

## Titracija pravega dnevnega odmerka morfina in zdravljenje prebijajoče bolečine

Slavica Lahajnar, Urška Salobir

Izbor analgetikov za zdravljenje kronične bolečine zaradi raka je odvisen od jakosti in vrste bolečine. Smernice za zdravljenje bolečine sledijo priporočilom Svetovne zdravstvene organizacije (objavljene v Onkologiji decembra 2000). Bolnikom z blago bolečino predpišemo neopioidne analgetike. Bolniki s srednje močno in močno bolečino potrebujejo opioide. Pri nevropatski bolečini predpišemo še dodatna zdravila. Pri bolnikih z rakom je za zdravljenje močne bolečine največkrat predpisan morfin.

Stalno močno bolečino zdravimo z morfina, ki delujejo dolgo in jih bolnik jemlje redno, ob uri. Pravi odmerek morfina tisti, ki odzame bolečino brez hudih stranskih učinkov; določimo ga s titracijo. Potrebna je vedno, kadar začnemo zdravljenje z morfina in če prejšnji odmerek dolgo delujočega opioida ne zadošča. Za titracijo uporabljamo *titracijski odmerek* kratko delujočega morfina, ki ga bolnik zaužije vsake 4 ure.

Veliko bolnikov z napredovalim rakom kljub rednemu jemanju zdravil za zdravljenje bolečine navaja napade bolečine. Čeprav je stalna bolečina primerno zdravljena z dolgo delujočim morfinom, lahko bolnik s kostnimi zasevki pri gibanju občuti bolečino. Za lajšanje te prebijajoče bolečine potrebuje poleg morfina z dolgim delovanjem še *rešilni odmerek* morfina s kratkim učinkom, ki ga bo vzel po potrebi.

**Bolniku z močnimi bolečinami zaradi raka torej predpišemo dolgo delujoči morfin, ki ga bo zaužil ob uri, in kratko delujoči morfin, s katerim titriramo pravi odmerek morfina in zdravimo prebijajočo bolečino.** Pri bolniku z napredovalim rakom je zdravljenje kronične bolečine z morfinom podobno zdravljenju sladkornega bolnika z inzulinom.

### 1) TITRACIJA MORFINA ZA STALNO BOLEČINO

Stalna oziroma bazalna je tista bolečina, ki je stalno prisotna 12 ali več ur v zadnjih 24 urah. Za titracijo pravega odmerka dolgo delujočega morfina (MST) potrebujemo kratko delujoči morfin (sevredol, morfinske kapljice).

**1. primer:** Pri bolniku, ki še ni jemal opioidov in občuti močno bolečino, smo se odločili za zdravljenje z morfinom. Predpišemo mu **10 mg kratko delujočega morfina na 4 ure, med temi intervali pa po potrebi dobi še kakšen odmerek. Če ta titracijski odmerek ne zadostuje** (bolnik mora zaužiti dodatne odmerke med 4-urnimi intervali, ker je bolečina še vedno močna), **ga po 24 urah povečamo za 30 % do 50 %**, tj. z 10 na 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg ali več. Bolnik si

zapisuje količino zaužitega kratko delujočega morfina v 24 urah. Večerni in nočni odmerek lahko vzame hkrati. Po 2 do 3 dneh razmeroma stalne uporabe kratko delujočega morfina dnevni odmerek morfina predpišemo v obliki dolgo delujočega morfina, ki ga bolnik zaužije na 12 ur.

Starim in zelo oslabeлим ter bolnikom s hudo ledvično okvaro predpišemo manjše začetne odmerke (5 mg) kratko delujočega morfina ali enake (10 mg) na daljše časovne razmake, tj. na 6 ali 8 ur. S tem zmanjšamo možnost, da bi prišlo do hujših stranskih učinkov, predvsem zmedenosti in zaspanosti. Ker je možnost predoziranja večja, je pri teh bolnikih pogosto varnejše, da jim ne predpišemo dolgo delujočega morfina, temveč ves čas zdravljenja jemljejo kratko delujoči morfin.

Naš primer: Bolnik potrebuje 20 mg kratko delujočega morfina na 4 ure. Dnevni odmerek dolgo delujočega morfina je 120 mg (MST 60 mg/12 ur).

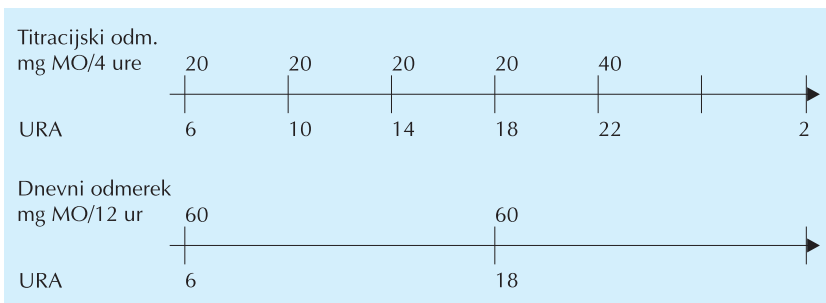


Tabela 1: Titracijski in dnevni odmerki morfina

titrac. odm. mg MO/4 ure per os	dnevni odm. mg MO/24 ur per os	dnevni odm. mg MO/12 ur per os
5	30	15
10	60	30
15	90	45
20	120	60
30	180	90
40	240	120
60	360	180
70	420	210
80	480	240
90	540	270
120	720	360

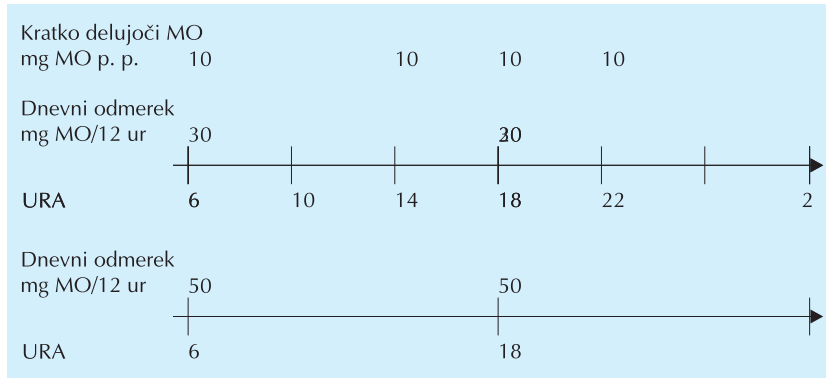
Če titracijski odmerek kratko delujočega morfina ne zadošča, je naslednji za 30–50 % večji.

Dnevni odmerek dolgo delujočega morfina/24 ur je 6-kraten titracijski odmerek.

**2. primer:** Zaradi neučinkovitega lajšanja bolečine s srednje močnim opioidom se odločimo za zdravljenje z morfinom. Tramadol ali kodein ukinemo in začnemo titracijo s kratko delujočim morfinom, kot je opisano v prvem primeru.

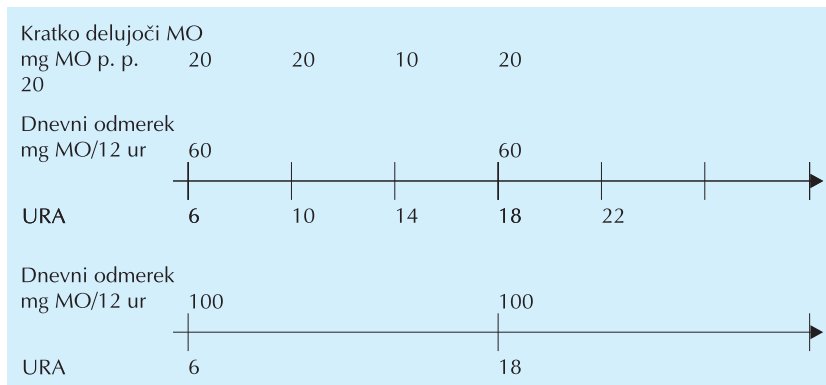
Lahko pa tramadol in kodein zamenjamo z ekvianalgetičnim odmerkom dolgo delujočega morfina in po potrebi dodamo odmerek kratko delujočega morfina. Klinične izkušnje kažejo, da je pri bolnikih, ki jemljejo večje dnevne odmerke morfina, potreben sorazmerno večji odmerek morfina po potrebi. Po priporočilih je odmerek kratko delujočega morfina 1/6 dnevnega odmerka morfina.

Primer: 400 mg tramadola zamenjamo s 60 mg dolgo delujočega morfina, ki ga bolnik zaužije ob uri (MST 30 mg/12 ur). Po potrebi vzame še 10 mg kratko delujočega morfina (60/6). Bolniku zadostujejo 4 dodatni odmerki po 10 mg morfina, torej je potreben dnevni odmerek 100 mg morfina (MST 50 mg/12 ur).



**3. primer:** Bolnik že jemlje dolgo delujoči morfin, vendar mu 120 mg ne zadošča.

Prejšnjemu odmerku dolgo delujočega morfina kot v drugem primeru dodamo odmerek kratko delujočega morfina po potrebi. Odmerek kratko delujočega morfina je 20 mg (120/6); bolniku zadostujejo 4 odmerki v 24 urah. Nov odmerek dolgo delujočega morfina je 200 mg na dan.



Zagovorniki hitrega večanja dnevnega odmerka, kadar ne zadošča, ne priporočajo titracije s kratko delujočim morfinom, ampak za 30 do 50 % večji odmerek dolgo delujočega morfina. Nov odmerek dolgo delujočega morfina bi bil v našem 3. primeru 180 mg. Če še ne zadošča, po 2 do 3 dneh dnevni odmerek dolgo delujočega morfina znova zvečamo za 30 do 50 %.

Tretja možnost je, da ukinemo dolgo delujoči morfin in začnemo titrirati kot v prvem primeru.

Ko uvajamo zdravljenje z morfini ali večamo odmerke, so najpogostejši stranski učinki slabost, sedacija in zaprtje. Bolnika seznanimo o možnih stranskih učinkih. Če nastopi slabost, naj dobi antiemetik (haloperidol, metoklopramid). Ob hudi sedaciji moramo odmerek zmanjšati in titracijo upočasniti. Odvajala predpišemo preventivno, če ni zadržkov za njihovo uporabo.

Zelo pomembno je redno spremljanje bolnika. Naročimo mu, naj si zapisuje porabo zdravil. Sproti naj nas obvešča o učinkovitosti zdravljenja bolečine (bolečino ocenjuje z od 0 do 10 ali opisno kot blago, srednje močno, močno ali nevzdržno) in o stranskih učinkih morfina.

## 2) ZDRAVLJENJE PREBIJAJOČE BOLEČINE

Prebijajoča bolečina je prehodno poslabšanje bolečine pri stabilni, dobro zdravljeni stalni bolečini. Le kadar je slednja dobro zdravljena, lahko govorimo o zagonih prebijajoče bolečine. Mednarodno združenje za raziskavo bolečine ocenjuje, da ima tako bolečino več kot 60 % bolnikov z rakom. Bolniki z drugimi boleznimi, ki so vzrok za kronično bolečino, na primer revmatoidni artritis ali lumbalgija, nimajo take bolečine.

Vzrok za prebijajočo bolečino je največkrat napredovanje raka. Mehanizem nastanka je enak kot pri stalni, zato je prebijajoča bolečina lahko somatska, visceralna ali nevropatska. Navadno se pojavlja na istih mestih kot stalna, vendar to ni pravilo.

Povprečno se pojavi 4-krat na dan, traja 30 minut in je srednje močna ali močna (R. Portenoy). Kadar se jakost

hitro stopnjuje in postane nevzdržna v nekaj minutah, je za bolnika zelo moteča, za zdravnika pa težko obvladljiva. Pojavi se lahko v zvezi z nekim dogodkom, npr. pri gibanju, kašljanju, hranjenju, odvajanju, negi bolnika ipd. (incidentalna bolečina), ali pa nepričakovano (spontana bolečina). Po mnenju C. Saundersa je tudi bolečina, ki se pojavi pred naslednjim odmerkom opioida z dolgim delovanjem, prebijajoča. Drugi menijo, da je ta bolečina posledica slabo zdravljene stalne bolečine. **Bolečino, ki se pojavi pred naslednjim odmerkom opioida z**

dolgim delovanjem, zdravimo tako, da povečamo dnevni odmerek istega zdravila za 30 do 50 % ali ga določimo s titracijo, kot je priporočeno v prejšnjem delu prispevka.

**1. primer:** Bolnik je jemal MST 60 mg/12 ur, toda dve uri pred vsakim naslednjim odmerkom se je pojavila bolečina in se stopnjevala do močne bolečine. »Tablete ne držijo dovolj dolgo,« nam pove bolnik. Svetujemo mu, naj poveča odmerek dolgo delujočega morfina za 30 %, torej naj zaužije 160 mg dolgo delujočega morfina na dan (MST 80 mg/12 ur).

**Incidentalno in spontano prebijajočo bolečino** zdravimo z rešilnim odmerkom kratko delujočega morfina. V literaturi najdemo več različnih priporočil o tem, kako velik naj bo rešilni odmerek – 1/6, 5 do 15 %, 10 do 20 %, 50 % dnevnega odmerka, 10 mg, 20 mg, 3mg, kar kaže, da jakost prebijajoče bolečine ni vedno v sorazmerju s stopnjo stalne bolečine. V literaturi je največkrat navedeno priporočilo, naj bo **rešilni odmerek kratko delujočega morfina 5 do 15 % dnevnega odmerka dolgo delujočega morfina**. Bolnik ga vzame **po potrebi** in po 30 minutah lahko odmerek znova vzame. Če tudi ta ne ublaži bolečine, se je treba posvetovati z zdravnikom in ugotoviti, kaj je vzrok, da se je bolečina poslabšala. Iz klinične prakse izhaja preprosto priporočilo, naj bo rešilni odmerek pri dnevni odmerkih do 200 mg morfina **1/6** dnevnega odmerka, pri večjih dnevni odmerkih pa manj kot 1/6.

**Tabela 2: Dnevni odmerki in priporočeni rešilni odmerki morfina**

dnevni odm. mg MO/ 12 ur per os	dnevni odm. mg MO/ 24 ur per os	rešilni odm. mg MO/ 1–2 uri p. p. per os
15	30	<b>5</b>
30	60	<b>10</b>
45	90	<b>15</b>
60	120	<b>20</b>
90	180	<b>30</b>
120	240	<b>30</b>
180	360	<b>40</b>
210	420	<b>40</b>
240	480	<b>50</b>
270	540	<b>60</b>
360	720	<b>70</b>

Rešilni odmerek kratko delujočega morfina je 5 do 15 % dnevnega odmerka (približno 1/6).

**2. primer:** Bolniku za zdravljenje stalne bolečine zadostuje 120 mg dolgo delujočega morfina (MST 60 mg na 12 ur), v primeru prebijajoče bolečine vzame rešilni odmerek 20 mg kratko delujočega morfina.

Če ima bolnik incidentalno prebijajočo bolečino, vzame rešilni odmerek 20 do 30 minut pred predvidenim dogodkom, pri spontani bolečini pa potem, ko se bolečina pojavi.

**3. primer:** Bolnica z napredovalim rakom dojke ima kostne zasevke. V mirovanju nima bolečin od takrat, ko jemlje dolgo delujoči morfin. Zaradi močnih bolečin pri gibanju je skoraj nepokretna.

Približno 30 minut pred predvidenim dogodkom, ki povzroči zagon incidentalne prebijajoče bolečine, naj bolnica zaužije rešilni odmerek kratko delujočega opioida. Ker jemlje tudi nesteroidna protivnetna zdravila, se pri bolečini zaradi kostnih zasevkov zmanjša poraba morfina in s tem tudi njegovi stranski učinki. Tudi specifično onkološko zdravljenje, na primer obsevanje bolečin kostnih zasevkov, zmanjša jakost in število zagonov prebijajoče bolečine.

Pri incidentalni bolečini pomagajo tudi nefarmakološki ukrepi. Bolnika namestimo v čim udobnejši položaj. Zdravimo tudi druge simptome napredovale bolezni, kot sta kašelj in zaprtje.

**4. primer:** Bolnik z rakom pljuč in vraščanjem tumorja v brahialni pletež ima kljub zdravljenju z dolgo delujočim morfinom 2- do 4-krat na dan spontane napade zelo močnih bolečin, ki sevajo v roko kot električni sunki in trajajo 15 do 30 minut.

Kadar je zagon bolečine nepredvidljiv, govorimo o spontani prebijajoči bolečini. Bolnik vzame rešilni odmerek morfina, ko bolečina nastopi. Kadar je prebijajoča bolečina nevropatska, imajo pomembno mesto v zdravljenju dodatna zdravila, tj. antidepresivi in antikonvulzivi ter anesteziološki postopki, in sicer blokade živcev in živčnih pletežev ali dajanje zdravil v perispinalni prostor prek vstavljenega katetra.

**5. primer:** Bolnica z rakom dojke, kostnimi in pljučnimi zasevki ima kljub jemanju dolgo delujočega morfina tudi v mirovanju več kot 10-krat na dan napade močnejših bolečin, zlasti kadar kašlja.

Kadar bolnik potrebuje več kot 4 rešilne odmerke, povečamo dnevni odmerek dolgo delujočega morfina za 30 do 50 %, po potrebi pa spet dodamo primeren rešilni odmerek.

Najprimernejše je, da bolnik zdravilo zaužije. Večina avtorjev se strinja, da za rešilni odmerek uporabimo isti opioid, kot ga bolnik že dobiva za zdravljenje stalne bolečine, le v kratko delujoči obliki. Z drugim ga zamenjamo le, kadar ima povečan celodnevni odmerek enega opioida hude stranske učinke. Drugače je, kadar ima bolnik za zdravljenje stalne bolečine transdermalni fentanil, ker pri nas nimamo peroralne oblike tega analgetika. Rešilni odmerek so morfinske tablete ali kapljice s kratkim delovanjem (glej 3. del prispevka).

**6. primer:** Bolnik ima po zaužitju rešilnega odmerka kratko delujočega morfina manjše bolečine, vendar z zdravljenjem ni povsem zadovoljen. Moti ga, da rešilni odmerek začne delovati počasi in predolgo učinkuje. Ko bolečina mine, je bolj zaspan.

Idealni analgetik za zdravljenje prebijajoče bolečine je tisti, ki ima zelo hitro in izredno kratko delovanje, vendar ga pri nas ni. Kratko delujoči oralni morfin v tabletah ali kapljicah začne delovati po 15 do 20 minutah in je najučinkovitejši po 30 do 45 minutah. Njegov razpolovni čas je 2 do 3 ure; ko prebijajoča bolečina mine, je bolnik lahko sediran.

Pri bolečini, ki se zelo hitro stopnjuje, je treba morfin dati parenteralno. Preračunan odmerek, dan intravenozno ali

podkožno, je glede na zaužiti odmerek trikrat manjši. To pomeni, da ima 20 mg morfina (1 ml, 1 ampula), danega podkožno ali intravenozno, enak analgetičen učinek kot 60 mg morfina, ki ga bolnik zaužije.

Titracija pravega dnevnega odmerka in zdravljenje prebijajoče bolečine omogočata zdravniku, da dobro vodi bolnika, ki ima zaradi raka močno bolečino. Zaradi lažjega razumevanja je v prispevku ločeno obravnavana titracija dolgo delujočega morfina za stalno bolečino in zdravljenje prebijajoče bolečine. V praksi se prebijajoča bolečina pojavlja tudi med titracijo pravega odmerka dolgo delujočega morfina. Bolniku svetujemo, naj med 4-urnimi intervali po potrebi vzame dodaten odmerek kratko delujočega morfina. Med titracijo je rešilni odmerek enak titracijskemu.

### 3) TITRACIJA TRANSDERMALNEGA FENTANILA

Transdermalni fentanil (nalepke durogesic) bolniku navadno predpišemo, kadar zdravljenje s peroralnim morfinom ni mogoče, ker bolnik zdravila ne more zaužiti ali pa mu povzroča zelo moteče stranske učinke, predvsem slabost, bruhanje in zaprtje. Pri zamenjavi morfina s transdermalnim fentanilom moramo poznati njune ekvivalenčne odmerke – 60 mg morfina na dan peroralno je enako učinkovito kot 25 µg fentanila na uro transdermalno.

Če bolnik še ni jemal morfina in je potrebno zdravljenje bolečine s transdermalnim fentanilom, ali pa odmerek, ki ga že ima, ne zadošča, uporabljamo za titracijo pravega odmerka transdermalnega fentanila kratko delujoči morfin (tablete sevredol, morfinske kapljice). Prof. dr. Zuurmond priporoča uporabo drugačnih titracijskih odmerkov kratko delujočega morfina kot pri titraciji dolgo delujočega morfina (MST), in sicer **10, 20, 30 mg**, kar je prikazano v Tabeli 3. Če ima bolnik 25, 50 75 µg/h fentanilski obliž, je titracijski odmerek kratko delujočega morfina **10 mg**, če ima 100, 150, 175 µg/h, je titracijski odmerek **20 mg**, če ima 200, 300 µg/h, je titracijski odmerek **30 mg** kratko delujočega morfina. Zaužije ga **po potrebi**. Rešilni odmerki kratko delujočega morfina so enakitracijskim.

Če bolnik potrebuje več kot 6 odmerkov kratko delujočega morfina po 10 mg, povečamo odmerek durogesica za 25 µg/h, upoštevamo namreč ekvivalenčne odmerke. Če potrebuje več kot 6 odmerkov kratko delujočega morfina po 20 mg, odmerek durogesica povečamo za 50 µg/h, če pa potrebuje več kot 6 odmerkov kratko delujočega morfina po 30 mg, povečamo odmerek durogesica za 100 µg/h.

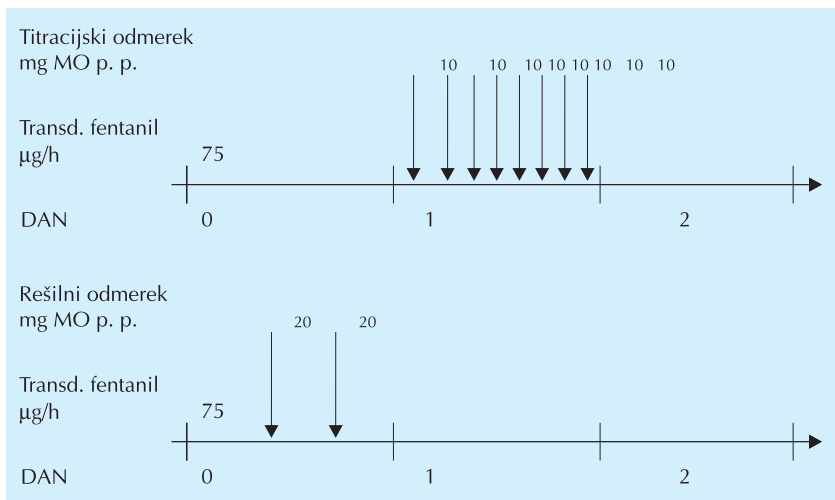
**1. primer:** Bolniku 75 µg/h durogesica ne odvzame bolečine. V enem dnevu je potreboval še 8-krat po 10 mg, tj. 80 mg kratko delujočega morfina. Zvečamo mu odmerek durogesica za 25 µg/h. Poleg novega 100 µg/h fentanilskega obliža bo po potrebi vzel rešilni odmerek 20 mg kratko delujočega morfina.

**Tabela 3:** Ekvivalenčni odmerki transdermalnega fentanila in titracijski oziroma rešilni odmerki kratko delujočega morfina

dnevni odm. mg MO/ 24 ur per os	fentanil mcg/uro transdermalno	titracijski in rešilni odm. mg MO p. p. per os
30	12,5	10
60	25	10
90	25	10
120	50	10
180	75	10
240	100	20
360	150	20
420	175	20
480	200	30
540	225	30
720	300	30

#### Literatura:

- Robert E. Enck. Managing breakthrough pain. American Journal of Hospice & Palliative Care 2000; 17: 366–68.
- Pappagallo M, Dickerson E., Hulka S. Opioid dosing guidelines with breakthrough pain doses. American Journal of Hospice & Palliative Care 2000; 17: 407–15.
- Walsh D. Pharmacological Management of Cancer Pain. Seminars in Oncology 2000; 27: 45–63.
- Joan M. Christie, Simmonds M, Patt R, Portenoy K. et all. Dose Titration, Multicenter Study of Transmucosal Fentanyl Citrate for the Treatment of Breakthrough Pain in Cancer Patients Using Transdermal Fentanyl for Persistent Pain. Journal of Clinical Oncology 1998; 16: 3238–45.
- Simmonds A. Management of Breakthrough Pain Due to Cancer. Reprinted from Oncology 1999
- Hanks W. Principles of Opioid Pharmacotherapy. British Medical Journal 1996; 312: 823–26.



7. Portenoy Russell K, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough Pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129–134.
8. Klebstad P, Kaasa S, Skauge M. et al. Pain intensity and side effects during titration of morphine to cancer patients using a fixed schedule dose escalation. *Acta Anesthesiol Scand.* 2000; 44: 656–64.
9. Portenoy Russell K, Hagen Neil A. Breakthrough Pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273–81.
10. Farrar John. T, Cleary J, Rauck R. et al. Oral Transmucosal Fentanyl Citrate: Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial for Treatment of Breakthrough Pain in Cancer Patients. *Journal of the National Cancer Institute* 1998; 90: 611–16.
11. Publication of the World Health Organization Collaborating Center for Policy & Communications in Cancer Care. The significance of breakthrough pain in cancer. *Ann Int Med* 1999; 12: 1–8.
12. Colluzzi Paul H. Oral Patient Controlled Analgesia. *Seminars in Oncology* 1997; 24: 35–42.
13. Cleary James F. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Issues in the Treatment of Breakthrough Pain. *Seminars in Oncology* 1997; 24: 13–19.
14. Portenoy Russell K, Payne R, Coluzzi P. et al. Oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999; 79: 303–12.
15. Zuurmond W. Satelitski simpozij o zdravljenju bolečine s fentanilskim obližem. Čatež 7.–9. dec. 2001.

