

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Sara Akšan

ULOGA MORFIJA U LIJEČENJU KRONIČNE BOLI

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Sara Akšan

ULOGA MORFIJA U LIJEČENJU KRONIČNE BOLI

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek Tokmadžić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Alen Protić, dr. med.
2. izv. prof. dr.sc. Kristina Pilipović, dr. med.
3. prof. dr. sc. Alan Šustić, dr. med.

Rad sadrži 37 stranica, 5 slika, 1 tablicu, 29 literaturnih navoda.

## **Popisi skraćenica i akronima**

ACTH - adrenokortikotropni hormon

CNS – engl. *central nervous system*, središnji živčani sustav

CRH - hormon za oslobađanje kortikotropina

DHEA – dehidroepiandrosteron

FSH - folikul-stimulirajući hormon

GnRH - gonadotropin-oslobađajući hormon

IASP – engl. *International Association for the Study of Pain*, Svjetsko udruženje za bol

LH - luteinizirajući hormon

M6G - morfij-6-glukuronid

M3G - morfij-3-glukuronid

NHANES – engl. *The National Health and Nutrition Examination Survey*, Nacionalno istraživanje o zdravlju i prehrani

NSAIL - nesterodni antiinflamatorni lijekovi

VAS – engl. *visual-analogue scale* , vizualno-analogna ljestvica

## Sadržaj rada

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....                              | 1  |
| 2. SVRHA RADA .....                        | 2  |
| 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU ..... | 3  |
| 3.1. Bol.....                              | 3  |
| 3.2. Kronična bol .....                    | 3  |
| 3.2.1. Klasifikacija kronične boli .....   | 4  |
| 3.2.2. Posljedice kronične boli.....       | 5  |
| 3.2.3. Procjena boli .....                 | 6  |
| 3.3. Prijenos boli.....                    | 7  |
| 3.4. Opioidni sustav .....                 | 10 |
| 3.5. Morfij .....                          | 11 |
| 3.5.1. Povijest morfija .....              | 11 |
| 3.5.2. Farmakokinetika morfija.....        | 12 |
| 3.5.3. Farmakodinamika morfija.....        | 14 |
| 3.5.4. Tolerancija .....                   | 15 |
| 3.6. Oblici primjene morfija .....         | 15 |
| 3.6.1. Oralna primjena morfija.....        | 15 |
| 3.6.2. Parenteralna primjena morfija ..... | 17 |
| 3.6.3. Intratekalna primjena morfija.....  | 18 |
| 3.6.4. Rektalna primjena morfija .....     | 19 |
| 3.7. Održavanje terapije morfijem .....    | 20 |
| 3.8. Neželjeni učinci morfija .....        | 20 |
| 3.8.1. Depresija disanja .....             | 21 |
| 3.8.2. Mučnina i povraćanje .....          | 21 |
| 3.8.3. Konstipacija .....                  | 22 |
| 3.8.4. Sedacija.....                       | 22 |
| 3.8.5. Pruritus (svrbež).....              | 23 |
| 3.8.6. Mioklonus .....                     | 23 |

|   |    |
|---|----|
| 3.8.7.Delirij.....                              | 24 |
| 3.8.8.Endokrina disfunkcija.....                | 24 |
| 3.8.9.Hiperalgzija.....                         | 26 |
| 3.9. Interakcije s morfijem .....               | 27 |
| 3.10. Kontraindikacije za upotrebu morfija..... | 28 |
| 4. RASPRAVA.....                                | 29 |
| 5. ZAKLJUČAK.....                               | 30 |
| 6. SAŽETAK.....                                 | 31 |
| 7. SUMMARY .....                                | 32 |
| 8. LITERATURA .....                             | 33 |
| 9. ŽIVOTOPIS .....                              | 37 |

## 1. UVOD

Kronična bol je jedan od najčešćih simptoma, ona predstavlja neugodno osjetno i emocionalno iskustvo (1). Bol je nužno liječiti, jer je život bez boli osnovno ljudsko pravo. Ciljevi liječenja kronične boli su smanjiti bol, omogućiti spavanje, smanjiti stres i poboljšati funkciju svega onog što je bol poremetila. U određenim fazama liječenja, kada bolesnici ne postižu odgovarajući odgovor na nesteroidne antireumatike (NSAIL), analgetike, i koanalgetike primjenjuju se opioidi i to ponajprije morfij (2). Morfij se često koristi zbog njegovih višestrukih načina primjene, lakoće titracije, pouzdanosti i učinkovitosti za većinu vrsta boli (3).

## **2. SVRHA RADA**

Zbog velike prevalencije boli, uključujući i kroničnu, česte su rasprave o korištenju opioida u liječenju kronične boli. Brojne su kontroverze i nedoumice u korištenju morfija i opioida. U ovom radu prikazani su sigurni načini primjene morfija i njegove djelotvorne doze za liječenje kronične boli. Isto tako, objašnjene su moguće nuspojave dugotrajnog korištenja i njihovo liječenje.



### **3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU**

#### **3.1. Bol**

Definicija boli Međunarodnog udruženja za istraživanje boli (IASP, prema engl. *International Association for the Study of Pain*) glasi da je bol neugodno emocionalno i osjetno iskustvo povezano s trenutačnom ili prijetećom ozljedom tkiva (1). Smatra se da je bol peti vitalni znak, zajedno s pulsom, tlakom, disanjem i temperaturom. Zbog toga procjena boli treba biti dio svakog liječničkog pregleda (4).

Bol nastaje kao rezultat složenog procesa obrade informacije s periferije. Proces počinje na perifernim receptorima, nastavlja se nizom živaca i živčanih puteva i završava u mozgu. No, ne uzrokuje svaki podražaj perifernih receptora bol. Podražuju se određeni oblici živčanih signala koji nakon obrade mogu, ali ne moraju uzrokovati bol (1).

#### **3.2. Kronična bol**

Kronična bol se definira kao bol koja traje ili se ponavlja više od tri mjeseca , odnosno, tumači se kao bol koja traje dulje od uobičajenog vremena potrebnog za cijeljenje ozljede . Predstavlja vrlo često stanje, zahvaća 20% svjetske populacije i čini 15-20% posjeta liječniku. Dvije su komponente kronične boli, a to su pozadinska koja je trajno prisutna i iznenadna, odnosno probijajuća, koja je većeg intenziteta. U bolesnika u kojih je trajna komponenta boli dobro regulirana, probijajuća komponenta je tranzitorna, kraće traje i rjeđe se pojavljuje. Njena učestalost ovisi o dnevnoj aktivnosti, ali može biti nepredvidljiva (izazvana kašljem) (5,6).

Iako je kronična bol jedan od najčešćih simptoma koji se pojavljuju kod liječnika obiteljske medicine, samo jedan posto pacijenata na kraju razvije sindrom kronične boli (4). Prema Nacionalnom istraživanju o zdravlju i prehrani (NHANES, prema engl. *The National Health and Nutrition Examination Survey*), učestalost pojave pojedinih bolnih sindroma je:

- križobolja - 10,1%,
- bol noge / stopala - 7,1%,
- bol ruke / šake – 4,1%,
- glavobolja – 3,5%,
- kronična regionalna bol – 11,1%,
- rasprostranjena bol – 3,6% (4).

### 3.2.1. Klasifikacija kronične boli

Bol se dijeli prema lokaciji (npr. glavobolja), etiologiji (npr. karcinomska bol), ili prema primarno zahvaćenom anatomskom sustavu (kao što je neuropatska bol). Pojedine dijagnoze odstupaju tih pravila klasifikacije (primjerice fibromijalgija) (5).

Razlikujemo više kategorija kronične boli. Primarna kronična bol je bol u jednoj ili više anatomskih regija koja traje dulje od tri mjeseca i povezana je s emocionalnim distresom ili poteškoćama u svakodnevnim aktivnostima. U većini slučajeva etiologija ovog tipa kronične boli je nepoznata (6). Druga kategorija je karcinomska bol koja je uzrokovana samim karcinomom (primarnim karcinomom ili metastazom), ali i bol uzrokovana liječenjem maligne bolesti (kirurški, kemoterapija, radioterapija). Karcinomska bol se još

dijeli na visceralnu, mišićno-koštanu i neuropatsku. Treća kategorija je bol koja nastaje poslije kirurškog zahvata ili ozljede tkiva (trauma, opekline) i traje duže od tri mjeseca. Ona se naziva kronična kirurška ili kronična traumatska bol. Četvrta kategorija je kronična neuropatska bol koja je uzrokovana bolešću ili lezijom somatosenzornog živčanog sustava. Može biti spontana ili provocirana. Dijagnoza neuropatske boli uključuje ozljedu živčanog sustava (moždani udar, trauma, dijabetička neuropatija). Petu kategoriju kronične boli čine kronična glavobolja i kronična orofacijalna bol koje traju barem 50% dana u posljednja tri mjeseca. Šesta kategorija je kronična visceralna bol koja je trajna i ponavljajuća, a potječe iz unutarnjih organa glave, vrata te torakalne, abdominalne i zdjelične šupljine. Bol se percipira iz somatskih tkiva (koža, potkožje, mišići) u dijelovima koji su osjetno inervirani. Sedma kategorija kronične boli je kronična mišićno-koštana bol, koja nastaje kao dio procesa koji zahvaćaju kosti, zglobove, mišiće ili meko tkivo (5).

### 3.2.2. Posljedice kronične boli

Kod osoba koje pate od kronične boli često se javljaju anksioznost i poremećaji sna. Također, često ih prati i depresija. Literaturni navodi pokazuju da je 50% osoba s kroničnom boli depresivno, a povezuje se i sa samoubojstvima. Isto tako, dovodi do razvoja određenog stupnja invaliditeta, te i do radne nesposobnosti (7,8,9).

Zbog svega navedenoga može se zaključiti da kronična bol predstavlja veliki medicinski, ali i socijalni problem jer utječe na kvalitetu života samog bolesnika, ali i njegove obitelji i društva u cjelini (4).

### 3.2.3. Procjena boli

Kod procjene boli bitno je uzeti detaljnu anamnezu koja u ovom slučaju obuhvaća i specifične stavke vezane za bol. Da bi liječenje kronične boli bilo učinkovito, bol treba evaluirati na više razina, a to su: intenzitet boli, vremenske značajke, položaj boli, kvaliteta i čimbenici koji izazivaju ili olakšavaju bol. Intenzitet boli se određuje bolesnikovim izvješćem. Ljestvice boli su pouzdane za usporedbu intenziteta boli jednog bolesnika u različito vrijeme, što omogućava procjenu povećava li se ili smanjuje intenzitet boli s vremenom i liječenjem. Bolesnika je potrebno pitati koliki je intenzitet boli nakon uzimanja terapije. Kod procjene intenziteta boli najčešće se koristi vizualno-analoga ljestvica boli (VAS, prema engl. *visual-analogue scale* ) (slika 1). Smatra se da je terapija boli učinkovita, ako je VAS nakon provedene terapije snižen za dva ili više. Ako je sniženje na VAS manje od dva, učinkovitost terapije se preispituje (2,4).



Slika 1. Vizualno- analoga ljestvica boli (4, prilagođeno)

### 3.3. Prijenos boli

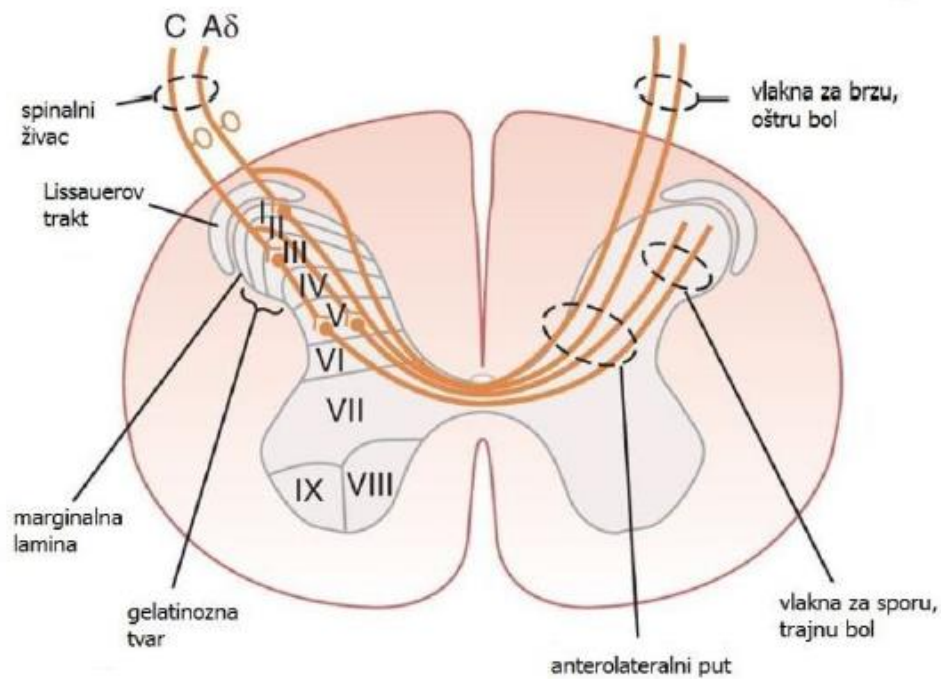
Nociceptori, odnosno receptori za bol, slobodni su završetci živaca. Oni su rasprostranjeni u površinskim slojevima kože, i u određenim unutrašnjim tkivima, kao što su periost, zglobne površine, arterijske stijenke, falksi i tentorij. Većina drugih dubokih tkiva slabo je opskrbljena nociceptorima, ali svako oštećenje tih tkiva može dovesti do spore-kronične boli (10).

Primarna osjetna vlakna, koja su smještena u perifernim živcima, predstavljaju glavni put osjetnih informacija iz periferije prema leđnoj moždini. Ona inerviraju kožu, unutrašnje organe i kosti. Prema brzini provođenja akcijskog potencijala vlakna dijelimo na mijelinizirana A $\delta$  i nemijelinizirana C-vlakana (1).

Istraživanja su pokazala da završetci C vlakana koji ulaze u leđnu moždinu oslobađaju neurotransmitere glutamat i tvar P, a završetci A $\delta$  vlakana oslobađaju samo glutamat. Neurotransmitter glutamat se oslobađa vrlo brzo i učinak mu traje nekoliko milisekundi, dok se tvar P oslobađa mnogo sporije, i njezin učinak traje nekoliko sekundi ili minuta. Dakle, glutamat prenosi brzu bol do središnjeg živčanog sustava, a tvar P sporu – kroničnu bol. Signali za brzu, odnosno ostru bol izazivaju se mehaničkim ili termičkim bolnim podražajima. Oni se perifernim živcima prenose do leđne moždine A $\delta$  tipom vlakana. Nasuprot tome, spori-kronični tip boli izaziva se uglavnom kemijskim bolnim podražajem, ali ponekad može i trajnim mehaničkim ili toplinskim podražajima. Ta se vrsta boli prenosi do leđne moždine vlaknima tipa C (10).

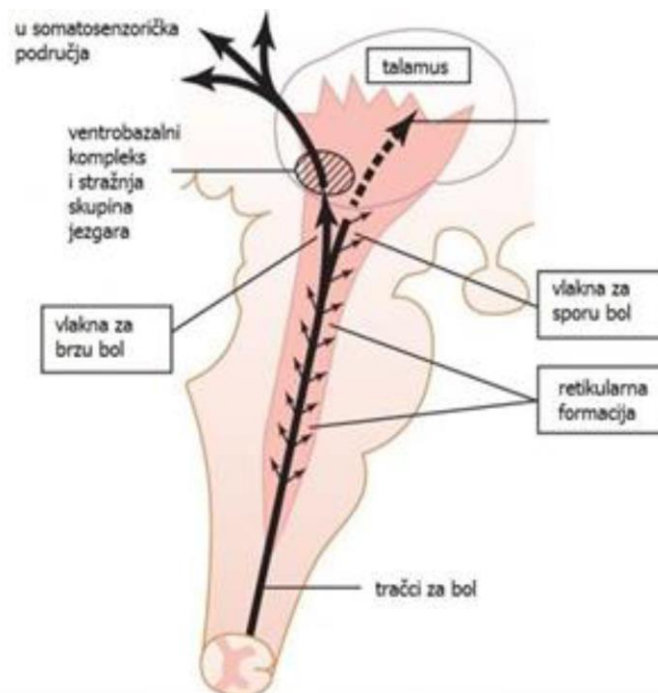
Nakon ulaska u leđnu moždinu, signali boli putuju dvama putevima do mozga, neospinotalamičkim i paleospinotalamičkim putem.

Brza vlakna tipa A $\delta$  završavaju uglavnom u lamini marginalis dorzalnih rogova, gdje pobuđuju neurone drugog reda neospitalalamičkog puta. Neuroni drugog reda prenose podražaj na duga vlakana koja odmah prelaze na suprotnu stranu kroz prednju komisuru i zatim se okreću prema gore, prolazeći anterolateralnim kolumnama do mozga (slika 2). Nekoliko vlakana neospinotalamičkog puta završava u retikularnim područjima moždanog debla, ali većina ih do talamusa prolazi bez prekida, završavajući u ventrobazalnom kompleksu. Isto tako, nekoliko vlakana završava u posteriornoj skupini talamusa. Iz tih talamičkih područja signali se prenose na druga bazalna područja mozga, kao i na somatosenzorni korteks (10).



Slika 2. Prijenos bolnih signala do leđne moždine (Preuzeto iz Guyton A, Hall J. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2012., str. 585.)

Paleospinotalamički put najčešće prenosi bol iz perifernih sporih kroničnih vlakana tipa C, no ponekad prenosi i neke signale iz vlakana tipa A $\delta$ . Na tom putu periferna vlakna završavaju u leđnoj moždini gotovo u cijelosti u lamini II i III dorzalnih rogova, koji se zajedno nazivaju supstancija gelatinosa (slika 2). Većina signala zatim prolazi kroz jedan ili više neurona kratkih vlakana, koji se nalaze u dorzalnim rogovima, prije ulaska u laminu V. Ovdje se nalaze posljednji neuroni u nizu, čiji se aksoni priključuju vlaknima iz puta brze boli. Oni prenose podražaj najprije, prolaskom kroz prednju komisuru, na suprotnu stranu leđne moždine, a zatim anterolateralnim putem do mozga (10).



Slika 3. Prijenos signala boli u moždano deblo, talamus i moždanu koru, (Preuzeto iz Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2012., str. 585., prilagođeno )

Spori-kronični paleospinotalamički put završava u raznim dijelovima moždanog debla. Većina vlakana završava u jednom od tri područja: u retikularnim jezgrama medule, ponsa i mezencefalona; u tektalnom području mezencefalona; ili u periakveduktalnoj sivoj regiji koja okružuje Silvijev akvedukt (slika 3), a manji dio vlakana prolazi do talamusa neprekinuto. Od moždanog debla više neurona kratkih vlakana prenosi signale boli prema gore u intralaminarne i ventrolateralne jezgre talamusa, na određene dijelove hipotalamusa te na druga bazalna područja mozga (10).

### **3.4. Opioidni sustav**

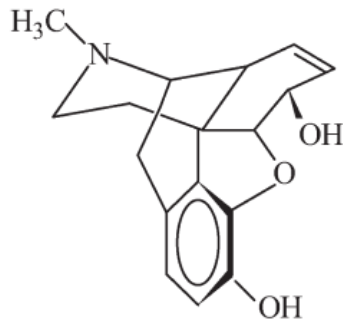
Istraživanja su pokazala da ubrizgavanje malih količina morfija u periventrikularnu jezgru oko treće komore ili u periakveduktalno područje moždanog debla ima analgetski učinak. Otkriveno je da opiodi djeluju na mnogim mjestima u sustavu analgezije, koja uključuju dorzalne robove leđne moždine. Tako su otkriveni prirodni opioda mozga. Otkriveno je oko desetak tvari sličnih opiodima, oni su proizvodi razgradnje tri molekule proteina: pro-opiomelanokortina, prodinorfina i proenkefalina. U tvari slične opiodima, odnosno endogene opioide ubrajaju se:  $\beta$ -endorfin, leukenkefalin, metenkefalin i dinorfin.  $\beta$ -endorfin se nalazi u hipotalamusu i hipofizi. Dinorfin se nalazi u istim područjima kao i enkefalini, ali u manjim količinama. Smatra se da se opiodni receptori aktiviraju endogenim opiodima u fiziološkim uvjetima. Endogeni opiodi se sintetiziraju u staničnom tijelu i transportiraju se do završetaka živaca gdje se nakupljaju u sinaptičkim vezikulama. Nakon oslobađanja iz živčanih završetaka, vežu se za opiodne receptore. Endorfini imaju najveći afinitet za  $\mu$  receptore, dinorfini za  $\kappa$  receptore, enkefalini za  $\delta$ . Nije u potpunosti razjašnjeno djeluju li endogeni opiodi kao neurotransmiteri, no, pretpostavlja se da moduliraju prijenos na mnogim mjestima u mozgu i leđnoj moždini



(10,11) .

### 3.5. Morfij

Morfij pripada skupini opioidnih analgetika. Građen je od pet prstenova koji tvore strukturu nalik slovu T. Molekula morfija sadrži amino, alkoholnu i fenolnu skupinu, eterski most, dvostruku vezu i benzenu jezgru (slika 4). Upotrebljava se za liječenje akutne, kronične, posebice karcinomske boli, za ublažavanje postoperacijskih bolova te u terapiji akutnog plućnog edema (12).



Slika 4. Molekula morfija (12, prilagođeno)

#### 3.5.1. Povijest morfija

Morfij je jedan od najstarijih opioidnih analgetika. Arheološka istraživanja pokazuju da je već 3000. godine prije Krista uzgajan opijumski (pitomi ili vrtni) mak, *Papaver somniferum*, zbog aktivnih tvari koje sadrži. No, morfij je službeno izolirao Nijemac Friedrich Sertürner tek 1806. godine iz nezrelih čahura vrtnog maka, što označava početak moderne farmakologije (13). Tvar dobiva naziv „morfij“ po Morfeju, grčkom

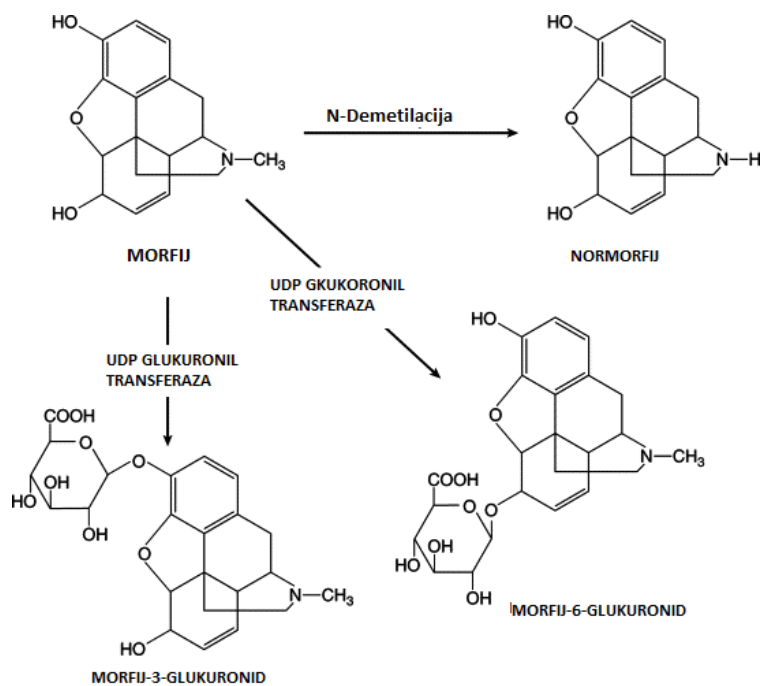
bogu snova. Kemijska formula je izvedena 1847. godine, što se podudara s izumom potkožne igle 1853. godine, i to se odrazilo na široku kliničku primjenu morfija (13,14).

### 3.5.2. Farmakokinetika morfija

Budući da se morfij apsorbira kroz sve sluznice te spinalnu duru, postoje mnoga mjesta za njegovu primjenu. Sposobnost morfija za vezanje proteina plazme je 45%. Poluvrijeme života se kreće od 1,4 do 3,4 sata. Nakon intravenske primjene, brzo se distribuira u tkiva i organe - već 10 minuta nakon primjene, iz plazme nestaje 96% lijeka. Isto tako, nakon intramuskularne primjene apsorpcija je brza, maksimalna koncentracija se postigne nakon 10 do 20 minuta. Vršna koncentracija nakon supkutane primjene postigne se za 15 minuta. Nakon peroralne primjene, maksimalna se koncentracija postigne za 30 do 90 minuta. Najviše se apsorbira u gornjem dijelu tankog crijeva, a najmanje u želudcu. Bioraspoloživost pri peroralnoj primjeni morfija je najmanja zbog prvog prolaska kroz jetru. Rektalna apsorpcija je bolja od oralne. Morfij se primjenjuje i intratekalno ili epiduralno. Epiduralno se brzo apsorbira u sistemsku cirkulaciju, te doseže relativno visoke razine u plazmi. Koncentracija morfija u plazmi nakon intratekalne primjene je vrlo niska. Rostralna distribucija u cerebrospinalnom likvoru uzrokuje kasnu depresiju disanja. Morfij nije primjeren za transdermalnu primjenu, kao ni za nazalnu, zato što je slabo topljiv u lipidima. Primjena bukalno ili sublingvalno je slična peroralnoj (15,16).

Nakon apsorpcije, morfij se brzo distribuira u dobro prokrvljene organe kao što su pluća, bubrezi, jetra i slezena. Oko 90% morfija prelazi u metabolite, te tako nastaju glukuronidi: morfij-3-glukuronid (45-55%) i morfij-6-glukuronid (10-15%) i manji metaboliti (slika 5). Morfij i njegovi metaboliti morfij-3-glukuronid i morfij-6-glukuronid

u maloj količini prolaze krvno-moždanu barijeru. Količine morfija u cerebrospinalnom likvoru su od 4% do 60% nakon sistemske primjene (15,16). Volumen distribucije je velik - od 2,1 do 4,0 L/kg. On ovisi o hemodinamskom statusu bolesnika. Morfij se veže za albumine i gama globuline. Daljnja sudbina morfija je biotransformacija u jetri, gdje se odvija glukuronidacija. Najveća je koncentracija morfij-3-glukuronida (M3G). Ovaj metabolit ima nizak afinitet za  $\mu$  receptor, tako da nema analgetski učinak. Pojedina istraživanja pokazuju da povišena koncentracija M3G uzrokuje hiperalgeziju, alodiniju i mioklonus kod primjene morfija. Morfij-6-glukuronid (M6G) ima velik afinitet  $\mu$  receptore, dok za  $\delta$  i  $\kappa$ -receptore pokazuje niži afinitet. Morfij-6-glukuronid je slabo topljiv i u malim količinama prelazi krvno-moždanu barijeru. Zabilježena je značajna akumulacija u osoba s bubrežnom insuficijencijom, što dovodi do produljenog djelovanja i može uzrokovati depresiju disanja. Taj je metabolit 45 do 100 puta jači od morfija u smanjivanju boli. Također, proizvodi se i normorfij u malim količinama i također se svrstava u aktivne metabolite te može biti neurotoksičan. Morfij se najviše izlučuje putem bubrega, glomerularnom filtracijom vodotopljivih spojeva. Nepromijenjen morfij može biti pronađen u urinu. Isto tako, metaboliti se mogu pronaći u žuči (15,16).



Slika 5. Metabolizam morfija, (Preuzeto iz: Ferrante F, VadeBoncouer T. Postoperative pain management. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1993., str.145., prilagođeno)

### 3.5.3. Farmakodinamika morfija

Učinci morfija temelje se na njegovoj interakciji sa receptorima za endogene peptide u CNS-u i perifernim tkivima. Pojedini opioidni receptori nalaze se na primarnim aferentnim i prijenosnim neuronima leđne moždine i na neuronima u srednjem mozgu i meduli koji sudjeluju u modulaciji boli. Drugi opioidni receptori koji mogu sudjelovati u promjeni reaktivnosti na bol, nalaze se na neuronima u bazalnim ganglijima, limbičkim strukturama, hipotalamusu i cerebralnom korteksu. Postoje tri tipa opioidnih receptora a to su:  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  receptori. Smatra se da su sva tri tipa receptora uključena u mehanizme antinociceptivnog i analgetskog djelovanja na spinalnoj i supraspinalnoj razini (11).

Aktivacija  $\mu$  receptora igra glavnu ulogu u uzrokovanju depresije disanja i zajedno s aktivnim  $\kappa$  receptorima djeluje na usporavanje gastrointestinalnog sustava, dok je aktivacija  $\kappa$  receptora uključena u sedativno djelovanje. Aktivacija  $\delta$  receptora može

djelovati na razvoj tolerancije. Smatra se da opioidne receptore aktiviraju endogeni peptidi (11).

#### 3.5.4. Tolerancija

Kod primjene morfija javlja se pojava tolerancije, ta pojava znači da uz ponovljenu primjenu lijeka dolazi do smanjenog učinka opioida. Ona se javlja kod euforije, analgezije i depresije disanja, a ne javlja se kod konvulzija, konstipacije i mioze. Počinje se razvijati već kod prve doze morfija, no postaje značajna tek nakon 2-3 tjedna njegove primjene. Mogućnost nastaka tolerancije se može smanjiti, ako se daju niže doze lijeka uz veći interval između doza (17).

Osim tolerancije, kod dugotrajne primjene morfija, može se razviti i tjelesna ovisnost, uz koju se vezuje i sindrom ustezanja. On se javlja kod prekida primjene morfija ili u slučaju primjene njegova antagonista (17).

### **3.6. Oblici primjene morfija**

#### 3.6.1. Oralna primjena morfija

Peroralna primjena morfija se preferira jer je jednostavna te predstavlja fiziološki put unosa. Nakon primjene *per os*, poluživot morfija je 2 - 2,5 sata. Osim u bolesnika s bubrežnim zatajenjem, ne postoji opasnost od akumulacije. Pri propisivanju peroralnog oblika morfija, postoji izbor između otopina ili tableta, te između brzodjelujućih i sporodjelujućih oblika. Brzodjelujući oblici se uzimaju svaka 4 sata; sporootpuštajući dvaput dnevno. Kod sporootpuštajućih pripravaka, vršna koncentracija se postigne od 2 do 3 puta sporije nego u brzodjelujućeg morfija. Izbor između ta dva oblika temelji se na karakteristikama samog bolesnika. Dugodjelujući oblici morfija češće se koriste za

liječenje osoba koje pate od kontinuirane boli. Ne postoje dokazi koji upućuju da su dugodjelujući pripravci učinkovitiji od kratkodjelujućih. Rjeđe uzimanje morfija se preporučuje kod starijih ljudi, bolesnika s noćnom boli i kod bolesnika s bubrežnim zatajenjem. Maksimalna koncentracija u plazmi nakon tableta s brzim djelovanjem je 5-10 puta manja od onog s parenteralnom primjenom i postigne se za 30 do 90 minuta. Vjeruje se da je učinkovitost apsorpcije morfija povezana s vremenom primjene zbog cirkadijarne promjene apsorpcije u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava. Kada se uzima kao jedna doza oralno, djelovanje na bol nije značajno, dok pri uzimanju u ponovljenim dozama pokazuje bolji analgetski učinak. Takav učinak nastaje zbog metabolita M6G koji nastaje tijekom prvog prolaska kroz jetru i akumulira se u središnjem živčanom sustavu. U liječenju karcinomske boli odnos oralne i parenteralne potentnosti je od 1:2 do 1:3 koristeći ponavljane doze. Tako bolesnik koji uzima 10 mg morfija intravenski svaka 4 sata pri prelasku na oralni oblik mora uzimati 30 mg toga lijeka svaka 4 sata (16,18,19).

Ako bolesnici nisu uzimali slabe opioide ili su uzimali male doze lijekova te skupine (npr. kodein od 3 mg svaka 4 sata), onda se preporučuje uzimanje tableta kratkodjelujućeg morfija od 5 – 6 mg svaka 4 sata. Doza sporoospuštajućeg morfija u bolesnika koji su tolerantni na opioide je 30 mg, dok je doza u onih koji nisu tolerantni 10-15 mg dvaput dnevno. Ako osobu i dalje boli, preporučuje se veća doza - od 10 mg svaka 4 sata ili 30 mg svakih 12 sati sporootpuštajućeg morfija (18).

U slučaju pojave probijajuće boli" preporučuje se primjeniti 10-20% dnevne doze brzodjelujućeg morfija. Ta se takozvana "doza spasa" može primjeniti prema potrebi, odnosno na zahtjev bolesnika (20,21).

### 3.6.2. Parenteralna primjena morfija

Ako bolesnik iz nekog razloga ne može uzimati morfij peroralnim putem, tada se predlaže supkutana primjena. Supkutana aplikacija morfija se najčešće koristi u onkoloških bolesnika. Prednost supkutane primjene je manja šansa za nastanak ozljeda. Supkutani put je učinkovitiji za primjenu lijeka. Prema studijama, primijenjen supkutano na zdravim dobrovoljcima predstavlja bioekvivalent intravenskom morfiju i njegovim metabolitima M6G i M3G. Supkutani morfij postiže razine u plazmi koje su slične onima prilikom intravenske primjene, s vršnom koncentracijom nakon otprilike 15 - 30 minuta. Omjer 3:1 se koristi pri prebacivanju bolesnikove terapije s oralnog na supkutani oblik morfija (16,22).

Intravenski morfij je indiciran liječenje za nekontrolirane boli, za bolesnike koji povraćaju, imaju problema s gutanjem i u onih s respiratornim distresom. Intravenska količina morfija se može titrirati sve dok se ne postigne učinak analgezije, zatim se može prijeći na peroralni ili, rjeđe, supkutani oblik morfija. Može se primjeniti u slučaju pojave probijajuće boli. Kod intravenske primjene nema prvog prolaska kroz jetru. Intravenska primjena ima prednosti u liječenju bolesnika koji imaju uspostavljen venski put, u osoba s generaliziranim edemom, eritemom, apsecom ili poremećajima koagulacije. Najveća prednost je to što se primjenjuje direktno u cirkulaciju. Intravenska doza je najčešće 2,5 - 10 mg svaka 4 sata. Intravenska aplikacija morfija od 10 mg na zdravim dobrovoljcima postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi od 200 – 400 ng/mL. Iako istraživanja na zdravim dobrovoljcima, onkološkim bolesnicima i operiranim osobama nisu pokazala povezanost između koncentracija u plazmi i analgetskih učinaka, minimalana učinkovita doza (21 - 65 ng/mL) je preporučena u različitim dobnim skupinama. Intramuskularna

primjena u terapiji kronične boli je rjeđa i ne preporučuje se, jer je supkutani način lakši i bezbolniji. Ujedno takav način primjene nema posebne farmakokinetičke prednosti. Intramuskularna i supkutana primjena morfija mogu uzrokovati lokalnu iritaciju, bol i otvrdnuće, zbog toga ponavljane intramuskularne injekcije nisu preporučene. Preporučene doze intramuskularnog morfija je 5 - 10 mg svaka 4 sata u opioidno naivnih bolesnika<sup>1</sup>. Učinak 10 mg morfija primijenjenog intramuskularno predstavlja standard prema kojem se uspoređuju drugi analgetici (16,22,23).

Poluvrijeme eliminacije morfija je slično kod intravenske, intramuskularne i supkutane primjene (16,20).

### 3.6.3. Intratekalna primjena morfija

Prednost intratekalne primjene morfija nad intravenskim ili oralnim načinom primjene je u tome što se lijek aplicira direktno u subarahnoidni prostor gdje se nalaze opioidni receptori i ionski kanali. Primijenjen intratekalno, morfij pokazuje produljeno djelovanje od 12 do 24 sata. Zbog hidrofilnosti molekule morfija, djelovanje je sporije, ali dugotrajnije i primjereno je za kontinuiranu analgeziju. Studije su pokazale da dugotrajna primjena morfija intratekalno i epiduralno ne utječe na senzoriku, simpatikus i motoriku. Isto tako, pokazale su da takvi načini primjene imaju manje nuspojava te je manja incidencija razvoja ovisnosti (24,25). Intratekalni morfij se najčešće koristi za liječenje osoba s nociceptivnom ili neuropatskom boli koja je lokalizirana i odgovara na sistemske opioide. Ta vrsta boli ne mora biti povezana s karcinomskom boli. Obično se daje u obliku bolusa, infuzije ili kombinacije ta dva oblika. Tako primijenjen morfij mora biti

---

<sup>1</sup> Opioidno naivni pacijent (engl. *opioid naïve patient*) naziv je koji se koristi za bolesnika koji ili nije do tada dobivao opioid ili ih nije dobivao u posljednja 2 do 3 tjedna (2).



bez konzervansa, sterilan i bez antoksidanasa ili drugih potencijalno neurotoksičnih tvari. Preporučena početna doza intratekalnog morfija kontinuiranom mikroinfuzijom je 0,2 – 1 mg dnevno u bolesnika koji nisu razvili toleranciju na opioide. U osoba koji su tolerantni na opioide preporučena doza kontinuirane mikroinfuzije je 1 - 10 mg u 24 sata, a maksimalna doza je oko 20 mg tijekom 24 sata. Ako je bol refraktorna na sistemske opioide, pretpostavlja se da intratekalna primjena ima slab učinak. Pri takvom načinu primjene lijeka valja imati na umu da i male doze mogu uzrokovati depresiju disanja. Prema istraživanjima, doza viša od 0,3 mg intratekalnog morfija može djelovati na supresiju disanja. Intratekalnu primjenu morfija treba izbjegavati ili svesti najmanju moguću dozu u bolesnika koji su ovisnici, kod bolesnika s plućnim bolestima ili s opstruktivnom apnejom tijekom spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*). Intratekalnu primjenu morfija preko pumpe koja se implantira treba izbjegavati u osoba s karcinomskom boli u kojih očekivani životni vijek procijenjen na manje od tri mjeseca (23,24).

#### 3.6.4. Rektalna primjena morfija

Rektalna primjena morfija je povoljna budući da ne zahtijeva određenu opremu i vještine. Smatra se da je potencijal rektalnog morfija jednak morfiju primjenjenom *per os*. No, apsorpcija morfija u rektalnoj sluznici može biti varijabilna, stoga potencijal primjenjenog morfija može biti manji ili veći od očekivanog. Apsorpcija morfija ovisi o prokrvljenosti sluznice rektuma i o prisutnosti fecesa. Omjer M6G i morfija može biti manji kada se morfij primjenjuje rektalno, što rezultira smanjenom učinkovitošću. Zato neki bolesnici mogu zahtijevati veću rektalnu dozu morfija. U terapiji boli se češće se koriste brzodjelujući oblici rektalnog morfija, jer je opisano više iskustava s tim oblikom

lijeka. Morfij se rektalnim putem primjenjuje u obliku supozitorija, u dozi od 10-20 mg svaka 4 sata (3,16,23,24).

### **3.7. Održavanje terapije morfijem**

Ne postoji optimalna, odnosno, neka određena doza kod titracije. Optimalna je ona doza opioida koja pospješuje aktivnost bolesnika i koja smanjuje bol za 30%. Dnevna doza se titrira kratkodjelujućim oblikom morfija. Nakon što se odredi dnevna doza kratkodjelujućim morfijem, uvodi se ekvivalentna doza dugodjelujućeg oblika morfija. Doze se daju u regularnim vremenskim intervalima, a prilagođavaju se razini trenutačne boli. Prema potrebi doza se može povećati za 25-100%. No, uvijek treba imati na umu da se povećavanjem doze povećava rizik od pojave neželjenih reakcija. U slučaju pojave probijajuće boli daje se doza kratkodjelujućeg morfija. Smjernice preporučuju da dnevna doza morfija ne bi trebala prelaziti 100 mg. Kod kronične terapije morfijem bolesnici mogu razviti toleranciju na opioide, što može dovesti do potreba za povećanjem doze. U svim fazama liječenja nužno je voditi dokumentaciju o učinkovitosti i posljedicama liječenja. U slučaju pojave ovisnosti i zlouporabe opioide, terapija se treba prekinuti. U slučaju pojave drugih neželjenih reakcija potrebno je izvršiti rotaciju opioida ili ukinuti terapiju (2).

### **3.8. Neželjeni učinci morfija**

Prilikom provođenja liječenja morfijem, svakako treba obratiti pažnju na moguće komplikacije i nuspojave, te pravovremeno informirati bolesnika o njima (2).

Prema podacima iz 2017. rizik od nuspojava kod upotrebe opioida bio je 78% (npr.

konstipacija, vrtoglavica, mučnina), dok je rizik od ozbiljnih nuspojava bio 7.5% (19).

### 3.8.1. Depresija disanja

Depresija disanja je jedna od najtežih nuspojava morfija. Definira se kao stanje prilikom kojeg je frekvencija disanja u odraslih manja od 10 udisaja u minuti. Tolerancija se obično razvija nekoliko dana ili tjedana. Češća je u osoba s preegzistentnim oštećenjem pluća, kod upale pluća i kronične opstruktivne bolesti pluća. Javlja se na početku liječenja morfijem ili pri povećanju doze. U bolesnika koji su na dugotrajnoj terapiji morfijem rijetko se zbiva, jer dolazi do razvitka tolerancije na opioid. Morfij djeluje na centre za disanje koji su smješteni u moždanom deblu. U većine bolesnika blaga hipoventilacija uzrokuje nakupljanje ugljikovog dioksida, što stimulira središnje kemoreceptore i dovodi do kompenzacijskog povećanja brzine disanja i održavanja arterijske razine kisika. Ako bolesnik diše s manje od 8 udisaja u minuti, preporučuje se liječenje opioidnim antagonistom - naloksonom (tablica 1) (27).

### 3.8.2. Mučnina i povraćanje

Mučnina i povraćanje su simptomi koji su najviše zastupljeni u bolesnika. Morfij djeluje emetogeno na više načina, i to stimulacijom medularnog kemoreceptora, gastičkom stazom ili povećanjem vestibularne osjetljivosti. Mučnina se smanjuje kroničnom uporabom morfija ili postupnim doziranjem. Prije početka liječenja morfijem uzrokovane mučnine, potrebno je utvrditi postoje li i drugi komorbiditeti koji mogu uzrokovati mučninu i povraćanje. To su, primjerice, hiperkalcijemija i povećan intrakranijski tlak, te primjena emetogenih lijekova kao što su digoksin, antibiotici ili željezo. Liječenje treba biti usmjereno prema izvoru simptoma, a često se primjenjuju i antiemetički lijekovi. Ako

je mučnina uzrokovana stimulacijom medularnih kemoreceptora, u liječenju se mogu primijeniti antagonisti dopamina – haloperidol, ili antagonisti serotonina - ondansetron. Za terapiju gastričke staze koristi se metoklopramid (tablica 1). Isto tako treba imati na umu da su i antiemetici povezani s brojnim nuspojavama, koje uključuju sedaciju, konfuziju i ekstrapiramidalne simptome (27).

### 3.8.3. Konstipacija

Konstipacija je karakterizirana smanjenom učestalošću defekacije, što je povezano s poteškoćama ili nelagodom. Literaturni navodi pokazuju da se konstipacija pojavljuje u 25% do 50% osoba oboljelih od raka i najčešće se javlja kao nuspojava kronične terapije opioidima u bolesnika s uznapredovalom bolešću. Može ga uzrokovati samo stanje bolesnika i komorbiditet, kao što su neaktivnost, dehidracija ili kompresija kralježnične moždine. No, također može često biti izazvana lijekom. Popis sredstava koji uzrokuju konstipaciju uključuje opioide, antidepresive, antacide i antikolinergike. Morfij može odgoditi pražnjenje želuca, smanjiti peristaltiku i usporiti pokretljivost crijeva. U terapiji konstipacije preporučuju se *psyllium* i osmotski laksativi poput laktuloze (tablica 1). Ako bolesnik koristi biljni preparat *psyllium*, potrebno je i održavanje odgovarajućeg unosa tekućine, da ne bi došlo fekalne impakcije. Metoklopramid također može djelovati na depresiju motiliteta želuca (27).

### 3.8.4. Sedacija

Sedacija se najčešće javlja na početku terapije morfijem ili pri povećanju doze. Povezuje se s prolaznom pospanošću ili kognitivnim smetnjama, zato se kod korištenja morfija preporučuje izbjegavanje vožnje automobila. Također, sedacija se javlja pri duljoj

primjeni u bolesnika s drugim komorbiditetima i uz korištenje lijekova sa sedirajućim djelovanjem. Kao terapija preporučuje se smanjiti dozu morfija (tablica 1) (2,27).

#### 3.8.5.Pruritus (svrbež)

Pruritus je povremena nuspojava upotrebe morfija i najčešće se pojavljuje kada se morfij primjenjuje epiduralnim ili intratekalnim putem. Mehanizam pruritogenih učinka morfija još nije u potpunosti opisan. Visoka učestalost pruritusa kod intraspinalne primjene morfija upućuje na to da je povezano sa spinalnim opioidnim receptorima. Morfij uzrokuje oslobađanje histamina iz mastocita, što se može povezati s osjećajem svrbeža. Liječenje se temelji na antihistaminicima kao što su difenhidramin, hidroksizin ili ciproheptadin. Miješani agonisti / antagonisti ili čisti opioidni antagonisti, kao što je nalokson, mogu smanjiti svrbež, ali s rizikom od reverzibilne analgezije, u tom slučaju bitno je doziranje. Isto tako, moguća je primjena i antagonista serotonina-ondansetrona (tablica 1). Predlaže se i smanjenje doze opioida za 25% ili povećanje doze neopioidnog analgetika. Isto tako, učinkovite su i nefarmakološke metode, kao što su hladni oblozi ili hidratizirajuća sredstva (2,27).

#### 3.8.6.Mioklonus

Mioklonus je još jedna nuspojava koju može izazvati morfij. Često je blag i samoograničavajuć. Simptomi mogu biti blagi trzaji ili generalizirani grčevi, koji mogu pogoršati bol zbog nevoljnih pokreta. Smatra se da mioklonus može biti znak neurotoksičnosti. Za liječenje mioklonusa preporučuje se smanjivanje doze morfija ili rotacija opioida. Ako te mjere ne uspiju, primjenjuju se diazepam (tablica 1) ili midazolam, ili eventualno miorelaksansi kao što su dantrolen ili baklofen (2,27).

### 3.8.7.Delirij

Akutno konfuzno stanje (delirij) može biti uzrokovano morfijem. Obično nastaje na početku terapije ili kada se doza morfija povećava. Kao i kod drugih nuspojava uzrokovanih morfijem, delirij treba liječiti tako da se isključe drugi uzroci delirija (metaboličke smetnje) i da se smanjuju doze ili da se morfij prestane primjenjivati. Preporučuje se smanjenje doze morfija za 25% i dodavanje, ako je potrebno, adjuvantnog analgetika. Kada se procijeni da je potrebno farmakološko liječenje, primjenjuje se haloperidol zbog njegove djelotvornosti i niske učestalosti kardiovaskularnih i antikolinergičnih nuspojava (tablica 1) (27).

### 3.8.8.Endokrina disfunkcija

Promjene u endokrinim funkcijama izazvane opioidima su česte, ali im se ne pridaje puno pozornosti. Hipogonadizam je najčešća endokrina bolest povezana s dugotrajnim liječenjem opioidima. Neki dokazi upućuju na to da bi opioidni učinci na endokrini sustav mogli biti povezani s dozom ili s frekvencijom doze (28).

Opioidi imaju učinak na os hipotalamus-hipofiza-gonade i na osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. U zdravom organizmu, gonadotropin-oslobađajući hormon (GnRH) se oslobađa iz hipotalamusa i djeluje na hipofizu, koja zatim proizvede luteinizirajući hormon (LH) i folikul-stimulirajući hormon (FSH). Hormoni ulaze u sistemsku cirkulaciju i stimuliraju testis ili jajnik na proizvodnju androgena i estrogena. Podatci iz istraživanja pokazuju da opioidi inhibiraju cijelu hipotalamičko-hipofizno-gonadnu os u velikom dijelu vezanjem za opioidne receptore u hipotalamusu, čime se smanjuje izlučivanje GnRH. Opioidi se vezuju receptore u hipofizi, ograničavajući

produkciju LH u žena, čime ometaju menstrualni ciklus. Izravni učinci opioida na jajnike smanjuju proizvodnju spolnih hormona, što dovodi do izmijenjenog menstrualnog ciklusa i mogućeg smanjenja plodnosti. Izravni učinci opioida na testise uključuju smanjenu proizvodnju spermija, smanjenje intersticijske tekućine testisa i intratestikularnog testosterona. Ovaj se štetni učinak obično javlja kod većine bolesnika koji uzimaju kroničnu opioidnu terapiju. Simptomi hipogonadizma uključuju smanjenu seksualnu funkciju, smanjen libido i neplodnost.

Os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda je još jedan endokrini sustav na koji mogu djelovati opiodi. Kaskada je inicirana oslobađanjem hormona za oslobađanje kortikotropina (CRH) iz hipotalamusa, usmjerenog na hipofizu. Hipofiza se stimulira da oslobodi adrenokortikotropni hormon (ACTH), koji ulazi u sistemsku cirkulaciju i potiče nadbubrežne žlijezde da proizvode hormone, kortizol i dehidroepiandrosteron (DHEA). Kortizol je važan za odgovor na stres, uključujući i reakcije na bolest. Dehidroepiandrosteron je važan prekursor za spolne hormone. Smanjene razine CRH dovode do smanjenog izlučivanja ACTH iz hipofize. Također, smanjuju osjetljivost hipofize na CRH i izravno ometaju proizvodnju kortizola i DHEA nadbubrežne žlijezde (28).

Iako u literaturi nema dokaza koji potvrđuju učinkovitost rotacije opioida kao opcije liječenja opioidne endokrinopatije, ona se može primijeniti. Uklanjanje opioida iz terapijskog režima jedna je od opcija. Opioidna endokrinopatija može se liječiti i nadomjesnom terapijom hormonima (28).

### 3.8.9.Hiperalghezija

U literaturi se opisuje moguć nastanak hiperalghezije pri dugotrajnoj terapiji morfijem. Takav terapijski režim može dovesti do stanja abnormalne osjetljivosti na bol, odnosno tolerancije. Pojava je moguća uz primjenu velikih intravenskih doza ili kod nakupljanja metabolita morfija. Mehanizam nastanka sličan je kao i kod nastanka hiperalghezije i alodinije. Liječenje se sastoji od postupnog smanjivanja doze morfija ili rotacije opioida (tablica 1) (2).



Tablica 1. Liječenje neželjenih učinaka morfija (2, prilagođeno)

| Simptom                                      | Uzrok  | Liječenje  |
|--|--|--|
| <b>Depresija disanja</b>                     | izravan učinak na $\mu$ -receptore u ponsu i meduli  | nalokson iv./sc. + umjetna ventilacija (titrirati dozu antagonista)                          |
| <b>Mučnina i povraćanje</b>                  | stimulacija kemoreceptora okidačke zone (središnji učinak) i želučana staza (periferni učinak) | haloperidol 1,5 mg ili metoklopramid 10 - 20 mg  |
| <b>Konstipacija</b>                          | izravan učinak na glatke mišiće GI trakta  | laksativi  |
| <b>Sedacija</b>                              | centralni učinak morfija   | redukcija doze morfija, paziti na istovremeno uzimanje drugih lijekova                       |
| <b>Svrbež</b>                                | oslobađanje histamina u koži i centralni učinak  | ondansetron 8 mg iv. i 8 mg po. tijekom 3 - 5 dana   |
| <b>Bol uzrokovana velikim dozama morfija</b> | akumulacija morfij-3-glukuronida   | promijeniti opioid (npr. metadon)  |
| <b>Mioklonus</b>                             | brzi trzaji jedne skupine mišića ili više njih   | diazepam ili midazolam 2,5 - 5 mg po./sk., provjeriti ostalu terapiju, smanjiti dozu morfija |
| <b>Halucinacije/delirium</b>                 | moгуće preko sigma- ( $\sigma$ -) receptora  | haloperidol 1,5 - 3 mg, titrirati dozu i ukinuti opioid                                      |

### 3.9. Interakcije s morfijem

Otkrivene su interakcije pojedinih lijekova i morfija. Istovremena primjena prokinetičkih sredstava i oralnog morfija može uzrokovati povećanu sedaciju. Primjena rifampicina i morfija uklanja analgetski učinak, time što smanjuje koncentraciju morfija i M6G u plazmi. Također, istovremena primjena ranitidina smanjuje razinu M6G i M3G. Kod primjene s diureticima, morfij može pojačati nuspojave diuretika i smanjiti njihovu

učinkovitost. Zajednička primjena benzodiazepina ili depresora CNS-a i morfija može dovesti do depresije disanja, kome ili smrti. Primjena sporootpuštajućeg morfija i alkohola se ne preporučuje, jer alkohol povećava količinu morfija u krvi, što može dovesti do potencijalnog predoziranja (16,23).

### **3.10. Kontraindikacije za upotrebu morfija**

Kontraindikacije morfija uključuju preosjetljivost na morfij, nepristanak bolesnika na liječenje morfijem, apneju tijekom spavanja, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB), paralitički ileus, respiracijsku insuficijenciju i glavobolje. Trudnoća nije kontraindikacija za primjenu opioida. Opioidni analgetici se mogu primjenjivati ako postoji potreba za jačom analgezijom. Literaturni podatci ih ne povezuju s povišenim rizikom od teratogenog učinka ili spontanih pobačaja. Problem s primjenom opioida jest u tome što njihova dugotrajna primjena tijekom trudnoće može dovesti do ovisnosti i tolerancije majke s mogućim razvojem sindroma sustezanja u novorođenčeta kao posljedicom (2,29).

#### 4. RASPRAVA

Budući da je bol jedan od čestih razloga posjeta liječniku, potrebno je posvetiti više pažnje liječenju boli. Pri tome, morfij ima veliku ulogu u liječenju kronične boli. Kod indiciranja terapije morfijem važno je odrediti osnovne značajke boli kao što su intenzitet i trajanje. Prema odrednicama boli određuju se oblici morfija, koji mogu biti kratkodjelujući i dugodjelujući. U slučaju pojave kontinuirane boli primjenjuju se dugodjelujući obilici morfija u pravilnim vremenskim intervalima. Dok se, u kod probijajuće boli koristi kratkodjelujući morfij, onoliko puta koliko to bolesnik zahtijeva. Potom je potrebno odrediti prikladan put unosa lijeka, prema stanju bolesnika. Postoji više načina primjene lijeka. Oralni način primjene je najčešći, jer je najjednostavniji. No, oralni put unosa morfija svoju vršnu koncentraciju postiže tek nakon 30 do 90 minuta. Stoga je takav način primjene prikladan za kontinuiranu bol. Supkutani se put unosa morfija koristi kod bolesnika koji ne mogu primati lijek *per os*. Takav način primjene morfija je vrlo učinkovit, ali i brz. Supkutana primjena morfija svoju vršnu koncentraciju postigne za 15 do 30 minuta. Intravenska primjena lijeka ima prednost kada bolesnik ima uspostavljen intravenski put. Kod intravenske se primjene morfij može titirati sve dok se ne postigne učinak analgezije. Supkutani i intravenski način primjene su učinkoviti kod liječenja probijajuće boli. Intratekalna primjena morfija se primjenjuje kada drugi načini primjene nisu učinkoviti. Takav način primjene učinkovit je kod kontinuirane boli. U slučaju da nijedan put primjene nije moguć, koristi se rektalna primjena morfija. Smatra se da je učinkovita jednako kao i oralna primjena, uz to ima vrlo jednostavan postupak primjene.

Kod odabira terapije važno je procijeniti stanje, ali i suradljivost bolesnika. Na temelju te procjene odrediti način primjene morfija i njegovu dozu. Postupnim uvođenjem i postupnim titriranjem terapije izbjegavaju se neželjeni učinci morfija. Doza se titrira individualno prema značajkama bolesnika i boli. Nužno je tijekom provođenja terapije morfijem procjenjivati učinkovitost terapije. Postoje razni alati za procjenu intenziteta boli, najčešće korištena je vizualno-analogni ljestvica (VAS). Terapija morfijem je učinkovita kada je VAS snižen za dva ili više. Ako je sniženje VAS manje od dva, učinkovitost morfija se preispituje.

## **5. ZAKLJUČAK**

Morfij predstavlja takozvani zlatni standard u liječenju kronične boli različite etiologije, premda ima dosta nedostataka. Bolesnici s kroničnom boli često osjećaju bol, jer su hipodozirani zbog straha od nuspojava i razvitka ovisnosti. Stoga je, kod terapije morfijem važno poznavati smjernice za liječenje boli i same karakteristike opioida. Poznato je, da je i sam Paracelsus tvrdio da doza razlikuje lijek od otrova. Učinkovitom dozom se smatra ona koja ublažava bol za barem 30%. Tijekom provođenja terapije potrebno je pratiti učinkovitost terapije, jer ako nije učinkovita, potrebno je u terapiju uvesti drugi opioid. Ako se u kojem slučaju pojave neželjeni učinci potrebno ih je liječiti ili primjeniti rotaciju opioida. U slučaju razvoja ovisnosti ili tolerancije na morfij, terapija se treba prekinuti. Bol je neugodno iskustvo koje djeluje na kvalitetu života pojedinca. Prema tome, bol se treba svakako liječiti, jer život bez boli je osnovno ljudsko pravo.

## 6. SAŽETAK

Kronična bol se definira kao bol koja traje ili se ponavlja više od tri mjeseca, ima veliki utjecaj na svakodnevni život i na kvalitetu života bolesnika. Približno 20% svjetske populacije pati od kronične boli, zato se liječenju kronične boli posvećuje puno pažnje. Morfij je lijek korišten od davnina u liječenju boli. Njegova upotreba izaziva brojne kontroverze, no i dalje se koristi. Morfij je jedan od najčešće korištenih lijekova u liječenju kronične boli.

Svoj analgetski učinak morfij ostvaruje preko aktivnog metabolita morfij-6-glukuronida. Putevi primjene morfija su peroralni, supkutani, intravenski, intramuskularni, intratekalni i rektalni. Za svaki od tih načina primjene je potrebno je znati djelotvorne, odnosno sigurne doze budući da morfij uzrokuje mnoge neželjene reakcije. Neke od neželjenih reakcija su depresija disanja, mučnina i povraćanje, konstipacija, retencija urina, pruritus i drugi. Smatra se da neželjene reakcije uzrokuje drugi metabolit, morfij-3-glukuronid. Prema smjernicama, terapiju morfijem treba započinjati postupno u manjim dozama i svakako je tijekom provođenja treba nadzirati. Time se smanjuje mogućnost nastanka neželjenih reakcija. U slučaju pojave ovisnosti o morfiju i zlouporabe, terapiju treba prekinuti.

Ključne riječi: doziranje, kronična bol, morfij, neželjene reakcije

## 7. SUMMARY

Chronic pain, defined as continuous pain that lasts for more than 3 months, has a great impact on the patient's everyday life and quality of life. Approximately 20% of the world's population suffers from chronic pain, therefore chronic pain treatment should be given close attention. Morphine, a medicine used in the treatment of pain, has been used since ancient times. Its usage arouses many controversies, nonetheless it is still used. Morphine is one of the most commonly used drugs in chronic pain treatment.

Its analgesic effect is achieved through morphine-6-glucuronide active metabolite. Morphine is used orally, subcutaneously, intravenously, intramuscularly, intrathecally and rectally. For each mode of administration, due to many side effects, it is necessary to know effective and safe doses of morphine. Some of the side effects are respiratory depression, nausea and vomiting, constipation, urine retention, pruritus etc. The cause of the side effects is considered another metabolite, morphine-3-glucuronide. According to the guidelines, morphine treatment should be introduced gradually in smaller doses and closely monitored for the duration of the treatment. This reduces potential side effects. In case of addiction or substance abuse, the treatment should be terminated.

Key words: chronic pain , dosing, morphine, side effects

## 8. LITERATURA

1. Puljak L, Sapunar D. Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli. *Medicus*. 2014;23(1):7-13.
2. Hrvatsko društvo za liječenje boli (HDLB), Društvo nastavnika opće/obiteljske medicine (DNOOM). Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli [Internet]. Zagreb; siječanj 2014. [pristupljeno 20. travnja 2019]. Dostupno na URL: <http://www.hdlb.org/wp-content/uploads/2014/09/Smjernice-o-uporabi-opioida-za-lijecenje-kronicne-nekarcinomske-boli.-pdf.pdf>
3. Russe K Portenroy, MD, Zankhana Mehta, Ebtesam Ahmed, PharmD, MS. Cancer pain management with opioids :Optimizing analgesia. U : UpToDate, Janet Abrahm, MD. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019 [citirano 15.4.2019.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
4. Ellen WK Rosenquist,MD. Evaluation of chronic pain in adults. U: UpToDate, Mark D Aronson, MD. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019 [citirano 15.4.2019.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
5. Treede R, Rief W, Barke A, Aziz Q I sur. A classification of chronic pain for ICD-11. *PAIN*. 2015;;1.
6. Lončar Z. Liječenje kronične nemaligne boli. *Medicus*. 2014;23(2):105-109.
7. Ivanušić J, Harangozo A. Psihološko-psihijatrijski aspekti liječenja boli. *Medicus*. 2014;23(1):15-22.
8. Campbell G, Darke S, Bruno R, Degenhardt L. The prevalence and correlates of

- chronic pain and suicidality in a nationally representative sample. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2015;49(9):803-811.
9. Fine P. Long-Term Consequences of Chronic Pain: Mounting Evidence for Pain as a Neurological Disease and Parallels with Other Chronic Disease States. *Pain Medicine*. 2011;12(7):996-1004.
  10. Hall J. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Elsevier; 2016., str. 621-626.
  11. Trevor A, Katzung B, Knudering-Hall M. *Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review*. McGraw-Hill; 2015., str. 253.
  12. Zorc B. Opioidni analgetici. *Kem. Ind.* 2014; 53 (5) 209–216.
  13. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *British Journal of Pain*. 2012;6(1):11-16.
  14. Luch A. *Molecular, clinical and environmental toxicology*. Basel: Birkhäuser; 2009.
  15. Waldman S. *Pain management*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011., str. 901-902.
  16. Lugo R, Kern S. Clinical Pharmacokinetics of Morphine. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2002;16(4):5-18.
  17. Mimica-Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus*. 2014;23(1):31-46.



18. Twycross T. Oral morphine in advanced cancer [Internet]. *Indian J Palliat Care*; 2005- [citirano 20.4.2019.] Dostupno na: <http://www.jpalliativecare.com>
19. Rosenquist R, MD. Use of opioids in the management of chronic non-cancer pain. U: UpToDate, Mark D Aronson, MD, Scott Fishman, MD. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019 [citirano 15.4.2019.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
20. Hanks G, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay H et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British Journal of Cancer*. 2001;84(5):587-593.
21. Persoli – Gudelj M, Juretić A, Lončarić – Katušin M. Smjernice za liječenje karcinomske boli odraslih [Internet]. Osijek; lipanj 2011. [pristupljeno 20. travnja 2019]. Dostupno na URL:  
[http://www.hdlb.org/wpcontent/uploads/2012/01/Bol\\_glasilo\\_br\\_2\\_2011\\_web.pdf](http://www.hdlb.org/wpcontent/uploads/2012/01/Bol_glasilo_br_2_2011_web.pdf)
22. Mercadante S. Intravenous morphine for management of cancer pain. *The Lancet Oncology*. 2010;11(5):484-489.
23. Morphine: Drug information. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019 [citirano 15.4.2019.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
24. Cummings A, Fitzgerald BM. Intrathecal Morphine. [ažurirano 19.3. 2019.; citirano 20.4.2019.]. Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499880/>

25. Miele V, Price K, Bloomfield S, Hogg J, Bailes J. A review of intrathecal morphine therapy related granulomas. *European Journal of Pain*. 2006;10(3):251-251.
26. Pasero C, McCaffery M. Pain Control: Opioids by the Rectal Route. *The American Journal of Nursing*. 1999;99(11):20.
27. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk R, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew P et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *The Journal of Pain*. 2003;4(5):231-256.
28. Brennan M. The Effect of Opioid Therapy on Endocrine Function. *The American Journal of Medicine*. 2013;126(3):S12-S18.
29. Erdelji Turk V, Vitezić D. Lijekovi i trudnoća. *Medicus*. 2017;26(1):5.

## **9. ŽIVOTOPIS**

Sara Akšan rođena je 24. travnja 1994. u Bjelovaru, gdje je završila Drugu osnovnu školu Bjelovar i Gimnaziju Bjelovar. Akademske godine 2013./2014. upisuje integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Aktivno govori njemački i engleski jezik.