

Miejscowe zastosowanie morfiny u pacjentów w opiece paliatywnej – opis dwóch przypadków

Topical use of morphine in palliative care patients – a report of two cases

Karol Łapot¹, Maciej J. Sopata², Aleksandra Kotlińska-Lemieszek²

¹Zakład Opieki Paliatywno-Hospicyjnej i Poradnia Medycyny Paliatywnej SP ZZOZ w Nowogrodźcu

²Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Leczenie przeciwbólowe przy zastosowaniu podawanych systemowo opioidów, leków nieopiodowych i koanalgetyków według zasad Światowej Organizacji Zdrowia (1996) jest skuteczne u 85–90% chorych z bólem nowotworowym. Pacjenci z trudnym do kontroli bólem wymagają terapii multimodalnej łączącej zasady Światowej Organizacji Zdrowia z wypracowanymi (w zależności od rodzaju bólu) innymi metodami, w tym miejscowego stosowania leków. Poniżej przedstawiono opisy dwóch chorych, u których zastosowano morfinę miejscowo na bolesne owrzodzenie skóry i śluzówki języka, uzyskując znaczną poprawę efektu analgetycznego. W obu przypadkach byli to chorzy, u których opioidy podawane doustnie lub podskórnie nie zapewniały zadowalającej analgezji, a zwiększenie ich dawek prowadziło do nasilenia działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: morfina, miejscowe podanie, owrzodzenie nowotworowe.

Abstract

Pain treatment with the use of generally administered opioids, non-opioids and co-analgesics according to World Health Organization (WHO) principles (1986) is effective in 85-90% patients with pain due to cancer. Individuals with difficult pain control need a multimodal treatment which combines WHO principles and other methods developed, depending on the type of pain and including topical drug application. Two patients in whom topical morphine used on a painful wound on the neck and a cancer ulceration of the tongue provided considerable improvement of analgesic effect, were presented in the paper. In both cases the patients did not achieve satisfactory analgesia with medications used orally or subcutaneously, and dose increments caused exacerbation of adverse effects of drugs used.

Key words: morphine, topical, cancer ulceration.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Aleksandra Kotlińska-Lemieszek, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, os. Rusa 25 A, 60-592 Poznań, e-mail: olalemieszek@op.pl

WSTĘP

Leczenie bólu u pacjentów z owrzodzeniami nowotworowymi napotyka z reguły na duże trudności. Jest to związane z nasilaniem się bólu przy dotyku, kontakcie z wydzieliną i zmianie opatrunku (ból in-cydentalne), a także często dołączającymi się stanami zapalnymi i infekcjami, które powodują zwiększoną wrażliwość pierwotnych zakończeń nerwowych w otoczeniu owrzodzenia (sensytyzacja obwodowa). Odkrycie receptorów opioidowych w obrębie obwodowych włókien nocyceptywnych na początku

lat 90. XX w. otworzyło drogę do obwodowego zastosowania opioidów w bólach o charakterze zapalnym [1, 2]. Morfina jest opioidem o właściwościach hydrofilnych, z trudem przenikającym do głębszych tkanek i do krwi, który po zastosowaniu obwodowym (na owrzodzenie) działa w miejscu aplikacji. Pierwsze doniesienia opisujące miejscowe zastosowanie morfiny na bolesne owrzodzenia powstałe na podłożu zmian nowotworowych i nienowotworowych pojawiły się już w końcu lat 90. XX w. [3, 4]. Obecnie literatura dotycząca tego zagadnienia obejmuje opisy przypadków, badania obserwacyjne

przedstawiające kilku do kilkunastu chorych i prace przeglądowe [5, 6]. Pokazują one dobrą skuteczność u wielu chorych i dobrą tolerancję leczenia przy zastosowaniu morfiny podawanej obwodowo oraz prostotę stosowania leku. Badania te odgrywają ważną rolę w informowaniu o możliwych sposobach postępowania, jednak z uwagi na duże zróżnicowanie chorych i zastosowanych preparatów nie pozwalają na łączną analizę danych (metaanalizę) i opracowanie jednolitych zaleceń. Sposób aplikowania morfiny, dawka i rodzaj stosowanego preparatu różnią się w poszczególnych publikacjach [6]. Prace dotyczące zastosowania morfiny do płukania jamy ustnej są późniejsze i mniej liczne [7–11]. Większość tych prac dotyczy chorych z zapaleniem śluzówki jamy ustnej po chemio- i radioterapii i wskazuje na mniej zadowalający efekt tego sposobu podania morfiny [7–11].

Poniżej przedstawiono opisy przypadków dwóch chorych, u których zastosowano morfinę miejscowo na bolesne owrzodzenia nowotworowe skóry i śluzówki języka, uzyskując znaczną poprawę efektu przeciwbólowego. W obu przypadkach byli to chorzy, u których opioidy podawane doustnie lub podskórnie nie zapewniały zadowalającej analgezji, a zwiększenie dawek opioidów wiązało się z nasileniem działań niepożądanych. Pacjenci wyrazili zgodę na wykorzystanie ich danych do obecnego opracowania.

PRZYPADEK 1.

Pacjentka, lat 92 (stan sprawności według skali Karnofsky'ego – KPS – 30, ECOG – 3), z rakiem płaskonabłonkowym skóry w postaci rozległego owrzodzenia okolicy ucha lewego i policzka, utrzymującym się od ponad 2 lat, po nieudanej próbie



Ryc. 1. Pacjent 1. Owrzodzenie nowotworowe przed podjęciem leczenia

chirurgicznego usunięcia nowotworu i pokrycia ubytku płatem skórny (ryc. 1.), została przyjęta do Zakładu Opieki Paliatywno-Hospicyjnej z powodu trudności pielęgnacyjnych i złej kontroli bólu. Chora skarżyła się na stały piekący ból w okolicy owrzodzenia (według skali numerycznej – NRS = 4–5/10), z okresowymi napadami silnego przeszywającego, rwącego i kłującego bólu tej okolicy, występującego do 6 razy dziennie (bólę przebijające, NRS = 7–8/10). Szczególnie bolesne były zmiany opatrunków, wykonywane dwa razy na dobę (bólę proceduralne). W okresie poprzedzającym hospitalizację chora była leczona buprenorfiną przezskórną, w dawce 35–52,5 $\mu\text{g}/\text{dobę}$. Dodatkowo doraźnie otrzymywała morfinę podskórnie od 2 mg, w dawce stopniowo zwiększanej pod kontrolą efektu do 15 mg. Dawki dorażne morfiny były początkowo skuteczne, stopniowo wraz ze wzrostem tych dawek chora reagowała nasiloną sennością. W ostatnich dniach przed przyjęciem do hospicjum stacjonarnego nasilił się też ból podstawowy (NRS 6–8/10). Chora prosiła o dodatkowe dawki morfiny co 4–6 godzin. Po przyjęciu na oddział u chorej zmieniono sposób pielęgnacji rany, która wykazywała cechy infekcji i rozpadu tkankowego (*slough*), i w celu łagodzenia bólu zastosowano miejscowo morfinę. Na owrzodzenie stosowano opatrunki z jałowych gazików nasączonych 0,1-procentowym roztworem siarczanu morfiny (1 amp. 10 mg Morphini Sulphas rozpuszczona w 10 ml 0,9-procentowego NaCl) – opatrunki zmieniano co 12 godzin. Utrzymano dotychczasowe dawki buprenorfiny, ponieważ próba ich zwiększenia nie przyniosła poprawy w zakresie miejscowego bólu, a jednocześnie powodowała nasilenie senności i okresowe zaburzenia logicznego kontaktu z chorą. Zastosowanie miejscowe roztworu morfiny spowodowało bardzo istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych i poprawę tolerancji leczenia. Przez cały pobyt na oddziale (3 miesiące) chora oceniała nasilenie bólu podstawowego na NRS = 0–2/10, z długimi okresami bez bólu. Tylko sporadycznie (raz na kilka dni) występowały bóle przebijające wymagające podania dorażnego morfiny SC (dawka 15 mg). Morfinę w takiej samej dawce stosowano też wyprzedzająco 15–30 minut przed zmianą opatrunku.

PRZYPADEK 2.

Chory, lat 73 (KPS – 50; ECOG 0–1), z zaawansowanym rakiem języka (wznowa miejscowa z zajęciem węzłów chłonnych szyi), wykluczony z dalszego leczenia onkologicznego, zgłosił się do poradni medycyny paliatywnej z powodu silnych stałych bólów języka, nasilających się przy jedzeniu. Bóle miały charakter ciągły – piekący, palący, były zloka-

lizowane po stronie lewej w miejscu zmian nowotworowych (NRS do 7–8/10), znacznie ograniczały możliwość mowy oraz przyjmowania pokarmów stałych i płynów. Pacjent był cierpiący, zniechęcony, z powodu bólu z trudem artykułujący słowa, płaczący. Dotychczasowe leczenie obejmowało fentanyl przezskórny w dawce 75 $\mu\text{g}/\text{godz.}$ oraz miejscowo stosowaną lignokainę w postaci żelu (20 mg/g). Wyższa dawka fentanylu nie poprawiała efektu przeciwbólowego i powodowała gorsze samopoczucie chorego (uczucie zmęczenia, senności, braku sił). Lignokaina w postaci żelu stosowana bezpośrednio na owrzodzenie języka przynosiła choremu czasową ulgę, jednak uczucie „zdrętwienia” i brak czucia powodował trudności w mówieniu i jedzeniu. W wyniku konsultacji choremu zalecono powolne płukanie jamy ustnej (przez 2–3 minuty) przed każdym posiłkiem roztworem morfiny, przygotowanym z 1 ampułki siarczanu morfiny (20 mg) rozpuszczonej w 100 ml przegotowanej, schłodzonej wody (0,02%). Dodatkowo zastosowano amitryptylinę (od dawki 10 mg/dobę) oraz zalecono morfinę doustną w dawce 10 mg do stosowania interwencyjnego w razie zaostrzenia bólu. Takie postępowanie przyniosło bardzo znaczną poprawę kontroli bólu. W trakcie kolejnych wizyt w poradni pacjent oceniał efekt morfiny stosowanej do płukania jamy ustnej jako bardzo dobry. Według jego relacji, początek działania leku występował po ok. 20 minutach i utrzymywał się do 12 godzin. Chory przyjmował posiłki, głównie o konsystencji papkowatej, bez dolegliwości bólowych, mówił bez trudu. W badaniu obserwowano istotne złagodzenie zmian zapalnych w otoczeniu owrzodzenia nowotworowego. Ostatecznie zalecono płukanie jamy ustnej roztworem morfiny dwa razy w ciągu dnia i doraźnie w razie potrzeby. Okresowo 1–2 razy dziennie chory stosował dodatkowo morfinę doustną (10–20 mg/dobę).

OMÓWIENIE

Autorzy niniejszej pracy przedstawili dwa przypadki zastosowania miejscowego morfiny u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową – na bolesne owrzodzenie nowotworowe na skórze i śluzówce języka. Do chwili napisania tego doniesienia autorzy stosowali morfinę powierzchniowo u kolejnych 6 chorych, uzyskując u 5 poprawę analgezji.

Miejscowe stosowanie morfiny na bolesne owrzodzenia nowotworowe skóry ma już ugruntowaną pozycję w łagodzeniu bólu w praktyce klinicznej opieki paliatywnej i wpisuje się w obecną tendencję oddziaływania na objaw (ból) w miejscu jego powstania oraz analgezję multimodalną (oddziaływanie na ból na kilku poziomach powstawania i przetwarzania bodźca bólowego), co z reguły

pozwała na istotne ograniczenie działań niepożądanych leków, wynikających z ich efektu ogólnoustrojowego. Opublikowana w 2013 r. praca przeglądowa Graham i wsp. obszernie podsumowuje publikacje dotyczące miejscowego leczenia bolesnych owrzodzeń skórnych u chorych w opiece paliatywnej [6]. Obejmuje ona analizę 27 publikacji, w większości o charakterze badań obserwacyjnych, włączając 6 badań kontrolowanych z randomizacją i jedno badanie oceniające biologiczną dostępność morfiny podanej na ranę. W większości prac (poza trzema) morfina zastosowana miejscowo wykazywała istotną skuteczność zarówno w przypadku owrzodzeń nowotworowych, jak i odleżyn. Wykazano nie tylko poprawę analgezji, ale jednocześnie u części tych chorych możliwe było ograniczenie stosowanych systemowo opioidów. Trzy prace, w przypadku których morfina była nieskuteczna, dotyczyły chorych z owrzodzeniami kończyn na tle niedokrwienia, owrzodzeniami żylnymi lub o charakterze mieszanym. Dawki stosowanej morfiny wynosiły od 1,6 do 15 mg. Jeżeli następowało nasilenie bólu, stopniowo zwiększano dawkę morfiny (stężenia w zakresie 0,08–0,5%). Morfinę nakładano na ranę 1–4 razy dziennie, najczęściej dwukrotnie w ciągu dnia. Opiszano przypadki chorych, którzy wymagali początkowo aplikowania morfiny 4 razy dziennie, a wraz z poprawą analgezji częstość stosowania morfiny ograniczono do 1–2 razy w ciągu dnia. Powierzchnia ran wynosiła z reguły od kilku do 30–40 cm^2 , w pojedynczych przypadkach była bardziej rozległa. Morfina podawana miejscowo była dobrze tolerowana, a wchłanianie leku z rany znikome [5, 6].

W odróżnieniu od morfiny stosowanej na owrzodzenia skóry, morfina do płukania jamy ustnej jest w praktyce nadal rzadko stosowana i literatura na ten temat ogranicza się głównie do pojedynczych doniesień kazuistycznych i badań obserwacyjnych na małych grupach chorych z zapaleniem śluzówki jamy ustnej po leczeniu onkologicznym [7–11]. W badaniu Sarvizadeh i wsp. (2015) przeprowadzonym w grupie 28 chorych z nowotworami głowy i szyi i zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej w następstwie radio- i chemioterapii (stopień III i IV) zalecono powolne (co najmniej 2-minutowe) płukanie jamy ustnej morfiną (10 ml roztworu o stężeniu 0,02% 6 razy dziennie) lub roztworem zawierającym lignokainę 2% i difenhydraminę (taka sama częstość płukania) [11]. Morfina w większym stopniu łagodziła objawy zapalenia śluzówki (w tym ból). W innych badaniach i doniesieniach morfinę stosowano w stężeniach od 0,02% do 2% i objętościach najczęściej 10–20 ml. Zalecano płukanie przez 2–5 minut [11]. Efekt przeciwbólowy obserwowano z reguły po upływie ok. 30 minut, utrzymywał się krócej w porównaniu z morfiną stosowaną na owrzodzenia skórne – do ok. 3 godzin. Wynika z tego, że w przy-

padku zmian na śluzówce jamy ustnej morfina wymaga stosowania nawet do 6 razy dziennie. Chorym z bólami przy jedzeniu należy zalecić płukanie jamy ustnej roztworem morfiny na pół godziny przed głównymi posiłkami, co może znacznie złagodzić bóle przy jedzeniu. W niektórych badaniach podkreślano korzystny wpływ morfiny na łagodzenie zmian zapalnych śluzówki. U części chorych możliwe było zredukowanie dawki opioidów podawanych systemowo. Odczyny miejscowe były łagodne, występowały rzadko w postaci pieczenia i swędzenia. Wchłanianie morfiny do krążenia systemowego w przeprowadzonych badaniach było (podobnie jak po podaniu na ranę) bardzo nieznaczne [7–11].

Miejscowe zastosowanie opioidów może stanowić ważną opcję leczenia przeciwbólowego, szczególnie u osób starszych i z zaburzoną czynnością wątroby i nerek, którzy są bardziej narażeni na wystąpienie działań niepożądanych opioidów stosowanych systemowo, kiedy zachodzi potrzeba zwiększenia dawek. Morfina stosowana miejscowo na owrzodzenie skóry i błony śluzowej (jak już wspomniano wyżej) wchłania się do krążenia w niewielkim stopniu i nie powoduje istotnego nasilenia działań niepożądanych [6]. Opisana chora (przypadek 1.) była pacjentką w wieku 92 lat, wymagającą bardzo uważnego miareczkowania opioidów. Zastosowanie miejscowe morfiny zapewniło dobry efekt przeciwbólowy, uniknięto konieczności zwiększenia dawek opioidów stosowanych systemowo. W przypadku drugiego pacjenta miejscowe zastosowanie morfiny w uzupełnieniu terapii stosowanej systemowo przyniosło radykalną poprawę efektu przeciwbólowego z istotnym złagodzeniem bólów powodowanych dotykiem i uciskiem na owrzodzenie języka przy mówieniu i przyjmowaniu posiłków. W obu przypadkach chorzy zgłaszali pełne zadowolenie z leczenia przeciwbólowego.

W medycynie oczekuje się zaleceń dotyczących sposobów postępowania opartych na dowodach naukowych. Podobnie u chorych w opiece paliatywnej dążymy do opracowania standardów postępowania opartych na badaniach naukowych. Jednocześnie konieczne jest indywidualne podejście, uwzględniające specyfikę sytuacji chorego, współistnienie wielu objawów, schorzeń, często zaawansowany wiek, przyjmowanie wielu leków i duże narażenie na działania niepożądane, co szczególnie dotyczy opioidów. W wielu przypadkach w medycynie paliatywnej postępowanie opiera się na doświadczeniu klinicznym lekarza i wprowadzaniu nowatorskich i mało znanych sposobów łagodzenia objawów (z uwzględnieniem pozarejestrowanego zastosowania leków, w tym przypadku morfiny). Przy takim empirycznym postępowaniu konieczne jest uważne monitorowanie chorego.

Morfina do podawania miejscowego jest przygotowywana z reguły doraźnie z ampułek, nie ma gotowych preparatów. W większości doniesień morfina jest nakładana na ranę w postaci żelu. W dostępnych publikacjach jest to najczęściej preparat, w skład którego wchodzi 10–20 mg morfiny (ampułka Morphini Sulphas) oraz hydrożel (8–15 g). Preparat przygotowuje się poprzez dokładne wymieszanie składników bezpośrednio przed nałożeniem na ranę [6]. W opisanym przypadku (przypadek 1.) morfina była stosowana w postaci przymoczek (kompresów gazowych) nasączonych łatwym do sporządzenia roztworem wodnym 0,01%. W obu przypadkach morfinę można aplikować na ranę naprzemiennie z metronidazolem (w postaci żelu lub przymoczek) [6]. U pacjenta z rakiem języka (przypadek 2.) zalecono metodę płukania jamy ustnej stosowaną w Hospicjum Pallium w Poznaniu (powolne płukanie jamy ustnej przez 2–3 minuty roztworem 0,02%, przygotowanym z ampułki morfiny 20 mg, uzupełnionej 100 ml wody, a więc objętością większą w porównaniu z podanymi w literaturze). Oba opisane sposoby przygotowania morfiny są łatwe do zastosowania w każdych warunkach – na oddziale stacjonarnym i w opiece domowej. Taki sposób postępowania wymaga dobrej współpracy z chorym. Należy wyraźnie poinstruować chorego, że nie należy połykać leku. Częstość stosowania preparatów morfiny ustala się na podstawie obserwacji efektu. W opisanych przypadkach morfinę w postaci przymoczek i płukanie jamy ustnej roztworem morfiny stosowano dwukrotnie w ciągu dnia.

WNIOSKI

W podsumowaniu należy stwierdzić, że miejscowe stosowanie morfiny może stanowić ważną opcję terapeutyczną u chorych z bolesnymi owrzodzeniami skóry lub błony śluzowej. Wskazania do zastosowania tej metody i jej skuteczność wymagają indywidualnej, bieżącej oceny u każdego chorego, ale według dotychczasowych obserwacji zasługuje ona na szersze zastosowanie, z dalszym poszukiwaniem najbardziej skutecznego sposobu przygotowania i aplikacji leku.

PIŚMIENNICTWO

1. Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993; 76: 182-191.
2. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 1995; 332: 1685-1690.
3. Krajnik M, Zyllicz Z, Finlay I, et al. Potential uses of topical opioids in palliative care – report of 6 cases. *Pain* 1999; 80: 121-125.

4. Twillman RK, Long TD, Cathers TA, et al. Treatment of painful skin ulcers with topical opioids. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 288-292.
5. LeBon B, Zeppetella G, Higginson IJ. Effectiveness of topical administration of opioids in palliative care: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: 913-917.
6. Graham T, Grocott P, Probst S, et al. How are topical opioids used to manage painful cutaneous lesions in palliative care? A critical review. *Pain* 2013; 154: 1920-1928.
7. Cerchietti LC, Navigante AH, Bonomi MR, et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 2230-2236.
8. Cerchietti L. Morphine mouthwashes for painful mucositis. *Support Care Cancer* 2007; 15: 115-116.
9. Platzer M, Likar R, Stein C, et al. Topische Applikation von Morphingel bei entzündlichen Haut- und Schleimhautläsionen [Topical application of morphine gel in inflammatory mucosal and cutaneous lesions]. *Schmerz* 2005; 19: 296-301.
10. Vayne-Bossert P, Escher M, de Vautibault CG, et al. Effect of topical morphine (mouthwash) on oral pain due to chemotherapy- and/or radiotherapy-induced mucositis: a randomized double-blinded study. *J Palliat Med* 2010; 13: 125-128.
11. Sarvizadeh M, Hemati S, Meidani M, et al. Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 44.