

OPANOWAĆ BÓL W NAJWYŻSZYM STOPNIU



50-lecie stosowania morfiny doustnej
w leczeniu bólów nowotworowych

Zaledwie od kilkadziesiąt lat sytuacja chorych odczuwających przewlekły ból radykalnie zmieniła się na lepsze. Związane jest to z opracowaniem standardów leczenia, przede wszystkim dotyczących bólów nowotworowych. W 1986 r. Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organisation – WHO) opracowała schemat leczenia bólu nowotworowego, zwany trójstopniową drabiną analgetyczną. Oparty jest na zasadzie stopniowego zwiększania dawek leków przeciwbólowych na każdym stopniu drabiny. Wyczerpując możliwości leczenia na jednym stopniu, przechodzi się do kolejnego.

Klasykiem trzeciego stopnia (silne opioidy) jest morfina, od 1981 r. dostępna w postaci tabletek o kontrolowanym, powolnym uwalnianiu MST Continus®, co umożliwiło wydłużenie czasu pomiędzy kolejnymi dawkami do 12 godz.

Morfina wyjątkowo powinna być stosowana jako monoanalgetyk. Powinna być łączona z lekami z grupy tzw. wspomagających (przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe i inne). Może być przyczyną nieprzyjemnych objawów ubocznych (nudności, wymioty, zaparcia), z których większość ma

7 lat stosowania MST Continus® w leczeniu bólu przewlekłego w Polsce

*7 years of the MST Continus® use in chronic pain
treatment in Poland*

Elwira Góraj

Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Curii-Skłodowskiej w Warszawie

Człowiek od dawna podejmował wysiłki, aby nauczyć się pokonywać ból. Rozwój nauki, a szczególnie chemii i medycyny w XIX w. doprowadził do wyizolowania dwóch podstawowych substancji analgetycznych – morfiny i kwasu acetylosalicylowego (aspiryny). Wkrótce chemiczne modyfikacje tych substancji pozwoliły na uzyskanie wielu obecnie stosowanych leków przeciwbólowych.

Pierwszy raz zastosowano morfinę do leczenia bólów pooperacyjnych w Londynie w 1896 r. w połączeniu z kokainą. W późniejszych latach stosowano tę kombinację w połączeniu z miodem i ginem.

W 1952 r. została opracowana przez szpital Brompton w Londynie mieszanka, zawierająca morfinę, kokainę, alkohol i wodę chloroformową, znana później powszechnie jako mieszanka Brompton. Połączenie to w niczym nie przewyższało działaniem zwykłego wodnego roztworu morfiny i właśnie taki jej roztwór jest stosowany do dzisiejszego dnia. Jednak, aby morfina weszła na stałe do standardów leczenia bólu przewlekłego musiało upłynąć nieomal 100 lat. Początkowo podawana była w postaci iniekcji lub doustnie, jako wodny roztwór.

Wprowadzenie siarczanu morfiny w postaci tabletek o kontrolowanym, powolnym uwalnianiu stało się prawdziwym przełomem w leczeniu bólów nowotworowych.

MST Continus jest pierwszym na świecie preparatem morfiny o zmodyfikowanym uwalnianiu. Wprowadzona została po raz pierwszy do leczenia w 1987 r. Została zarejestrowana w 39 krajach. W Polsce stosowana od 1995 r. Poradnia Przeciwbólowa Centrum Onkologii była pierwszym ośrodkiem w naszym kraju stosującym MST Continus® i sprawdzającym jej skuteczność kliniczną.

Morfina jest najlepiej i najdłużej znanym silnym opioidem. W formie doustnej stosowano ją od 135 lat. Chemicznie jest alkaloidem fenantrenowym opium, podobnie jak kodeina. Wykazuje działanie zarówno ośrodkowe, jak i obwodowe. Największe zainteresowanie budziło zawsze jej działanie przeciwbólowe. Obecnie wiadomo, że mechanizm, w jakim działa przeciwbólowo, jest nie tylko centralny, ale również na poziomie zakończeń nerwowych. Jest to szczególnie wyraźne przy współistniejącym stanie zapalnym, który inicjuje powolną migrację receptorów opioidowych do obwodo-

charakter przemijający. W niektórych przypadkach leczenie wymaga dokładnego monitorowania dawek (niewydolność nerek lub wątroby). Morfina jest również lekiem z wyboru w leczeniu bólu nowotworowego u dzieci. W przypadku bólu nienowotworowego, dobrze dobrani pacjenci mogą odnieść korzyści z leczenia morfina.

Słowa kluczowe: opioidy, morfina, MST Continus®, ból przewlekły, Sevredol®.

Only for the last dozen years has the treatment of cancer pain improved. This connected with developing standards of the chronic cancer pain treatment In 1986 the World Health Organisation (WHO) introduced cancer pain controlled programme called the three-step ladder. It is based on careful titration upward of the doses on each step of the ladder. When pain is no longer controlled, the treatment is switched to the higher level. Morphine is the first line opioid of the third step. Since 1981 it has been available as a slow release oral form (morphine sulphate tablets) – MST Continus®, which gives pain relieve for 12 hours. Morphine is rarely used as a mono-analgesic. It is more often is combined with the so-called adjuvants (antidepressants, anticonvulsants and others). At the beginning of therapy, morphine can produce some unpleasant side effects like nausea, vomiting, sedation, and constipation. Most of them are transient. In the case of renal and liver problems the daily dose should be decreased.

Morphine is a drug of choice for cancer pain treatment in children. Well selected non-cancer patients can also benefit from morphine treatment.

Key words: opioids, morphine, MST Continus®, chronic pain, Sevredol®.

wych włókien nerwowych. Powoduje to zwiększenie całkowitej liczby receptorów.

Siła działania przeciwbólowego zależy od stężenia leku we krwi. Aby uzyskać efekt analgetyczny, wymagane jest osiągnięcie minimalnego poziomu analgetycznego (*Minimum Effective Analgesic Concentration* – MEAC).

Szybkość uzyskania działania przeciwbólowego zależy od drogi podania. Przy stosowaniu drogi doustnej, rozpoczęcie działania obserwowane jest po 20–30 min, przy podaniu domięśniowym lub podskórnym po 40–60 min i utrzymuje się 4–5 godz.

Morfina podana doustnie wchłania się powoli i jest dość szybko metabolizowana. Wchłaniać może się bardzo różna ilość podanej dawki – od 20 do 70 proc. Tak znaczne różnice osobnicze wynikają z indywidualnego efektu tzw. pierwszego przejścia przez wątrobę i jelita. Morfina jest substancją silnie zjonizowaną, a więc mało lipofilną. Jest to podstawowy czynnik utrudniający wchłanianie.

MST Continus® ma oryginalny system kontrolowanego uwalniania (tzw. *Napp Cambridge*), sprawdzony w dziesiątkach innych preparatów o powolnym uwalnianiu. Wchłania się na całej powierzchni jelita cienkiego. Tempo wchłaniania jest niezależne od chwilowego pH i od obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym. Długotrwały efekt działania przeciwbólowego uzyskano wpływając na szybkość absorpcji leku, nie zmieniając jego biodostępności.

Z innych ośrodkowych efektów podania MST Continus® należy wymienić działanie uspokajające, prowadzące do spowolnienia reakcji (u osób nieprzyjmujących przewlekłe opioidów, tzw. *opioid naive*), senności, trudności w skupieniu uwagi, zmniejszenia aktywności fizycznej. Nie występuje stan podwyższonego dobrego nastroju – zwany euforią. Euforia pojawia się głównie po

podaniu opioidów drogą parenteralną, jest prawie niespotykana przy zastosowaniu drogi doustnej.

Również działanie przeciwkaszlowe morfiny wynika z jej depresyjnego wpływu na tzw. ośrodek kaszlu w rdzeniu przedłużonym. Działając depresyjnie na podwzgórze, powoduje obniżenie temperatury ciała.

MST Continus® w początkowym okresie przyjmowania może wywoływać przejściowe wymioty. Mechanizm działania na ośrodek wymiotny jest dwufazowy (po początkowym pobudzeniu następuje hamowanie). Dlatego u większości chorych jest to objaw przemijający.

Działanie obwodowe MST Continus® wyrażone jest zwiększeniem napięcia mięśni (wyjątkiem są mięśnie gładkie naczyń krwionośnych i macicy). Klinicznie obserwuje się wydłużenie czasu opróżniania żołądka, zwolnienie perystaltyki, co prowadzi do występowania zaparć spastycznych. Wzrasta również napięcie w drogach żółciowych, mogąc zwiększyć ryzyko wystąpienia kolki wątrobowej. U mężczyzn ze znacznym przerostem gruczołu krokowego może wystąpić utrudnienie wydalania moczu.

Nie ma jednoznacznej opinii na temat podawania MST Continus® w astmie.

Opioidy uwalniają histaminę, co może prowadzić do skurczu oskrzeli i wywołania napadu astmy. W przypadku astmy umiarkowanego stopnia, dobrze kontrolowanej lekami, bez występujących zaostreżeń, MST Continus® nie nasila zaburzeń oddechowych.

Morfina metabolizowana jest głównie w wątrobie w procesie glukuronizacji. Głównym metabolitem jest 3-glukuronian morfiny (M3G), powstający w wyniku łączenia morfiny z kwasem glukuronowym. W ten sposób metabolizowane jest ok. 60 proc. podanej dawki. Około 90 proc. wydalane jest z moczem, pozostałe 10 proc. z żółcią. W przypadku niewielkiej lub umiar-

owanej niewydolności wątroby, wydalanie morfiny pozostaje niezmiennione. Znaczna niewydolność powoduje wydłużenie czasu eliminacji morfiny i wymaga zamiany opioidu.

Kumulacja metabolitów odpowiedzialna jest za narastającą wrażliwość na MST Continus®, obserwowaną u chorych z niewydolnością nerek. Narastanie stężenia M3G w CUN odpowiedzialne jest również za pojawienie się tolerancji, zmuszającej niekiedy do zmiany opioidu.

Drugim metabolitem jest 6-glukuronian morfiny (M6G). Posiada on własności agonistyczne, podobne samej morfinie. Wykazuje własne działanie przeciwbólowe, jak również nasila działanie przeciwbólowe morfiny. Ma własności kumulowania się w organizmie.

U chorych otrzymujących długotrwale morfinę drogą doustną, obserwuje się zmiany w metabolizmie leku. Więcej powstaje M6G niż M3G.

MITY I UPREDZENIA

MST Continus® i inne silne opioidy są wciąż lekami budzącymi największą kontrowersję wśród lekarzy, pacjentów i ich rodzin. Często informacja o rozpoczęciu leczenia morfiną odbierana jest jako wejście w ostatnie stadium choroby i potwierdzenia jej nieodwracalności. Lekarze pytani o przyczyny swoich obaw włączania do leczenia morfiny, najczęściej wymieniają trudności w kontrolowaniu objawów ubocznych oraz strach pacjenta i rodziny przed przyjmowaniem opioidów.

Specjaliści zajmujący się leczeniem bólu doskonale wiedzą, że większość nieprzyjemnych objawów towarzyszących początkom terapii jest przemijająca.

Aby rozpoczęcie leczenia MST Continus® przebiegało bez większych problemów, początkowe wizyty kontrolne powinny być częste, np. co 7–10 dni. Bardzo ważna jest pierwsza rozmowa z chorym i ro-

dziną, wyjaśniająca metody leczenia bólu w zależności od jego nasilenia i mechanizmu.

Jednoznacznie dowiedziono, że ból nie ma żadnego pozytywnego wpływu na organizm i w każdym przypadku powinien być leczony. Jeśli osiągnie poziom, w którym wg dostępnej wiedzy należy włączyć silny opioid, trzeba to zrobić. Jeśli lekarz prowadzący ma wciąż wątpliwości lub obawy, chory powinien być skonsultowany przez specjalistę. Każdemu choremu rozpoczynającemu leczenie MST Continus® należy wyjaśnić związane z tą grupą leków 3 zjawiska:

- fizycznego uzależnienia,
- tolerancji,
- uzależnienia psychicznego.

Fizyczne uzależnienie jest stanem adaptacji organizmu do stale podawanej substancji, objawiające się typowym dla danej grupy leków zespołem odstawienia w przypadku nagłego zmniejszenia dawki, zmniejszenia natężenia leku w osoczu, odstawienia lub podania antagonisty. Typowymi objawami odstawienia w przypadku opioidów są dysforia, łzawienie, wysięk z nosa (przypominający katar), bezsenność, zlewne poty, podwyższone ciśnienie tętnicze, drżenia mięśniowe, bolesne skurcze jelit, drgawki, stany deliryczne, zapaść.

Zespół abstynencji może występować w różnym nasileniu w zależności od czasu przyjmowania leku, wielkości stosowanych dawek i drogi podania. Im dłużej przyjmowany jest lek, tym trudniej odstawić go w krótkim czasie. Fizyczna zależność może współistnieć z zależnością psychiczną, jednak nawet wtedy należy rozróżniać te 2 zjawiska. Zależność fizyczna jest tylko i wyłącznie zjawiskiem neurofarmakologicznym, powstającym na skutek adaptacji. Natomiast zależność psychiczna jest wynikiem zarówno neuroadaptacji, jak i problemów behawioralnych. Uzależnienie psychiczne u chorych przyjmujących opioidy z powodu przewlekłego bó-

lu spotyka się bardzo rzadko (za wyjątkiem chorych przyjmujących petydynę lub pentazocynę). Leki te są wykluczone z listy opioidów zalecanych w leczeniu bólu przewlekłego.

Tolerancja jest objawem przystosowania się organizmu do coraz wyższych dawek dla osiągnięcia tego samego efektu. Zjawisko to narasta stosunkowo powoli (obserwuje się różnice indywidualne) i w praktyce powoduje stopniowe zwiększanie dawek dla osiągnięcia tego samego działania przeciwbólowego. W przypadku choroby nowotworowej często współistnieje z progresją samej choroby nowotworowej i trudno jednoznacznie ustalić przyczynę konieczności zwiększenia dawki. Zjawiska tolerancji nie należy demonizować, gdyż obserwuje się je również przy stosowaniu innych leków, np. obniżających ciśnienie tętnicze czy insuliny.

Tolerancja na różne uboczne efekty działania MST Continus® rozwija się z różną szybkością. Dość szybko pojawia się osłabienie hamującego działania na ośrodek oddechowy, zmniejszając ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. Najszybciej ustępuje działanie wymiotne. Również dość szybko osłabione jest działanie przeciwkaszlowe. Wolniej zmniejsza się siła działania przeciwbólowego. Prawie nie obserwuje się rozwoju tolerancji na działanie zapierające morfiny, jak i miozę (szpilkowate zwężenie źrenic).

Szybkość rozwoju tolerancji zależy m.in. od przyczyny przyjmowania leku. Znacznie wolniej rozwija się u osób stosujących morfinę w celach terapeutycznych, niż nadużywających dla uzyskania poprawy nastroju. Pierwsze objawy tolerancji można zauważyć u większości pacjentów po ok. 3 tyg. stosowania. Szybkość dalszego rozwoju przebiega indywidualnie (zależy m.in. od dawki). Należy nadmienić, że tolerancję na działanie

przeciwbólowe morfiny hamują lub znoszą antagoniści receptora NMDA (N-metylo D-aspartazy), np. ketamina.

Uzależnienie psychiczne, określane jest jako pierwotne zaburzenie behawioralne, polegające na niekontrolowanym przyjmowaniu opioidów dla wywołania stanu euforii, pomimo wyraźnego szkodliwego ich działania na organizm.

Uważa się, że zjawisko to ma podłoże zarówno genetyczne, jak i psychologiczne, socjalne i środowiskowe. Zdolność wywołania euforii jest podstawowym czynnikiem klasyfikującym szybkość wystąpienia uzależnienia.

W 1989 r. Weissman i Haddox jako pierwsi opisali zespół pseudozależności, występujący u chorych odczuwających silny ból, a otrzymujących zbyt małe dawki morfiny. Ich zachowanie przypominało rzeczywiste uzależnienie, jednak ustępowało w momencie odpowiedniego dobrania dawki i zniesienia bólu.

ROZPOCZYNIANIE LECZENIA MST CONTINUS®

Wskazaniem do zastosowania opioidów w leczeniu bólów nowotworowych jest ból o średnim i dużym nasileniu, niezmnijający się pod wpływem dotychczas stosowanego leczenia, a z rodzaju bólu można wnioskować, że jest on wrażliwy bądź częściowo wrażliwy na opioidy.

Zgodnie z drabiną analgetyczną WHO, morfina stanowi jej trzeci stopień. W praktyce oznacza to etap, kiedy słabe opioidy (tramadol, kodeina i buprenorfina) wraz z koanalgetykami i lekami wspomagającymi nie kontrolują bólu.

Wytyczne do stosowania opioidów w leczeniu bólu nowotworowego opracowała Grupa Ekspertów Europejskiego Towarzystwa Leczenia Paliatywnego w 1996 r. Za najbardziej korzystne uznano podawanie leków drogą doustną, w postaci tabletek o kontrolowanym,

powolnym uwalnianiu, a jeśli istnieje taka potrzeba, dodatkowo w postaci szybko działającej.

MST była pierwszym opioidem trzeciego stopnia drabiny analgetycznej, spełniającym wszystkie te warunki i na stałe weszła do schematu leczenia bólu nowotworowego. Jako pierwsza uzyskała rekomendację WHO i EAPC (*European Association of Palliative Care*) do stosowania w leczeniu silnych bólów nowotworowych.

Stosunkowo długie jej istnienie na polskim rynku farmaceutycznym przyczyniło się do zebrania wystarczającej bazy danych, aby był to najlepiej poznany przez lekarzy silny opioid.

Od momentu pojawienia MST Continus®, istotnie poprawił się komfort leczenia chorych, wymagających podawania morfiny. Poprzednie formy, zapewniały jedynie zniesienie bólu na 4 godz. Jednak zużycie morfiny w Polsce w porównaniu z innymi krajami zachodniej Europy jest wciąż niskie. Konsumpcja morfiny w przeliczeniu na mln mieszkańców jest stosowana przez WHO jako wskaźnik poziomu leczenia bólów nowotworowych. Dane dla Polski przedstawione zostały w tabeli.

Przy wyborze każdego leku, istotna jest liczba dostępnych informacji, jak również doświadczenie własne lekarza. W świetle tych założeń, MST Continus® jest najdłużej stosowaną i najlepiej poznaną morfina o powolnym, kontrolowanym uwalnianiu.

Od niedawna dostępna jest na polskim rynku forma doustna morfiny o natychmiastowym uwalnianiu – Sevredol®. Są to tabletki podzielne, w dawkach 10 i 20 mg, umożliwiające dawkowanie z dokładnością do 5 mg. Sevredol® można

skutecznie stosować w leczeniu bólów przebijających, może być również zastosowany jako jedna z form miareczkowania zapotrzebowania dobowego na morfinę.

Sposób rozpoczęcia leczenia zależy od doświadczenia lekarza w stosowaniu opioidów. Jeśli jest ono niewielkie, należy ściśle stosować się do opracowanych schematów.

Ustalenie zapotrzebowania dobowego na morfinę, najlepiej rozpoczynając od podawania standardowej dawki 10 mg co 4 godz. w postaci roztworu wodnego. Jeśli nie uzyskuje się dobrego zniesienia bólu, w kolejnym dniu miareczkowania należy zwiększyć dawkę o 50–100 proc. Nocną dawkę najkorzystniej jest podwoić, aby zapewnić choremu wystarczająco długi odpoczynek nocny. Niezadowolająca analgezja oznacza brak całkowitego zniesienia bólu lub na okres krótszy niż 3 godz.

W przypadku chorych wyniszczonych, przyjmujących leki działające depresyjnie na CUN lub wykazujących uprzednio znaczną wrażliwość na słabe opioidy, leczenie należy rozpocząć od 5 mg morfiny podawanej również co 4 godz.

Po osiągnięciu dobrej kontroli bólu, całkowita dawka dobowa jest sumowana i dzielona na dwie porcje, poranną i wieczorną. Zamienia się w ten sposób wodny roztwór morfiny na tabletki o powolnym, kontrolowanym uwalnianiu. Czas uwalniania morfiny z kapsułki MST Continus® wynosi 12 godz., co oznacza dla chorego komfort przyjmowania leku jedynie 2 razy dziennie.

Inną dopuszczalną metodą miareczkowania morfiny jest zastosowanie drogi podskórnej. Dla uniknięcia wielokrotnych iniekcji, umieszcza się w okolicy podbojczykowej

Tab. Konsumpcja morfiny w przeliczeniu na mln mieszkańców – dane dla Polski

| Lata | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|
| morfina w kg | 259,3 | 251,4 | 174,5 | 279,5 |
| na 1 mln mieszkańców | 6,81 | 6,68 | 4,57 | 7,35 |

venflon 22G, pozostawiając go na kilka dni. Początkowa dawka nie powinna przekraczać 5 mg (relatywnie 2,5–3 mg u chorych o potencjalnie zwiększonej wrażliwości). Stosując tę metodę, należy pamiętać, że morfina podana drogą doustną wchłania się w 30 do 60 proc. (różnice indywidualne). Końcowa dawka dobową powinna być 2–3-krotnie wyższa od wyliczonej całkowitej dawki podskórnej.

Jeśli w pierwszych dniach leczenia pojawia się nadmierna senność, utrudniająca kontakt z chorym lub objawy dezorientacji (przy dobrym efekcie przeciwbólowym), wartość ostatnio podawanej dawki należy obniżyć o 50 proc. i ponownie w trakcie kolejnych dni próbować ją powoli zwiększać, w tempie zależnym od ustępowania objawów ubocznych. Jeśli wystąpi w tym czasie przejściowe pogorszenie kontroli bólu – należy zwiększyć dawki analgetyku nieopioიდowego lub leków wspomagających.

Kontrolne wizyty powinny odbywać się w stosunkowo krótkich odstępach co 7–10 dni, aby móc ocenić stopień tolerancji i skuteczności terapii. W czasie pierwszej wizyty chory musi być uprzedzony o możliwych objawach ubocznych i poinstruowany o sposobach ich leczenia. Należy zwrócić uwagę, że nie wolno mu prowadzić pojazdów, może wystąpić zwiększona wrażliwość na alkohol i inne środki działające depresyjnie na CUN. Zapisując MST Continus® zawsze trzeba ostrzec chorego, że tabletek tych nie wolno dzielić, kruszyć, ani przegrzywać. Warto upewnić się, że zdają sobie z tego sprawę osoby opiekujące się chorym. Wcale nie tak rzadko zdarza się kruszenie MST Continus®, aby ułatwić choremu połykanie tabletek.

Dobrze dobrana dawka powoduje ustąpienie bólu na 12 godz. Ból pojawiający się po 6–8 godz. świadczy o zbyt niskiej dawce MST. W wybranych przypadkach, kiedy mamy do czynienia z chorymi o przyspieszonym pasażu jelitowym,

MST powinna być stosowana co 8 godz. Chory może wymagać podawania wodnego roztworu morfiny lub morfiny s.c. dla leczenia silnych *bólów przebijających* (pojawiające się nagle silne bóle mimo prawidłowej kontroli bólu przez resztę dnia).

Kiedy zachodzi konieczność ponownego zwiększenia dawki, zwykle jest ona większa od poprzedniej o 25–50 proc. W miarę kontynuowania terapii i pojawiającej się tolerancji dawki zwiększane są wg indywidualnego zapotrzebowania w różnym przedziale czasu.

OBJAWY NIEPOŻĄDANE W LECZENIU MORFINĄ – ZAPOBIEGANIE I LECZENIE

Umiejętność rozpoznawania objawów ubocznych, pojawiających się w trakcie leczenia morfiną oraz ich prawidłowe leczenie jest jednym z ważniejszych kroków w osiągnięciu pełnego sukcesu terapeutycznego.

Wielu chorych błędnie jest dyskwalifikowanych z leczenia, jak tylko pojawiają się pierwsze (niekiedy intensywne) objawy uboczne. Dlatego profilaktyka i leczenie objawów ubocznych dotyczących opioidów, powinny być równorzędnym przedmiotem szkoleń poruszających problem leczenia bólu. Takie wskazówki można znaleźć w każdym rzetelnie opracowanym standardzie leczenia bólu. Najczęściej pojawiają się nudności i wymioty. Mogą dotyczyć ok. 30–50 proc. chorych przyjmujących morfinę w różnej postaci. Ponieważ trudno przewidzieć, u którego chorego i z jakim nasileniem wystąpią, najważniejszym postępowaniem jest profilaktyczne włączenie środka przeciwwymiotnego w momencie przepisania pierwszej dawki morfiny.

W Poradni Przeciwbólowej Centrum Onkologii standardowym lekiem jest Torecan, stosowany w formie tabletek lub czopków (wybór należy do chorego) na 30–60 min przed połyknięciem tabletki MST Continus®.

Równie dobry efekt można uzyskać stosując Metoclopramid w dawkach 10 mg co 8 godz.

W większości wypadków leki przeciwwymiotne można odstawić przy najbliższej wizycie kontrolnej. Jeśli pomimo zastosowanego leczenia utrzymujące się wymioty utrudniają kontynuowanie terapii, należy włączyć leki przeciwwymiotne z grupy agonistów receptora 5-HT₃ (Zofran, Navoban, Atossa).

Zaparcia są jedynym nieprzemijającym objawem ubocznym stosowania morfiny. Utrzymujące się uporczywe zaparcia, połączone z następującą bolesną defekacją twardego stolca, mogą zniechęcić chorego do dalszego przyjmowania leku. Prowadzenie profilaktyki zaparć wraz z dniem rozpoczęcia leczenia morfiną, powinno należeć do powszechnego standardu leczenia.

Rozpoczynając leczenie MST Continus®, zawsze należy uprzedzić chorego o możliwości wystąpienia senności w początkowych dniach przyjmowania leku. Z reguły ustępuje ona po 4–5 dniach. Nieco dłużej może utrzymywać się u osób starszych, wyniszczonych lub o wyjątkowej wrażliwości na leki działające depresyjnie na CUN. U osób starszych mogą niekiedy pojawiać się stany splątania i dezorientacji. Nie zawsze muszą pojawić się na początku terapii, czasami obserwuje się je dopiero przy wyższych dawkach morfiny. Budzą one zmartwienie niepokój u chorego i rodziny i powinny być przedmiotem ścisłej obserwacji. Lekiem bardzo dobrze znoszącym ten stan jest haloperidol od 0,5 do 1,0 mg na dawkę, podawany 3 razy dziennie. Przy współistniejącym pobudzeniu, należy dołączyć benzodwiazopiny.

Również przejściowo mogą występować zawroty głowy. W przypadku chorych starszych, bardziej podatnych na wystąpienie tych objawów, zawsze należy się upewnić czy będą mieli zapewnioną stałą opiekę w pierwszych dniach leczenia.

Depresja oddechowa, budząca najwięcej obaw, przy właściwie

określonych wskazaniach do zastosowania morfiny nie stanowi większego problemu klinicznego. Stopniowe zwiększanie dawek całkowicie minimalizuje ten problem.

Istnieje bardzo mało potwierdzonych danych, jednoznacznie wskazujących na to, że jeden opioid ma lepszy profil działań niepożądanych od pozostałych. Obserwuje się znaczne zmienności osobnicze w podatności na występowanie działań niepożądanych. W dużej mierze jest to uwarunkowane genetycznie. Do innych czynników zalicza się wiek chorego, jak i wydolność wątroby i nerek. Według zaleceń EAPA w każdym przypadku pojawienia się objawów niepożądanych należy podjąć próbę ich leczenia (leki przeciwwymiotne, przeczyszczające). Do schematu postępowania należy również próba zmniejszenia dawki MST Continus® z jednoczesnym dodaniem lub zwiększeniem dawki analgetyku nieopioიდowego, dodanie leku adjuwantowego, zastosowanie terapii ukierunkowanej na przyczynę bólu. Dopiero w przypadku braku poprawy należy rozważyć zamianę opioidu.

U chorych przyjmujących przewlekle duże dawki morfiny (powyżej 500 mg dziennie) mogą niekiedy pojawić się skurcze miokloniczne. Leczenie jest w pełni objawowe. Poza redukcją dawki lub zamianą opioidu, stosowane są leki obniżające napięcie mięśniowe, takie jak diazepam, baclofen, clobazepam lub dantrolen.

Prawdziwa nietolerancja morfiny spotykana jest niezwykle rzadko. Postawienie takiego rozpoznania powinno być poparte obserwowaniem następujących objawów:

- uporczywe wymioty (wynikające z utrzymującego się spowolnienia opróżniania żołądka),
- nadmierna sedacja,
- objawy histaminowe (świąd skóry, skurcz oskrzeli) [11].

W takich przypadkach jedynym rozwiązaniem jest próba zamiany

opioidu (gdyż nie musi występować tzw. uczulenie krzyżowe).

Znacznie częściej mamy do czynienia z pozorną nietolerancją, a objawy przypisywane morfinie, przynajmniej częściowo, mają inne podłoże. Często związane są z rozwojem choroby nowotworowej, innymi przyjmowanymi lekami lub zastosowanym leczeniem onkologicznym. Wdrożenie właściwego leczenia objawowego, pozwala na kontynuowanie podawania MST Continus®.

ZMNIEJSZANIE DAWEK LUB ODSTAWIANIE MST CONTINUS®

W przebiegu zastosowanego leczenia onkologicznego lub alternatywnego przeciwbólowego może zaistnieć sytuacja, w której istotnie zmniejszył się poziom bólu i choremu można zmniejszyć dawkę morfiny. Proces zmniejszania dawek odbywa się podobnymi skokami, jak ich zwiększanie, przeciętnie jednorazowo o 30 proc., nie częściej niż co 3–5 dni. Tempo redukcji dawki zależy od przyjmowanej dawki całkowitej oraz od okresu przyjmowania morfiny. Im dłużej trwało leczenie, tym wolniej przebiega proces odstawiania. Zespół odstawienia nie trwa zazwyczaj dłużej niż 7–10 dni. Przy przewlekłym podawaniu (>6 mies.), redukcja dawek powinna zawsze odbywać się w warunkach szpitalnych. Wymaga na bieżąco leczenia pojawiających się objawów odstawienia.

ZASTOSOWANIE MST CONTINUS® W BÓLU NOWOTWOROWYM U DZIECI

Według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia z 1998 r., leczenie bólów nowotworowych u dzieci powinno być prowadzone wg tych samych zasad opartych na bazie drabiny analgetycznej. Morfina jest najczęściej stosowanym silnym opioidem u dzieci. W przypadku bólów o średnim i silnym natężeniu zalecane początkowe dawki morfi-

ny o przedłużonym działaniu wynoszą u dzieci powyżej 3 mies. 0,9–1,5 mg/kg. Tabletki morfiny o kontrolowanym, powolnym uwalnianiu podaje się podobnie jak u dorosłych w odstępach 12-godzinnych lub w dawce 0,6 mg/kg co 8 godz. [23, 25].

Droga doustna podawania leków uważana jest za najbardziej przewidywalną, bezpieczną i co najważniejsze – bezstresową. Pojawianie się tolerancji w stosunku do poszczególnych działań morfiny jest podobne i podobnie występujące w czasie, jak u dorosłych.

ZASTOSOWANIE MST CONTINUS® W PRZYPADKU BÓLÓW NIENOWOTWOROWYCH

Stosowanie opioidów w leczeniu silnego bólu nienowotworowego wciąż ma więcej przeciwników niż zwolenników. W 1995 r. Arkininstall i Moulin opublikowali pracę, dowodzącą skutecznego leczenia opioidami bólu nienowotworowego, bez ujemnego wpływu na stan orientacji. Problem rozwoju szybkiej tolerancji wydaje się być niekiedy wyolbrzymiany [13]. Również ocena stopnia zachowania refleksu i oceny sytuacji u kierowców przyjmujących morfinę wypadła prawidłowo (Vainio 1995). Pozwoliło to na sformułowanie wniosków, że ryzyko rozwinięcia się psychicznego uzależnienia od opioidów w przypadku zastosowania ich dla leczenia bólu przewlekłego jest niskie (Moulin 1990). Wyjątkiem są osoby, u których w przeszłości występowała skłonność do nadużywania leków lub alkoholu, jak również stwierdzano zaburzenia osobowości lub patologiczne sytuacje socjalne [17].

W przypadku chorych nienowotworowych zawsze próbuje się stosować opioidy czasowo. Stanowią one jeden z elementów wielokierunkowej terapii, na którą składa się wiele czynników, takich jak fizyioterapia, rehabilitacja, psychoterapia i inne.

Początkowy, próbny okres wynosi zazwyczaj 2–4 tyg. W tym czasie dokonuje się oceny stopnia zniesienia bólu, poprawy funkcjonowania i akceptacji leczenia przez chorego. Jedną z nich jest zasada, że leki z tej grupy przepisywane są przez jednego lekarza. Ułatwia to ewentualne wykrycie osób uzależnionych lub domagających się opioidów w celach handlowych.

PODSUMOWANIE

Spośród obecnie dostępnych na polskim rynku morfin o przedłużonym działaniu, MST Continus® jest preparatem najlepiej poznanym i chętnie stosowanym. Wynika to z dużych i pozytywnych doświadczeń w jego stosowaniu. Jest lekiem rozpoznawanym i cenionym przez pacjentów.

Leczenie bólu nowotworowego wymaga dalszych badań i udoskonalień. Prowadzone są badania nad lekami mogącymi zmniejszać zapotrzebowanie na opioidy (analgetyki nieopiodowe, agoniści receptora NMDA) oraz metodami zmniejszającymi ich objawy uboczne. Zarówno zróżnicowana farmakoterapia, jak i stosowanie metod inwazyjnych ma zapewnić jak najlepszą kontrolę bólu, przy jak najmniejszych objawach ubocznych.

PIŚMIENICTWO

1. Twycross RG. *Pain Relief in Advanced Cancer*. London Churchill Livingstone 1994: 17-29.
2. Lickiss N. *Approaching cancer pain relief*. Eur J of Pain 2001; 5: 5-14.
3. Levy MH. *Pharmacological treatment of cancer pain*. New Engl J Med 1996; 335: 1124-32.
4. Portenoy RK, Foley KM. *Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain. Report of 38 cases*. Pain 1986; 25: 171-86.
5. Cherny N. *New strategies in Opioid Therapy for Cancer Pain*. J Oncol Manag 2000; Jan/Feb: 8-15.
6. Mercadante S. *Review – Is morphine the drug of choice in cancer pain?* Progress in Palliative Care 2001; 9: 190-3.
7. Breivik H. *Opioids in cancer and chronic non-cancer pain therapy – indication*

- and controversies*. Acta Anae Scand 2001; 45: 1053-66.
8. Expert Working Group of the European Association of Palliative Care Network. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2542-54.
 9. Gumulka W, Meszaros J. *Współczesne metody zwalczania bólu*. Ośrodek Informatyki Naukowej Polfa. 2000: 30-47.
 10. Jarosz J, Hilgier M. *Leczenie bólów nowotworowych*. Wyd. Czelej, Lublin 1997.
 11. Porter J, Jick H. *Addiction rare in patients treated with narcotics*. N Eng J Med 1980; 302: 123.
 12. Heit H. *The truth about pain management: the difference between a pain patient and addicted patient*. Eur J of Pain, 2001; 5: 27-29.
 13. Weissman DE, Haddox JD. *Opioid pseudoaddiction: an iatrogenic syndrome*. Pain 1989; 36: 363-66.
 14. Mather L. *Trends in the pharmacology of opioids: implications for the pharmacotherapy of pain*. Eur J Pain 2001; 5: 49-57.
 15. DelleMijn P. *Are opioids effective in relieving neuropathic pain?* Pain 1999 Apr; 80 (3): 453-62. Review.
 16. Bergosa NV, Rothman RB. *Up-regulation of central mu-opioid receptors in a model of hepatic encephalopathy – a potential mechanism for increased sensitivity to morphine in liver failure*. Life Sci 2002 Feb 22; 70 (14): 1701-8.
 17. Graziotti PJ, Gouche CR. *The use of oral opioids in patients with chronic non-cancer pain. Management strategies*. Med J Aust 1997 Jul 7; 167 (1): 30-34.
 18. Collins J. *Cancer pain management in children*. Eur J Pain 2001; 5: 37-41.
 19. *Leczenie bólu w chorobach nowotworowych i opieka paliatywna*. Światowa Organizacja Zdrowia 1990.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Elwira Góraj**

Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Centrum Onkologii –
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5
02-781 Warszawa