

Inhalácia morfénu pri nádorovej dýchavičnosti – prehľad literatúry a vlastné skúsenosti

doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

Po vyčerpaní možností kauzálnej liečby je morfénu kľúčový liek v paliácii nádormi spôsobenej dýchavičnosti. Použitie nebulizovaného morfénu sa zdá byť nádejné. Inhalácia morfénu je neinvazívna, podľa publikovaných retrospektívnych a prospektívnych klinických štúdií môže zmierniť dýchavičnosť a nemá takmer žiadne vedľajšie účinky. Zjavný pozitívny efekt bol pozorovaný u dvoch z jedenástich pacientov s dýchavičnosťou pri progredujúcom karcinóme pľúc, liečených na našom oddelení desiatimi mg nebulizovaného morfénu.

Kľúčové slová: karcinóm, dýchavičnosť, morfénu, inhalácia.

Inhalation of morphine for cancer dyspnea – overview of literature and personal experience

Morphine is a key drug used in palliative setting when causally therapy of cancer dyspnea has been exhausted. Use of nebulized morphine seems to be promising. Inhalation of morphine is non-invasive, may alleviate dyspnea, and there are almost none adverse events in a few published retrospective or prospective clinical studies. Clear beneficial effect was observed in two of eleven dyspneic patients treated in our department with ten mg of nebulized morphine due to progressive lung cancer.

Key words: cancer, dyspnea, morphine, inhalation.

Paliat. med. liec. boles., 2009, 2(3): 122–124

Úvod

Dýchavičnosť je jedným z najobávanejších a najdevastujúcejších symptómov pokročilého nádorového ochorenia. Ešte pred niekoľkými rokmi, podľa mienky expertov, úroveň liečby dýchavičnosti pri nádorových ochoreniach výrazne zaostávala za úrovňou liečby bolesti (1). Pozornosť venovaná epidemiológii, príčinám, diagnostike a liečbe dýchavičnosti u onkologicky chorých však stúpa. Problematike sa venoval podrobnejšie aj článok v jednom z nedávnych čísel časopisu Paliatívna medicína a liečba bolesti (2). Po vyčerpaní možností kauzálnej liečby sa vo farmakoterapii dýchavičnosti používajú bronchodilatanciá, kortikoidy, psychofarmaká a opioidy, zvlášť morfénu. Opioidy sú používané pri dýchavičnosti už od konca 19. storočia. V polovici 20. storočia došlo k obmedzeniu ich preskripcie vzhľadom k poznatkom o riziku respiračného zlyhania po podávaní morfénu. Obavy lekárov, vďaka pribúdajúcim poznatkom o pozitívnom efekte opioidov a dobrej tolerancii liečby pri ťažkej dýchavičnosti, postupne klesli (1). V súčasnosti je podanie morfénu pri dýchavičnosti podmienenej pokročilým nádorovým ochorením rezistentným na liečbu, pokladané za štandardný postup (3, 4, 5). Navyše, zvlášť pri terminálnej fáze nádorových ochorení je odporúčané častejšie využitie tejto liečebnej možnosti. Účinky morfénu na respiráciu sú dôsledkom cerebrálnej sedácie, redukovaní anxiety, redukovaní senzitivity na hyperkapniu, zlepšenej kardiálnej funkcie a analgetické-

ho účinku, význam má aj tlmenie bronchiálnej hypersekrecie (tabuľka 1).

Morfén je v praxi pri nádorom podmienenej dýchavičnosti najčastejšie používaný v perorálnej forme, menej často v subkutánnej, zriedkavo v intravenózne forme. Inou zaujímavou možnosťou pri dýchavičnosti je aplikácia morfénu inhalátorom, resp. nebulizérom. V práci je podaný prehľad literárnych údajov o inhalácii morfénu v liečbe nádorovej dýchavičnosti a uvedené sú skúsenosti s paliatívnou liečbou dýchavičnosti inhalovaným morfénom na Onkologickom oddelení ŠN sv. Svorada Zobor, Nitra.

Inhalácia morfénu pri nádorovej dýchavičnosti – prehľad publikovaných údajov

Záujem o podanie morfénu pri dýchavičnosti formou inhalácie sa objavil na prelome osemdesiatych a deväťdesiatych rokov 20. storočia. Podporili ho poznatky o výskyte morfénových receptorov v dýchacích cestách, predpoklad

nižšieho výskytu vedľajších účinkov lokálne podaného morfénu v porovnaní so systémovým podaním a zvlášť prvé publikované kazuistiky popisujúce pozitívny efekt inhalovaného morfénu pri dýchavičnosti aj u pacientov predliečených morfénom v systémovej forme (6, 7). Jedna z týchto kazuistik poukázala na zmiernenie dýchavičnosti morfénom v dávke 5 mg pri podaní nebulizátorom, pričom dávka 160 mg podávaná orálne bola neúčinná (7). Na Slovensku bola prvá zmienka o využití inhalovaného morfénu v paliatívnej liečbe publikovaná v r. 1995 (8). Postupne boli publikované ďalšie kazuistiky, retrospektívne prehľady a niekoľko menších prospektívnych štúdií paliatívnej liečby nádorovej dýchavičnosti inhalovaným morfénom. Prehľad publikovaných klinických štúdií zameraných na paliatívnu liečbu dýchavičnosti pri pokročilom nádorovom ochorení je v tabuľke 2.

Všetky publikované štúdie naznačili efektivitu inhalovaného morfénu pri zmiernení nádorom podmienenej dýchavičnosti. V roku

Tabuľka 1. Morfénu v porovnaní s inými liekmi používanými pri dýchavičnosti v terminálnej fáze nádorového ochorenia

Efekt	Špecifický pre morfénu?
Cerebrálna sedácia	Nie
Redukcia anxiety	Nie
Redukcia senzitivity na hyperkapniu	Nie
Zlepšená kardiálna funkcia	Áno
Vplyv na opioidné receptory dýchacích ciest inhaláciou	Áno
Analgetický účinok	Áno

2002 bola publikovaná metaanalýza zameraná na použitie opioidov pri dýchavičnosti (17). Do analýzy efektivity nebulizovanej, resp. inhalovanej formy boli zaradené iba tri štúdie spĺňajúce kvalitatívne podmienky – všetky tri boli s morfinom. V jednej boli výlučne pacienti trpiaci nádorovou dýchavičnosťou, v jednej boli pacienti s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP), v jednej pacienti trpiaci chronickými pľúcnymi ochoreniami, prevažne CHOCHP. Nebulizovaná forma morfinu v metaanalýze mala výrazne, ale nie preukazne, naznačenú efektivitu – na rozdiel od iných foriem podania opioidov (dihydrokodeínu, hydromorfonu, morfinu), pri ktorých bola efektivita pri zmiernení dýchavičnosti preukázaná (obrázok 1).

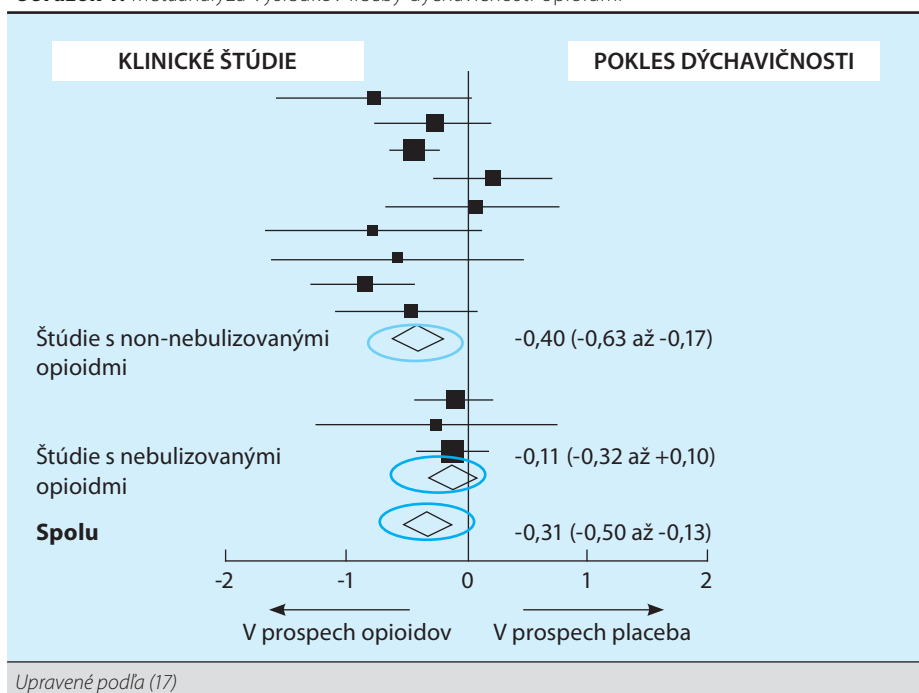
Jedna z novších štúdií porovnala v paliácii nádorovej dýchavičnosti nebulizovaný a subkutánny morfin. Podľa autorov „nebulizovaný morfin ponúka podobné zmiernenie dýchavičnosti ako subkutánny“ (16). Práca vyvolala v roku 2006 zaujímavú diskusiu a jej kritika sa zamerala na skutočnosť, že v štúdiu participovalo iba 11 pacientov, hoci plán bol 100, a tak matematická pravdepodobnosť, že by táto štúdia odhalila významný rozdiel medzi inhaláciou morfinu alebo jeho subkutánnym podaním bola a priori veľmi malá – iba 14 %. Navyše, výhrada bola aj k použitej numerickej škále na meranie dýchavičnosti (18). Podľa odpovedí autorov na docielenie dostatočného počtu pacientov by bolo potrebné rozsiahle multicentrické skúšanie. Problémy so zaraďovaním pacientov v terminálnom štádiu nádorového ochorenia sú pochopiteľné. Použitie numerickej škály na zisťovania dýchavičnosti je adekvátne (19). V roku 2007 bol publikovaný prehľad zameraný na úlohu inhalovaných opioidov (a furosemidu) v liečbe dýchavičnosti. Analyzovaných bolo 30 publikácií (klinických štúdií a aj kazuistík) venovaných inhalácii morfinu – 23 pri dýchavičnosti, 7 pri bolesti. Záverom práce je, že sú potrebné väčšie štúdie na potvrdenie užitočnosti inhalovaných opioidov pri terminálnych ochoreniach, napriek tomu je však možné použitie v praxi na základe výhodného pomeru efektivity/vedľajšie účinky u vybraných pacientov (20). Z vedľajších účinkov liečby inhalovaným morfinom je potrebné spomenúť riziko bronchokonstrikcie a riziko akútnej respiračnej insuficiencie. Obe sú veľmi zriedkavé. Čo sa týka akútnej respiračnej insuficiencie po inhalácii morfinu – v literatúre je popísaný jediný prípad u 74-ročnej pacientky liečenej kombináciou orálneho retardovaného morfinu, orálneho krátko účinkujúceho morfinu a inhalovaného morfinu. Na zvládnutie stavu

Tabuľka 2. Klinické štúdie zamerané na inhaláciu morfinu (Mo) pri nádorovej dýchavičnosti

Autor	Cit	Typ štúdie	Pacienti (n)	Mo (mg)	Úžitok/Meranie	Signif
Farncombe	(9)	Retrospektívna	54	5–30	Áno/VAS	Neudané
Davis	(10)	Randomizovaná	79	5–50	Áno/VAS	Nie*
Zeppetella	(11)	Prospektívna	17	20	Áno/VAS/D	0,0005
Barnett	(12)	Prospektívna	14	2,5 +	Áno/VAS/D	Neudané
Tanaka	(13)	Prospektívna	15	20	Áno/VAS	0,005
Quigley	(14)	Prospektívna	9	5–20	Áno/VAS	0,023
Grimbert	(15)	Randomizovaná	12	20	Áno/VAS	Nie*
Bruera	(16)	Randomizovaná	11	12	Áno/NRS	0,007

* zmiernenie dýchavičnosti preukazné oproti iniciálnemu stavu, nepreukazné oproti placebo
Vysvetlivky: VAS – vizuálna analógová škála, D – dotazník, NRS – numerická ratingová škála

Obrázok 1. Metaanalýza výsledkov liečby dýchavičnosti opioidmi



Tabuľka 3. Zmiernenie dýchavičnosti po inhalácii morfinu (Mo) v skupine 11 pacientov s progresujúcim karcinómom pľúc

VAS (0–10)	Pred inhaláciou Mo	Po inhalácii Mo
x	5,06	4,05
SD	1,18	1,13
Významnosť		0,044

Vysvetlivky: VAS – vizuálna analógová škála, x – priemer, SD – smerodajná odchýlka

bola potrebná krátko trvajúca intubácia a ďalšia liečba (21). V nedávno publikovanej analýze intervencií na zmiernenie nádorom podmienenej dýchavičnosti autori tiež konštatujú efektivitu morfinu a na základe už spomínanej štúdie porovnávajúcej inhalovaný a subkutánny morfin aj efektivitu inhalovaného morfinu, ktorý bol navyše preferovaný pacientami (22).

Vlastné skúsenosti

Na Onkologickom oddelení ŠN sv. Svorada Zobor bolo od r. 1999 liečených inhaláciou mor-

finu 11 pacientov s pokročilým progresujúcim karcinómom pľúc, po zlyhaní kauzálnej liečby. Pacientom bola aplikovaná dávka 10 mg morfinu v dvoch mililitroch fyziologického roztoku. K nebulizácii morfinu bol použitý komerčne dostupný prenosný tryskový nebulizátor (Pari Boy, Pari GmbH). Inhalácia trvala 5 minút. Intenzita dýchavičnosti bola hodnotená pacientami pomocou VAS – pred začiatkom inhalácie a 30 minút po jej ukončení. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 3.

Nezaznamenali sme žiadne závažnejšie vedľajšie účinky liečby. Iba v jednom prípade

bola liečba ukončená predčasne pre kašeľ. Dvaja pacienti, u ktorých bolo docielené klinicky významné zmiernenie dýchavičnosti, preferovali ďalšie pokračovanie v terapii inhalovaným morfinom podľa potreby.

Implikácie pre klinickú prax

Odporúčaný postup pri použití nebulizovaného morfinu v paliácii dýchavičnosti v terminálnej fáze nádorového ochorenia je v tabuľke 4.

V práci venovanej paliácii dýchavičnosti u pacientov s nádorovým ochorením publikovanej v American Society of Clinical Oncology 2009 Educational book zhrnula Mary K. Buss, MD, MPH pozíciu inhalovaného morfinu pre prax nasledovne: „Hoci systémové opioidy zostávajú liečbou voľby pre dýchavičnosť, vyskúšanie nebulizovaného opioidu môže byť vhodným u vybraných pacientov“ (25). Zvlášť významným v rozhodovaní o použití inhalovaného morfinu je fakt, že predstavuje možnosť neinvazívnej náhrady enterálneho podania, navyše s výrazne menším rizikom vedľajších účinkov liečby (25). Aj keď sa pohľady rôznych autorov na význam nebulizovaného morfinu v paliácii dýchavičnosti líšia, s takto formulovaným záverom je iste možné súhlasiť.

Literatúra

1. Chandler S. Nebulized opioids to treat dyspnea. *Am J Hosp Palliat Care* 1999; 16: 418–422.
2. Chovanová V. Liečba dýchavice u pacientov s onkologickým ochorením. *Paliat. med. liec. boles.* 2008; 1: 75–77.
3. World Health Organization: Symptom relief in terminal illness. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1998: 109.
4. Chan KS, Sham MMK, Tse DMW, Thorsen AB. Palliative medicine in malignant respiratory diseases. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K (eds). *Oxford textbook of palliative medicine*. 3rd. ed., Oxford University Press Inc, New York 2005: 587–618.
5. NCI, US National Institutes of Health: PDQ® cancer information summaries: Supportive care [on line]. Modif 30/06/2009. [cit. 2009-09-28]. Dostupné na www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare.
6. Farncombe M, Chater S. Case studies outlining use of nebulized morphine for patients with end-stage chronic lung and cardiac disease. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 221–225.

Tabuľka 4. Podanie nebulizovaného morfinu (Mo)

Výber pacientov	• Ťažšia dýchavičnosť • Terminálna fáza ochorenia • Bez bronchiálnej astmy v anamnéze • Schopnosť spolupracovať
Dávkovanie	• 5–10 mg parenterálneho Mo v 2 ml FR • Titrovať /zvyšovať o 5–10 mg • Každé 4 hod pri stálej dýchavičnosti • Možné podanie podľa potreby • Popísané použitie dávok vyššie 150 mg
Posúdenie efektivity	• Pred a po podaní Mo • Nástroje: VAS, Borgova škála • Rozhoduje subjektívne zlepšenie • Iné indikátory (počet dychov, krvné plyny, saturácia O₂) užitočné, ale vedľajšie
Vedľajšie účinky	• Systémové (sedácia, nauzea, obštipácia, atď.) zriedkavé • Možné pri vysokých dávkach • Bronchospazmus

Upravené podľa (23, 24).

7. Tooms A, McKenzie A, Grey H. Nebulised morphine. *Lancet* 1993; 342: 1123–1124.
8. Sadvová O, Nemčíková L, Križanová K, Demitrovičová L. Inhalačné podávanie morfia v paliatívnej starostlivosti. III. Slovenské dialógy o bolesti – výročný kongres SŠSLB s medzinárodnou účasťou. Žilina 2005: A6.
9. Farncombe M, Chater S, Gillin A. The use of nebulized opioids for breathlessness: a chart review. *Palliat Med* 1994; 8: 306–312.
10. Davis C, Penn K, A'Hern R, et al. Single dose randomised controlled trial of nebulised morphine in patients with cancer related breathlessness. *Palliat Med* 1996; 10: 64–65.
11. Zeppetella G. Nebulized morphine in the palliation of dyspnoea. *Palliat Med* 1997; 11: 267–275.
12. Barnett ML, Williamson SK, Hammond JI, Twilman RK. Study of effects of nebulized morphine in the relief of dyspnea in terminally ill cancer patients. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: A202.
13. Tanaka K, Shima Y, Kakinuma R, et al. Effect of nebulized morphine in cancer patients with dyspnea: a pilot study. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 600–603.
14. Quigley C, Joel S, Patel N, Baksh A, Slevin M. A phase I/II study of nebulized morphine-6-glucuronide in patients with cancer-related breathlessness (letter). *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 7–9.
15. Grimbert D, Lubin O, de Monte M, et al. Dyspnée et aérosols de morphine dans les soins palliatifs du cancer bronchopulmonaire. *Rev Mal Respir* 2004; 21: 1091–1097.
16. Bruera E, Sala R, Spruyt O, et al. Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 613–618.
17. Jennings A-L, Davies AN, Higgins JPT, et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002; 57: 939–944.

18. Lasheen W, Panneerselvam A, Davis MP. Can we really say that nebulized morphine works? *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 101–102.
19. Bruera E. Author's response. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 102–103.
20. Kallet RH. Inhaled opioids and furosemide for the treatment of dyspnea. *Respir Care* 2007; 52: 900–910.
21. Lang E, Jedeikin R. Acute respiratory depression as a complication of nebulised morphine. *Can J Anaesth* 1998; 45: 60–62.
22. Ben-Aharon I, Gafer-Gvili A, Paul M, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2396–1404.
23. Westphal GCh, Campbell ML. Nebulized Morphine for Terminal Dyspnea. *Am J Nurs* 2002; Suppl: 11–15.
24. Binsack T. Atemnot bei sterbenden Patienten. In: V. Heinemann (ed). *Manual Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie in der Hämatologie und Onkologie*. Tumorzentrum München. W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, München 2001: 179–183.
25. Buss K. Palliating dyspnea for patients with cancer. *ASCO Educational Book* 2009; 1: 549–553.

doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zborov
Výučbová základňa SZU
Kláštorská 134, 949 88 Nitra
berzinec@nextra.sk



Chýbajú vám v časopise niektoré témy?
Máte za sebou zaujímavý prípad vhodný na kazuistiku?
Chceli by ste napísať odborný článok a nevíete ako na to?

Kontaktujte redakciu Solenu pre ďalšie informácie.

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava, tel.: 02/5465 1386, e-mail: redakcia@solen.sk