

Priporočila

za zdravljenje bolečine
pri odraslem bolniku z rakom



Kolofon

Avtorji

prim. mag. Slavica Lahajnar Čavlovič, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
prim. doc. dr. Nevenka Krčevski Škvarč, dr. med., UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
Aleksander Stepanovič, dr. med., Zdravstveni dom Kranj, Gosposvetska cesta 10, 4000 Kranj
Petra Tavčar, mag. farm. spec., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Recenzenti

asist. mag. Mateja Lopuh, dr. med., Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice
prim. Gorazd Požlep, dr. med., UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana
asist. mag. Tanja Roš Opaškar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
prim. asist. Dean Klančič, dr. med., Zdravstveni zavod REVITA, Peričeva ulica 31, 1000 Ljubljana

Izdajatelji

Slovensko združenje za zdravljenje bolečine SZZB
Združenje zdravnikov družinske medicine
Slovensko zdravniško društvo

Založnik

Slovensko združenje za zdravljenje bolečine Maribor

Izdajo omogočili

Astellas Pharma, d. o. o.
Janssen, Johnson & Johnson, d. o. o.
KRKA, d. d., Novo mesto
LEK, farmacevtska družba, d. d.
MEDIS, d. o. o.
Nycomed GmbH, podružnica Ljubljana
PharmaSwiss, d. o. o.
Pliva Ljubljana, d. o. o.
STADA, d. o. o.

Oblikovanje in tisk

Future Art, Ljubljana

Naklada

3000 izvodov
Tretja izdaja, maj 2015

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006-009.7(082)

PRIPOROČILA za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku
z rakom / [avtorji Slavica Lahajnar Čavlovič ... et al.]. - 3. izd.
- Maribor : Slovensko združenje za zdravljenje bolečine, 2015

ISBN 978-961-91825-5-0
1. Lahajnar, Slavica
278938880

00Vseбина

1 Uvod	
1.1 Definicija bolečine.....	5
1.2 Ozadje.....	5
1.3 Potreba po priporočilih.....	5
1.4 Nastanek priporočil.....	6
2 Pregled bolnika z bolečino	6
2.1 Verjemi bolniku, da ga boli.....	6
2.2 Natančna anamneza.....	7
2.3 Pregled bolnika.....	7
2.4 Ocena vrste bolečine.....	8
2.5 Ocena jakosti bolečine.....	8
2.6 Načrtovanje zdravljenja ob soglasju bolnika.....	9
3 Osnovna načela farmakološkega zdravljenja bolečine	10
3.1 Stopenjsko zdravljenje bolečine.....	10
3.2 Priporočeni načini zdravljenja posameznih vrst bolečin.....	13
3.3 Cilji protibolečinskega zdravljenja.....	13
4 Zdravila za zdravljenje bolečine	14
4.1 Neopiodi.....	14
4.2 Šibki opiodi.....	16
4.3 Močni opiodi.....	17
4.3.1 Pregled močnih opiodov.....	17
4.3.2 Uvajanje močnih opiodov (titracija).....	22
4.3.3 Zdravljenje prebijajoče bolečine.....	24
4.3.4 Neželeni učinki zdravljenja z močnimi opiodi.....	25
4.3.5 Rotacija opiodov.....	28
4.3.6 Opiodi pri bolniku z ledvično insuficienco.....	29
4.3.7 Rotacija poti vnosa opiodov.....	29
4.3.8 Podkožen vnos opiodov.....	30
4.3.9 Ukinjanje močnih opiodov.....	33
5 Dodatna zdravila s sekundarnim analgetičnim učinkom	28
6 Nujna stanja med zdravljenjem bolečine	38
7 Možnosti specialističnega zdravljenja bolečine	39
7.1 Interventni postopki.....	39
7.2 Kirurški postopki.....	40
7.3 Onkološki postopki.....	40
8 Nefarmakološko zdravljenje bolečine	41
9 Paliativno zdravljenje	41
10 Literatura	42
11 Priloge	48

00 Merila za izbor dokazov

Podlaga za priporočila so škotske smernice za zdravljenje bolečine pri bolniku z rakom. Uporabljena je bila enaka metodologija ocenjevanja moči dokazov, kot je prikazana v teh tabelah.

Hierarhija raziskovalnih zasnov

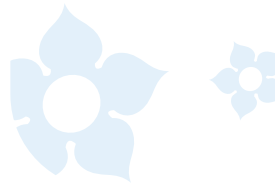
Oznaka	Zasnova raziskave	Raziskovalni protokol
Ia	metaanalize	sistematičen pregled, vrednotenje in povzemanje dokazov iz znanstvenih raziskav
Eksperimentalne raziskave		
Ib	randomizirana kontrolna raziskava («randomised controlled trial» - RCT)	Preiskovance naključno razporedimo v skupine, ki bodo deležne bodisi preučevane intervencije (obravnave) bodisi placeba (standardne obravnave), ugotovitve v posameznih skupinah pa nato primerjamo. Randomizacija mora biti zanesljiva.
Primerjalne/opazovalne raziskave		
Ila	dobro načrtovana kontrolirana raziskava brez randomizacije	Ugotovitve v skupini preiskovancev, ki je deležna preučevane intervencije, primerjamo z ugotovitvami v kontrolni skupini, ki je deležna primerjalne intervencije.
Ilb	kohortna raziskava izpostavljeni - neizpostavljeni	Primerjamo ugotovitve v skupini preiskovancev, ki so ali niso bili izpostavljeni določeni obliki zdravljenja.
	vrsta primerov («Case series»)	Obravnavi je izpostavljena le ena skupina preiskovancev.
III	raziskave tipa prej - potem	Izide (npr. bolečino) pri preiskovancih izmerimo pred zdravljenjem in po njem ter jih primerjamo.
	raziskave tipa potem	V vrsti primerov opazujemo le izide po ukrepu, tako da jih ne moremo primerjati z ničemer.
Podatki, pridobljeni na podlagi mnenj		
IV	Mnenja strokovnjakov	

Moč dokaza:

- A** Metaanaliza ali vsaj ena randomizirana klinična raziskava, pri kateri so rezultati neposredno uporabni za ciljno populacijo (**Ia, Ib**).
- B** Nabor dokazov iz raziskav z doslednimi rezultati in neposredno uporabnostjo za ciljno populacijo (**Ila, Ilb, III**).
- C** Mnenja strokovnjakov. Običajno pomeni pomanjkanje neposrednih kliničnih raziskav visoke kakovosti (**IV**).

Točke dobre klinične prakse:

- #** Pomembna praktična točka, ki jo avtorji priporočil želijo poudariti



01 Uvod

1.1 Definicija bolečine

Mednarodno združenje za preučevanje bolečine opredeljuje bolečino kot neprijetno čutno in čustveno doživetje, ki je povezano z neposredno ali možno poškodbo tkiva.

Bolečina je zapleteno in raznovrstno neprijetno stanje, ki ga določajo zaznavni, čustveni, socialni in kulturni dejavniki.¹

1.2 Ozadje

Bolečina je eden najpogostejših simptomov, zaradi katerih bolniki iščejo pomoč pri zdravniku družinske medicine v osnovni zdravstveni dejavnosti. Posebno hudo za bolnika je, kadar je bolečina močna in kronična in kadar je povezana z resno boleznijo, ki zelo ogroža bolnikovo življenje. Značilen primer take bolečine najdemo pri bolnikih z rakom, kjer je bolečina pogost spremljevalec zlasti na stopnji napredovale bolezni. Bolečina je prisotna pri približno eni četrtini bolnikov z novodiagnosticiranim rakavim obolenjem in pri treh četrtinah bolnikov z napredovalo boleznijo.²

V 80 do 90 odstotkih primerov lahko bolečino lajšamo z ustreznimi zdravili. Le redko je stanje tako, da z zdravili bolečine ne moremo ustrezno nadzirati, zato je potrebno poglobljeno delo strokovnjakov za zdravljenje bolečine.³

Uspešnost zdravljenja bolečine pri bolniku z rakom je torej odvisna predvsem od znanja zdravnikov, uspešnega sodelovanja z drugimi strokovnjaki in sodelovanja z bolnikom ter njegovo družino.

1.3 Potreba po priporočilih

Žal pogosto opažamo, da nadziranje bolečine pri bolnikih z rakom ni vedno optimalno. Razlogov za to je več. Spremljanje znanstvenih odkritij v medicini je vse težje, zato se pogosto dogaja, da se znanje le počasi prenaša v vsakdanje delo. Poleg tega so ob ustreznem znanju potrebne še dodatne veščine, predvsem sposobnost organiziranja zdravstvene oskrbe in sposobnost sporazumevanja tako z bolnikom kot njegovo okolico. Zato je vodenje bolnika, ki trpi zaradi kronične bolečine, povezane z rakom, eden največjih izzivov za zdravnika v ambulanti in na domu. Posledice neustreznega vodenja so, da



Pregled bolnika z bolečino

bolniki trpijo bolečine tudi takrat, ko za to ni pravega vzroka, da bolnike po nepotrebnem napotijo na specialistične preglede, in ne nazadnje tudi neustrezna poraba sredstev za zdravlila.

Možno izboljšanje takega stanja omogoča priprava strokovno utemeljenih in usklajenih priporočil, uporabnih v praksi.

1.4 Nastanek priporočil

Prva priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom so pri nas izšla leta 2001. V obliki brošure so jih poslali vsem zdravnikom družinske medicine v Sloveniji. Leta 2002 so bila priporočila na konferenci v Ljubljani revidirana in interdisciplinarno usklajena in leta 2006 posodobljena. Zaradi novih spoznanj na tem področju smo se predstavniki anesteziologov, zdravnikov družinske medicine in farmacevtov leta 2014 dogovorili, da priporočila za zdravljenje kronične bolečine pri bolniku z rakom ponovno pregledamo in vnesemo novosti.

02 Pregled bolnika z bolečino

Zdravljenje bolečine naj bo del celovitega vodenja bolnika.

C

Bolnika z bolečino moramo najprej ustrezno klinično pregledati, da ocenimo njegovo celotno stanje, ne samo bolečine, ki ga najbolj obremenjuje. Zdravljenje bolečine je le del celovitega vodenja bolnika.^{4,5}

III IV

Pri pregledu bolnika z bolečino upoštevamo ta **izhodišča**:

2.1 Verjemi bolniku, da ga boli

Bolnikova ocena resnosti bolečine mora biti izhodišče našega dela. Sprenevedanje, da bolečina morda le ni tako huda, kot nam jo bolnik prikaže, je nepotrebno in nepravilno ter največkrat odraz naše nemoči, ne pa resničnega stanja. Zdravstveni delavci pogosto podcenjujemo jakost bolečine, ki jo občutijo bolniki. Razlika med oceno in stvarnostjo se lahko povečuje, čim hujša je bolečina.⁶

Ni pa nujno, da je bolečina samo telesna. Bolnikovo psihično in socialno stanje lahko občutenje bolečine spremeni.

III



2.2 Natančna anamneza

Ob jemanju splošne anamneze moramo biti posebno pozorni, na njeno natančnost.⁷

III

Zanimajo nas:

- jakost bolečine; bolnik jo oceni z vizualno analogno lestvico (VAS),
- kakovost bolečine (za oceno nevropatske bolečine si lahko pomagamo z vprašalnikom DN 4⁸),
- mesto bolečine,
- čas trajanja bolečine,
- vzroki poslabšanja bolečine; kaj bolečino omili,
- motnje spanja,
- strah in razpoloženje,
- vpliv bolnikove bolečine na družino in skrbnike,
- vpliv bolnikove bolečine na socialne razmere,
- dosedanje zdravljenje bolečine.

B

Pred začetkom zdravljenja bolečine vzamemo natančno anamnezo, da ugotovimo vrsto in jakost bolečine ter njen vpliv na bolnika.

2.3 Pregled bolnika

Med pregledom ocenimo internistični status bolnika in po potrebi naredimo orientacijski pregled, če nam bolnikovo stanje to dopušča.

Pregled naj bi omogočil tudi oceno splošnega stanja bolnika, zlasti stanja zavesti, prehranjenosti in hidriranosti ter ledvičnega in jetrnega delovanja. Na podlagi ocene bolnikovega stanja lahko približno predvidimo pričakovano življenjsko dobo.

Ni vedno nujno, da je glavni vzrok bolečine ravno rak, čeprav je ta pri bolniku, ki ga zdravimo, največkrat najbolj očiten. Pet do deset odstotkov bolnikov z malignim obolenjem toži zaradi bolečine, ki ni posledica raka ali je posledica zdravljenja raka.⁹ Pozorni moramo biti na druge možne vzroke bolečine, npr. diabetično polinevropatijo, revmatoidni artritis, osteoporozo ali periferno nevropatijo zaradi sistemskega zdravljenja raka ipd.

#

Pri bolnikih, pri katerih pričakujemo kratko življenjsko dobo, naredimo le preiskave, ki so potrebne za opredelitev vzroka bolečine.

2.4 Ocena vrste bolečine

Zaradi različne etiologije ločimo več vrst bolečin pri bolnikih z rakom (Tabela 1).

Poškodba tkiva, ki jo povzroči primarna novotvorba ali metastaze, ima za posledico nociceptivno bolečino. Ta je lahko somatska ali visceralna. Še posebno pogosta je nociceptivna bolečina v kosteh, ki je navadno posledica zasevkov.

Poškodba živčevja zaradi rasti tumorja je vzrok nevropatske bolečine. Poleg tega lahko tudi samo zdravljenje (kemoterapija, radioterapija ali operativni poseg) povzroči nastanek nociceptivne in nevropatske bolečine.⁴

Ocenimo vrsto bolečine, saj bomo le tako lahko izbrali najprimernejše zdravljenje.

Vrsta bolečine	Značilnosti	Primeri
somatska	dobro lokalizirana, topa, glodajoča, stalna Vzrok je draženje nociceptorjev.	kostne metastaze incizijska bolečina mišična bolečina
visceralna	globoka, slabo lokalizirana, lahko prenesena, tiščoča, lahko količna bolečina, združena z bruhanjem Vzrok je okvara simpatičnega živčevja notranjih organov ali njihova infiltracija, kompresija, distenzija in draženje.	zapora črevesja nateg jetrne kapsule tumor trebušne slinavke
nevropatska	površinska, sevajoča, pekoča, zbadajoča, včasih električni sunki istovrstno senzorične ali trofične spremembe na koži, otečen ud, sprememba temperature kože Vzrok je poškodba perifernega ali centralnega živčevja zaradi rasti tumorja ali kot posledica zdravljenja.	brahialna ali lumbosakralna pleksopatija postherpetična nevralgija postmastektomijska bolečina
mešana	Vzrok je več medsebojno delujočih mehanizmov.	bolečinski sindromi

2.5 Ocena jakosti bolečine

Osnovna lestvica za ocenjevanje bolečine je vizualna analogna lestvica (VAS), ki jo pretvorimo v številčno oceno. Posebno pozorni moramo biti na bolečino pri bolnikih, ki ne morejo sodelovati. Predvsem starejši bolniki imajo lahko težave zaradi kognitivnih motenj ali težave z ročnimi spretnostmi. Če bolnik ne more sodelovati, bolečino oceni zdravnik glede na njegovo stanje in vedenje ter glede na anamnestične ali heteroanamnestične podatke.^{10,11} Pri zelo demenčnih bolnikih, ki ne morejo komunicirati, si pomagamo z lestvico PAINAD.¹²

Za oceno nevropatske bolečine si pomagamo z vprašalnikom o nevropatski bolečini (Priloga 4).

C

Tabela 1:
Značilnosti in primeri posameznih vrst bolečin



*Vizualna analogna lestvica (Visual Analogue Scale - VAS)

Bolnik bolečino oceni tako, da na lestvici označi, kako močna je.



B Jakost bolečine in učinke zdravljenja redno vrednotimo z ocenjevalnimi lestvicami.

*Numerična lestvica (NL)

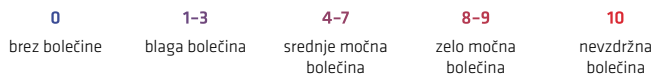
Bolnik bolečino oceni s številko od 0 do 10, pri čemer pomeni 0 brez bolečine in 10 najmočnejšo bolečino, ki si jo lahko predstavljamo.



Svetujemo uporabo kratkega vprašalnika o bolečini (Priloga 2). Za dementne bolnike uporabimo lestvico PAINAD (Priloga 3).
Preproste ocenjevalne lestvice uporabljamo čim bolj pogosto. Uporabimo tisto lestvico, ki je najbolj primerna za posameznega bolnika.

*Kategorična besedna lestvica

Bolnik lahko bolečino oceni tudi besedno s pettočkovno kategorično lestvico:



Lestvice za ocenjevanje jakosti bolečine so pomembne za spremljanje uspešnosti protibolečinskega zdravljenja.



2.6 Načrtovanje zdravljenja ob soglasju bolnika

Preveriti moramo, ali je bolnik o zdravstvenem stanju, ki je vzrok bolečine, obveščen. Nato ga moramo seznaniti z ustrežno informacijo. Bolnik se mora z načrtovanim zdravljenjem bolečine strinjati, saj lahko le tako zagotovimo njegovo sodelovanje in uspešnost zdravljenja.¹³



B Bolnika poučimo o bolečini in možnostih zdravljenja ter ga spodbudimo k sodelovanju pri zdravljenju.

03 Osnovna načela farmakološkega zdravljenja bolečine

3.1 Stopenjsko zdravljenje bolečine

Za zdravljenje kronične bolečine zaradi raka uporabljamo neopioidne in opioidne analgetike, dodatna zdravila za nevropatsko bolečino in dopolnilna zdravila za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov prej omenjenih zdravil, zlasti opioidov. Na izbiro zdravila, odmerek in pot vnosa vpliva več dejavnikov, to so jakost in vrsta bolečine, starost bolnika in njegove pridružene bolezni, njegove prejšnje izkušnje z zdravljenjem bolečine in splošno stanje bolnika.¹⁴

Osnovna načela zdravljenja bolečine zaradi raka so prikazana v tristopenjski lestvici Svetovne zdravstvene organizacije (Slika 1).¹⁵

1b

Slika 1:
Tristopenjska lestvica
Svetovne zdravstvene
organizacije za
zdravljenje bolečine



Osnovna načela farmakološkega zdravljenja bolečine

Analgetike v tristopenjski lestvici izberemo glede na jakost, vrsto in vzrok bolečine. Zdravila uvajamo stopenjsko, najprej neopioidne, ki jih, če ne zadostujejo, zamenjamo ali dodamo šibke opioide. Če šibki opioidi ne zadostujejo, jih zamenjamo z močnimi opioidi. **II**

Bolniku z zelo močno bolečino zaradi raka takoj predpišemo močan opioid v najmanjšem odmerku, brez predhodne uporabe šibkega opioida.

Na vseh stopnjah zdravljenja bolečine v primeru nevropatske bolečine dodamo dodatna zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine.^{16, 17, 18} **Ia Ib III**

Kronična bolečina pri bolnikih z rakom je običajno stalna, zato bolnik dobiva zdravilo v rednih intervalih.¹⁴ Predpišemo mu opioid z dolgotrajnim delovanjem, ki ga zaužije ali dobi transdermalno. Pred začetkom zdravljenja bolečine z dolgodelujočim opioidom, dnevni odmerek tega zdravila stitiramo s pomočjo morfina, ki ima kratkotrajno delovanje (*glejte poglavje 4.3.2*). **III**

Po oblikovanju tristopenjske lestvice sta možnosti učinkovitega zdravljenja bolečine izboljšali še dve novosti: **zdravljenje prebijajoče bolečine** s kratkodelujočim opioidom (*glejte poglavje 4.3.3*), ki ga bolnik vzame po potrebi, in **rotacija opioidov** (*glejte poglavje 4.3.5*).

Prebijajoča bolečina je bolečina, ki se pojavi kljub rednemu jemanju dolgodelujočih opioidov. Pogosto jo občutijo bolniki s kostnimi metastazami med gibanjem.

Farmakogenetske raziskave so pokazale različno odzivnost na zdravljenje z različnimi opioidi. Pri nekaterih bolnikih je zaradi slabega analgetičnega učinka titriranega odmerka izbranega dolgodelujočega opioida ali hujših neželenih učinkov tega zdravila potrebna zamenjava z drugim, tj. rotacija.

Ves čas zdravljenja z opioidi smo pozorni na njihove neželene učinke. Najpogostejši neželeni učinek je zaprtje, zato bolniku predpišemo preventivno zdravljenje zaprtja. Po potrebi zdravimo tudi druge neželene učinke opioidov (*glejte poglavje 4.3.4*).

Priporočila za vsako stopnjo analgetičnega zdravljenja bolečine niso bila podprta s kontroliranimi randomiziranimi raziskavami, vendar so se izkazala za učinkovita v klinični praksi. Z upoštevanjem priporočil lahko olajšamo bolečino več kot 80 odstotkom bolnikov.¹⁵ Pri nekaterih je za doseganje optimalnega rezultata potrebna multidisciplinarna obravnava, zato v zdravljenje bolečine po potrebi vključimo anesteziologa, kirurga, onkologa, psihologa, nevrologa in druge (*glejte poglavje 7*).



A

Ob pojavu nevropatske bolečine predpišemo poleg analgetika še dodatna zdravila iz skupine antidepresivov ali protiepileptičnih zdravil (*glejte poglavje 5*).

B

Protibolečinsko zdravljenje predpišemo v rednih časovnih intervalih. Poleg opioida z dolgim delovanjem predpišemo tudi kratkodelujoči opioid za lajšanje prebijajoče bolečine.



Osnovna načela farmakološkega zdravljenja bolečine

Pri bolnikih z napredovalo boleznijo lahko uvedemo močne opioide v najmanjših odmerkih brez predhodne uporabe srednje močnih opioidov.

B

Predvsem v paliativni medicini, kjer se zaradi napredovanja bolezni jakost bolečine hitro stopnjuje, priporočajo uvajanje močnih opioidov brez predhodne uporabe srednje močnih opioidov, tj. opustitev druge stopnje na lestvici.^{20,21,22,23} **III**

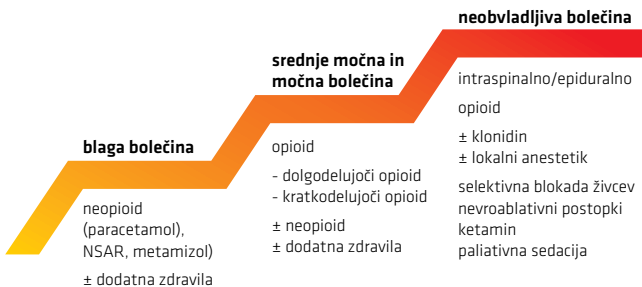
V tretjo stopnjo zdravljenja bolečine so uvrščeni spinalni in epiduralni opioidi, brez lokalnega anestetika in klonidina ali z njima, živčne blokade, nevroablativni postopki, zdravljenje bolečine s ketaminom in paliativna sedacija kot skrajni postopek, če bolečine ne moremo obvladati drugače (*Slika 2*).^{24,25,26} **IV**

V zadnjem obdobju bolezni je v primeru, da bolnik ne more zaužiti zdravil, primerna stalna podkožna infuzija s samokrčljivimi baloni ali črpalkami, v katere lahko poleg protibolečinskih zdravil dodamo še zdravila za zdravljenje drugih simptomov napredovale bolezni (*glejte poglavje 4.3.8*).

Prva izbira je peroralni vnos zdravil za zdravljenje bolečine (glejte poglavje 4.3.7).

C

Slika 2:
Modificirana
tristopenjska lestvica
zdravljenja bolečine





3.2 Priporočeni načini zdravljenja posameznih vrst bolečin

Glede na **vrsto** bolečine se odločamo za različna zdravila.

Vrsta bolečine	Zdravljenje glede na jakost bolečine	Dodatne možnosti
somatska	blaga: neopioid (NSAR) srednje močna: neopioid (NSAR) + šibek opioid močna: neopioid (NSAR) + močan opioid	bisfosfonati, denosumab, kortikosteroidi, obsevanje, vertebroplastika, kirurgija
visceralna	blaga: neopioid (metamizol, paracetamol) srednje močna: neopioid + šibek opioid močna: neopioid + močan opioid	interventni postopki
nevropatska	blaga: neopioid (katerikoli) + dodatna zdravila srednje močna: neopioid + šibek opioid + dodatna zdravila močna: neopioid + močan opioid + dodatna zdravila dodatna zdravila: protiepileptična zdravila, antidepresivi, lokalni anestetiki, kortikosteroidi	fizioterapija (TENS), interventni postopki

Tabela 2:
Priporočeni načini zdravljenja posameznih vrst bolečin

3.3 Cilji protibolečinskega zdravljenja

Odzivanje na analgetično terapijo je individualno.

Osnovna priporočila, po katerih naj bi se ravnal zdravnik pri uvajanju zdravljenja bolečine, so:

V najkrajšem možnem času (v nekaj dneh) želimo doseči:

1. da bolnik nima hujših bolečin (VAS \leq 3),
2. čim manj neželenih učinkov in
3. izboljšanje kakovosti življenja.

#

Pri uvajanju zdravil za zdravljenje bolečine v najkrajšem možnem času poskrbimo, da bolnik nima hujših bolečin (VAS \leq 3) in ima čim manj izražene neželene učinke zdravil. Naš cilj je izboljšanje kakovosti življenja.

⁰⁴Zdravila za zdravljenje bolečine

4.1 Neopioidi

Blago bolečino zdravimo po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije z neopioidi (Tabela 3).

Njihove značilnosti so:

- Imajo učinek zgornje meje, kar pomeni, da z večanjem odmerka ne povečamo protibolečinskega delovanja, povzročamo pa hujše neželene učinke.
- Če jih dodamo opioidom, lahko uporabimo manjše odmerke opioidov ob enakem protibolečinskem delovanju.

Poznamo dve kategoriji neopioidov:

- nesteroidni antirevmatiki (NSAR),
- drugi neopioidi (paracetamol, metamizol).

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) so učinkoviti predvsem pri somatski bolečini (npr. kostne metastaze). Ne povzročajo odvisnosti in tolerance.

Delimo jih na neselektivne zaviralce ciklooksigenaze (COX) oziroma »klasične« NSAR in selektivne zaviralce COX-2 oziroma »koksibe«. Neželene učinke neselektivnih zaviralcev COX najpogosteje opažamo na prebavnem traktu. V blagi obliki se kažejo kot dispepsija, v hujši kot erozije in razjede želodca in dvanajstnika, z možnim pojavom resnih zapletov, kot so perforacija, krvavitev in obstrukcija. Po nekaterih poročilih se dispepsija zaradi jemanja neselektivnih zaviralcev COX pojavi pri 25–50 %, razjede pri 15–30 % in resni zapleti pri 1–2 % bolnikov.^{27,28,29,30}

IIb IIIa IIIb

V primerjavi s klasičnimi NSAR imajo selektivni zaviralci COX-2 manj neželenih učinkov na prebavilih.³¹

IV

Poleg neželenih učinkov NSAR na prebavila je v zadnjem desetletju pod drobnogledom tudi povečano tveganje pojava trombomboličnih dogodkov. Ti se pojavljajo tako pri klasičnih NSAR kot pri koksibih. Najmanj tvegana je uporaba naproksena in ibuprofena v manjših odmerkih.³²

I

Predvsem klasični NSAR učinkujejo na strjevanje krvi tako, da podaljšajo čas

NSAR izberemo glede na stanje bolnika iz skupine zdravil z boljšim profilom neželenih učinkov.

A

strjevanja, kar je pomembno pri bolnikih, ki jemljejo antikoagulacijska zdravila.

Vsi NSAR vplivajo na delovanje ledvic tako, da posredno, z zaviranjem sinteze prostaglandinov, spreminjajo renalno hemodinamiko, kar se lahko kaže kot blaga akutna ledvična odpoved.³³ Pri bolnikih z znano hujšo ledvično okvaro jih zato ne predpisujemo. **(IV)**

Med **druge neopioide** spadata paracetamol in metamizol.

Paracetamol je učinkovit analgetik in antipiretik brez protivnetnega delovanja. Kadar ga odmerjamo v skladu z navodili, kar pomeni, da upoštevamo pri odraslem človeku maksimalni dnevni odmerek 4 g, med posameznimi odmerki pa mora biti vsaj 4-urni razmik, le redko povzroča neželene učinke. Pri prekoračitvi tega odmerka se lahko pojavijo resni neželeni učinki ali celo smrt zaradi jetrne okvare.

Pri nekaterih ljudeh lahko pride do pojava resnih neželenih učinkov tudi ob jemanju paracetamola v priporočenih odmerkih. Dejavniki tveganja so: predhodna jetrna ali ledvična odpoved, kronično uživanje čezmernih količin alkohola, sočasno jemanje učinkovin, ki inducirajo izoencima CYP2E1 ter CYP3A4 (izoniazid, fenitoin, rifampicin, karbamazepin, barbiturati), stradanje oziroma zelo zmanjšan vnos hrane zaradi zmanjšanih zalog glutatona in Gilbertov sindrom.³⁴ Pri teh ljudeh jemanje paracetamola ni priporočljivo oziroma je odmerek paracetamola treba zmanjšati. **(Ib)**

Metamizol ima analgetično in spazmolitično delovanje ter ga uporabljamo zlasti pri visceralni bolečini. Med nevarnosti štejemo potencialno agranulocitozo, ki pa se pojavi redko, in preobčutljivostno reakcijo, zaradi česar moramo biti previdni zlasti pri parenteralnem vnosu tega zdravila.³⁵



A Paracetamol in NSAR so zdravila izbora za blago bolečino.

B Če se jakost bolečine stopnjuje, zdravljenje nadaljujemo s potentnejšim analgetikom.

Zdravilo	Običajni odmerek (p. o.)	Največji dnevni odmerek (p. o.)	Opomba
nesteroidni antirevmatiki NSAR	odvisno od posameznega zdravila	odvisno od posameznega zdravila	Povzročajo lahko razjedo želodca in dvanajstnika, vplivajo na strjevanje krvi in delovanje ledvic, potrebna je previdnost pri bolnikih z večjim tveganjem srčno-žilnega dogodka.
paracetamol	500-1000 mg na 6-8 ur	4000 mg	Ne uporabljamo ga pri hujši okvari jeter zaradi neposrednega hepatotoksičnega učinka.
metamizol	500-1000 mg na 8 ur	4000 mg	Možni sta alergija in zavora kostnega mozga.

Tabela 3:
Pregled neopioidov

4.2 Šibki opioidi

Pri šibkih opioidih upoštevamo predpisane največje dnevne odmerke zaradi njihovih neželenih učinkov. To so predvsem vrtoglavica, slabost, zaspanost in zaprtje.

Tabela 4:
Pregled šibkih opioidov in njihovih oblik

Zdravilo	Običajni odmerek (p. o.)	Največji dnevni odmerek (p. o.)	Opomba
tramadol kratkodelujoča oblika	50 mg na 6–8 u	400 mg	za titracijo odmerka dolgodelujočega tramadola in zdravljenje prebijajoče bolečine
tramadol + paracetamol kratkodelujoča oblika	37,5 mg tramadola + 325 mg paracetamola na 8 ur	300 mg tramadola + 2600 mg paracetamola	za zdravljenje prebijajoče bolečine
tramadol dolgodelujoča oblika	100 mg na 12 ur	400 mg	za zdravljenje stabilne srednje močne bolečine

p. o. = per os (bolnik zdravilo zaužije)

Če s šibkim opioidom ne dosežemo zadovoljivega analgetičnega učinka, ga ne zamenjamo za drug šibki opioid, temveč preidemo na močnim opioidom.

#

Tramadol

Tramadol deluje kot neselektivni čisti agonist opioidnih receptorjev, zaviralec ponovnega privzema noradrenalina in zveča sproščanje serotonina.³⁶ III

Najpogostejša neželena učinka sta slabost in omotica.

Največji predpisan dnevni odmerek tramadola je 400 mg. Zdravnik lahko bolnikom z rakom predpiše 600-miligramski dnevni odmerek.

Tramadol in paracetamol

Kombinacija dveh učinkovin v enem zdravilu omogoča boljšo analgezijo, kot jo imajo enaki odmerki posamezne učinkovine. Upoštevati moramo kontraindikacije in neželene učinke dveh učinkovin v enem zdravilu. Sočasno jemanje paracetamola ni priporočljivo, ker hitro presežemo največje dovoljene odmerke.

Številni avtorji priporočajo opustitev šibkih opioidov in zgodnjo uporabo močnih opioidov v majhnih odmerkih.^{20,37,38} III

4.3 Močni opioidi

Močni opioidi večinoma nimajo učinka zgornje meje, zato odmerke zvečujemo tako dolgo, dokler ne olajšamo bolečine. Učinkovit odmerek dolgodelujočega opioida določimo s titracijo.

Če kljub večanju odmerka ne dosežemo analgetičnega učinka ali se pri tem pojavijo moteči neželeni učinki opioida, ga zamenjamo z drugim močnim opioidom.

4.3.1 Pregled močnih opioidov

Zdravilo	Običajni odmerek*	Največji dnevni odmerek	Posebnosti
morfin kratkodelujoča oblika	10–20 mg na 4 ure	Največjega dnevnega odmerka ni.	Za titracijo dnevnega odmerka dolgodelujočega opioida in zdravljenje prebijajoče bolečine. Parenteralni (podkožni) odmerek morfina je tretjina peroralnega odmerka.
morfin dolgodelujoča oblika	60–90 mg na 12 ur	Največjega dnevnega odmerka ni.	Tablete ne smemo zdrobiti, lahko jo damo rektalno.
metadon kratkodelujoča oblika	10–30 mg na 6–8 ur	Največjega dnevnega odmerka ni.	Zdravljenje uvajajo v ambulantah za zdravljenje bolečine. Ima dolgo razpolovno dobo in podaljšano toksičnost.
oksikodon dolgodelujoča oblika	10–40 mg na 12 ur	Največjega dnevnega odmerka ni.	Hitrejši začetek delovanja zaradi dvofaznega sproščanja učinkovine. Ampuliran oksikodon damo subkutano v polovici peroralnega odmerka.
oksikodon + nalokson dolgodelujoča oblika	10/5–40/20 mg na 12 ur	40/20 mg na 12 ur	Dodan opioidni antagonist, manj z opioidi povzročene zaprtja.
hidromorfon dolgodelujoča oblika	kapsule 8 mg na 12 ur	Največjega dnevnega odmerka ni.	Vsebinsko kapsule lahko stresemo po hladni, redki hrani.
hidromorfon OROS dolgodelujoča oblika	tablete 16 mg na 24 ur	Največjega dnevnega odmerka ni.	Odmerjanje enkrat na dan.
tapentadol dolgodelujoča oblika	100–200 mg na 12 ur	250 mg na 12 ur	Dva mehanizma delovanja, manj z opioidi povzročene zaprtja.

PERORALNI OPIOIDI

Tabela 5:
Pregled močnih opioidov

Zdravila za zdravljenje bolečine

Močni opioidi so enako učinkoviti v ekvianalgetičnih odmerkih in imajo podobne neželene učinke, le da so ti pri bolnikih lahko različno izraženi.

Razlikujejo se v nekaterih farmakokinetičnih lastnostih, kar je lahko odločilno pri izbiri močnega opioida za bolnike z jetrno in ledvično insuficienco.

Pri izbiri je lahko odločilna tudi različna farmakološka oblika zdravila.

Za vse veljajo podobna opozorila in previdnostni ukrepi ter kontraindikacije za uporabo (priloga 6).

Sočasne uporabe dveh dolgodelujočih močnih opioidov ne priporočamo. Ne priporočamo sočasne uporabe šibkega in močnega opioida

Zdravilo	Običajni odmerek*	Največji dnevni odmerek	Posebnosti
TRANSMUKOZNI OP. fentanil kratkodelujoča oblika	100-200 µg do 4 × na dan za podjezično in bukalno tableto, 50-100 µg do 4 × na dan za nosni sprej	800 µg 4 × na dan za podjezično in bukalno tableto, 400 µg 4 × na dan za nosni sprej	Hiter in kratkotrajen učinek, za zdravljenje prebijajoče bolečine. Rešilni odmerek je treba titrirati.
TRANSERMALNI OPIOIDI fentanil dolgodelujoča oblika	50-mikrogramski obliž na 72 ur	Največjega dnevnega odmerka ni.	Obliži sproščajo 12,5, 25, 50, 75, 100, 150 µg učinkovine na uro; menjava obliža na 72 ur (izjemoma na 48 ur). Počasen učinek prvih odmerkov, podaljšan učinek zadnjega odmerka.
TRANSERMALNI OPIOIDI buprenorfin dolgodelujoča oblika	70-mikrogramski obliž na 96 ur	2 × 70-mikrogramski obliž na 96 ur	Obliži sproščajo 35, 52,5 ali 70 µg učinkovine na uro; menjava obliža na 96 ur. Počasen učinek prvih odmerkov, podaljšan učinek zadnjega odmerka.

* podatki iz klinične prakse

Morfin

Morfin je standard zdravljenja močne bolečine, s katerim primerjamo analgetične in neželene učinke drugih opioidov.³⁹ Kratkodelujoči morfin uporabljamo za titracijo dnevnega odmerka dolgodelujočega opioida in za zdravljenje prebijajoče bolečine. Za vzdrževalno zdravljenje uporabljamo obliko z nadzorovanim sproščanjem. Optimalna pot vnosa morfina je skozi usta, z ampulirano obliko pa polnimo črpalke za podkožno dajanje analgetika.

Zaužit odmerek kratkodelujočega morfina začne delovati po 20 minutah in doseže največjo plazemsko koncentracijo po 60 minutah. Stabilno koncentracijo dosežemo s 4-urnim jemanjem morfina s kratkim delovanjem. Dolgodelujoča oblika, ki jo bolnik zaužije vsakih 12 ur, začne delovati po 1–2 urah in doseže največji učinek po 4 urah.

Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih s slabšim delovanjem ledvic, kjer začenjamo zdravljenje z manjšimi odmerki ali daljšimi intervali med posameznimi odmerki. Zaradi lažjega prilagajanja odmerkov je pri njih morfin s kratkim delovanjem bolj varen kot dolgodelujoči morfin.

Številna **zmotna prepričanja** o zdravljenju z morfinom so bila dolgo vzrok za izogibanje zdravljenju z morfinom.⁴⁰ Poglobljene dokumentirane klinične izkušnje pa so pokazale, da so ti strahovi neutemeljeni.

III IV



[Morfin povzroča odvisnost.] Psihološka odvisnost se pri bolniku z rakom pojavi zelo redko. Fizična odvisnost je klinično nepomembna. Če zdravljenje z morfinom ni več potrebno, odmerek zmanjšujemo postopoma in ga v nekaj dneh ukinemo. Tako preprečimo nastanek odtegnitvenega sindroma.

[Toleranca za analgetično delovanje nastopi hitro, in če damo morfin prezgodaj, ne bo več učinkovit, ko ga bo bolnik najbolj potreboval.] Veliko bolnikov jemlje dalj časa enak odmerek. Potreba po večjem odmerku običajno nastopi, ko bolezen napreduje. Morfin nima učinka zgornje meje. Če je treba, odmerek zvečamo.

[Morfin povzroča nevarno depresijo dihanja.] Problem je klinično nepomemben, kadar odmerek titriramo glede na jakost bolečine (tudi pri bolniku s kronično obstrukcijsko pljučno boleznijo). Toleranca za morfinov učinek na dihanje se razvije hitro.

[Morfin povzroča hudo sedacijo.] Ne drži, kadar ga titriramo glede na jakost bolečine, razen prve dni uvajanja.

[Morfin pospeši smrt.] Analgetični odmerki ne podaljšajo in ne skrajšajo življenja bolniku. Izboljšajo pa kakovost življenja, kolikor ga je bolniku še ostalo.

Povzetek uporabe morfina

- Najboljša pot vnosa morfina je skozi usta. Preračunani odmerek peroralno (p. o.) / subkutano (s. c.) = 3 : 1.
- Hujši neželeni učinki lahko nastopijo, kadar morfin uvajamo ali kadar dajemo prevelike odmerke glede na jakost bolečine.
- Neželeni učinek, ki se skoraj gotovo pojavi, je zaprtje. Priporočamo preventivno in terapevtsko uporabo odvajal.
- Največjega odmerka ni.
- Odmerek titriramo pri vsakem bolniku, dokler ne odpravimo bolečine ali ne nastopijo hujši neželeni učinki.
- Da izboljšamo analgezijo z morfinom, moramo celodnevni odmerek zvečati vsaj za 30 odstotkov.
- Odmerke prilagajamo ledvični in jetrni funkciji, zlasti previdni pa moramo biti pri bolnikih s hudo ledvično ali jetrno okvaro.
- Bolniku s stabilnim odmerkom morfina predpišemo dolgodelujočo obliko in rešilni odmerek kratkodelujočega morfina. **II**

Kratkodelujoči morfin uporabljamo za titracijo dnevnega odmerka in za zdravljenje prebijajoče bolečine.

B Za vzdrževalno zdravljenje uporabljamo dolgodelujočo obliko morfina.

Metadon

Metadon je peroralni sintetični opioid. Po zaužitju se hitro absorbira. Terapevtsko raven doseže 30 minut in najvišjo raven 4 ure po vnosu. Zaradi različno dolgega razpolovnega časa pri posameznih bolnikih in bifazične eliminacije je odmerjanje bolj zapleteno kot pri ostalih opioidih. Zaradi delovanja na receptorje NMDA ima posebno vlogo pri zdravljenju nevropatske bolečine.⁴¹

Zdravljenje z metadonom začne zdravnik z dodatnim znanjem iz bolečinske medicine in nadaljuje zdravnik družinske medicine po njegovih navodilih.²²

ib ii

Oksikodon

Oksikodon je približno dvakrat potentnejši kot morfin.⁴² Učinkovina se iz tablete z nadzorovanim sproščanjem izloča dvofazno. Posledica začetnega sproščanja je hitrejši začetek analgetičnega delovanja kot pri dolgodelujočem morfinu, kar je za bolnika lahko klinično pomembno. Temu sledi bolj nadzorovano sproščanje, ki zagotavlja 12-urno delovanje.^{43,44,45,46}

ib ii

Oksikodon in nalokson

Oksikodon z dodatkom naloksona ima z oksikodonom primerljiv analgetičen učinek in klinično pomembno manj neželenih učinkov opioida na prebavila.^{47,48} Dodan nalokson je antagonist na opioidnih receptorjih v črevesju, ki se pri prvem prehodu skozi jetra skoraj v celoti presnovi in tako nima antianalgetičnega učinka v centralnem živčevju. Predpisan je največji dnevni odmerek, to je 80 mg oksikodona in 40 mg naloksona (40 mg/20 mg na 12 ur). Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov s hudo jetrno okvaro.

Če največji odmerek oksikodona in naloksona ne zadošča, dodamo odmerke oksikodona ali ga zamenjamo z drugim opioidom.

IIa III

Hidromorfon

Hidromorfon je tako kot morfin čisti opioidni agonist in je približno 8-krat potentnejši kot morfin.^{49,50} Hidromorfon je učinkovita izbira namesto morfina. V primerjavi z morfinom nima aktivnih metabolitov in povzroča manj neželenih učinkov.

Če bolnik ne more zaužiti cele kapsule, ki ima 12-urno delovanje, lahko

njeno vsebino potrese po majhni količini hladne in redke hrane, npr. jogurta, ali jo dobi po hranilni cevki.

1b 11a

Tableto, ki deluje 24 ur, naj bolniki pogoltnejo celo.

Tapentadol

Tapentadol je agonist na opioidnih receptorjih v osrednjem živčevju in zaviralec ponovnega prevzema noradrenalina v hrbtnjači. Zaradi manjše afinitete do opioidnih receptorjev ima manj neželenih opioidnih učinkov na prebavila.^{51,52} Z delovanjem na noradrenalinski sistem v hrbtnjači je bolj učinkovit pri zdravljenju nevropatske bolečine, kot so čisti opioidni agonisti. Predpisan je največji dnevni odmerek, to je 500 mg tapentadola (250 mg na 12 ur).

III

Fentanil, kratkodelujoči

Glej poglavje o zdravljenju prebijajoče bolečine (*poglavje 4.3.3*).

Transdermalni fentanil

Fentanil je polsintetičen opioid, ki je približno 80-krat potentnejši kot morfin. Nizka molekulska masa in visoka lipofilnost omogočata absorpcijo fentanila skozi kožo in sluznice. Transdermalna oblika zdravila je zaradi počasnega prilagajanja plazemske koncentracije spremembi odmerka zdravila primerne za bolnike s stabilno potrebo po opioidih. Za te bolnike je tridnevno delovanje lahko pomembna prednost.⁵³ Transdermalna aplikacija je prednost tudi za bolnike, ki zdravil ne morejo zaužiti. Povzroča manj zaprtja kot morfin.⁵⁴

1a III

Transdermalni buprenorfin

Je močan opioidni analgetik, ki deluje – v primerjavi z morfinom – kot delni agonist na opioidnih receptorjih. Štiridnevno delovanje je pomembna prednost za bolnike s stabilno potrebo po analgetikih. Transdermalna aplikacija je prednost za bolnike, ki zdravil ne morejo zaužiti. Buprenorfin povzroča glede na močne peroralne opioide manj zaprtja.⁵⁵ Pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije ali tistih na hemodializi ni treba prilagajati odmerka, ker se neaktiven metabolit v glavnem izloča skozi jetra.^{56,57}

Predpisan največji odmerek je 140 µg na uro.

11a III

4.3.2 Uvajanje močnih opioidov in titracija odmerka

Učinkovit dnevni odmerek močnega opioida je odvisen od številnih dejavnikov, zato ga za posameznega bolnika določimo s titracijo. Namen titracije je najti dnevni odmerek opioida, ki bo imel za bolnika dober analgetični učinek in čim manj neželenih učinkov.⁵⁸

IV

Poznamo različne načine uvedbe močnih opioidov.

* Prehod z druge na tretjo stopnjo bolečinske lestvice (po Svetovni zdravstveni organizaciji)

Pri bolniku, ki ima bolečine, kljub rednemu večdnevnu jemanju največjega predpisanega dnevnega odmerka šibkega opioida (na primer 400 mg tramadola), le tega ukinemo in začnemo zdravljenje z močnim opioidom. To lahko naredimo na dva načina.

Prvi način

Bolniku predpišemo **10 mg** kratkodelujočega morfina na 4 ure. Nočni odmerek lahko zaužije skupaj z večernim. Med 4-urnimi intervali po potrebi, v primeru prebijajoče bolečine, zaužije dodaten »rešilni« odmerek kratkodelujočega morfina, ki je enak 4-urnemu odmerku in ga bolnik vzame največ na eno uro.

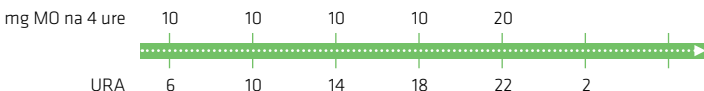
IV

Če ima kljub temu še bolečine ali zelo pogosto potrebuje rešilne odmerke, zvečamo »titracijski« odmerek kratkodelujočega morfina za 30–50 odstotkov.

Ko je bolečina olajšana, bolniku predpišemo potreben celodnevni odmerek močnega opioida v dolgodeljujoči obliki (*Primer 1*).⁵⁸

IV

Primer 1: Učinkovit titracijski odmerek kratkodelujočega MO



Dnevni odmerek dolgodeljujočega MO

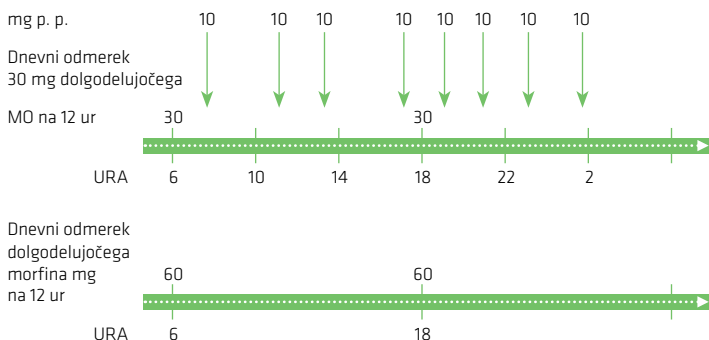




Drugi način

Lahko se takoj odločimo za dolgodelujoči močan opioid v odmerku, ki je primerljiv s 60 mg morfina. Temu dodamo »rešilni« odmerek kratkodelujočega morfina, ki je 10 do 15 odstotkov dnevnega odmerka morfina in ga bolnik vzame po potrebi. Glede na potrebne odmerke kratkodelujočega morfina povečamo začetni odmerek dolgodelujočega opioida (*Primer 2*).⁵⁸

Rešilni odmerek kratkodelujočega MO



Primer 2:

* Prehod s prve na tretjo stopnjo bolečinske lestvice (po Svetovni zdravstveni organizaciji)

Pri bolniku z napredovalim rakom lahko začnemo zdraviti močno bolečino z močnim opioidom brez predhodnega poskusa zdravljenja s šibkimi opioidi.^{20,38,58} Učinkovit dnevni odmerek dolgodelujočega močnega opioida določimo s titracijo s kratkodelujočim morfinom, kot je opisano v prvem primeru, le da so začetni odmerki kratkodelujočega morfina manjši; začnemo s **5 mg**.

Lahko se takoj odločimo za močan dolgodelujoči opioid v najmanjšem registriranem odmerku (dolgodelujoči morfin ali oksikodon) in dodamo »rešilni« odmerek kratkodelujočega morfina, ki ga bolnik vzame po potrebi. Odmerek dolgodelujočega opioida prilagodimo glede na porabljene odmerke kratkodelujočega morfina, ki jih je bolnik vzel v primeru močne bolečine.

1b



Zdravila za zdravljenje bolečine

* Spreminjanje odmerka na tretji stopnji bolečinske lestvice (po Svetovni zdravstveni organizaciji)

Bolniku, ki že ima dolgodelujoči močan opioid in mu ta ne zadošča, učinkovit dnevni odmerek ponovno stitiramo s kratkodelujočim morfinom. Druga možnost je, da odmerek dolgodelujočega opioida povečamo za 30–50 odstotkov.³⁹

* Intravenska ali podkožna titracija pri bolnikih z močno bolečino

Bolniku, ki še ni jemal močnih opioidov, damo 1,5 mg morfina intravensko na 10 do 15 minut, dokler ne dosežemo olajšanja bolečine ($VAS \leq 3$) ali dokler se ne pojavijo moteči neželeni učinki. Ugotovimo štiriurno intravensko potrebo po morfinu. Za izračun štiriurnega peroralnega odmerka morfina intravenski odmerek pomnožimo s tri. Bolniku predpišemo opioid v dolgodelujoči obliki glede na dnevno potrebo po kratkodelujočem morfinu.⁵⁹

IIa

Enako lahko stitiramo potreben odmerek opioida s podkožnim dajanjem morfina, le da analgetičen učinek morfina, danega podkožno, nastopi malo pozneje kot intravensko.

4.3.3 Zdravljenje prebijajoče bolečine

Več kot 60 odstotkov bolnikov z rakom, ki napreduje, ima kljub dobro zdravljeni stalni bolečini občasno napade prebijajoče bolečine (Tabela 6).⁶⁰

Kadar zdravimo stalno bolečino z dolgodelujočimi opioidi, mora imeti bolnik na razpolago tudi kratkodelujočo obliko morfina ali fentanila za zdravljenje prebijajoče bolečine.

Tabela 6:

Oblike prebijajočih bolečin in postopki ukrepanja¹⁸

Primer	Definicija	Postopek
spontana bolečina	nastopi spontano	rešilni odmerek kratkodelujočega morfina ali fentanila, ko bolečina nastopi
incidentalna bolečina	odvisna od posebnih dejavnosti (nega bolnika, gibanje ipd.)	rešilni odmerek kratkodelujočega morfina 20–30 min. ali fentanila 10–15 min. pred predvidenim dogodkom

II

Rešilni odmerek kratkodelujočega morfina v obliki tablet ali kapljic je približno 15 odstotkov (šestina) dnevnega odmerka dolgodelujočega morfina ali primerljivega odmerka drugega močnega opioida (Tabela 7). Če en rešilni

Skupaj z dolgodelujočim opioidom predpišemo tudi kratkodelujočo obliko morfina za lajšanje prebijajoče bolečine.

A

Rešilni odmerek kratkodelujočega morfina naj bo približno šestina dnevnega odmerka dolgodelujočega morfina

Zdravila za zdravljenje bolečine

odmerek ne pomaga, bolnik vzame čez 30 minut še enega. Če je kljub ponovljenemu odmerku bolečina močna, je treba ponovno oceniti bolnikovo stanje.

Zaužita tableta morfina začne delovati po 20 do 30 minutah in ima največji učinek po 30 do 45 minutah. Analgetičen učinek traja 3 do 6 ur, kar je dalj časa, kot je običajno trajanje prebijajoče bolečine. To lahko povzroči neželene učinke morfina.^{61,62}

Dnevni odmerek zaužitega morfina (ali njegov ekvivalent)	Priporočen zaužit rešilni odmerek morfina (približno 15 odstotkov dnevnega odmerka)
30	5
60	10
90	15
120	20
180	30
240	30
360	40
420	40

Rešilni odmerek kratkodelujočega fentanila lahko dobijo bolniki s prebijajočo bolečino, ki jemljejo vsaj 60 mg dnevnega odmerka morfina ali primerljiv odmerek drugega močnega opioida. Fentanil ima hitrejši in krajši učinek od morfina. Primeren je za bolnike, ki imajo nepredvidljivo nastalo in kratkotrajno prebijajočo bolečino.^{61,62}

Primeren je za bolnike, ki zdravil ne morejo zaužiti.

Zdravljenje prebijajoče bolečine začnemo z najmočnejšim odmerkom fentanila. Če bolnik pri več zaporednih epizodah prebijajoče bolečine potrebuje več kot en rešilni odmerek fentanila, povečamo odmerek zdravila. Učinkovit rešilni odmerek fentanila je treba titrirati (*Tabela 8*).

Transmukozna bukalna in podjezična tableta fentanila dosežeta analgetičen učinek po 20 minutah. Učinek traja približno dve uri. Manj primerni sta za bolnike s pomanjkanjem slin v ustih.

Transmukozni intranazalni sprej s fentanilom ima med opioidi najhitrejši učinek na prebijajočo bolečino.^{63,64,65} Hitro se absorbira skozi nosno sluznico in začne delovati čez 5 minut ter doseže največji učinek po 10 minutah.



Če en rešilni odmerek kratkodelujočega morfina ne zadostuje, naj bolnik čez 30 minut vzame še enega.

Tabela 7:
Priporočeni rešilni odmerki morfina

Če bolnik potrebuje rešilni odmerek morfina več kot štirikrat dnevno, povečamo dnevni odmerek dolgodelujočega opioida.

C Rešilni odmerek fentanila je treba titrirati.

Bolnik lahko vzame rešilni odmerek fentanila največ štirikrat na dan. Če ga potrebuje večkrat, povečamo dnevni odmerek dolgodelujočega opioida.

Zdravila za zdravljenje bolečine

Tabela 8:

Titracija rešilnega odmerka fentanila (prirejeno po KPZZ za hitro delujoče farmacevtske oblike fentanila)^{66, 67, 68}

Podjezična tableta fentanila (µg)		Bukalna tableta fentanila (µg)		Intranazalni sprej fentanila (µg)	
odmerek	dodan odmerek po 15-30 min. pp	odmerek	dodan odmerek po 30 min. pp	odmerek	dodan odmerek po 10 min. pp
100	+100	100	+100	50	+50
200	+100	200	+200		
300	+100			400	+200
400	+200				
600	+200	600	+200	200	+200
800					
V času titracije lahko bolnik vzame več 100 ali 200 µg tablet hkrati.				Zdravljenje do 4 epizod prebijajoče bolečine, vsake z največ dvema odmerkoma v razmiku vsaj 10 min. Največji enkratni odmerek je 400 µg. Bolnik mora počakati vsaj 4 ure pred začetkom zdravljenja naslednje prebijajoče bolečine.	
Zdravljenje do 4 epizod prebijajoče bolečine, vsake z največ dvema odmerkoma v razmiku 30 min. Največji enkratni odmerek je 800 µg. Bolnik mora počakati vsaj 4 ure pred začetkom zdravljenja naslednje prebijajoče bolečine.				Zdravljenje do 4 epizod prebijajoče bolečine, vsake z največ dvema odmerkoma v razmiku vsaj 10 min. Največji enkratni odmerek je 400 µg. Bolnik mora počakati vsaj 4 ure pred začetkom zdravljenja naslednje prebijajoče bolečine.	
Registrirani odmerki: 100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg		Registrirani odmerki: 100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg		Registrirani odmerki: 50 µg, 100 µg, 200 µg	

* KPZZ: Kratek povzetek značilnosti zdravila

Če prebijajoča bolečina ni močna, si bolnik lahko pomaga z nefarmakološkimi metodami ali neopiodi (npr. NSAR).

4.3.4 Neželeni učinki zdravljenja z močnimi opiodi

Pri bolniku, ki smo mu predpisali močan opiod, se predvsem na začetku zdravljenja lahko pojavijo različni **neželeni učinki** (Tabela 9).⁶⁹ III

Prve dni sta bolj pogosta slabost in bruhanje. Tem bolnikom predpišemo zdravilo za lajšanje slabosti in bruhanja, kot je metoklopramid v odmerku do 30 mg na dan. III

Pri starejših bolnikih se lahko pojavita zmedenost in dezorientacija.

Za večino neželenih učinkov se v nekaj dneh razvije toleranca. O tem se pogovorimo tudi z bolnikom, da ne bo zmotno sklepal, da smo mu dali zdravilo, ki mu škoduje, in ga bo prenehal jemati.

Neželeni učinki opiodov, ki se bodo skoraj gotovo pojavili, so posledica delovanja opiodov na črevesje. To so zaprtje, trdo in suho blato, napenjanje, napihovanje in trebušni krči.⁷⁰ Prisotni so ves čas zdravljenja z opiodi, ker se toleranca zanje ne razvije. Zaprtje moramo preprečevati z nefarmakološkimi ukrepi. Če ti ne zadoščajo, moramo zdraviti z rednim jemanjem odvajal.

Z bolnikom se pogovorimo o možnih neželenih učinkih zdravil, saj s tem zagotovimo boljše sodelovanje pri zdravljenju. #

Za zaprtje, ki je posledica jemanja opiodov, bolniku svetujemo preventivno uporabo nefarmakoloških ukrepov oziroma, če ti ne zadoščajo, redno jemanje odvajal. A

Zdravila za zdravljenje bolečine

Priporočljiva so odvajala na osnovi preparatov sene ali/in laktuloze. I

Pri bolniku z napredovalo boleznijo v paliativni oskrbi lahko uporabljamo tudi **metilnaltrekson** v podkožni injekciji,⁷¹ če odvajala v večjih odmerkih niso učinkovita ali povzročajo moteče neželene učinke. Ne smemo ga uporabiti, če ima bolnik mehansko zaporo črevesa. II

Neželeni učinek	Preprečevanje, zdravljenje	Dodatna razlaga
sedacija	Ukinemo preostale sedative (npr. benzodiazepine). Po potrebi upočasnimo titracijo opioida.	Bolniku razložimo, da je sedacija pogosta v prvih 3–5 dneh, pozneje se ta neželeni učinek zmanjša. Včasih ostane, če je bolnik neaktiven.
depresija dihanja	Če je huda (frekvenca vdihov manj kot 8–10/min) in ima bolnik zoženo zavest, damo nalokson. Eno ampulo (0,4 mg) razredčimo do 10 ml s fiziološko raztopino in počasi injiciramo i. v. do učinka (tj. redni vdih, frekvenca dihanja več kot 10). Nalokson je antagonist morfina, vendar s krajšim delovanjem, zato bolnika dlje nadzorujemo. Včasih je potrebno večkratno dajanje ali kontinuirana infuzija naloksona.	Depresija dihanja se ne pojavi, če odmerek titriramo glede na jakost bolečine. Pri bolniku s kronično obstruktivsko pljučno boleznijo odmerek morfina zmanjšamo.
slabost in bruhanje	Antiemetike damo, kadar pride do slabosti, in ne preventivno. Predpišemo metoklopramid (10 mg/8 ur) ali majhne odmerke haloperidola (1,5 mg zvečer). Antagonisti serotonina za lajšanje za opioidi povzročene slabosti in bruhanja niso dokazano učinkoviti.	Pogosto se pojavi pri bolnikih, ki začenejati jemati opioide. Toleranca se razvije v 5–10 dneh.
zaprtje	S preprečevanjem začnemo takoj , kar pomeni nefarmakološke ukrepe in/ali preventivno uporabo odvajal. Priporočena so kontaktna odvajala (ekstrakti sene) in mečalci blata. Odmerek odvajal je pri večjem odmerku opioidov večji. V paliativni oskrbi uporabimo metilnaltrekson, če odvajala niso učinkovita in ko smo izključili mehansko zaporo črevesa.	Razvije se skoraj vedno in lahko postane nadležnejši kot bolečina. Opioidi zmanjšajo izločanje prebavnih sokov in upočasnijo peristaltiko.
potenje	Kortikosteroidi ali NSAR.	Bolj pogosto je pri bolnikih s primarno ali metastatsko prizadetostjo jeter.
zmedenost in vrtoglavica	Opozorimo starejše bolnike v prvih dneh jemanja opioidov. Ta učinek bo minil.	Ortostatska hipotenzija je pri starejših bolnikih pogosto vzrok vrtoglavice.
akutna retenca urina	Včasih je potrebna kateterizacija sečnega mehurja; po potrebi spazmolitiki.	Bolj pogosta pri intraspinalnem dajanju opioidov.
srbenje	Antihistaminiki p. o.; dodamo lahko benzodiazepine.	Morfin povzroča sproščanje histamina.
preobčutljivost za boleč in neboleče dražljaje (hiperalgezija, alodinija)	Zmanjšanje odmerka opioida, druge metode zdravljenja bolečine, ketamin.	Preobčutljivost receptorjev pri velikih odmerkih opioidov (opioidna hiperalgezija).

Tabela 9:
Neželeni učinki opioidov in simptomatsko zdravljenje

A

Pri bolnikih, ki navajajo težave z odvajanjem blata že pred začetkom zdravljenja z opioidi, lahko poskušamo preprečiti poslabšanje njihovega počutja z izbiro opioida, ki mu je dodan antagonist opioidnih receptorjev v črevesju, s transdermalnim vnosom opioida ali izbiro opioida, ki deluje na več mehanizmov nastanka bolečine.


Na splošno poznamo štiri načine obvladovanja neželenih učinkov:

1. zmanjšanje odmerka opioida pri bolnikih z obvladano bolečino,
2. simptomatsko zdravljenje neželenih učinkov (*Tabela 9*),
3. rotacija opioida (*glejte poglavje 4.3.5*),
4. rotacija poti vnosa (*glejte poglavje 4.3.6*).⁷²

4.3.5 Rotacija opioidov

Začetek analgetičnega delovanja, vrh in trajanje analgezije so odvisni od izbrane učinkovine, poti vnosa in razlik med bolniki.

Izbrani opioid zamenjamo z drugim močnim opioidom, če:

- kljub velikim odmerkom izbranega opioida ne olajšamo bolečine ali
- opioid povzroča moteče neželene učinke, čeprav jih poskušamo preprečevati in zdraviti.⁶⁹ 

Rotacija opioidov je smiselna zaradi nepopolne navzkrižne tolerance za analgetične in neželene učinke. Temelji na tabeli primerjalnih odmerkov, ki prikazuje sorazmerno potentnost različnih opioidov (*Tabela 10*).⁷²

Rotiramo polovico do dveh tretjin odmerka prvega opioida, ker pričakujemo boljši analgetični učinek in manj neželenih učinkov novoizbranega opioida. Zmanjšani odmerek prvega zamenjamo s primerljivim odmerkom drugega opioida. Dodamo rešilni odmerek kratkodelujočega morfina in glede na porabljene odmerke povečamo odmerek novouvedenega dolgodelujočega opioida.

Ob prehodu s peroralnega na transdermalno zdravljenje naj bolnik ob namestitvi prvega obliža hkrati vzame še zadnji odmerek peroralnega opioida.

Ob prehodu s transdermalnega buprenorfinskega obliža na transdermalni fentanilski obliž in obratno se ekvivalnetični odmerki obližev neposredno zamenjajo.

Opioid zamenjamo, če kljub velikim odmerkom izbranega močnega opioida bolečine ne olajšamo ali če izbrani opioid povzroča moteče neželene učinke, čeprav jih poskušamo preprečevati in zdraviti.

Pri rotaciji poti vnosa iz peroralne v transdermalno obliko naj bolnik ob prvi namestitvi obliža vzame zadnji odmerek peroralnega opioida. Po potrebi naj ob preboju bolečine vzame kratkodelujoči morfin ali fentanil.

Zdravila za zdravljenje bolečine

Opioid	Dnevni odmerek								
tramadol (mg)	150	300	600						
morfin (mg)	30	60	90	120	150	180	210	240	
oksikodon (mg)	30		60			90			120
oksikodon/nalokson (mg)	30/15		60/30			80/40			
hidromorfon* (mg)	4	8	12	16	20	24	28	32	
fentanil TDS (µg/h)	12,5	25	37,5	50	62,5	75	87,5	100	
buprenorfin TDS (µg/h)	35		52,5	70	87,5	105	122,5	140	
tapentadol (mg)	100		200		300		500		

* Za obliko, pri kateri se učinkovina sprošča z osmotsko aktivnim sistemom, velja razmerje med morfinom in hidromorfonom 5 : 1.

4.3.6 Opioidi pri bolnikih z ledvično insuficienco

Vse opioide uporabljamo previdno in v manjših odmerkih ali daljših časovnih intervalih. Morfin je zaradi kopičenja aktivnih presnovkov pri zmanjšanem delovanju ledvic najmanj primerno zdravilo. Fentanil in buprenorfin ter metadon so najbolj primerni opioidi za bolnike z glomerularno filtracijo manj od 30 ml/min. Metadon uporabljamo redkeje kot prva dva zaradi pomembne interindividualne razlike v plazemski koncentraciji in trajanju učinka.^{57,73}

4.3.7 Rotacija poti vnosa opioidov

Za zdravljenje kronične bolečine je najbolj primerna pot vnosa analgetikov skozi usta, ker zagotavlja stalno raven zdravila v krvi in možnost precej hitrega spreminjanja dnevnega odmerka glede na potrebe bolnika.

Transdermalno dajanje je primerno za bolnike, ki imajo stabilno kronično bolečino ali zdravil ne morejo zaužiti. Bolniki, ki prejemajo transdermalne opioide, imajo manj zaprtja.⁷⁴

Podkožno dajanje zdravil v stalni infuziji s samokrčljivim elastomernim balonom ali črpalko je primerno za tiste bolnike z napredujočim rakom, ki zdravil ne morejo zaužiti (glejte poglavje 4.3.8) ali potrebujejo tudi zdravila za zdravljenje drugih simptomov bolezni.

Pri akutnem močnem poslabšanju bolečine dosežemo hiter učinek z dajanjem zdravil v veno.

Tabela 10:
Primerjalni odmerki opioidov⁷²

C
Pri rotaciji opioidov si pomagamo s tabelo primerjalnih odmerkov. Priporočamo začetek z manjšim odmerkom novega opioida, kot je napisan v tabeli. Bolnika skrbno opazujemo in novi opioid titriramo do kliničnega učinka.

Pri nekaterih bolnikih je potrebna večkratna rotacija močnih opioidov.

B
Pri bolnikih z ledvično insuficienco je potrebna previdnost pri uporabi opioidov, predvsem morfina.

Zdravila za zdravljenje bolečine

Tabela 11:

Poti vnosa opioidov in ekvivalentni odmerki

Pot vnosa	Zdravilo	Opomba
skozi usta (p. o.)	metamizol, paracetamol, vsi NSAR, tramadol, morfin, oksikodon, oksikodon/naloksion, hidromorfon, metadon, tapentadol	Priporočljivo zaradi lažjega prilagajanja odmerka.
transmukozno pod jezik, bukalno, intranazalno	fantanil	Zdravljenje prebijaajoče bolečine.
transdermalno (t. d.)	obliž fentanila in buprenorfina	Počasen začetek delovanja prvega obliža, obliži delujejo 72 oziroma 96 ur. Za zdravljenje stabilne bolečine.
podkožno (s. c.)	morfin, oksikodon	Učinkovitost morfina s. c./p. o. je 3 : 1, oksikodona s. c./p. o. 2 : 1. Nепrekinjena infuzija s. c. zagotavlja stalno raven analgetika v krvi.
intramuskularno (i. m.)	morfin, tramadol, NSAR	Učinkovitost morfina i. m./p. o. je 3 : 1. Ta pot dajanja nima nobenih farmakokinetičnih prednosti pred drugimi potmi vnosa, zato ni priporočljiva.
intravensko (i. v.)	morfin, tramadol, oksikodon	Učinkovitost morfina i. v./p. o. je 3 : 1 (prvi odmerek 6 : 1). V akutnih primerih damo prvi odmerek i. v., tako da ga razredčimo in titriramo. Pri neprekinjenem dajanju morfina i. v. se toleranca razvije hitreje kot pri zdravljenju p. o.
epiduralno intratekalno	morfin sulfat, fentanil	Epiduralno dodamo 1/30 peroralnega odmerka morfina, intratekalno 1/300. Dodamo lahko lokalni anestetik. Zdravljenje uvajamo v bolnišnici.

4.3.8 Podkožen vnos opioidov

Podkožne infuzije uporabimo, kadar bolnik ne more zaužiti zdravil zaradi bruhanja, slabosti, disfagije, omejene zavesti in predvsem v terminalnem stadiju bolezni, ko s podkožno infuzijo različnih zdravil lajšamo več simptomov hkrati.⁷⁵

III

Prednosti takega zdravljenja so, da ni potrebno pogosto zbadanje in da dosežemo razmeroma stalno raven zdravila v plazmi. To zdravljenje lahko uporabljamo na domu in tako bolniku omogočimo udobnejše življenje. Bolnik je svobodnejši, ne gleda na uro, kdaj mora vzeti zdravilo, obenem pa lahko v infuziji analgetiku dodamo še druga zdravila, npr. antiemetik (metoklopramid, haloperidol), sedativ (midazolam, haloperidol), kortikosteroid (deksametazon), spazmolitik in antiholinergik (butilskopolamin), zaviralec receptorjev H2 (ranitidin). Za zdravljenje nevropatske bolečine

dodamo ketanest ali/in lidokain. Bolnika lahko tudi hidriramo.

Pomanjkljivosti tega načina zdravljenja so, da se na mestu infuzije lahko pojavi vnetje in da odmerkov zdravil ne moremo sproti in hitro spreminjati. Bolnik je vezan na pripomoček in kljub precejšnji samostojnosti potrebuje nadzor zdravnika in patronažne medicinske sestre.

Zdravljenje je kontraindicirano pri hudi trombocitopeniji zaradi nevarnosti krvavitve na mestu infuzije, pri anasarki in, če se bolnik s tem načinom zdravljenja ne strinja.

Pripomočki, ki jih potrebujemo za podkožno infuzijo, so: intravenska kanila in samokrčljivi (elastomerni) balon v ohišju ali črpalka z ustreznim rezervoarjem.

- Samokrčljivi balon je rezervoar za učinkovino in istočasno črpalka, ker z enakomernim krčenjem zagotavlja enakomerno vbrizgavanje tekočine skozi intravensko kanilo v podkožje. Polnimo ga lahko za več dni. Je cenejši in preprostejši za uporabo kot črpalke na vzmet ali baterijo. Pomanjkljivost je, da velikosti odmerka, ki smo ga dali v balon, ne moremo spreminjati.
- Črpalko poganja navita vzmet oziroma baterija. Pri novejših črpalkah si lahko bolnik poleg stalne infuzije zdravil vbrizga še dodaten enkratni odmerek, ki ga zdravnik nastavi na črpalki. Črpalka je dražja in tehnično zahtevnejša za uporabo kot samokrčljivi balon, vendar lahko z njeno novo nastavitvijo sprotno spreminjamo velikost odmerka, kadar je bolečina nestabilna.

Opioidi, ki jih dajemo podkožno:

- morfin,
- oksikodon (omejeno dostopen).

Učinkovine mešamo v fiziološko raztopino.

Postopek uvajanja podkožne infuzije opioida:

- Postopek razložimo bolniku, ki se mora z njim strinjati.
- Pred infuzijo bolniku z neobvladano bolečino damo rešilni odmerek morfina p. o. ali s. c. (morfin v tabletah s hitrim sproščanjem ali injekcijo podkožno, da čim prej dosežemo dovolj visoko raven učinkovine v plazmi).
- Iz peroralnega dnevnega odmerka opioida izračunamo 24-urni podkožni odmerek opioida (*Tabela 12*).

Zdravila za zdravljenje bolečine

Tabela 12:

Prehod s p. o. na podkožno infuzijo opioidov (primeri)

Učinkovina	Rešilni odmerek morfina damo p. o. ali s. c.	Začetni odmerek 24-urne podkožne infuzije
morfin	<p>morfin p. o.: 1/6 dnevnega odmerka dolgodelujočega morfina</p> <p>morfin s. c.: 1/3 p.o. rešilnega odmerka morfina.</p> <p>Na primer: dnevni odmerek morfina p. o. 120 mg, odmerek kratkodelujočega morfina p. o. 20 mg, odmerek morfina s. c. 7 (5-10) mg.</p>	<p>1/3 dnevnega peroralnega odmerka morfina</p> <p>(P. S.: Če dodamo druge analgetike, je lahko začetni odmerek manjši.)</p> <p>Na primer: dnevni odmerek morfina p. o. 120 mg, 24-urna infuzija morfina s. z. 40 mg.</p>
oksikodon (omejeno dostopen)	<p>morfin p. o.: 1/3 dnevnega odmerka dolgodelujočega oksikodona</p> <p>morfin s. c.: 1/3 p.o. rešilnega odmerka morfina</p> <p>Na primer: dnevni odmerek oksikodona 60 mg, odmerek kratkodelujočega morfina p. o. 20 mg, odmerek morfina s. c. 7 (5-10) mg.</p>	<p>1/2 dnevnega peroralnega odmerka oksikodona</p> <p>(P. S.: Če dodamo druge analgetike, je lahko začetni odmerek manjši.)</p> <p>Na primer: dnevni odmerek oksikodona p. o. 60 mg, 24-urna infuzija oksikodona s. c. 30 mg.</p>

- Izračunan dnevni odmerek opioida damo v črpalko skupaj s fiziološko raztopino in drugimi zdravili.
- Aseptično očistimo mesto injiciranja, vstavimo i. v. kanilo debeline 22 ali 24 G v podkožje in jo ustrezno fiksiramo ter spojimo s pripomočkom za injiciranje.

Dnevno preverjamo mesto injiciranja na koži. Če je vneto, prestavimo i. v. kanilo na drugo mesto. Običajno ostane mesto enako dva do tri dni; če dajemo samo morfin, tudi dva tedna. Mesto vstavitve kanile je običajno na prsnem košu nad dojčkama, na nadlahti ali stegnu.

Samokrčljivi balon in črpalko nadzorujemo, ali infundirata izbrano količino učinkovine. Če infundirata prepočasi, se lahko sistem kolenči, v podkožju je morda edem zaradi lokalne vnetne reakcije ali pa je baterija črpalke premalo napolnjena. Če črpalka infundira prehitro, preverimo nastavitev pretoka.

A
 Za prebijajočo bolečino dobi bolnik po potrebi v podkožje poleg stalne stalne podkožne infuzije, še rešilne odmerke morfina. Rešilni odmerek je šestina dnevnega odmerka podkožnega morfina.

 Glede na porabo morfina za rešilne odmerke, spremenimo dnevne odmerke opioida v naslednjem samokrčljivem balonu ali črpalki.



4.3.9 Ukinjanje zdravljenja z močnimi opioidi

Zaradi uspešnega zdravljenja boleznin in bolečine (obsevanje, blokade živcev, nevroablativni posegi) se bolečina lahko tudi zmanjša. Kadar močan opioid ukinjamo, je treba preprečiti odtegnitveno reakcijo. To dosežemo tako, da odmerek zdravila postopoma zmanjšujemo.

- Prva dva dneva damo 50 odstotkov prejšnjega dnevnega odmerka.
- Vsaka dva dneva za 25 odstotkov zmanjšamo prejšnji dnevni odmerek, dokler ne dosežemo ekvivalentnega odmerka 30 mg dnevnega odmerka morfina per os.
- Po dveh dneh jemanja močnega opioida v ekvivalentnem odmerku 30 mg morfina per os ga lahko ukinemo.

PRIMER.

Morfin v odmerku 120 mg dvakrat dnevno zmanjšujemo po tej shemi:

1. in 2. dan – 120 mg
3. in 4. dan – 90 mg
5. in 6. dan – 60 mg
7. in 8. dan – 30 mg
9. dan – 0

⁰⁵ Dodatna zdravila s sekundarnim analgetičnim učinkom

Dodatna zdravila s sekundarnim analgetičnim učinkom so zdravila, ki so registrirana za zdravljenje drugih bolezni in jih lahko uporabljamo na vseh stopnjah lajšanja bolečine (*Tabela 13*).

Bolnikom z nevropatsko bolečino sočasno z analgetikom predpišemo tudi protiepileptična zdravila ali/in antidepresive.

A

Protiepileptična zdravila z delovanjem na ionske kanale zavirajo spontano aktivnost in hiperekscitabilnost v poškodovanem živcu. Uvajamo jih tako, da počasi povečujemo odmerke. Neželeni učinki so slabost, bruhanje, zaspanost in levkopenija. V uporabi so karbamazepin, gabapentin in pregabalin. Ta je zaradi boljših farmakokinetičnih lastnosti bolj priporočljiv. Neučinkovitost enega zdravila ne izključuje uporabe drugih zdravil.⁷⁶⁻⁷⁹ **lb**

Antidepresivi zavirajo bolečinsko prevajanje skozi serotoninški in noradrenalinški sistem. Za zdravljenje bolečine uporabljamo manjše odmerke kot so antidepresivni. Analgetičen učinek se pojavi prej kot antidepresiven. Uvajamo jih tako, da počasi večamo odmerek. V uporabi so amitriptilin, venlafaksin in duloksetin.⁸⁰⁻⁸² **lb**

Med dodatna zdravila za nevropatsko bolečino spadata tudi ketamin in lidokain. Zdravljenje nevropatske bolečine s ketaminom in ksilokainom v podkožni infuziji uvaja zdravnik z dodatnim znanjem iz bolečinske medicine v ambulanti za zdravljenje bolečine in ga nadaljuje družinski zdravnik po njegovih navodilih.

Ketamin je anestetik in v manjših odmerkih analgetik. Deluje na receptorje NMDA, zavira holinergično prevajanje ter ponoven prevzem noradrenalina in 5-hidroksitriptamina. Objavljenih je več raziskav in predvsem študij primerov, ki govorijo o pomembnem analgetičnem učinku pri bolnikih z neobvladano bolečino zaradi raka.⁸³⁻⁸⁶ Zaradi njegovih neželenih učinkov, na primer kognitivnih motenj, kot so halucinacije, ga kombiniramo s pomirjevali. Največkrat ga bolniki dobijo v podkožni infuziji skupaj z opioidom in drugimi zdravili. **lb**

Lidokain blokira natrijeve kanale in tako zmanjša vzdražljivost živčnih vlaken. V kombinaciji z opioidi ga uporabljamo za zdravljenje neobvladane nevropatske bolečine pri bolnikih z rakom, ki je napredoval. Bolnik ga dobi v podkožni infuziji.^{87,88} **lb**

Pri bolnikih z napredovalim rakom in neobvladano nevropatsko bolečino lahko poleg opioidov B uporabljamo lidokain in ketamin v podkožni infuziji

B



Kortikosteroidi imajo močan protivnetni in antiedemski učinek. Uporabljamo jih pri bolnikih z močno bolečino zaradi kostnih metastaz, pritiska na hrbtenjačo, periferne živce, živčne pleteže, zaradi natega jetrne kapsule zaradi metastaz in pri bolnikih z glavobolom zaradi povečanega intrakranialnega pritiska. Kortikosteroide uporabljamo v večjem začetnem odmerku, potem odmerek zmanjšujemo. Sočasna uporaba NSAR ni priporočljiva zaradi velike incidence razjed na želodcu. Zadnjega dnevnega odmerka naj bolnik ne vzame po 18. uri zaradi možnih težav z nespečnostjo.⁷⁶ **IV**

Bisfosfonate uporabljamo predvsem pri zdravljenju hiperkalcemije in tudi kostnih bolečin zaradi raka. Zavirajo osteolizo z delovanjem na osteoklaste. Zaradi zmanjšane resorpcije kosti je zmanjšana tudi bolečina zaradi kostnih metastaz. Z njimi zmanjšamo možnost patoloških zlomov.^{86,87} Zaradi nevarnosti nekroze čeljusti je pred začetkom zdravljenja priporočljivo sanirati bolnikovo zobovje. Bisfosfonati se peroralno slabo resorbirajo iz prebavil, zato jih upo rabljamo ciklično v obliki kratkih intravenskih infuzij.^{91,92} **II**

Denosumab je humano monoklonsko protitelo, ki zmanjša možnost kostnih dogodkov in bolečino pri metastazah raka dojke ter proti kastraciji neodpornega raka prostate.⁹² Zaradi nevarnosti nekroze čeljusti je pred začetkom zdravljenja priporočljivo sanirati bolnikovo zobovje.^{93,94} Bolnik dobi denosumab ciklično, v obliki podkožne injekcije. **I**

A
Zdravljenje z bisfosfonati uvedejo specialisti v tercialnih ustanovah pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, rakom dojke in prostate, ki imajo bolečine zaradi kostnih metastaz. Zdravljenje lahko nadaljuje družinski zdravnik.

Lokalno zdravljenje periferne nevropatske bolečine

• 5-odstotni lidokainski obliž

Lidokain v transdermalnem obližu damo bolniku za zdravljenje nevropatske bolečine po prebolelem herpesu zostru. Bolnik ga nalepi na mesto stalne bolečine, alodinije in hiperalgezije za 12 ur na dan.^{96,97} **III**

• 8-odstotni kapsaicinski obliž

Obliži z 8-odstotnim kapsaicinom so dodatna možnost za zdravljenje periferne nevropatske bolečine. Njihova pol do enourna aplikacija na mesto bolečine in alodinije na devet do dvanajst tednov zmanjša bolečino in omogoča manjšo uporabo zdravil za zdravljenje nevropatske bolečine. Zdravljenje izvajajo zdravniki z dodatnim znanjem iz bolečinske medicine v ambulantah za zdravljenje bolečine.⁹⁸ **III**

■ Dodatna zdravila s sekundarnim analgetičnim učinkom

Tabela 13:

Pregled dodatnih zdravil za zdravljenje bolečine (vir: KPZZ)

Skupina zdravil	Zdravilo	Indikacije	Dnevni začetni odmerek	Dnevni vzdrževalni odmerek
protiepileptična zdravila	karbamazepin	nevropatska bolečina	200 mg (v 1 ali 2 odmerkih), pri starejših 100 mg	400-1200 mg (v 3-4 odmerkih)
	gabapentin		300-900 mg (v 3 odmerkih) postopno zvečujemo na 3 dni	900-1800 mg (v 3 odmerkih), največji dnevni odmerek je 3600 mg
	pregabalin		50-150 mg (v 2 odmerkih) postopno zvečujemo na 3-7 dni	300-600 mg (v 2 odmerkih)
antidepresivi	amitriptilin	nevropatska bolečina	25 mg zvečer prve tri dni, nato postopno zvečujemo, pri starejših od 65 let začenemo z 10 mg/dan in titriramo	100-150 mg (v 1 odmerku)
	venlafaksin		37,5 mg	150-225 mg (v 1 odmerku)
	duloksetin		30 mg	60-120 mg (v 1 odmerku)
antagonist NMDA-R	ketamin	nevropatska bolečina	25-50 mg v 24-urni podkožni infuziji	100-300 mg v 24-urni podkožni infuziji
zaviralec kanalčkov Na+	lidokain	nevropatska bolečina	0,5-1,5 mg/kg/h v 24 urni podkožni infuziji	2-3 mg/kg/h v 24 urni podkožni infuziji
	5-odstotni lidokainski obliž	periferna nevropatska bolečina	1-2 obliža 12 ur/dan na mesto bolečine	1-2 obliža 12 ur/dan (največ 4 obliži 12 ur/dan) na mesto bolečine
agonist TRPV1	8-odstotni kapsaicinski obliž	periferna nevropatska bolečina	1-2 obliža / 9-12 tednov na mesto bolečine	1-2 obliža / 9-12 tednov na mesto bolečine

Dotatna zdravila s sekundarnim analgetičnim učinkom



Skupina zdravil	Zdravilo	Indikacije	Dnevni začetni odmerek	Dnevni vzdrževalni odmerek
kortikosteroidi	deksametazon	bolečina zaradi kostnih metastaz, glavobol zaradi povečanega intrakranialnega pritiska, pritisk na hrbtenjačo, periferne živce, pleteže, nateg jetrne kapsule zaradi metastaz; izboljšajo splošno počutje, tek, dispnejo, potenje	4-16 mg/dan, 7-10 dni; začetne odmerke titriramo, dokler se ne pojavi klinični učinek, nato pa jih postopno zmanjšujemo do najmanjšega še učinkovitega odmerka	4-8 mg/dan
	metilprednizolon		64 mg v enem odmerku; ko se pojavi učinek, odmerek postopno zmanjšujemo do najmanjšega še učinkovitega odmerka	8-16 mg (v 1 odmerku)
bifosfonati	klodronat	lajšanje maligne kostne bolečine, preprečevanje patoloških zlomov pri osteolitičnih lezijah	i.v. 300 mg/dan 3 do 5 dni zapored	p. o. 1600-2400 mg v 1-2 odmerkih
	pamidronat		90 mg v obliki 2-urne intravenske infuzije vsake 4 tedne	
	zoledronska kislina		4 mg v obliki intravenske infuzije, ki teče vsaj 15 minut vsake 3 do 4 tedne	
	ibandronska kislina		6 mg v obliki 1-urne intravenske infuzije vsake 3 do 4 tedne	
humano monoklonsko protitelo	denosumab	preprečevanje skeletnih dogodkov, lajšanje maligne kostne bolečine pri kostnih metastazah solidnih tumorjev	120 mg v podkožni injekciji vsake 4 tedne; sočasno mora bolnik jemati 500 mg kalcija in 400 i. e. vitamina D na dan; sanacija zobovja pred uporabo	

⁰⁶Nujna stanja med zdravljenjem bolečine

Pojav hude bolečine (VAS 8–10) je pri bolniku z rakom nujno stanje, ki zahteva ukrepanje (*Tabela 14*), največkrat v bolnišnici. Pomagamo si z algoritmom, ki ga prikazuje *Priloga 7*.

Tabela 14:
Vzroki nujnih stanj in ukrepi

Vzrok	Ukrepi
zlom kosti	NSAR, drugi neopioidi in opioidi, ustrezna imobilizacija Pomisli na obsevanje in kirurško zdravljenje.
pritisk na hrbtnjačo	NSAR, drugi neopioidi in opioidi deksametazon 8 mg i. v. ali s. c./4–12ur, 2 tedna Pomisli na obsevanje ter interventne in kirurške postopke zdravljenja. Nevrološki izpadi so nujno stanje, ki spada v bolnišnico, kjer je možna takojšnja dekompresija hrbtnjače.
zapora črevesja	neopioidi, samo izjemoma opioidi Pomisli na kirurško zdravljenje.
sindrom zgornje vene kave	neopioidi, opioidi deksametazon 8 mg i. v. ali s. c./ 4–12 ur Pomisli na obsevanje.
zvišan intrakranialni pritisk	neopioidi deksametazon 8 mg i. v. ali s. c./4–12 ur
trdovratna nevropatska bolečina	V bolnišnici: lidokain i. v. 1–3 mg/kg v kratki infuziji, nadaljevati infuzijo 1–2 mg/kg/uro i. v. ali s. c. ketamin 0,5 mg/kg s. c. ali s. c., nadaljevati infuzijo 100–300 mg/dan s. c.

Sprejem v bolnišnico

- Med zaplete, ki zahtevajo sprejem v bolnišnico, štejemo:
 - akutni bolečinski sindrom – kadar se bolečina v zelo kratkem času stopnjuje, tako da postane neznosna in je zdravljenje z dotedanjim načinom vnosa analgetikov nemogoče ali neuspešno;
 - vstavev spinalnega katetra – potrebna je vstavitev katetra epiduralno (ali subarahnoidalno) in titracija bolnikovih potreb po analgetiku;
 - nezmožnost obvladovanja motečih neželenih učinkov opioidnih in drugih analgetikov v domači negi;
 - pojav medicinskih zapletov med analgetičnim zdravljenjem – patološki zlomi, pritisk na hrbtnjačo, zapora črevesja in druga stanja, ki resno ogrožajo bolnika.
- Uvajanje novih učinkovin in protibolečinskih metod za zdravljenje bolečine – zdravila in metode, ki jih na novo uvajamo v zdravljenje.





07 Možnosti specialističnega zdravljenja bolečine

Kadar s peroralnim, transdermalnim ali subkutanim dajanjem zdravil bolniku ne olajšamo bolečine ali nastopijo moteči neželeni učinki, se zatečemo k interventnim postopkom zdravljenja bolečine. S pravilno vodenim protibolečinskim zdravljenjem z zdravili so ti postopki potrebni le pri majhnem številu bolnikov z rakom, to je 10 do 15 odstotkih, zato jih uporabljamo izjemoma.⁹⁹

7.1 Interventni postopki

Omogočajo alternativne poti dajanja analgetikov in lokalnih anestetikov, ki delujejo na mestu, iz katerega izhaja močna neobvladljiva bolečina.

- Blokade perifernih živcev in živčnih korenin z nevromodulacijo in nevro-lizo, če se bolečina akutno poslabša in je dobro lokalizirana. Lahko se izvajajo ambulantno.
- Blokade avtonomnega živčevja, kadar visceralna bolečina ni obvladana. Najbolj pogosto je opisana nevro-litična blokada celiakalnega plexusa pri raku trebušne slinavke. Izvaja jo izkušen specialist. 
- Dajanje opioidov in lokalnih anestetikov intraspinalno, pri čemer lahko uporabimo manjše odmerke opioidov z enakim analgetičnim učinkom. Za uvajanje epiduralnega in subarahnoidnega katetra je potrebna hospitalizacija, zdravljenje pa lahko poteka ambulantno. 

Možna je uporaba drugih dodatnih zdravil za zdravljenje bolečine po navodilu specialista anesteziologa. Nova zdravila lahko uvedemo ambulantno, za titriranje primerne odmerke je včasih potreben sprejem v bolnišnico.

Drugi interventni postopki

- Vertebroplastika: bolečino zaradi patološkega zloma vretenca, ki je ne moremo omiliti z običajnim analgetičnim zdravljenjem, lahko zdravimo s cementno **vertebroplastiko**.¹⁰⁰ Približno 80 odstotkov bolnikov z mielomom in metastatskim rakom je imelo po taki fiksaciji zloma hrbtnice obvladano bolečino. Zapleti so bili redki, to je v 5 odstotkih.

Ko bolečine ne moremo olajšati s peroralnim, transdermalnim ali subkutanim dajanjem zdravil, bolnika napotimo v protibolečinsko ambulanto.

7.2 Kirurški postopki

Nevrokirurški postopki

- Nevrostimulativne metode: vstavitve elektrod na raven hrbtenjače in stimulacija živčnih poti, ki so odgovorne za prenos bolečine. Nevrostimulativne metode se uvedejo v bolnišnici. Terapija se izvaja doma, nadzor in vodenje pa v ambulanti.

Drugi kirurški postopki

- Stabilizacija patoloških zlomov kosti ima dober analgetični učinek in bolniku izboljša kakovost življenja.
- Dekompresija hrbtenjače s kirurškim posegom prepreči nastanek plegije in zmanjša bolečino. Učinkovita in smiselna je, takoj ko pride do nevroloških motenj, ki kažejo na prizadetost hrbtenjače. Če pritisk na hrbtenjačo traja več dni, so okvare živčevja nepopravljive in kirurški poseg ne prinese koristi.
- Kirurška razrešitev zapor črevesja pri bolniku v razmeroma dobri kondiciji omogoči bolj kakovostno življenje.

7.3 Onkološki postopki

Najučinkovitejše zdravljenje bolečine zaradi rakave bolezni je učinkovito zdravljenje raka, če je to mogoče.

- Paliativno obsevanje bolečih kostnih metastaz in kompresije hrbtenjače zmanjša bolečino in možnost nevroloških zapletov. Predpisan je enkratni odmerek 8 Gy.¹⁰⁰ **1a**

Za zdravljenje nevropatske bolečine, ki je posledica kostnih metastaz, priporočamo odmerek 20 Gy v petih frakcijah.¹⁰² **11b**

- Sistemska kemoterapija – če je tumor kemosenzibilen – in hormonsko zdravljenje pri hormonsko odvisnih tumorjih imata zelo dober učinek na zmanjšanje bolečine, če sta učinkovita in z njima zmanjšamo tumorsko maso.



08 Nefarmakološko zdravljenje bolečine

Čeprav so zdravila za zdravljenje bolečine potrebna skoraj vedno, ko je bolečina srednje močna ali močna, lahko tudi z drugimi postopki izboljšamo udobje in zmanjšamo stres, ki bolečino poslabša. Za boljše obvladovanje bolečine je treba poiskati primerno ravnotežje med aktivnostmi in počitkom. Tople ali hladne obloge in blaga masaža sproščajo telo. Bolnik si lahko pomaga z dihalnimi vajami, vajami za sproščanje ali ustvarjalno vizualizacijo.

Psihoterapija je lahko koristna pri bolnikih s kronično bolečino, kadar obstaja povezava med občutenjem bolečine ter jezo, depresijo ali tesnobo. S pomočjo kognitivne in vedenjske psihoterapije bolnik poskuša odkriti svoje težave in spremeniti zavestni odnos in reakcije nanje.

Cilj **akupunktura** je obnovitev energijskih tokov in hkrati ponovna vzpostavitev harmonije v telesu. Učinkovita je pri mnogih bolnikih z bolečino, vendar je učinek kratkotrajen.

Muzikoterapija je terapija z glasbo, ki sprošča.

09 Paliativno zdravljenje

Pri bolniku z napredovalim rakom zdravimo poleg bolečine tudi druge simptome neozdravljive bolezni, kot so nemir, delirij, slabost, bruhanje ter drugo. V zadnjem obdobju življenja bolnik, če ne more požirati, največkrat dobi potrebna zdravila v podkožje.

Pri obravnavi bolnikovih telesnih težav upoštevamo njegove psihične, socialne in duhovne potrebe. Pri izvajanju vseobsegajoče oskrbe bolnika sodelujejo poleg zdravstvenih delavcev drugi strokovni sodelavci in bolnikovi svojci.

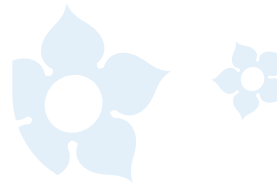
10 Literatura

1. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl* 1986; 3:S1-226.
2. Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M et al. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest* 2005; 23(2):182-90.
3. De Leon-Casasola OA, Quedvedo-Vela A. Cancer patients: Special considerations. *Seminars in Pain Medicine* 2004; 2:27-35.
4. Payne R. Cancer pain. Anatomy, physiology, and pharmacology. *Cancer* 1989; 63(11 Suppl):2266-74.
5. Grand S, Zech D, Diefenbach C et al. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain*. 1996; 64(1):107-14.
6. Grossman SA, Sheidler VR, Swedeen K et al. Correlation of patient and caregiver ratings of cancer pain. *J Symptom Manage* 1991; 6:53-7.
7. Cleeland CS, Nakamura Y, Mendoza TR et al. Dimensions of the impact of cancer pain in a four country sample: new information from multidimensional scaling. *Pain* 1996; 67:267-73.
8. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114:29-36.
9. Twycross R. *Symptom management in advanced cancer*. Second Edition. Oxford: Radcliffe Medical Press, 1997:114.
10. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimeters? *Pain* 1997; 72:95-7.
11. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y et al. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995; 61:277-84.
12. Achterberg WP, Peiper M, van Dalen-Kok AH et al. Pain management in patients with dementia. *Clin Interv Aging*. 2013; 8:1471-1482.
13. De Wit R, van Dam I, Zandbelt L et al. A pain education program for chronic cancer pain patients: follow-up results from a randomized controlled trial. *Pain* 1997; 73:55-69.
14. Green E, Zwaal C, Fitzgerald B et al. Cancer-related pain management: a report of evidence-based recommendations to guide practice. *Clin J Pain* 2010; 26(6):449-62.
15. WHO Guidelines. *Cancer Pain Relief* (2nd Edition). World Health Organisation. Geneva 1996.
16. Wiffen P, Collins S, McQuay H et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20(3):CD001133.
17. Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J Psychiatr Neurosci* 2001; 26:30-6.
18. Stute P, Soukup J, Menzel M et al. Analysis and treatment of different types of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2003; 26(6):1123-31.
19. Svendsen KB, Andersen S, Arnason S et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain* 2005; 9:195-206.

20. Marinangeli F1, Ciccozzi A, Leonardis M et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27:409-416.
21. Porta-Sales P, Gomez-Batiste X, Tuca-Rodriguez A et al. WHO analgesic ladder – or lift? *Eur J Palliat Care* 2003; 10:105-109.
22. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13(2):e58-68.
23. Ripamonti C, Santini D, Maranzano E et al. Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23:Suppl 7:vii139-54.
24. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician* 2010; 56(6):514-7, e202-5.
25. Eisenberg E, Marinangeli F, Birkhahn J et al. Time to modify the WHO analgesic ladder? *Pain, Clinical Updates* 2005; 13(5):l-4.
26. Raphael J, Ahmedzai S, Hester J et al. Cancer pain: part 1: pathophysiology; oncological, pharmacological, and psychological treatments: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine
27. Graham DY, White RH, Moreland LW et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. Misoprostol Study Group. *Ann Intern Med.* 1993; 119(4):257-62.
28. Langman MJ, Weil J, Wainwright P et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343(8905):1075-8.
29. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD et al. Dyspepsia in NSAID users: the size of the problem. *J Clin Gastroenterol* 1989:158-62.
30. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123(4):241-9.
31. Shi S, Klotz U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64 (3):233-52.
32. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:c7086.
33. Knights K, Tsoutsikos P, Miners JO. Novel mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug – induced renal toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005; 1(3):399-408.
34. Lubel JS, Angus PW, Gow PJ. Accidental paracetamol poisoning. *Med J Aust* 2007; 186(7):371-2.
35. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(12):1357-65.
36. Tramadol – a new analgesic. *Drug Ther Bull* 1994; 32(11):85-7.
37. Maltoni M, Scarpì E, Modonesi C et al. A validation study of WHO analgesic ladder: a two-step vs. three-step strategy. *Support Care Cancer* 2005; 13(11):888-94.
38. Marcadante S, Porzio G, Ferrera P et al. Low morphine doses in opioid naive cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31(3):242-247.
39. Hanks GW, Conno F, Cherny N et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84(5):587-93.



40. Lasagna LC. Addicting drugs and medical practice: towards the elaboration of realistic goals and eradication of myths, mirages and half-truths. Ed. Wilner DM, Kassebaum G. *Narcotics*. New York: McGraw-Hill 1965; 53-66.
41. Bruera E, Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain, a review. *J Palliat Med* 2002; 5(1):127-38.
42. Kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29(5 Suppl):S47-56.
43. Curtis GB, Johnson GH, Clark P et al. Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55(6):425-429.
44. Bruera E, Belzile M, Pituskin E et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998; 16(10):3222-9.
45. Baek SK, Shin HW, Choi YJ et al. Noninterventional observational study using high-dose controlled-release oxycodone (CR oxycodone) for cancer pain management in outpatient clinics. *Pain medicine* 2013; 14(12):1866-72.
46. Riley J, Eisenberg E, Muller-Schwefe G et al. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(1):175-92.
47. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G et al. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med* 2012; 26(1): 50-60.
48. Marcadante S, Giarratano A. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in chronic pain management. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22(1):161-6.
49. Lawlor P, Turner K, Hanson J, Bruera E. Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Pain* 1997; 72(1-2):79-85.
50. Palangio M, Northfelt DW, Portenoy RK et al. Dose conversion and titration with a novel, once-daily, OROS® osmotic technology, extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(5):355-68.
51. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolis M et al. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release in Japanese and Korean patients with moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(10):1399-1409.
52. Gaertner J, Schiessl C. Cancer pain management: what's new? *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17(4):328-335.
53. Gourlay GK. Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *Lancet Oncol* 2001; 2(3):165-72.
54. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(9): 1419-28.
55. Robbie DS. A trial of sublingual buprenorphine in cancer pain. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7(Suppl 3): 315S-317S.
56. Boger RH. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat Med* 2006; 20(Suppl 1):s17-23.



57. King S, Forbes K, Hanks GW et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European palliative care research collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25:525-552.
58. Mercadante S. Opioid titration in cancer pain: A critical review. *Eur J Pain* 2007; 11:823-830.
59. Harris JT, Suresh K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliat Med* 2003; 17:248-256.
60. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European association for palliative care. *Cancer* 2002; 94(3):832-9.
61. Davies A, Zeppetella G, Andersen S et al. Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain* 2011; 15(7):756-763.
62. Porta-Sales J. Breakthrough cancer pain and current treatment options. *Eur J Pain* 2010; 4(S3):181-185.
63. Vissers D, Stam W, Nolte T et al. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(5):1037-1045.
64. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N et al. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010; 151(3):617-624.
65. Marcadante S, Radbruch L, Davies A et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomized, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(11):2805-2815.
66. Abstral® (sublingual fentanyl tablet) summary of product characteristics. ProStrakan, UK. January 2013.
67. Effentora® (buccal fentanyl tablet) summary of product characteristics. European Medicines Agency. February 2013.
68. Instanyl® (intranasal fentanyl spray) summary of product characteristics. European Medicines Agency. January 2013.
69. Müller-Busch HC, Lindena G, Tietze K et al. Opioid switch in palliative care, opioid choice by clinical need and opioid availability. *Eur J Pain* 2005; 9(5):571-579.
70. Sykes NP. A volunteer model for the comparison of laxatives in opioid-related constipation. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11(6):363-369.
71. Candy B, Jones L, Goodman ML et al. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1):CD003448. doi: 10.1002/14651858.CD003448.pub3.
72. Cherny N, Ripamonti C, Davis C et al. Strategies to manage adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19(9):2542-2554.
73. Galot S, Nakhla E. Opioid dosing in renal and hepatic impairment. *US Pharmacist* 2014; 39(8):34-38.
74. Skaer TL. Transdermal opioids for cancer pain. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4:24.
75. Nelson KA, Glare PA, Walsh D et al. A prospective, within-patient, crossover study of continuous intravenous and subcutaneous morphine for chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13(5):262-7.



76. Menten J. Co-analgesics and adjuvant medication in opioid treated cancer pain. *Eur J Cancer Suppl* 2005; 3(3):77-86.
77. Caraceni A, Zecca E, Martini C et al. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuro-pathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17(6):441-5.
78. Rowbotham M, Harden N, Stacey B et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280(21):1837-42.
79. Bennet MI, Laird B, van Litsenburg C et al. Pregabalin for the management of neuropathic pain in adults with cancer: a systematic review of the literature. *Pain Med* 2013; 14(11):1681-8.
80. Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26(1):30-36.
81. Smith EM, Pang H, Cirrincione C et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(13):1359-67.
82. Durand JP, Deplanque G, Montheil V et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2012; 23(1):200-5.
83. Hardy J, Quinn S, Fazekas B et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol* 2012; 30(29):3611-3617.
84. Webster LR, Walker MJ. Safety and efficacy of prolonged outpatient ketamine infusions for neuropathic pain. *Am J Ther* 2006; 13(4):300-5.
85. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN et al. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Med* 2013; 14(10):1505-1517.
86. Marcadante S. Ketamine: to be or not to be. *Ann Palliat Med* 2013; 2(1):37-39.
87. Ferrini R, Paice JA. How to initiate and monitor infusional lidocaine for severe and/or neuro-pathic pain. *J Support Oncol* 2004; 2(1):90-4.
88. Buck ML. Use of lidocaine for analgesia in children and adolescents. *Pediatr Pharm*. 2013; 19(12).
89. Gartell BA, Saad F. Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11(6):335-45.
90. Saylor PJ. Bone targeted therapies for the prevention of skeletal morbidity in men with prostate cancer. *Asian J Androl* 2014; 16(3):341-347.
91. Berenson JR, Lichenstein A, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(8):488-93.
92. Pecherstorfer M, Steinhilber EU, Rizzoli R et al. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003; 11(8):539-547.
93. Gaertner J, Schiessl C. Cancer pain management: what's new? *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17(4):328-336.
94. Loftus LS, Edwards-Bennett S, Sokol GH. Systemic therapy for bone metastases. *Cancer control* 2012; 19(2):145-153.



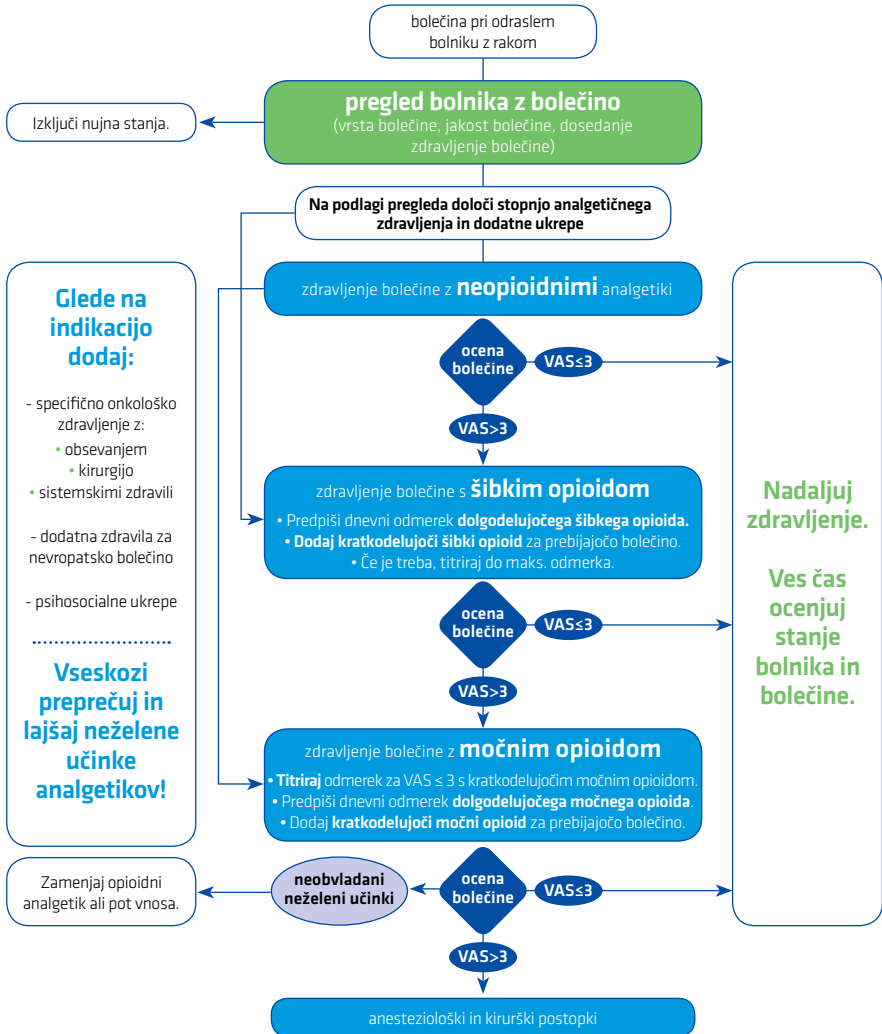
95. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC et al. American society of clinical oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(9):1221-1227.
96. Madsen CS, Johnsen B, Fuglsang-Frederiksen A et al. Differential effects of a 5% lidokaine medicated patch in peripheral nerve injury. *Muscle Nerve* 2013; 48(2):265-271.
97. Kern KU, Nalamachu S, Brasseur L et al. Can treatment success with 5% lidocaine medicated plaster be predicted in cancer pain with neuropathic components or trigeminal neuropathic pain? *J Pain Res* 2013; 6:261-80.
98. Wagner T, Poole C, Roth-Daniek A. The capsaicin 8% patch fo neuropathic pain in clinical practice: a retrospective analysis. *Pain Med* 2013; 14(8):1202-1211.
99. Cancer E, Martinez-Serrano B, Sancho A et al. Invasive techniques for pain management in palliative care: a single center experience. *Pain Pract* 2013, doi: 10.1111/papr.12115.
100. Fourney DR, Schomer DF, Nader R et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg.* 2003; 98(1 suppl):21-30.
101. Lutz S, Berk L, Chang E et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(4):965-976.
102. Roos DE, Turner SL, O'Brien PC et al. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol* 2005; 75(1): 54-63.
103. Centralna baza zdravil (julij 2014).



¹¹Priloge

1. Algoritem zdravljenja bolečine
2. Kratek vprašalnik o bolečini (BPI)
3. Ocena bolečine pri bolniku z napredovalo demenco (PAINAD)
4. Vprašalnik o nevropatski bolečini (DN 4)
5. Obrazec za nadzorovanje bolečine na bolnikovem domu
6. Povzetek previdnostnih ukrepov pri zdravljenju z močnimi opioidi
7. Shematski prikaz ukrepanja ob nujnih stanjih zaradi bolečine
8. Seznam opioidov, ki so na voljo v Sloveniji
9. Povzetek priporočil

Algoritem za zdravljenje bolečine



Kratek vprašalnik o bolečini (BPI)

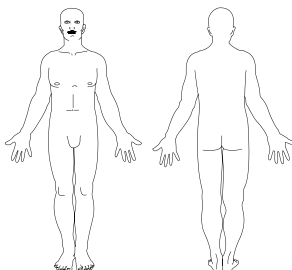
Datum: _____ Začetnice imena in priimka: _____

1. Večina ljudi v življenju občasno začuti bolečine (npr. blažji glavobol, zvin in zobobol). Ali ste danes čutili kakšno drugo bolečino, razen naštetih vsakdanjih bolečin?

DA

NE

2. Na risbi osenčite področja, kjer čutite bolečine. Področje, kjer so te najmočnejše, označite z **X**.



3. Prosimo, ocenite svoje bolečine in obkrožite številko, ki ustreza vašim **najhujšim** bolečinam v prejšnjem tednu.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
ni bolečin najhujše, ki si jih lahko predstavljate

4. Prosimo, ocenite svoje bolečine in obkrožite številko, ki ustreza vašim **najblažjim** bolečinam v prejšnjem tednu.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
ni bolečin najhujše, ki si jih lahko predstavljate

5. Prosimo, ocenite svoje bolečine in obkrožite številko, ki ustreza vašim **povprečni jakosti** vaših bolečin.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
ni bolečin najhujše, ki si jih lahko predstavljate

6. Prosimo, ocenite svoje bolečine in obkrožite številko, ki ustreza vašim bolečinam, ki jih čutite **sedaj**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
ni bolečin najhujše, ki si jih lahko predstavljate



7. Kako lajšate bolečine oz. katera protibolečinska zdravila jemljete?

8. V kolikšni meri so vam prejšnji teden predpisane oblike zdravljenja in zdravila olajšala bolečine? Prosimo, obkrožite odstotek, ki ustreza stopnji ublažitve bolečin po zdravljenju ali prejetem zdravilu.

0 % 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 %
 ne olajša popolnoma olajša

9. Obkrožite številko, ki ponazarja, koliko so vas bolečine prejšnji teden ovirale pri:

A. Vsakdanjih dejavnostih

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 niso ovirale popolnoma ovirale

B. Razpoloženju

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 niso ovirale popolnoma ovirale

C. Hoji

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 niso ovirale popolnoma ovirale

D. Običajnih opravilih (tako zunaj doma kot tudi pri gospodinjstvem delu)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 niso ovirale popolnoma ovirale

E. Odnosih z ljudmi

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 niso ovirale popolnoma ovirale

F. Spanju

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 niso ovirale popolnoma ovirale

G. Uživanju življenja

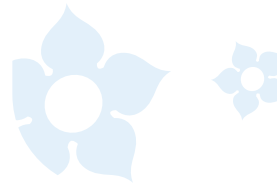
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 niso ovirale popolnoma ovirale

Ocena bolečine pri bolniku z napredovalo demenco (PAINAD)

Lestvica PAINAD		
Od vokalizacije neodvisno gibanje	Normalno	0
	Občasno težavno dihanje, kratka obdobja hiperventilacije	1
	Zelo glasno dihanje, dolge dobe hiperventilacije	2
Negativna vokalizacija	Brez	0
	Občasno stokanje in ječanje, tišji govor z negativnim značajem ali nestrinjanjem	1
	Ponavljajoči se klici na pomoč, glasno stokanje in ječanje, jok	2
Obrazni izraz	Zmožen smejanja ali brez izraza	0
	Žalosten, prestrašen, z nagubanim čelom	1
	Obrazne grimase	2
Govorica telesa	Sproščena	0
	Napeta, neenakomerno premikanje, živčnost	1
	Napeta, stisnjene pesti, kolena pritegnjena k telesu, odrivanje ali pritegovanje k sebi, udarjanje	2
Utolažljivost	Ni potrebe	0
	Utolažljivost z glasom ali dotikom, s preusmeritvijo pozornosti drugim	1
	Utolažljivost ni možna, pozornosti ni mogoče speljati drugim	2

Ocena stopnje bolečine	
0	Bolečina ni prisotna
1-3	Blaga bolečina
4-6	Srednje močna bolečina
7-9	Zelo močna bolečina
10	Najhujša bolečina

Obvezna aplikacija vnaprej predpisanega zdravila za lajšanje prebijajoče bolečine



Vprašalnik o nevropatski bolečini (DN4)

Prosimo, da na vsa vprašanja odgovorite tako, da pri vsaki trditvi prekrižate ustrezen kvadrček (DA ali NE).

A. Bolnikova anamneza

1. vprašanje: Ali ima vaša bolečina katero od naštetih značilnosti?

- | | | |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1: pekoča | <input type="checkbox"/> Da | <input type="checkbox"/> Ne |
| 2: mrazeča | <input type="checkbox"/> Da | <input type="checkbox"/> Ne |
| 3: strese kot elektrika | <input type="checkbox"/> Da | <input type="checkbox"/> Ne |

2. vprašanje: Ali vašo bolečino v istem predelu spremlja kateri od naštetih občutkov?

- | | | |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 4: mravljinčenje | <input type="checkbox"/> Da | <input type="checkbox"/> Ne |
| 5: zbadanje | <input type="checkbox"/> Da | <input type="checkbox"/> Ne |
| 6: odrevenelost | <input type="checkbox"/> Da | <input type="checkbox"/> Ne |
| 7: srbečica | <input type="checkbox"/> Da | <input type="checkbox"/> Ne |

B. Klinični pregled bolnika

3. vprašanje: Ali se bolečina pojavlja na telesnem delu, kjer smo s kliničnim pregledom ugotovili katero od naštetih značilnosti?

- | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 8: zmanjšana občutljivost za dotik | <input type="checkbox"/> Da | <input type="checkbox"/> Ne |
| 9: zmanjšana občutljivost za zbadljaj | <input type="checkbox"/> Da | <input type="checkbox"/> Ne |

4. vprašanje: Ali na bolečem predelu bolečino izzove ali poveča?

- | | | |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 10: poteg s čopičem | <input type="checkbox"/> Da | <input type="checkbox"/> Ne |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|

Izračunaj:

- Prištej 1 za vsak odgovor **DA**.
- Prištej 0 za vsak odgovor **NE**.
- Če je rezultat 4 ali več, **gre verjetno za nevropatsko bolečino**.



Povzetek previdnostnih ukrepov pri zdravljenju z močnimi opioidi

Močni opioidi so kontraindicirani pri preobčutljivosti za zdravilno učinkovino ali pomožne snovi, hudi depresiji dihanja, hudi kronični obstruktivni pljučni boleznini in paraličnem ileusu.

Depresija dihanja je največje tveganje, ki ga povzročijo močni opioidi, in je najverjetnejša pri starejših ali oslabeledih bolnikih. Zaviralni učinek na dihanje ima lahko za posledico povečane koncentracije ogljikovega dioksida v krvi in cerebrospinalni tekočini. Zato dajemo močne opioide zelo previdno bolnikom z zmanjšano dihalno rezervo ter bolnikom s hipoksijo ali hiperkapnijo (kronična obstruktivna pljučna bolezen, pljučno srce, cianoza, anoksija, pljučni emfizem, kifoskolioza). Pri takih bolnikih lahko celo običajni terapevtski odmerki zmanjšajo dihalni stimulus.

Dolgotrajna uporaba močnih opioidov ima lahko za posledico razvoj tolerance, fizično in psihično odvisnost. Nenadna prekinitev zdravljenja lahko povzroči odtegnitvene simptome. Iatrogena odvisnost ob uporabi opioidov je redka.

Previdnost je potrebna pri starejših ali oslabeledih bolnikih, pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem pljuč, jeter ali ledvic, pri bolnikih z astmo, miksedomom, hipotiroidizmom, Addisonovo boleznijo, insuficienco skorje nadledvične žleze, toksično psihozo, hipertrofijo prostate, alkoholizmom, alkoholnim delirijem, znano odvisnostjo od opioidov, pankreatitisom, vnetnimi obolenji črevesja, boleznimi žolčnih izvodil, žolčnimi ali ledvičnimi kolikami, bolezenskimi stanji s povečanim intrakranialnim tlakom, pri bolnikih z motnjami v uravnavanju cirkulacije (hipotenzija, hipovolemija) in pri bolnikih z epilepsijo. Močne opioide je treba uporabljati previdno po kirurških posegih v trebušni votlini, saj opioidi neugodno vplivajo na motiliteto črevesja.

Močni opioidi za sublingvalno/bukalno uporabo:

- Pri bolnikih z ranami v ustih ali vnetjem ustne sluznice med postopkom titracije priporočamo posebno previdnost, saj obstaja tveganje povečane sistemske izpostavljenosti zdravilu.
- Bolniki s kserostomijo si lahko ustno sluznico predhodno navlažijo z vodo.
- Tablete morajo bolniki pustiti, da se v celoti raztopijo pod jezikom oz. bukalno na ustni sluznici, ne da bi jih žvečili ali sesali. Bolniki naj ne jedo in ne pijejo, dokler se tableta v celoti ne raztopi.
- Močnih opioidov za sublingvalno ali bukalno uporabo ni dovoljeno menjati v razmerju 1:1 zaradi različnih absorpcijskih profilov.

Močni opioidi za nazalno uporabo:

- Močni opioidi za nazalno uporabo so kontraindicirani po predhodni radioterapiji v predelu obraza in pri ponavljajočih se krvavitvah iz nosu.
- Prehlad ni ovira za uporabo močnih opioidov za nazalno uporabo, vendar se je treba izogniti sočasni uporabi nazalnih vazokonstriktorjev.

Močni opioidi za peroralno uporabo s podaljšanim sproščanjem:

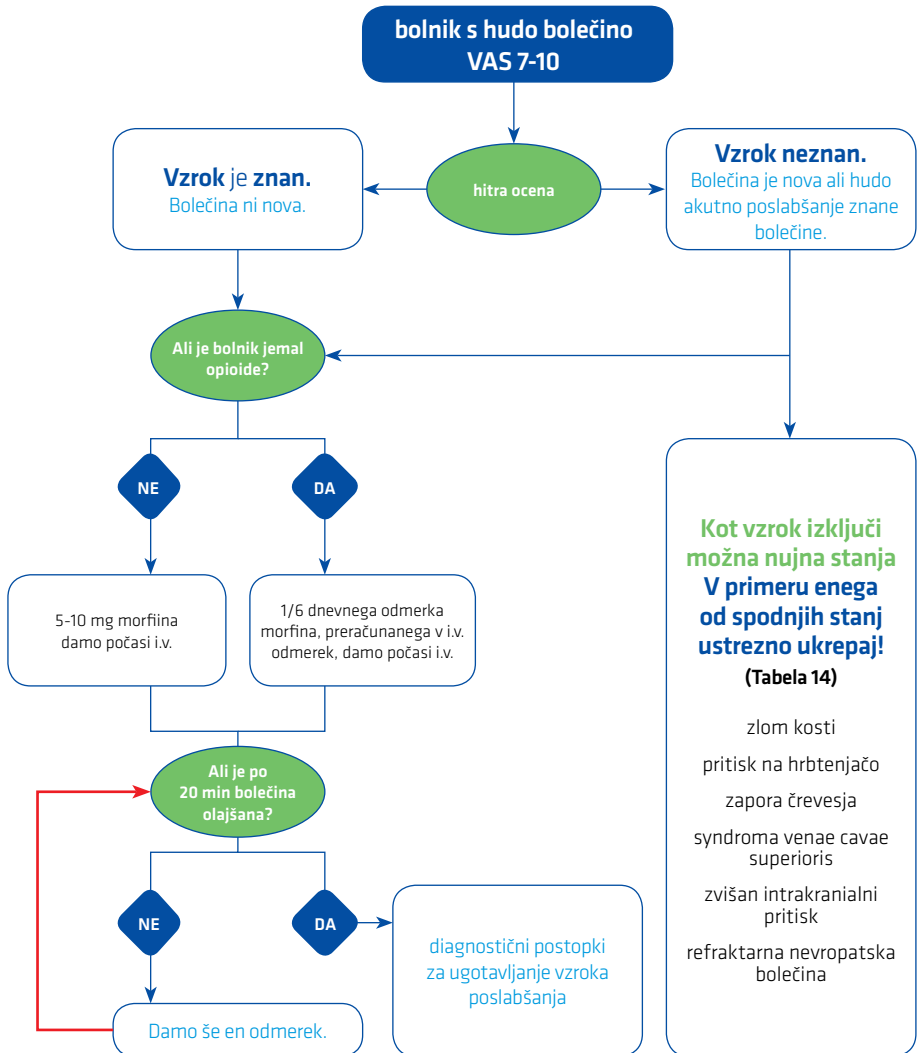
- Tablete/kapsule/pelete s podaljšanim sproščanjem morajo bolniki jemati cele (ne smejo jih prelomiti, žvečiti ali zdrobiti). Lomljenje, žvečenje ali drobljenje pred zaužitjem povzroči hitrejše sproščanje zdravilne učinkovine in absorpcijo potencialno smrtnega odmerka.

Močni opioidi za transdermalno uporabo:

- Transdermalne obliže uporabljamo samo na nerazdraženi, neobsevani koži.
- Povišana telesna temperatura ali zunanja toplota lahko spremenita prepustnost kože in sproščanje zdravilne učinkovine iz transdermalnega obliža, zato je verjetnost opioidnih učinkov večja. Bolnike s povešano telesno temperaturo je treba pozorno spremljati in po potrebi prilagoditi odmerek zdravila. Mesto aplikacije obliža naj ne bo izpostavljeno neposredno zunanjim virom toplote.
- Bolnike, pri katerih so se pojavili resni neželeni učinki, moramo opazovati še najmanj 24 ur po odstranitvi obliža ali več, odvisno od kliničnih simptomov.
- Pri posameznem bolniku ni mogoče zagotoviti zamenljivosti različnih vrst transdermalnih obližev. Pri bolniku, pri katerem je dosežen učinkovit odmerek, zdravila ne smemo zamenjati z drugim transdermalnim obližem (z istim ali drugim močnim opioidom) brez ponovne klinične ocene in prilagajanja odmerka.
- Nekateri transdermalni obliži vsebujejo kovino, zato jih je treba pred magnetno-rezonančnim slikanjem odstraniti.
- Uporabljene obliže je treba prepogniti, da se lepilna plast zlepi, in šele nato zavreči.

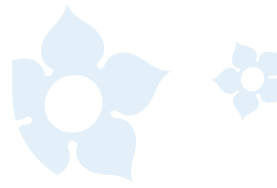
Vir: Centralna baza zdravil (julij 2014)¹⁰³

Shematski prikaz ukrepanja ob nujnih stanjih zaradi bolečine



Seznam pri nas registriranih odmerkov opioidov

ŠIBKI OPIOIDI	učinkovina	
peroralna uporaba	tramadol	Tadol 50 mg trde kaps. 20 ×
		Tadol 100 mg tbl. s podaljš.sprošč. 30 ×
		Tadol 150 mg tbl. s podaljš.sprošč. 30 ×
		Tadol 200 mg tbl. s podaljš.sprošč. 30 ×
		Tadol 100 mg/ml peroral. kapljice razt. 96 ml
		Tramacur 100 mg trde kaps. s podaljš. sprošč. 30 ×
		Tramal 50 mg trde kaps. 20 ×
		Tramal 100 mg film. obl. tbl. s podaljš. sprošč. 30 ×
		Tramal 150 mg film. obl. tbl. s podaljš. sprošč. 30 ×
		Tramal 200 mg film. obl. tbl. s podaljš. sprošč. 30 ×
		Tramal 100 mg/ml peroral. kapljice razt. 10 ml
		Tramal 100 mg/ml peroral. kapljice razt. v steklenici z odmerno črpalko 96 ml
		Tramundin 100 mg film. obl. tbl. s podaljš. sprošč. 50 ×
		tramadol/ paracetamol
Doreta 75 mg/650 mg film. obl. tbl. 30 ×		
Tramadol/paracetamol Teva 37,5 mg/325 mg film. obl. tbl. 20 ×		
Zaldiar 37,5 mg/325 mg film. obl. tbl. 20 ×		
Zaldiar 37,5 mg/325 mg film. obl. tbl. 40 ×		
Zaldiar 37,5 mg/325 mg film. obl. tbl. 60 ×		
Zaldiar 37,5 mg/325 mg šumeče tbl. 20 ×		
Zaracet 37,5 mg/325 mg film. obl. tbl. 20 ×		
rektalna uporaba	tramadol	Tramal 100 mg svečke 5 ×



MOČNI OPIOIDI	učinkovina		Maks. št. orig. pakiranj*
kratkodelujoče oblike			
peroralna uporaba	morfin	Sevredol 10 mg film. obl. tbl. 60 x**	44
		Sevredol 20 mg film. obl. tbl. 60 x**	22
	metadon	Metadon Krka 10 mg/ml peroral. razt. 100 ml	3
		Metadonijev klorid Alkaloid-Int 10 mg/ml peroral. razt. 100 ml	3
sublingvalna/bukalna uporaba	fentanil	Abstral 100 mcg podjezične tbl. 10 x	1099
		Abstral 200 mcg podjezične tbl. 10 x	549
		Abstral 300 mcg podjezične tbl. 10 x	366
		Abstral 400 mcg podjezične tbl. 10 x	274
		Abstral 600 mcg podjezične tbl. 10 x	183
		Abstral 800 mcg podjezične tbl. 10 x	137
		Effentora 100 mcg bukalne tbl. 28 x	392
		Effentora 100 mcg bukalne tbl. 4 x	2747
		Effentora 200 mcg bukalne tbl. 28 x	196
		Effentora 200 mcg bukalne tbl. 4 x	1373
		Effentora 400 mcg bukalne tbl. 4 x	686
Effentora 600 mcg bukalne tbl. 4 x	457		
nazalna uporaba	fentanil	Instanyl 50 mcg/odmerno pršilo za nos razt. 10 odm.	1400
		Instanyl 100 mcg/odmerno pršilo za nos razt. 20 odm.	350
		Instanyl 200 mcg/odmerno pršilo za nos razt. 20 odm.	175
peroralna uporaba	morfin	MST continus 10 mg film. obl. tbl. 60 x	44
		MST continus 30 mg film. obl. tbl. 60 x	14
		MST continus 60 mg film. obl. tbl. 60 x	7
		MST continus 100 mg film. obl. tbl. 60 x	4
	hidromorfon	Jurnista 4 mg tbl. s podaljš. sprošč. 14 x	64
		Jurnista 8 mg tbl. s podaljš. sprošč. 28 x	16
		Jurnista 16 mg tbl. s podaljš. sprošč. 28 x	8
		Palladone 4 mg trde kaps. s podaljš. sprošč. 60 x	15
		Palladone 8 mg trde kaps. s podaljš. sprošč. 60 x	7
		Palladone 16 mg trde kaps. s podaljš. sprošč. 60 x	3
Palladone 24 mg trde kaps. s podaljš. sprošč. 60 x	2		

Priloga⁰⁸

peroralna uporaba	oksikodon	Codilek 5 mg tbl. s podaljš. sprošč. 60 ×	48
		Codilek 10 mg tbl. s podaljš. sprošč. 60 ×	24
		Codilek 20 mg tbl. s podaljš. sprošč. 60 ×	12
		Codilek 40 mg tbl. s podaljš. sprošč. 60 ×	6
		Codilek 80 mg tbl. s podaljš. sprošč. 60 ×	3
		OxyContin 10 mg tbl. s podaljš. sprošč. 60 ×	24
	OxyContin 20 mg tbl. s podaljš. sprošč. 60 ×	12	
	OxyContin 40 mg tbl. s podaljš. sprošč. 60 ×	6	
	OxyContin 80 mg tbl. s podaljš. sprošč. 60 ×	3	
	oksikodon/nalokson	Targinact 5 mg/2,5 mg tbl. s podaljš. sprošč. 30 ×	96
		Targinact 10 mg/5 mg tbl. s podaljš. sprošč. 30 ×	48
		Targinact 20 mg/10 mg tbl. s podaljš. sprošč. 30 ×	24
		Targinact 40 mg/20 mg tbl. s podaljš. sprošč. 30 ×	12
	tapentadol	Palexia SR 50 mg tbl. s podaljš. sprošč. 60 ×	
Palexia SR 100 mg tbl. s podaljš. sprošč. 60 ×			
Palexia SR 150 mg tbl. s podaljš. sprošč. 60 ×			
Palexia SR 200 mg tbl. s podaljš. sprošč. 60 ×			
Palexia SR 250 mg tbl. s podaljš. sprošč. 60 ×			
transdermalna uporaba	buprenorfin	Transtec 35 mcg/h transdermal. obliž 4 ×	10
		Transtec 52,5 mcg/h transdermal. obliž 4 ×	6
		Transtec 70 mcg/h transdermal. obliž 4 ×	5

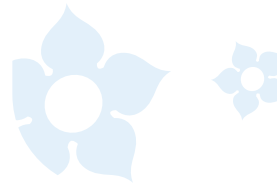
MOČNI OPIOIDI

učinkovina

Maks. št. orig. pakiranj*

dolgodelujoče oblike

transdermalna uporaba	fentanil	Durogesic 12 mcg/h transdermal. obliž 5 ×	66
		Durogesic 25 mcg/h transdermal. obliž 5 ×	33
		Durogesic 50 mcg/h transdermal. obliž 5 ×	16
		Durogesic 75 mcg/h transdermal. obliž 5 ×	11
		Durogesic 100 mcg/h transdermal. obliž 5 ×	8
		Epufen 12,5 mcg/h transdermal. obliž 5 ×	48
		Epufen 25 mcg/h transdermal. obliž 5 ×	24
		Epufen 50 mcg/h transdermal. obliž 5 ×	12
		Epufen 100 mcg/h transdermal. obliž 5 ×	6
		Epufen 150 mcg/h transdermal. obliž 5 ×	4



transdermalna uporaba	fentanil	Matrifen 12 mcg/uro transdermal. obliž 5 ×	101
		Matrifen 25 mcg/uro transdermal. obliž 5 ×	50
		Matrifen 50 mcg/uro transdermal. obliž 5 ×	25
		Matrifen 100 mcg/uro transdermal. obliž 5 ×	12
		Victanyl 25 mcg/uro transdermal. obliž 5 ×	33
		Victanyl 50 mcg/uro transdermal. obliž 5 ×	16
		Victanyl 100 mcg/uro transdermal. obliž 5 ×	8

* Omejitev predpisovanja zdravil z narkotičnimi in psihotropnimi snovmi

V skladu z 38. členom Pravilnika o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 86/2008) sme zdravnik za enega uporabnika za enkratno izdajo predpisati zdravilo za zdravljenje do 30 dni in sicer največ 800 mg buprenorfina, 700 mg fentanila, 3.200 mg hidromorfona, 3.000 mg racemnega metadona, 20.000 mg morfina ali 13.000 mg oksikodona. Navedene količine se nanašajo na količino zdravila v farmacevtski obliki. Za en dan zdravljenja sme zdravnik za posameznega bolnika predpisati največ desetino količin iz prejšnjega odstavka, ob tem pa celotna predpisana količina zdravila na receptu ne sme biti večja, kot je določeno v prejšnjem odstavku.

** Če bolnik ne more zaužiti tablet kratkodelujočega morfina, lahko zdravnik predpiše magistralno recepturo za analgetične kapljice (1 gtt = 1 mg morfina):

Morphini chloridum plv.	0,4 g
Sirupus simplex	2,6 g
Aqua ad iniectabilia	17,6 g

PARENTERALNE OBLIKE ŠIBKIH IN MOČNIH OPIOIDOV

učinkovina		registrirana pot vnosa
tramadol	Tadol 50 mg/ml razt. za inj./inf. ampula 1 ml 5 ×	i. v., s. c., i. m.
	Tadol 50 mg/ml razt. za inj./inf. ampula 2 ml 5 ×	i. v., s. c., i. m.
	Tramal 50 ampula 5 x 50mg/1ml	i. v., s. c., i. m.
	Tramal 50 mg/ml razt. za inj. ampula 2 ml 5 ×	i. v., s. c., i. m.
morfín	Morfin Alkaloid 20 mg/ml razt. za inj. ampula 1 ml 10 ×	i. v., s. c., i. m.
	Morphini sulfas WZF ampula 1 ml 10 ×	i. v., s. c., i. m.
	MSI 10 mg/1 ml Mundipharma razt. za inj. ampula 1 ml 10 × #	i. v., s. c., i. m., epiduralno, subarahnoidalno
	MSI 20 mg/1 ml Mundipharma razt. za inj. ampula 1 ml 10 × #	i. v., s. c., i. m., epiduralno, subarahnoidalno
	MSI 100 mg/5 ml Mundipharma razt. za inj. ampula 5 ml 5 × #	i. v., s. c., i. m., epiduralno, subarahnoidalno
	MSI 200 mg/10 ml Mundipharma razt. za inj. ampula 10 ml 5 × #	i. v., s. c., i. m., epiduralno, subarahnoidalno
oksikodon	Oxygesic Injekt 10 mg/1 ml razt. za inj. ampula 1 ml 10 ×	i. v., s. c., i. m.
	Oxygesic Injekt 20 mg/2 ml razt. za inj. ampula 2 ml 10 ×	i. v., s. c., i. m.

Brez konzervansov in EDTA, primerni tudi za epiduralno in subarahnoidalno uporabo

Podatki o dostopnosti zdravil na slovenskem trgu: marec 2014.

Povzetek priporočil

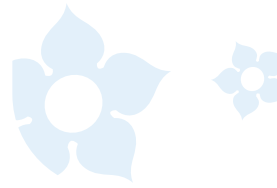
- » Zdravljenje bolečine naj bo del celovitega vodenja bolnika.
- » Pri bolnikih, pri katerih predvidevamo kratko življenjsko dobo, naredimo le preiskave, ki so potrebne za opredelitev vzroka bolečine.
- » Jakost bolečine in učinke zdravljenja redno vrednotimo z ocenjevalnimi lestvicami.
- » Uporabimo tisto ocenjevalno lestvico, ki je najbolj primerna za posameznega bolnika. Svetujemo uporabo kratkega vprašalnika o bolečini. Za dementne bolnike uporabimo lestvico PAINAD.
- » Za oceno nevropatske bolečine si pomagamo z vprašalnikom o nevropatski bolečini.
- » Bolnika poučimo o bolečini in možnostih zdravljenja ter ga spodbudimo k sodelovanju pri zdravljenju.
- » Z bolnikom se pogovorimo o možnih neželenih učinkih zdravil, saj s tem zagotovimo boljše sodelovanje pri zdravljenju.

- » Protibolečinsko zdravljenje predpišemo v rednih časovnih intervalih.
- » Poleg opioida z dolgim delovanjem predpišemo tudi kratkodelujoči opioid za lajšanje prebijajoče bolečine.
- » Ob pojavu nevropatske bolečine predpišemo poleg analgetika še dodatna zdravila iz skupine antidepresivov ali protiepileptičnih zdravil.
- » Prva izbira je peroralni vnos zdravil za zdravljenje bolečine.
- » Pri uvajanju zdravil za zdravljenje bolečine v najkrajšem možnem času poskrbimo, da bolnik nima hujših bolečin ($VAS \leq 3$) in ima čim manj izražene neželene učinke zdravil. Naš cilj je izboljšanje kakovosti življenja.



- » Bolniku predpišemo analgetike glede na jakost in vrsto bolečine.
- » Paracetamol in NSAR so zdravila izbora za blago bolečino. Če se jakost bolečine stopnjuje, zdravljenje nadaljujemo s potentnejšim analgetikom.
- » Če s šibkim opioidom ne dosežemo zadovoljivega analgetičnega učinka, ga ne zamenjamo za drug šibki opioid, temveč preidemo na zdravljenje z močnim opioidom.
- » Pri bolnikih z napredovalo boleznijo lahko uvedemo močne opioide v najmanjših odmerkih brez predhodne uporabe srednje močnih opioidov.
- » Sočasne uporabe dveh dolgodelujočih močnih opioidov ne priporočamo. Ne priporočamo sočasne uporabe šibkega in močnega dolgodelujočega opioida.
- » Močni opioidi so enako učinkoviti v ekvianalgetičnih odmerkih in imajo podobne neželene učinke, le da so ti pri bolnikih lahko različno izraženi. Razlikujejo se v nekaterih farmakokinetičnih lastnostih, kar je lahko odločilno pri izbiri močnega opioida za bolnike z jetrno in ledvično insuficienco. Pri izbiri je lahko odločilna tudi različna farmakološka oblika zdravila.
- » Za vzdrževalno zdravljenje uporabljamo dolgodelujoče oblike opioidov. Dnevni odmerek opioida za bolnika titriramo.
- » Kratkodelujoči morfin uporabljamo za titracijo dnevnega odmerka dolgodelujočega opioida in za zdravljenje prebijajoče bolečine. Rešilni odmerek kratkodelujočega morfina naj bo približno šestina dnevnega odmerka dolgodelujočega morfina.
- » Če en rešilni odmerek kratkodelujočega morfina ne zadostuje, naj bolnik čez 30 minut vzame še enega. Če potrebuje bolnik rešilni odmerek morfina več kot štirikrat na dan, povečamo dnevni odmerek dolgodelujočega opioida.

- » Rešilni odmerek fentanila je treba titrirati. Bolnik lahko vzame rešilni odmerek fentanila največ štirikrat na dan. Če ga potrebuje večkrat, povečamo dnevni odmerek dolgodelujočega opioida.
- » Za zaprtje, ki je posledica jemanja opioidov, bolniku svetujemo preventivno izvajanje nefarmakoloških ukrepov. Če ti ukrepi ne zadoščajo, svetujemo redno jemanje odvajal. Pri bolnikih, ki navajajo težave z odvajanjem blata že pred začetkom zdravljenja z opiodi, lahko poskušamo preprečiti poslabšanje njihovega stanja z izbiro opioida, ki mu je dodan antagonist opiodnih receptorjev v črevesju, s transdermalnim vnosom opioida ali izbiro opioida, ki deluje na več mehanizmov nastanka bolečine.
- » En opioid zamenjamo z drugim, če kljub velikim odmerkom izbranega močnega opioida bolečine ne olajšamo ali če izbrani opioid povzroča moteče neželene učinke, čeprav jih poskušamo preprečevati in zdraviti..
- » Pri rotaciji opiodov si pomagamo s tabelo primerjalnih odmerkov. Priporočamo začetek z manjšim odmerkom novega opioida, kot je napisan v tabeli. Bolnika skrbno opazujemo in novi opioid titriramo do kliničnega učinka.
- » Pri rotaciji poti vnosa iz peroralne v transdermalno obliko naj bolnik ob prvi namestitvi obliža vzame zadnji odmerek peroralnega opioida. Po potrebi naj ob preboju bolečine vzame kratkodelujoči morfin ali fentanil.
- » Pri nekaterih bolnikih je potrebna večkratna rotacija močnih opiodov.
- » Pri bolnikih z ledvično insuficienco je potrebna previdnost pri uporabi opiodov, predvsem morfina.
- » Podkožno infuzijo morfina in drugih zdravil uporabimo, kadar bolnik ne more zaužiti zdravil zaradi bruhanja, slabosti, disfagije, omejene zavesti in predvsem v terminalnem stadiju bolezni, ko s podkožno infuzijo različnih zdravil lajšamo več simptomov hkrati.



- » Primerjalni odmerek podkožnega morfina je tretjina peroralnega odmerka.
 - » Za prebijajočo bolečino dobi bolnik v podkožje – po potrebi – poleg stalne podkožne infuzije še rešilne odmerke morfina. Rešilni odmerek je šestina dnevnega odmerka podkožnega morfina. Glede na porabo morfina za rešilne odmerke spremenimo dnevne odmerke opioida v naslednjem samokrčljivem balonu ali črpalki.
- » Bolnikom z nevropatsko bolečino sočasno z analgetikom predpišemo tudi protiepileptična zdravila ali/in antidepressive.
 - » Pri bolnikih z napredovalim rakom in neobvladano nevropatsko bolečino lahko poleg opioidov uporabljamo lidokain in ketamin v podkožni infuziji.
 - » Zdravljenje z bifosfonati lahko uvedejo specialisti v tercialnih ustanovah pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, rakom dojk in prostate, ki imajo bolečine zaradi kostnih metastaz.
- » Ko bolečine ne moremo olajšati s peroralnim, transdermalnim ali subkutanim dajanjem zdravil, bolnika napotimo v protibolečinsko ambulanto.



Slovensko združenje za zdravljenje bolečine SZZB

