

Katri Elina Clemens, Eberhard Klaschik

Department of Science and Research in Palliative Medicine, University of Bonn, Niemcy
Center for Palliative Medicine, Malteser Hospital Bonn/Rhein-Sieg Bonn, Niemcy

Objawowe leczenie duszności silnymi opioidami i wpływ tej terapii na wentylację u chorych leczonych paliatywnie

Przedrukowano za zgodą z: *Journal of Pain and Symptom Management* 2007; 33: 473–481

Streszczenie

W badaniu oceniano wpływ terapii opioidami na wentylację u chorych odczuwających duszność, objętych opieką paliatywną, których leczono objawowo za pomocą silnych opioidów. Dokonano pomiarów zmian wysycenia tlenem obwodowej krwi tętniczej (SaO_2), przezskórnego ciśnienia dwutlenku węgla we krwi tętniczej (tcPCO_2), częstości oddechów (f) i częstości akcji serca (PR) podczas fazy miareczkowania morfiny lub hydromorfonu. Celem pracy było zweryfikowanie skuteczności opioidów w opanowywaniu duszności, a także ocena ich wpływu na wentylację oraz wykazanie, czy donosowe podawanie tlenu przed zastosowaniem opioidu prowadzi do zmniejszenia nasilenia duszności. Do tego prospektywnego badania bez randomizacji włączono 11 chorych, których przyjęto na oddział opieki paliatywnej, w którym pracują autorzy niniejszej pracy. Przy przyjęciu u wszystkich chorych występowała duszność. Parametry takie jak tcPCO_2 , SaO_2 i PR mierzono przezskórną za pomocą SenTec Digital Monitor (SenTec AG, Szwajcaria). Podczas stosowania O_2 natężenie duszności nie zmieniało się, natomiast opioidy powodowały znaczne zmniejszenie nasilenia duszności ($p = 0,003$). Średnia f obniżała się już po 30 minutach od pierwszego podania opioidów — z $41,8 \pm 4,7$ ($35,0\text{--}50,0$) do $35,5 \pm 4,2$ ($30,0\text{--}40,0$), a po upływie 90 minut do $25,7 \pm 4,5$ ($20,0\text{--}32,0$) oddechów/min. Natomiast inne monitorowane parametry oddechowe nie wykazywały istotnych zmian. Nie zaobserwowano depresji oddechowej spowodowanej opioidami.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2008; 2, 4: 183–191

Słowa kluczowe: duszność, brak tchu, opioidy, rak, opieka paliatywna

Wprowadzenie

Objawy ze strony układu oddechowego u pacjentów z zaawansowanymi chorobami, takimi jak rak, są bardzo częste i można stwierdzić, że narastają z czasem [1, 2]. Duszność jest określeniem uczucia braku tchu (głód powietrza). Ponieważ jest to doświadczenie subiektywne, tylko sam chory może

ocenić jej nasilenie. Tak jak ból, duszność jest zjawiskiem dwoistym: z jednej strony jest to indywidualna percepcja głodu powietrza, z drugiej zaś odpowiedź chorego na uczucie braku tchu. Ból może zostać w przerośni opisany jako parzący, pulsujący, drażący, piekący, uciążliwy, szarpiący lub przeszywający, natomiast wydaje się, że lekarze nie dysponują bardziej szczegółowym opisem duszności

Adres do korespondencji: Katri Elina Clemens, MD, PhD
Center for Palliative Medicine, Malteser Hospital Bonn/Rhein-Sieg
Von-Hompesch-Strasse 1, D-53123 Bonn, Germany
e-mail: katri-elina.clemens@malteser.de

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2008, 2, 4, 183–191
Copyright © 2007 U.S. Cancer Pain Relief Committee

Tłumaczenie: dr Amelia Szymanowska



Wydanie polskie © 2008 Via Medica

u swoich chorych niż „zadyszka”. Ponieważ głód powietrza jest doświadczeniem subiektywnym [3], nie wiadomo, czy uda się zidentyfikować mierzalne zmiany patofizjologiczne.

Duszność może być spowodowana chorobami płuc i/lub schorzeniami pozapłucnymi. Istotnymi czynnikami wyzwalającymi mogą być:

- zwiększony wysiłek oddechowy, spowodowany płucnymi lub pozapłucnymi zaburzeniami wentylacji;
- zmniejszona rezerwa wentylacyjna i jednocześnie zwiększona absorpcja tlenu;
- zaburzenia wymiany gazów oddechowych, w tym spadek ciśnienia parcjalnego tlenu (pO_2) i/lub ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla w krwi tętniczej ($paCO_2$);
- podrażnienie ośrodka oddechowego poprzez sygnały z różnych receptorów wewnątrz klatki piersiowej i poza nią (receptory reagujące na rozciąganie, receptory mózgowo-nerwowo-mięśniowe);
- czynniki subiektywne, takie jak niepokój czy lęk.

Wentylacja pęcherzykowa jest przede wszystkim czynnością „automatyczną”, która u zdrowego człowieka jest regulowana bez udziału świadomości przez chemoreceptory, nie powodując nieprzyjemnych odczuć. Oddychanie sterowane jest głównie przez sygnały, które są przekazywane z chemoreceptorów obwodowych do ośrodka oddechowego w rdzeniu przedłużonym. Receptory te są bardzo wrażliwe na wzrost $paCO_2$ i reagują z mniejszą czułością na obniżenie pH we krwi tętniczej oraz ciśnienia parcjalnego O_2 we krwi tętniczej [4–6]. Nawet najmniejszy wzrost $paCO_2$ powoduje natychmiastowe zwiększenie objętości oddechowej w celu normalizacji $paCO_2$. Jeżeli nie jest to możliwe, bardzo szybko dochodzi do rozwinięcia się głodu powietrza [7].

Opioidy mogą zmniejszyć reakcję ośrodka oddechowego na wzrost $paCO_2$. Ich podanie powoduje mniejszy wzrost wentylacji, gdy $paCO_2$ wzrasta ze względu na większą tolerancję na zwiększające się $paCO_2$ [8]. Depresja oddechowa ze wzrostem $paCO_2$ i późniejszy spadek paO_2 jest najbardziej niepokojącym objawem niepożądanym w terapeutycznym stosowaniu silnych opioidów [9]. Wynika to z dobrze poznanego mechanizmu depresji oddechowej powodowanej przez opioidy. Zwłaszcza podawanie silnych opioidów chorym z zaburzeniami wentylacji zwiększa ryzyko, niezależnie od tego, czy te zaburzenia wiążą się z dusznością czy nie [9].

Głównym celem niniejszego badania była ocena, czy i/lub w jaki sposób objawowe leczenie duszności za pomocą opioidów wiąże się z depresją oddechową, a także weryfikacja, czy donosowe poda-

wanie O_2 i stosowanie opioidów prowadzą do zmniejszenia nasilenia duszności.

Metody

Do prospektywnego badania bez randomizacji włączono 11 chorych hospitalizowanych na oddziale opieki paliatywnej (PCU, *palliative care unit*) Centrum Medycyny Paliatywnej w Bonn (Niemcy). Przy przyjęciu wszyscy pacjenci zgłaszali duszność o łagodnym, umiarkowanym lub dużym nasileniu, której intensywność mierzono za pomocą skali numerycznej (NRS, *numeric rating scale*) 0–10. Stopień ciężkości duszności definiowano następująco:

- NRS 0 — brak duszności;
- NRS 1–3 — łagodna duszność;
- NRS 4–7 — umiarkowana duszność;
- NRS > 7 — silna duszność.

Oceny dokonywano w spoczynku (chorzy leżący w łóżku) i podczas wysiłku. Wysiłek oznaczał aktywność fizyczną pacjenta takiego stopnia, w jakim było to dla niego możliwe. Wyniki oceny poziomu lęku definiowano następująco:

- NRS 0 — brak lęku;
- NRS 1–3 — łagodny lęk;
- NRS 4–7 — umiarkowany lęk;
- NRS > 7 — silny, paniczny lęk.

Metodą przezskórną za pomocą SenTec Digital Monitor (SenTec AG, Therwill, Szwajcaria) dokonano w sposób ciągły pomiarów następujących podstawowych parametrów: ciśnienie dwutlenku węgla w krwi tętniczej ($tcPCO_2$), wysycenie tlenem krwi w tętnicach obwodowych (So_2) i częstość akcji serca (PR, *pulse rate*). Po kalibracji czujnika przymocowywano go do pępka usznego chorego zgodnie z zaleceniami producenta.

Porównywano następujące dane: podstawowe wartości z zapisywanych w sposób ciągły parametrów oddechowych, początkowo zarejestrowanych po przyjęciu, kiedy chorzy oddychali powietrzem atmosferycznym, a następnie przez 30 minut podczas donosowego podawania O_2 oraz przez około 30, 60, 90 i 120 minut po pierwszym zastosowaniu opioidów i bez podawania O_2 . Zgromadzono dane demograficzne pacjentów oraz informacje związane z chorobą, takie jak rozpoznanie nowotworu złośliwego lub przebyte schorzenia, w tym wartości stężenia hemoglobiny i inne istotne parametry laboratoryjne.

Protokół badania, który był zgodny z rekomendacjami zawartymi w Deklaracji Helsińskiej z 1975 roku, został zrecenzowany i zaakceptowany przez Komitet Badań Naukowych i Etyki Towarzystwa Medycznego Północnej Nadrenii (*Research and*

Ethics Committees of the Medical Association of North Rhine). Od wszystkich chorych uzyskano pisemną zgodę na udział w badaniu.

Specyfikacja techniczna czujnika cyfrowego i zasady wykonywania pomiarów

Cyfrowy czujnik $\text{SaO}_2/\text{paCO}_2$ łączy elementy elektrochemicznego czujnika ciśnienia parcjalnego CO_2 typu Severinghausa i czujników wykorzystujących konwencjonalną oksymetrię optyczną, co zapewnia nieinwazyjną i ciągłą ocenę paCO_2 we krwi tętnicznej oraz wysycenia tlenem. Był on ogrzewany do stałej temperatury 42°C ($107,6^\circ\text{F}$) w celu poprawy miejscowej arterializacji i umożliwienia dyfuzji CO_2 . W stacji dokującej przeprowadzano regularnie automatyczną rekaliibrację.

Ciśnienie parcjalne CO_2 (paCO_2). Zakres pomiarów wynosił 0–200 mm Hg (0–26,67 kPa), rozdzielczość — 0,1 mm Hg (0,1 kPa), przesunięcie — poniżej 0,5%/h, a czas odpowiedzi — poniżej 80 s.

Wysycenie tlenem (SaO_2). Zakres pomiarów wynosił 1–100%, rozdzielczość — 1%, a w zakresie 70–100% dokładność pomiaru była równa $\pm 2\%$.

Częstość akcji serca. Zakres pomiarów wynosił 30–250 uderzeń na minutę (1/min), rozdzielczość — 1/min, dokładność pomiaru — $\pm 3/\text{min}$. Czujnik temperatury był kontrolowany przez dwa niezależne obwody.

Charakterystyka chorych

Do badania zakwalifikowano chorych, którzy odczuwali duszność w stopniu co najmniej łagodnym, mogli wyrazić świadomą zgodę na udział w badaniu i mieli 18 lub więcej lat. Rozpoznanie zaawansowanego nowotworu złośliwego w stadium terminalnym lub innej nieuleczalnej choroby w stadium terminalnym było udokumentowane. Do kryteriów wykluczających zaliczono: przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), niewyrównaną niewydolność zastoinową serca, ciężką niewydolność nerek lub wątroby (wykrytą klinicznie i/lub w badaniach biochemicznych) i inne niedające się kontrolować objawy (NRS $> 3/10$), które mogły wymagać stosowania opioidów (z wyjątkiem lęku związanego z dusznością).

Schemat leczenia

Podczas pobytu na PCU opioidy i inne leki podawano doustnie. Chorzy początkowo otrzymywali opioidy co 4 godziny i, w razie potrzeby, dawki ratujące (1/6 obliczonej dawki dobowej) w celu opamowania napadów duszności. U wszystkich pacjentów potrzebne dawki ratujące podawano z przerwami równymi lub dłuższymi niż 15 minut. Wiel-

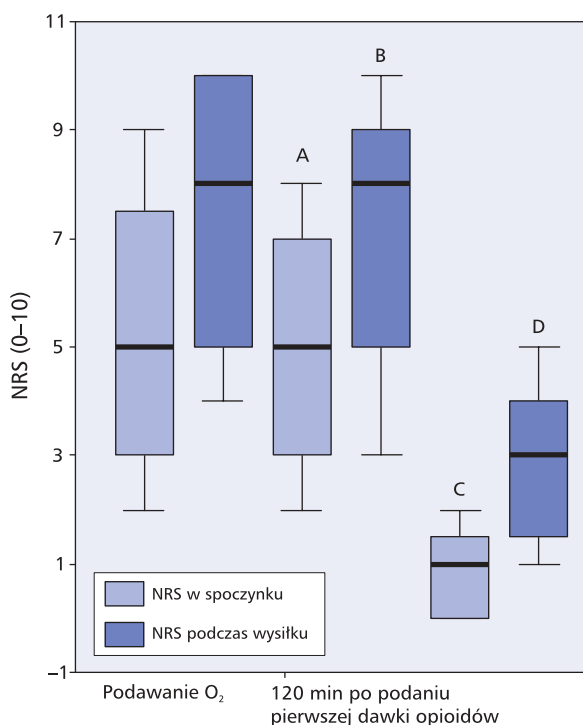
kość wstępnej dawki opioidu określano zależnie od nasilenia duszności i stanu ogólnego chorego, a w razie potrzeby zwiększano ją podczas fazy miareczkowania (stopnie miareczkowania 2,5–5–10–15–20 mg itd.). Wyboru opioidu (morfina lub hydromorfon) dokonywano również na podstawie stanu ogólnego pacjenta; u chorych w gorszym stanie ogólnym stosowano hydromorfon.

Dwóch chorych było wcześniej leczonych opioidami w celu uzyskania kontroli bólu. W przypadku jednego chorego, u którego leczenie przeciwbólowe i przeciw duszności było niewystarczające, a występowały ciężkie objawy uboczne, zaprzestano przezskórnego podawania fentanylu. Określono całkowitą dobową dawkę opioidów i przeliczono ją na równoważne dawki morfiny podawanej doustnie. Natychmiast rozpoczęto doustne miareczkowanie morfiny co 4 godziny za pomocą 50% dawki równoważnej morfiny, stosując natychmiastowo uwalniającą się postać hydromorfonu. W przypadku jednego chorego lezonego wcześniej doustną morfiną dawkę dobową zwiększono o 25%. Gdy tylko nasilenie duszności i bólu obniżyło się do poziomu tolerowanego i stabilnego, preparat opioidu o natychmiastowym uwalnianiu zmieniano na postać o przedłużonym uwalnianiu, do podawania co 8–12 godzin; indywidualnie przepisywano i wydawano receptę na preparat opioidu o natychmiastowym uwalnianiu, umożliwiającą stosowanie dawek ratujących. Po zakończeniu fazy badawczej wszyscy chorzy nadal przyjmowali opioidy w celu kontroli duszności.

Wszyscy chorzy byli leczeni stacjonarnie na PCU i otrzymywali profesjonalne wsparcie psychologiczne, duchowe oraz nefarmakologiczne (terapia oddechu, ćwiczenia relaksacyjne). U żadnego z pacjentów nie stosowano tlenu i/lub steroidów, i/lub innej farmakoterapii w celu kontroli objawów oddechowych przed włączeniem do badania. Leki wykorzystywane w terapii nabywano na rynku farmaceutycznym i dostarczano za pośrednictwem szpitalnej apteki.

Analiza danych

Dane pozbawiano informacji personalnych i wprowadzono do bazy Excel 5.0. Do obliczeń statystycznych stosowano program SPSS. Metody opisowe [średnia \pm SD (zakres)] i mediany (1/3 kwartyli) wykorzystywano w porównawczej analizie nasilenia duszności przy przyjęciu i podczas dalszego pobytu. Stosowano testy porównawcze (χ^2 , dokładny test Fischera, test Wilcozona). Przytoczone wartości p były dwustronne; p mniejsze od 0,05 uznawano za istotne statystycznie. Do obliczania kore-



Rycina 1. Nasilenie duszności w skali numerycznej (NRS 0–10) w spoczynku i podczas wysiłku przy przyjęciu, w trakcie podawania O₂ i 120 minut po zastosowaniu pierwszej dawki opioidów; A. $p = 0,046$; B. $p = 0,025$; C. $p = 0,007$; D. $p = 0,003$ w porównaniu z odpowiednimi wartościami wyjściowymi przy przyjęciu

lacji duszności z lękiem użyto współczynnika korelacji Pearsona (r).

Wyniki

Wszyscy chorzy dobrze tolerowali kolejne etapy badania. Wśród 11 pacjentów włączonych do tej próby [wiek $67,3 \pm 15,0$ lat (zakres 40–90 lat)] było 5 (45,5%) mężczyzn. Rozpoznanie przy przyjęciu obejmowały: raka płuca ($n = 8$), raka piersi ($n = 2$) i stwardnienie zanikowe boczne (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*) ($n = 1$). Średni wskaźnik w skali Karnofsky'ego wynosił $57,3 \pm 15,6\%$ (zakres 30–80%), średnia długość pobytu w szpitalu — $16,4 \pm 7,0$ dni (zakres 2–25 dni), średni czas przeżycia — $41,6 \pm 36,5$ dnia (zakres 2–133 dni). Średnie stężenie hemoglobiny wynosiło $11,9 \pm 1,1$ g/dl (zakres 10,3–13,2 g/dl), kreatyniny — $0,67 \pm 0,16$ mg/dl (zakres 0,47–0,92 mg/dl), a białka C-reaktywnego — $10,7 \pm 8,5$ mg/dl (zakres 0,50–19,8 mg/dl). Żaden z chorych nie podawał w wywiadzie POChP. Spośród 11 osób biorących udział w tym badaniu 9 nigdy nie przyjmowało opioidów, 1 chory był wcześniej leczony 40 mg morfiny, a inny otrzymywał 25 μ g/h przezskórnego fentanylu w celu kontroli bólu. Po przyjęciu u tego pacjenta wstrzymano

leczenie przezskórnym fentanylem i zamieniono go na doustny hydromorfon.

Spośród 11 chorych 5 zgłaszało silną, 4 — umiarkowaną, a 2 — łagodną duszność [NRS w spoczynku/podczas wysiłku: $5,4 \pm 2,5$ (zakres 2–9)/ $7,5 \pm 2,7$ (zakres 4–10)] (ryc. 1). Poziom lęku korelował z natężeniem duszności ($r = 0,952$, $p < 0,001$). Zgodnie z wynikami badania przedmiotowego i wywiadu dotyczącego pojawiania się duszności, duszność u wszystkich chorych wynikała z pracy oddechowej, podczas gdy lęk postrzegano jako skutek duszności.

Wyniki pomiarów [średnia \pm SD (zakres)] przedstawiono w tabeli 1 i na rycinie 2. Przy przyjęciu średnie SaO₂ wynosiło $95,3 \pm 5,5\%$ (82,5–100%), zaś SaO₂ poniżej 90% stwierdzono u 2 spośród 11 chorych włączonych do badania. Średnie tcPCO₂ wynosiło $38,9 \pm 7,5$ mm Hg (zakres 24,2–55,8 mm Hg), PR — $85,1 \pm 13,6$ /min (zakres 60,7–102,0/min), a częstość oddechów (f) — $41,8 \pm 4,7$ /min (zakres 35,0–50,0/min).

Do głównych wyników tego badania należą wnioski, że donosowe podawanie O₂ nie wywołuje w ocenie chorych istotnego zmniejszenia nasilenia duszności [NRS w spoczynku/podczas wysiłku $5,4 \pm 2,5$ (zakres 2–9)/ $7,5 \pm 2,7$ (zakres 4–10) vs. $5,0 \pm 2,3$ (zakres 2–8; $p = 0,046$)/ $7,0 \pm 2,6$ (zakres 3–10; $p = 0,025$)] (ryc. 1). Inną ważną obserwacją jest brak istotnego wzrostu tcPCO₂ lub spadku SaO₂ po pierwszym podaniu opioidów (ryc. 2).

W celu objawowego leczenia duszności 8 chorym podawano morfinę (M), a 3 pacjentów otrzymywało hydromorfon (HM). Średnia dawka M wynosiła $9,4 \pm 8,8$ mg (zakres 2,5–20 mg), a średnia dawka HM wyrażona w równoważnikach morfiny — $10,8 \pm 3,8$ mg (zakres 7,5–15 mg) dawki równoważnej morfinie, uwzględniając stosunek konwersji 7,5:1 (M:HM).

Chociaż nie stwierdzono znamienych zmian w zakresie SaO₂, paCO₂ i PR, wykazano bardzo istotny spadek częstości oddechów z $41,8 \pm 4,7$ /min (zakres 35,0–50,0/min) do $26,5 \pm 5,3$ /min (zakres 18,0–35,0/min; $p = 0,003$) i do $25,7 \pm 4,5$ (zakres 20,0–32,0; $p = 0,003$), odpowiednio 60 i 90 minut po podaniu pierwszej dawki opioidów. Ponadto, zanotowano znamiennej redukcję nasilenia duszności w spoczynku i podczas wysiłku [NRS $5,4 \pm 2,5$ (zakres 2–9)/ $7,5 \pm 2,7$ (zakres 4–10) vs. $0,9 \pm 0,8$ (zakres 0–2; $p = 0,007$)/ $2,9 \pm 1,5$ (zakres 1–5; $p = 0,003$)] (ryc. 1) oraz istotne zmniejszenie nasilenia lęku [NRS $6,2 \pm 1,9$ (zakres 3–8) vs. $2,8 \pm 0,8$ (zakres 1–3; $p = 0,003$)] (ryc. 3).

Dyskusja

Nawet do 80% chorych na raka cierpi z powodu duszności — objawu, który może być wywołany

Tabela 1. Częstość oddechów (f), wysycenie tlenem (SaO₂), przezskórne pomiary ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla w krwi tętniczej (tcPCO₂), częstość akcji serca (PR), nasilenie duszności w spoczynku i podczas wysiłku przy przyjęciu, podczas donosowego podawania O₂ oraz 30, 60, 90 i 120 minut po podaniu pierwszej dawki opioidów

	Przyjęcie	Podawanie O ₂ ^a	30 min ^a	60 min ^b	90 min ^b	120 min ^b
f [l/min]	41,8 ± 4,7 (35,0–50,0)	39,8 ± 3,7 (32,0–45,0)	35,5 ± 4,2 (30,0–40,0)	26,5 ± 5,3 (18,0–35,0)	25,7 ± 4,5 (20,0–32,0)	27,2 ± 3,6 (22,0–32,0)
SO ₂ (%)	95,3 ± 5,5 (82,5–100,0)	96,2 ± 3,6 (88,8–100,0)	94,4 ± 5,2 (83,0–100,0)	93,2 ± 8,0 (76,0–100,0)	92,9 ± 8,9 (72,4–100,0)	92,4 ± 8,4 (70,1–100,0)
tcPCO ₂ [mm Hg]	38,9 ± 7,5 (24,2–55,8)	38,8 ± 7,6 (24,3–56,5)	39,3 ± 8,2 (24,0–57,0)	38,3 ± 7,1 (24,1–54,1)	37,8 ± 6,8 (23,5–52,1)	38,4 ± 7,5 (23,0–52,1)
PR [l/min]	85,1 ± 13,6 (60,7–102,0)	84,6 ± 13,7 (60,7–101,8)	81,7 ± 13,7 (57,6–98,5)	82,2 ± 12,1 (58,7–95,8)	82,4 ± 11,6 (55,0–95,8)	82,4 ± 11,6 (55,0–96,8)
NRS w spoczynku	5,4 ± 2,5 (2–9)	5,0 ± 2,3 (2–8)	4,7 ± 2,5 (2–9)	3,4 ± 1,7 (1–6)	1,0 ± 0,9 (0–3)	0,9 ± 0,8 (0–2)
NRS podczas wysiłku	7,5 ± 2,7 (4–10)	7,0 ± 2,6 (3–10)	6,9 ± 2,6 (3–10)	4,6 ± 1,9 (2–7)	3,0 ± 1,5 (1–5)	2,9 ± 1,5 (1–5)

Dane zaprezentowano jako średnią ± SD (zakres); ^adonosowe podawanie tlenu wynosiło 2 l/min; ^bminuty po podaniu pierwszej dawki opioidów

wieloma przyczynami [1, 2, 10]. Oprócz czynników patofizjologicznych należy uwzględnić powody psychologiczne, takie jak niepokój i lęk. W porównaniu z innymi objawami duszność jest odczuwana jako stan zagrażający życiu. Z tego względu bardzo istotne jest stałe leczenie zapobiegawcze, chociaż nie istnieją ogólnie przyjęte wytyczne takiej terapii. Dotyczy to również stosowania opioidów w leczeniu duszności. Głównym wskazaniem do podawania tych substancji u pacjentów leczonych paliatywnie jest ból i jego kontrola u chorych na raka nie podlega dyskusji. Chociaż w piśmiennictwie istnieją doniesienia o stosowaniu opioidów w terapii duszności [11–14], Światowa Organizacja Zdrowia w 2001 roku wciąż twierdziła, że podawanie silnych opioidów jest przeciwwskazane w przewlekłych obturacyjnych zaburzeniach wentylacji [9]. To zalecenie może być odbierane jako prawdopodobny powód ogólnej niechęci do stosowania opioidów w leczeniu duszności, nawet u osób bez POChP.

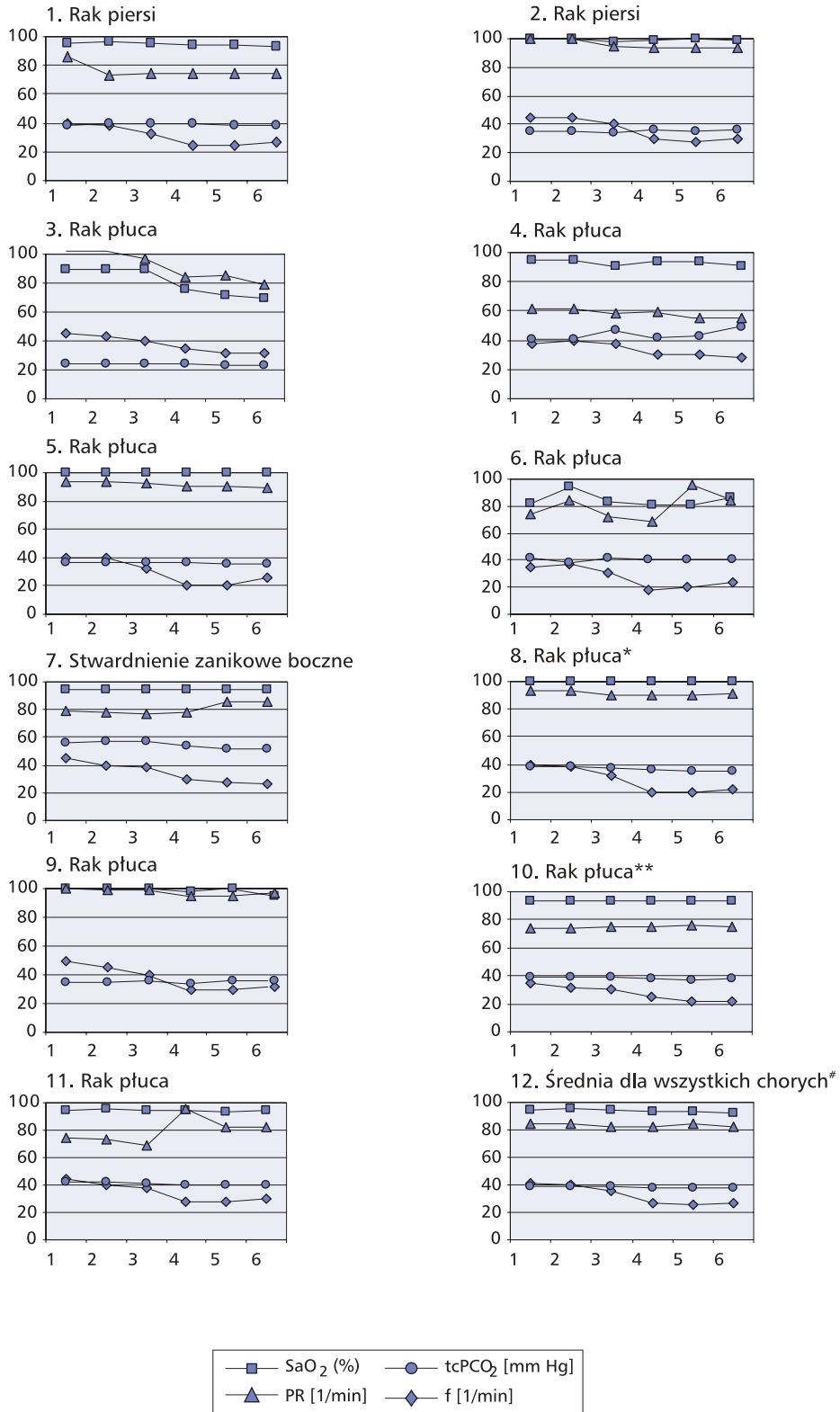
W 1954 roku Wilson i wsp. [15] wykazali, że opioidy mogą powodować retencję CO₂ i depresję oddechową. Bourke i Warley [8] udowodnili, że leczenie opioidami może powodować równoległe przesunięcie w prawo krzywej odpowiedzi CO₂ w stanie stacjonarnym, co oznacza, że substancje te zwiększają tolerancję na podwyższone paCO₂ [16–20].

Badania te przyczyniły się do zwiększenia niechęci do leczenia silnymi opioidami, nawet wówczas gdy wskazania do ich stosowania były oczywiste. Jednocześnie Amerykańskie Towarzystwo

Chorób Klatki Piersiowej (*American Thoracic Society*) uznało, że leczenie przewlekłej duszności za pomocą opioidów nie jest przeciwwskazane. Zaleca ono „rozsądne stosowanie” i indywidualizację leczenia ze względów bezpieczeństwa [21]. Tymczasem istnieją dowody, które usprawiedliwiają stosowanie opioidów u paliatywnych chorych z dusznością [10, 11, 22–25]. W zasadzie, w terapii duszności zaleca się stosowanie małych dawek opioidów systemowych [10, 26, 27]. Ponadto, od kilku lat dyskutuje się nad znaczeniem opioidów w leczeniu duszności u pacjentów z chorobami nienowotworowymi [11, 23, 28–30].

W badaniu opublikowanym przez Walsh [31] wpływ leczenia opioidami na czynność układu oddechowego analizowano u 20 chorych bez dolegliwości bólowych. Wszyscy pacjenci otrzymywali ponad 100 mg morfiny na dobę doustnie. Wyniki badania nie wykazały zmniejszenia częstości oddechów, a jedynie niewielkie zwiększenie paCO₂ w krwi tętniczej. Nie uzasadniono patofizjologicznie ani fizjologicznie, w jaki sposób tak duże dawki morfiny (podawane jedynie w celu leczenia duszności chorym bez dolegliwości bólowych) mogły się przyczynić do uzyskania takich wyników. Jednak schemat tego badania nie może być porównywany z niniejszym badaniem.

Bruera i wsp. [32] wykazali, że nasilenie duszności zmniejsza się istotnie po podskórnym podaniu opioidów. Badaniem objęto 20 chorych na raka, spośród których 15 otrzymywało opioidy w celu

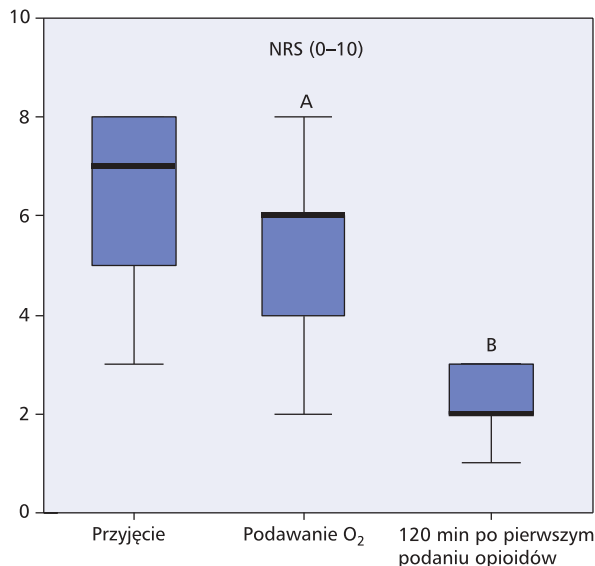


Rycina 2. Zmiany w częstotliwości oddechów (f), wysyceniu tlenem (SaO₂), przezskórnych pomiarach ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (tcPCO₂) i częstości akcji serca (PR) u poszczególnych pacjentów (1–11), z uwzględnieniem rozpoznania i jako średnia u wszystkich chorych (12); *premedykacja morfiną, **premedykacja fentanylem TTS; 1 — przy przyjęciu, 2 — podawanie O₂, 3 — 30 min, 4 — 60 min, 5 — 90 min, 6 — 120 min po podaniu opioidów; #wartości p — f: p₂ = 0,046; p₄ = 0,003; p₆ = 0,003; SaO₂: p₂ = 1,0; p₄ = 0,017; p₆ = 0,075; tcPCO₂: p₂ = 0,286; p₄ = 0,110; p₆ = 0,213; PR: p₂ = 0,075; p₄ = 0,062; p₆ = 0,477

kontroli bólu. Zaskakujący jest fakt, że u wszystkich chorych hiperwentylowanych przed podaniem opioidów i po nim wysycenie krwi tlenem wynosiło mniej niż 90%, a leczenie opioidami nie wpływało na częstość oddechów. Chorzy włączeni do niniejszego badania otrzymywali opioidy wyłącznie w celu leczenia duszności. Stwierdzono u nich prawidłową wentylację, ze średnim wysyceniem O_2 powyżej 90%, a także bardzo dużą redukcję częstości oddechów, razem z istotnym zmniejszeniem nasilenia duszności po podaniu opioidów.

Do niniejszego badania włączono 11 chorych. Autorzy zdawali sobie sprawę z faktu, że mała liczba pacjentów jest czynnikiem ograniczającym, ale mimo to uznali uzyskane wyniki dotyczące stosowania opioidów w duszności za godne uwagi. Monitorując skuteczność pojedynczej dawki opioidu, wykazano, że szczególnie u tych chorych z dusznością, którzy nie przyjmowali wcześniej opioidów, nie dochodziło do wzrostu $t\text{cPCO}_2$ i depresji oddechowej, jak się tego powszechnie obawiano. Jednak z powodu wyjątkowego wyniszczenia tych pacjentów trudno przeprowadzić prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, obejmujące dużą grupę chorych. Nie zajmowano się spełnieniem warunków wstępnych do badania wielośrodkowego, czyli dostępnością monitorów do ciągłego pomiaru $t\text{cPCO}_2$ i odpowiednim finansowaniem. Obecnie autorzy analizują zagadnienie długotrwałego leczniczego działania opioidów u chorych z dusznością w badaniu obserwacyjnym.

O ile wiadomo, nie ma innych badań dotyczących pacjentów z dusznością w opiece paliatywnej, w których stosowano ciągle pomiary SaO_2 i paco_2 po podaniu opioidów. Spośród 11 osób z dusznością włączonych do badania u 10 choroba nowotworowa była bardzo zaawansowana, a 8 z nich chorowało na raka płuca. Z powodu wyniszczenia związanego z chorobą nowotworową (6 osób) większość chorych cierpiała z powodu osłabienia mięśni, w tym mięśni oddechowych [33]. Jedna osoba chorowała na ALS; żaden z chorych nie podał w wywiadzie POChP. U pacjentów z zaburzeniami takimi jak ALS mechaniczne własności układu oddechowego mogą być prawidłowe, ale osłabione mięśnie oddechowe wymagają większego napędu nerwowego do podjęcia działania [34]. Średnie stężenie hemoglobiny wynosiło $11,9 \pm 1,1$ g/dl (zakres 10,3–13,2 g/dl), dlatego też można wykluczyć niedokrwistość jako przyczynę duszności w tej grupie. To samo odnosi się do zmniejszonego natlenienia u wszystkich pacjentów: u 9 osób SaO_2 wynosiło powyżej 90%, a u 2 chorych z wartościami poniżej 90% przy przyjęciu podawanie tlenu nie zmniej-



Rycina 3. Nasilenie lęku (NRS 0–10) przy przyjęciu, podczas podawania O_2 i 120 minut po podaniu pierwszej dawki opioidów. Wartości p porównano z odpowiadającymi im wartościami wyjściowymi; A. $p = 0,15$; B. $p = 0,003$

szyło nasilenia duszności, co mierzono, wykorzystując słowną NRS. Jeden chory na raka płuca był w końcowej fazie schorzenia i SaO_2 było u niego niższe ($< 80\%$) z powodu znacznego obrzęku płuc. Ten pacjent również nie zgłosił zmniejszenia nasilenia duszności podczas donosowego podawania tlenu, ale poinformował o tym po podaniu pierwszej dawki opioidu. Ze względu na małe wartości SaO_2 i sinicę choremu podawano tlen w sposób przerywany. Podsumowując, wyniki te potwierdzają rezultaty uzyskane przez Bruery'ego i wsp. [35], którzy wykazali, że podawanie tlenu nie prowadzi do istotnej zmiany stopnia nasilenia duszności u osób, u których nie stwierdza się zmniejszonego natlenienia.

Po podaniu pierwszej dawki opioidów [odpowiednio średnia dawka M $9,4 \pm 8,8$ mg (zakres 2,5–20 mg) i średnia dawka HM równoważna morfinie $10,8 \pm 3,8$ mg (zakres 7,5–15 mg)], uwzględniając stosunek konwersji 7,5:1 ($M:HM$)] znacznie zmniejszyła się częstość oddechów na minutę ($p = 0,003$). Wydaje się to wstępnie potwierdzać, że opioidy powodują depresję oddechową. Jednak dla odpowiedniej wentylacji kluczowe znaczenie ma pęcherzykowa wymiana gazowa z absorpcją O_2 i usuwaniem CO_2 . Nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie $t\text{cPCO}_2$, co oznacza, że podawanie opioidów nie wpływało na wymianę gazową w znaczeniu depresji oddechowej.

Depresja oddechowa mogłaby spowodować zwiększenie się $t\text{cPCO}_2$ (hiperkapnia) i w konsekwencji

zmniejszenie się SaO_2 (niedostateczne natlenienie). Ze względów metodologicznych nie mierzono objętości oddechowej (V_E) i wentylacji minutowej (V_E). Dlatego też można zadać pytanie o znaczenie wyników niniejszej pracy, ale we wcześniejszych badaniach wykazano, że podawanie opioidów powodowało istotne zwiększenie objętości oddechowej [36, 37].

Znaczenie tego badania odnosi się do minimalnego działania podawanych opioidów u chorych z dusznością, która często wiąże się z lękiem, niepokojem lub nawet paniką. Możliwe jest zapewnienie zwiększonej absorpcji O_2 u chorych z niewydolnością oddechową. Ponieważ stosowanie opioidów zmniejsza reakcję emocjonalną na lęk, niepokój i panikę na poziomie mózgowym, efekt terapeutyczny opioidów w leczeniu duszności jest zwielokrotniany z powodu obniżającego się zużycia O_2 przez cały organizm jako wynik zmniejszonego lęku, niepokojem i paniki oraz przez mięśnie oddechowe z powodu zmniejszonego wysiłku oddechowego.

Wnioski

Przezsłowne pomiary tcPCO_2 i SaO_2 są prostą, nieinwazyjną techniką ciągłego monitorowania natlenienia i usuwania CO_2 podczas wstępnego leczenia duszności silnymi opioidami. Donosowe podawanie O_2 w przepływie 2 l/min nie zmniejsza nasilenia duszności. Po podaniu opioidów zarówno SaO_2 istotnie nie maleje, jak i tcPCO_2 natomiast nie wzrasta. Dlatego też można wykluczyć depresję oddechową przy stosowaniu terapeutycznych dawek silnych opioidów. Z kolei redukcja częstości oddechów i nasilenie duszności w czasie spoczynku i podczas wysiłku były bardzo istotne. Wyniki te wymagają potwierdzenia w badaniach obejmujących większe grupy chorych. Należy przeprowadzić więcej dużych badań, aby uzyskać podstawę do zmiany raczej bezrefleksyjnego „automatycznego” stosowania O_2 w praktyce klinicznej w przypadku chorych z dusznością na środki celowane i oparte na potrzebach chorego.

Badanie było sponsorowane przez Deutsche Krebshilfe e.V. (Niemiecką Organizację do Walki z Rakiem).

Piśmiennictwo

1. Klaschik E. Dyspnoe. W: Husebø S., Klaschik E. (red.). *Palliativmedizin*. Wyd. 3. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 2003; 256–259.
2. Heyse-Moore L.H., Ross V., Mullee M.A. How much of a problem is dyspnoea in advanced cancer? *Palliat. Med.* 1991; 5: 20–26.
3. Gugger M., Bachofen H. *Dyspnoe: Grundlagen und Pathophysiologie (Basic Principles and Pathophysiology)*. SchweizMed Forum 2001; 6.

4. Higginson I.J., McCarthy M. Measuring symptoms in terminal cancer: are pain and dyspnoea controlled? *J. R. Soc. Med.* 1989; 82: 264–267.
5. Florez J., Mediavilla A. Respiratory and cardiovascular effects of metenkephalin applied to the ventral surface of the brain stem. *Brain Res.* 1978; 138: 585–590.
6. Freye E. Wünschenswerte Effekte und Nebenwirkungen der Opiode (Desirable effects and side effects of opioids). W: Freye E. (red.). *Opiode in der Medizin. Wirkung und Einsatzgebiete zentraler Analgetika (Opioids in clinical practice. Effects and indication of central analgesics)*. Wyd. 4. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 1998; 64–70.
7. Moosavi S.H., Golestanian E., Binks A.P. i wsp. Hypoxic and hypercapnic drives to breathe generate equivalent levels of air hunger in humans. *J. Appl. Physiol.* 2003; 94: 141–154.
8. Bourke D.L., Warley A. The steady state and breathing methods compared during morphine administration in humans. *J. Physiol.* 1989; 419: 509–517.
9. Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M.A., Jenkins C.R., Hurd S.S. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir. Care* 2001; 46: 798–825.
10. Ahmedzai S. Palliation of respiratory symptoms. W: Doyle D., Hanks G.W.C., MacDonald N. (red.). *Oxford textbook of palliative medicine*. Wyd. 2. Oxford Medical Publications, Oxford 1998; 583–616.
11. Bruera E., MacEachern T., Ripamonti C., Hanson J. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 906–907.
12. de Conno F., Spoldi E., Caraceni A., Ventafrida V. Does pharmacological treatment affect the sensation of breathlessness in terminal cancer patients? *Palliat. Med.* 1991; 5: 237–243.
13. Boyd K.J., Kelly M. Oral morphine as symptomatic treatment of dyspnoea in patients with advanced cancer. *Palliat. Med.* 1997; 11: 277–281.
14. Muers M.F. Opioids for dyspnea. *Thorax* 2002; 57: 922–923.
15. Wilson R.H., Hoshet W., Dempsey M.E. Respiratory acidosis: effects of decreasing respiratory minute volume in patients with chronic pulmonary emphysema, with specific reference to oxygen, morphine and barbiturates. *Am. J. Med.* 1954; 18: 464–470.
16. Berkenbosch A., Teppema L.J., Olivier C.N., Dahanan A. Influences of morphine on the ventilatory response to isocapnic hypoxia. *Anesthesiology* 1997; 86: 1342–1349.
17. Berkenbosch A., Olivier C.N., Wosink J.G., deGoede J., Ruprecht J. Effect of morphine and physostigmine on the ventilatory response to carbon dioxide. *Anesthesiology* 1994; 80: 1303–1310.
18. Weil J.V., McCullough R.E., Kline J.S., Sodal I. Diminished ventilatory response to hypoxia and hypercapnia after morphine in normal men. *N. Engl. J. Med.* 1975; 292: 1103–1106.
19. Gross J.B., Blouin R.T., Zandsberg S., Conrad P.F., Haouler J. Effect of flumazenil on ventilatory drive during sedation with midazolam and alfentanil. *Anesthesiology* 1996; 85: 713–720.
20. Santiago T.V., Johnson J., Riley D.J., Edelman N.H. Effects of morphine on ventilatory response to exercise. *J. Appl. Physiol.* 1979; 47: 112–118.
21. American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 321–340.
22. Masford M.L., Aranda S., Ashby M. i wsp. *Therapeutic guidelines: palliative care. Version 1. Therapeutic Guidelines Limited, North Melbourne, Victoria, Australia* 2001.

23. Jennings A.L., Davies A.N., Higgins J.P.T., Gibbs J.S.R., Broadley K.E. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnea. *Thorax* 2002; 57: 939–944.
24. Jennings A.L., Davids A.N., Higgins J.P.T. i wsp. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. *Cochrane Review. Issue 1. Update Software. The Cochrane Library, Oxford* 2002.
25. Abernethy A.P., Currow D.C., Frith P. i wsp. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ* 2003; 327: 523–528.
26. Thomas J.R., Von Gunten C.F. Treatment of dyspnea in cancer patients. *Oncology* 2002; 16: 745–750.
27. Wilcock A. The management of respiratory symptoms. W: Faulk C., Carter Y., Woof R. (red.). *Handbook of palliative care. Blackwell Publishing Ltd., Oxford* 1998; 157–176.
28. Poole P., Veale A.G., Black P.N. 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: 1877–1880.
29. Cochen M.H., Johnston Anderson A., Krasnow S.H. i wsp. Continuous intravenous infusion of morphine for severe dyspnea. *South Med. J.* 1991; 84: 229–234.
30. Schönhofer B., Suchi S., Haidl P., Köhler D. Eine "Epidemiologie" zum Stellenwert von oral appliziertem Morphium als Therapieform des schwergradigen Lungenemphysems vom Pink-Puffer-Typ (An "epidemiology" of the importance of oral morphine for the management of severe pink puffer type emphysema of the lung). *Med. Klin.* 2001; 96: 325–330.
31. Walsh T.D. Opiates and respiratory function in advanced cancer. *Recent Results Cancer Res.* 1984; 89: 115–117.
32. Bruera E., Macmillan K., Pither J., MacDonald R.N. Effects of morphine on the dyspnea of terminal cancer patients. *J. Pain Symptom Manage.* 1990; 5: 341–344.
33. Dudgeon D.J., Lertzman M., Askew G.R. Physiological changes and clinical correlations of dyspnea in cancer outpatients. *J. Pain Symptom Manage.* 2001; 21: 373–379.
34. McDonald W.I., Ron M.A. Multiple sclerosis: the disease and its manifestations. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1999; 354: 1615–1622.
35. Bruera E., Sweeny C., Willey J. i wsp. A randomized controlled trial of supplemental oxygen versus air in cancer patients with dyspnea. *Palliat. Med.* 2003; 17: 659–663.
36. Bouillon T., Bruhn J., Roepcke H., Hoeft A. Opioid-induced respiratory depression is associated with increased tidal volume variability. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2003; 20: 127–133.
37. Barbour S.J., Vandebek C.A., Ansermino J.M. Increased tidal volume variability in children is a better marker of opioid-induced respiratory depression than decreased respiratory rate. *J. Clin. Monit. Comput* 2004; 18: 171–178.