

Małgorzata Krajnik<sup>1</sup>, Zbigniew Żylicz<sup>1,2</sup>, Anna Adamczyk<sup>1</sup><sup>1</sup>Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy<sup>2</sup>Hospice Rozenheuvel, Rosendaal, Holandia

# Jak działają opioidy w duszności?

## How do opioids work in dyspnoea?

### Streszczenie

Opioidy są podstawowymi lekami w terapii objawowej duszności w chorobie nowotworowej. Miejsce opioidów w leczeniu duszności u pacjentów z POChP nadal wzbudza wiele kontrowersji. Opiodem z wyboru w leczeniu duszności jest morfina. Ograniczenie duszności zależy przede wszystkim od zmniejszenia odpowiedzi wentylacyjnej na hiperkapnię, hipoksję i wysiłek fizyczny. Inne mechanizmy zależne od działania na receptory opioidowe w pęcherzykach płucnych w ścianie tchawicy, w ścianie oskrzeli głównych, wazodylatacja żył systemowych, zmniejszanie bólu czy zmniejszanie nadpobudliwości chemoreceptorów obwodowych mogą także mieć znaczenie w konkretnych sytuacjach klinicznych. Analiza kontrolowanych badań klinicznych potwierdziła efektywność opioidów podawanych doustnie i parenteralnie w objawowym leczeniu duszności. Stosowanie ich drogą wziewną nadal pozostaje metodą eksperymentalną o nieustalonej skuteczności.

**Słowa kluczowe:** opioidy, duszność, choroba nowotworowa, POChP

### Abstract

Opioids are commonly used to treat dyspnoea in advanced cancer. The place of opioids for COPD patients in dyspnoea is still discussed. Morphine is an opioid of choice for treatment of breathlessness. Its efficacy mostly depends on reduction of the ventilatory response to hypercapnia, hypoxia and exercise. Other mechanisms due to the action on opioid receptors in alveoli, in the wall of trachea and bronchi, systemic venodilatation, analgesia, or reduction of enhanced peripheral chemosensitivity, may be also important in specific clinical situations. Recent systematic review concluded that oral and parenteral but not nebulised opioids improved breathlessness.

**Key words:** opioids, breathlessness, cancer, COPD

### Wstęp

Duszność jest jednym z najtrudniejszych do leczenia objawów. Szczególne problemy stwarzają dwie różne sytuacje kliniczne: duszność spoczynkowa, stopniowo nasilająca się w okresie terminalnym choroby nowotworowej, oraz nagle występująca duszność w przebiegu raka płuca czy guzów głowy i szyi.

Mimo że udowodniono skuteczność systemowego podawania morfiny w objawowym leczeniu duszności, często wśród lekarzy pokutuje opinia, że dopiero w sytuacji, gdy nie można już nic zrobić, nale-

ży chociaż sprawić, by chory nie czuł, że się dusi. Takie podejście do leczenia morfiną w duszności powoduje, że rezerwuje się ją wyłącznie dla umierających, cierpiących z powodu silnej duszności. Czasem nawet i w tej sytuacji rezygnuje się z jej podawania ze względu na depresyjny wpływ tego leku na ośrodek oddechowy i obawę nagłej śmierci. Co więcej, pojawienie się duszności u chorego leczonego morfiną z powodu bólu skłania niektórych lekarzy do jej odstawienia z powodu ryzyka depresji oddechowej.

Postęp, który dokonał się w ostatnich latach w zakresie badań lokalizacyjnych i czynnościowych

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Krajnik  
Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej AM  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz  
tel. +48 (0 prefiks 52)  
e-mail: mkrajnik@poczta.onet.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2003, 2, 3, 183–190  
Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1644–115X

dotyczących endogennego układu opioidergicznego, umożliwił lepsze rozumienie mechanizmów działania opioidów w duszności, a dzięki temu zdefiniowanie wskazań klinicznych do ich zastosowania.

## Endogenne opioidy jako regulatory pracy oddechowej

Receptory opioidowe w centralnym układzie nerwowym znajdują się między innymi w moście i rdzeniu przedłużonym, szczególnie w *tractus solitarius* oraz *nucleus ambiguus*, czyli w miejscach związanych z regulacją oddychania [1–3]. Natomiast obwodowo receptory opioidowe są umiejscowione na zakończeniach włókien nerwowych w ścianie tchawicy i oskrzeli głównych, a także w ścianie pęcherzyków płucnych w sąsiedztwie receptorów J [4–8]. Od początku lat 80. badacze interesowali się rolą endogennego układu opioidergicznego w regulacji oddychania. Zaobserwowano, że podanie antagonisty receptora opioidowego naloksonu chorym na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP) prowadziło do nasilenia duszności, zwiększenia oporów w drogach oddechowych i pracy oddechowej [9]. Wydaje się, że zablokowanie układu opioidergicznego zaburza mechanizmy obronne, przystosowujące chorego do zmienionych warunków oddychania. Już podczas tego badania zauważono, że nalokson przywracał odpowiedź wentylacyjną na narastającą hiperkapnię. Postawiono zatem hipotezę, że endogenne układy opioidergiczne wpływają na centralne ośrodki oddechowe, prowadząc do zmniejszenia ich wrażliwości na zwiększone stężenie CO<sub>2</sub>, a przez to do ograniczenia motorycznej odpowiedzi wentylacyjnej i pracy mięśni oddechowych. Mechanizm ten może tłumaczyć zjawisko tak zwanej narcozy spowodowanej CO<sub>2</sub>, czyli zmniejszania się duszności oraz narastania senności przy PaCO<sub>2</sub> przekraczającym 75 mm Hg. Uważano, że senność wynika ze skrajnej hiperkapni, ale nie ustalono przyczyn zmniejszającej się duszności. U chorych z zaawansowaną hiperkapnią dochodzi do kompensacyjnego wzrostu uwalniania endogennych opioidów, prawdopodobnie odpowiedzialnych za zmniejszenie odczuwania duszności i współodpowiedzialnych (wraz z hiperkapnią) za senność [10]. Większe uwalnianie endogennych opioidów prowadzi do ograniczenia pracy oddechowej, która w mniejszym stopniu nasila wyczerpanie rezerw wentylacyjnych przez przeciążone mięśnie oddechowe.

U chorych z POChP bodźcami do zwiększonego uwalniania endogennych opioidów są narastanie oporów w drogach oddechowych oraz kwasica mięśni oddechowych (np. skośnych zewnętrznych) [10–12].

Silnym bodźcem powodującym narastanie stężeń endogennych opioidów, także u osób zdrowych, jest wysiłek fizyczny. Intensywny wysiłek może prowadzić do 2–10-krotnego podwyższenia stężeń endogennych opioidów, a podany w takich warunkach nalokson powoduje nasilenie wentylacji, nie zwiększając jednak maksymalnego zużycia tlenu [13, 14].

## Jak działają egzogenne opioidy podane systemowo w duszności?

### Działanie centralne

Mechanizm działania opioidów podanych systemowo u chorych z dusznością jest złożony (tab. 1). Opioidy zmniejszają odpowiedź wentylacyjną na hiperkapnię, hipoksję i wysiłek fizyczny. Najlepiej poznano wpływ egzogennych opioidów na zmniejszenie wrażliwości ośrodka oddechowego w rdzeniu przedłużonym na podwyższone stężenia CO<sub>2</sub> [15]. W tym mechanizmie dochodzi do ustalenia nowej homeostazy CO<sub>2</sub> na wyższym poziomie i przejściowego zmniejszenia odczuwania obciążenia oddechowego. Adaptacja organizmu do wyższego stężenia dwutlenku węgla pozwala przy tej samej wentylacji usunąć większą ilość CO<sub>2</sub> w jednym oddechu. Sugerowano, że opioidy mogą zmniejszać odpowiedź wentylacyjną na wysiłek, a przez to obniżać zużycie tlenu przez mięśnie oddechowe i poprawiać tolerancję wysiłku [16–18]. Rezultaty jednego z ostatnio przeprowadzanych wśród ochotników badań, w którym porównywano morfinę podpajęczynówkową z dożylną, wskazują, że zmniejszenie odpowiedzi wentylacyjnej na hipoksję odbywa się głównie za pośrednictwem mechanizmu ośrodkowego [19].

Wydaje się, że działanie sedatywne na aktywność korową ma o wiele mniejsze znaczenie niż sugerowane przez niektórych autorów. Wbrew obiegowej opinii opioidy nie mają znaczącego działania przeciwłękowego i dlatego w duszności z towarzyszącym silnym lękiem należy do leku z tej grupy dołączyć lek anksjolityczny.

### Działanie obwodowe

Opioidy podawane systemowo zmniejszają duszność przede wszystkim przez wpływ na ośrodek oddechowy. Inne mechanizmy działania opioidów w duszności wiążą się z obecnością receptorów opioidowych w układzie oddechowym. Jedną populacją receptorów opioidowych znajdująca się w ścianie tchawicy i oskrzeli głównych odpowiada prawdopodobnie za modulację zapalenia neurogenne [4, 5, 20–22]. Po podaniu systemowym morfiny prawdopodobnie niewielka jej ilość dociera do tych receptorów i dlatego znaczenie wspomnianego me-

**Tabela 1. Prawdopodobne mechanizmy działania opioidów w duszności****Table 1. Potential mechanisms of opioids action in dyspnoea**

Miejsce działania	Mechanizm	Znaczenie kliniczne
Neurony oddechowe w pniu mózgu	Zmniejszenie odpowiedzi wentylacyjnej na hiperkapnię, hipoksję i wysiłek fizyczny	Podstawowy mechanizm działania po podaniu systemowym
Receptory opioidowe w ścianie tchawicy i oskrzeli głównych	Hamowanie zapalenia neurogennego	Mało istotne po podaniu systemowym; potencjalne wykorzystanie w leczeniu kaszlu czy w celu zmniejszenia wydzieliny po podaniu wziewnym
Receptory opioidowe w mięszu płuca (przegrody pęcherzykowe)	Współdziałanie z receptorami J w wyzwalaniu odruchu sercowo-płucnego; hamowanie przewodzenia impulsów aferentnych, powstających pod wpływem drażnienia	Znaczenie kliniczne trudne do oceny
Naczynia żyłne systemowe	Zmniejszenie obciążenia wstępnego serca	Istotne w leczeniu kardiogenego obrzęku płuc
Chemoreceptory obwodowe	Zmniejszenie podwyższonej wrażliwości chemoreceptorów obwodowych	Proponowany mechanizm zmniejszania duszności wysiłkowej w niewydolności serca
Drogi przewodzenia bólu	Analgezja	Ważne u chorych, u których ból ogranicza mechanikę oddychania
Kora mózgowa	Niespecyficzne działanie przeciwłukowe i sedacyjne	Wydaje się mało istotnym składnikiem działania

chanizmu jest wówczas wątpliwe. Aby w pełni wykorzystać to działanie, należy podawać opioid w sposób bezpośredni, czyli w inhalacji. Może to mieć znaczenie tylko w niektórych postaciach duszności, na przykład spowodowanych zwiększonym wydzieleniem oskrzelowym śluzu. Druga populacja receptorów opioidowych w płucach znajduje się na zakończeniach czuciowych włókien nerwu błędnego w ścianie pęcherzyków płucnych i prawdopodobnie współdziała z receptorami J [4]. Po podaniu agonisty receptora opioidowego  $\mu$  (np. morfiny) do prawego przedsionka serca szczura obserwuje się bradykardię, nieznaczną i przejściową zmianę ciśnienia tętniczego, zmianę rytmu oddechowego (przede wszystkim zwolniony oddech), zwiększenie oporów płucnych i zmniejszenie podatności dynamicznej [23–26]. Zmiany te, określane jako odruch sercowo-płucny, można zahamować przez podanie naloksonu albo przez wagołomię, co wskazuje na fakt, że w ich powstawaniu uczestniczą zarówno receptory opioidowe, jak i nerw błędny. Nie poznano klinicznego znaczenia tego odruchu, warto jednak pamiętać, że po podaniu systemowym opioidy prawdopodobnie łatwo docierają do receptorów zlokalizowanych w bliskości naczyń w mięszu płucnym. Pobudzone receptory opioidowe współdziałające z receptorami J hamują przewodzenie impulsów aferentnych, powstających pod wpływem ich drażnienia (np. obrzęk przegrod pęcherzykowych), a przez to zmniejszają pobudzenie ośrodka oddechowego.

### Inne złożone mechanizmy działania

Inne mechanizmy działania opioidów mogą prowadzić do zmniejszenia duszności w specyficznych sytuacjach klinicznych. Na przykład znane od dawna rozszerzenie systemowych naczyń żylnych pod wpływem morfiny, szczególnie po podaniu dożylnym, wykorzystuje się w leczeniu obrzęku płuc przez zmniejszenie obciążenia wstępnego [27, 28]. Być może w kardiogenym obrzęku płuc ma także znaczenie działanie morfiny poprzez receptory opioidowe w mięszu płucnym, zmniejszające przepuszczalność naczyń włosowatych w przegrodach pęcherzyków płucnych. Jednak kilkakrotnie opisano objaw odwrotny — obrzęk płuc po podaniu bardzo dużych dawek morfiny [29]. Dotychczas nie poznano mechanizmu tego zjawiska. W przypadku współistnienia bólu i duszności istotnym mechanizmem korzystnego działania morfiny może być zmniejszenie bólu, o ile ten czynnik wpływa ujemnie na mechanikę oddychania. Dzieje się tak w przypadku bólu z naciekania ściany klatki piersiowej lub bólu opłucnowego.

Otwarty pozostaje problem ewentualnego mechanizmu zmniejszania duszności przez morfinę u chorych z niewydolnością serca [30]. Obserwuje się u nich nadwrażliwość chemoreceptorów, którą może łagodzić podawanie opioidów, poprawiając przez to tolerancję wysiłku. Istnieją jednak tylko nieliczne wstępne badania kliniczne z zastosowaniem opioidów w duszności wysiłkowej u osób z niewydolnością serca [17].

## Zastosowanie opioidów w leczeniu duszności w zaawansowanych stanach chorobowych

Ostatnia systematyczna analiza obejmująca 18 randomizowanych, podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo badań klinicznych wykazała, że zarówno doustne, jak i parenteralne opioidy zmniejszają duszność w zaawansowanych stanach chorobowych [31]. Działania tego nie udowodniono w przypadku opioidów stosowanych wziewnie. Analiza, oprócz argumentów przemawiających za stosowaniem systemowym opioidów, zrodziła także wiele pytań: jakie opioidy stosować, jak je podawać i w jakich dawkach?

### Wybór opioidu

Opioidem z wyboru w leczeniu duszności jest morfina. Wyboru nie dokonano na podstawie informacji pochodzących z badań porównujących różne opioidy, ponieważ dostępne dane dotyczą w dużej mierze tylko morfiny. Próbowano także stosować kodeinę czy dihydrokodeinę w duszności, na przykład w badaniach obejmujących chorych z POChP lub z niewydolnością serca. Jednak prawdopodobnie efekt działania kodeiny zależy od jej metabolitu, morfiny. Dodatkowym argumentem przemawiającym za stosowaniem morfiny jest możliwość podawania jej parenteralnie. Podanie systemowe opioidów lipofilnych takich jak fentanyl powoduje, że docierają one przede wszystkim do centralnego układu nerwowego, czyli ich wpływ na oddychanie będzie się przejawiać głównie ograniczeniem odpowiedzi wentylacyjnej przez zmniejszenie objętości oddechowej i częstości oddechu. Wpływ fentanylu na układ oddechowy sprawia, że jest on lekiem mniej bezpiecznym niż morfina — prawdopodobnie w większym stopniu hamuje ośrodek oddechowy. Zatem można stwierdzić, że w leczeniu duszności nie jest wskazane stosowanie opioidów lipofilnych, takich jak fentanyl.

Morfina jako lek hydrofilny, po podaniu systemowym dociera także do receptorów opioidowych obwodowych, w tym do receptorów w pęcherzykach płucnych i, w mniejszym stopniu, w ścianie tchawicy i oskrzeli. Na jej całkowite działanie zmniejszające duszność składają się więc również mechanizmy obwodowe. Oczywiście są to jedynie przesłanki teoretyczne oraz obserwacje wynikające z różnic w działaniu analgetycznym i wymagają one weryfikacji w badaniach doświadczalnych i klinicznych. Według autorów w przypadku, gdy u chorego otrzymującego fentanyl z powodu bólu dochodzi do duszności, najlepiej zmniejszać dawkę tego leku, dołą-

czając małe dawki morfiny, lub starać się zamienić fentanyl na morfinę.

### Wybór dawki

#### *Chorzy przewlekle leczeni morfiną*

We wspomnianej analizie [31] nie określono zalecanych w duszności dawek morfiny. Oceniane w niej badania obejmowały chorych, u których pojawiła się duszność, przyjmujących już regularnie morfinę z powodu bólu. Stosowane dawkowanie było różne u poszczególnych badaczy [32, 33]. W przypadku niewielkiej duszności skuteczne były dodatkowe dawki morfiny stanowiące około 25% dotychczas stosowanej z powodu bólu regularnej dawki, podawanej co 4 godziny w postaci preparatu o szybkim uwalnianiu [33]. Wydaje się jednak, że w przypadku bardziej nasilonej duszności dawki te powinny być większe [32]. Na podstawie doświadczeń ośrodków opieki paliatywnej można stwierdzić, że u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową skutecznym postępowaniem objawowym w duszności spoczynkowej mogą być dodatkowe dawki morfiny podawane co 4 godziny w postaci preparatu o szybkim uwalnianiu, równe 25–50% dotychczas przyjmowanej dawki regularnej z powodu bólu albo też zwiększenie dawki regularnej o 25–50% [34–36]. Efekt zmniejszenia duszności po morfinie doustnej w postaci preparatu o szybkim uwalnianiu zazwyczaj utrzymuje się przez 4 godziny i jest najlepszy w przypadku chorych z niewielką lub umiarkowaną dusznością. W ciężkiej duszności być może dawki morfiny nawet w okresie wstępnym będą musiały być większe, a często należy dołączyć inne leki (takie jak benzodiazepiny). Nie ma więc ścisłych reguł, jedynie zalecenia, a w każdym przypadku wymagane jest ciągłe monitorowanie prowadzonego leczenia przez lekarza prowadzącego.

#### *Chorzy nieleczeni opioidami*

U chorych z dusznością, nieprzyjmujących jeszcze morfiny, wystarczą dawki o wiele mniejsze niż stosowane do zwalczania bólu. Są to jednak dawki empiryczne i mało jest danych na ten temat. W jedynym badaniu kontrolowanym 7 chorym nieprzyjmującym dotychczas opioidów z powodu duszności podano pojedynczą dawkę morfiny — 5 mg podskórnie [37].

Wydaje się jednak, że u dużej części chorych należy rozpocząć od mniejszej dawki morfiny, pamiętając o większej wrażliwości ośrodka oddechowego właśnie w grupie osób nieprzyjmujących dotychczas opioidów. W praktyce u chorych nieprzyjmujących opioidów, u których pojawia się umiarkowana duszność spoczynkowa, leczenie rozpoczyna się od po-

dania dawki testowej 2,5–5 mg morfiny doustnie w postaci preparatu o szybkim uwalnianiu, oceniając efekt działania po 30 minutach. Jeśli chory cierpi z powodu stałej duszności spoczynkowej i dobrze zareagował na dawkę testową, rozpoczyna się regularne leczenie morfiną, najlepiej przez miareczkowanie za pomocą preparatów o szybkim uwalnianiu — po podaniu dawki testowej kontynuuje się leczenie, stosując tą samą dawkę (2,5–5 mg doustnie) co 4 godziny. Jeśli efekt zmniejszania duszności jest niewystarczający, a nie występują istotne objawy niepożądane, następnego dnia należy zwiększyć dawkę o 50%. W przypadku utrzymywania się duszności zaleca się dalsze stopniowe zwiększanie dawkowania średnio o 33–50% co 1–3 dni w zależności od nasilenia objawu. Na każdym etapie leczenia należy poszukiwać równowagi pomiędzy korzyściami a działaniami niepożądanymi. Podobnie jak w przypadku leczenia bólu, po zmiareczkowaniu dawki morfiny można rozpocząć terapię morfiną o kontrolowanym uwalnianiu, jednak nie wolno zapomnieć o zaopatrzeniu chorego w preparat morfiny o szybkim uwalnianiu, który będzie mógł zastosować dodatkowo na wypadek nasilenia duszności. Podobnie jak w przypadku bólu przebijającego, dawkę ratującą powinno się dobrać indywidualnie (zwykle 5–15% dawki dobowej). U chorych z bardziej nasiloną dusznością, szczególnie jeśli istnieje możliwość lepszego monitorowania leczenia (na oddziale), dawkę testową dostosowuje się indywidualnie lub też podaje się ją podskórnie, co umożliwi szybszą ocenę skuteczności działania (np. 2,5–5 mg podskórnie). Jednak nawet w takich okolicznościach należy pamiętać, że przy rozpoczęciu podawania morfiny, również w bardziej nasilonej duszności, pacjenci mogą dobrze reagować na jej małe dawki. Zależy to między innymi od jednoczesnego podawania innych leków. W duszności połączonej z lękiem warto do opioidu dołączyć benzodiazepiny. Można rozpocząć leczenie od zastosowania 10 mg (do 15 mg) morfiny na dobę razem z 5–10 mg midazolamu na dobę w ciągłym wlewie podskórnym (pompa). Wykorzystuje się przez to synergizm depresyjnego działania tych leków na ośrodek oddechowy oraz anksjolityczne działanie benzodiazepin. W efekcie małe dawki dobowe okazują się skuteczne.

### **Nagła duszność**

W duszności o znacznym nasileniu oraz w stanach nagłych (nagła kompresja na tchawicę) preferuje się dożylnie podawanie morfiny. Również w takich przypadkach trudno jest przytaczać dane na temat jakiegokolwiek zalecanego dawkowania [38, 35]. Jedną z metod postępowania może być podawanie 1–2 mg morfiny dożylnie co 10 minut, aż do

ustąpienia duszności lub pojawienia się objawów niepożądanych, takich jak senność. Następnie, w zależności od sytuacji, można zastosować regularne leczenie doustne lub podskórne. Pomimo szybkiego łagodzenia duszności po dożylnym podaniu morfiny jej działanie może nasilać się w ciągu kilkunastu minut, dlatego należy kontrolować stan chorego w tym okresie. Warunkiem dożylnego podawania morfiny jest możliwość zastosowania naloksonu w razie wystąpienia zahamowania oddychania. U chorych z nasiloną dusznością morfinę można podawać także podskórnie, jednak efekt działania następuje później i skuteczność dawki można ocenić dopiero po 20–30 minutach. U osób z bardzo nasiloną dusznością, przy braku możliwości dożylnego podania leku, dawkę wstępną można podać domięśniowo. Warto pamiętać, że narastanie duszności spoczynkowej u chorego najczęściej wiąże się z dużym lękiem. Zazwyczaj w takim przypadku warto łączyć morfinę z lekiem z grupy benzodiazepin, na przykład podając midazolam (dożylnie zwykle 1–2 mg albo podskórnie 5 mg, natomiast u ludzi wyniszczonych i starszych — nawet 2,5 mg podskórnie, którą to dawkę w razie potrzeby można podać ponownie po 15–30 min). U chorych przyjmujących opioidy skuteczne dawki midazolamu mogą być mniejsze niż w innych przypadkach. Przy dożylnym stosowaniu midazolamu należy pamiętać o możliwości wystąpienia depresji oddechowej, w przypadku której konieczne może być podanie flumazenilu.

### **Wybór drogi podania**

Czy istnieją różnice dotyczące skuteczności łagodzenia duszności w zależności od zastosowania różnych sposobów podawania morfiny? Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych, które odpowiadałyby na to pytanie. Jeśli istnieje konieczność przejścia z formy doustnej na podskórną u chorego przewlekłe przyjmującego morfinę, to dawka podskórna jest zazwyczaj 2–3-krotnie mniejsza od doustnej. Najczęściej taka sytuacja występuje wtedy, gdy chory nie może przełykać lub też występują nudności albo wymioty, uniemożliwiające wchłanianie leków z przewodu pokarmowego. Niekiedy, w zależności od stanu chorego lub nasilenia duszności, od razu rozpoczyna się leczenie od podawania podskórnego. Morfinę można podawać we wstrzyknięciach powtarzanych co 4 godziny (oraz w razie potrzeby) lub w formie ciągłych wlewów podskórnych za pomocą przenośnej pompy infuzyjnej. Trudno odpowiedzieć na pytanie, czy taka forma podawania leku jest bardziej skuteczna. Niektórzy chorzy rzeczywiście lepiej tolerują morfinę podawaną podskórnie we wlewie ciągłym niż podawaną doustnie [35]. Prawdopodobnie wynika to z mniej-

szych wahań stężenia leku we krwi występujących przy podawaniu doustnym lub z większej dostępności morfiny pobieranej z krążenia płucnego i działającej także na receptory opioidowe w mięszu płucnym. Możliwe również, że morfina podana doustnie jest bardziej efektywnie metabolizowana w jelitach i w wątrobie do morfino-6-glukuronianu, który może także wpływać na uczucie duszności.

Dożylnie morfina może być podawana w dwojaki sposób. Rzadziej stosuje się ciągły wlew dożylny z morfiną. Wtedy przy przejściu z formy doustnej na dożylną dawkę dobową morfiny zmniejsza się trzykrotnie (przelicznik 1:3). Warto pamiętać, że w badaniach wykazano, że po podaniu pojedynczej dożylnej dawki u chorych z nowotworami w bólach pooperacyjnych przelicznik siły działania dawki morfiny podanej doustnie do parenteralnej wynosi 1:6. Jednakże empiryczne badania kliniczne przeprowadzone u chorych przyjmujących przewlekłe morfinę wykazały, że przelicznik siły działania dawki dobowej morfiny podanej doustnie do parenteralnej jest mniejszy i wynosi 1:3. Należy jednak pamiętać, że czas działania morfiny po podaniu dożylnym jest krótszy niż po podaniu doustnym (maksymalnie do 2 h), zaś przelicznik 1:3 odnosi się do porównania dawki dobowej doustnej z dawką dobową podawaną dożylnie we wlewie ciągłym w pompie. Jednocześnie dożylnie podawanie morfiny w dawkach powtarzanych wiąże się z ryzykiem znacznych objawów niepożądanych w związku z osiągnięciem wysokich maksymalnych stężeń leku we krwi. Zatem regularne dożylnie podawanie morfiny w powtarzających się dawkach nie jest uzasadnione. Zazwyczaj tym sposobem podaje się wstępne dawki morfiny u chorych ze znacznie nasiloną dusznością w celu szybkiego zmniejszenia objawów. Proponowane dawkowanie opisano powyżej.

Domięśniowo morfinę stosuje się jedynie w stanach nagłych, jako dawkę wstępną, w przypadku trudności z szybkim podaniem morfiny dożylnie u chorego z objawami centralizacji krążenia (np. wstrząs), a przez to z możliwością wydłużenia okresu wchłaniania leku po podaniu podskórnym.

Wiele nadziei wiązano z podawaniem morfiny wziewnie. Przeprowadzono niewiele badań o dobrej jakości dotyczących tego sposobu podawania leku. Wspomniana systematyczna analiza prób kontrolowanych nie wykazała wyższości wziewnej morfiny nad inhalacją z soli fizjologicznej [31]. Trudno porównywać przeprowadzone badania — różniły się one sposobem podawania leku, grupami chorych i metodami oceny działania leku. Nie określano nawet stosowanego preparatu. Okazało się, że EDTA znajdujący się w ampułkach morfiny do stosowania

parenteralnego może prowokować skurcz oskrzeli. Ponadto mechanizm działania miejscowo podanej morfiny wskazuje przede wszystkim na możliwość hamowania zapalenia neurogennego w drogach oddechowych, czyli na przykład kaszlu czy nadprodukcji śluzu tchawiczo-oskrzelowego.

Obecnie w leczeniu duszności nie zaleca się podawania morfiny w inhalacji. Zagadnienie wziewnego podawania morfiny zostanie omówione w jednym z kolejnych numerów pisma w artykule poświęconym zastosowaniu opioidów w leczeniu kaszlu.

## Miejsce morfiny w leczeniu duszności u chorych z POChP

Istnieje wiele kontrowersji i wątpliwości dotyczących zastosowania morfiny w leczeniu objawowym duszności u chorych z POChP. Oczywiście zupełnie inna jest strategia przewlekłego leczenia w tej grupie chorych. W kilku badaniach klinicznych wykazano korzystne działanie pojedynczej dawki opioidu, prowadzące do zmniejszenia duszności lub poprawy tolerancji wysiłku [39–41]. Nie ma jednak wystarczających danych, które pozwoliłyby na częstsze zalecanie regularnego stosowania opioidów u chorych na POChP w przewlekłym leczeniu duszności. W niektórych badaniach wykazano, że regularnie stosowane opioidy skutecznie łagodziły duszność przy nieznacznych objawach niepożądanych [42–44]. Przykładem mogą być obserwacje Woodcocka i wsp. [43], a następnie Johnsona i wsp. [44], dotyczące stosowania dihydrokodeiny, która zarówno w regularnym dawkowaniu ( $3 \times 15$  mg), jak i w dawkach na żądanie (15 mg 0,5 h przed spodziewanym wysiłkiem, do  $3 \times$  na dobę) prowadziła do zmniejszenia duszności i poprawy tolerancji wysiłku u chorych na POChP z normokapnią. Warto podkreślić, że zwiększenie dawki opioidu wiązało się z narastaniem PaCO<sub>2</sub> oraz objawami niepożądanymi (nudności, wymioty, zaparcia, senność) [43]. Jednak w wielu badaniach nie wykazano skuteczności leczenia opioidami w duszności u chorych na POChP albo podkreślano częste występowanie objawów niepożądanych [45–47]. Podając opioidy z powodu duszności w tej grupie chorych, należy uwzględnić oprócz typowych działań niepożądanych możliwość zwiększonego ryzyka hiperkapnicznej niewydolności oddechowej czy też prawdopodobieństwo zmniejszonej saturacji tlenowej w czasie snu. Pamiętając o tych ograniczeniach, należy podkreślić, że w zaleceniach *American Thoracic Society* z 1999 roku opioidy wymienia się jako jeden ze sposobów objawowego leczenia duszności u chorych w terminalnej fazie POChP [48].

## Miejsce naloksonu w odwracaniu depresyjnego wpływu opioidów na ośrodek oddechowy

Nalokson jest silnym antagonistą receptora opioidowego, stosowanym przede wszystkim w przypadku przedawkowania opioidów. Warto pamiętać, że dawki naloksonu zalecane w jatrogennej depresji oddechowej zazwyczaj są o wiele mniejsze niż w sytuacji przedawkowania opioidów u narkomanów. W przypadku jatrogennej depresji oddechowej istnieje zagrożenie, że zbyt duża dawka naloksonu może dramatycznie odwrócić efekt działania opioidów (np. znacznie nasilić ból, jeśli opioidy stosowano w celach analgetycznych). W takiej sytuacji zaleca się dawki 100–200  $\mu\text{g}$  *i.v.*, z dodawaniem kolejnych 100  $\mu\text{g}$  co 2 minuty, aż do uzyskania zadowalającej czynności oddechowej [35]. Następnie można podawać kolejne dawki po 1–2 godzinach *i.m.*, jeśli istnieje podejrzenie opóźnionej depresji oddechowej.

*American Pain Society* zaleca natomiast ostrożniejsze dawkowanie naloksonu według następującego schematu [49]:

- częstość oddechów  $\geq 8/\text{min}$ ; chorego można łatwo wybudzić i nie występuje sinica (nie ma cech niewydolności nerek i odwodnienia): zaleca się obserwację; należy wziąć pod uwagę zmniejszenie lub zrezygnowanie z kolejnej dawki regularnie przyjmowanej morfiny;
- częstość oddechów  $\leq 8/\text{min}$ ; chorego nie można wybudzić lub występuje sinica: podaje się 20  $\mu\text{g}$  naloksonu *i.v.* co 2 minuty, aż do uzyskania zadowalającej czynności oddechowej. W niektórych sytuacjach może być konieczne dalsze podawanie leku, ponieważ nalokson działa krócej niż morfina i inne opioidy.

### Piśmiennictwo

1. Krajnik M. Leki wpływające na ośrodkową regulację oddychania. W: Postępy Medycyny Paliatywnej. Krajnik M. i Zylcz Z. (red.). Tom 1. Dusznosc. Jassem E. (red). Via Medica, Gdańsk 2003: 157–176.
2. Trouth C.O. i wsp. Cholinergic-opioid interactions at brainstem respiratory chemosensitive areas in cats. *Neurotoxicology* 1993; 14: 459–467.
3. Santiago T.V., Edelman N.H. Opioids and breathing. *J. Appl. Physiol.* 1985; 59 (6): 1675–1685.
4. Cabot P.J., Cramond T., Smith M.T. Quantitative autoradiography of peripheral opioid binding sites in rat lung. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; 310: 47–53.
5. Cabot P.J., Dodd P.R., Cramond T., Smith M.T. Characterization of non-conventional opioid binding sites in rat and human lung. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 268: 247–255.
6. Bhargava H.N., Villar V.M., Cortijo J., Morcillo E.J. Binding of [D-Ala<sup>2</sup>, MePhe<sup>4</sup>, Gly<sup>-ol</sup>5] enkephalin, [3H][D-Pen<sup>2</sup>, D-Pen<sup>5</sup>]enkephalin, and [3H]U-69,593 to airway and pulmonary tissues of normal and sensitized rats. *Peptides* 1997; 18: 1603–1608.
7. Sato H., Sugiyama Y., Sawada Y., Iga T., Hanano M. *In vivo* evidence for the specific binding of human  $\beta$ -endorphin to the lung and liver of the rat. *Biochem. Pharmacol.* 1988; 37: 2273–2278.
8. Tang J., Chou J., Zhang A.Z., Yang H.Y., Costa E. Met<sup>5</sup>-enkephalin-arg<sup>6</sup> phe<sup>7</sup> and its receptor in lung. *Life Sci.* 1983; 32: 2371–2377.
9. Santiago T.V. i wsp. Endorphins and the control of breathing. *N. Eng. J. Med.* 1981; 304: 1190–1195.
10. Scardella A.T. i wsp. Modulation by endogenous opioids of pulmonary vasoconstrictor response to acute lung injury. *J. Appl. Physiol.* 1988; 64 (5): 1823–1828.
11. Bellofiore S. i wsp. Endogenous opioids modulate the increase in ventilatory output and dyspnea during severe acute bronchoconstriction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142 (4): 812–816.
12. Petrozzino J.J. i wsp. Respiratory muscle acidosis stimulates endogenous opioids during inspiratory loading. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 (3): 607–615.
13. Goldfar A.H., Jamurtas A.Z. Beta-endorphin response to exercise. *Sports Med.* 1997; 24: 8–6.
14. Grossman A. i wsp. The role of opioid peptides in the hormonal responses to acute exercise in man. *Clin. Sci. (Colch.)* 1984; 67: 483–491.
15. Weil J.V. i wsp. Diminished respiratory response to hypoxia and hypercapnia after morphine in normal man. *N. Eng. J. Med.* 1975; 292: 1103–1106.
16. Santiago T.V. i wsp. Effects of morphine on ventilatory response to exercise. *J. Appl. Physiol.* 1979; 47 (1): 112–128.
17. Chua T.P. i wsp. Effects of dihydrocodeine on chemosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 147–152.
18. Chua T.P. i wsp. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 650–657.
19. Bailey P.L. i wsp. Effects of intrathecal morphine on the respiratory response to hypoxia. *N. Eng. J. Med.* 2000; 343: 1228–1234.
20. Belvisi M.G., Stretton C.D., Verleden G.M., Ledingham S.J., Yacoub M.H., Barnes P.J. Inhibition of cholinergic neurotransmission in human airways by opioids. *J. Appl. Physiol.* 1992; 72: 1096–1100.
21. Belvisi M.G., Chung K.F., Jackson D.M., Barnes P.J. Opioid modulation of non-cholinergic neural bronchoconstriction in guinea-pig *in vivo*. *Br. J. Pharmacol.* 1988; 95: 413–418.
22. Ramnarine S.I., Liu Y.C., Rogers D.F. Neuroregulation of mucus secretion by opioid receptors and K(ATP) and BK(Ca) channels in ferret trachea *in vitro*. *Br. J. Pharmacol.* 1998; 123: 1631–1638.
23. Czaplak M. i wsp. Differential cardiorespiratory effects of endomorphin 1, endomorphin 2, DAMGO, and morphine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 994–999.
24. Willette R.N., Barcas P.P., Krieger A.J., Sapru H.N. Pulmonary resistance and compliance changes evoked by pulmonary opiate receptor stimulation. *Eur. J. Pharmacol.* 1983; 91: 181–188.
25. Willette R.N., Sapru H.N. Pulmonary opiate receptor activation evokes a cardiorespiratory reflex. *Eur. J. Pharmacol.* 1982; 78: 61–70.
26. Sapru H.N., Willette R.N., Krieger A.J. Stimulation of pulmonary J receptors by an enkephalin-analog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1981; 217: 228–234.
27. Vismara L.A. i wsp. The effect of morphine on venous tone in patients with acute pulmonary edema. *Circulation* 1976; 54: 335–337.
28. Timmis A.D. i wsp. Haemodynamic effects of intravenous morphine in patients with acute myocardial infarction complicated by severe left ventricular failure. *Br. Med. J.* 1980 280 (6219): 980–982.

29. Bruera E. Narcotic-induced pulmonary oedema. *J. Pain Symptom Manage.* 1990; 5 (1): 55–58.
30. Yokoyama H. i wsp. A characteristic change in ventilation mode during exertional dyspnea in patients with chronic heart failure. *Chest* 1994; 104: 1007–1013.
31. Jennings A.L., Davis A.N., Higgins J.P., Gibbs J.S., Bradley K.E. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002; 57 (11): 939–944.
32. Bruera E. i wsp. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 906–907.
33. Allard P. i wsp. How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial. *J. Pain Symptom Manage.* 1999; 17: 256–265.
34. Boyd K.J., Kelly M. Oral morphine as symptomatic treatment of dyspnoea in patients with advanced cancer. *Palliat. Med.* 1997; 11 (4): 277–281.
35. Twycross R. Respiratory symptoms. W: Symptom management in advanced cancer. Wyd. 3. Robert Twycross. Radcliffe Medical Press 2001, 141–179.
36. Twycross R. Morphine and dyspnoea. W: Pain relief in advanced cancer. R. Twycross. Wyd. Churchill Livingstone 1994, 383–399.
37. Mazzocato C., Buclin T., Rapin C.H. The effect of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: a randomized double-blind controlled trial. *Ann. Oncol.* 1999; 10 (12): 1511–1514.
38. Cohen M.H. i wsp. Continuous intravenous infusion of morphine for severe dyspnea. *South Med. J.* 1999; 84 (2): 229–234.
39. Woodcock A. i wsp. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N. Eng. J. Med.* 1981; 305 (27): 1611–1116.
40. Light R.W. i wsp. Effects of 30 mg of morphine alone or with promethazine or prochlorperazine on the exercise capacity of patients with COPD. *Chest* 1996; 109: 975–981.
41. Light R.W. i wsp. Effects of oral morphine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 126–133.
42. Robin E.D., Burke C.M. Single-patient randomized clinical trial. Opiates for intractable dyspnea. *Chest* 1986; 90 (6): 888–892.
43. Woodcock A. i wsp. Breathlessness, alcohol and opiates. *N. Eng. J. Med.* 1982; 306: 1363–1364.
44. Johnson M.A. i wsp. Dihydrocodeine for breathlessness in “pink puffer”. *Br. Med. J.* 1983; 286: 675–677.
45. Eiser N. i wsp. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the “pink puffer” syndrome. *Eur. Respir. J.* 1991; 4 (8): 926–931.
46. Poole P.J. i wsp. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (6 cz. 1): 1877–1880.
47. Schonhofer B., Kohler D. Value of orally administered retard morphine for therapy of severe pulmonary emphysema of the pink-puffer type. A pilot study. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1998; 123 (48): 1433–1430.
48. American Thoracic Society (Medical section of the American Lung Association); Dyspnea. Mechanisms, Assessment, and Management: A Consensus Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 321–340.
49. Max M.B. i wsp. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. American Pain Society. Skokie, Illinois 1992, 12.