

Podkožne infuzije morfina in drugih zdravil pri bolniku z rakom

Slavica Lahajnar

Pri bolnikih z napredujočim rakom je bolečina eden najpogostejših simptomov. Za lajšanje srednje močne in močne bolečine uporabljamo opioide. Bolnik naj jih zaužije, če je to mogoče, ker je tako zdravljenje bolečine preprosto, učinkovito in tudi najcenejše.

Podkožno dani opioidi (morfin)

Pri bolnikih, ki bruhaajo, imajo zaporo črevesja, ne morejo zaužiti tablet ali so zmedeni, moramo izbrati drugo pot vnosa zdravil. V terminalnem obdobju rakave bolezni je primerno podkožno dajanje opioidov v obliki trajne infuzije, ker lahko v infuzijo dodamo tudi zdravila za lajšanje drugih simptomov napredujoče bolezni.

Če se zdravnik odloči za podkožno pot vnosa opioida, mora poznati ekvivalenčne odmerke opioidov (tabela 1).

Tabela 1. Ekvivalenčni odmerki močnih opioidov.

| Morfin p. o. | 30 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 | 210 | 240 |
|--------------------------------|-----------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|---------------------|
| Oksikodon p. o. | | 30 | | 60 | | 90 | | 120 |
| Hidromorfon p. o. | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 |
| Fentanil transdermalno | | 25 $\mu\text{g/h}$ | | 50 $\mu\text{g/h}$ | | 75 $\mu\text{g/h}$ | | 100 $\mu\text{g/h}$ |
| Morfin podkožno (i. v.) | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 |

p. o. - peroralno

i. v. - intravenozno

Izračunani odmerek morfina, danega podkožno, je praviloma trikrat manjši, kot če ga bolnik zaužije. Upoštevati je treba tudi individualne razlike, zato moramo učinkovit dnevni odmerek iztitirati. S trajno podkožno infuzijo bolniku zagotovimo stalno raven zdravila v krvi, s čimer preprečimo nastanek močne bolečine. V nekaterih študijah so ugotavljali, da imajo bolniki pri podkožnem dajanju opioidov manj stranskih učinkov, do česar morda pride, ker je odmerek v primerjavi s peroralnim manjši, ali pa zato, ker ni absorpcije zdravila v prebavilih.

Podkožno največkrat injiciramo morfin, lahko pa tudi hidromorfon, fentanil, sufentanil in druge opioide. Morfin v obliki *sulfata*, namesto pri nas registriranega morfina klorida, uporabljamo, ker je preverjena njegova kompatibilnost z drugimi zdravili v analgetski mešanici in ker so na razpolago vialje z večjo vsebnostjo učinkovine, kar farmacevtu olajša delo pri pripravi mešanice.

Bolniku v podkožje sprednjega dela prsnega koša ali trebuha namestimo intravensko kanilo (slika 1). Ta ostane na mestu več dni. Mesto injiciranja zamenjamo, če se lokalno



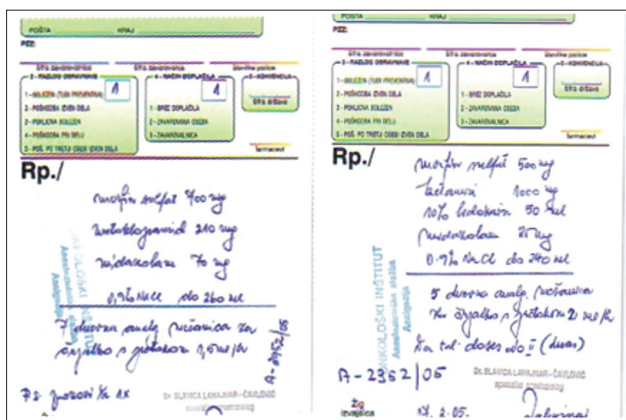
Slika 1. Elastomska črpalka

pojavi rdečina ali oteklina. Za trajno infuzijo potrebujemo črpalko; najprimernejša je črpalka za enkratno uporabo in z elastomernim balonom, ki se samodejno krči in iztisne izbrano količino analgetske tekočine v podkožje. Na voljo so črpalke za eno- ali večdnevno uporabo in z različnimi pretoki. Za bolnike z zagoni prebijajoče bolečine, ki jih zdravimo z dodatnimi odmerki zdravila, so primernejše črpalke na baterijski pogon. Na njih zdravnik poleg stalnega pretoka programira še dodatne bolusne odmerke, ki si jih bolnik injicira s pritiskom na gumb črpalke.

Črpalke za enkratno uporabo in s samodejno krčljivim balonom so v Sloveniji dostopne bolnikom z močnimi bolečinami zaradi raka ali posledic zdravljenja raka od julija 2002 kot pravica iz OZZ. Izbrani zdravnik jih predpiše na naročilnico za medicinski tehnični pripomoček za obdobje enega meseca (slika 2). Najuporabnejše so se izkazale eno- in petdnevne črpalke s pretokom 2 ml/uro ter



Slika 2. Naročilnica za tehnični pripomoček



Slika 3. Rp

sedemdnevne s pretokom 1,5 ml/uro. Z enodnevniimi balonskimi črpalkami v nekaj dneh iztitiramo učinkovit dnevni odmerek morfina in nadaljujemo zdravljenje s pet- ali sedemdnevniimi črpalkami in pet- ali sedemdnevniimi odmerki zdravil. Izbrani zdravnik napiše sestavo analgetske raztopine kot magistralno zdravilo na zeleni recept (Rp 02) v dvojniku in z zaporedno številko iz uradno pečatene knjige evidenc, največ za obdobje enega meseca (slika 3). Plačnik je OZZ. Ker sta stanje bolnika in jakost bolečine spremenljiva, je smiselno na en recept napisati analgetsko mešanico za največ 10- do 14-dnevno zdravljenje. Priprava analgetske raztopine in polnjenje balonske črpalke z njo sta dokaj preprosta postopka. Potrebni so aseptični pogoji, zato ju opravljajo v lekarnah. Izjemoma se elastomerna črpalka polni s pripravljeno analgetsko mešanico v zdravnikovi ambulanti ali na bolnikovem domu. Ampuliran morfin mešamo s fiziološko raztopino, količina te nosilne tekočine pa je odvisna od izbrane črpalke in pretoka na črpalke.

Primer bolnika:

Dnevni odmerek zaužitih tablet morfina je 150 mg. Izračunani dnevni odmerek ampuliranega morfina je 50 mg. Damo ga v nosilno tekočino, tj. 48 ml 0,9 % NaCl, in z analgetsko raztopino polnimo enodnevno balonsko črpalke s pretokom 2 ml/uro. Poleg stalne infuzije morfina bolnik ob bolečinah dobi še dodatne odmerke morfina, tj. 1/6 dnevnega odmerka, po potrebi v podkožje. Iztitiran dnevni odmerek morfina je pri našem bolniku 70 mg. Sedemdnevno črpalke s pretokom 1,5 ml/uro polnimo s sedemdnevno analgetsko raztopino, tj. 490 mg morfina in 0,9 % NaCl do 260 ml.

Zdravila za zdravljenje drugih simptomov

Če bolezen napreduje, se lahko pojavijo slabost, bruhanje, nemir, nespečnost in drugi simptomi. Zdravila za njihovo zdravljenje lahko dodamo morfinu v črpalke za stalno podkožno infuzijo. Družinski zdravnik predpiše sestavo

take podkožne infuzije na recept kot magistralno zdravilo (Rp/02). Pri pripravi mešanice zdravil moramo upoštevati lestvico kompatibilnosti zdravil, da ne nastane oborina (tabela 2). Naše klinične izkušnje so, da je kompatibilnost večja, kot je prikazana v tabeli, če mešamo bolj razredčena zdravila.

Najpogosteje uporabljena zdravila so metoklopramid kot antiemetik, midazolam kot sedativ in haloperidol kot antiemetik in sedativ. Odmerki zdravil so individualni, upoštevati moramo predpisane dnevne odmerke. Začnemo z manjšimi odmerki in jih po potrebi večamo do učinka ali predpisanih največjih odmerkov. Odmerki zdravil, ki jih dobi bolnik podkožno, so enaki tistim, ki bi jih dobil v žilo. Metoklopramid predpišemo v začetnem dnevnem odmerku 30 mg, midazolam 5 do 10 mg in haloperidol 1 do 5 mg. Haloperidol ni registriran za podkožno dajanje, a je po dolgoletnih izkušnjah v paliativni medicini ta pot vnosa mogoča.

Tabela 2. Kompatibilnost zdravil v podkožni infuziji.

| | Reglan | Morfin | Dormicum | Dexam. | Ranital | Haldol | Torecan |
|-------------|--------|--------|----------|--------|---------|--------|---------|
| Reglan | C | C | C | / | N | C | C |
| Morfin | C | C | C | C | C | C | C |
| Dormicum | C | C | C | N | N | C | C |
| Dexametason | / | C | N | C | C | N | / |
| Ranital | C | C | N | C | C | / | / |
| Haldol | C | C | C | N | N | C | / |
| Torecan | C | C | C | / | / | C | C |

C – kompatibilni zdravili
 N – nekompatibilni zdravili
 / – ni znano

Dodatna zdravila za lajšanje nevropatske bolečine

Zaradi rasti tumorja v živce in živčne pleteže ali zaradi zdravljenje raka z operacijo, obsevanjem ali kemoterapijo se pri bolniku lahko pojavi nevropatska bolečina. Za njeno zdravljenje opioidi ne zadostujejo. Bolnik potrebuje dodatna zdravila, tj. antidepresiv ali/in antiepileptik, ki ju zaužije. Če ta zdravila kljub največjim odmerkom ne učinkujejo, bolniku povzročajo hujše stranske učinke ali pa jih bolnik ne more zaužiti, lahko zdravnik algolog začne zdravljenje nevropatske bolečine s ketaminom, lidokainom, deksametazonom in/ali klonidinom, ki so dodatek morfinu. Po enkratni aplikaciji imajo ta zdravila kratko delovanje, zato je za učinkovito zdravljenje potrebna stalna infuzija. Po priporočilih algologa tako zdravljenje nadaljuje izbrani zdravnik. Ampulirane oblike zdravil – ketamin, 10 % lidokain in klonidin – so poleg morfin sulfata razvrščeni na listo nujnih zdravil v humani medicini, zato jih kot magistralno zdravilo napišemo na recept v breme OZZ.

Ketamin je v manjših odmerkih dober analgetik, v večjih pa anestetik. V subanestetičnih odmerkih je pri zdravljenju nevropatske bolečine klinično učinkovit. Začetni odmerek je 50 do 100 mg/dan. Zaradi halucinatornih učinkov ketamina dodamo v podkožno infuzijo midazolam 5 do 10 mg/dan. Če je midazolam neučinkovit, ga zamenjamo s haloperidolom v odmerku 1 do 5 mg/dan. Učinkovit

odmerek ketamina titriramo tako, da povečujemo dnevni odmerek za 100 mg do največjega odmerka 600 mg/dan.

Lidokain zaradi stranskih učinkov ni primeren za bolnike s hudo ishemično boleznijo srca. Njegovo učinkovitost pri zdravljenju težko obvladljive nevropatske bolečine lahko preverimo z enkratnim odmerkom 12 ml 1 % lidokaina v kratki, enourni infuziji v žilo. Bolnika med tem monitoriramo, da ugotovimo, ali so nastopile motnje ritma. Če se bolečina zmanjša, nadaljujemo s stalno podkožno infuzijo 1 do 5 ml 1 % lidokaina na uro in po potrebi titriramo do odmerka 2 ml/kg/24 ur. Za 70 kg težkega odraslega bolnika je to 140 ml 1 % ali 14 ml 10 % lidokaina na dan. Zaradi prevelike prostornine 1 %, uporabljamo 10 % koncentracijo zdravila zato, da količina zdravila omogoča polnjenje črpalk s pretokom 1,5 ali 2 ml/uro.

Kortikosteroidi vplivajo na nevropatsko bolečino, ker zmanjšajo vnetje in oteklino ob živcu. Izboljšajo tudi tek in splošno počutje ter delujejo antiemetično. Ker so po daljšem jemanju terapevtsko slabše učinkoviti in je večja verjetnost resnih stranskih učinkov, jih uporabljamo omejeno obdobje ali v zadnjih tednih življenja. V podkožni infuziji uporabljamo deksametazon v začetnem dnevnem odmerku 16 mg. Odmerek postopno manjšamo in ga po 3 do 4 tednih ukinemo.

Klonidin so kot analgetik najprej aplicirali epiduralno in dokazali sinergistično delovanje z bupivakainom in morfinom. S tako aplikacijo je tudi največ izkušenj. Pozneje so ga v sistemskem zdravljenju uporabili pri diabetični nevropatiji in bolnikih z bolečino zaradi raka. Dnevni odmerek je 150 do 300 µg. Možni stranski učinki so sedacija, hipotenzija in bradikardija.

Sklep

Podkožno dajanje zdravil v stalni infuziji z balonskimi črpalkami za enkratno uporabo je velika pridobitev za izbrane bolnike z rakom. Tako zdravljenje bolečine in drugih simptomov napredovale bolezni, je preprosto, varno in učinkovito. Infekcija se redko pojavi. Infuzija zagotavlja stabilno raven zdravila v plazmi, zato so stranski učinki zdravil manj pogosti. Ne potrebujemo žilnega pristopa in bolnika ni treba stalno zbadati zaradi tega, ker zdravila ne more zaužiti. S podkožno infuzijo fiziološke raztopine ali mešanice s 5 % glukozo lahko bolnika tudi hidriramo. Bolnik se lahko giblje, ker je infuzijska črpalka lahka in jo ima v vrečki ob sebi. Zaradi večdnevnega polnjenja je manj odvisen od negovalnega osebja, zato je podkožna infuzija zelo primerna za zdravljenje na domu. Za bolnika je prijazen način zdravljenja in ob pravilni izbiri zdravil ter odmerkov izboljšuje kakovost njegovega in tudi življenja svojcev.

Za bolnike z generaliziranimi oteklinama, motnjami v strjevanju krvi in slabim perifernim obtokom je bolj kot podkožno primerno dajanje zdravil v žilo. Tudi pri njih lahko uporabimo balonske črpalke za stalno infuzijo.

Zdravljenje s črpalkami je dražje kot zdravljenje s tabletami z nadzorovanim sproščanjem. Omogoča pa, da bolnike, ki zdravil ne morejo zaužiti, zdravimo na domu enako učinkovito kot v bolnišnici, kar pomeni prihranek v zdravstveni blagajni.

Viri

1. World Health Organisation. Cancer pain relief and palliative care. Geneva: World Health Organisation; 1990: 7–11.
2. Walsh D. Pharmacological management of cancer pain. *Seminars in oncology* 2000; 27: 45–63.
3. Hanks W. Principles of Opioid pharmacotherapy. *British Medical Journal* 1996; 312: 823–26.
4. Publication of the World Health Organisation Collaborating Center for Policy & Communications in Cancer care. Optimizing analgesic response when pain is uncontrolled by oral opioid. 2003; Volume 16, Nos. 1&2.
5. Derby S, Chin J, Portenoy RK. Systemic opioid therapy for chronic cancer pain: practical guidelines for converting drugs and routes of administration. *CNS Drugs*. 1998; 9: 99–109.
6. World Health Organisation. Symptom relief in terminal illness. Geneva: World Health Organisation; 1988: 24–33.
7. Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A. Palliative Care Formulary. Second Edition. London: Radcliffe Medical Press Ltd., 2002.
8. Back I. Palliative medicine handbook. Second Edition (reprint) 1998.
9. Lahajnar Čavlovič S, Švab I, Čufer T, Krčevski Škvarč N et al. Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Ljubljana, Glaxo Wellcome 2001, 32 str.
10. Mavrič O. Novi pristopi pri zdravljenju bolečin. Podkožna analgezija. V: 3. seminar o bolečini. Zbornik predavanj. Podčetrtek: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine, 1999: 81–89.
11. Salobir U. Paliativna oskrba in pristop k zdravljenju slabosti, bruhanja in zaprtja pri bolnikih z napredovalim rakom. In: ZDRAV VAR 2002, letnik 41, številka 3—6: 100–107.
12. Mao J, Chen I. Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. *Pain* 2000; 87: 7–17.
13. McQueen A, Baroletti S. Adjuvant Ketamine analgesia for the management of cancer pain. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002; 36: 1614–18.