

Dr. Marosi Diana

Fájdalomcsillapítás spinalisan adott morfinnal

Az ópiát receptorok felfedezése adta meg a lehetőségét a fájdalom gerincelői szinten történő csillapításának. Az eljárás kifejezetten előnyös az alsó testfél műtéteit követő fájdalom megelőzésére, valamint szülési fájdalom csillapítására. A szerző az irodalmi adatok áttekintése után saját tapasztalatairól számol be. Ismerteti a spinalisan történő morfin-adás feltételeit és technikáját.

1973-ban Snyder ópiát-receptorokat fedezett fel az idegrendszer különböző területein. Ezek elsősorban a fájdalompálya lefutása mentén a tractus spinothalamicus ősi, medialis ún. paleospinothalamicus részén (mely a tompa viscerális fájdalmakat közvetíti), valamint a limbicus rendszerben helyezkednek el. (Utóbbi terület a fájdalommal kapcsolatos emocionális megnyilvánulásokért felelős.)

1975-ben felfedezték (Hughes és Kosterlitz) azokat az endogén anyagokat, melyek ezen receptorok természetes ligandjai. Ezek peptidek, melyek aminosav-sequentíája megegyezik a hypophysis elülső lebenyében található lipotropin (91 aminosavat tartalmazó polypeptid) 61—65-ig tartó aminosav — sequentiájával, amit *enkefalinnak* —, illetve 61—69-ig tartó aminosav sequentiával, amit *endorfinnak* nevezünk. Ezen felfedezések forradalmasították a fájdalomkutatás és a fájdalomcsillapítás történetét.

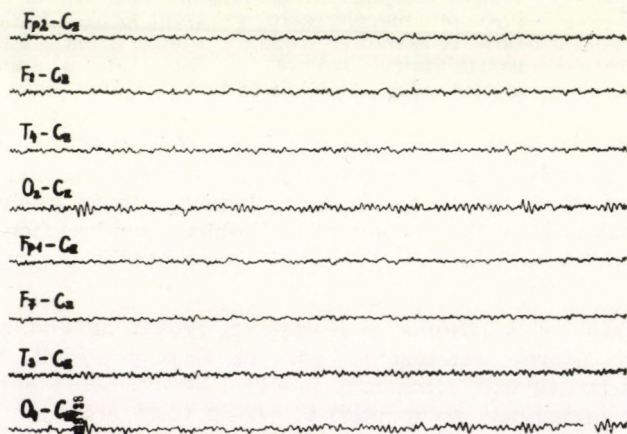
Jelen tudásunk szerint stress hatására egy pro-opiocortinnak nevezett közös praecursorból az ACTH-val együtt endorfin is felszabadul. Ez az ópiát-receptorokhoz kötődve fájdalomcsillapító hatású. (Ez magyarázza a stress helyzetben elszünetelt sérülés fájdalommentes voltát a sérülés pillanatában. Része a vészreakciónak, melynek célja a szervezet tartalékainak mozgósítása a vészhelyzetek leküzdésére.)

Hasonlóképpen analgesias hatású és az ópiát-receptorokhoz kötődik az enkefalin is.

A gerincvelő hátsó szarvában a substantia gelatinosa területén enkefalin neuronok vannak. Az ópiát-receptorokhoz kötődő enkefalin mint gátló neurotransmitter gátolja a fájdalom mediator anyagának a felszabadulását. Hatására a synapsis után a másodrendű afferensen az ingerület tovaterjedése

gátlódik. Ezek a felfedezések tették lehetővé a fájdalom gerincvelői szinten történő csillapítását. A receptorok közelébe juttatott morfin az enkefalinnal való szerkezeti hasonlósága miatt (azonos helyzetben levő OH-csoport) ugyanilyen mechanizmussal hat (20).

1979-től közlemények sorozata bizonyítja klinikai anyagon is, hogy a receptorokhoz juttatott (spinalisan vagy epiduralisan adott) ópiát kis adagja anélkül képes a különböző eredetű akut vagy krónikus fájdalokat tartósan (átlag: 24–36 óra) csillapítani, hogy eközben motoros bénulást vagy sympathicolysist okozna, a hasonló módon alkalmazott helyi érzéstelenítőkkel szemben (1, 2, 9, 18, 19, 21). Az ópiát receptorok felfedezése előtt a morfint, e legkiválóbb kábító fájdalomcsillapítókat szisztémásan adtuk. Szisztémásan azonban százszor többet kell adni, hogy a vérben, a szövetekben való megoszlás után még kellő koncentráció jusson a receptorokhoz (8). (Equianalgetikus mennyiség iv. adásánál: 10 mg.) A létrejött analgetikus hatás maximuma 6 perc és 1 óra között van. Az analgetikus hatást azonban ebben az időben a központi idegrendszer depressziójára utaló tünetek is kísérik, pl. miosis, légzésdepressio aluszékonyság — a keringéssel az agy megfelelő területeire jutott morfin hatásaként (14). Az analgesia ideje alatt készített EEG alvás hullámokat mutat. (1. ábra.)



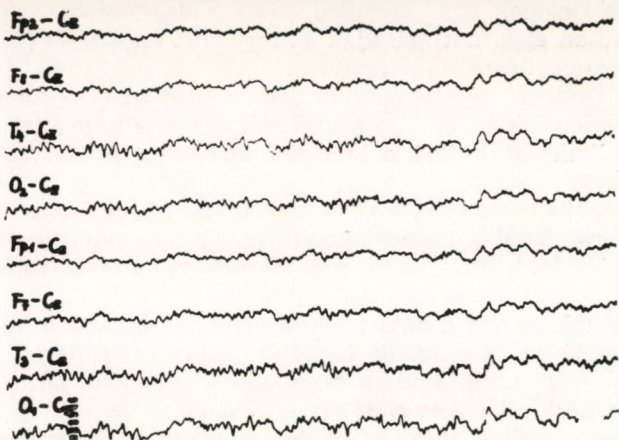
Alváshullámokat mutató EEG. 10 mg morfin iv. beadása után 45 perccel készült.

Spinalis adásnál közvetlenül a receptorokhoz juttatjuk a morfint, így minimális mennyiség elég. Az analgesia ideje alatt készített EEG ébrenléti képet mutat (2. ábra.)

A Mayo klinika vizsgálatai szerint (24) a leghatékonyabb a morfin spinalisan adva, legkisebb mennyiségben, legalacsonyabb plasmaszint mellett biztosítja a tartós analgetikus hatást. Vizsgálataik szerint a hatékonyság sorrendje a következő:

Spinalis morfin > spinalis pethidin > epiduralis pethidin > epiduralis morfin.

A morfin rossz zsiroidékonysága magyarázza, hogy ilyen nagy a különbség hatékonyságában attól függően, hogy spinalisan vagy epiduralisan adják-e. A morfin rossz zsiroidékonysága miatt nehezen lépi át a barriereket, s abban a



Ebrenléti EEG. 0,1 mg morfin spinalis beadása után 5 órával, az analgeziás hatás alatt készült.

folyadékban marad tartósan, ahová adták (ez a magyarázata a tartós hatásnak és az alacsony plasmaszintnek).

Epiduralis adásnál a legkevésbé hatékony a morfin, ekkor a szérumszint is sokkal magasabb, miután a beadott szer zömmel szisztémás felszívódásra kerül. (Samii vizsgálatai szerint a szérumszint majdnem olyan magas mint im. adásnál) (17).

Ezzel szemben a jó zsírolékonyságú pethidin majdnem olyan hatékony-ságú epiduralisan, mint spinálisan adva. Terhes nőnél az epiduralis rés fokozott vascularizáltsága miatt az epiduralis morfin hatékonysága még kisebb, ezért szülési fájdalomcsillapításra a spinális morfin terjedt el (7, 9). A Mayo klinika állatkísérletei azt bizonyították, hogy a spinalis morfin szelektív anyai analgesiát biztosít, alig emeli meg a plasmaszintet, ez védi a magzatot, nem okoz légzésdepressiót, nem nyújtja meg a szülést (23).

Szülésnél az uterus-contractionokat a hypophysis hátsó lebenyében termelt oxitocin váltja ki (3). Mivel a spinálisan adott morfin csak a tompa visceralis fájdalmat gátolja, az oxitocin elválasztás ingere megmarad. Hasonlóképpen nem gátolt a sympathikus és motoros rostokban az ingerület terjedése. Ezért — szemben a hasonló módon alkalmazott localanaestheticumokkal — a spinalis morfinnal történő fájdalomcsillapítás esetén nem jön létre a medencefenék idő előtti ellazulása, így ez forgási beilleszkedési rendellenességet nem okozhat. Hypotonia a hatást nem kíséri.

A spinalis morfinnal történő szelektív fájdalomcsillapítás elvileg mellékhatás nélküli lehet. A fő kérdés annak a legkisebb dózisnak a megtalálása, mely a spinalis receptorok lekötéséhez szükséges. A feleslegben maradó morfin ugyanis bekerülhet a szisztémás keringésbe, ill. a liquorral magasabb idegrendszeri központokhoz juthat és ott mellékhatást válthat ki. Minden olyan szer (diazepam, bupivacain, egyéb ópiátok) mely szinergizmust okozhat, hasonló módon légzésdepressióhoz vezethet (5, 13).

A morfin spinalis alkalmazása esetén tehát a szisztémás dózis töredék része elég, a hatás hosszú ideig tart és szelektív, a magzatot nem károsítja, a szülést nem húzza el, tehát elvileg ideális szülési fájdalomcsillapító eljárásnak tűnik.

A local-anaestheticumok ezzel szemben minden idegrostban (sympathikus, érző és motoros rostban egyaránt) gátolják az ingerület terjedését (25.) Ezek valójában műtéti érzéstelenítésre alkalmasabbak.

A kedvező irodalmi adatok alapján először ischialigás és tumoros fájdalmak csillapítására próbáltuk ki az eljárást. Kezdetben a Wang által ajánlott — 0,5 mg — dózist alkalmazzuk (21), a kielégítő analgesiás hatást azonban gyakran hányinger, hányás kísérte. Ezt a supraspinalis hatást úgy értékeltük, hogy a dózis több a spinalis receptorok lekötéséhez szükségesnél. Leszállítottuk tehát az adagot 0,1 mg-ra. Ezzel a mennyiséggel sikeres analgesiát hoztunk létre alsó végtag ischaemiás fájdalmai, illetve postoperatív fájdalmak esetén. Orrvizsketésen kívül egyéb mellékhatást nem észleltünk.

Tapasztalatunk szerint a hatást fokozhatjuk, ha inkább a fájdalom megelőzésére, mint kezelésére törekszünk. Legjobb, legtartósabb hatást (48—72 óra) az alsó testfélen végzett műtétek utáni fájdalomcsillapításban láttuk, ahol a spinalis morfint a narkózis elkezdése előtt egy órával adtuk be.

A mellékhatás nélkül létrejött fájdalomcsillapítás eredményeit megfelelőnek találtuk arra, hogy szülési fájdalomcsillapításra is kipróbáljuk. Spinalisan, vékony tűvel (G22) az L 2—3. csigolyaközbe 0,1 mg tartósítómentes, házilag előállított morfin hidrokloridot adtunk be 1 ml 5⁰/₀-os cukoroldatban hígítva. Tapasztalatunk szerint, ahogy erről már korábban beszámoltunk (10, 11), a spinalisan adott 0,1 mg morfin anélkül csillapítja — elsősorban a tádulási szak — szülési fájdalmait, hogy a szülés idejét megnyújtaná, vagy akár az anyánál, akár a magzatnál mellékhatást okozna.

A hatás szelektív, a tűszúrásérzés megmarad ezért pl. az episiotomiát lidocain infiltráció után végezzük el.

A spinalis morfinnal való fájdalomcsillapítás feltételei:

1. A beteg az előző hat órán belül egyéb opiátot, diazepamot, vagy bupivacaint nem kapott (szinergizmus veszélye).
2. A beteg beleegyezése.
3. Az eljárás elméleti hátterét és
4. technikáját (lumbalpunkció) jól ismerő személy.

A szükséges anyagok:

1. Tartósító mentes morfin hidroklorid ampulla (12).
1. Naloxon ampulla [a morfin tiszta antagonistája, mellyel a morfin által kiváltott minden hatás és mellékhatás felfüggeszthető (22)].
3. Autoklávban sterilizált spinalis tálca, vékony (G 22) spinalis tűvel.

A spinalis morfinnal történő fájdalomcsillapítás technikája gyakorlatunkban:

1. A beteg ülő helyzetben van.
2. Steril körülmények között történő lumbalpunkció vékony (G 22-es) tűvel, az L2—3. csigolyák között.
3. Biztosan ürülő, víztiszta liquor esetén a 0,1 mg tartósítómentes morfin hidroklorid 1 ml 5⁰/₀-os cukoroldatban kerül beadásra (20).
4. A mandrin visszahelyezése után a tűt eltávolítjuk. Helyét sterilen leraasztjuk.
5. A beteget fél órára hasra fektetjük.

Úgy véljük, hogy ez a módszer a fájdalomcsillapítás új megközelítése miatt érdemel figyelmet. Előnye, hogy sympathicolysist, vagy motoros bénulást nem okoz (hasonló módon alkalmazott localanaestheticummal szemben). Hátránya, hogy invazív módszer, meg kell „lumbálni” hozzá a beteget, és hogy nem endogén anyagot alkalmazunk. A megoldás útját az endorfinok kínálják, melyek spinális bevitelével tökéletes fájdalomcsillapítás érhető el (15, 16). Még ideálisabb lenne megtalálni a módot a szervezet saját endorfin szintjének megemelésére (4, 6).

IRODALOM

1. Behar, M. és mtsai: Lancet, 1979, 1, 527
2. Baraka, A. és mtsai: Anesthesiology, 1981, 54, 136.
3. Bromage, P. R.: Canad. Med. Ass. J. 1961, 85, 1136.
4. Csontos, K. és mtsai: Li. Sci. 1979, 25, 835.
5. Davies, G. K. és mtsai: Anaesthesia, 1980, 35, 1080.
6. Feletcher, J. E.: Lancet, 1980, 1, 310.
7. Husemeyer, R. P. és mtsai: Anaesthesia, 1980, 35, 161.
8. Kaiko, R. F.: „Characteristic and function of opioids” Ed. by Van Ree and Tere-nius. 1978. Elsevier/North-Holland Biomedical Press. p: 221.
9. Magora, F. és mtsai: Br. J. Anaesth. 1980, 52, 247.
10. Marosi D. és mtsai: Magyar Nőorv. Társ. 21. Nagygyűlése 1981, Debrecen, p: 362.
11. Marosi D. és mtsai: Anaesth. és Int. Ther. megjelenés alatt.
12. Mathews, F.: Lancet, 1979, 1, 673.
13. Mervin Maze: Anesthesiology, 1981, 55, 160.
14. Nishitateno, K. és mtsai: Anesthesiology, 1979, 50, 520.
15. Oyama, T. és mtsai: J. Obstet. Gynecol. 1980, 137, 613.
16. Oyama, T. és mtsai: Lancet, 1980, 1, 122.
17. Samii, M. C. K. és mtsai: Br. J. Anaesth. 1981, 53, 911.
18. Scott, P. V. és mtsai: Br. Med. J. 1980, 281, 351.
19. Shireen, A. és mtsai: Anesthesiology, 1981, 54, 515.
20. Snyder, S. Sci. Am. 1977, 236, 44.
21. Wang, J. K.: Anesthesiology 1979, 50, 149.
22. Wiener, P. C.: Br. Med. J. 1977, 2, 228.
23. Yaksh, T. és mtsai: Anesthesiology, 1979, 51, 386.
24. Yaksh, T. L. és mtsai: Anesthesiology, 1981, 54, 451.
25. „The Management of pain.” Ed. by. J. W. F. Beks. Excerpta Medica 1979. Ams-terdam p: 186.

Мароси Д.:

ОБЕЗБОЛИВАНИЕ СПИНАЛЬНО ВВЕДЕННЫМ МОРФИНОМ

Выявление опитанных рецепторов открыло возможность облегчения боли на спинномоз-говом уровне. Такой метод обезболивания оказался особенно эффективным в предупреждении боли после операции на нижней части тела, в облегчении родовых схваток. После рассмотре-ния литературных данных автор сообщает о собственном опыте. Излагает условия и технику спинального введения морфина.

Dr. Diana Marosi:

SCHMERZSTILLUNG MIT SPINAL APPLIZIERTEM MORPHIN.

Die Entdeckung der Opiatrezeptoren brachte die Möglichkeit, Schmerzen in Höhe des Rückenmarkes zu stillen. Das Verfahren ist äusserst vorteilhaft zur Prophylaxe der postoperativen Schmerzen an der unteren Körperhälfte und zum Stillen der Schmerzen bei der Entbindung. Nach einem Überblick über die Angaben der Litera-tur wird über die eigenen Erfahrungen berichtet. Bedingungen und Technik der spinalen Morphingabe werden beschrieben.

HALOPERIDOL

injekció / tableta / csepp

ÖSSZETÉL

1 amp. (1 ml) 5 mg haloperidolumot,
1 tabl. 1,5 mg haloperidolumot,
1 üveg (10 ml) 20 mg (10 csepp=1 mg) haloperidolumot tartalmaz.

JAVALLATOK

Minden olyan kórkép, amely motoros és pszichés agitatioval jár, mania, oligophrenia, paranoid hallucinátoros állapotok és epileptiformis psychosisok, delirium tremens, Huntington chorea, csillapíthatatlan hányás.

ELLENJAVALLATOK

Izomtonus fokozódással járó extrapyramidalis megbetegedések és az anamnezisben megismert ilyen jellegű mozgászavarok. Depressiók és depressív hangulattal járó elmeegógyászati tünetcsoportok.

ADAGOLÁS

Az injekció alkalmazása általában akkor javallt, amikor az orális adagolás valamilyen okból lehetetlen (pl. nagyfokú agitatio). Adagja ilyenkor intramuscularisan 1 ampulla (5 mg).

Felnőttek átlagos orális napi adagja 4,5—18,0 mg (3—12) tableta.

Gyermekek napi orális dózisa 5 éves korig átlagosan 0,5—1 mg ($\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{2}$ tableta vagy 5—10 csepp), 6-15 éves korig 1—2 mg (10—20 csepp). Krónikus hányásban általában 2X10 cseppeket (2 mg) adnak naponta.

MELLÉKHATÁSOK

Huzamosabb ideig tartó kezelés után a betegek nagy részénél akinesia, tremor, izomhypertonia, vagy egyéb parkinsonszerű tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek az adag csökkentésére, vagy a kezelés átmeneti abbahagyása után spontán megszűnnek, illetve antiparkinsonos szerekkel kupírozhatók.

GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK

- A Haloperidolt ne alkalmazzuk együtt:
- anticholinerg készítményekkel (növekedhet az intraocularis nyomás)
 - központi idegrendszeri bénítókkal (hatásfokozódás)
 - MAO inhibitorokkal (hatásfokozódás)
 - antihipertenzívumokkal (hatásfokozódás)
 - Tricyclikus, depressio elleni szerekkel
 - Orális anticoagulansokkal együtt adva újra be kell állítani a beteg anticoagulans adagját.

FIGYELMEZTETÉS

A gyógyszer alkalmazása idején fokozott elővigyázatosság szükséges, és alkohol fogyasztása tilos.



KÖBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR,
BUDAPEST

