących przepisywania silnych opioidów, w sposób istotny wpłynęły korzystnie na osłabienie uwarunkowanych opioidofobią opinii – mitów o szkodliwości tego wartościowego leku. Do szybkiego postępu w dziedzinie leczenia bólu morfiną w Polsce przyczyniło się wprowadzenie w latach 90. do leczenia bólu nowotworowego roztworu wodnego

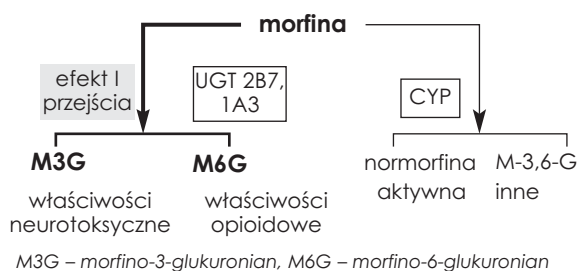
go chlorowodoru morfiny oraz opracowanie i wydanie w 1994 r. w liczbie 150 000 egzemplarzy kieszonkowej broszury o leczeniu bólu nowotworowego wraz z rekomendacjami Ministerstwa Zdrowia, uwzględniającej także zagadnienie leczenia bólu u dzieci, przesłanej do wszystkich lekarzy i wielu aptek w Polsce [1]. Dalszy istotny postęp stanowiło wprowadzenie na rynek nowych preparatów o powolnym uwalnianiu leku w postaci doustnej – morfiny, następnie przezskórnych plastrów fentanylu i buprenorfiny, a w ostatnim okresie również tabletek oksykodonu i przezśluzówkowych postaci fentanylu. Ważną rolę odegrało również poznanie właściwości metadonu, leku stosowanego szczególnie często w leczeniu bólu neuropatycznego i rotacji opioidowej. Leki te zostaną zaprezentowane w kolejnych numerach „Medycyny Paliatywnej”.

KRÓTKA CHARAKTERYSTYKA LEKU

Morfina jest lekiem najlepiej poznanym i zbadanym. Choć jej właściwości wykorzystywane były już przez cywilizację starożytną, została po raz pierwszy wyizolowana z opium w 1806 r. przez Setürnera, aptekarza z Einbeck, a zsyntetyzowana w warunkach laboratoryjnych dopiero w 1952 r.

Morfina jest czystym agonistą receptorów opioidowych μ , słabym receptora κ i δ (MOR, KOR, DOR). Działanie przeciwbólowe wywiera poprzez wiązanie z receptorami opioidowymi na poziomie nadrdzeniowym, rdzeniowym (przy czym wykazano synergizm działania leku na obu poziomach) i obwodowym. Poza działaniem przeciwbólowym u chorych na nowotwór wykorzystuje się jej działanie łagodzące uczucie duszności; efekt przeciwkaszlowy jest z reguły słaby. Ma szereg dobrze poznanych właściwości, które kwalifikuje się jako działania niepożądane, jednak w wybranych przypadkach mogą one powodować korzystny efekt. Jako przykład można podać działanie zapierające, u większości chorych niekorzystne, ale u chorych z przewlekłymi biegunkami z powodu np. wznowy raka jelita – pożądane.

Ryc. 1. Metabolizm morfiny



FARMAKOKINETYKA MORFINY – ROLA METABOLITÓW

Morfina dobrze wchłania się po podaniu podskórnym. Po podaniu doustnym jako słaba zasada wchłania się z przewodu pokarmowego w obrębie górnego odcinka jelita cienkiego. Biodostępność (tzn. odsetek leku, który po podaniu doustnym dostaje się do krwi) waha się w szerokich granicach – od 15% do 64%, średnio wynosi ok. 35% [2–4]. Jest zatem niska w porównaniu z innymi opioidami stosowanymi doustnie, np. doustnym oksykodonem (75%) czy metadonem (80%), co początkowo wywoływało krytykę tej drogi podawania morfiny jako mało efektywnej. Trzeba jednak pamiętać, że przy stosowaniu przewlekłym na skutek efektu pierwszego przejścia przez wątrobę dochodzi do wytworzenia dużej ilości metabolitów, w tym morfino-6-glukuronianu – metabolitu, którego siła działania analgetycznego przewyższa siłę działania morfiny (patrz niżej). We krwi ok. 35% morfiny i ok. 10–15% jej metabolitów łączy się z białkami osocza, głównie albuminami, pozostała część pozostaje w postaci wolnej (aktywnej). Okres półtrwania po podaniu dożylnym wynosi 1,5 godz., po podaniu doustnym 1,5–4,5 godz. Podstawowe miejsce metabolizmu morfiny stanowi wątroba, ale istotne znaczenie odgrywa też przemiana leku zachodząca w nerkach (do 30% leku), ścianie jelit i ośrodkowym układzie nerwowym. Morfina podlega przemianom metabolicznym głównie na drodze sprzęgania z kwasem glukuronowym przy udziale UDP-glukuronotransferazy (UGT2B7, UGT1A3) do dwu głównych metabolitów: morfino-3-glukuronianu (M3G) oraz morfino-6-glukuronianu (M6G) (ryc. 1.) [2–4]. Pozostałe metabolity, o mniejszym znaczeniu klinicznym, to normorfina, metylomorfina (kodeina), eterowy siarczan morfiny oraz morfino-3,6-glukuronian. Przemiana do normorfiny zachodzi przy udziale izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450. Metabolit ten wprawdzie ma właściwości analgetyczne, jednak z uwagi na fakt, że występuje w małych ilościach (4–5% metabolitów), wydaje się nie odgrywać istotnej roli w całkowitym efekcie przeciwbólowym morfiny. Z tych też względów interakcje farmakokinetyczne związane z modyfikacją działania izoenzymów CYP 450, ważne w przypadku większości innych opioidów, w odniesieniu do morfiny odgrywają niewielką rolę.

Morfino-6-glukuronian (M6G) charakteryzuje podobne do morfiny powinowactwo do receptorów opioidowych, jednak ze słabszym oddziaływaniem na receptor μ_2 , z czego wynika niższy potencjał działania depresyjnego na ośrodek oddechowy. M6G ma właściwości przeciwbólowe 10–60 razy silniejsze od samej morfiny (według niektórych badań doświadczalnych jeszcze większe), a jednocześnie

wywiera inne „opiodopochodne” działania, takie jak senność, nudności i wymioty; może też spowodować depresję oddechową. Morfino-3 glukuronian (M3G) występuje we krwi w stężeniach ok. 7-krotnie przewyższających M6G. Metabolit ten ma właściwości neurotoksyczne – w nieznanym nieopiodowym mechanizmie (nie ma powinowactwa do receptorów opiodowych) może doprowadzić do wystąpienia mioklonii, zespołu zamroczeniowego z halucynacjami i hiperalgezji poopiodowej.

Po podaniu parenteralnym stężenie M3G do M6G i morfiny wynosi średnio 6 : 0,9 : 1. Po zastosowaniu doustnym we krwi znajduje się 4–9 razy większa ilość metabolitów (M3G : M6G : M = 25–56 : 3,5–9 : 1), co wynika z efektu pierwszego przejścia [2–5]. Nasuwa to wniosek, że morfina podana doustnie działa głównie poprzez swoje metabolity. W przypadku złej tolerancji takiego leczenia zamiana na morfinę podskórną przynosi najczęściej poprawę (dzięki zmniejszeniu ilości metabolitów na korzyść morfiny).

Glukuroniany są solami o wysokim stopniu hydrofilności (bardzo słabo rozpuszczają się w tłuszczach). Przenikają z surowicy przez barierę krew–mózg drogą dyfuzji, co jest związane ze zmianą struktury przestrzennej cząsteczki. Proces ten przebiega znacznie wolniej niż przenikanie morfiny. Glukuroniany są też wolno usuwane z płynu mózgowo-rdzeniowego. Przy przewlekłym stosowaniu leku stężenie glukuronianów w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi 10–15% w stosunku do stężenia w surowicy, przy dużym zróżnicowaniu indywidualnym. T_{max} M6G i M3G (czas, po którym dany związek osiąga stężenie maksymalne we krwi) następuje ok. 1 godz. później w stosunku do T_{max} morfiny. Morfina i glukuroniany wydalone są przez nerki. W jednym z badań przeprowadzonych po podaniu dożylnym morfiny 55% wydalonego leku stanowił M3G, 15% leku – M6G i tylko 10% – niezmienną morfina [5]. Należy pamiętać, że przy podawaniu doustnym powstaje większa ilość metabolitów.

Szereg czynników może mieć wpływ na farmakokinetykę morfiny [2–7]. Należy tu wymienić przede wszystkim: wiek, rasę, drogę podawania leku i efekt I przejścia przez wątrobę (o czym była już mowa wyżej), czynność nerek oraz inne, jak np. niektóre leki. Zagadnienie to zostało poznane jedynie fragmentarycznie. Aktywność glukuronylotransferazy 2B7 osiąga poziomy zbliżony do wartości u osoby dorosłej po ukończeniu 1.–6. miesiąca życia, jednak w jednym z badań u dzieci poniżej 10. roku życia stwierdzono niższe poziomy metabolitów w stosunku do morfiny (efekt szybszej eliminacji?). U osób powyżej 70. roku życia stężenie metabolitów jest wyższe, co wynika ze spowolnienia procesów eliminacji (znaczenie kliniczne – patrz niżej) [6, 7]. U osób

razy azjatyckiej stwierdza się większą aktywność procesów glukuronidacji morfiny.

MORFINA U CHORYCH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ WĄTROBY I NEREK

Praktyka kliniczna wskazuje, że morfina jest dobrze tolerowana przez chorych z niewydolnością wątroby umiarkowanego, a często i znacznego stopnia (duże „rezerwy” wątrobowe, pozawątrobowe miejsca metabolizmu); w praktyce dość rzadko zachodzi konieczność redukcji dawki i/lub zwiększenia odstępów pomiędzy dawkami morfiny. Niewiele jest badań poświęconych temu zagadnieniu. Trudno też jednoznacznie interpretować wyniki z uwagi na różny stopień niewydolności wątroby u badanych chorych. U chorych na nowotwór z niewydolnością wątroby nie wykazano istotnych zmian farmakokinetyki leku, w innym badaniu z kolei u osób z marskością wątroby obserwowano większą biodostępność morfiny (mniej metabolitów) i wydłużenie $T_{1/2}$ morfiny (czas, w którym wydaleniu ulega połowa dawki leku) [2–8].

U pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek obserwuje się upośledzenie eliminacji morfiny i (zwłaszcza) jej metabolitów. Dochodzi do kumulacji M6G i M3G we krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym, przy niewielkim wzroście stężenia morfiny. $T_{1/2}$ morfino-6-glukuronianu ulega wydłużeniu z 2,5 do 7,5, a niekiedy nawet 50 godz. [2, 3, 7]. U pacjenta obserwuje się szybko narastającą dezorientację i inne zaburzenia poznawcze oraz patologiczną senność. Podwyższona wartość kreatyniny wskazuje na konieczność **ściślego monitorowania** chorego, zmiany dawki – niekiedy konieczne jest podawanie dawek kilkakrotnie mniejszych (według literatury konieczna przy klirensie nerkowym niższym niż 30 ml/min – w praktyce decyduje obraz kliniczny), zamiany drogi podawania morfiny z doustnej na podskórną (mniej metabolitów morfiny), zwiększenia odstępów pomiędzy dawkami lub zamiany morfiny na inny opiod (buprenorfinę – wydalana łatwo w postaci macierzystego związku i metabolitów zarówno drogą przewodu pokarmowego, jak i nerek; fentanyl – metabolity tego opiodu są nieaktywne, jedynie ok. 10% fentanylu wydalana się przez nerki; metadon – wydany głównie przez przewód pokarmowy). U chorych z upośledzoną czynnością nerek ważne jest zachowanie prawidłowego nawodnienia i właściwej diurezy. Hemodializa i dializa otrzewnowa pozwalają na skuteczną eliminację morfiny, jednak podkreśla się wolniejszy klirens metabolitów, które dodatkowo wolno przenikają z płynu mózgowo-rdzeniowego do krwi [9].

MORFINA U CHORYCH W PODESZŁYM WIEKU

Badania oceniające skuteczność opioidów w leczeniu bólu wskazują na porównywalny lub korzystniejszy efekt działania morfiny u osób starszych, ale jednocześnie większe ryzyko działań niepożądanych [9–11]. W szeregu badań wykazano, że niższe dawki opioidów z reguły zapewniają zadowalający poziom analgezji u osób starszych, chociaż można znaleźć też odosobnione publikacje, według których chorzy w podeszłym wieku wymagają dla usmierzania bólu wyższych dawek morfiny, a także badania wskazujące na proces „starzenia się” receptorów opioidowych, szczególnie μ (MOR), i ich obniżoną reakcję w odpowiedzi na agonistę opioidowego. Oznaczałoby to, że chorzy starsi wymagają wyższych dawek opioidów. Nie jest to jednak zgodne z codziennym doświadczeniem klinicznym. W przypadku leku hydrofilnego, takiego jak morfina, u osób starszych zmniejszeniu ulega objętość dystrybucji i stopień wiązania z albuminami (ponieważ obniża się odsetek wody w organizmie i stężenie albumin w osoczu), co prowadzi do wzrostu stężenia wolnej frakcji tego leku i metabolitów w surowicy, a więc siły działania leku. Natomiast początek działania morfiny i czas do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy nie zmienia się istotnie. Procesy glukuronidacji morfiny nie podlegają istotnemu spowolnieniu z wiekiem, natomiast w wyniku obniżonego klirensu nerkowego istotnemu wydłużeniu ulega czas eliminacji morfiny i jej metabolitów (ryzyko nadmiernej kumulacji M3G i M6G) [2–6, 10–12].

OBJAWY NIEPOŻĄDANE MORFINY

Objawy uboczne występujące u chorych leczonych przewlekłe opioidami można podzielić na wczesne, tzn. takie, które występują w pierwszych dniach leczenia i ustępują w ciągu kilku dni, oraz stałe, utrzymujące się przez cały okres leczenia, zwykle nasilające się wraz ze wzrostem dawki. Do objawów wczesnych zaliczamy nudności i wymioty oraz senność, do objawów stałych – zaparcia i suchość w jamie ustnej. Z tego powodu przed podaniem pierwszej dawki morfiny należy rutynowo dołączyć metoklopramid (3×10 mg/dobę), a u chorych z biegunką lub bólami kolkowymi – haloperidol (od 1,5 mg/dobę) lub inny lek przeciwwymiotny. Nudności i wymioty występują według różnych badań u 30–60% (nudności) i 15% (wymioty) pacjentów. Tolerancja na te objawy rozwija się w ciągu 5–10 dni. Zaparcie stolca jest najczęstszym objawem ubocznym u chorych otrzymujących regularnie morfinę, stąd u wszystkich celowe jest profilaktyczne przepisanie środków przeczyszczających o działaniu

osmotycznym (laktuloza 2–6 łyżek dziennie) i ewentualnie preparatów senesu (herbaty, tabletek). W razie wystąpienia zaparc zwiększa się dawki już stosowanych leków, można dołączyć środek poślizgowy – parafinę, bisakodyl (uwaga – u części chorych powoduje silne bóle brzucha!). Doraźnie stosuje się czopki glicerynowe i wlewy doodbytnicze. Lekiem dostępnym od kilku miesięcy w Polsce jest bromek metylonaltreksonu – antagonistą opioidowy stosowany podskórnie w razie zaparc poopioidowych, zalecany w przypadku braku skuteczności innych środków [13].

Suchość w jamie ustnej jest objawem częstym, zgłaszanym przez 80% chorych leczonych opioidami. Wśród sposobów zmniejszania uczucia suchości w jamie ustnej należy wymienić częste „zwilżanie” jamy ustnej, picie odpowiedniej ilości płynów, ssanie kostek ananasa, landrynek, podawanie gumy do żucia, stosowanie tzw. sztucznej śliny na bazie metylocelulozy (gotowe preparaty dostępne w aptekach).

Senność występująca na początku leczenia morfiną, a często również po zwiększeniu dawki, powinna ustąpić w ciągu kilku dni (obserwuje się rozwój tolerancji na to działanie morfiny, podobnie jak w przypadku nudności i wymiotów). Utrzymywanie się i pogłębianie senności wskazuje na możliwość kumulacji leku i metabolitów z powodu (najczęściej) upośledzonej czynności nerek lub odwodnienia, często związanego z małą ilością wypijanych płynów. W różnych badaniach częstość występowania senności u chorych leczonych opioidami oceniana jest na 20–60%. Zwężenie źrenic wynika ze stymulacji układu parasympatycznego przez morfinę. Efekt ten występuje także u chorych leczonych długotrwale (tolerancja na ten objaw rozwija się w nieznanym stopniu) – wskazuje, że chory otrzymał zbyt wysoką dawkę opioidu.

U niektórych chorych (szczególnie u mężczyzn z przerostem gruczołu krokowego) opioidy mogą wywoływać zaburzenia mikcji, które są wynikiem zwiększonego napięcia zwieracza cewki moczowej.

Świąd skóry występuje u ok. 2–10% chorych leczonych morfiną, częściej gdy lek ten jest podawany okołordzeniowo. Ulgę mogą przynieść pacjentowi leki przeciwhistaminowe (hydroksyzyna, prometażyna, klemastyna), paroksetyna i ondansetron [14]. U ponad 20% chorych występuje zwiększona potliwość. Odczyny alergiczne (wysypka na skórze, nasilenie objawów alergii) spowodowane są nasilonym uwalnianiem histaminy z komórek tucznych.

W ostatnich latach zyskujemy coraz szerszą wiedzę na temat wpływu opioidów na uwalnianie szeregu hormonów, co może mieć istotne znaczenie kliniczne przy długotrwałym ich stosowaniu. Jak stwierdzono, opioidy mogą powodować zmniejszenie stężenia CRF, GnRH, ACTH, FSH, LH, kortyzo-

lu i testosteronu, stymulują natomiast uwalnianie prolaktyny.

U chorych leczonych opioidami często obserwujemy niewielkiego stopnia obniżenie ciśnienia tętniczego i hipotonię ortostatyczną. W rzadkich przypadkach można zaobserwować zwolnienie rytmu serca. Wpływ morfiny na przepływ mózgowy jest niewielki, z wyjątkiem sytuacji niedotlenienia i hiperkapni.

Jak wykazano w szeregu badań, morfina, podobnie jak niektóre inne opioidy, wywiera działanie immunosupresyjne, jednak przy obecnym stanie wiedzy trudno rozstrzygnąć, na ile to działanie leku jest istotne dla przebiegu choroby nowotworowej. Wielu autorów przestrzega przed wysuwaniem pochopnych wniosków, podkreślając, że nieuśmierzony ból stanowi czynnik w znacznie większym stopniu upośledzający mechanizmy odpornościowe organizmu.

Przy regularnym stosowaniu opioidów od niskiej początkowej dawki, ze stopniowym jej zwiększaniem, nie ma zagrożenia wystąpienia depresji oddechowej, ponieważ równoległe z podawaniem leku rozwija się tolerancja na to działanie opioidów.

Bardzo dużą ostrożność należy zachować przy podawaniu morfiny drogą dożylną, zewnątrzoponowo i podpajęczynówkowo. Objawem poprzedzającym depresję ośrodka oddechowego na skutek przedawkowania opioidów jest głęboki sen – w razie pojawienia się tego objawu należy przerwać podawanie leku. W kilku doniesieniach opisywano obrzęk płuc u chorych, którzy byli leczeni morfiną w szybko wzrastających dawkach. To działanie należy łączyć ze zwiększeniem przepuszczalności kapilar płucnych na skutek uwolnienia histaminy z komórek tucznych pod wpływem morfiny i niedotlenieniem komórek śródbłonna naczyń na skutek hipowentylacji.

Jeżeli chory otrzyma dawkę znacznie wyższą niż wymaga tego terapia bólu, obserwuje się narastającą senność – do śpiączki, źrenice stają się szpilkowate, oddech płytki, nieregularny, ze zmniejszeniem liczby oddechów na minutę. Jeżeli stwierdzamy objawy depresji oddechowej (liczba oddechów < 8/min), należy bezzwłocznie podać nalokson – zaczynając od 1/4–1/2 ampułki (0,1–0,2 mg po rozcieńczeniu). Efekt naloksonu występuje po ok. 30 s i utrzymuje się 30–60 min. Chorych, u których depresja oddechowa została spowodowana przez leki o dłuższym działaniu (morfina o zmodyfikowanym uwalnianiu), należy ściśle obserwować przez kolejne godziny i w razie potrzeby powtórzyć podanie naloksonu lub rozważyć zastosowanie powolnego wlewu naloksonu. Powinniśmy pamiętać, że zastosowanie zbyt dużej dawki antagonisty opioidowego spowoduje odwrócenie nie tylko wpływu depresyjnego na ośrodek oddechowy, ale również analgezji.

Jeżeli to nastąpi, należy natychmiast rozpocząć miareczkowanie morfiny od 0,5–1 mg, do czasu opanowania bólu, można również dążyć do opanowania bólu przy użyciu niesteroidowych leków przeciwbólowych (metamizol, ketoprofen). Nalokson jako antagonist opioidowy może wywołać również szereg niekorzystnych działań, m.in. wzrost ciśnienia tętniczego, niepokój, pobudzenie. Chory wymaga bacznej obserwacji do czasu ustalenia skutecznego i dobrze tolerowanego postępowania przeciwbólowego.

Tolerancja farmakologiczna związana ze stosowaniem opioidów jest zjawiskiem znanym od dawna. W ostatnich latach rośnie świadomość faktu, że stosowanie opioidów może prowadzić do istotnej klinicznie hiperalgezji i alodynii. Zjawisko to obserwowano i początkowo opisywano u pacjentów przyjmujących duże dawki opioidów jako tzw. ból paradoksalny. Nie wiadomo, w jakim stopniu konieczność zwiększania dawek opioidu wynika z trzech składowych – postępu choroby, tolerancji, obniżenia progu bólowego i wytworzenia nadmiernej wrażliwości na bodźce bólowe. Badania podstawowe wskazują, że w tych ostatnich zjawiskach kluczową rolę odgrywa aktywacja receptora NMDA dla pobudzających aminokwasów, co przynajmniej częściowo wyjaśnia korzystny efekt ketaminy. Hiperalgezję, alodynę, mioklonie, splątanie z pobudzeniem i halucynacje po opioidach określa się wspólnym terminem objawów neurotoksycznych spowodowanych opioidami. Spośród tych objawów mioklonie o różnym nasileniu występują najczęściej – według różnych badań u od kilku do ok. 40% chorych, często występują podczas snu. Halucynacje po zastosowaniu morfiny opisuje się u ok. 3% pacjentów. Postępowanie w przypadku wystąpienia objawów neurotoksycznych polega na zmianie leku opioidowego, zmniejszeniu dawki lub wyłączeniu drogi podawania, odstawieniu innych leków, które mogą sprzyjać wystąpieniu tych objawów (benzodwuzepiny, sterydy, leki o działaniu antycholinergicznym), zapewnieniu właściwego nawodnienia i diurezy oraz leczeniu objawowym. Haloperidol, lewomepromazyna, risperidon, promazyna i midazolam mogą znaleźć zastosowanie u chorych niespokojnych, pobudzonych i tych, u których występują omamy wzrokowe lub słuchowe. Zjawisko rozwoju tolerancji dotyczy większości działań niepożądanych opioidów, z wyjątkiem suchości w jamie ustnej, zapać i zwężenia źrenic.

U chorych, u których dokonuje się zmniejszenia dawek morfiny lub zamiany opioidów, dochodzi niekiedy do wystąpienia łagodnej postaci zespołu fizycznych objawów odstawienia, manifestujących się np. złym samopoczuciem, kolką brzuszną, biegunką, napadami lęku, potliwością, „rzutami” gorąca, bólami mięśni itd. Jest to rzadka sytuacja i wyma-

ga dostosowania dawki opioidu i następnie, w zależności od sytuacji, jej stopniowej redukcji. U chorych na nowotwór leczonych morfiną według obowiązujących zasad nie istnieje praktycznie ryzyko rozwoju uzależnienia, co potwierdza wieloletnia praktyka. Ma to zapewne związek ze stosowaniem doustnym, podskórnym lub ciągłym dożylnym dawek uśmierzających ból, co się wiąże z wolnym równomiernym wchłanianiem leku. Problem „nadużywania” leków opioidowych może się pojawić w przypadku narkomanów wymagających leczenia przeciwbólowego. Terapia bólu może być u tych chorych prowadzona skutecznie pod warunkiem ścisłego nadzoru przez jednego lekarza, w porozumieniu z lekarzem psychiatrą.

EFEKT DZIAŁANIA MORFINY PRZY STOSOWANIU SKOJARZONYM Z INNYMI ANALGETYKAMI I KOANALGETYKAMI – INTERAKCJE MORFINY

Pomimo szerokiego zastosowania niewiele prac poświęcono efektom skojarzonego leczenia morfiną i koanalgetykami. Wykazano nasilenie analgezji morfinowej po zastosowaniu łącznym tego opioidu

z amitryptyliną, gabapentyną, deksametazonem, ketaminą, a także z bupiwakainą i klonidyną po podaniu dordzeniowym, co jest zgodne z obserwacjami klinicznymi [2, 3, 5–7]. Korzyści wynikające z łączenia morfiny z innym opioidem zostaną omówione poniżej. Zastosowanie skojarzone morfiny z benzodwuzepinami zwiększa ryzyko głębokiej sedacji, hipotonii, delirium, a także depresji ośrodka oddechowego, dlatego zaleca się bardzo ostrożne stosowanie tego leku np. z midazolamem – podskórnym i dożylnie od 0,5 mg. Szereg leków nasila zaparcia – są to m.in. leki antycholinergiczne, antagoniści 5HT₃. Ryzyko mioklonii wzrasta przy łącznym stosowaniu morfiny z fenotiazynami, lekami przeciwdepresyjnymi i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [2, 3, 7].

Wiele leków może wpływać na parametry farmakokinetyczne morfiny, jednak działanie to wydaje się mniej istotne niż w przypadku opioidów metabolizowanych w głównej mierze przez cytochrom P450. Wyżej wspomniane interakcje farmakodynamiczne oraz poznane interakcje o charakterze farmakokinetycznym zostały przedstawione w tabeli 1.

Należy pamiętać, że wiedza na temat interakcji jest fragmentaryczna, a wnioski najczęściej opierają

Tabela 1. Potencjalne interakcje morfiny

Lek	Efekt i mechanizm interakcji
trójcykliczne leki przeciwdepresyjne	nasilenie analgezji, wzrost biodostępności morfiny poprzez inhibicję procesów glukuronidacji, przedłużenie $T_{1/2}$ morfiny
gabapentyna	nasilenie analgezji, zwolnienie eliminacji i zwiększenie stężeń gabapentyny
deksametazon	nasilenie analgezji
ketamina	nasilenie analgezji
bupiwakaina i klonidyna po podaniu okołordzeniowym	nasilenie analgezji
benzodwuzepiny	większe ryzyko głębokiej sedacji, hipotonii, delirium, a także depresji ośrodka oddechowego
benzodwuzepiny metabolizowane na drodze glukuronidacji (oksazepam, lorazepam) barbiturany	spowolnienie procesów metabolicznych morfiny, obniżenie poziomu glukuronianów morfiny w surowicy
karbamazepina fenytoina fenobarbital rifampicyna	indukcja aktywności UGP 2B7, przyspieszenie glukuronidacji morfiny
leki o działaniu antycholinergicznym	nasilenie zaparc
antagoniści 5HT ₃	nasilenie zaparc
fenotiazyny leki przeciwdepresyjne niesteroidowe leki przeciwzapalne	większe ryzyko mioklonii
diklofenak	zwiększenie stężeń morfiny i morfino-6-glukuronianu, wydłużenie czasu eliminacji morfino-6-glukuronianu
ciprofloksacyna	istotne obniżenie dostępności biologicznej morfiny, nawet o 50%

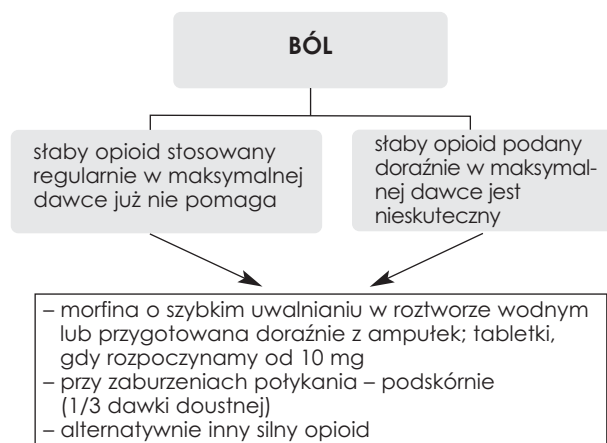
się na pojedynczych badaniach, przeprowadzonych na małych grupach chorych i wymagają rozważnej interpretacji.

MORFINA DOUSTNA W PRAKTYCE

Przed włączeniem morfiny należy ustalić wskazania i ewentualne przeciwwskazania do tego leczenia (ciężka niewydolność oddechowa niezwiązana z chorobą nowotworową, względne – objawy ciasnoty śródczaszkowej, zaburzenia poznawcze) (ryc. 2.). Leczenie powinno być starannie monitorowane (ocena stanu ogólnego chorego, skuteczności terapeutycznej i objawów niepożądanych). Każdorazowo należy dokonać dokładnej analizy odczuwanego przez chorego bólu i istotnych objawów współistniejących, określając lokalizację, patomechanizm, korelacje czasowe (ciągły, okresowy), czynniki wyzwalające oraz natężenie bólu. Chory powinien wyrazić zgodę na proponowaną terapię morfiną po przedstawieniu korzyści i starannym wyważeniu działań ubocznych. Istotne jest, oprócz przedstawienia sposobu dawkowania i wyboru drogi podawania leku, także omówienie w obecności osób opiekujących się chorym możliwości prowadzenia terapii w warunkach domowych.

Morfina może być stosowana doustnie, podskórnie, dożylnie, doodbytniczo i miejscowo, jednak najszerszej stosowane są postaci doustne o natychmiastowym lub zmodyfikowanym uwalnianiu. Do preparatów doustnych o szybkim uwalnianiu należą: 0,25–4-procentowy roztwór wodny chlorowodoru morfiny (ryc. 3.) oraz tabletki siarczanu morfiny po 10 i 20 mg (w Polsce obecnie refundowane tylko tabletki 0,02 – można podzielić na pół). Po zastosowaniu tych preparatów początek działania występuje po 15–30 min, największe nasilenie przypada na 45.–90. min, efekt utrzymuje się przez 4–6 godz. Morfina o zmodyfikowanym uwalnianiu dostępna jest w postaci tabletek o działaniu 12-godzinnym i kapsułek o działaniu 24-godzinnym. Te pierwsze dostępne są w dawce 10, 30, 60, 100 i 200 mg; drugie – 20, 40, 60, 120 i 200 mg. Tabletki o działaniu 12-godzinnym muszą być przez chorego połykane w całości. W przypadku rozkruszenia lek wchłania się szybko, co może spowodować wystąpienie groźnych objawów przedawkowania. Początek działania tego preparatu morfiny następuje z opóźnieniem, po 1–2 godz., największe nasilenie przypada na 2.–4. godz., efekt utrzymuje się przez 12 godz. Niekiedy chory musi zażywać preparat przeznaczony do stosowania 2 razy na dobę co 8 godz. (gdy pomimo zwiększania dawki ból nasila się w ostatnich godzinach przewidywanego działania leku). Kapsułka morfiny przeznaczona do stosowania raz na dobę zawiera mikrogranulki o różnym czasie uwalniania. T_{max} dla tego preparatu wy-

Ryc. 2. Wskazania do zastosowania morfiny



Ryc. 3. Przykłady recept na roztwór wodny morfiny

Rp. Morphini hchl. 0,3
Aq. dest. ad 100,0
D.S. 1 ml/4 godz.,
1,5 ml/noc
trzysta miligramów morfiny

Rp. Morphini hchl. 1,0
Aq. dest. ad 100,0
D.S. 5 ml/godz.,
8 ml/noc
jeden gram morfiny

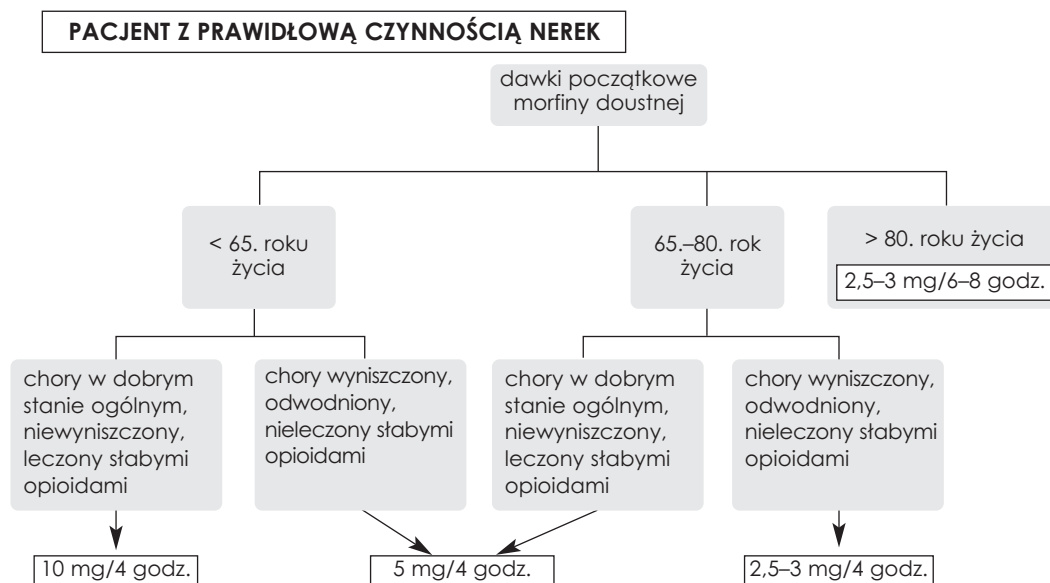
Rp. Morphini hchl. 0,5,
Aq. dest. ad 100,0
D.S. 2 ml/4 godz.,
3 ml/noc
pięćset miligramów morfiny

Rp. Morphini hchl. 4,0
Aq. dest. ad 100,0
D.S. 3 ml/4 godz.,
5 ml/noc
cztery gramy morfiny

nosi 5 godz. Według informacji producenta lek zachowuje przedłużone działanie również po podaniu bezpośrednim zawartości kapsułki np. z jogurtem u pacjenta z trudnościami w połykaniu czy do gastrostomii.

Ponieważ w większości przypadków chorzy zwracają się do lekarza w sytuacji, kiedy ból jest „źle kontrolowany” (w chwili badania i w czasie poprzedzającej doby ma nasilenie od umiarkowanego do silnego), najbardziej właściwe postępowanie będzie polegało na natychmiastowym podaniu morfiny w postaci preparatu o szybkim uwalnianiu (dawki początkowe, zasada ustalania skutecznej dawki – patrz niżej). Po wstępnym opanowaniu bólu w gabinecie lekarza lub podczas wizyty domowej, choremu należy zalecić regularne przyjmowanie tej samej dawki, która skutecznie uśmierzyła ból (np. jeżeli ból ustąpił po podaniu 10 mg morfiny, to należy zalecić 10 mg morfiny co 4 godz. i 15 mg/noc) (ryc. 4.). Preparat morfiny o natychmiastowym uwalnianiu może być stosowany przez cały okres leczenia doustnego; jest szczególnie wskazany w tych sytuacjach, gdy chory ma narastające problemy z połykaniem tabletek. U chorych w stabilnym stanie ogólnym po wstępnym ustaleniu „zapotrzebowania na opioid” zaleca się zamianę na tabletki o działaniu 12- lub 24-godzinnym (stosuje się te

Ryc. 4. Dawki początkowe morfiny doustnej



Leczenie rozpoczynamy od preparatu o wolnym uwalnianiu tylko w uzasadnionych przypadkach

Muszą być spełnione następujące warunki:

- pacjent z bólem nowotworowym w stanie ogólnym dobrym – „stabilnym”
- ból NRS 3–6 – o niewielkiej zmienności natężenia w ciągu doby
- uprzednio słaby opioid w dawkach maksymalnych zapewniał zadowalającą analgezję przez co najmniej kilka tygodni, chory nie musi praktycznie dobierać dawek ratunkowych

chory < 65. roku życia, niewyniszczony, z prawidłową czynnością nerek

morfina SR 2 × 20 mg

chory > 65. roku życia, wyniszczony, z upośledzoną czynnością nerek

morfina SR 2 × 10 mg

PACJENT Z UPOŚLEDZONĄ CZYNNIŚCIĄ NEREK

w zależności od stopnia wydolności nerek, wieku, stanu ogólnego i tolerancji słabych opioidów

morfina parenteralna SC 1–2 mg podawana co 6–8 godz. lub na żądanie, doustna od 2,5 mg pod ścisłą kontrolą co 8 godz. lub na żądanie

buprenorfina TD od 17,5 µg/godz. fentanyl TD od 12,5 µg/godz. metadon doustny od 3–5 mg co 8 godz. lub (początkowo) na żądanie

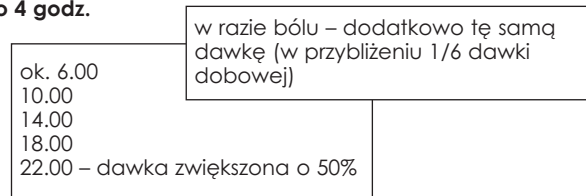
same całkowite dawki na dobę). Chory musi być w każdym przypadku zaopatrzone w preparat do stosowania doraźnego (dawki doraźne – patrz niżej). Rozpoczynanie leczenia morfiną od preparatu o przedłużonym, 12-godzinnym uwalnianiu należy uznać za uzasadnione wyłącznie u pacjenta dotychczas leczonego z dobrym skutkiem przez okres co najmniej kilku tygodni przy zastosowaniu stabilnych dawek słabych opioidów (słabe opioidy w wysokich dawkach nie są już skuteczne, potrzebujemy leku silniejszego). W takim przypadku podajemy zawsze początkowo niskie dawki morfiny 2 x 10–20 mg (ryc. 3.). Preparaty morfiny o działaniu 24-godzinnym są zalecane wyłącznie do stosowania po wstępnym ustaleniu dawki przy użyciu morfiny krótko działającej lub o przedłużonym, 12-godzinnym działaniu.

DAWKOWANIE MORFINY DOUSTNEJ

U chorych dorosłych < 65. roku życia morfinę podaje się doustnie od dawki 5–10 mg co 4 godz. z dawką wieczorną zwiększoną o 50% lub (w uzasadnionych przypadkach) 10–20 mg w postaci preparatu o zmodyfikowanym uwalnianiu co 12 godz. (ryc. 4.). Dawka początkowa morfiny doustnej dla pacjenta w podeszłym wieku wynosi 2,5–3 mg, przy czym efekt działania leku z reguły utrzymuje się dłużej z powodu powolnego wydalania, w związku z czym szczególnie u chorych > 80. roku życia należy wydłużyć odstępy pomiędzy dawkami do 6, a niekiedy 8 godz. Zaleca się podawanie pierwszej dawki dziennej leku po obudzeniu, a następnej o godz. 10.00, co przy regularnym dawkowaniu co 4 godz. umożliwia podanie ostatniej późnowieczornej zwiększonej o 50% dawki leku o godz. 22.00 (ryc. 5.). Chory musi być wyraźnie poinstruowany, jaką dawkę leku zażyć dodatkowo w razie bólu – z reguły jest to ta sama dawka, którą przyjmuje co 4 godz. – tj. 1/6 dawki dobowej. Przy niezadowolającej skuteczności leczenia („morfina działa zbyt krótko” lub „nadal

Ryc. 5. Schemat regularnego dawkowania morfiny o natychmiastowym uwalnianiu

„według zegarka”
co 4 godz.



boli” – NRS > 3) należy zwiększyć dawkę morfiny o 50% (w przedziale dawek do 200–300 mg na dobę w przeliczeniu na dawkę doustną) oraz o 20–30% (u chorych otrzymujących wyższe dawki morfiny). Inna reguła polega na zwiększaniu dawek morfiny o ilość leku przyjmowaną doraźnie dodatkowo na dobę przez ostatnie 2–3 dni. Przy bardzo wysokich dawkach morfiny (> 1000–1500 mg/dobę) zwiększanie dawki musi być zindywidualizowane – o sumę dawek dodatkowych lub 10–20% dawki dobowej, ze ścisłą oceną efektu. Badania wykazały, że u większości chorych z bólem nowotworowym zadowolający efekt leczenia uzyskuje się przy dawkach w zakresie do 150 mg/dobę (75% chorych); 90% chorych otrzymuje dawki nieprzekraczające 300 mg/dobę. Tylko ok. 6% chorych wymaga dawek w zakresie 300–600 mg/dobę, pozostali – wyższych, przy czym tylko u pojedynczych chorych istnieje konieczność eskalacji dawek powyżej 1500 mg/dobę w przeliczeniu na morfinę doustną (tab. 2.). Dotyczy to najczęściej chorych z bólem neuropatycznym i związane jest z niską podatnością na leczenie opioidami. U chorych tych zastosowanie znajdują koanalgetyki, metody anestetyczne i ketamina.

Warto w tym miejscu wspomnieć również o dawkowaniu morfiny w przypadku łagodzenia duszności – u chorego dotąd nieleczonego silnymi opioidami zaleca się początkowo dawki 2,5–5 mg podawane doraźnie lub w razie potrzeby regularnie co 4 godz. U chorego leczonego morfiną dawkę stosowaną w celu uśmierzania bólu zwiększa się o 50%.

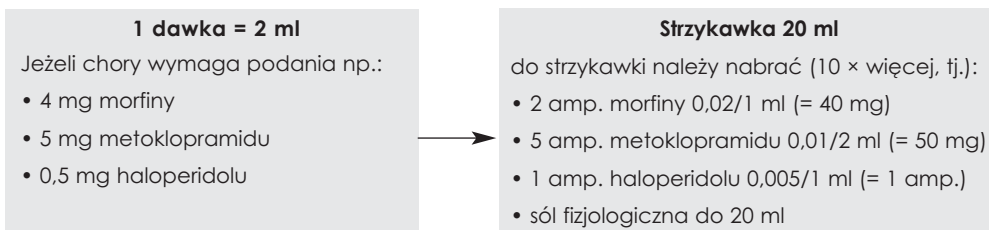
Tabela 2. Średnie dawki morfiny przyjmowane przez pacjentów z chorobą nowotworową na podstawie Klepstad P. i wsp. 2005 [15] (3030 pacjentów ze 143 ośrodków), z proponowaną klasyfikacją według podatności na leczenie opioidami

Dawka [mg]	Morfina doustnie [%]	Morfina parenteralnie [%]		
< 30	28	32	} 76–77%	} dobrze odpowiadający na opioidy
> 30–60	26	26		
> 60–150	22	19		
> 150–300	13	11	} 6%	} dość dobrze odpowiadający na opioidy
> 300–600	6	6		
> 600–1000	3	3	} 4–5%	} średnio dobrze odpowiadający na opioidy
> 1000–1500	1	2		
> 1500	0,2	0,5	< 0,5%	oporność na opioidy

Ryc. 6. Preparaty kompatybilne z morfiną i tramadolem. Zasada przygotowywania strzykawki do podawania leków drogą podskórną

Lista podstawowych leków, które mogą być przygotowane do podawania podskórnego w jednej strzykawce z tramadolem lub morfiną:

metoklopramid	buskopolizyna
haloperidol	klonazepam
lewomepromazyna	midazolam
prometazyna	ketamina



Zalecamy 2 ml/4 godz., 3 ml/noc; 2 ml – dodatkowo doraźnie

Miareczkowanie dawki przebiega według zasad stosowanych w leczeniu bólu. Podskórnie podaje się dawki odpowiednio mniejsze (1/3 dawek doustnych).

MORFINA PODAWANA PODSKÓRNIC

U chorych z trudnościami w połykaniu, wymiotujących, w ciężkim stanie ogólnym i umierających kontynuuje się podawanie morfiny drogą podskórną (ampułki siarczanu morfiny po 10 i 20 mg/ml), przy czym lek przygotowuje się do regularnego stosowania w mieszaninie z innymi niezbędnymi środkami przeciwwymiotnymi, uspokajającymi i innymi. Efekt morfiny po podaniu podskórnym występuje bardzo szybko – po kilkunastu do 20 min, jest zatem „spóźniony” w stosunku do podawania dożylnego zaledwie o kilka – kilkanaście minut. T_{max} dla podskórnego dawkowania leku wynosi 10–20 min. Tę drogę podawania morfiny należy uznać za najbardziej właściwą w sytuacji, gdy zachodzi pilna potrzeba opanowania bólu, z zamiarem kontynuacji leczenia w domu. Przy zamianie morfiny doustnej na podskórną dawkę należy zmniejszyć do 1/3. Na rycinie 6. przedstawiono leki kompatybilne z morfiną (tzn. takie, które po przygotowaniu w jednej strzykawce zachowują swoje działanie) oraz sposób obliczenia składu strzykawki. Mieszaninę leków do podawania podskórnego przygotowuje się w 20-mililitrowej strzykawce, z której następnie podaje się regularnie 2 ml co 4 godz. i 3 ml na noc (doraźnie – również 2 ml). W ten sposób jednorazowo przygotowana strzykawka zawiera 10 dawek, gotowych do

podania również w razie pilnej potrzeby zastosowania dawki interwencyjnej. Strzykawka z lekami musi być przechowywana w lodówce i wyjmowana z wyprzedzeniem w celu ogrzania mieszaniny przed kolejnym podaniem. Jeżeli chory przyjmuje wyższe dawki morfiny, które „nie mieszczą się” w 2 ml, należy przygotować leki w dwóch oddzielnych strzykawkach i zalecić ich podawanie z obu strzykawk w odstępach kilku minutowych, zawsze w tej samej kolejności. Bardziej polecana ze względu na zapewnienie stałego poziomu leku we krwi jest infuzja ciągła z użyciem przenośnych pomp dostępnych we wszystkich hospicjach i ośrodkach opieki paliatywnej, zarówno do stosowania na oddziałach, jak i w domu chorego.

MORFINA PODAWANA DOŻYLNIE

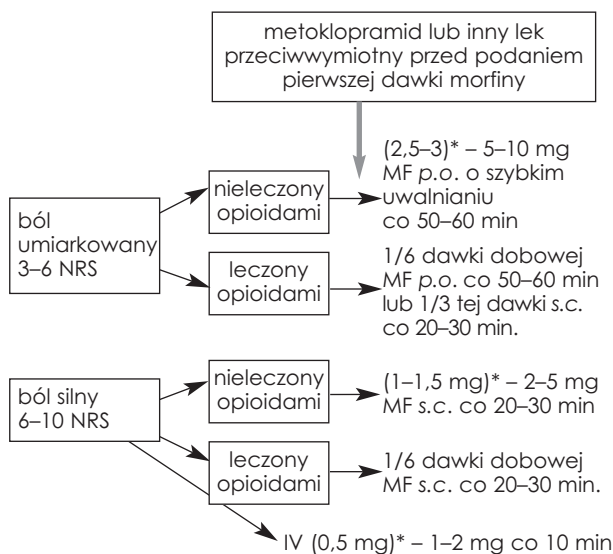
Dożylnie morfinę stosuje się w wybranych przypadkach, u chorych z silnymi bólami, wymagającymi szybkiego uśmierzania. W celu przerwania silnego bólu zaleca się frakcjonowane, powolne podawanie rozcieńczonej morfiny (1 ampłka zawierająca 20 mg morfiny jest rozcieńczona w 20 ml soli fizjologicznej) w dawce 0,5–2 mg, nie częściej niż co 10 min, do czasu ustąpienia bólu (ryc. 7.). Działanie przeciwbólowe po podaniu dożylnym obserwuje się po ok. 5 min. Szczyt działania leku rozpoczyna się po ok. 30 min. Podanie pierwszej dawki morfiny należy zawsze poprzedzić dożylnym wstrzyknięciem 10 mg metoklopramidu. Podawanie w taki sposób morfiny dożylnie jest bez-

pieczne i pozwala na uzyskanie pełnego efektu przeciwbólowego przy zastosowaniu z reguły kilku miligramowej dawki. Po opanowaniu bólu zaleca się regularne stosowanie morfiny w postaci wlewu dożylnego, podskórnie w postaci bolusów lub wlewu ciągłego, a u chorych bez trudności w połknięciu – doustnie. Zalecana dobową dawką dożylną i podskórna odpowiada sześciokrotnej wartości dawki koniecznej do uśmierzania bólu (np. jeżeli ból ustąpił po podaniu 6 mg morfiny dożylnie, to oznacza, że chory wymaga ok. 36 mg morfiny na dobę we wlewie ciągłym *i.v.* lub *s.c.* lub w postaci podskórnych wstrzyknięć do „motylka”). Doustnie natomiast należy zastosować dawkę pomnożoną przez 6 i następnie przez 3 z uwagi na 3-krotnie słabsze działanie morfiny po podaniu doustnym. Stosując taką metodę dożylnego miareczkowania morfiny, uzyskuje się zadowalający efekt przeciwbólowy u co najmniej 80% pacjentów, przy czym dawki skuteczne u 80% z tej grupy mieszczą się w granicach do 10 mg. U dalszych 15% dawka skuteczna nie przekracza 15 mg; tylko 5% chorych wymaga zastosowania dawki większej. U 1–3 na 100 pacjentów metoda ta jest całkowicie nieskuteczna [16]. Nie zaleca się podawania morfiny drogą dożylną poza szpitalem, oddziałem stacjonarnym lub poradnią. Zbyt szybkie podanie morfiny dożylnie może doprowadzić do sedacji i depresji oddechowej. Zagrożenie to jest większe przy jednoczesnym zastosowaniu midazolamu lub innej benzodwiazepiny.

MORFINA PODAWANA ZEWNĄTRZOPONOWO

Morfina bez konserwantów (postać amp. spinal 0,1% – 1 mg/ml) jest podawana zewnątrzoponowo w ciągłej infuzji w dawce 2–4 i więcej mg/dobę, łącznie z bupiwakainą w stężeniach 0,125–0,5% (w zależności od efektu) – podawaną z szybkością 4–6 ml/godz. Ten sposób podawania morfiny jest stosowany w wybranych przypadkach bólów trudnych do uśmierzania, zlokalizowanych w dolnej połowie ciała (neuropatycznych, przy złamaniach patologicznych itd.). Podawanie podpajęczynówkowe morfiny spinal należy zarezerwować dla chorych z wszczepionymi podskórnie infuzorami. Poza miejscowym podaniem leków przewaga drogi okołordzeniowej wynika z możliwości zastosowania przynajmniej 10–100 razy mniejszej dawki morfiny (odpowiednio przy podaniu zewnątrzoponowym i podpajęczynówkowym). Lek ten ze względu na właściwości hydrofilne bardzo wolno przenika do krążenia (w odróżnieniu do lipofilnego fentanylu) i rozprzestrzenia się wzdłuż rdzenia kręgowego. Należy pamiętać, że stosowany zewnątrzoponowo zastępuje fentanyl ze względu na dużą lipofilność jest wychwytywany przez tkankę tłuszczową w prze-

Ryc. 7. Postępowanie interwencyjne u chorych z umiarkowanym i silnym bólem w chwili badania



* dawki w nawiasach dotyczą chorych w podeszłym wieku
NRS – numeryczna skala bólu

strzeni zewnątrzoponowej – w bardzo ograniczonej ilości dociera do korzeni nerwowych i struktur rdzeniowych, wywierając głównie działanie systemowe.

MORFINA STOSOWANA MIEJSCOWO W POSTACI ŻELU I DO PŁUKANIA JAMY USTNEJ

Badania nad analgezą obwodową trwają od lat 90. ubiegłego wieku, kiedy to dzięki badaniom Steina i wsp. wykryto w tkankach obwodowych obecność receptorów opioidowych [17]. Działanie obwodowe opioidów występuje w bólu o podłożu zapalnym i polega nie tylko na hamowaniu potencjałów czynnościowych pobudzonych włókien C, czyli efekcie przeciwbólowym, ale w małym stopniu daje też efekt przeciwzapalny, polegający między innymi na hamowaniu uwalniania neuroprzekazników [18]. W kontrolowanym badaniu z randomizacją przeprowadzonym przez Wellinga w bólu pooparzeniowym miejscowe działanie morfiny okazało się mało skuteczne [19].

Nie przeprowadzono badań kontrolowanych u pacjentów z owrzodzeniami nowotworowymi, jednak opublikowane serie przypadków i doniesienia kazuistyczne, podobnie jak obserwacje kliniczne, wskazują, że u wielu chorych miejscowe zastosowanie morfiny powoduje złagodzenie bólu, przyczynia się do poprawy efektu tej złożonej miejscowej i systemowej opioidoterapii [20, 21]. W wielu ośrodkach stosuje się morfinę w postaci

żelu lub maści na bolesne rany i owrzodzenia nowotworowe oraz roztworów do płukania jamy ustnej w przypadku zmian zapalnych śluzówki i owrzodzeń nowotworowych. Ze względu na właściwości hydrofilne morfina powoli przenika do tkanek i w miejscu podania wiąże się z receptorami opioidowymi. Powoduje złagodzenie bólu somatycznego, powierzchniowego i obniża zapotrzebowanie na analgetyki stosowane systemowo. Morfinę w postaci żelu 0,1–0,5%, najczęściej 0,2% (1–2 mg/1 ml) stosuje się na bolesne zmiany 2–3 razy dziennie (dawka 10–40 mg morfiny). U chorych z bolesnymi zmianami w jamie ustnej można zastosować płukanie 0,1–0,3-procentowym roztworem morfiny przygotowanym przez dodanie 1–2 ampulek leku do wybranego preparatu przeznaczonego do płukania jamy ustnej o działaniu przeciwzapalnym.

INNE DROGI PODAWANIA MORFINY

Morfinę można też stosować doodbytniczo, chociaż jest to związane ze zmienną dostępnością biologiczną, zależną od wchłaniania leku do krążenia systemowego i splywu żyły wrotnej (w tym przypadku morfina podlega metabolizmowi w wątrobie przed dostaniem się do krążenia systemowego, podobnie jak po podaniu doustnym). Chorym podaje się dawki zbliżone do stosowanych doustnie. Doodbytniczo można zastosować czopki przygotowane przez farmaceutę, a podejmowano również próby stosowania doodbytniczego tabletek morfiny o zmodyfikowanym uwalnianiu.

W przeszłości badano również możliwość podawania morfiny w postaci wziewnej oraz przezśluzówkowo – donosowo i podjęzykowo, jednak ze względu na niską lipofilność, a więc słabe przenikanie przez śluzówki, dalszych prób zaniechano. Większość leku jest połykana i działa jak po podaniu doustnym.

Podawanie wziewne morfiny miałyby uzasadnienie wyłącznie przy założeniu działania obwodowego leku w śluzówce oskrzeli. Jak dotąd nie potwierdzono przydatności klinicznej tej metody.

MORFINA JAKO LEK PODAWANY DORAŻNIE

Morfina doustna w postaci preparatów o szybkim uwalnianiu, jak również podawana podskórnie i dożylnie może być stosowana jako „lek ratunkowy” w przypadku konieczności doraźnego usmierzania bólu (ryc. 7.). Jeżeli chory nie był dotychczas leczony silnym opioidem, to rozpoczyna się od typowych dawek początkowych, tj. doustnie 5–10 mg (2,5–3 mg u osób w podeszłym wieku),

podskórnie 2–5 mg (1–1,5 mg u osoby starszej), a następnie zaleca się regularne przyjmowanie wymiareczkowanej dawki skutecznej. Chorym leczonym morfiną podawaną doustnie lub podskórnie podaje się doraźnie dodatkowo jednorazową dawkę – taką, jaką przyjmują regularnie co 4 godz. (tj. 1/6 dawki dobowej). Początek działania leku po podaniu doustnym występuje po 20–30 min, po podaniu podskórnym – po ok. 10–20 min. Na efekt tej dawki oczekuje się (odpowiednio) 50–60 lub 20–30 min, po czym można ją powtórzyć. Pomimo zastosowania dodatkowych dawek tego dnia, chory powinien przyjąć kolejną regularną dawkę o wyznaczonej porze, żeby zapobiec nawrotowi bólu. Tylko w wyjątkowych sytuacjach, gdy chory staje się bardzo senny, przyjmowanie regularnych dawek odsuwa się w czasie o 2–3 godz. Zasada podawania dodatkowo 1/6 dawki dobowej morfiny nie odnosi się do podawania dożylnego, w przypadku którego następuje bardzo szybki wzrost stężenia opioidu we krwi. Jak wskazuje doświadczenie kliniczne, już relatywnie mniejsze dawki morfiny wywołują zadowalający efekt przeciwbólowy, a przy podaniu zbyt wysokiej dawki istniałoby ryzyko depresji ośrodka oddechowego. Należy zatem podać początkowo 1 do maksymalnie 2 mg morfiny i wymiareczkować przez powtarzanie tej dawki co 10 min (od 0,5 mg u pacjenta w podeszłym wieku i w ciężkim stanie ogólnym) (ryc. 7.). Przy kolejnych podaniach dożylnych stosuje się (bardzo powoli) dawkę wymiareczkowaną, pod warunkiem że stan ogólny chorego nie uległ w tym czasie istotnemu pogorszeniu.

Dawki skuteczne morfiny dożylniej, jak wspomniano wyżej, z reguły nie przekraczają 10 mg, bardzo rzadko sięgają 20 mg i u większości chorych, którzy otrzymują morfinę w stałym wlewie dożylnym, są znacznie mniejsze od 1/6 dawki dobowej.

MORFINA W ROTACJI OPIOIDOWEJ I W LECZENIU SKOJARZONYM Z INNYMI OPIOIDAMI

Potrzeba opracowania jasnych zaleceń dotyczących zamiany opioidów skłania do podjęcia próby określenia dawek równoważnych tych leków (tab. 3.). Proponowane w tabeli przeliczniki należy traktować jako wstępne, które będą podlegały dalszym korektom opartych na badaniach i obserwacjach klinicznych. Zagadnieniu temu poświęcona jest obecnie szeroka dyskusja w czasopiśmie medycznych [22–29]. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że dawki równoważne różnią się w zależności od tego, czy porównujemy siłę działania leku po podaniu jednorazowym czy wielokrotnym (zja-

Tabela 3. Przybliżone współczynniki siły działania opioidów w odniesieniu do morfiny doustnej na podstawie literatury i obserwacji własnych [19–26]. Przy większych dawkach wskazana jest stopniowa zamiana (np. o 1/3 dawki co 2–4 dni)

Lek opioidowy	Współczynnik	Wyjaśnienia i przykłady
morfina doustna	1	
morfina podskórna	3	np. 60 mg/dobę morfiny doustnej = 20 mg/dobę morfiny podskórnej, w postaci powtarzanych wstrzyknięć lub wlewu ciągłego
morfina dożylna	3	np. 60 mg/dobę morfiny doustnej = 20 mg/dobę morfiny dożylniej w postaci wlewu ciągłego; bolusy morfiny i.v. zawsze od niskich dawek początkowych 0,5–2 mg
tramadol doustny	0,05–0,1	np. 400 mg/dobę tramadolu p.o. = 20–40 mg morfiny p.o.
tramadol podskórny	0,05–0,1	np. 400 mg/dobę tramadolu s.c. = 20–40 mg morfiny p.o.
oksykodon doustny	1,5–2	np. 60 mg/dobę morfiny p.o. = ok. 30–40 mg/dobę oksykodonu p.o.
metadon doustny	4	przy zamianie morfiny na metadon: w zakresie dawek morfiny do 90 mg/dobę; np. 60 mg/dobę morfiny doustnej = 15 mg/dobę metadonu p.o.
	8	w zakresie dawek morfiny 90–300 mg/dobę
	12	w zakresie dawek morfiny 300–600 mg/dobę
	16	w zakresie dawek morfiny 600–1000 mg/dobę
	20 i proporcjonalnie więcej	w zakresie dawek morfiny > 1000 mg/dobę
	2–4	przy zamianie metadonu na morfinę
buprenorfina	1,7	przy zamianie morfiny na buprenorfinę i buprenorfiny w dawkach < 70 µg/godz. na morfinę (z zamianą jednostek z mg/dobę na µg/godz.); np. 60 mg/dobę morfiny doustnej = 35 µg/godz. buprenorfiny
	1,3	przy zamianie wyższych dawek buprenorfiny (> 70 µg/godz.) na morfinę
fentanyl	2,5	przy zamianie morfiny na fentanyl i fentanylu w dawkach < 100 µg/godz. na morfinę (z zamianą jednostek z mg/dobę na µg/godz.); 60 mg/dobę morfiny doustnej = 25 µg/godz. fentanylu
	1,5	przy zamianie wyższych dawek fentanylu (>100 µg/godz.) na morfinę

wisko tolerancji narastające w różnym tempie dla różnych opioidów przy współistnieniu szeregu czynników modyfikujących przebieg tego zjawiska), od zakresu dawek oraz kolejności stosowania opioidów. Istotną rolę odgrywa też stan ogólny chorych i wydolność narządowa. W przypadku dawek wyższych (powyżej 150 mg/dobę) bardziej właściwe będzie przeprowadzanie zamiany w sposób stopniowy, poprzez redukcję dawki wyjściowego leku o kolejne 1/3–1/2 i zastąpienie tej części leku nowym opioidem. W razie konieczności zamiany natychmiastowej opioidu stosowanego w dawce wyższej (np. ze względu na działania toksyczne) należy uwzględnić fakt niepełnej tolerancji krzyżowej na opioid i początkowo zalecić 50–75% dawki obliczonej na podstawie tabeli dawek równoważnych (w tabeli 3. zaproponowano zróżnicowane współczynniki dla różnego zakresu dawek – wymaga to dalszych badań i krytycznej dyskusji). Ścisła obserwacja efektu tej zamiany, konieczna do czasu uzyskania przez lek poziomu stacjonarnego w surowicy (odpowiada 5 okresom półtrwania nowego prepara-

tu), pomoże nam w doborze ostatecznej dawki. Korzystniej jest zalecić choremu początkowo dawkę „zaniżoną”, która zostanie uzupełniona przez dodatkowo przyjmowane dawki doraźne opioidu. Wprowadzenie zbyt wysokiej dawki nowego analgetyku spowoduje sedację chorego, co przy niewystarczającej czujności opiekunów doprowadzi do odwodnienia, kumulacji leku i jego metabolitów, a w konsekwencji pogorszenia stanu ogólnego. W każdym przypadku ważne jest poinformowanie opiekunów, jak postępować w razie nasilenia bólu i jakie objawy wskazują, że nowy lek został podany w zbyt wysokiej dawce. Zalecając doustną morfinę do stosowania doraźnego w uzupełnieniu leczenia przezskórną buprenorfiną lub fentanylem, należy rozpocząć od 5–10 mg. Z reguły skuteczna dawka doraźna morfiny odpowiada 1/6–1/10 dawki dobowej, jednak u części chorych, zwłaszcza tych, którzy tylko sporadycznie wymagają podania dawek interwencyjnych, może być niższa.

Morfina jest często wykorzystywana w terapii skojarzonej z innym opioidem jako lek podawany

doraźnie, np. w uzupełnieniu terapii przezskórnym fentanylem lub buprenorfiną (jak wspomniano wyżej), lub też stosowany regularnie w skojarzeniu z innym opioidem. Ten ostatni sposób budził i często nadal budzi wiele zastrzeżeń, jednak od wielu lat jest w praktyce stosowany. Doświadczenie kliniczne wskazuje też, że u chorego leczonego buprenorfiną – agonisto-antagonistą o silnym powinowactwie do receptorów μ w postaci plastrów przezskórnych – po podaniu doraźnym morfiny uzyskuje się dobry efekt analgetyczny. Można zatem leki te stosować w skojarzeniu lub jeden po drugim. Wynika to, jak się wydaje, z faktu, że buprenorfina wiąże się tylko z częścią receptorów opioidowych. Przez połączenie mniejszych dawek dwóch opioidów uzyskuje się niejednokrotnie lepszy efekt przeciwbólowy z zapewnieniem korzystniejszego profilu działań niepożądanych, np. u osoby w podeszłym wieku, która po zastosowaniu skutecznej dawki morfiny była bardzo senna, można połowę dawki zastąpić lepiej tolerowanym fentanylem lub buprenorfiną.

Najczęściej ciężki i niestabilny stan ogólny chorych, potrzeba przyjmowania wielu leków, nierazko konieczność niemal codziennej weryfikacji stosowanego leczenia bardzo ograniczają możliwość przeprowadzania kontrolowanych badań z randomizacją u chorych w zaawansowanym okresie choroby nowotworowej. Bardzo ważne jest wykorzystywanie wniosków płynących z badań podstawowych oraz z udziałem ochotników lub pacjentów we wcześniejszych okresach choroby nowotworowej, ale przede wszystkim budowanie właściwej praktyki klinicznej na podstawie codziennych obserwacji prowadzonych w pracy z chorymi. Dobre poznanie właściwości leków podstawowych, do których należy morfina, to najskuteczniejszy sposób poprawy efektów leczenia objawowego.

PIŚMIENNICTWO

- Kujawska-Tenner J., Łuczak J., Okupny M. i wsp. Zwalczanie bólów nowotworowych. Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej, Warszawa 1994.
- Donnelly S., Davis M.P., Walsh D. i wsp. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer* 2002;10: 13-35.
- Glare P. Morphine. W: Opioids in cancer pain. Davis M, Glare P, Hardy J (red.). Oxford University Press, Oxford 2005; 91-120.
- Mercadante S. The role of morphine glucuronides in cancer pain. *Palliat Med* 1999; 13: 95-104.
- Osborne R., Joel S., Trew D. i wsp. Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 12-9.
- Glare P.A., Walsh T.D. Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monit* 1991; 13: 1-23.
- McQuay H.J., Carroll D., Faura C.C. i wsp. Oral morphine in cancer pain: influences on morphine and metabolite concentration. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 236-44.
- Kotb H.I., el-Kabsh M.Y., Emara S.E. i wsp. Pharmacokinetics of controlled release morphine (MST) in patients with liver cirrhosis. *Br J Anaesth* 1997; 79: 804-806.
- Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 497-504.
- Pergolizzi J., Böger R.H., Budd K. i wsp. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008; 8: 287-313.
- Israel J., Morrison R.S. Geriatric palliative care. W: *Palliative Care and Supportive Oncology*. Berger AM, Shuster JL, von Roenn JH (red.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007; 825-832.
- Kotlińska-Lemieszek A. Opioidy w leczeniu bólu u osób starszych. W: *Leczenie bólów nowotworowych*. Jarosz J. (red.). ANmedia, Warszawa 2009; 131-154.
- Leppert W., Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A. i wsp. Postępowanie u chorych z zaparciem stolca w medycynie paliatywnej – zalecenia Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Medycyna Paliatywna* 2009; 1: 2-10.
- Krajnik M. Świąd. W: *Choroby wewnętrzne*. Szczeklik A. (red.). Tom II. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2006; 2284-2287.
- Klepstad P., Kaasa S., Cherny N. i wsp. Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network. *Palliat Med* 2005; 19: 477-484.
- Kumar K.S., Rajagopal M.R., Naseema A.M. Intravenous morphine for emergency treatment of cancer pain. *Palliat Med* 2000; 14: 183-188.
- Stein C., Gramsch C., Herz A. Intrinsic mechanisms of antinociception in inflammation: local opioid receptors and beta-endorphin. *J Neurosci* 1990; 10: 1292-1298.
- Bigliardi P.L., Bigliardi-Qi M., Buechner S., Ruffi T. Expression of μ -opioid receptor in human epidermis and keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 297-301.
- Welling A. A randomised controlled trial to test the analgesic efficacy of topical morphine on minor superficial and partial thickness burns in accident and emergency departments. *Emerg Med J* 2007; 24: 408-412.
- Twillman R.K., Long T.D., Cathers T.A., Mueller D.W. Treatment of painful skin ulcers with topical opioids. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 288-292.
- Krajnik M., Zyllicz Z., Finlay I. i wsp. Potential uses of topical opioids in palliative care – report of 6 cases. *Pain* 1999; 80: 121-125.
- Jost L.M.; ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for the management of cancer pain. *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 1: i83-5.
- Jost L., Roila F.; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4: 170-173.
- Twycross R.G., Wilcock A. Opioid dose conversion ratios. W: *Palliative Care Formulary*. Twycross A., Wilcock A. (red.). Radcliffe Medical Press, Abingdon 2002; 465-472.
- Ripamonti C., Groff L., Brunelli C. i wsp. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol* 1998; 16: 3216-3221.
- www.drugs.com-metadon
- Shaheen P.E., Walsh D., Lasheen W. i wsp. Opioid equianalgesic tables: are they all equally dangerous? *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 409-417.
- Fine P.G., Portenoy R.K. Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 418-425.
- Knotkova H., Fine P.G., Portenoy R.K. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 426-439.