

# LAJŠANJE BOLEČINE PRI BOLNIKU Z RAKOM

Slavica Lahajnar

*Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

## **Povzetek**

Svetovna zdravstvena organizacija priporoča tri-stopenjsko zdravljenje bolečine in postavlja močne opioide na tretjo stopnico. Določeni so za lajšanje močne bolečine. Študije so pokazale, da je pri bolnikih z neozdravljivo boleznijo bolj učinkovita in racionalna uporaba močnih opioidov že na drugi stopnici t.j. pri srednje močni bolečini. Poleg iztitriranega dnevnega odmerka dolgodelujočega opioida, bolnik potrebuje rešilne odmerke kratko-delujočega opioida za prebijajočo bolečino. Če izbrani opioid ne olajša bolečine ali ima neobvladljive neželene učinke, kljub temu, da jih zdravimo, ga zamenjamo z drugim močnim opioidom. Pri lajšanju nevropatske bolečine dodamo druga zdravila za zdravljenje bolečine. Bolnik zdravila za lajšanje bolečine zaužije ali, če to ni mogoče, dobi podkožno. Pri kostnih metastazah ima paliativno obsevanje analgetičen učinek. Kadar je bolečina neobvladljiva z opioidi in dodatnimi zdravili, prihajajo v poštev drugi postopki zdravljenja bolečine.

## **Tri-stopenjska lestvica in oralni morfin**

Pri večina bolnikov z rakom uspešno lajšamo bolečino z analgetiki in dodatnimi zdravili. Danes veljavna priporočila Evropskega združenja za paliativno oskrbo o izbiri analgetika temeljijo na tri-stopenjski lestvici, ki jo je izdelala Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) leta 1986. Bolniku z bolečino stopenjsko uvajamo neopioide, srednje močne opioide in močne opioide. Morfin je prvo sredstvo izbora za lajšanje močne bolečine.

Pravi odmerek morfina je tisti, ki ublaži bolečino brez neželenih učinkov. Določimo ga s titracijo, tako da bolnik zaužije kratko delujoči morfin vsake štiri ure. Seštevek odmerkov kratko delujočega morfina v enem dnevu predpišemo v obliki dolgo delujočega morfina. Bolnik ga zaužije ob določenih uri, da prepreči nastanek močne bolečine. Kljub temu pa, zaradi prebijajoče bolečine, potrebuje občasno še rešilni odmerek kratko delujočega morfina, vzame ga po potrebi in je 1/6 dnevnega odmerka morfina. Ob začetku zdravljenja z morfinom je bolnik lahko bolj zaspan, vrtoglav, čuti slabost ali ga sili na bruhanje; 30% bolnikov potrebuje zdravila proti slabosti. Neželeni učinki morfina so običajno blagi in prehodni in minejo, ko bolnik prejema stalen dnevni odmerek dolgo delujočega morfina. Ves čas zdravljenja je prisotno zaprtje, zato bolnik redno jemlje odvajala.

## Zamenjava morfina z drugim močnim opioidom

Glede na klinične izkušnje zdravnikov so si analgetični in neželeni učinki različnih močnih opioidov podobni, vendar so pri bolnikih različno izraženi. Vzroki za neučinkovitost ali hujše neželene učinke opioida pri nekaterih bolnikih niso docela poznani. Večina močnih opioidov se veže na  $\mu$ -opioidne receptorje, pri ljudeh so odkrili različne podtipе teh receptorjev. Pri izbiri opioida za bolnike z zmanjšanim delovanjem ledvic in jeter upoštevamo njegove farmakološke lastnosti.

Pri nekaterih bolnikih so neželeni učinki morfina tako moteči, da odmerka ne moremo titrirati do analgetičnega učinka. To so huda zaspanost, kognitivne motnje, zmedenost ali halucinacije. Potrebna je zamenjava morfina z drugim močnim opioidom t.j. transdermalnim fentanilom, hidromorfonom, oksikodonom ali metadonom. Nekatere študije kažejo, da je takih bolnikov do 40%. Včasih je potrebna večkratna rotacija med močnimi opioidi. Pri zamenjavi enega močnega opioida z drugim upoštevamo tabelo ekvi-analgetičnih odmerkov. Polovico odmerka prvega opioida zamenjamo z drugim in drugega titriramo do analgetičnega učinka. Titriramo s kratko delujočim morfinom.

Transdermalni fentanil je dobro nadomestilo za oralni morfin. Povzroča manj zaprtja. Pri bolnikih, ki potrebujejo stabilen odmerek oralnega opioida je 3-dnevno delovanje transdermalnega fentanila prednost. Za bolnike v terminalnem stanju bolezni so primernejši drugi močni opioidi s krajšim delovanjem, saj se stanje bolnika in jakost bolečine lahko hitro spreminjata in je potrebno takojšnje prilagajanje odmerka. Hidromorfon je 5-10 krat močnejši opioid od morfina. Zaradi manjše vezave na plazemske albumine in neaktivnih metabolitov je primeren za bolnike, ki sočasno jemljejo druga zdravila ali imajo okvarjeno delovanje ledvic. Oksikodon ima bifazično sproščanje, zato nastopi analgetičen učinek po zaužitju hitreje, kot pri ostalih močnih opioidih. Metadon deluje na opioidne receptorje in receptorje, ki so soudeleženi pri nastanku bolečine po poškodbi živca, zato je primeren za lajšanje nevropatske bolečine.

## Dnevni odmerek opioida ne zadošča

Največji odmerek opioida, katerega bolnik lahko dobi, ni določen. Pri številnih bolnikih z napredovalim rakom se jakost bolečine stopnjuje, zato potrebujejo večje odmerke opioida. Če bolnik potrebuje več kot štiri rešilne odmerke kratko delujočega morfina, moramo povečati dnevni odmerek opioida za 30 do 50%.

Bolnik, pri katerem tumor pritiska ali vrašča v živce, živčne pleteže ali hrbtenjačo, ima nevropatsko bolečino, pri kateri so opioidi manj učinkoviti. Z dodatnimi zdravili za zdravljenje bolečine – antikonvulzivi in antidepresivi dosežemo dober analgetičen učinek pri istem dnevnem odmerku opioida.

V primeru bolečin zaradi kostnih metastaz, ki niso obvladljive z analgetiki ali, če predvidevamo zlom kosti, se posvetujemo z zdravnikom-onkologom o paliativnem obsevanju.

## Podkožni morfin

Bolniki s težavami pri požiranju in tisti, ki zdravil ne morejo zaužiti zaradi slabosti in bruhanja ali zmanjšane zavesti, dobivajo morfin v podkožje ali žilo. Podkožno dajanje analgetikov je primernejše, ker lahko bolnika s pomočjo medicinskih pripomočkov (črpalk) zdravimo na domu. Ekvianalgetičen podkožni odmerek morfina je 3-krat manjši od peroralnega, bolnik ga dobiva v stalni podkožni infuziji.

V terminalnem stanju bolezni lahko podkožni analgetski mešanici dodamo zdravila za lajšanje drugih simptomov napredovale bolezni. Največkrat so to zdravila proti slabosti in bruhanju ter pomirjevala.

## Ali je napočil čas za spremembo tri-stopenjske lestvice SZO?

Lestvica je bila objavljena pred skoraj 20 leti. V tem času je bilo narejenih malo randomiziranih in prospektivnih študij, ki bi trdno podprle njeno učinkovitost. Nasprotno, nekatere študije kažejo, da so nizki odmerki močnih opioidov enako učinkoviti in imajo enako izražene neželene učinke kot visoki odmerki srednje močnih opioidov z dodatkom nesteroidnih anti-revmatikov. Predvsem v paliativni medicini, kjer zaradi napredovanja bolezni stopnja bolečine hitro narašča, priporočajo uvajanje močnih opioidov brez predhodne uporabe srednje močnih opioidov t.j. opustitev druge stopnice na lestvici.

Morfin je najdlje uporabljan močni opioid, zato imamo z njim največ izkušenj. Kljub temu bolnike enako dobro zdravimo z drugimi opioidi iz te skupine in vprašanje je ali je morfin še zlati standard. V tri-stopenjsko lestvico SZO je potrebno vključiti rotacijo opioidov.

Lestvica ne upošteva potrebe po rešilnih odmerkih za prebijajočo bolečino, ki se pojavi, kljub rednemu jemanju dolgo-delujočega opioida in dobro zdravljeni stalni bolečini. Potrebno je dodati priporočila o izbiri analgetika, načinih vnosa in velikosti rešilnega odmerka glede na dnevni odmerek opioida.

## Nova spoznanja

Redki bolniki potrebujejo zelo velike odmerke opioidov (na primer 0,5 grama morfina ali njegov ekvivalent). Pri njih se je verjetno razvila toleranca t.j. zmanjšana občutljivost opioidnih receptorjev in/ali hiperalgezija t.j. preobčutljivost na bolečino. Ker ima bolnik, kljub velikim odmerkom, močno bolečino, opioid pa povzroča hujše neželene učinke, kot so halucinacije in mioklonus, moramo poiskati druge načine zdravljenja bolečine. Tak bolnik sodi v ambulantno za zdravljenje bolečine k zdravniku z dodatnim znanjem iz bolečinske medicine. Zdravnik – angolog se odloča o načinu zdravljenja glede na vrsto bolečine in stanje bolnika. Po potrebi mu uvede spinalni kateter - v likvorski prostor daje zelo majhne odmerke morfina in sočasno lokalni anestetik in klonidin. Lahko

se odloči za stalno podkožno infuzijo manjših odmerkov morfina in ketamina. V nastanek tolerance in hiperalgizije so namreč vpleteni NMDA - ekscitatorni glutamatni receptorji in ketamin je njihov antagonist. Peroralni metadon deluje istočasno na opioidne in NMDA receptorje, zato bi pričakovali, da se pri njegovi uporabi ne razvija toleranca in/ali hiperalgizija. V literaturi najdemo navedbe posameznih primerov uspešnega zdravljenja bolečine s sočasnim jemanjem majhnih odmerkov fentanila in metadona. Morda je prihodnost zdravljenja bolečine v sočasnem jemanju majhnih odmerkov opioidov, ki delujejo na različne receptorje.

## Zaključek

Individualna obravnava je osnovno vodilo v paliativni oskrbi bolnika z neozdravljivo boleznijo, kar velja tudi za zdravljenje bolečine. Izkušnje iz preteklosti in sedanji izsledki raziskav odpirajo nove možnosti zdravljenja bolečine v prihodnosti. Vedeti pa moramo, da je s spodbudnim odnosom do bolnika in svojev ter upoštevanjem čustvenih, socialnih in duševnih potreb bolnika tudi farmakološko zdravljenje bolj učinkovito.

## Literatura

1. Expert working group of the research network of Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 587-93.
2. Porta-Sales J, Gomez-Batiste X, Tuca-Rodríguez A et al. WHO analgesic ladder – or lift? *Eur J Palliat Care* 2003; 10: 105-9.
3. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 409-16.
4. Mercadante S. Refractory symptoms: complex problems need careful solutions. *Eur J Palliat Care* 2005; 12 : 38-40.
5. Pasternak GW. Insight into the genetic of mu-opioid analgesic: lessons from the clinic. *Eur J Palliat Care* 2003; 10: 37-8.