

Miejscowe zastosowanie leków – wybór, czy konieczność? Analiza problemu na podstawie przypadku klinicznego

Topical drugs – an alternative or obligatory choice? Case study with the analysis of the problem

Ewa Gostkowska¹, Kornelia Kędziora-Kornatowska²

¹ Powiatowy Szpital im. W. Biegańskiego w Iławie

² Katedra i Klinika Geriatrii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Wstęp. Leczenie osób w wieku podeszłym jest odmienne nie tylko ze względu na obciążenia medyczne tych chorych, ale również ze względu na ich uwarunkowania socjoekonomiczne, przyzwyczajenia, obawy etc. **Opis przypadku.** Opis dotyczy pacjenta z licznymi obciążeniami leczonego z powodu owrzodzenia skóry głowy w przebiegu raka podstawnokomórkowego. Zdecydowano o stosowaniu aż czterech różnych leków miejscowo (metronidazol, detreomycyna, morfina, kwas traneksamowy). W trakcie leczenia dobrano formę stosowanych preparatów tak, by dostosować je do możliwości chorego. **Omówienie.** Przedstawiony pacjent był modelowym przykładem swojej grupy wiekowej, borykającej się z problemami takimi jak wielochorobowość, polifarmakoterapia, ograniczenia natury ekonomicznej, ograniczona sprawność fizyczna. W literaturze istnieją doniesienia o stosowaniu kwasu traneksamowego czy morfiny miejscowo z dobrymi efektami. Sytuacja chorego skłoniła nas również do sięgnięcia do receptury aptecznej oraz pozarejestrowego zastosowania płynnego metronidazolu. **Wnioski.** Mimo że doniesienia o miejscowym stosowaniu morfiny i kwasu traneksamowego są nadal nieliczne, to mogą one mieć ważne miejsce w leczeniu chorych. (Gerontol Pol 2020; 28; 115-119)

Słowa kluczowe: miejscowe stosowanie leków, morfina, rak podstawnokomórkowy, kwas traneksamowy

Abstract

Introduction. Treatment of the elderly is specific not only because of the medical aspect but also because of their socio-economic conditions, habits, fears etc. **Case report.** We describe a patient with numerous other diseases treated for scalp ulceration caused by basal cell carcinoma. It was decided to use four different drugs locally (metronidazole, detreomycine, morphine, tranexamic acid). During the treatment, forms of drugs were adapted to suit the patient's capabilities. **Discussion.** The presented patient could be a model example of his age group, struggling with problems such as multiple diseases, polypharmacotherapy, limitations of an economic nature, and poor physical condition. There are reports in the literature of using tranexamic acid or morphine topically with good therapeutic effect. We were also forced to reach for a specially made pharmacy recipe and for the non-registered use of liquid metronidazole to match the patient's situation. **Conclusion.** Although reports of the topical use of morphine and tranexamic acid are still few, they can have an important place in the treatment of patients. (Gerontol Pol 2020; 28; 115-119)

Keywords: topical drugs, morphine, basal cell carcinoma, tranexamic acid

Wstęp

Trudno jest oddzielić ścisłą granicą poszczególne dziedziny medycyny. Takim przykładem jest niejedno-

krotnie niemożliwe rozdzielenie wzajemnie przenikających się gałęzi – medycyny paliatywnej i geriatrii. Dynamiczny rozwój obu tych dziedzin, wzrastające możliwości, ale również oczekiwania względem okresu końca

życia (czy to z powodu upływu czasu, czy z powodu choroby) powodują, że lekarze sprawujący opiekę nad chorymi w tym właśnie okresie muszą zwracać uwagę nie tylko na stosowanie leczenia zgodnego z najnowszymi trendami w sztuce medycznej, ale również muszą pozwolić chorym na spędzenie tego okresu w możliwie zwyczajny, komfortowy i pełny sposób. Aby było to możliwe niejednokrotnie należy przezwyciężyć wiele przeszkód natury medycznej i niemedycejszej. W niniejszej pracy chcemy pokazać jak leczenie stosunkowo mało agresywnego, lecz bardzo częstego, nowotworu [1] może być utrudnione przez stan ogólny i problemy geriatryczne pacjenta. Chcemy również przedstawić stosowanie miejscowe leków jako prawdopodobne remedium na przynajmniej niektóre dylematy terapeutyczne.

Opis przypadku

83-letni pacjent został przyjęty do Poradni Medycyny Paliatywnej z powodu rozległego owrzodzenia zajmującego lewą połowę sklepienia czaszki – potwierdzonego histopatologicznie raka podstawnocomórkowego. Zmiana w momencie przyjęcia chorego sięgała od okolicy kresy karkowej górnej do lewego łuku brwiowego, nie przekraczała go. Pozostałe obciążenia chorego to:

- przewlekła choroba nerek G3,
- kamica pęcherzyka żółciowego,
- niewydolność serca NYHA I/II,

- przewlekła choroba niedokrwienna serca CCS I,
- stan po dwóch zawałach mięśnia sercowego, z powikłanym w postaci zatrzymania krążenia około 20 lat temu,
- stan po PCI przed 13 laty,
- stan po wszczepieniu dwujamowego kardiowerte-ra-defibrylatora 11 lat temu,
- napadowe migotanie przedsionków,
- napadowy blok przedsionkowo-komorowy II stopnia 2:1,
- nadciśnienie tętnicze,
- cukrzyca typu II,
- przerost prostaty,
- niezdiagnozowane drżenie typu parkinsonowskiego,
- niedokrwistość.

W momencie objęcia chorego opieką z rany skóry głowy sączyła się ropna, cuchnąca wydzielina. Z tego względu oraz ze względu na ograniczenia finansowe chorego zdecydowano się zastosować metronidazol 0,5%, płyn do infuzji dożylnych, w formie przymoczek na zmienioną chorobowo skórę głowy 2 x dziennie. Chory wyraził świadomą zgodę na podanie leku w formie pozarejestrowej. Po około tygodniu stosowania uzyskano znaczną poprawę, zmniejszenie odoru. Do leczenia dołączono 2% maść recepturową z detreomycyną do stosowania zamiennie z płynem z metronidazolem w trakcie zmian opatrunków.



Rycina 1. Zdjęcie owrzodzenia na głowie chorego w momencie dołączenia kwasu traneksamowego do leczenia
Figure 1. Photography of the patients head ulceration at the beginning of treatment with topical tranexamic acid

Chory od początku zgłaszał bóle głowy, nasilone zwłaszcza do 2 godzin po zmianie opatrunku. Z tego powodu podjęto próbę wdrożenia fentanylu w formie systemu przezskórnego 25 µg/h. Pomimo dobrego efektu przeciwbólowego tego leczenia chory zrezygnował z niego, ponieważ bał się „przyzwyczajenia do leku”. Wyraził jednak (pomimo pełnej informacji o podobieństwie pomiędzy proponowanymi lekami) zgodę na stosowanie przy zmianie opatrunku miejscowo roztworu morfiny (rozcieńczonej 10 mg w 0,9% NaCl do 20 ml). Takie leczenie stosowano z powodzeniem przez około 4 miesiące. W późniejszym okresie, ze względu na nasilające się dolegliwości bólowe, występowanie ich pomiędzy porami zmian opatrunku, zwłaszcza w godzinach nocnych, chory zgodził się na ponowne dołączenie systemu przezskórnego fentanylu w dawce początkowej 25 µg/h, jednak nadal utrzymano miejscowe stosowanie morfiny. W późniejszym okresie dolegliwości bólowe narastały – chory wymagał zwiększenia dawki fentanylu przezskórnego do 50 µg/h, dodatkowo zażywał 10 mg morfiny doustnie około 30 minut przed zmianą opatrunku oraz utrzymywano miejscowe przymoczki z morfiną.

Jedną z przyczyn niedokrwiistości było ciągłe sączenie się krwi z naczyń powierzchni owrzodzenia. Ze względu na liczne obciążenia kardiologiczne nie było możliwości zrezygnowania z leków przeciwzakrzepowych podawanych systemowo. W związku z powyższym zdecydowano o dołączeniu do leczenia kwasu traneksamowego (500 mg / 5 ml rozcieńczone do 20 ml 0,9% NaCl) stosowanego miejscowo 2 x dziennie podczas zmian opatrunku.

Leczenie prowadzono z dość dobrym skutkiem, nie obserwowano działań niepożądanych, uzyskano subiektywne zmniejszenie ilości krwawiących naczyń na powierzchni owrzodzenia, zmniejszenie wycieku. Efekt był satysfakcjonujący dla opiekunów chorego oraz dla samego pacjenta, który w szczególności doceniał, że zmniejszyła się ilość wydzielin, która mimo opatrunku przedostaje się w okolice lewego ucha oraz lewej gałki ocznej powodując uporczywy świąd skóry.

Omówienie

Pomimo wzrastającej świadomości pracowników służb medycznych polifarmakoterapia pozostaje jednym z głównych problemów w populacji geriatrycznej. W tej grupie około 4/5 pacjentów przyjmuje przynajmniej 5 różnych preparatów leczniczych [2]. Niezmiernie trudne jest ustalenie hierarchii „ważności” problemów zdrowotnych danego pacjenta oraz która z chorób najpilniej wymaga leczenia. Najpopularniejszą drogą stosowania leków jest ich podawanie doustnie lub dożylnie. Obie

te drogi powodują jednak, że koncentracja leku jest porównywalna w danej tkance niezależnie od regionu ciała, a co za tym idzie na działanie leku narażone są nie tylko tkanki chorobowe. Dodatkowo możliwości stosowania leków doustnie mogą być ograniczone wskutek problemów z połykaniem, które dotyczą prawie 70% populacji geriatrycznej [3]. Może to skutkować tym, że chorzy lub ich opiekunowie ingerują w budowę substancji leczniczych, zmieniając ich farmakokinetykę i farmakodynamikę (na przykład poprzez rozkruszanie tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub wysypywanie z osłonek zawartości kapsułek dojelitowych). Kolejny czynnik mający wpływ na compliance chorych to ograniczenia ekonomiczne. Pacjenci, zwłaszcza w wieku podeszłym, niejednokrotnie nie są w stanie zastosować zalecanych terapii ze względu na wiążące się z tym stosunkowo znaczne nakłady finansowe. U opisywanego pacjenta stosowano w sumie 4 różne leki miejscowo na zmianę skórą. Dwa z nich były stosowane tą drogą poza wskazaniami rejestracyjnymi (kwas traneksamowy, morfina), w przypadku metronidazolu zdecydowano się na niestandardową formę leku, ze względu na fakt, że cena preparatów posiadających rejestrację do stosowania na skórę przekraczała możliwości finansowe chorego i jego opiekunów, a dostępne w sprzedaży objętości tych preparatów (maksymalnie 30 g) byłyby niewystarczające na tak rozległe owrzodzenie. Z tego samego względu zdecydowano się na zastosowanie maści recepturowej z detreomycyną, nie na gotowy preparat dostępny w sprzedaży aptecznej (Detreomycini 2,0 Vaselini albi ad 100,0, m.f. ung). Dzięki obniżeniu kosztu terapii, godząc się na ewentualne zmniejszenie jej skuteczności, uzyskano znaczną poprawę współpracy z chorym i jego opiekunami. Jest to wynik zgodny z tym, co udowodniono we wcześniejszych badaniach – niedostatek ekonomiczny jest czynnikiem ograniczającym możliwość wspólnej walki o zdrowie przez chorego i pracowników służby zdrowia. Jego wpływ jest nawet większy niż wiek pacjenta, jego status rodzinny czy inne czynniki demograficzne [4].

Pacjenci w wieku podeszłym niejednokrotnie są obciążeni wieloma schorzeniami, zwłaszcza internistycznymi, wymagającymi leczenia systemowego, które jednak bywa bardzo trudne do prowadzenia. Również częstym problemem jest fakt, że stosowanie leczenia ukierunkowanego na jeden z problemów zdrowotnych chorego pogarsza przebieg leczenia drugiej jednostki. W takich przypadkach należy sięgnąć do literatury, dokonać dogłębnej analizy możliwych opcji terapeutycznych tak, by w miarę możliwości odnaleźć jak najlepszy sposób na leczenie danego chorego, nawet jeśli wykracza on poza standardowe, typowe metody leczenia.

W literaturze można znaleźć doniesienia dotyczące stosowania miejscowego kwasu traneksamowego w przypadku leczenia owrzodzeń skórnych w przebiegu raka podstawonokomórkowego [5], rozległych oparzeń [6] a także w przypadku rozległych operacji ortopedycznych jak protezoplastyka stawu biodrowego czy kolanowego [7]. Udokumentowano korzystny wpływ tak stosowanego leku na gojenie się ran, zmniejszenie krwawienia z ich powierzchni a jednocześnie nie obserwowano działań niepożądanych jak epizody zakrzepowo-zatorowe. Mimo że nadal jest to nowe podejście do stosowania tego leku, to wydaje się przynosić obiecujące efekty. Niewątpliwie potrzeba dalszych badań w celu ustalenia szczegółowego dawkowania, wskazań czy przeciwwskazań do podawania kwasu traneksamowego miejscowo, lecz wiele wskazuje na to, że może to być wartościowa alternatywa w przypadkach, gdy leczenie standardowe jest niemożliwe lub koliduje z leczeniem innych chorób pacjenta.

Istnieją publikacje omawiające problem stosowania morfiny miejscowo z satysfakcjonującym efektem przeciwbólowym w przypadku leczenia odleżyn [8]. Dzięki metaanalizie można stwierdzić, że zastosowanie opioidów miejscowo może mieć wpływ na poprawę jakości życia zwłaszcza u pacjentów, u których występują trudno gojące się zmiany skórne, niezbyt dobrze reagujące na te same leki podawane systemowo. Niestety, tego typu rany bywają przyczyną zwiększania dawek leków przeciwbólowych. Ponieważ do tych zmian należą również odleżyny – bywa to problem chorych w najgorszym stanie ogólnym, niejednokrotnie leżących, dla których z pozoru błahie działania niepożądane, jak np. zaparcia, może być istotnym ograniczeniem w stosowaniu systemowym leków [9].

Podobnie jak w przypadku kwasu traneksamowego doniesienia odnośnie miejscowego stosowania preparatów morfiny dotyczyły analizy kilku lub kilkunastu przypadków, jednak ich wyniki pozwalają na stwierdzenie, że prawdopodobnie mogą być z powodzeniem stosowane w indywidualizacji terapii. Zarówno dla chorego, jak i jego opiekunów antycypacja bólu związana ze zwykłymi czynnościami pielęgnacyjnymi, jak

zmiana opatrunku, są doświadczeniem bardzo trudnym psychicznie, zaś jedną z powinności współczesnej medycyny jest szukanie sposobów, które pozwolą na maksymalne zmniejszenie cierpienia.

Wnioski

Opisany przykład pokazuje w pierwszym rzędzie, że mimo olbrzymiego postępu medycyny i rozwoju możliwości diagnostycznych i terapeutycznych „wielkie problemy geriatryczne” są czynnikami, które ograniczają, jeśli nie wręcz uniemożliwiają pełną realizację wszystkich światłych założeń teoretycznych. Najnowocześniejsze i najdoskonalsze metody stosowane w medycynie napotykać na bariery tak przyziemne jak warunki socjoekonomiczne czy schemat leczenia niemożliwy do zastosowania przez pacjenta. Chcąc, by nasze działania w stosunku do starszych pacjentów były skuteczne musimy spojrzeć na proces leczenia z perspektywy chorego, niesprawnego fizycznie pacjenta w podeszłym wieku. Przeanalizować a następnie odnieść się do możliwości chorego oraz jego otoczenia.

Powyższy przykład pokazuje, że niejednokrotnie lekarz-praktyk staje przed ważnym dylematem odnośnie tego, jak leczyć pacjenta, by jednocześnie sprostać wszystkim jego potrzebom zdrowotnym i poprawić komfort życia. W tego typu indywidualnych przypadkach rozwiązaniem może być również indywidualne podejście do leczenia. Stosowanie leków miejscowo wydaje się być obiecującą alternatywą do leków podawanych systemowo. Nadal potrzeba badań, by ustalić które z nich, w jakich schematach i w jakich dawkach przyniosą zadowalające efekty. Miejmy nadzieję, że rozszerzenie możliwości terapeutycznych, zmniejszenie ilości działań niepożądanych, umożliwienie niektórych terapii chorym, którzy nie mogliby stosować tych samych leków podawanych w sposób standardowy, zrównoważy nakład pracy, który środowisko medyczne włoży w te badania.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Piśmiennictwo/References

1. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US Population, 2012. *JAMA Dermatol.* 2015 1;151(10):1081.
2. Ameri MNA, Makramalla E, Albur U, et al. Prevalence of poly-pharmacy in the elderly: Implications of age, gender, co-morbidities and drug interactions. *SOJ Pharm Pharm Sci.* 2014;1(3).

3. Kelly J, D’Cruz G, Wright D. A qualitative study of the problems surrounding medicine administration to patients with dysphagia. *Dysphagia*. 2009;24(1):49-56.
4. Shah RB, Desai SV, Gajjar BM, et al. Factors responsible for noncompliance to drug therapy in the elderly and the impact of patient education on improving compliance. *Drugs Ther Perspect*. 2013;29(11):360-6.
5. Wong Y, Low JA, Chio MT-W. Role of topical tranexamic acid in hemostasis of locally advanced basal cell carcinoma. *JAAD Case Rep*. 2016;2(2):162-3.
6. Tang YMJ, Chapman TWL, Brooks P. Use of tranexamic acid to reduce bleeding in burns surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012;65(5):684-6.
7. Montroy J, Hutton B, Moodley P, et al. The efficacy and safety of topical tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2018;32(3):165-78.
8. Zeppetella G, Paul J, Ribeiro MDC. Analgesic efficacy of morphine applied topically to painful ulcers. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(6):555-8.
9. Graham T, Grocott P, Probst S, et al. How are topical opioids used to manage painful cutaneous lesions in palliative care? A critical review: *Pain*. 2013;154(10):1920-8.