

FARMAKOLOŠKO OBVLADOVANJE BOLEČINE V PALIATIVNI OSKRBI

PHARMACOLOGICAL PAIN MANAGEMENT IN PALLIATIVE CARE

AVTORICA / AUTHOR:

asist. Petra Tavčar, mag. farm., spec.

*Onkološki inštitut Ljubljana,
Zaloška 2, 1000 Ljubljana,*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ptavcar@onko-i.si

1 UVOD

Bolečina je eden najpogostejših simptomov pri bolnikih v paliativni oskrbi. Ocenjujejo, da je prisotna pri dveh tretjinah bolnikov z napredovalim rakom (1). Cilj paliativne oskrbe je izboljšanje kvalitete življenja bolnikov, brez hujših bolečin in s čim manj neželenimi učinki zdravil. Za uspešno zdravljenje je treba najprej oceniti jakost bolečine, določiti mehanizem nastanka in skupaj z bolnikom načrtovati zdravljenje (2).

Glede na časovni potek ločimo akutno, kronično in prebijajočo bolečino. Akutna bolečina je posledica opredeljene akutne poškodbe ali bolezni, njeno trajanje je omejeno,

POVZETEK

Bolečina je eden najpogostejših simptomov pri bolnikih v paliativni oskrbi. Zdravljenje bolečine mora biti del multidisciplinarnega pristopa k oskrbi bolnika. Cilj paliativne oskrbe je omogočiti bolnikom, da so brez bolečin ali da je njihova bolečina dovolj nadzorovana, da ne zmanjša kakovosti življenja. Dober nadzor bolečine zahteva poznavanje različnih vrst bolečine, natančno oceno bolečine, izbiro ustrezne metode zdravljenja in poznavanje delovanja ter neželenih učinkov analgetikov.

KLJUČNE BESEDE:

bolečina, paliativna oskrba, analgetiki, opiodi

ABSTRACT

Pain is one of the most common symptoms in palliative care patients. The treatment of pain needs to be part of a multidisciplinary approach to patient care. The aim of palliative care is to allow patients to be pain-free or to control their pain to such an extent that it does not affect their quality of life. Good pain control requires knowledge of the different types of pain, an accurate assessment of pain, knowledge of the treatment methods to be used and knowledge of the pharmacology and adverse effects of analgesics.

KEY WORDS:

pain, palliative care, analgesics, opioids

zdravljenje pa je usmerjeno k odpravi vzroka. Kronična bolečina je posledica kroničnega patološkega procesa, zahteva zdravljenje osnovne bolezni in redno uporabo analgetikov. Prebijajoča bolečina je prehodna močna bolečina, ki se pojavi ob sicer stabilni in nadzorovani kronični bolečini (3).

Glede na mehanizem nastanka ločimo nociceptivno bolečino, ki jo povzroči poškodba tkiva, in nevropatsko bolečino, ki jo povzroči poškodba ali nepravilno delovanje živčnega sistema. Novost v klasifikaciji je nocioplastična bolečina, ki je posledica spremenjene nociceptivne funkcije. Bolečina je v tem primeru veliko močnejša, kot so vidne patološke spremembe organov (2). Pri bolnikih z rakom v paliativni oskrbi je bolečina najpogosteje kronična in mešanega tipa, hkrati je zaradi celotne bolnikove predstave o brezizhodnosti njegova percepcija bolečine hujša.

Zdravljenje akutne bolečine pri bolnikih v paliativni oskrbi se ne razlikuje od zdravljenja bolečine pri ostalih bolnikih. Za zdravljenje kronične bolečine pa Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) priporoča zdravljenje po trostopenjski analgetični lestvici – analgetiki in dodatna zdravila se predpisujejo glede na vrsto, jakost in vzrok bolečine. Za lajšanje blage bolečine uporabljamo neopioidne analgetike, za blago do srednje močno bolečino šibke opioide in na tretji stopnji močne opioide za lajšanje srednje močne do močne bolečine. Ob hitrem napredovanju jakosti bolečine se druga stopnja velikokrat opusti. Na drugi in tretji stopnji se lahko k opioidom dodajajo neopioidni analgetiki, na vseh treh stopnjah pa tudi dodatna zdravila s sekundarnim analgetičnim učinkom (1).

Zdravljenje kronične bolečine bolnikov v paliativni oskrbi temelji na izbiri ustreznega zdravila v primernem odmerku, ki ga določimo s titriranjem. Prednost ima izbira peroralne poti vnosa zdravil. Bolnik naj analgetike v dolgodelujoči obliki jemlje v rednih odmernih intervalih in ne po potrebi, potrebuje pa tudi zdravila s hitrim delovanjem za zdravljenje prebijajoče bolečine. Bolniku razložimo najpogostejše neželene učinke terapije in jih blažimo, če se pojavijo. Redno moramo spremljati ustreznost analgetične terapije in jo prilagajati bolnikovim potrebam (3).

2 NEOPIOIDNI ANALGETIKI

Neopioidni analgetiki se uporabljajo na vseh treh stopnjah analgetične lestvice. Nesteroidni antirevmatiki so bolj učinkoviti v zdravljenju somatske bolečine (npr. pri kostnih metastazah), paracetamol in metamizol pa pri visceralni bolečini. Z večanjem odmerka nad zgornjo mejo se analgetično delovanje ne poveča, poveča pa se verjetnost neželenih učinkov (4).

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) so strukturno raznolika skupina zdravil, ki imajo skupno lastnost zaviranja encima ciklooksigenaze (COX). Neselektivni zaviralci COX najpogosteje povzročajo neželene učinke na prebavilih in podaljšajo čas strjevanja krvi. Odmerek je treba individualno titrirati in za zdravljenje uporabiti najmanjši učinkovit odmerek. Ob dolgotrajnem zdravljenju se pri bolnikih v paliativni oskrbi priporoča sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke. Selektivni zaviralci COX-2 so indicirani, kadar zdravljenje s klasičnimi NSAR ni možno, npr. pri trombocitopeniji. Vsi NSAR spreminjajo hemodinamiko ledvic, kar

se lahko kaže kot blago zmanjšanje ledvične funkcije. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro so zato odsvetovani (4).

Paracetamol je učinkovit analgetik in antipiretik brez protivnetnega delovanja. Ne draži želodca in nima vpliva na agregacijo trombocitov, lahko pa povzroča jetrno toksičnost (5).

Metamizol je analgetik in blag spazmolitik. Povzroča lahko preobčutljivostne reakcije in hipotenzijo pri hitrem injiciranju, redke neželene učinke pa je zavora kostnega mozga (4).

3 ŠIBKI OPIOIDI

Tudi pri šibkih opioidih zaradi njihovih neželenih učinkov (slabost, vrtoglavica, zaspanost, zaprtje) upoštevamo največje dovoljene dnevne odmerke (4).

Kodein deluje analgetično s pretvorbo preko CYP2D6 do morfina. Pri hitrih presnavljalcih encima CYP2D6 lahko pride do hujših neželenih učinkov, pri počasnih nima učinka. V paliativni oskrbi ima kodein mesto predvsem kot antitusik (6).

Tramadol je neselektivni čisti agonist opioidnih receptorjev in zaviralec ponovnega privzema noradrenalina ter serotonina. Presnavlja se preko encima CYP2D6 do potentnej-

ALI STE VEDELI?

- Za zdravljenje kronične bolečine bolnikov v paliativni oskrbi je najprimernejša peroralna pot vnosa zdravil, saj omogoča hitro spreminjanje odmerka. Transdermalna pot je primerna za zdravljenje stabilne bolečine.
- Dnevni odmerek močnega opioida določimo s titracijo. Bolnik mora imeti poleg dolgodelujočega opioida na razpolago tudi kratkoddelujoči opioid za zdravljenje prebijajoče bolečine.
- Kadar bolečina ni zadovoljivo obvladana kljub visokim odmerkom peroralnih ali transdermalnih opioidov ali pa ima bolnik hude neželene učinke, se morfin lahko aplicira tudi parenteralno. Prednost ima podkožna aplikacija. Intravensko se morfin aplicira, kadar potrebujemo hiter učinek. Učinkovit dnevni odmerek podkožno ali intravensko apliciranega morfina znaša tretjino dnevnega odmerka ekvivalenta peroralnega morfina.



šega aktivnega metabolita (7). V primerjavi s kodeinom povzroča manj zaprtja, pogostejša pa sta slabost in omotica. Poveča tveganje za pojav epileptičnih napadov in delirija pri starejših, v kombinaciji z drugimi serotonergičnimi zdravili pa lahko sproži serotoniniski sindrom (6).

4 MOČNI OPIOIDI

Močni opioidi imajo v paliativni oskrbi širok spekter uporabe, saj so ob pravilni uporabi varna in učinkovita zdravila za vse vrste bolečine: somatsko, visceralno in do določene mere tudi nevropatsko bolečino. Njihovo analgetično delovanje je posledica delovanja predvsem na μ -receptorjih v centralnem živčevju. Večina močnih opioidov nima učinka zgornje meje, zato odmerke zvečujemo do olajšanja bolečine ali pojava hujših neželenih učinkov (4).

Morfin je standard zdravljenja močne bolečine, s katerim primerjamo analgetične in neželene učinke drugih opioidov. Učinkovit je tudi pri dispneji, kašlju in driski. Pogosti neželeni učinki so zaprtje, sedacija, zmedenost, vrtoglavica, slabost in bruhanje, srbečica kože, potenje in retenca urina. Depresija dihanja se pri pravilni titraciji odmerka ne razvije. Morfin se presnavlja v jetrih z glukuronidacijo, aktivni metaboliti se izločajo z urinom. Učinek traja 3 do 4 ure in je daljši pri okvari ledvic, zato v tem primeru začnemo zdravljenje z manjšimi odmerki ali daljšimi intervali med odmerki. Previdnost je potrebna tudi pri hujši jetrni okvari. Ker se ne presnavlja preko citokromov, se varno uporablja v kombinaciji z zdravili, ki so induktorji ali zaviralci teh encimov. Zaviralci P-glikoproteina lahko zvišajo koncentracijo morfina, saj je morfin njegov substrat (6).

Oksikodon je približno dvakrat potentnejši kot morfin. Presnavlja se v jetrih preko CYP3A4 in izloča preko ledvic. Neželeni učinki so podobni kot pri morfinu (6).

Kombinacija **oksikodona z naloksonom** ima manj neželenih učinkov na prebavila. Nalokson po peroralni uporabi deluje kot antagonist na opioidnih receptorjih v črevesju in se pri prvem prehodu skozi jetra skoraj v celoti presnovi. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z okvaro jeter. Če največji dnevni odmerek oksikodona in naloksone ne zadošča (80 mg/40 mg), dodamo odmerke samega oksikodona (4).

Tapentadol je edini močni opioid, ki je manj potenten kot morfin. Je agonist na opioidnih receptorjih v osrednjem živčevju in zaviralec ponovnega privzema noradrenalina v

hrbtenjači, zato je učinkovit tudi pri nevropatski bolečini. Zaradi manjše afinitete do opioidnih receptorjev ima manj neželenih učinkov na prebavila. Presnavlja se pretežno z glukuronidacijo do neaktivnih metabolitov. Največji dnevni odmerek tapentadola je 500 mg (dolgodelujoča oblika) oziroma 600 mg (kratkodelujoča oblika) (4, 6).

Fentanil je približno 100-krat potentnejši kot morfin. Dobro se absorbira skozi kožo in sluznice, visoka lipofilnost pa omogoča dobro porazdelitev v centralno živčevje. Kopiči se v maščevju in mišicah, v plazmi pa je v visokem deležu vezan na beljakovine. Presnavlja se preko CYP3A4 do neaktivnih metabolitov, zato je njegova uporaba varna pri bolnikih z okvaro ledvic. Povzroča manj zaprtja, sedacije in kožnih reakcij kot morfin (6).

Buprenorfin je delni agonist na μ -opioidnih receptorjih. Je lipofilna učinkovina, zanj je značilen velik volumen porazdelitve in visok delež vezave na plazemske beljakovine. Presnavlja se v jetrih preko CYP3A4, izloča pa z žolčem in urinom. Odmerka ni treba prilagajati pri bolnikih z okvaro ledvic ali na hemodializi. Največji transdermalni dnevni odmerek je 3360 μ g (140 μ g/h) (4, 6).

Metadon je agonist na opioidnih receptorjih in antagonist na NMDA (N-metil-D-aspartat) receptorjih, zato lajša tudi nevropatsko bolečino. Biološka uporabnost se med posameznimi bolniki zelo razlikuje. Presnavlja se v jetrih in izloča z blatom. Z daljšim časom jemanja metadona lahko pride do kumulativne toksičnosti, saj se njegov razpolovni čas podaljšuje, zato je po nekaj dneh zdravljenja potrebno zmanjšati odmerek in podaljšati odmerni interval (6).

4.1 POT VNOSA

Peroralna pot aplikacije je optimalna za zdravljenje kronične bolečine bolnikov v paliativni oskrbi, saj omogoča hitro spreminjanje odmerka glede na potrebe bolnika (4). Kratkodelujoče oblike uporabljamo za titracijo dnevnega odmerka in za zdravljenje prebijajoče bolečine, za zdravljenje stabilne bolečine pa oblike s podaljšanim sproščanjem. Farmacevtske oblike z nadzorovanim sproščanjem morajo bolniki jemati cele, ne smejo jih lomiti, drobiti ali žvečiti, saj lahko pride do hitrejšega sproščanja učinkovine in absorpcije potencialno smrtnega odmerka.

Podjezično se uporablja fentanil za prebijajočo bolečino. Tablete se morajo v celoti raztopiti pod jezikom. V primeru suhih ust je priporočljivo predhodno ustno sluznico navlažiti z vodo. Posebna previdnost velja pri bolnikih z vnetjem ustne sluznice v času titracije s podjezičnimi tabletami fentanila, saj obstaja večja verjetnost sistemske izpostavljenosti.

Za prebijajočo bolečino se uporablja fentanil tudi **intra-nazalno**. Prehlad ni ovira za njegovo uporabo, se je pa treba izogibati sočasni uporabi dekongestivov, saj se zaradi vazokonstrikcije prepolovijo plazemske koncentracije fentanila (6).

Tablete morfina s podaljšanim sproščanjem se lahko uporabljajo **rektalno**, vendar je absorpcija zelo variabilna. Rektalna pot ni primerna pri bolnikih z bolezenskimi spremembami v anorektalnem področju, pri hudi trombocitopeniji in driski.

Transdermalno se uporabljata fentanil in buprenorfin za zdravljenje stabilne bolečine pri bolnikih s slabostjo, bruhanjem, težavami s požiranjem in slabim sodelovanjem pri zdravljenju z zdravili. Ker gre za farmacevtsko obliko s podaljšanim sproščanjem, je treba upoštevati počasen začetek delovanja prvega obliža in podaljšano delovanje zadnjega obliža po odstranitvi. Bolniki, ki prejemajo opioide transdermalno, imajo manj zaprtja. Obliže se lahko uporablja le na nerazdraženi in neobsevani koži. Pri kahektičnih bolnikih bodo plazemske koncentracije fentanila nižje zaradi manj podkožnega maščevja in slabše hidracije kože (6), čeprav nekatere študije tega ne potrjujejo (8). Toplota spremeni sproščanje zdravilne učinkovine iz obliža. Posebno pozorni moramo biti pri bolnikih s povišano telesno temperaturo in znižano vrednostjo albumina, saj lahko pričakujemo povišane koncentracije nevezane zdravilne učinkovine v plazmi (9).

Na maligne rane se morfin lahko aplicira **topikalno** v gelu z lidokainom. Princip aplikacije v maligno rano temelji na predpostavki, da se v prisotnosti poškodbe tkiva in vnetja število perifernih opioidnih receptorjev poveča, eksogeni in endogeni opiodi, ki jih izločajo vnetne celice v neposredni bližini živčnih vlaken, pa delujejo periferno analgetično (6). Morfin se lahko uporablja **intravensko**, kadar potrebujemo hiter učinek, pri hudih motnjah koagulacije, generaliziranih edemih in slabi periferni prekrvavitvi (10), v vseh ostalih primerih ima prednost **podkožna** aplikacija. Morfin se lahko aplicira podkožno kot bolus ali kot neprekinjena infuzija. Slednja se uporablja, ko bolnik ni zmožen zaužiti zdravila skozi usta, kadar bolečina ni zadovoljivo obvladana kljub visokim odmerkom peroralnih ali transdermalnih opioidov ali pa ima bolnik hude neželene učinke, pri zdravljenju nevropatske bolečine, ki je neodzivna na peroralno zdravljenje z opiodi in dodatnimi zdravili s sekundarnim analgetičnim učinkom ter v obdobju umiranja pri bolnikih z bolečino in drugimi simptomi napredovale bolezni (11). **Intramuskularna** pot vnosa ni priporočljiva, saj je boleča in nima nobenih farmakokinetičnih prednosti pred drugimi potmi vnosa (4). Intravensko, subkutano in intramuskularno se uporablja tudi oksikodon.

Morfin se lahko aplicira tudi intraspinalno (**epiduralno** ali **subarahnoidalno**), pri čemer ob znatno manjših odmerkih dosežemo enak analgetični učinek in povzročimo manj neželenih učinkov (4).

4.2 DOLOČANJE ODMERKA

Učinkovit dnevni odmerek določimo s peroralno, intravensko ali podkožno **titracijo**. Peroralno prejemajo bolniki 10 mg kratkodelujočega morfina na 4 ure in v primeru prebijajoče bolečine zaužijejo dodaten odmerek. Pri zelo močni bolečini se priporoča intravenska titracija z 1,5 mg morfina na 10 do 15 minut do olajšanja bolečine ali motečih neželenih učinkov. Enako lahko stitiramo odmerek tudi s podkožnim dajanjem morfina, le da njegov učinek nastopi nekoliko pozneje. Iz porabljenih titracijskih odmerkov izračunamo dnevni odmerek močnega opioida v dolgodelujoči obliki (4).

Če bolniku dolgodelujoči močan opioid ne zadošča več, odmerek ponovno stitiramo s kratkodelujočim morfinom ali odmerek dolgodelujočega opioida povečamo za 30–50 %.

Bolnik mora imeti na razpolago tudi kratkodelujočo obliko opioida za zdravljenje **prebijajoče bolečine**. Rešilni odmerek kratkodelujočega morfina je približno 1/6 dnevnega odmerka dolgodelujočega morfina ali primerljivega odmerka drugega opioida. Učinek se pokaže po 20 do 30 minutah in traja še 3 do 6 ur, zato obstaja nevarnost predoziranja, ko prebijajoča bolečina mine. Kratkodelujoči fentanil ima hitrejši in krajši učinek od morfina: pršilo za nos začne delovati čez 10 minut, podjezične tablete po 20 minutah, učinek pa traja približno 2 uri. Učinkovit rešilni odmerek fentanila je vedno treba stitirati. Priporoča se, da bolnik za zdravljenje predvidljive prebijajoče bolečine vzame hitrodelujoči morfin 30 minut pred aktivnostjo, ki mu sproži bolečino. Za zdravljenje nepredvidljive kratkotrajne prebijajoče bolečine se priporoča uporaba kratkodelujočega fentanila (2). Če bolnik potrebuje več kot štiri rešilne odmerke dnevno, je ponovno treba prilagoditi odmerek dolgodelujočega opioida (10).

4.3 NEŽELENI UČINKI

Opiodi povzročajo različne neželene učinke, ki se izrazijo ob uvajanju zdravila ali zvišanju odmerka. Pogosto se pojavijo sedacija, zmedenost, vrtoglavica, slabost in bruhanje, suha usta, upočasnjeno praznjenje želodca, zaprtje, srbečica kože, potenje in retenca urina. Na večino neželenih učinkov se po nekaj dneh razvije toleranca, razen na zapr-



tje, ki lahko brez ustreznega lajšanja postane hujši simptom kot sama bolečina. Opioidna toksičnost se pojavi, če je odmerka opioida večji od potreb za lajšanje bolečine. Kaže se kot zaspanost, zmedenost, halucinacije, mioza, mio-klonus in slabost ter bruhanje. Najhujši neželeni učinek je depresija dihanja, ki je sicer v paliativni oskrbi zelo redka, saj je bolečina njen fiziološki antagonist. Opioidi lahko ob dolgotrajni uporabi povzročajo toleranco, fizično in psihično odvisnost (6).

Neželene učinke obvladujemo na štiri načine: z zmanjšanjem odmerka opioida pri bolnikih z obvladano bolečino, s simptomatskim zdravljenjem neželenih učinkov, z rotacijo opioida ali rotacijo poti vnosa (4).

4.3.1 Simptomatsko zdravljenje neželenih učinkov

Zaprtje je treba že ob uvedbi preprečevati z nefarmakološkimi in farmakološkimi ukrepi, priporočajo se kontaktna odvajala in mehčalci blata (npr. sena, laktuloza), ob trdovratnem zaprtju pa periferni opioidni antagonist (metilnaltrekson, naloksegol). Proti slabosti in bruhanju se najpogosteje predpiše metoklopramid, ki deluje tudi kot prokinetik, ali haloperidol v nizkih odmerkih. Zmedenost, vrtoglavica in sedacija se pojavijo v prvih dneh zdravljenja; če bolnik jemlje benzodiazepine, jih ukinemo. Ob deliriju je indiciran haloperidol. Potenje se pogosto pojavi pri bolnikih s prizadetostjo jeter, blažimo ga z NSAR ali kortikosteroidi. Zaradi sproščanja histamina lahko morfin povzroči srbečico kože, proti njej se uporabljajo antihistaminiki. Pri akutni retenci urina so potrebni spazmolitiki in kateterizacija mehurja. Če pride do hude depresije dihanja in zožene zavesti, bolnik potrebuje centralno delujoči opioidni antagonist nalokson intravensko. Nalokson ima krajši čas de-

lovanja od morfina, zato je včasih potrebno večkratno dajanje, dokler nista dosežena zadovoljivo dihanje in zavest (4).

4.3.2 Rotacija opioidov

Rotacija opioidov je smiselna zaradi nepopolne navzkrižne tolerance za analgetične in neželene učinke. Poznati moramo relativna analgetična razmerja opioidov (preglednica 1). Pri rotaciji opioida odmerka novega opioida zmanjšamo za 25–50 % (12).

4.3.3 Rotacija poti vnosa

Prednost transdermalne uporabe je manj zaprtja. Ob prehodu s peroralnega na transdermalno zdravljenje naj bolnik ob namestitvi prvega obliža hkrati vzame še zadnji odmerka dolgodelujočega peroralnega opioida, odmerka odvajala pa je treba prepoloviti in nato prilagoditi glede na potrebe. Nekateri bolniki pri prehodu s peroralnega morfina na transdermalni fentanil kljub zadovoljivemu lajšanju bolečine občutijo odtegnitvene simptome v smislu driske, slabosti, znojenja in nemira, kar je povezano z razlikami v delovanju obeh opioidov na centralne in periferne μ -receptorje. Take simptome blažimo z rešilnimi odmerki morfina, dokler po nekaj dneh ne izzvenijo (6).

Podkožna aplikacija opioidov s plinskimi ali balonskimi samokrčljivimi črpalkami je primerna za bolnike, ki zdravil ne morejo zaužiti ali potrebujejo dodatna zdravila za lajšanje bolečine dosežemo hiter učinek z intravensko aplikacijo morfina. S spinalnim vnosom morfina bistveno zmanjšamo odmerka in s tem neželene učinke. Zamenjava poti vnosa ne izboljša analgezije, če uporabimo ekvianalgetični odmerka (12) (preglednica 1).

Preglednica 1: Relativna analgetična razmerja opioidov (2).

Table 1: Relative analgesic ratios of opioids (2).

morfin (p. o.) : tapentadol (p. o.) = 1 : 2
morfin (p. o.) : oksikodon (p. o.) = 2 : 1
morfin (p. o.) : buprenorfin (td.) = 75 : 1
morfin (p. o.) : fentanil (td.) = 100 : 1
morfin (p. o.) : metadon (p. o.) = 5 : 1 do 12 : 1
morfin (p. o.) : morfin (i. v.) = 3 : 1 (2 : 1)
morfin (p. o.) : morfin (s. c.) = 3 : 1 (2 : 1)
morfin (p. o.) : morfin (ed.) = 30 : 1
morfin (p. o.) : morfin (sa.) = 300 : 1

po – peroralno, td. – transdermalno, i. v. – intravensko, s. c. – podkožno, ed. – epiduralno, sa. – subarahnoidalno

5 DODATNA ZDRAVILA S SEKUNDARNIM ANALGETIČNIM UČINKOM

Bolečine včasih ne moremo zadovoljivo olajšati s klasičnimi analgetiki. Dokazali so, da je pri nevropatiki in kostni bolečini izražanje opioidnih receptorjev zmanjšano, zato je taka bolečina slabše odzivna na zdravljenje z opiodi (6). Dodatna zdravila s sekundarnim analgetičnim učinkom (preglednica 2) niso registrirana za lajšanje bolečine, pač pa za zdravljenje drugih bolezni. Lahko se uporabljajo na vseh stopnjah bolečine, sama ali v kombinaciji z analgetiki (13).

6 OBRAVNAVA BOLNIKA V ZADNJEM OBDOBJU ŽIVLJENJA

Ob bližajoči se smrti bolečino pogosto spremljajo drugi simptomi, kot so dispneja, nemir, delirij, anksioznost, slabost in obsmrtno hropenje, kateri koli od njih pa lahko poslabša osnovno bolečino. Glede na predviden pojav simptomov je treba vnaprej predpisati zdravila in zagotoviti optimalno pot vnosa, saj refleks požiranja ugaša (14). V redkih primerih, ko so simptomi neobvladljivi, je indicirana tudi paliativna sedacija, to je preišljeno povzročeno stanje globokega spanja, ki pa ne povzroči smrti. Paliativna se-

Preglednica 2: Dodatna zdravila s sekundarnim analgetičnim učinkom (2,13).

Table 2: Adjuvant analgesics (2,13).

Skupina zdravil	Primeri zdravilnih učinkovin	Uporaba
Kortikosteroidi	deksametazon, metilprednizolon	nevropatična bolečina, bolečina zaradi vnetja ali otekanja, bolečina zaradi kostnih metastaz, infiltracije mehkega tkiva, obstrukcije črevesja, pritiska na hrbtenjačo, periferne živce in živčne pleteže, bolečina zaradi natega jetrne kapsule zaradi metastaz, glavobol zaradi povečanega intrakranialnega tlaka
Protiepileptična zdravila	pregabalin, gabapentin, karbamazepin	nevropatična bolečina
Antidepresivi	duloksetin, venlafaksin, amitriptilin	nevropatična bolečina
Zaviralci NMDA receptorjev	ketamin	nevropatična bolečina
Lokalni anestetiki	lidokain	nevropatična bolečina
Agonisti TRPV1	kapsaicin	nevropatična bolečina
Bifosfonati	zoledronska kislina, ibandronska kislina	bolečina zaradi kostnih metastaz
Zaviralci RANKL	denosumab	bolečina zaradi kostnih metastaz
Radioizotopi	[²²³ Ra] radijev diklorid	bolečina zaradi kostnih metastaz
α ₂ adrenergični agonisti	klonidin, tizanidin	refraktarna kronična bolečina
Benzodiazepini	midazolam, diazepam	mišični krči, akutne mišično-skeletne bolečine
Kanabinoidi	dronabinol	refraktarni simptomi v tretji ali četrti liniji zdravljenja, predvsem za nevropatično bolečino

NMDA – N-metil-D-aspartat, TRPV1 – vaniloidni receptor 1, RANKL – ligand receptorja za aktivator jedrnega faktorja κB



dacija ni nadomestilo za opioidne analgetike in preden se zanjo odločimo, morajo biti izčrpane vse druge možnosti obvladovanja simptomov.

7 SKLEP

Bolniki v paliativni oskrbi občutijo bolečino zaradi same bolezni, zdravljenja ali kombinacije obojega. Na voljo so številna učinkovita zdravila za lajšanje bolečin. Pomembno je, da so tudi bolniki aktivno vključeni v odločanje o zdravljenju, upoštevati je treba njihove želje in vrednote ter jim zagotavljati dobro kakovost življenja brez hujših bolečin in neželenih učinkov.

8 LITERATURA

1. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. [Internet].; 2019 [cited 2024 5 26]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>
2. Stražičar B, Lahajnar Čavlovič S, Krčevski Škvarč N. Obravnava bolečine. In Ebert Moltara M, Bernot M. Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji: temeljni pojmi in priporočila. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2023. p. 70-85.
3. Doyle D, Woodruff R. The IAHPC Manual of Palliative Care. [Internet].; 2013 [cited 2024 6 2]. Available from: <https://hospicecare.com/uploads/2013/9/The%20IAHPC%20Manual%20of%20Palliative%20Care%203e.pdf>
4. Lahajnar S, Krčevski-Škvarč N, Stepanović A, Tavčar P. Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. 3rd ed. Maribor: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine; 2015.
5. Russel K P, Ahmed E, Yair Y K. Cancer pain management: Use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. [Internet]. UpToDate®, Wolters Kluwer [cited 2024 5 31]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-use-of-acetaminophen-and-nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs>.
6. Twycross RG, Wilcock A, Howard P, editors. Palliative care formulary. 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2018.
7. Swarm RA, Youngwerth JM, Agne JL, Anitescu M, Are M, Buga S, et al. Adult Cancer Pain, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [Internet].; 2024 [cited 2024 6 16]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf
8. Carlini A, Scarpì E, Bettini C, Ardizzoni A, Donati CM, Fabbri L, et al. Transdermal Fentanyl in Patients with Cachexia—A Scoping Review. *Cancers* 2024; 16: 3094. <https://doi.org/10.3390/cancers16173094>
9. Russel K P, Mehta Z, Ahmed E. Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia. [Internet]. UpToDate®, Wolters Kluwer [cited 2024 5 31]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-with-opioids-optimizing-analgesia>
10. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of Cancer Pain in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2018; 29 (Supplement 4): iv166–iv191. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31698-9/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31698-9/pdf)
11. Tavčar P. Balonske samokrčljive črpalke za podkožno aplikacijo zdravil. *Farm Vestn*. 2016: p.333-339.
12. Krčevski Škvarč N, Papuga V. Obravnava bolečine v paliativni oskrbi. In Ebert Moltara M, Malačič S, Sever I. Paliativna oskrba: priložnik. 1st ed. Ljubljana: Slovensko združenje paliativne in hospicne oskrbe Slovenskega zdravniškega društva; 2021. p. 49-70.
13. Russel K P, Ahmed E, Yair Y K. Cancer pain management: Role of adjuvant analgesics (coanalgesics). [Internet]. UpToDate®, Wolters Kluwer [cited 2024 5 31]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-role-of-adjuvant-analgesics-coanalgesics>
14. Červek J, Simončič Godnič M, Ebert Moltara M, Tavčar P, Benedik J, Ivanetič Pantar M, et al. Zdravila za podporno in paliativno zdravljenje. 4th ed. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2021.