

# CONTROLUL DURERII NEOPLAZICE PRIN MORFINA CU ADMINISTRARE ORALĂ

Maria Cristina Constantinescu\*, Delia Cintează\*\*

## REZUMAT

Morfina și alte analgezice opioide puternice nu sunt încă, după 180 de ani de la sinteză, utilizate adecvat în clinică și, în consecință, mulți pacienți îndură inutil durerea severă. Subutilizarea morfinei și restricțiile care îi sunt impuse în multe țări sunt datorate în principal temerilor legate de deprimare respiratorie, toleranță și dependență - mituri care în practică nu se dovedesc a fi integral adevărate. Individualizarea dozelor analgezice pentru nevoile fiecărui pacient poate duce la îndepărtarea eficientă a durerii la cei mai mulți pacienți, dar este necesară alegerea analgezicului potrivit în doza potrivită și administrarea la intervalul potrivit.

**Cuvinte cheie:** morfină orală, durere cronică, durere neoplazică.

## ABSTRACT

### Oral morphine in the management of cancer pain

Morphine and other strong opioids are still, more than 180 years after the synthesis of morphine, not adequately used in clinical practice and many patients suffer unnecessarily severe pain in consequence. The underuse of morphine and its restriction in many countries is mostly due to fears concerning respiratory depression, tolerance and addiction, myths that clinical experience do not show to be entirely true. Individualization of analgesic dosage to each patient's needs can provide excellent relief of pain in most patients, but requires selection of the right analgesic in the right dose at the right intervals.

**Key words:** oral morphine, chronic pain, cancer pain.

## Introducere

Durerea cronică, chinuitoare, necesită tratament cu analgezice puternice, iar ameliorarea durerii în boala neoplazică este practic imposibilă fără utilizarea morfinei și a altor analgezice opioide. OMS a recunoscut încă din 1986 faptul că opioidele reprezintă mijlocul terapeutic principal pentru combaterea durerii neoplazice. Cu toate acestea, la nivel mondial, folosirea analgezicelor opioide majore, precum morfina, este mult restrânsă din pricina temerilor referitoare la efectele secundare severe ce pot apărea în cazul utilizării lor cronice: deprimarea respiratorie, toleranța și dependența.

## Deprimarea respiratorie

Efectul deprimant respirator al agoniștilor opioizi poate fi demonstrat cu ușurință în studii cu voluntari sănătoși. Când doza de morfină este titrată însă împotriva durerii pacientului, deprimarea respiratorie nu apare ca importantă clinic. Aceasta din cauză că durerea acționează ca un antagonist fiziologic al efectului deprimant respirator al morfinei. S-a dovedit că o doză dublă de morfină administrată la culcare nu crește mortalitatea nocturnă a pacienților care o primesc (Regnard și Badger, 1987, citați de Twycross) și care nu dezvoltă hipercapnie sau hipoxie severă nocturne. În cazul îndepărtării bruște, non-medicamentoase, a durerii, deprimarea respiratorie indusă de morfină poate deveni semnificativă clinic. Ea poate fi evitată dacă pacientul căruia i s-a aplicat cu succes neuroliză sau neuroablație primește o doză de morfină cu cel puțin 25% mai mică față de doza analgezică anterioară.

În concluzie, morfina este un medicament sigur pentru îndepărtarea durerii neoplazice; în plus, evidența sugerează

că utilizarea corectă a morfinei prelungește durata de supraviețuire și ameliorează calitatea vieții pacientului neoplazic, care, în lipsa durerii, se poate alimenta mai bine, se poate odihni mai bine și poate avea o viață fizic activă.

## Toleranța

În trecut, studiile despre necesitatea "escaladării" dozelor erau făcute pe animale și pe voluntari sănătoși; subiecții nu aveau durere iar toleranța și dependența erau induse rapid prin administrarea dozelor maxime tolerate, fără a se ține cont de un regim clinic, rațional, de administrare. Deși astfel de studii au valoare predictivă pentru riscul de abuz, ele nu sunt relevante pentru practica clinică.

Cu excepția constipației și a miozei, toleranța la efectele adverse ale morfinei se dezvoltă mai repede decât toleranța la analgezie. Principala cauză de creștere a dozelor nu este toleranța, ci avansarea bolii (Brescia și col. 1992). Toleranța apare în alte situații: toxicomanii ("street addicts") dezvoltă toleranță și pot necesita creșterea dozelor de morfină pentru obținerea acelorași efecte analgezice.

## Dependența

Există o teamă generală legată de dezvoltarea dependenței psihice la persoanele care primesc tratament cu analgezice opioide majore, ceea ce duce la prescrierea lor cu o extrem de mare rețineră. Din nou trebuie făcută diferența între toxicomani și pacienți aflați în suferință. Există studii efectuate asupra pacienților cu boli cronice, care arată că abuzul analgezicelor neopioide sau al asocierii unui opioid slab cu un nonopioid este mai frecvent decât abuzul de opioide

\*Dr. Maria Cristina Constantinescu, asistent universitar, Catedra de Farmacologie, UMF Carol Davila, București

\*\*Dr. Delia Cintează, asistent universitar, Catedra de Recuperare Medicală și Balneofizioterapie, UMF Carol Davila, București

majore. La pacienții cu durere de origine nemalignă, studiile indică faptul că utilizarea pe termen lung a opioidelor nu este asociată cu dependența psihică. De asemenea, ele sugerează că opioidul singur utilizat nu reprezintă factorul principal în dezvoltarea dependenței psihice și că alți factori ar fi mai importanți: mediul social, tipul de personalitate, disponibilul financiar. Uneori pacientul neoplazic apare ca fiind dependent, deoarece solicită "injecția" la fiecare 2 - 3 ore. În mod caracteristic, însă, el are un lung istoric de durere necontrolată, și deși primește tratament opioid, acesta nu este corect administrat. Nici măcar în această situație nu putem spune că este dependent, deoarece el solicită opioidul nu pentru efectele psihice, ci pentru ameliorarea durerii.

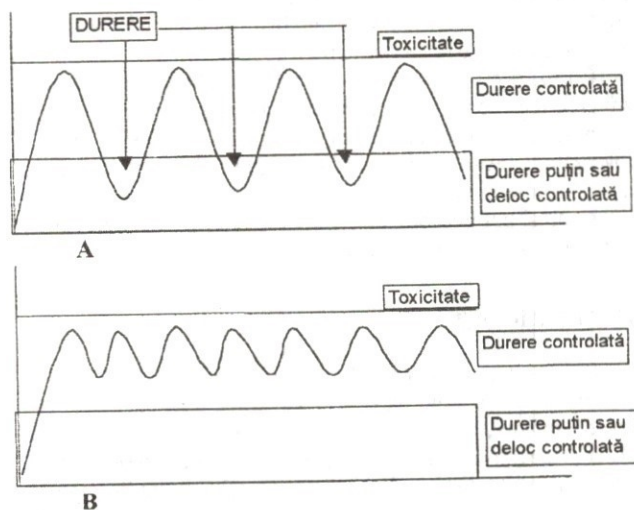
## Opioidele și controlul durerii

Utilizarea opioidelor nu este sinonimă cu controlul durerii. Terapia analgezică trebuie privită ca o parte doar din multiplele modalități de tratament. Din punct de vedere terapeutic, durerea neoplazică poate fi sau nu sensibilă la opioace.

Durerile viscerale și de țesuturi moi răspund de obicei la tratamentul opioid. Există 4 concepte importante care guvernează utilizarea analgezicelor în managementul durerilor sensibile la opioizi: administrare orală; administrare "după ceas"; administrare în trepte, medicație adjuvantă.

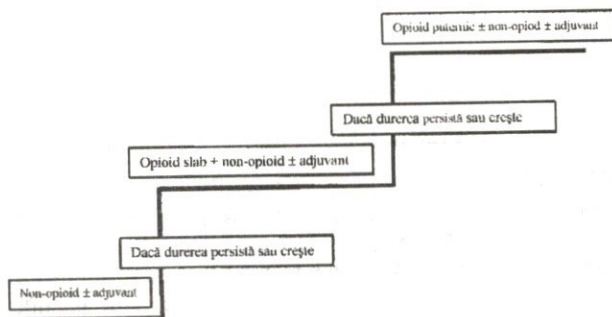
**1. Administrarea orală** este posibilă în cazul morfinei, și puțini pacienți neoplazici (în afara celor cu greață și vărsături) au nevoie de medicamente injectabile pentru controlul durerii. Datorită biodisponibilității scăzute, dozele administrate oral trebuie să fie de 2 - 3 ori mai mari decât cele administrate parenteral (vezi mai jos).

**2. Administrarea "după ceas"** se referă la administrarea următoarei doze de opioid înainte ca efectul precedentei să fi trecut (figura 1 B). A permite reapariția durerii înainte de administrarea opioidului nu face decât să accentueze suferința pacientului și să favorizeze instalarea toleranței.



**Figura 1.: Rezultatele obținute cu morfină în controlul durerii în cele două tipuri de administrare: "la nevoie" - graficul A și administrare regulată, la 4 ore interval - graficul B (după Twycross)**

**3. Administrarea în trepte** se referă la administrarea gradată a analgezicelor, corespunzător necesităților pacientului. Se poate urmări schema din figura 2 (OMS, 1986).



**Figura 2 - Scara analgezicelor pentru controlul durerii neoplazice**

Cele trei analgezice standard sunt aspirina, codeina și morfina. Aspirina poate fi înlocuită cu paracetamol (fără efect antiinflamator) sau cu un antiinflamator nesteroidian. Alte opioide considerate slabe (de administrat pentru durerea slabă și medie), pe lângă codeină, sunt dihidrocodeina (DHC Continus®), dextropropoxifenul și tramadolul. Opioid puternice (pentru durerea moderată și severă), în afară de morfină: petidina, oxicodona, metadona, levorfanol, hidromorfona, buprenorfina. Codeina orală are 1/12 din potența morfinei, iar dihidrocodeina 1/10. Deși dextropropoxifenul are potență mai mică decât codeina în administrare unică, are un timp de înjumătățire plasmatic mai lung și în practică poate fi considerat ca echipotent cu codeina, în administrare regulată. În plus, efectul constipant este mai slab decât cel al codeinei. Tramadolul are potența 1/10 din cea a morfinei; are un mecanism de acțiune unic, dovedind atât acțiune de opioid slab (agonist la nivelul receptorilor opioizi), cât și de analgezic non-opioid (prin stimularea eliberării de serotonină și inhibarea recaptării presinaptice a serotoninei și noradrenalinei).

Utilizarea morfinei este determinată de necesitatea analgezică. Doza optimă de morfină este aceea care asigură lipsa durerii timp de 4 ore, fără efecte adverse importante. Dozele "maxime" sau "recomandate" sunt derivate, în principal, din studii cu doze unice, parenterale, la pacientul în postoperator și nu sunt aplicabile pentru durerea neoplazică (Brescia și col., 1992).

### 4. Medicația adjuvantă

Laxativele sunt aproape întotdeauna necesare pacienților care primesc tratament cronic cu morfină. Nu se utilizează doar în cazurile în care există contraindicații ferme (steatoree, ileostomă, etc.).

Aproximativ 2/3 din pacienții care primesc morfină au nevoie de un antiemetic; haloperidolul în doze de 1 - 1,5 mg de două ori pe zi este antiemeticul de ales în aceste situații. Dacă este inefficient, (de obicei din cauza încetării tranzitului digestiv - mai ales gastric - secundar morfinei), iar simptomatologia pacientului este sugestivă pentru staza gastrică, se poate adăuga un agent prokinetic, precum metoclopramid sau cisapride.

Uneori este necesară la pacientul neoplazic (și nu neapărat la cel care este în tratament opioid) medicație anxiolitică, antidepresivă sau stimulantă și hipnotică. În cazul asocierii

acestor medicamente, trebuie ținut cont că efectele deprimante centrale ale morfinei tind să fie potențate de substanțele psihotrope menționate, ca și de alcool. Efectul hipotensor al fenotiazinelor și benzodiazepinelor, ca și efectul bradicardizant al  $\beta$  blocanților adrenergice pot fi accentuate.

## Farmacocinetica morfinei în administrare orală

Biodisponibilitatea morfinei după administrare orală variază între 15% și 64%, cu o valoare medie în jur de 38% (Twycross).

Legarea de proteinele plasmatiche, în special de albumine, se face în proporție de circa 35%. Concentrația plasmatică medie, care corespunde analgeziei maxime, este de aproximativ 65 ng/ml, cu variații individuale foarte mari.

Morfina este metabolizată hepatic în doi compuși glucuronoconjugați, morfin-3-glucuronid (M3G) și morfin-6-glucuronid (M6G). S-a dovedit că M6G se leagă de receptorii opioizi, astfel încât contribuie și el la acțiunea analgezică a morfinei. Mai mult, au fost raportate cazuri de deprimare respiratorie prelungită asociate cu niveluri plasmatiche scăzute de morfină, dar cu concentrații plasmatiche foarte mari de M6G și de M3G. Eliminarea este urinară. La pacienții cu funcție renală sever afectată, morfina dovedește efect mai intens și prelungit, explicat probabil prin acumularea metabolitului activ M6G, deoarece eliminarea morfinei propriuzise nu este afectată în insuficiența renală. Pacienții cu insuficiență hepatică, chiar și avansată, tolerează bine morfina, deoarece glucuronocjugarea este rar afectată.

Este în general acceptat că doza orală echianalgezică de morfină este de 5 - 6 ori mai mare decât pentru administrarea parenterală. Această concepție este bazată pe rezultatele studiilor făcute cu o singură doză de morfină, postoperator, deci în cazul tratamentului pentru durerile acute. În situația administrării cronice de morfină (pentru durerea permanentă), raportul dintre potența după administrare orală și potența după administrarea intravenoasă sau subcutanată este de 1/3, respectiv de 1/2. Diferența dintre raportul 1/6 pentru doza unică și 1/3 sau 1/2 pentru dozele repetate a dat naștere multor controverse, dar ar putea fi explicată prin contribuția mai mare pe care ar putea-o avea M6G (care se acumulează) la efectul analgezic al morfinei în doze repetate.

Raportul dozelor orale echianalgezice alte opioide față de morfină sunt redată în tabelul nr. I.

**Tabelul nr. I Opioides orale: echivalențe aproximative față de morfina orală (după Twycross).**

Analgizic	Raportul de potență cu morfina orală	Durata de acțiune (ore) <sup>1</sup>
Codeină	1/12	3 - 5
Tramadol	1/10	4 - 5
Petidină	1/8	2 - 3
Oxicodonă	1	5 - 6
Metadonă <sup>2</sup>	(3 - 4)	6 - 12
Levorfanol	5	6 - 8
Hidromorfonă	6	3 - 5
Buprenorfină <sup>3</sup>	60	6 - 8

<sup>1</sup> - Dependentă în parte de severitatea durerii și de doză; frecvent mai lungă la vârstnici și la cei cu disfuncție renală;  
<sup>2</sup> - în doză unică de 5 mg este echivalentă cu 7,5 mg de morfină; are timp de înjumătățire prelungit, ceea ce conduce la acumulare când este administrată repetat; <sup>3</sup> - în administrare sublinguală; dacă este administrată *per os*, potența scade.

**Reacțiile adverse, contraindicațiile și precauțiile** de care trebuie ținut cont în administrarea morfinei sunt cele cunoscute pentru toate analgezicele opioide. Subliniem încă odată importanța potențării de către morfină a efectelor deprimante centrale ale tranchilizanților, hipnoticelor, antidepresivelor și anesteziilor.

## Posologie. Mod de administrare

Principalele morfine pentru administrare orală disponibile în prezent în România sunt MST Continus<sup>®</sup> și Sevredol<sup>®</sup> (NAPP, Anglia). MST este condiționat în tablete de 10, 30, 60, 100 și 200 mg. Se administrează la fiecare 12 ore. Sevredol este condiționat în tablete de 10 și 20 mg având acțiune imediată și se administrează la 4 ore. Tabletele se înghit nemestecate.

Doza este dependentă de intensitatea durerii, de vârsta pacientului, precum și de tratamentul analgezic administrat anterior. Doza corectă este cea care determină o analgezie perfectă pentru întregul interval de 12 ore. Pentru adulți, doza inițială medie este de 30 mg de două ori pe zi; la pacienții vârstnici și la cei cu funcție renală alterată tratamentul se începe cu 10 sau 20 mg de două ori pe zi; pentru copiii cu dureri cronice (NU postoperator!!) doza este de 0,5 - 1 mg/kgc și zi.

Dacă după 24 de ore durerea nu este ameliorată în proporție de 90%, doza se crește cu 50%. Circa 2/3 din pacienți răspund la 100 mg de două ori pe zi; restul necesită doze mai mari, uneori până la 600 mg de două ori pe zi (Twycross).

## BIBLIOGRAFIE

1. **Beubler, E.:** Addiction potential of opiates in medical use. *Drug Addiction and AIDS* - edited by N. Loimer, R. Schmid, A. Springer; Springer - Verlag 1991
2. **Brescia F.J., Portenoy R.K., Ryan M., Krasnow L., Gray G.:** Pain, opioid use, and survival in hospitalized patients with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.* 1992, 10: 149 - 155
3. **Hanks G.W.:** Morphine pharmacokinetics and analgesia after oral administration. *Postgrad Med. J.* (1991) 67 (Suppl 2) S60 - S63
4. **Hitchcock L., Ferrell B., McCaffery M.:** 1994 The experience of chronic nonmalignant pain. *J. Pain. Sympt Manag.* 9 (5), 312 - 318
5. **Kaiko R.F.:** 1989 The pre- and post-operative use of controlled release morphine (MS Contin) tablets. In Twycross R.G. (ed) *The Edinburgh symposium on pain control and medical education. Royal Society of Medicine Services, London*, p. 147 - 160
6. **Kaiko R.F.:** 1991 Relationships between opioid disposition and their pharmacological effects - an overview. *Postgrad. Med. J.* 67 Suppl. 2 S44 - S49
7. **Sloan P.A., Boos G., Thirlwell M., Maroun J.,**

**Besner J.G., Mount B.:** The steady-state pharmacokinetics of sustained-release morphine tablets (MST Continus) and oral morphine solution 1986 International Symposium on Pain Control, edited by Derek Doyle, 1987: *Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 123*, published by Royal Society of Medicine Services Limited.

8. **Smith K.J., Miller A.J., McKellar J., Court M.:** Morphine at gramme doses: kinetics, dynamics and clinical need. *Postgrad. Med. J.* (1991) 67 (Suppl 2) S55 - S59

9. **Stroescu V.:** Bazele farmacologice ale practicii medicale. *Ediția a VI-a, Editura Medicală, București*, 1998

10. **Twycross R.G.:** Opioids in Wall P.D., Melzack R (ed) *Textbook of Pain - third edition Churchill Livingstone*

11. **Vainio A., Ollila J., Matikainen E.:** Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet* 1995; 346: 667 - 70

12. **Warfield C.A.:** Guidelines for the use of MS Contin tablets in the management of cancer pain *Postgrad Med. J* (1991) 67 (Suppl 2) s50 - s54

13. **Zenz M.:** Morphine myths: sedation, tolerance, addiction, *Postgrad Med. J.* (1991) 67 (Suppl 5), S100 - S102

**Bibliografia (cu excepția 9) este proprietatea firmei "Mundipharma".**