

Jolanta Życzkowska, Jerzy Wordliczek

Klinika Leczenia Bólu i Medycyny Paliatywnej, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Podskórne i dożylnie stosowanie leków przeciwbólowych w medycynie paliatywnej

Przedrukowano za zgodą z: *Advances in Palliative Medicine* 2009; 8, 4: 153–160

Streszczenie

Ból jest jedną z najczęstszych dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów z chorobą nowotworową. W terminalnym okresie choroby odsetek osób cierpiących z powodu bólu sięga 75%. Mimo że najwygodniejszą drogą podania leków jest droga doustna, nie każda sytuacja kliniczna pozwala na jej zastosowanie. Z alternatywnych dróg podawania leków w medycynie paliatywnej wykorzystuje się najczęściej powtarzalne iniekcje lub ciągłe wlewy zarówno podskórne, jak i dożylnie. Większość opioidów (morfina, diamorfina w małych dawkach, oksykodon, petydyna, fentanyl, tramadol) może być stosowana podskórnie. Nie ma istotnych różnic między podskórnym i dożylnym stosowaniem leków w odniesieniu do wchłaniania, skuteczności działania oraz częstości występowania działań niepożądanych. Miareczkowanie opioidów drogą dożylną jest nie tylko skutecznym i szybkim sposobem pozwalającym na uśmierzanie bólu, ale również bezpiecznym, niezwiązanym ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia depresji ośrodka oddechowego. Rola dożylnego podawania leków wzrasta w terminalnym okresie choroby nowotworowej. Właściwy wybór drogi podania leku może poprawić komfort i jakość życia chorych objętych opieką paliatywną.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2010; 4, 1: 6–13

Słowa kluczowe: podskórne podawanie leków, dożylnie podawanie leków, opioidy, leki przeciwbólowe, medycyna paliatywna

Wstęp

Ból jest jedną z najczęściej zgłaszanych dolegliwości przez pacjentów z chorobą nowotworową. Liczba chorych nowotworowych stale wzrasta [1]. Każdego roku jest odnotowywanych około 9 mln nowych zachorowań, a przewiduje się, że w 2030 roku liczba ta przekroczy 15 mln [2]. Rozpowszechnienie oraz natężenie dolegliwości bólowych jest związane z rodzajem choroby podstawowej i stopniem jej zaawansowania. W zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, z obecnością prze-

rzutów, odsetek chorych cierpiących z powodu bólu sięga 64% [3].

Obecnie strategia leczenia bólu nowotworowego opiera się przede wszystkim na sformułowanej w 1986 roku zasadzie „trójstopniowej drabiny analgetycznej” [4]. Dzięki jej zastosowaniu udaje się opanować ból u 85–90% chorych. Najważniejszym elementem wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i główną przyczyną skuteczności terapii jest zastosowanie leków opioidowych w terapii bólu o umiarkowanym i silnym nasileniu. Mimo istnienia wielu nowych,

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jerzy Wordliczek
Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
tel.: (12) 424 88 84, faks: (12) 424 88 83
e-mail: mswordli@cyf-kr.edu.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2010, 4, 1, 6–13
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

syntetycznych opioidów o silnym działaniu, morfina jest nadal najpowszechniej stosowanym lekiem z trzeciego szczebla drabiny analgetycznej i stanowi „złoty standard” w leczeniu bólu.

Za najdogodniejszy sposób podawania leków uznaje się drogę doustną. Jest to najbardziej naturalny sposób przyjmowania leku, który nie wiąże się z dodatkowym dyskomfortem czy bólem.

Jednak nie w każdej sytuacji klinicznej możliwe jest stosowanie terapii doustnej. Istnieje wiele przeciwwskazań i czynników ograniczających tę drogę podawania leków. Zalicza się do nich następujące sytuacje [5]:

- osłabienie dużego stopnia, uniemożliwiające przyjmowanie leków drogą doustną;
- konieczność ciągłej kontroli bólu i innych objawów u pacjentów nieprzytomnych;
- uporczywe nudności i wymioty;
- niedrożność przewodu pokarmowego;
- dysfagia lub trudności w połykaniu;
- upośledzony odruch kaszlowy;
- zaburzenia procesów wchłaniania leków z przewodu pokarmowego;
- potrzeba szybkiego opanowania silnego bólu;
- na prośbę pacjenta, u którego konieczne jest podawanie dużej liczby tabletek.

Droga doustna może okazać się nieoptymalna również w sytuacjach, w których istnieją czynniki utrudniające biodostępność po podaniu leków tą drogą, takie jak:

- ograniczony dla niektórych leków transport przez błonę śluzową jelita;
- interakcja pokarmów z lekiem;
- metaboliczna inaktywacja przez błonę śluzową, florę jelitową;
- metaboliczna inaktywacja przez wątrobę (tzw. efekt pierwszego przejścia) [5].

Z alternatywnych dróg podawania leków najczęściej w medycynie paliatywnej wykorzystuje się powtarzalne iniekcje lub ciągłe wlewy zarówno podskórne, jak i dożylnie.

Podskórne podawanie leków

Historia podawania morfiny drogą podskórną sięga wojny secesyjnej, kiedy to w 1863 roku po raz pierwszy zastosowano iniekcje s.c. wśród rannych żołnierzy. Po upływie ponad 100 lat, od 1979 roku zaczęto stosować wlewy s.c. morfiny w leczeniu bólu nowotworowego. Obecnie jest to jedna z najczęściej stosowanych dróg podawania leków w medycynie paliatywnej.

Większość leków z grupy opioidów można podawać podskórnie. Należą do nich: morfina, dia-

morfina (w małych objętościach), oksykodon, petydyna, fentanyl, tramadol [6–8]. Zazwyczaj unika się podawania metadonu podskórnie ze względu na silne odczyny skórne w miejscu wstrzyknięć. Istnieją jednak doniesienia sugerujące, że przy wykorzystaniu podskórnej kaniuli objawy te są znacznie mniejsze [9].

Podskórne podawanie leków zarówno w systemie powtarzalnych co 4 godziny iniekcji, jak i ciągłego wlewu ma wiele znaczących korzyści. Należą do nich:

- możliwość podawania małych objętości przez długi czas;
- skuteczna absorpcja;
- nieznaczny dyskomfort spowodowany „rozciągnięciem” tkanek — znacznie mniejszy niż ból towarzyszący domięśniowym lub dożylnym iniekcjom;
- możliwość podawania leków przeciwwymiotnych, analgetyków, cholinolityków i leków sedujących — równoczesne leczenie/kontrola wielu objawów (połączenia lekowe);
- wysoki współczynnik powierzchni/objętości;
- proste przygotowanie mieszanki leków i łatwa obsługa strzykawki/pompy do wlewu podskórnego (stosowane pompy są zazwyczaj lekkie, przenośne, niewielkich rozmiarów lub elastomeryczne);
- istotnie mniejsza częstość infekcji;
- utrzymanie stałego stężenia leków w surowicy krwi [5, 10].

W Polsce najczęściej stosuje się pojedyncze, powtarzalne co 4 godziny iniekcje. Przenośne, wygodne w użyciu, działające na baterie lub elastomeryczne pompy do ciągłych wlewów podskórnych, będące w niektórych krajach wysoko rozwiniętych standardem postępowania w sytuacji, gdy konieczne jest podskórne podawanie leków [11], są w Polsce jeszcze, niestety, rzadko wykorzystywane ze względu na wysoką cenę. Jednym z nielicznych mankamentów w stosowaniu tych prostych w obsłudze urządzeń jest konieczność przygotowywania „mieszanki lekowej” na każdą kolejną dobę. Wiąże się to z trudnością w zmianie dawki leków — chcąc skorygować objętość infuzji w jednostce czasu, trzeba na nowo przygotować mieszaninę leków w pompie [5, 12].

Watanabe i wsp. [13] w randomizowanym badaniu z podwójną ślepą próbą nie wykazali statystycznie różnic w skuteczności i częstości występowania działań niepożądanych po podaniu opioidów podskórnie we wlewie ciągłym i metodą frakcjonowanych iniekcji u pacjentów ze stabilnym bólem nowotworowym.

Przy podskórnym podawaniu leków istotny jest rodzaj użytej igły/kaniuli. Do wyboru są metalowe, krótkie igły typu „motylek” lub kaniule teflonowe. Te drugie charakteryzuje średnio 2-krotnie dłuższy okres trwałości w porównaniu z igłami metalowymi. Dlatego powinny być one stosowane podczas podskórnych wlewów u chorych terminalnych.

Poniżej podano podstawowe zasady dotyczące lokalizacji oraz wymiany kaniuli s.c.

- igłę/kaniulę można umieszczać na klatce piersiowej, ścianie brzucha lub udzie;
- u chorych pobudzonych lepiej założyć wkłucie na plecach w okolicy łopatki, aby uniknąć przypadkowego usunięcia;
- zestawy do przetoczeń należy zmieniać raz na dobę;
- lokalizację kaniuli należy zmienić w przypadku pojawienia się obrzęku lub krwiaka w miejscu wkłucia, obecności krwi w drenie lub przecieku w miejscu wkłucia;
- miejsce wkłucia należy zmieniać „rutynowo” co 5–7 dni [5].

Na trwałość wkłucia, poza wspomnianym wyżej rodzajem igły/kaniuli, ma wpływ pH i osmolarność leku/mieszanki leków. Tylko izotoniczne roztwory zmniejszają ryzyko podrażnienia skóry. Takie leki, jak diazepam, prochlorperazyna, powodują znaczne podrażnienie i jałowe ropnie skóry. Dodatek 1 mg deksametazonu lub 100 mg hydrokortyzonu do roztworu na dobę istotnie wydłuża „czas przeżycia lokalizacji” założonej kaniuli [5].

Z kolei na stabilność i kompatybilność mieszanki infuzyjnej wpływają takie czynniki, jak: objętość, pH, temperatura, w której mieszanina jest przygotowywana, przechowywana i podawana, kolejność dodawania poszczególnych leków do mieszanki oraz obecność konserwantów w poszczególnych lekach [5].

Chociaż, jak już wcześniej wspomniano, jedną z głównych zalet podskórnych wlewów jest możliwość jednoczesnego stosowania kilku preparatów, to jednak doświadczenie uczy, że w warunkach optymalnych podawana infuzja powinna zawierać możliwie najmniejszą liczbę składników (różnych leków) i w najniższym możliwym stężeniu [5].

O’Doherty i wsp. [14] w artykule opublikowanym w 2001 roku wymieniają 6 najczęściej podawanych leków w infuzji podskórnej ze strzykawki automatycznej: diamorfina, haloperidol, lewomepromazyna, cyklizyna, midazolam i metoklopramid. Dane pochodzą ze 165 ośrodków medycyny paliatywnej w Wielkiej Brytanii i Irlandii. Najczęściej stosowane połączenia lekowe podawane podskórnie to:

- 2 leki: diamorfina + midazolam; diamorfina + lewomepromazyna; diamorfina + haloperidol;

— 3 leki: diamorfina + cyklizyna + haloperidol; diamorfina + cyklizyna + midazolam; diamorfina + haloperidol + midazolam.

Ankietowani specjaliści medycyny paliatywnej najczęściej używali mieszanki 3 (52% badanych ośrodków) lub 4 różnych leków (36% badanych ośrodków).

Pięć lat później, w 2006 roku Wilcock i wsp. [15] w badaniu prospektywnym 15 ośrodków medycyny paliatywnej przeanalizowali skład mieszanek leków podawanych podskórnie w 328 automatycznych strzykawkach. W 44% była to mieszanka 2 leków, a w 30% — 3 różnych substancji. Porównując te dane z wcześniejszą pracą, można zauważyć znaczącą tendencję do ograniczania liczby łączonych leków.

Śledząc piśmiennictwo dotyczące podskórnej metody podawania analgetyków, można natrafić na pozycje skupiające się na jej krytycznej analizie oraz ocenie jej wad i ograniczeń. Fonzo-Christe i wsp. [16] oceniali podskórne stosowanie leków u osób w podeszłym wieku, przebywających na oddziałach geriatrycznych. Wykazali częste występowanie takich działań niepożądanych, jak: ból (88%), naciek zapalny (75%) i obrzęk (51%). Spośród leków, które w ponad 50% badanych ośrodków były podawane drogą podskórną (np. morfina, hydromorfon, haloperidol, lewomepromazyna, furosemid, glikopiron, deksametazon) tylko morfina i deksametazon miały licencje do podskórnego stosowania w Szwajcarii. Jednak niektóre leki przeciwbólowe (fentanyl, ketorolak), przeciwmuskarynowe i przeciwwymiotne (glikopironium), ondansetron, metoklopramid), przeciwpsychotyczne (haloperidol) i benzodiazepiny (klonazepam, midazolam), mimo że nie posiadają licencji do stosowania podskórnego, są polecane do stosowania tą drogą w medycynie paliatywnej przez referencyjne podręczniki.

W nielicznych pracach można znaleźć dane dotyczące oceny stabilności mieszanki leków i bezpieczeństwa ich stosowania. Są to jednak wyniki z badań przeprowadzonych w małych liczebnie grupach. Pozytywne wyniki uzyskano, analizując następujące połączenia leków: morfina + midazolam + haloperidol + hioscyna [17–19] tramadol + hioscyna [20] oraz tramadol + deksametazon [21]. Trzeba jednak podkreślić konieczność rozważnego zlecenia leków s.c., wobec istniejącej wyraźnej luki w badaniach oceniających przydatność i bezpieczeństwo stosowania znacznej liczby preparatów przy użyciu omawianego sposobu podawania.

Przydatność podskórnej drogi podawania leków z trzeciego stopnia drabiny analgetycznej jest już ujęta w wytycznych europejskich *Morphine and*

alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations z 2001 roku [22] (tłumaczenie autorki niniejszej pracy):

„8. Jeżeli chory nie może przyjmować morfiny doustnie, zaleca się jej podawanie podskórne. W przewlekłym bólu nowotworowym na ogół nie ma wskazań do domięśniowego podawania morfiny, ponieważ podawanie podskórne jest łatwiejsze i mniej bolesne. (C)

- konieczna jest mniejsza igła, mniejsze jest ryzyko uszkodzenia nerwów, stąd miejsce wstrzyknięcia nie jest tak istotne, a możliwość przypadkowego wstrzyknięcia *i.v.* jest mniejsza niż przy wstrzyknięciach *i.m.*;
- wielokrotne lub ciągłe podawanie podskórne leku jest wygodne i bezbolesne dzięki wkłuciu igły typu motylek, zazwyczaj w okolicy podobojczykowej; metoda ta oszczędza chorym bólu i jest znacznie tańsza;
- wchłanianie z tkanki podskórnej jest podobne, a stężenie w osoczu osiąga maksymalną wartość w ciągu 15–30 min i działanie jest szybsze niż po doustnym podaniu morfiny.

10. U chorych wymagających ciągłego pozajelitowego podawania morfiny preferowaną metodą jest ciągły wlew podskórny. (C)

- u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową, którzy nie są w stanie przyjmować leków doustnie, powszechnie podaje się leki w ciągłym, powolnym wlewie za pomocą przenośnych pomp infuzyjnych”.

Leki podawane podskórnie są absorbowane przede wszystkim poprzez kapilarną dyfuzję, co umożliwia uniknięcie tak zwanego efektu pierwszego przejścia. Brakuje istotnych różnic między podaniem podskórnym i dożylnym leków w zakresie ich absorpcji, skuteczności działania oraz częstości występowania objawów niepożądanych [23]. Jednak u pacjentów wyniszczonych i z zaburzonym obwodowym przepływem proces absorpcji może być istotnie zmniejszony. Pacjenci dobrze tolerują szybkość infuzji podskórnej nie więcej niż 5 ml/godz. Większe objętości są używane do podskórnego uzupełniania płynów u chorych odwodnionych. Infuzje podskórne nie powinny być zlokalizowane w miejscu występowania obrzęku limfatycznego zarówno z powodu złej absorpcji, jak i zwiększonego ryzyka infekcji w miejscu wkłucia [5].

Podskórna droga podawania leków może być także wykorzystywana do stosowania dawkowania kontrolowanego przez pacjentów (PCA, *patient-controlled analgesia*), skojarzonego z ciągłym wlewie podskórnym analgetyku. Metoda ta znajduje głównie zastosowanie w przypadku obecności bólów in-

cydentalnych, przy dużych różnicach w nasileniu bólu w ciągu doby, u pacjentów z wyraźną potrzebą posiadania kontroli nad stosowaną terapią (*high locus of control*) oraz u pacjentów z „ekstremalnym” poczuciem lęku przed wystąpieniem działań niepożądanych. Przeciwwskazaniami do PCA są: alkoholizm, uzależnienie od leków, zaburzenia poznawcze i brak wiedzy oraz doświadczenia w zespole leczącym [11].

Dożylnie podawanie leków

Trzeba jednak mieć na uwadze, że istnieją sytuacje, w których podskórne podawanie leków jest niewskazane lub może być konieczny ciągły wlew dożylny. Wytyczne europejskie *Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations* z 2001 roku sugerują (tłumaczenie autorki niniejszej pracy) [22]:

- „11. Wlew dożylny może być preferowaną metodą podawania morfiny u chorych:
 - którzy z innych powodów mają wprowadzony cewnik do żyły głównej;
 - z uogólnionym obrzękiem;
 - u których podczas podskórnego podawania leku wystąpiło zaczerwienienie skóry, podrażnienie lub ropień aseptyczny;
 - z zaburzeniami krzepnięcia krwi;
 - z upośledzonym krążeniem obwodowym (C)”.

W ostatnich latach na oddziałach medycyny paliatywnej obserwuje się istotny wzrost liczby pacjentów nowotworowych, u których zostały wcześniej założone podskórne porty lub cewniki do żył centralnych i fakt ten w istotnym stopniu modyfikuje możliwości terapeutyczne oraz ich skuteczność [24].

Droga dożylna jest również preferowana, gdy istnieje konieczność częstego podawania leków w celu uzyskania „szybkiej i skutecznej kontroli” bólu i innych objawów. Dożylnie podawanie opioidów zapewnia ich całkowitą absorpcję oraz szybkie uzyskanie efektu przeciw bólowego (10–15 min po podaniu morfiny *i.v.*, 2–5 min po podaniu metadonu *i.v.*). Harris i wsp. [25] porównywali czas potrzebny do osiągnięcia satysfakcjonującej kontroli bólu nowotworowego o znacznym nasileniu od początku podawania morfiny drogą dożylną i doustną. Zamierzony cel osiągnęło 100% badanych po 3 godzinach od początku leczenia dożylnego, a w grupie leczonej doustnie — po upływie 11 godzin.

W najnowszym wydaniu podręcznika *Palliative Medicine* z 2009 roku pod redakcją Bruera przedstawiono wyniki wielu prac, określających czas potrzebny do osiągnięcia ulgi podczas miareczkowania morfiny. W odniesieniu do dożylnego podania leku, czas miareczkowania wynosił 9,7–100 min,

a przy miareczkowaniu drogą doustną analogiczny okres wydłużył się do 1–2,3 dnia [11].

W celu utrzymania analgezji jest konieczne częste (co 4 godz.) podawanie kolejnych bolusów lub ciągle wlew przy użyciu pompy. Ten drugi wariant jest stosowany znacznie częściej, zwłaszcza u pacjentów hospitalizowanych, ze względu na możliwość utrzymania stałego stężenia leku we krwi oraz większą wygodę dla personelu opiekującego się chorymi i unikanie powtarzających się, bolesnych iniekcji. Zastosowanie ciągłego dożylnego wlewu leku opioidowego może być bezpieczną i skuteczną metodą pozwalającą na uzyskanie dobrej kontroli bólu u pacjentów leczonych wcześniej bezskutecznie maksymalnymi tolerowanymi dawkami opioidu podawanego inną drogą. Najczęściej stosuje się opioidy o krótkim działaniu, takie jak: morfina, hydromorfon i fentanyl [26, 27]. Ze względu na krótki czas półtrwania tych leków, ryzyko wystąpienia objawów toksycznych związanych z kumulacją i zwiększaniem się stężenia w surowicy jest znacznie mniejsze niż w przypadku metadonu lub leworfanolu, które charakteryzują się znacznie dłuższym okresem półtrwania.

Dobrogowski i wsp. [28] w opublikowanym niedawno „Stanowisku dotyczącym postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory” proponują następujący sposób miareczkowania, czyli szybkiego określenia skutecznej i bezpiecznej dawki silnego opioidu, z pominięciem II stopnia drabiny analgetycznej:

- dożylnie 1–2 mg co 5–10 min, aż do początku zauważalnego złagodzenia bólu (lub wystąpienia działań niepożądanych, takich jak sedacja);
- następnie kontynuacja leczenia: na przykład, jeżeli dawka skuteczna uzyskana drogą miareczkowania wyniosła 6 mg, to w zależności od stanu klinicznego chorego należy zalecić ciągły wlew dożylny lub podskórny 1 mg morfiny na godzinę (czas połowicznego rozpadu morfiny wynosi 3–4 godziny, co oznacza, że w tym przypadku 3 mg morfiny ulegną biodegradacji i muszą być uzupełnione w celu utrzymania stężenia terapeutycznego w surowicy krwi; dlatego też u chorego należy w ciągu 3 godzin uzupełnić zapotrzebowanie na morfinę o 3 mg, stąd prędkość przepływu ciągłego wlewu wynosi 1 mg/godz.) [24].

Po ustaleniu skutecznej dawki (miareczkowaniu) można:

- kontynuować ciągły wlew dożylny;
- zmienić drogę podania na wlew podskórny lub zastosować pojedyncze bolusy s.c. co 4 godziny (w identycznej dawce dobowej jak przy wlewie i.v.);
- zamienić drogę podania na doustną przy użyciu przelicznika dawki 1:2 lub 1:3 [22, 29] — na przykład roztwór wodny morfiny co 4 godziny

lub tabletki o kontrolowanym uwalnianiu substancji czynnej podawane co 12 godzin. Całkowite dawki dobowe preparatów doustnych są takie same (np. chory wymagający podawania 60 mg morfiny na dobę może otrzymać 10 mg co 4 godziny w roztworze wodnym lub 2 razy dziennie 30 mg w tabletkie o przedłużonym działaniu).

W wytycznych europejskich *Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations* zaleca się następujący schemat przeliczania dawek morfiny, w zależności od drogi podania (tłumaczenie autorki niniejszej pracy) [22]:

„12. Stosunek siły działania morfiny podanej doustnie do siły działania morfiny podanej dożylnie wynosi przeciętnie między 1:2 a 1:3 (A)”.

Przy zmianie preparatu doustnego na dożylny dawkę preparatu doustnego należy podzielić przez 3.

Siła działania i efekt kliniczny morfiny podanej dożylnie oraz morfiny podanej podskórnie jest taki sam [22, 23], choć według niektórych autorów biodostępność morfiny i jej czynnych metabolitów — M6G i M3G jest istotnie wyższa po podaniu dożylnym [30].

Miareczkowanie opioidów drogą dożylną jest nie tylko skutecznym i szybkim sposobem pozwalającym na uśmierzanie bólu, ale również bezpiecznym, niezwiązanym ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia depresji ośrodka oddechowego [31].

Parenteralne podawanie opioidów może posiadać dodatkowe, ważne zalety, takie jak:

- brak zapań u pacjentów otrzymujących morfinę i.v., co autorzy badania wiązali z istotnie niższą możliwością wiązania leku z receptorami opioidowymi w przewodzie pokarmowym, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi opioidy drogą doustną [32];
- rzadsze występowanie nudności i wymiotów podczas stosowania opioidów drogą podskórną lub dożylną w porównaniu z drogą doustną [33–35];
- istotna poprawa jakości postępowania przeciwbólowego (przy stosowaniu ciągłego podskórnego lub dożylnego wlewu opioidów).

Enting i wsp. wykazali znaczącą poprawę kontroli bólu po zastosowaniu ciągłego wlewu s.c. lub i.v. u 71% spośród badanych pacjentów z bólem nowotworowym, u których analgetyki stosowane dotychczas drogą doustną lub przezskórną nie były skuteczne [36].

Dożylny bolus z morfiny są niezastąpioną metodą uśmierzenia bólów przebijających, zwłaszcza na oddziałach szpitalnych. Skuteczność tej metody jest opisywana nie tylko u pacjentów otrzymujących morfinę jako podstawowy lek przeciwbólowy (20% dawki dobowej morfiny, przeliczonej na daw-

kę doustną) [37, 38], ale także u chorych leczonych innymi opioidami, na przykład przezskórną buprenorfiną [39].

Na oddziałach intensywnej terapii, gdzie niekiedy trafiają pacjenci z bardzo silnym, trudnym do opanowania bólem nowotworowym, chętniej stosuje się fentanyl dożylnie. Czas potrzebny do uzyskania efektu terapeutycznego wynosi około 11 min [27]. Po ustaleniu optymalnej dawki leku można bezpiecznie zamienić dożylną drogę podania na fentanyl transdermalny, stosując przelicznik 1:1 [40].

Dawkowanie PCA jest najczęściej sterowane przy użyciu dożylnych dróg podawania leku. Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci jest podawana morfina lub fentanyl dożylnie [11, 41, 42].

Jak wspomniano we wstępie, morfina jest najpopularniejszym opioidem stosowanym w medycynie paliatywnej. Zwłaszcza w okresie terminalnym, przy szybko postępujących zmianach w stanie klinicznym pacjenta, jej przydatność wzrasta. Możliwość podania różnymi drogami (doustnie, doodbytniczo, dożylnie, domięśniowo, podskórnie, nadoponowo, dokanałowo, do komór mózgowych oraz topikalnie), szansa na szybkie modyfikowanie dawki oraz najbogatsze doświadczenie w praktycznym stosowaniu przez wiele pokoleń lekarzy czyni z morfiny niezastąpiony środek w łagodzeniu cierpienia chorych u schyłku życia.

Morfina jest metabolizowana (> 90%) głównie w wątrobie do morfino-3-glukuronianu (M3G) i w mniejszych ilościach do morfino-6-glukuronianu (M6G) oraz normorfiny. Wszystkie 3 metabolity są aktywne. Uważa się, że M6G w pewien sposób przyczynia się do przeciwbólowego działania morfiny, a M3G oraz normorfina mają właściwości neuro pobudzające, powodujące drgawki i hiperalgezę opioidową (ból paradoksalny po podaniu opioidu). Morfino-3-glukuronian posiada niewielkie związki lub brak powinowactwa do receptorów mi i brak aktywności wewnętrznej. Istnieją także dowody na to, że M3G antagonizuje działania przeciwbólowe morfiny i M6G oraz odgrywa istotną rolę w rozwoju tolerancji i hiperalgezji [43].

Wchłanianie morfiny z przewodu pokarmowego jest zmienne, a biodostępność wynosi około 30–40%. Przy zmianie drogi podania leku uzyskuje się różne stężenie morfiny i jej metabolitów w surowicy krwi. Biodostępność morfiny po ciągłym wlewie s.c. jest niższa w porównaniu z biodostępnością po podaniu we wlewie i.v. [30]. I tak na przykład po podaniu pozajelitowym normorfina jest zwykle obecna jedynie w niewielkich ilościach w surowicy, ale po podaniu doustnym powstają duże ilości tego neurotoksycznego metabolitu [11].

Proporcje stężeń po podaniu morfiny p.o. i i.v. są następujące [29]:

- p.o. morfina: M3G : M6G – 1 : 24,3 : 3,1;
- i.v. morfina: M3G : M6G – 1 : 8,5 : 1,1.

Model ośrodkowego działania opioidów zależy od: farmakokinetyki opioidu, fazy dystrybucji, determinowanej głównie przez transport poprzez barierę krew–mózg, interakcji z receptorami, transdukcji sygnału.

Dla morfiny szczególnie istotny jest fakt, że biofaza dystrybucji jest ważnym czynnikiem determinującym początek działania, bowiem niska lipofilność morfiny powoduje zwolnione przejście leku poprzez barierę krew–mózg (84%), co manifestuje się wystąpieniem zjawiska histerezy dotyczącego relacji między szczytowym stężeniem leku w surowicy krwi a „szczytem analgezji” [44, 45].

Histerezę można zdefiniować jako „opóźnienie lub pozostawanie w tyle skutku za jego przyczyną”. Dwoma głównymi przyczynami fazy opóźnienia w przypadku przyjmowania morfiny są: ograniczony dostęp do miejsca działania leku lub powolna kinetyka receptora, a czas trwania tego opóźnienia wynosi nawet do 34 min [11].

W końcowej części warto wspomnieć o wzrastającej roli dożylnych dróg podawania leków w końcowym okresie życia pacjentów nowotworowych. Mimo preferowania drogi doustnej w okresie, gdy dolegliwości bólowe są w miarę stabilne, często, zwłaszcza w ostatnich dniach życia obserwuje się tendencje do zamiany drogi podawania opioidów na dożylną lub podskórną [46]. Dane dotyczące zmiany dawkowania opioidów w ostatnich dniach życia nie są jednoznaczne. Jedni autorzy uważają, że powinno się zwiększyć dawkę leków przeciwbólowych [47], inni opowiadają się za utrzymaniem stałego poziomu dawkowania w ostatnich 7 dniach życia [48]. Dane te są zgodne z badaniami własnymi, przedstawionymi na ostatnim Zjeździe Medycyny Paliatywnej. *Morphine equivalent daily dose* (MEDD) w ostatniej dobie życia oraz średni MEDD z ostatnich 3 i 5 dni były porównywalne.

Maier i wsp. przeprowadzili badanie retrospektywne na podstawie danych berlińskiego programu *Home Care*, który obejmował 18% chorych nowotworowych w Berlinie w 2002 roku. Analizowano między innymi relacje między drogą podania leków opioidowych a natężeniem i dokuczliwością bólu w ostatnich 72 godzinach życia pacjentów przebywających w hospicjach i domach rodzinnych. Intensywność bólu oceniano w skali 4-stopniowej. Największe nasilenie dolegliwości bólowych (ponad 50%) odnotowano przy transdermalnej drodze podawania leku, nieco rzadziej przy powtarzalnych

iniekcjach podskórnych. Ciągły wlew dożylny był związany z niezadawalającą kontrolą bólu w około 35% przypadków, ciągły wlew podskórny — w około 13%, a droga doustna w mniej niż 10% badanych przypadków. Podobne wyniki uzyskano, sprawdzając związek drogi podania leku z natężeniem dokuczliwości bólu — najczęściej znaczna dokuczliwość towarzyszyła drodze transdermalnej, następnie powtarzalnym zastrzykiem podskórnym i ciągłej infuzji dożylnej. Ciągły wlew podskórny i droga doustna były związane z najrzadziej zgłaszanym najsilniejszym natężeniem dokuczliwości bólu. Autorzy wysunęli wnioski, że w przypadku jakichkolwiek problemów z kontrolą bólu przy transdermalnym stosowaniu opioidów należy zmienić drogę ich podawania. Ciągła infuzja s.c. może w tych wypadkach być optymalną metodą. Podkreślono fakt, że w wielu przypadkach jest możliwe podawania leków doustnie w końcowym okresie życia i wówczas nie powinno się zmieniać tego sposobu, gdyż jest on nie tylko wygodny, ale również bardzo skuteczny [49].

Mercandante i wsp. wykazali, że mimo istnienia bogatej literatury oraz coraz obszerniejszej wiedzy na temat leczenia bólu, nadal wielu pacjentów z umiarkowanym lub nawet silnym bólem nowotworowym nie otrzymuje odpowiedniej terapii [50]. Autorzy podkreślali konieczność edukacji, zwłaszcza lekarzy onkologów, oraz tych wszystkich, którzy w swej praktyce spotykają pacjentów ze schorzeniami nowotworowymi. Ważna jest nie tylko znajomość leków, którymi dysponujemy, ale także, jak wykazano w niniejszym artykule, możliwość zamiany drogi podawania leku w zależności od stanu klinicznego i sytuacji, w jakiej znajduje się chory. Odpowiedni wybór drogi podawania leku lub jej zamiana na alternatywną mogą w niejednym przypadku podwyższyć komfort i jakość życia pacjentów objętych opieką paliatywną.

Piśmiennictwo

- World Health Organization. Cancer pain relief. Wyd. 2. WHO, Geneva 1996.
- Stjernsward J., Pampallona S. Palliative medicine a global perspective. W: Doyle D., Hanks G.W.C., Macdonald N. (red.). Oxford textbook of palliative medicine. Oxford University Press, Oxford 1998; 1227: 45.
- van den Beuken-van Everdingen M.H.J., de Rijke J.M., Kessels A.G., Schouten H.C., van Kleef M., Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1437–1449.
- World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva 1986.
- Walsh D. Palliative medicine. Saunders-Elsevier 2008.
- Trivedi M., Shaikh S., Gwinnutt C. Pharmacology of opioids II. Anaesthesia, UK 2007. Dostępne na: www.frca.co.uk/article.
- Watanabe S., Pereira J., Hanson J., Bruera E. Fentanyl by continuous subcutaneous infusion for the management of cancer pain: a retrospective study. *J. Pain Symptom Manage.* 1998; 16: 323–326.
- Gagnon B., Bielech M., Watanabe S., Walker P., Hanson J., Bruera E. The use of intermittent subcutaneous injections of oxycodone for opioid rotation in patients with cancer pain. *Support Care Cancer* 1999; 7: 265–270.
- Hum A., Fainsinger R., Bielech M. Subcutaneous methadone: an issue revisited. *J. Pain Symptom Manage.* 2007; 34: 573–575.
- Trescot A.M. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11: S133–S153.
- Ripamonti C., Bianchi M. Alternative routes for systemic opioid delivery. W: Bruera E. Textbook of palliative medicine. Hodder-Arnold, London 2009; 415–430.
- Penson J., Fisher R.A. Palliative care for people with cancer. Arnold, London 2005.
- Watanabe S., Pereira J., Tarumi Y., Hanson J., Bruera E. A randomized double-blind crossover comparison of continuous and intermittent subcutaneous administration of opioid for cancer pain. *J. Palliat. Med.* 2008; 11: 570–574.
- O'Doherty C., Hall E.J., Schofield L., Zeppetella G. Drugs and syringe drivers: a survey of adult specialist palliative care practice in the United Kingdom and Eire. *Palliat. Med.* 2001; 15: 149–154.
- Wilcock A., Jacob J.K., Charlesworth S., Harris E., Gibbs M., Allsop H. Drugs given by a syringe driver: a prospective multicentre survey of palliative care services in the UK. *Palliat. Med.* 2006; 20: 661–664.
- Fonzo-Christe C., Vukasovic C., Wasilewski-Rasca A.F., Bonnabry P. Subcutaneous administration of drugs in the elderly. *Palliat. Med.* 2005; 19: 208–219.
- Negro S., Azuara M.L., Sánchez Y., Reyes R., Barcia E. Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support Care Cancer* 2002; 10: 65–70.
- Negro S., Reyes R., Azuara M.L., Sánchez Y., Barcia E. Morphine, haloperidol and hyoscine N-butyl bromide combined in s.c. infusion solutions: compatibility and stability evaluation in terminal oncology patients. *Int. J. Pharmaceut.* 2006; 307: 278–284.
- Barcia E., Reyes R., Azuara M.L., Sánchez Y., Negro S. Stability and compatibility of binary mixtures of morphine hydrochloride with hyoscine-n-butyl bromide. *Support Care Cancer* 2005; 13: 239–245.
- Barcia E., Martín A., Azuara M.L., Sánchez Y., Negro S. Tramadol and hyoscine N-butyl bromide combined in infusion solutions: compatibility and stability. *Support Care Cancer* 2007; 15: 57–62.
- Negro S., Salama A., Sánchez Y., Azuara M.L., Barcia E. Compatibility and stability of tramadol and dexamethasone in solution and its use in terminally ill patients. *J. Clinic. Pharm. Ther.* 2007; 32: 441–444.
- Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br. J. Cancer* 2001; 84: 587–593.
- Elsner F., Radbruch L., Loick G., Gärtner J., Sabatowski R. Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain. *J. Palliat. Med.* 2005; 8: 743–750.
- Mercadante S., Ferrera P., Villari P., Casuccio A., Intravaia G., Mangione S. Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. *J. Pain Symptom Manage.* 2009; 37: 632–641.
- Harris J.T., Suresh Kumar K., Rajagopal M.R. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliat. Med.* 2003; 17: 248–256.

26. Mercadante S., Villari P., Ferrera P., Casuccio A., Fulfaro F. Rapid titration with intravenous morphine for severe cancer pain and immediate oral conversion. *Cancer* 2002; 95: 203–208.
27. Guilherme L., Soares L., Martins M., Uchoa R. Intravenous fentanyl for cancer pain: a “fast titration” protocol for the emergency room. *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 26: 876–881.
28. Dobrogowski J., Krajnik M., Jassem J., Wordliczek J. Stanowisko dotyczące postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory. *Onkol. Prakt. Klin.* 2009; 5: 55–68.
29. Takahashi M., Ohara T., Yamanaka H., Shimada A., Nakaho T., Yamamuro M. The oral-to-intravenous equianalgesic ratio of morphine based on plasma concentrations of morphine and metabolites in advanced cancer patients receiving chronic morphine treatment. *Palliat. Med.* 2003; 17: 673–678.
30. Stuart-Harris R., Joel S.P., McDonald P., Currow D., Slevin M.L. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronide metabolites after subcutaneous bolus injection and subcutaneous infusion of morphine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 49: 207–214.
31. Estfan B., Mahmoud F., Shaheen P. i wsp. Respiratory function during parenteral opioid titration for cancer pain. *Palliat. Med.* 2007; 21: 81–86.
32. Mazumdar A., Mishra S., Bhatnagar S., Gupta D. Intravenous morphine can avoid distressing constipation associated with oral morphine: a retrospective analysis of our experience in 11 patients in the palliative care in-patient unit. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2008; 25: 282–284.
33. McDonald P., Graham P., Clayton M., Buhagiar A., Stuart-Harris R. Regular subcutaneous bolus morphine via an indwelling cannula for pain from advanced cancer. *Palliat. Med.* 1991; 5: 323–329.
34. Lynch P.M., Butler J., Huerta D., Tsals I., Davidson D., Hamm S. A pharmacokinetic and tolerability evaluation of two continuous subcutaneous infusion systems compared to an oral controlled-release morphine. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 19: 348–356.
35. Wood G.J., Shega J.W., Lynch B., Von Roenn J.H. Management of intractable nausea and vomiting in patients at the end of life. *JAMA* 2007; 298: 1196–1207.
36. Enting R.H., Oldenmenger W.H., van der Rijt C.C.D. i wsp. A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. *Cancer* 2002; 94: 3049–3056.
37. Mercadante S., Intravaia G., Villari P., Ferrera P., Riina S., Mangione S. Intravenous morphine for breakthrough (episodic) pain in an acute palliative care unit: a confirmatory study. *J. Pain Symptom Manage.* 2008; 35: 307–313.
38. Mercadante S., Villari P., Ferrera P., Bianchi M., Casuccio A. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic (breakthrough) pain using a fixed ratio with the oral daily morphine dose. *J. Pain Symptom Manage.* 2004; 27: 352–359.
39. Mercadante S., Villari P., Ferrera P. i wsp. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J. Pain Symptom Manage.* 2006; 32: 175–179.
40. Kornick C.A., Santiago-Palma J., Khojainova N., Primavera L.H., Payne R., Manfredi P.L. A safe and effective method for converting cancer patients from intravenous to transdermal fentanyl. *Cancer* 2001; 92: 3056–3061.
41. Schiessl C., Gravou C., Zernikow B., Sittl R., Griessinger N. Use of patient-controlled analgesia for pain control in dying children. *Support Care Cancer* 2008; 16: 531–536.
42. Ruggiero A., Barone G., Liotti L., Chiaretti A., Lazzareschi I., Riccardi R. Safety and efficacy of fentanyl administered by patient controlled analgesia in children with cancer pain. *Support Care Cancer* 2007; 15: 569–573.
43. Faura C.C., Olaso M.J., Cabanes G.C., Horga J.F. Lack of morphine-6-glucuronide antinociception after morphine treatment. Is morphine-3-glucuronide involved? *Pain* 1996; 65: 25–30.
44. Groenendaal D., Freijer J., Rosier A. i wsp. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of the EEG effects of opioids: the role of complex biophase distribution kinetics. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2008; 34: 149–163.
45. Kalvass J.C., Olson E.R., Cassidy M.P., Selley D.E., Pollack G.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of seven opioids in p-glycoprotein-competent mice: assessment of unbound brain EC₅₀, u and correlation of in vitro, preclinical, and clinical data. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 323: 346–355.
46. Hewitt M., Goldman A., Collins G.S., Childs M., Hain R. Opioid use in palliative care of children and young people with cancer. *J. Pediatr.* 2008; 152: 39–44.
47. Fainsinger R., Miller M.J., Bruera E., Hanson J., Maceachern T. Symptom control during the last week of life on a palliative care unit. *J. Palliat. Care* 1991; 7: 5–11.
48. Schiessl C., Sittl R., Griessinger N., Lutter N., Schuettler J. Intravenous morphine consumption in outpatients with cancer during their last week of life — an analysis based on patient-controlled analgesia data. *Support Care Cancer* 2008; 16: 917–923.
49. Maier R., Maier A., Müller-Busch C. Ambulante Opiattherapie bei Tumorpatienten in den letzten Lebenstagen. *Schmerz* 2008; 22: 148–155.
50. Mercadante S., Roila F., Berretto O., Labianca R., Casilini S. Prevalence and treatment of cancer pain in Italian oncological wards centres: a cross-sectional survey. *Support Care Cancer* 2008; 16: 1203–1211.