

Jak powstaje nauka w medycynie paliatywnej?



Zastanawiam się, jak powstaje nauka medycyny paliatywnej? W jaki sposób i kto ją tworzy? Część współczesnej nauki, można powiedzieć znaczna, powstaje na skutek ruchów „oddolnych”. Gdzieś u podstaw, daleko od chorych cierpiących, „w probówce” dokonuje się pewnych obserwacji. Nowo zsyntetyzowany lek działa na poszczególne receptory. Przypuszczano, i z taką intencją przeprowadzono syntezę, że lek będzie wpływał rozkurczająco na mięśnie gładkie, tymczasem w badaniach wykazano, że działa przeciwbólowo (myślę tu o petydynie). Lek zsyntetyzowano, opatentowano i po długich staraniach wprowadzono na rynek. Dopiero po wielu latach można było ocenić jego skuteczność w zwalczaniu bólu. Taka „oddolna” nauka to głównie mozolna praca naukowców oraz lekarzy, którzy później w praktyce stosują wynalazki i korzystają z obserwacji badaczy. Wiele z podjętych wysiłków okazało się daremnych, a stopy dokumentacji (m.in. ciekawych i opatentowanych leków) nigdy nie zostało opublikowanych. Dane te lądują gdzieś na „śmietniku historii”. Powtórzenie, a raczej udoskonalenie badania oznacza ponowne przejście wszystkich etapów od nowa.

Istnieje jednak też „odgórny” sposób tworzenia nauki — przy łóżku chorego. Dokładne obserwowanie chorego, bliski kontakt z nim, wysłuchanie go może czasem zaowocować ważnymi wnioskami. Kilka lat temu jeden z pacjentów w naszym hospicjum próbował popełnić samobójstwo. Cierpiał z powodu raka oskrzela, a ponadto miał potworny świąd. Zaraz po odwiedzinach córki przeciął sobie żyły w nadgarstkach. Szybko udało się go odratować, ale co dalej? Świąd parano-wotworowy jest bardzo trudny do leczenia. Myśląc, że pacjent jest w stanie depresji psychicznej, zastosowałem lek przeciwdepresyjny z grupy SSRI: paroksetynę. Ku mojemu wielkiemu zdziwieniu po 2 dniach chory odczuwał mniejszy świąd, a po 7 dniach stwierdziłem, że na skórze pacjenta nie ma już nawet śladów zadrapań. Stan chorego bardzo się poprawił i po 2 tygodniach można było u niego zaobserwować przeciwdepresyjne działanie leku. Ale o efekcie przeciwswiądowym paroksetyny nikt jeszcze nie słyszał. Można by było przejść nad tym do porządku dziennego, ponieważ w końcu nie ma zbyt wielu pacjentów z trudnym do leczenia świądem, a odnotowane działanie mogło być przypadkowe lub spowodowane innymi czynnikami, które często występują u chorych terminalnie. W ciągu następnego roku leczylimy paroksetyną 5 innych pacjentów z ciężkim świądem. Zebrany materiał opublikowaliśmy w czasopiśmie [1]. Następnie przeprowadziliśmy w hospicjum w Polsce i w Holandii badanie, stosując metodę podwójnie ślepej próby. Chorym z trudnym do leczenia świądem podawano przez tydzień placebo albo paroksetynę. Po tygodniu zamieniono preparaty (cross-over). Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że u około 40% pacjentów świąd się znacznie zmniejszył po paroksetynie, u chorych, którzy reagowali na ten lek, odnotowano bardziej nasilone nudności i wymioty niż u osób bez reakcji na paroksetynę. Po wielu trudach udało nam się wreszcie opublikować wyniki naszego badania [2]. W tym czasie zaczęły się ukazywać inne doniesienia dotyczące przeciwswiądowego działania paroksetyny, np. w czerwienicy prawdziwej [3, 4], więc trzeba się było spieszyć. Jednak wciąż nie mogliśmy zrozumieć przeciwswiądowego mechanizmu działania tego leku. Dopiero bardzo niedawno podczas rozmów na zupełnie inny temat z neurofizjologami niemieckimi poruszyłem problem świądu i paroksetyny. Bardzo ich to zainteresowało. Po wyjaśnieniu im szczegółów przeprowadzonego przez nas badania, bardzo szybko okazało się, że potrafią wyjaśnić mechanizm działania tego leku. Mnie po prostu brakowało tej podstawowej wiedzy teoretycznej, którą oni mieli.

Zatem w kularach niezwykle ciekawego sympozjum naukowego w Finlandii, z którego właśnie wróciłem, doszło do wyjaśnienia zagadki, która dręczyła nas od 2 lat. Paroksetyna jest lekiem hamującym zwrotne wychwytywanie serotoniny. Efektem globalnym stosowania tego leku jest wzrost przewodnictwa serotonergicznego. W przypadku świądu dochodzi często do nagromadzenia się endogennych opioidów w mózgu, które powodują zmniejszenie odczuwania bólu (hamowanie centralne, dawniej nazywane zstępującym),

a jednocześnie zmniejszenie hamowania impulsów świadomych. Paroksetyna, poprzez polepszenie przewodnictwa serotonergicznego, przywraca hamowanie centralne i pozwala na wytworzenie nowej równowagi i zmniejszenie odczuwania świadku. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że w tym procesie uczestniczą receptory serotoninowe typu 3 (5HT₃), ponieważ leki, które je hamują, mają działanie przeciwświadowe [5–7]. Pobudzenie tych receptorów w pierwszych dniach leczenia powoduje znaczne nudności i wymioty. Na pewno wiąże się to z nasilonym działaniem endogennych opioidów. Po kilku dniach receptory zanikają (down-regulation), więc ustępuje świadku, a także nudności i wymioty. Wszystko zaczęło do siebie pasować jak kawałki dziecinnej układanki. Dlaczego nie pomyśleliśmy o tym wcześniej?

Tego rodzaju sytuacje, niby zupełnie przypadkowe, określa się w języku angielskim jako serendipity. Nie ma dobrego polskiego odpowiednika. Zbiegi okoliczności zdarzają się bardzo często i to na każdym kroku. Można to obliczyć matematycznie za pomocą rachunku prawdopodobieństwa. Obserwując je, musimy być przygotowani na ich spostrzeżenie i przyjęcie. Musimy być na to wrażliwi! Dlaczego jakiegoś zjawiska (np. pogodowego) nie zaobserwowano i nie zrozumiano wcześniej? Przecież istniało ono już od zarania dziejów? Dopiero teraz, przy połączeniu wiedzy i obserwacji, udało się je lepiej opisać i zrozumieć.

Czy w nauce wszystko odbywa się na zasadzie przypadku? Nie, naturalnie, że nie. Wiele „zbiegów okoliczności” zostaje wymuszanych przez naukowców. W mozolnych badaniach i przy ciągłym zmienianiu parametrów dochodzi się do ciekawych obserwacji i ich interpretacji. Jeśli nawet w przyszłości nauka, starająca się wszystko zbadać w sposób programowy, zaplanowany, będzie osiągała coraz większe postępy, zawsze będzie istniała potrzeba nauki „odgórnej”, empirycznej — nauki, która powstaje z doświadczenia klinicystów pochylających się nad łóżkiem nieuleczalnie chorego. To właśnie cierpienie ludzkie uwrażliwia i pozwala interpretować zjawiska zachodzące wokół nas. Czasem, właśnie z takiej niemocy wyleczenia czy poprawienia sytuacji, po szczegółowym badaniu przedmiotowym i dokładnym wysłuchaniu chorego, dochodzi do jakiejś dziwnej syntezy i sublimacji tych wszystkich obserwacji. Zastosowania starego leku do nowego wskazania, lepszego zrozumienia mechanizmu powstawania działań ubocznych oraz ich unikania nie odkryje się w laboratorium, lecz przy łóżku chorego. Wiedza podstawowa, umiejętność słuchania i obserwacji, badanie przedmiotowe, trochę fantazji i dużo spokoju ducha to elementy, które mogą się złożyć na to angielskie serendipity; dar łączenia obserwacji i faktów oraz tworzenia z tego czegoś wartościowego.

Czy tego można się nauczyć, czy trzeba się z tym urodzić? Trzeba tylko chcieć. Myślę, że ludzie, którzy się z tym darem nie urodzili, na pewno mogą się tego nauczyć — poprzez wykształcenie w sobie ciekawości i wrażliwości na świat zewnętrzny oraz chęci zrozumienia mechanizmów zjawisk nas otaczających, a przede wszystkim poprzez wypracowanie spokoju wewnętrznego oraz zastanowienie się nad rzeczywistością, nad filozofią życia codziennego.

Część tej wiedzy i wrażliwości można też wykształcić, czytając literaturę fachową, próbując ją zrozumieć i zastosować w praktyce klinicznej. Także sam proces pisania artykułu naukowego pozwala na dokładniejszą ocenę danego zjawiska. Czasem nawet pojedynczy przypadek kliniczny opisany w czasopiśmie może otworzyć oczy na inną interpretację i inną rzeczywistość. Chciałbym drogich Czytelników naszego młodego czasopisma uwrażliwić na takie sytuacje, a jednocześnie umożliwić im takie przeżycia, zaciekawić i zachęcić do pracy i publikowania. Nasz zespół chciałby, aby na łamach „Polskiej Medycyny Paliatywnej” opisywano takie doświadczenia.

Życzę wszystkim wielu udanych „momentów oświecenia”!

Dr med. Zbigniew Żylicz

Piśmiennictwo

1. Żylicz Z., Smits C., Krajnik M. Paroxetine for pruritus in advanced cancer. *J. Pain Symptom Manage* 1998; 16: 121–124.
2. Żylicz Z., Krajnik M., van Sorge A.A., Costantini M. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J. Pain Symptom Manage* 2003; w druku.
3. Diehn F., Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br. J. Haematol.* 2001; 115: 619–621.
4. Tefferi A., Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood* 2002; 99: 2627.
5. Ye J.H., Ponnudurai R., Schaefer R. Ondansetron: a selective 5-HT(3) receptor antagonist and its applications in CNS-related disorders. *CNS Drug Rev.* 2001; 7: 199–213.
6. Charuluxananan S., Somboonviboon W., Kyokong O., Nimcharoendee K. Ondansetron for treatment of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2000; 25: 535–539.
7. Yeh H.M., Chen L.K., Lin C.J., Chan W.H., Chen Y.P., Lin C.S. i wsp. Prophylactic intravenous ondansetron reduces the incidence of intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing cesarean delivery. *Anesth. Analg.* 2000; 91: 172–175.