



Drogi Czytelniku,

Minął już rok od momentu, gdy podjąłem pracę jako lekarz w hospicjum w Wielkiej Brytanii. Był to trudny okres, nie zawsze spędzany w przyjaznym otoczeniu, ale także czas wspaniałych chwil i spotkań z ciekawymi, niezapomnianymi ludźmi.

Z perspektywy minionego roku mogę powiedzieć, że medycyna paliatywna w Wielkiej Brytanii jest o wiele bardziej zintegrowana i zinstytucjonalizowana niż w innych krajach europejskich. Medycyna paliatywna praktykowana w hospicjach oraz w państwowych szpitalach stała się częścią nie zawsze wydolnego „systemu”, czyli Narodowej Służby Zdrowia (NHS, National Health Service). Choć większość hospicjów jest niezależna i tylko w części dofinansowywana przez państwo, także im udziela się poczucie niemocy.

Kiedy rozpocząłem tutaj pracę, szybko zorientowałem się, że pacjentom hospicjum podaje się o wiele większe dawki morfiny niż chorym, których leczyłem w Holandii. Mówiono mi, że takie są wytyczne i tak należy postępować. Długo nie potrafiłem tego zrozumieć i szukałem wyjaśnienia. Po roku pracy mogę sformułować kilka tez, które mogłyby wytłumaczyć zaobserwowane zjawisko.

Zauważyłem, że w Anglii (pracuję w tym kraju; Walia i Szkocja to inne państwa, może tam być zupełnie inaczej) o wiele częściej niż w Holandii używa się dawek opioidów co 4 godziny z podwójną dawką na noc. Najczęściej jest to morfina podawana dosutnie, ale stosuje się także dużo oksykodonu. To kwestia tradycji, która tutaj jest bardzo głęboko zakorzeniona. W innych krajach od dawna po kilku dniach „miareczkowania” co 4 godziny stosuje się tabletki morfiny o powolnym uwalnianiu. Tutaj również się je podaje, ale z niejasnego dla mnie powodu duży odsetek pacjentów otrzymuje przez całe tygodnie morfinę co 4 godziny. Umożliwia to szybkie reagowanie na zmieniający się stan kliniczny, a jednocześnie jest niepraktyczne w opiece domowej i wymaga od pielęgniarki dużo pracy.

Anglicy, podobnie jak lekarze w kilku innych krajach (w tym w Polsce) cały czas z trudnością diagnozują ból neuropatyczny, a jeżeli go już rozpoznają, nie zawsze odpowiednio go leczą. To powoduje, że wielu pacjentów z niedostatecznie rozpoznanym bólem otrzymuje duże dawki opioidów. Ale podobnie było też w Holandii i może tylko to tak wygląda z punktu widzenia mojego poprzedniego hospicjum?

Wydaje mi się, że w moim obecnym miejscu pracy stosuje się bardzo duże dawki ratujące opioidów. Najpierw ustala się dawkę, przeliczając na doustną morfinę. Jeżeli pacjenta leczy się dużymi dawkami fentanylu w plastrach, przelicza się to na doustną morfinę, dodaje się do tego wszystkie inne opioidy, np. doustną morfinę o przedłużonym działaniu czy oksykodon, a potem całość dzieli się przez 6. Pacjent leczony fentanylem w dawce 300 mg/h i dodatkowo morfiną (200 mg/d.) według obliczeń otrzymuje równoważnik dawki 1000 mg morfiny doustnej. Po podzieleniu tej ilości przez 6 pacjentowi należy podać w razie bólu 170 mg morfiny doustnej lub 85 mg morfiny parenteralnie.

Do tego momentu mogę się zgodzić z tym postępowaniem, ale przed zastosowaniem tak dużej dawki najpierw zastanowiłbym się, czy ból, który leczymy, jest podatny na opioidy. Czy nie chodzi tu o inny rodzaj bólu, być może mniej wrażliwego na opioidy lub nawet powstałego na skutek podawania opioidów? Najpierw ponownie zbadałbym chorego i rozpatrzyłbym różne rodzaje bólów, jakich doświadcza. Później, nawet gdybym zastosował tak dużą dawkę ratującą, starałbym się zanotować, jak ona działa, jak długo pacjent musiał czekać na efekt przeciwbólowy i przez jaki czas ten efekt się utrzymywał. Gdyby dawka działała w miarę szybko i przez kilka godzin, starałbym się ją miareczkować, najczęściej w dół. Dlaczego?

Istnieje niewiele danych klinicznych dotyczących tego rodzaju przeliczeń; poza tym obejmują one jedynie mniejsze dawki opioidów. Na temat większych dawek, o których wspomniałem, prawie nic nie wiadomo i nie wydaje mi się, że można prognozować dawki w nieskończoność, tak jakby istniała zależność liniowa. Czasem się zdarza, że włączenie lub wyłączenie jakiegoś leku nieopioiowego (np. NLPZ-paracetamol) może znacząco poprawić wyniki leczenia. Sposób przeliczania fentanylu na dawkę morfiny jest także niesprawdzony. Istniejące tabele służą temu, żeby przy zmianie morfiny na fentanyl (i może też odwrotnie) można było rozpocząć

terapię od dawki, która mogłaby zadziałać. Ta tabela nie wskazuje na wielkość dawki ratującej morfiny, jaką trzeba by podać w przypadku fentanylu. Zaobserwowałem, że nawet przy dużych dawkach fentanylu w plastrach mała dawka morfiny była skuteczna w leczeniu bólu przebijającego. To są zupełnie inne leki i przeliczanie w ten sposób jest niewybaczalnym uproszczeniem. Być może postępuje się tak dlatego, że nie ma innego sposobu? Może jest to zrozumiałe tylko dla pielęgniarek i lekarzy?

Zatem miareczkowanie dawki ratującej zarówno w dół, jak i w górę jest podstawą postępowania. Przy pisaniu brytyjskich wytycznych (nie tylko dla Anglików, ale i dla Szkotów czy Walijszyków) zapomniano o tym drobnym szczególe. A może uproszczono go celowo? Ale czy nie dlatego tylu chorych podsypia przez cały dzień, a wieczorem nie może zasnąć?

Ten sposób postępowania zupełnie pomija problem hiperalgezji opioidowej [1]. Od dawna wiadomo, że morfina, a także inne opioidy, wywołuje u niektórych pacjentów stan, który dawniej nazywano „tolerancją na opioidy”. Hiperalgezia jest prawdopodobnie jednym z ważnych mechanizmów tolerancji. Już pierwsza dawka opioidów powoduje zmiany biochemiczne w układzie nerwowym i syntezę białek odpowiedzialnych za zmianę konformacji białek receptorowych. Niektórzy chorzy są bardziej podatni na powstanie hiperalgezji opioidowej niż inni. U pierwszych z nich stosuje się większe dawki opioidów w celu utrzymania działania przeciwbólowego i stale trzeba je zwiększać. Ponadto ból, który na początku leczono morfiną, najczęściej ograniczony do jakiejś okolicy ciała, z czasem może stać się bardziej uogólniony. Może dojść do powstania nowych rodzajów bólu typu hiperalgezji czy alodynii, które już łatwo pomylić z bólem neuropatycznym [2]. W takiej sytuacji na podstawie wytycznych można by podwyższać dawki morfiny czy innych opioidów w nieskończoność. Kilkakrotnie w ciągu ostatnich 3 miesięcy stwierdziłem stosowanie dawek opioidów większych od 2 g/d. (w przeliczeniu na morfinę).

Jak zatem należałoby zmodyfikować wytyczne, aby uniknąć wspomnianego efektu? Przy dużych dawkach dobowych opioidów należałoby ustalić dawki ratujące na niższym poziomie niż wynikałoby to z proponowanych wyliczeń lub starać się miareczkować je w dół. Ponadto trzeba by podjąć działania zapobiegające lub przeciwstawiające się hiperalgezji opioidowej. Do nich prawdopodobnie można zaliczyć stosowanie paracetamolu, a także takich leków, jak ketamina [3]. Również podanie dożylnie magnezu w hipomagnezemia może doprowadzić do mniejszego zapotrzebowania na opioidy [2, 4, 5]. Wydaje się prawdopodobne, że zamiana opioidów, rodzaju morfiny czy fentanylu na buprenorfinę może dać podobny efekt [2, 4–6]. Dopiero od niedawna wiadomo, że buprenorfina ma własności antyhiperalgetyczne, jednak jeszcze nie przeprowadzono odpowiednich badań klinicznych.

W każdym razie nie należy postępować bez namysłu, tylko dlatego, że jest to łatwe. Zmiany wytycznych, które w pewnym sensie są nienaruszalne, mogą być bardzo trudne. Aby je zmienić, trzeba uzyskać nowe dane pochodzące z badań epidemiologicznych, a na to nie ma funduszy. Zatem można powiedzieć, że na razie podaje się pacjentom duże dawki opioidów, czekając na lepsze czasy.

Poniżej zamieszczam adres strony internetowej, gdzie opublikowano wytyczne leczenia bólu w Wielkiej Brytanii: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/44/index.html>.

Jestem bardzo ciekawy, jak podchodzą do tego problemu koledzy w Polsce. Zapraszam do dyskusji na ten temat.

Zbigniew Żylicz

Piśmiennictwo

1. Crain S.M., Shen K.F. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain* 2000; 84: 121–131.
2. Rasmussen P.V., Sindrup S.H., Jensen T.S., Bach F.W. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004; 110: 461–469.
3. Kotlinska-Lemieszek A., Luczak J. Subanesthetic ketamine: an essential adjuvant for intractable cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2004; 28: 100–102.
4. Begon S., Pickering G., Eschaliere A., Dubray C. Magnesium increases morphine analgesic effect in different experimental models of pain. *Anesthesiology* 2002; 96: 627–632.
5. Mikkelsen S., Dirks J., Fabricius P., Petersen K.L., Rowbotham M.C., Dahl J.B. Effect of intravenous magnesium on pain and secondary hiperalgesia associated with the heat/capsaicin sensitization model in healthy volunteers. *Br. J. Anaesth.* 2001; 86: 871–873.
6. Koppert W., Ihmsen H., Korber N. i wsp. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antyhiperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005; 118: 15–22.