

Fájdalomcsillapítás a daganatos betegek kezelésében

Borbényi Erika, Dank Magdolna, Makó Ernő

Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest

A Durogesic morfinanalóg analgetikus hatása, szignifikánsan kevesebb mellékhatása, speciális alkalmazhatósága együttesen járul hozzá, hogy erős daganatos fájdalmak csillapításában nemcsak, hogy CR morfin alternatívát jelent, hanem első választandó szerként is ajánlható. Előnyös hatásai, szignifikánsan enyhébb mellékhatásai, egyszerű, betegségtudatot lényegesen csökkentő alkalmazási módja, tartósan is effektív, jó tolerabilitása az életminőség jelentős javításával a klinikai vizsgálatok tanulsága szerint a betegek bizalmát is megnyerte. *Magyar Onkológia* 45:81-88, 2001

The morphin-analogue, Durogesic, has robust analgetic effect without repeated side-effects and is suitable for special applications providing it as the first choice for therapy of cancer pain and as an acceptable alternative for CR morphin. Clinical studies not only provided evidences for the pharmacological effectivity of Durogesic but suggested that the quality of life of cancer patients improved significantly as well. *Borbényi I, Dank M, Makó E. Management of cancer pain. Hungarian Oncology* 45:81-88, 2001



Bevezetés

„A fájdalomról alig tud valamit az anatómus, valamivel többet a filozófus, sokat a klinikus, de legtöbbet maga a beteg” – írja Max Kantner. A fájdalom szó jelentésének meghatározása régóta foglalkoztatja a szakembereket. Mai napig sem született azonban olyan definíció, mely minden fájdalomkutatót kielégítene. A fájdalom ősi fogalom, mely azonban mindenki számára más jelentéssel bír, hiszen értelmezéséhez mindenki saját tapasztalatai során jut el. A fájdalom olyan biológiai jelzőrendszer, mely egyrészt segít az ártalmas ingerek elkerülésében, másrészt jelzi a szervezet károsodását, vagy megbetegedését. „A fájdalom rettenetesebb ura az emberiségnek, mint a halál” – írja Albert Schweitzer. Az erős fájdalom befolyásolja a beteg ítélőképességét, egocentrikussá teszi, megváltoztatja a jellemét, elkeríti a környezetét, megnehezíti a kommunikációt, elviselésének megkísérlése az összes energiáját felemészti, minden mást kiszorít a tudatából és károsítja a személyiségét. A fájdalom mindig komplex fogalom, testi, lelki, értelmi, érzelmi,

szociális és spirituális összetevői vannak, melyek együttesen határozzák meg a fájdalomérzetet, mely mindenkinél egyedi.

A fájdalomérzet keletkezésének anatómiai alapjai (1. táblázat)

Az aktuális fájdalomérzet egy dinamikus állandó, mely egyrészt a leszálló efferens rostok által közvetített kognitív folyamatokból (figyelem, érzélem, korábbi tapasztalatok stb.), etnikai meghatározottságokból, aktuális pszichés statusból, másrészt a fájdalomérző receptorok ingerületéből adódó, ún. szenzoros inputból adódik össze. Keletkezésének folyamata ennél lényegesen bonyolultabb, hiszen a kognitív jelenségek és az emocionális állapot csökkenthetik illetve növelhetik az ún. fájdalomküszöböt, tehát a receptorok érzékenységét is. A fájdalomérzet keletkezésére vonatkozóan többféle elmélet létezik. Jelenleg talán az egyik legelfogadottabb a Melzack és Wall által 1965-ben leírt ún. kapu (gate) teória (11). Az elmélet egy, a gerincvelő hátsó szarvában, a substantia gelatinosában működő kapumechanizmust feltételez, melynek ún. T (transzmissziós) sejtjei állnak szabályozás alatt, és a kapu működésének megfelelően továbbítják az ingereket. A kapu működését az L (large) ill. kapuzáró, valamint az S (small) ill. kapunyitó rostok hatásának eredője határozza meg. A kapu szenzoros ingertovábbításának mértéke tehát a fenti mechanizmusok ere-

A Janssen-Cilag/Johnson & Johnson által támogatott közlemény

Levelezési cím: Dr. Borbényi Erika,
SE Radiológiai Klinika, 1083. Budapest, Üllői út 78/a.
Telefon: 314-4671, E-mail: borbi@radi.sote.hu

dője. A substantia gelatinosa olyan rövid rostokkal összekötött funkcionális hálózatot képvisel, melynek egymástól távol eső sejtjei a Lissauer-kötegek útján, illetve az ellenoldali területei a gerincvelő ún. commissuralis rostjai segítségével kapcsolódnak össze.

Tartósan fennálló noxa esetén az ingerület a rendszer szerteágazó összeköttetésein szétterjedve aránytalanul erős fájdalomérzetet provokál. Tovább rontja a helyzetet a jelentős norepinefrin stimuláció, a túlterhelt endogén opiát- és szerotoninrendszer fokozatos kimerülése, valamint a szuperponálódó pszichés folyamatok megjelenése. Mindezen hatások eredményeképpen létrejön az ún. krónikus fájdalom-szindróma, melynek súlyossága az előbbiekből értelemszerűen adódóan már nem áll arányban a kiváltó folyamat erősségével.

Következtetések

Lényegesen egyszerűbb dolgunk van, ha a keletkezett fájdalmat mielőbb csillapítjuk, például da-

gatanos betegség esetén, amikor is az algogén szituáció ismert, s annak folyamatos fennállása várható. Persistáló fájdalom esetén előfordulhat az az állapot, hogy teljes fájdalommentesség elérése után a fájdalomcsillapítók adagját óvatosan csökkenteni lehet, természetesen akkor, ha a betegség előrehaladása ezt nem ellensúlyozza. Korrekt fájdalomcsillapítást csak akkor végezhetünk, ha a gyógyszeres kezelés mellett egyéb, ún. „kapuzáró” segítséget is adunk (2. táblázat) (7). A fájdalom csillapítása alapvető orvosi feladat, melyben az oki és tüneti kezelésnek szoros egységet kell képeznie. Speciális területe a fájdalomcsillapításnak a daganatos betegek krónikus fájdalmának megszüntetése, különösen a már előrehaladott állapotú betegek szinte elviselhetetlen szenvedésének enyhítése. Itt minden komponens felfokozott erővel jelentkezik. Testi szinten maga a daganat által kiváltott fizikai inger, míg lelki szinten a félelem, az elszigeteltség érzése, jövőjének, céljainak, testképének elvesztése, illetve sorsának végzettsége felett érzett büntudata szerepel oki tényezőként. A daganatos fájdalom keletkezésének lehetséges okait lásd a 3. táblázatban.

A fájdalomcsillapítás mai lehetőségei

Egy korábbi WHO felmérés szerint a világon évi 6 millió új rosszindulatú daganatos betegséget diagnosztizálnak, s évente 4 millió beteg hal meg ezen betegség következtében. Az aktív onkológiai kezelés alatt álló betegek 50%-ának van fájdalma, míg az előrehaladott tumoros betegek 70%-ában a fájdalom a vezető tünet. Klinikai vizsgálatokkal igazolt tény viszont az, hogy a daganatos betegek 90%-ának fájdalma teljesen megszüntethető, s további 5–8%-ánál elviselhető szintre csökkenthető. A fejlett országokban – a fent említett tanulmány szerint – a betegek 50–80%-ának fájdalomcsillapítása nem kielégítő. Ennek megfelelően mindennap kb. 3,5 millió ember szenved a világban feleslegesen tumoros fájdalmak miatt, melyek 50%-a mérsékelt, ill. erős, 30%-a súlyos, elviselhetetlen (3). Az 1995-ös „Bécsi Üzenet” elismerte azt, hogy a rákos eredetű fájdalmak enyhítése még ennyire sem hatékony Közép-Kelet-Európa országaiban, és nem éri el a WHO által előírt színvonalat (6). A Magyar Rákellenes Liga 2000 tavaszán készített megrázó erejű felmérést a hazai fájdalomcsillapítás helyzetéről. 142 daganatos beteget kérdeztek meg Budapesten, valamint az ország nagyvárosaiban, kórházakban, onkológiai centrumokban. Válaszaik megrendítő képet mutatnak, s kevésbé együttérző emberekben is megfogalmazódik az azonnali lépések szükségessége. Akinek csak egyetlen óráig, napig volt fájdalma közülünk, az el tudja képzelni, milyen lehet azt hónapokon át elviselni. Márpedig a megkérdezettek csaknem egyötöde ezt tette (10) (1. ábra). A felmérés szerint a megkérdezett betegek 83%-ának volt fájdalma a megkérdezés pillanatában. Ezen emberek 55%-a állandó és intenzív fájdalomról számolt be, mely minden, illetve csaknem minden éjszaka felébreszti, illetve elalvását jelentősen megnehezíti.

1. táblázat.
A fájdalomérzet keletkezésének anatómiai alapjai

Receptorok	nemspecifikus szabad idegvégződés, melyeknek ingerküszöbszintje bonyolult mechanizmusok által szabályozott sejtkárosodás következtében felszabaduló algogén anyagok (hisztamin, bradikinin, stb.) hatására keletkezik ingerület
Rostok	A-delta vékony velőshüvelyű, gyorsan vezető C- velőshüvely nélküli lassan vezető
Gerincvelő	átkapcsolódnak, kereszteződnek, ill. a substantia gelatinosában a kapurendszeren átjutva modulálódnak
Felszálló pályák	tr. spinothalamicus-thalamus hátsó magvak – agykéreg – hypothalamus, limbikus rendszer, bazális ggl.
Leszálló gátló pályák	középagyi szürke magvak – gerincvelői hátsó szarv

2. táblázat. A fájdalomérzetet módosító állapotok (7)

Kapunyító, fájdalomerosító állapotok	Kapuzáró, fájdalomérzetet csökkentő mechanizmusok
Kimerültség, kialvatlanság	Megfelelő medikáció
Félelem, szorongás a fájdalom miatt	Fizikai aktivitás Megfelelő szerotoninszint
Depresszió	Megfelelő mennyiségű endogén opiát (akupunktúra)
Stressz, agresszív környezet	
Fizikai inaktivitás	Értékes tápanyagok fogyasztása (EPA – lazac, tuna, makrela, ALA – magas klorofilltartalmú zöldségek, tönkölybúza, DL – fenilalanin, stb)
Egészségtelen táplálkozás	
Fájdalommal szembeni mániákus állapot	Fájdalommal való „nem törődés”
Endorfinhiány	Meditáció, mentális tréningek – imaginatio, kognitív terápia, anxiolysis, relaxáció
Hypoglykaemia, szerotoninhiány	

Megrázó azon adat is, mely a fájdalom fellépése és a hatékony fájdalomcsillapító kezelés között eltelt időt mutatja. A betegek 11,27%-a a kérdéselt pillanatáig nem részesült hatékony fájdalomcsillapító kezelésben, 32,39%-a kezdettől fogva; 23,24%-nál 1–2 hónap, 14,08%-nál 3–6 hónap, 19,1%-nál hét hónap telt el a fájdalom felléptétől a hatékony fájdalomcsillapításig (4, 10).

A daganatos fájdalomcsillapítás (3)

Mindig higgyük el a fájdalom létezését, s gondoljunk rá akkor is, ha a beteg nem panaszkodik.

A Magyar Rákellenes Liga által végzett felmérésben megdöbbentő adat, hogy a megkérdezett betegek több mint 70%-a maga jelezte fájdalmát, s csak 21%-nál kérdezett rá a kezelőorvos. Ismerve a rákbetegségben szenvedők speciális érzelmevilágát, a daganattal kapcsolatos hiedelmeket és rémületet, valamint azt a tényt, hogy a betegek inkább tűrik a fájdalmakat, mert azt gondolják, hogy a betegségük súlyosabbá válását jelzi, elképzelhetjük, micsoda szenvedéseken mennek át, míg eljutnak a segítségkérésig.

Lehetőleg mindig tudjuk meg a fájdalom jellegét, erősségét, időtartamát, kérdezzük ki alaposan a beteget, szenteljünk rá időt és figyelmet, mert ezzel nemcsak precíz információt kapunk feladatunkról, hanem megnyerjük betegünk bizalmát is.

A fájdalomérzet objektivizálására különböző módszerek állnak rendelkezésünkre. A mindennapi gyakorlatban célszerű ún. fájdalomnaplót vezetetni a beteggel, vagy hozzátartozóival, mely egy nap ébrenléti idejében, esetleg éjjel felébredéskor minősíti 1 és 10 között a fájdalom erősségét, illetve a soron kívül alkalmazott rövidhatású fájdalomcsillapító alkalmazását. Előnye, hogy könnyen vezethető, áttekinthető, informatív. „Menjünk elébe a fájdalomnak”, hiszen ha tisztában vagyunk a krónikus fájdalom-szindróma kialakulásának mechanizmusával, akkor az eddigiekből értelemszerűen következik, hogy a tartósan meglévő fájdalmakat nehezebb csillapítani, nem beszélve az okozott szenvedésekről.

A mai napig él egy olyan orvosi felfogás, mely a fájdalomcsillapítást a végső stádiumra tartogatja, mert attól fél, hogy az összes lehetőséget korábban kimerítve éppen a legnehezebb időszakra nem marad terápiás fegyvere. A terápiás kudarc be is következik, hiszen a rögzült, irradiálódott, pszichés komponensek által súlyosított fájdalom erre az időszakra szinte megoldhatatlan problémakörre fajul, s az agyongyötört beteg, s végletekig kimerült családja számára a megváltást az infúzióban becsipegetett morfium által okozott kábulat, majd a halál jelenti, melynek bekövetkezte szétszaggatott emberi kapcsolatokat, a hozzátartozók soha nem gyógyuló sebeit, kóros gyászt, felszaporodó betegségeket hagy maga után. Ugyancsak vonakodik ez a szemlélet opioid, vagy analóg hatóanyagok alkalmazásától a dependencia, addikció veszélye miatt, mely fogalmak tisztázására mindenképpen szükség van.

Alapelvek

A szereket mindig folyamatosan adagoljuk, az ún. „szükség szerinti” alkalmazásnak akkor van csak helye, ha extra terhelésre extra fájdalom provokálódik. Ilyen esetben természetesen az ún. bázisterápia mellett indikálunk extra adagokat.

A fájdalomcsillapítást komplex módon alkalmazzuk, figyelembe véve annak lelki, szociális, spirituális hátterét is.

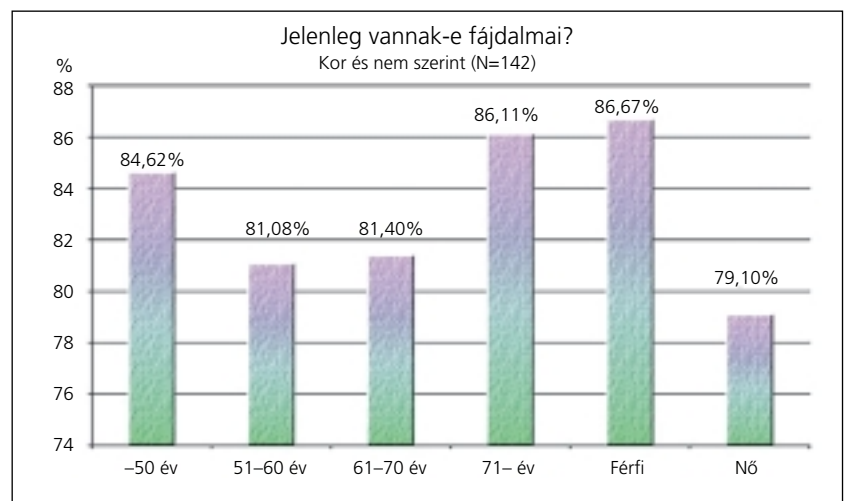
Mellékhatásokra számítanunk kell, de azok – tekintettel arra, hogy nagyrészt uralható – nem indikálják a kezelés megszüntetését. A várható tünetekről, s azok megoldhatóságáról, sőt megoldási módjáról mindig tájékoztassuk betegeinket, s így elkerülhetjük azt, hogy azok felléptekor szükségtelenül szakítsa meg a gyógyszer szedését.

A mai korszerű gyógyszeres terápia a sebészeti, aneszteziológiai eljárások nagy részét kiszorította. A kialakult gyógyszeres kezelés, mely szájon át szedhető, nyújtott hatású készítmények adagolásán alapul, s melyet kiteljesített az egyéb tünetek miatt nehezen uralható fájdalmakat is csillapító tapaszos kezelés bevezetése, megőrzött, tiszta tudatállapot mellett csaknem 100%-os hatékonyságot mutat (4. táblázat).

3. táblázat (4, 10).
A daganatos fájdalom okai

1. Daganat elhelyezkedése, környezeti irritáció okozta fájdalom: 75%
Csontban kialakuló folyamatok
Idegek kompressziója
Erek daganatos beszűrődése
Zsigerek elzáródása
Erek elzáródása
Fasciával, periosteummal körülvelt szervek duzzanata
Nyálkahártyák gyulladása, fekélye, nekrozisa
2. Onkológiai kezelés okozta fájdalom: 20%
Sebészi beavatkozást követő fájdalom
Kemoterápiát követő fájdalom
Sugarkezelést követő fájdalom
3. Egyéb ok, pl. a kísérő betegségekből eredő fájdalom: 5%

1. ábra. Daganatos betegek fájdalmairól készített felmérés összefoglaló eredménye (N = 142). Az ábrán a valamilyen fájdalmat jelző betegek százalékos arányát tüntettük fel, kor és nem szerint.



**Szisztémás gyógyszeres fájdalomcsillapítás,
„WHO lépcső” (2. ábra) (2, 4)**

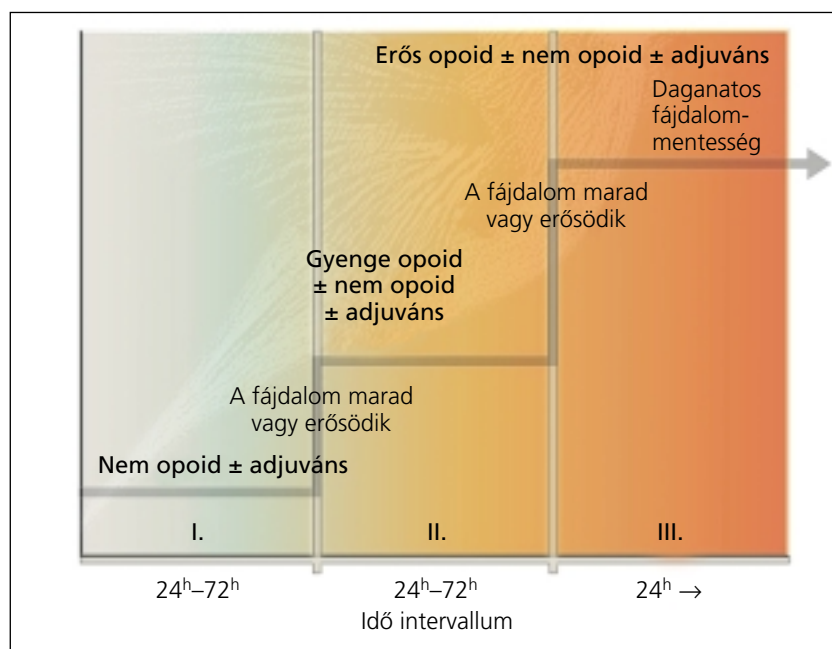
A korszerű gyógyszeres fájdalomcsillapítás alapelveit a WHO 1986-ban határozta meg: nevezetesen, hogy a megfelelő gyógyszereket, a megfelelő adagban, megfelelő időközönként a megfelelő kombinációban adagoljuk. Ez az ún. „óra” és „lépcső” szerinti kombinációs kezelés alapja. Az óra szerinti adagolás értelmében a gyógyszereket folyamatosan, hatástartamuknak megfelelő rendszerességgel adjuk. A lépcső szerinti adagolás azt jelenti, hogy gyengébb hatású szerekkel kezdjük a kezelést és lépcsőszerűen haladunk az erősebb gyógyszerek irányába. A kombinációs kezelés előnye pedig az a hatás, mellyel bizonyos gyógyszerek egy másik szer hatását felerősítik, kiegészítik.

Adjuváns szerek alkalmazása létfontosságú minden lépcsőfokon, hiszen bár nem analgetikus hatásúak, hozzájárulnak a tökéletes fájdalommentesség eléréséhez. Például az ún. deafferenciációs fájdalom csak akkor uralható, ha a lépcső

4. táblázat.
A daganatos fájdalmak csillapításának módszerei

A daganat kezelése aktív onkológiai módszerekkel		
Szisztémás gyógyszeres fájdalomcsillapítás		
Sebészi beavatkozások	Onkológiai sebészet	• Tumorredukció
	Idegsebészet	• Perifériás neurolyticus blokádnak • Spinalis blokádnak • Szimpatikus ganglion blokádnak • Leszálló, gátló idegpályák ingerlése beültetett elektródokkal (cortex, thalamus)
Sugárterápia		

2. ábra. A WHO fájdalom-lépcsője (1986)



szerinti kombináció mellett triciklikus antidepresszánst és antikonvulzív szert is rendelünk. Ezen kívül még egyéb, izomrelaxáns, neuroleptikus, kortikoszteroid, antihisztamin, stb. szer is alkalmazható adjuvancia céljából (2. ábra).

Hasznos tanácsok a lépcső alkalmazásához

Tartósan fennálló, erős fájdalom esetén átugorhatjuk a lépcsőket, mindig szem előtt tartva azonban a kombinációs kezelés előnyeit. Egy lépcső szereit nincs értelme egymással kombinálni, s ha az egyik szer nem vált be, nem érdemes másik azonos szintű szerre cserélni, mert ezzel sok értékes időt veszünk. Egy szer hatékonysága kb. 48 óra alatt kiderül. Ha a rendelkezhető maximális dózis nem vált be, máris léphetünk egy lépcsővel feljebb.

A harmadik lépcső szereinek felírását a megfelelő rendeletek szabályozzák. A gyors elérhetőség érdekében azonban STATIM felirattal minden diplomával rendelkező orvos felírhat kábítószert. Ez vonatkozik a kezdő adagra és a későbbiekben minden egyes megemelt adagra is. Így nem szükséges a betegnek fájdalomban eltölteni azt az időintervallumot, mely az adminisztrációs intézkedésekkel eltelik.

Egyedül a Durogesic tapasztalatának elkezéséhez szükséges szoros, jól működő kollégális kapcsolat, hiszen azt a háziorvos csak onkológus szakorvos javaslatára rendelheti. A nehezített adminisztratív állapotnak nincs szakmai indoka. A morfinintolerancia jelen pillanatban egy virtuális fogalomkörnek tűnik, mely azonban természetesen jól leírható, ennek megfelelően igazolható, csak a kérdés az, hogy vajon milyen okból? Az életminőség, az emberhez méltó létezés megteremtése nem elég ok indikálására, s egy, az orvoslás egyéb, lényegesen nagyobb szakutadást igénylő területein önálló döntési joggal felruházott, sőt magára hagyott háziorvos sem kompetens szükségességének eldöntésében. Ezen kis kitérő után az eddigieket úgy összegezhetjük, hogy a fenti elvek szem előtt tartása közel egy hét alatt eljuttathatja betegünket a fájdalommentességig.

A fájdalomcsillapítás lépcsői

1. lépcső

Az első lépcső az ún. opioidmentes NSAID szereket (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) jelenti. Hatásukat a szöveti ciklooxygenáz-rendszer (COX1, COX2) gátlásán keresztül fejtik ki, mellyel a szöveti sérülés során felszabaduló arachidonsav, bradikinin, prosztaciklin, prosztaglandin és tromboxán felszabadító hatását blokkolják, meggátolva ezzel azok algogén hatását. Ez elsősorban a COX2 enzim gátlásának köszönhető terápiás effektus. Ugyanakkor a hatásukra a COX1 enzim is gátlódik, melynek következtében fiziológias mechanizmusok is károsodnak, s emiatt nem kívánat mellékhatások is jelentkeznek. Leggyakoribb a gastrointestinális (dyspepsia, haemorrhagia, ulcus, perforatio), de előfordul rena-

lis só- és vízvisszatartás, bronchospasmus, illetve a thrombocyta-funkciók zavara is.

Terhelő anamnézis esetén célszerű szelektív COX2-gátló, illetve COX2-t preferáló szer alkalmazása, illetve a kiegészítése profilaktikus H2-blokkolóval, illetve antacidummal.

Az NSAID szerek skálája színes, orális, parenteralis, rectalis, lokális alkalmazhatóságúak, rövid, közepes és nyújtott hatásúak. A palliatív terápiában talán leginkább a 100 mg hatóanyag-tartalmú retard hatású Diclofenac tableta, illetve kúp vált be. A fontosabb vegyületcsoportokat lásd az 5. táblázatban. Enyhe, esetleg közép-erős fájdalmak esetén alkalmazzuk őket. Specifikus, peritoneumra gyakorolt hatásuk ossealis manifestáció esetén eltagadhatatlan, különös tekintettel az Aspirinre. Algopyrint, Demalgont daganatos betegség esetén a kezelőorvos 100%-os térítéssel rendelhet. A többi NSAID szer egy része megfelelő indikáció esetén 90%-os társadalombiztosítási támogatással írható. Amennyiben maximális dózisuk alkalmazása a megfelelő adjuvanciával 48, legkésőbb 72 órán belül sem vált be, gyenge opioid szerrel kell őket kombinálni, s ezzel már el is jutottunk a második terápiás lépcsőhöz.

2. lépcső

A második lépcső az előbb már említett gyenge opioid szereket jelenti. Az ópium a mák tejnedve, benne több más vegyület mellett morfin és kodein is található. A kodeint és a vele analóg hatású szereket gyenge, a morfint és analóg vegyületeit pedig erős opioidoknak hívjuk. Mindkét csoport μ receptoragonistaként fejti ki hatását. (A μ receptor az opioid receptorok egyike, aktiválódására analgesia, légzésdepresszió, miosis, eufória, csökkent bélmotilitás a válasz.)

A második lépcsőben a kodeint és származékait, valamint a szintetikus analóg szereket alkalmazzuk az első lépcső szereivel kombinálva. Az onkológiai gyakorlatban a DHC (dihydrocodein) continus retard 60 mg tbl., a Contramal inj., caps., supp. illetve sol., illetve a Supp. Analg. Forte (FoNo) vált be. Fentieket daganatos betegség esetén 100% társadalombiztosítási támogatással rendelheti a kezelőorvos. A DHC előnye az ún. kontrollált felszívódásából adódóan napi kétszeri adagolás mellett is stabil szérumszintje, valamint a pulmonális folyamatokra gyakorolt szupportív hatása, különösen ha azt egy retard hatású bronchodilatátorral kombináljuk. A Contramal előnye változatos kiszerezési formában rejlik. A cseppek alkalmazásával közép-erős fájdalmak kontrollja jól kitérítendő. A supp. Contramal jól bevált az éjszaka fájdalommentessé tételében. Ne feledjük, hogy a szer rövid hatástartama miatt napi négy-szeri adagolást igényel! A Ridol visceralis típusú fájdalmak csillapításában jó kiegészítő szer. A gyenge opioidok a bélműködést lassítják, s így szinte törvényszerűen bekövetkező mellékhatásuk a székrekedés. Gondoljunk időben motilitás-fokozókra, illetve colloidalis hatású laxatívumokra. Előfordul emetogén mellékhatás is, mely átmeneti, s melyet elsősorban kombinált, centrális

és perifériás hatással is rendelkező antiemetikum alkalmazásával tudunk kivédeni (pl. metoclopramid). Ha a fájdalmat egy opioidmentes fájdalomcsillapító és egy gyenge opioid szer kombinációjával, a maximális adagok alkalmazásával sem sikerül kielégítően csillapítani, s a megfelelő adjuváns kombinációjával sem, ne késlekedjünk, 48–72 óra elteltével kezdjük el erős opioid szerek adagolását a fájdalomcsillapítás harmadik terápiás lépcsőjén.

3. lépcső

Ezen a szinten az erős opioid szereket kombináljuk a már bevált opioidmentes szerekkel, valamint adjuváns készítményekkel. Ezen szint szereit közül sokáig csak a *morfiom injekció* volt használatban, s a kezelés megkezdése egyet jelentett a véggel. Hirtelen drasztikus hatása erős kábultságot eredményez, melynek szüntével a fájdalom ismét jelentkezik. Rövid hatástartama miatt ritkán adagolják megfelelően, hiszen a napi 4–5 injekció mind a beteget, mind a gondozókat megterheli.

Néhány éve már nálunk is forgalomban vannak a szájon át szedhető, nyújtott hatású, ún. kontrollált felszívódású (CR) morfiomkészítmények, mint amilyen a *tbl. MST (morphinum sulphuricum)*, illetve *caps. M-Eslon (10, 30, 60, 100 mg-os kiszerezésekben)*, melyeket daganatos betegség esetén a TB terhére 100%-os térítéssel rendelhet a kezelőorvos. Ezen szerek megjelenése új fejezetet nyitott a fájdalomcsillapításban. Tekintettel lassú felszívódásukra, hatásuk egyenletes, s elsősorban fájdalomcsillapító hatásuk dominál tiszta tudatállapot megőrzése mellett. Adagolásuk rendszeresen, fokozatosan emelkedően, a 12 órás időközöket betartva történik. Nincs optimális adagjuk, a megfelelő az, amely a beteg fájdalmát kielégítően csillapítja. Csak a kezdő dózis állandó: 30 mg morfinszulfát napi két alkalommal. Kivételt csak 70 év feletti betegeken tegyünk - konfúzus állapot kialakulásának reális veszélye miatt -, itt a kezdő dózis 2×10 mg. Az individuális mennyiséget fokozatos adagemeléssel lehet kitéríteni, melynek végpontja a teljes fájdalommentesség, illetve a nem tolerálható mellékhatások megjelenése. Dóziskorrekciónak szükségessége akkor egyértelmű, ha az alkalmazott mennyiség csak enyhíti, de nem szünteti a fájdalmakat, illetve a 12 órás hatástartam lerövidül. Szabály, hogy 24–48 óra múlva már emelhetünk adagot, további várakozásnak nincs helye. Sohasem a beadás gyakoriságát fokozzuk. Az adagemelés mértéke átla-

5. táblázat.
A legfontosabb NSAID
vegyületcsoportok

Szalicilátok (Aspirin)

Acetátok (Diclofenac, Indomethacin)

Propionátok (Ibuprofen, Ketoprofen, Naprofen, stb.)

Pirazonok (Phenylbutason)

Butazonok (Nabumetone)

Fenamátok (Flufenamin acid)

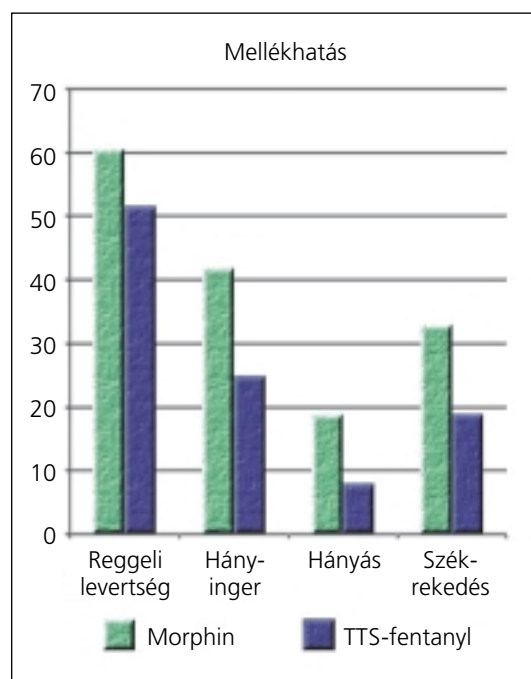
gos esetben a korábbi dózis fele. Ennek megfelelően 2x60 mg MST tablettát 2x90 mg-ra válthatunk. Ne rémüljünk meg a magas adagoktól, nincs ún. „plafon effektus”. *Néhány ezer mg* is lehet a napi összmenyiség, mely nincs arányban a betegség előrehaladásával, sőt elképzelhető, hogy mindennapi tevékenységét, esetleg munkáját segíti betegünknek. Ne mondjuk ki meggon-dolatlanul, hogy a szer nem hat. Felmerül a harmadik lépcsőben a járművezetés problémája. A nemzetközi irodalom állásfoglalása szerint a morfin, vagy analóg terápia bevezetésének stádiumában a betegeknek autót vezetni, vagy gépeket kezelni tilos. Amikor azonban a kezdeti időszak szedatív hatásai csökkennek, valamint amikor a beteg és orvosa is meggyőződik arról, hogy a beteg mind kognitív, mind pszichomotoros képességei már a kezelés következtében nem érintettek, akkor a gépjárművezetés megengedhető (5). Fájdalomcsillapító hatásuk folyamatos, mellékhatásaik (6. táblázat) jó arányban uralhatók. Enyhe kábító hatásuk – tekintettel a kontrollált felszívódásra – csak és kizárólag az első néhány napban, s esetleges adagemelés kapcsán jelentkeznek.

Célszerű profilaktikus antiemetikumot adni az amúgy is émelygő, hányingerrel küszködő betegnek, valamint akkor, ha a már korábbi gyenge opioid emetogén hatású volt. Legcélszerűbb centrális és perifériás hatással egyaránt rendelkező metoclopramide (Cerucal, Paspertin) indikálása. Alkalmazásuk általában egy héttel a megfelelő analgetikus terápia beállítása után elhagyható. Az aluszékonyság néhány nap alatt megszűnik.

6. táblázat.
Az opiátok
mellékhatásai (15)

Kezdeti	Hányás, aluszékonyság, confusus állapot
Folyamatos	Obstipatio
Alkalomszerű	Szájszáradás, verejtékezés

3. ábra.
A TTS-fentanyl és
a morfin mellékhatásai-
nak összehasonlítása



Gyakran a fájdalommentesség által lehetővé tett alvás is színezi a képet (sokszor hónapos lemaradásokról van szó). Az obstipatio törvényszerűen bekövetkezik, hiszen a μ agonista hatás következtében a gastrointestinalis mucosafolyadék és iontranszportja, valamint a bélmotilitás kerül opioid hatás alá. *Emiatt műhibának számít, ha opioid szer indikálásával egyidőben nem adunk laxatívumot.*

Mivel a morfium injekció évtizedeken át egyetlen lehetőségként szerepelt a daganatos fájdalomcsillapításban, a mai napig tévhitet sokasága él a morfiumkezeléssel kapcsolatban orvosokban, betegekben egyaránt – megakadályozva a jelenlegi korszerű hatékony szerek alkalmazását. Leírásuk, s annak részletes cáfolata megtalálható a Tévhitek a morfinról című könyvben (14). Ezen a helyen azonban mindenképpen leszögezhetjük, hogy légzésdepressziótól, kialakuló függőségtől, gyenge hatástól, toxicitástól, „halva élés” megteremtésétől nem kell tartanunk. A harmadik lépcső szereinek részletesebb leírását a jelen tanulmányban is ezen tévhitek létezésé indokolja. Bizonyos esetekben a nyelés nehezítettsége, illetve a betegség következtében kialakult hányás, hasmenés miatt ún. „morfinintolerancia” lép fel, s a megfelelő fájdalommentesség ezen szerekekkel így nem érhető el, hiszen a beteg nem képes a retard morfinkészítmény bevitelére. Míg az előbb azt mondtuk, hogy a CR morfinszármazékok új fejezetet nyitottak a fájdalomcsillapításban, most hozzátehetjük, ezen területen új fejezetet nyitott hazánkban az évek óta várt, külföldön már korábban (az USA-ban 1990 óta) alkalmazott fentanyl tartalmú *Durogesic* tapasz hazai megjelenése, mely nem sokkal feltűnése után elnyerte az „Év gyógyszere” címet. A Durogesic kényelmes adagolású, hatásában morfinekivalens hatékony fájdalomcsillapító, melynek egyszerű alkalmazása csökkenti a betegség tudatot, kevesebb mellékhatással rendelkezik és jól tolerálható.

A Durogesic tapasz hatóanyaga

A fentanyl szelektív μ receptoragonista, gátolja a központi idegrendszeren keresztül a fájdalom érzékelését, megélését. Mint gyors hatású narkotikum, korábban is használatos volt, elsősorban rövid sebészeti beavatkozások során. Transzdermalis alkalmazása non-invazív módon teszi lehetővé tartós, stabil plazmaszint fenntartását, ugyanakkor fenti alkalmazásával a gastrointestinalis mellékhatások csökkenése is észlelhető, melyet egyes szerzők a traktus megkerülésével s a perifériás, lokális direkt receptorhatások kiesésével magyaráznak. Több, nagy esetszámú, folyamatosan és tartósan kontrollált nemzetközi multicentrikus trial keretén belül végezték a transzdermalis fentanyl és nyújtott hatású morfinszármazékok összehasonlító vizsgálatát, s egybehangzóan igazolták, hogy a transzdermalis fentanyl morfium-ekvivalens analgetikus hatással rendelkezik (8, 9, 12, 13). A fenti vizsgálatok során egyértelműen beigazolódott az is, hogy gastrointestinalis mellékhatá-

sai – nausea, emesis, constipatio, reggeli bágyadság, nappali levertség – ritkábbak, enyhébbek, s az éjszakai alvás minősége is javul (3. ábra). A WHO *performance status*, valamint az EORTC *global quality of life score* ugyan nem mutatott szignifikáns eltérést, de azok között a betegek között, akik képesek voltak megfogalmazni preferenciájukat, szignifikánsan nagyobb számban választották a transzdermalis fentanyl készítményt (11). Addikció, tolerancia nem alakul ki, fizikai dependencia miatt a magas adagok elhagyása fokozatoságot igényel. Kisebb adagoknál értelemszerűen a tapasz eltávolítása utáni megfelelő mértékű plazmaszintcsökkenés következik be.

Mivel kezdetben ahhoz, hogy az optimális plazmakoncentráció kialakuljon, a bőr-depot feltöltődése szükséges, felhelyezés után kb. 12–24 óra múlva fejti ki megfelelő hatását, melyet aztán, további tapaszok felhelyezése után is egyenletesen megtart. Eltávolítása után a plazmakoncentráció a működő depot miatt csak fokozatosan csökken. 17 óra múlva kb. 50%-os, 48 óra múlva minimális, 96 óra múlva átlagos élettani viszonyok között már nem mérhető szintre csökken. A Durogesic tapasz alkalmazása krónikus, erős opioidot igénylő tumoros fájdalom esetén indokolt.

A Durogesic abszolút kontraindikációja

- Posztoperatív vagy akut fájdalom
- 12 év alatti életkor
- 50 kg-nál kisebb súlyú beteg
- Erős opioidok egyéb ellenjavallatai
- Fentanyl, vagy a tapasz ragasztóanyagával szembeni túlérzékenység

A Durogesic relatív kontraindikációja

- Máj- és veseelégtelenség
- Magas láz
- Tartósan emelkedett külső hőmérséklet (a fentanyl-toxicitás veszélye megnő)
- Cardiovascularis betegségek (bradycardisáló hatás)

A Durogesic gyógyszerkölsönhatásai

- Szedato-hipnotikumok
- Trankvillánsok
- Izomrelaxánsok
- Antihisztaminok

A Durogesic adagolása

Kezdő adagja opiáttal korábban nem kezelt (ún. opioid naiv) betegnél 25 µg/h. Amennyiben korábban a beteg már részesült opiátkezelésben, úgy a morfiom napi összdózisa határozza meg a tapasz kívánatos hatóanyagtartalmát.

A mindennapos gyakorlatban az tapasztalható, hogy a 90 mg-os napi összdózis felett az 50 µg/h, 150 mg napi összdózis felett a 75 µg/h, a 210 mg napi összdózis felett a 100 µg/h hatóanyagtartalmú Durogesic tapasz alkalmazása célszerű.

Amennyiben kialakult hatása a fájdalmat nem, vagy nem kielégítően csökkenti, vagy az átörő fájdalmak gyakorisága és intenzitása növekszik, a fentanyl adagját emelnünk kell. Javasolt ezt 25 µg/h lépésekben megtenni, s 48–72 óra múlva szükség szerint lehet megismételni. Mindazonáltal akárcsak a kontrollált felszívódású nyújtott hatású morfinszulfátnak, a transzdermalis fentanylnak sincs optimális adagja. A megfelelő dózis az, mely a beteg fájdalmait megszünteti, vagy legalábbis elviselhető szintre csökkenti. Felmérések szerint a betegek nagy részénél az 50–100 µg/h közötti tartományba eső hatóanyagmennyiség vált be.

A Durogesic rendelése

A Durogesic 25, 50, 75 és 100 µg/h hatóanyag-tartalommal került forgalomba, melyeket az illetékes szakorvos, illetve javaslata alapján 3 hónapig a kezelőorvos rendelheti, betartva a kábítószerrendelés szabályait.

4. ábra.
A Durogesic recept prototípusa.



Feltételek

1. Kétpéldányos, szabályosan kitöltött vény, melynek másodpéldányán a „másolat” jelzés szerepeljen
2. A gyógyszer hatáserőssége betűvel és arab számmal
3. A tapaszok száma betűvel és római számmal
4. Használati utasítás (D.S.: háromnaponta egy tapasz)
5. Diagnózis

Sürgősségi rendelés esetén – indító adag, illetve adagemelés – STATIM felirattal. ÁNTSZ-engedélyeztetés esetén a gyógyszerészükséglet előrelátható időtartamát (max. 3 hó), a gyógyszerészükséglet időközzeit (15 nap), a szükséges gyógyszer mennyiségét jelölni kell. A későbbiekben az ÁNTSZ-engedély száma, a beteg nyilvántartási száma (kábitószernapló) is kell, hogy szerepeljen a recepten. Természetesen ezek mellett az orvos kézjegye, bélyegzője is szükséges. Mellékelten bemutatunk egy receptírási formulát Durogesic tapaszra (4. ábra).

A Durogesic tapasz TB-támogatása

Igazolt morfinintolerancia esetén 90%. A Magyar Rákellenes Liga azonban a daganatos betegek megsegítése érdekében a fennmaradó 10%-ot minden beteg számára visszatéríti. Támogatva a Liga kezdeményezését bizonyos gyógyszertárak megelégedezik a 10%-ot, s a visszatérítés adminisztratív terheit magukra vállalják.

A Durogesic tapasz felhelyezése

Előzetesen vízzel megtisztított, sima, szártelen, nem irritált bőrfelületre (törzs, felkar) helyezzük fel, s kb. fél percig tartjuk lenyomva. A felragasztás helyét lehetőség szerint változtatjuk. Megfelelő tisztálkodás, kádfürdő nem ellenjavallt, direkt hőhatástól azonban a tapaszt óvni kell. Eltávolítás után ragasztós felével összetapasztva háztartási hulladékba dobhatjuk.

Irodalom

1. Ahmadzai S, Brooks D (TTS-Fentanyl Comparative Trial Group). Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: Preference, efficacy and quality of life. *J Pain Symptom Management* 13:254-261, 1997
2. Borsi M (Ford). Tumoros eredetű fájdalmak kezelése. WHO Útmutató, Rákbetegek Országos Szövetsége Budapest 1992, p19-24
3. Borsi M. (Ford). Tumoros eredetű fájdalmak kezelése. WHO Útmutató. Rákbetegek Országos Szövetsége Budapest, p9-15, 1992
4. Embey-Isztin D. A tumoros betegek fájdalomcsillapítása. *Gyógyszereink* 44:105-109, 1994
5. Foley KM. (Section Editor) Management of pain Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford University Press 1994, p178
6. Hospice Hírek. A Magyar Hospice Egyesület kiadványa 3:1-2, 1999
7. Khalsa DS. The Pain Cure. Warner Books, New York, 1999, p4-10
8. Ling J. The use of transdermal fentanyl in palliative care. *Int J Palliative Nursing* 3:65-68, 1997
9. Lynn C, Hartmann MD, et al. A rák okozta fájdalom kezelése. *Orvostovábbképző Szle* 7:56-63, 2000
10. Magyar Rákellenes Liga Sajtóanyag 2000.
11. Melzack R. A fájdalom rejtélye. *Gondolat*, 1977, p221-249
12. Payne P, Mathias SD, Pasta DJ, et al. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 16:1588-1593, 1998
13. Payne R. Factors influencing quality of life in cancer patients: the role of transdermal fentanyl in the management of pain. *Semin Oncol* 25:47-53, 1998
14. Tévhitek a morfinról. Adatok a biztonságos és hatékony morfin használatáról. Mundipharma, 1992
15. Twycross RG. Oral morphin in advanced cancer. B.P.P. LTD Beaconsfield England p12, 1993

Fogalommagyarázat

Addikció: Pszichés függőséget jelent, a szer által kiváltott hangulatváltozás szerepel motiváló tényezőként.

Dependencia: a krónikus opioidterápia fiziológiás következménye. Akkor van jelentősége, ha az algogén szituáció megszűntével az opioid elhagyható. Ilyenkor az adag fokozatos csökkentése javasolt.

Tolerancia: a gyógyszerhatás csökkenése azonos dózis mellett. Daganatos betegségek esetén az opioidok analgetikus hatásánál nem jelentkezik, adagemelésre kizárólag a betegség progressziója miatt van szükség. A mellékhatások tekintetében észlelhető egyedül hatáscsökkenés (kivételek ez alól az obstipatio), melynek ismerete segítséget nyújt betegnek, orvosnak egyaránt.