

ZDRAVLJENJE BOLEČINE PRI BOLNIKI Z RAKOM *PAIN TREATMENT IN CANCER PATIENT*

Asist. mag. Mateja Lopuh, dr. med.

Oddelek za anesteziologijo in intenzivno zdravljenje, Splošna bolnišnica Jesenice

Povzetek

Bolečina je zaplet pri rakavi bolezni, ki se ga bojijo skoraj vsi bolniki z rakom. Večina bolnikov pričakuje, da bo enkrat v poteku bolezni trpela bolečine. S sistematičnim spremljanjem podatkov o pojavnosti bolečine pri bolnikih z rakom se je pokazalo, da je prevalenca bolečine višja kot 50%. Tretjina bolnikov je ocenjevala bolečino kot zmerno do hudo.

Steber zdravljenja bolečine so analgetična zdravila, ki jih uporabljamo po načelih analgetične lestvice Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). Njihovo učinkovanje dopolnimo z ustreznimi dopolnilnimi zdravili, kot so: protivnetna antirevmatična zdravila, anksiolitiki, zdravila za zdravljenje depresije in antikonvulzivi. Poleg peroralnega vnosa imamo na voljo tudi druge poti vnosa zdravila. Med fizikalnimi načini zdravljenja so transkutana električna nevrostimulacija (TENS), akupunktura, masaža in podporno psihološko zdravljenje. Če je le mogoče, vključimo specifično onkološko zdravljenje, bodisi blažilno z radio-oz. kemoterapijo, kakor tudi kirurške posege.

Uspešno zdravljenje bolečine zahteva natančno oceno bolečine, analizo vzroka bolečine, poznavanje možnosti zdravljenja, ki jih ima bolnik na voljo, in redno spremljanje poteka zdravljenja.

V prispevku prikazujemo pregled analgetičnega zdravljenja bolečine pri bolnikih z rakom. Prikazana so zdravila, ki so na voljo, indikacije zanje in navodila za njihovo odmerjanje. Predstavljena so osnovna načela titracije odmerka, določanja odmerka za lajšanje preblijajoče bolečine in rotacija odmerka oz. poti vnosa zdravila. Nakazana so načela za diferencialno uporabo opioidov.

Ključne besede:

bolečina zaradi raka, zdravljenje, opioidi, titracija odmerka, zamenjava opioida, neželeni učinki

Summary

Pain is a feared complication of cancer with the vast majority of patients assuming that they will suffer from pain at some point in their disease. A systematic review of pain suggests that the prevalence of pain in all cancer patients is high, over 50%. One third of the patients evaluated their pain as moderate to severe.

The mainstay of pain treatment are analgesic drugs, used by the principles of WHO analgesic ladder. Their effect can be more pronounced by using other drugs such as NSAR, anxiolytic drugs, antidepressants and anticonvulsive drugs. The drugs can be taken orally but there are other routes available. Physical modalities include TENS, acupuncture, massage and psychological support. Whenever possible, specific oncologic as well as surgical treatment is included.

Successful pain treatment demands careful assessment of pain, finding the reason for it, knowing the possibilities available and regular evaluation of the treatment.

The article discusses the analgesic treatment of pain in cancer patients is discussed. Drugs that can be used, indications and guidelines for their posology are presented. The basic principles of opioid titration, of calculating the breakthrough dose and opioid rotation are discussed. Guidelines for differential use of opioids are shown.

Key words:

cancer pain, treatment, opioids, dose titration, opioid rotation, side effects

UVOD

Bolečina ostaja glavna težava pri vseh bolnikih z rakom, saj prizadene 20-30% vseh bolnikov že ob postavitvi diagnoze. Pri napredovali bolezni pa bolečine trpi več kot 70% bolnikov

(1, 2). Pri bolnikih z rakom je bolečina posledica invazivne rasti tumorja in vraščanja v tkiva, širjenja zasevkov, pojavi pa se lahko tudi zaradi toksičnega delovanja kemoterapevtikov ali obsevanja. Bolečina je lahko poleg nociceptivne tudi nevropatska in je posledica vraščanja tumorja v živce in

živčne pleteže ali v hrbtenjačo. Pooperacijska bolečina lahko postane kronična po odstranitvi dojke ali uda (fantomska bolečina) ali po torakotomiji. Steroidna zdravila, ki jih uporabljamo, lahko povzročijo avaskularno nekrozo stegenice in posledično zlome (3, 4). Akutna bolečina je ponavadi povezana z določenimi postopki, kronično bolečino pa opisujemo kot bolečinske sindrome pri rakavi bolezni (5).

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je leta 1986 sprejela tristopenjsko lestvico za zdravljenje bolečine pri rakavih obolenjih. Na prvi stopnji se za zdravljenje bolečine uporabljajo neopioidni analgetiki, na drugi stopnji opioidni analgetiki za zdravljenje zmerne in srednje močne bolečine in na tretji stopnji močni opioidi. Na vsaki stopnji analgetične lestvice se lahko uporablja dopolnilna zdravila. Predpisano zdravilo naj bolnik zaužije v rednih časovnih presledkih (vedno ob določeni uri) (1, 6). V zadnjem času so lestvici dodali še četrto in peto stopnjo. Četrta stopnja predstavlja možnost zamenjave (rotacije) opioida in peta stopnja zajema anesteziološke postopke in ukrepe (7).

Kljub vsem naporom posameznih inštitucij in SZO bolečina v veliki večini držav še vedno ni sprejeta kot peti vitalni znak. Bolečino ocenjujejo pomanjkljivo in premalokrat. Čas, ki je potreben, da bolnik dobi ustrezno zdravilo, je še vedno predolg (4).

BOLEČINSKI SINDROMI PRI RAKAVEM OBOLJENJU

Bolečinske sindrome pri rakavem obolenju razdelimo na tiste, ki povzročajo nociceptivno bolečino, in tiste, ki povzročajo nevropatsko bolečino zaradi razraščanja tumorja. Posebej pa govorimo o bolečinskih sindromih, ki so posledica zdravljenja rakave bolezni in praviloma povzročajo nevropatsko bolečino (tabela 1) (5). Poleg stalne bolečine

Tabela 1: Kronični bolečinski sindromi pri bolnikih z rakom (5)

Nociceptivni bolečinski sindromi	<ul style="list-style-type: none"> • kostna, sklepna, mišična bolečina - lokalni zasevki - zasevki v lobanjski bazi - zasevki v vretencih - zasevki v medenici - vraščanje tumorja v sklepe, mehka tkiva • paraneoplastični sindromi - hipertrofična osteoartropatija - s tumorjem povezana ginekomastija • visceralna bolečina - raztezanje ovojnice jeter - retroperitonealni sindrom - kronična zapora črevesja - kronična zapora sečnice
Nevropatski bolečinski sindromi	<ul style="list-style-type: none"> • boleče periferne mononevropatije • boleče polinevropatije • radikulopatije • kompresija hrbtenjače

opisujejo bolniki še t.i. prebijajočo bolečino. Kot prehodno zvišanje moči bolečine nad običajno bolečino sta jo opredelila Portenoy in Hagen (8). Taka bolečina je lahko izjemno močna. Bolnika lahko povsem onespособi. Ker traja zelo kratek čas, jo je tudi težko obvladovati. Redno zapisovanje pojavljanja bolečine in okoliščin lahko pripomore k pravočasni prepoznavi in zgodnjemu zdravljenju take bolečine (8).

OPIOIDNI RECEPTORJI

Glavnino zdravil za lajšanje bolečine pri bolnikih z rakom predstavljajo opioidi. Opioidi delujejo na opioidne receptorje. V družino opioidnih receptorjev uvrščamo 4 vrste receptorjev: mu, delta, kapa in ORL receptor. To so receptorji, ki delujejo z vezavo na G protein. Učinki, ki jih posredujejo receptorji, so dvojni, odvisno od tega, ali gre za akutno vezavo zdravila na receptor ali za kronično.

Mu receptor je klinično najpomembnejši. Izraža se na osrednjih in perifernih nevronih, pre- in postsinaptično. Kako so posamezna mesta, kjer se nahajajo nevroni, zastopana v celotni analgeziji, ni povsem pojasnjeno (9).

K razumevanju individualnih razlik med bolniki v odzivnosti na opioidno zdravljenje je veliko pripomogla farmakogenomika. Opisana je cela vrsta polimorfizmov, le nekaj pa je klinično pomembnih. Mutacija 118 A-G pomeni, da bolniki za učinkovito analgezijo potrebujejo veliko večje odmerke morfina. Ti odmerki so lahko 2- do 3-krat večji kot običajno (10).

OPIOIDNA ZDRAVILA

Opioidna zdravila glede na učinek delimo na šibka in močna; glede na hitrost učinkovanja na zdravila s takojšnjim učinkom in na zdravila s počasnim oz. nadzorovanim sproščanjem, glede na pot vnosa pa na parenteralna, rektalna, peroralna in transdermalna (11).

Med šibke opioide uvrščamo tramadol, kodein; med močne morfin, hidromorfon, oksikodon, fentanil, piritramid, petidin, buprenorfin (tabela 2). Glede na intrinzično aktivnost pa jih delimo v prave agoniste, delne agoniste/antagoniste in agoniste/antagoniste (12).

Med močnimi opioidi je prvo zdravilo, ki ga izberemo morfin v vseh oblikah in z vsemi potmi vnosa, ker glede na pričakovane neželene učinke bolnikom najbolj ustreza. Glede učinkovitosti med zdravili sicer ni razlik. Pri uvajanju opioida namreč odmerke vseh ostalih zdravil preračunamo iz morfija (13, 14) (tabela 3). Vseeno obstajajo med posameznimi zdravili drobne razlike, ki so nam lahko vodilo, ko ne želimo uporabiti morfina (tabela 4). Po priporočilih se lahko odločimo za zamenjavo opioida, če so neželeni učinki tako

Tabela 2: Farmakokinetične in farmakodinamske lastnosti opioidov (11, 12)

	Pot vnosa	Biološka uporabnost	Aktivni presnovki	Čas delovanja	Neželeni učinki	Posebnosti
Tramadol	Usta, danka, v žilo, podkožno, v mišico	70%	Pro zdravilo – potreben encim za presnovo	4 do 6 ur, 8 do 24 ur s podaljšanim sproščanjem	Pri petini bolnikov Kot pri vseh + konvulzije	II stopnja po WHO – možen neposreden prehod na III
Kodein	Usta, parenteralno	različna	Prozdravila – potreben encim za presnovo	4 do 6 ur	Kot pri vseh mu agonistih	
Morfin	Vse poti vnosa	30%	Aktivni M6G in M3G	4 ure, do 24 ur s podaljšanim sproščanjem	Kot pri vseh mu agonistih	Zlati standard
Hidromorfon	Skozi usta	30 -50%	Neaktivni presnovki	8 do 12 ur	Kot pri vseh mu agonistih	Oros tehnologija
Oksikodon	Skozi usta, parenteralno	60 -90%	Neaktivni presnovki	8 do 12 ur	Kot pri vseh mu agonistih	Dvofazno sproščanje
Fentanil	Parenteralno, nazalno, epiduralno, TTS		Neaktivni presnovki	do 72 ur [za obliž]	Manj zaprtja	Najmočnejši opioid
Buprenorfin	Parenteralno, TTS, pod jezik		Neaktivni presnovki	do 96 ur	Manj zavore dihanja in zaprtja	Omejitev zgornjega odmerka
Metadon	Usta, parenteralno	70 - 90%	Neaktivni presnovki	4 do 6 ur	Kot pri vseh mu agonistih	Agonist mu in NMDA receptorjev

Tabela 3: Ekvianalgetični odmerki močnih opioidov (13)

									Razmerje s peroralnim morfinom
Tramadol Peroralno	150	300	450	600					1:5
Tramadol Parenteralno	100	200	300	400	500				
Morfin Peroralno	30	60	90	120	130	180	210	240	
Morfin Parenteralno	10	20	30	40	50	60	70	80	
Oksikodon peroralno		30		60		90		120	1:2
Hidromorfon peroralno	4	8	12	16	20	24	28	32	1:8 [7.5]
Fentanil TTS		25 mcg/h		50 mcg/h		75 mcg/h		100 mcg/h	25 mcg/h – 60 mg morfina
BuprenorphinTTS		35 mcg/h		52 mcg/h		70 mcg/h		105 mcg/h	Kot pri fentanilu

• kjer ni posebej navedeno, so odmerki v mg

Tabela 4: Primernost uporabe posameznih opioidov pri bolnikih z izraženimi simptomi (15)

	morfin	hidromorfon	oksikodon	metadon	fentanil	buprenorfin
Slabost/bruhanje	-	++	++	+	++	++
Zaprtje	-	+	+	+	++	++
Zmedenost/zaspanost	0	++	++	0	0	0
Motnje požiranja	++	++	0	+	++	++
Jetno popuščanje	0	++	0	+	++	+
Ledvično popuščanje	0	+	0	+	+	++
Nestabilna bolečina	++	++	++	-	-	-

++ zelo primeren
+ primeren
- neprimeren
- neustrezen
0 kontraindiciran

izraženi, da so za bolnika moteči, in če seveda analgetični učinek ni prepričljiv (15, 16).

ZAČETEK ZDRAVLJENJA Z MOČNIMI OPIOIDI (TITRACIJA)

Močne opioide lahko predpišemo bolnikom, ki pred začetkom tega zdravljenja opioidov še niso jemali, ali tistim, ki so pred tem prejeli najvišje odmerke šibkih opioidov. Odmerek močnega opioida določimo s titriranjem. Titriramo vedno s pomočjo hitro delujočega morfina. Titriranje pomeni, da bolniku z bolečino predpišemo nizek odmerek 5–10 mg hitro delujočega morfina. Hitro delujoči morfin začne učinkovati po 20–30 minutah in deluje štiri ure, zato ga bolnikom tudi predpisujemo na štiri ure. Enak odmerek, ki smo ga uporabili za titriranje, uporabimo tudi za lajšanje prebijajoče bolečine. Tudi ta odmerek lahko bolniku predpišemo na štiri ure. Plazemska koncentracija morfina doseže ravnotežje v 24 urah, tako da lahko na osnovi porabljene količine morfina na novo določimo štiriurni odmerek in odmerek morfina za lajšanje prebijajoče bolečine. Postopek ponavljamo, dokler ne dosežemo olajšanja bolečine. Ko je bolečina obvladana, ponavadi preidemo na uporabo morfina s podaljšanim sproščanjem. Še vedno pa ohranimo hitro delujoči morfin za lajšanje prebijajoče bolečine. Odmerek tega morfina ponavadi znaša 1/6 do 1/10 dnevnega odmerka morfina. Druga možnost je podkožni ali venski vnos morfina, 5–10 mg vsakih 15–30 minut, dokler bolečina ne popusti, ali ko so stranski učinki preveč izraziti (prevelika sedacija). Ko imamo določen celodnevni odmerek morfina, ga lahko zamenjamo (rotiramo) s katerim koli drugim opioidom. Velja pravilo, da izberemo tistega, ki ga najbolj poznamo in si ga lahko privoščimo. Če je bila bolečina huda, ekvianalgetičnega odmerka ne zmanjšujemo, sicer pa določeni odmerek znižamo za 10–15%. Velja si zapomniti, da moramo vedno, ko zvišamo odmerek dolgo delujočega opioida, prilagoditi tudi odmerek opioida za prebijajočo bolečino. Hitro delujoče oblike so samo morfinske (peroralne ali podkožne). Če je izračunani odmerek za peroralno pot vnosa višji od 40 mg, je treba preiti na podkožno pot vnosa zdravila (17).

ZAMENJAVA (ROTACIJA) OPIOIDNEGA ZDRAVILA IN POTI VNOSA

Večina nacionalnih smernic in priporočil navaja morfin kot prvo zdravilo, ki ga izberemo za lajšanje hude bolečine (16). Osnovo zdravljenja predstavlja analgetična lestvica SZO. Zaradi velikih individualnih razlik v odzivnosti na zdravljenje z morfinom je bolnikom včasih treba morfin zamenjati z drugim opioidnim zdravilom (18, 19). Za zamenjavo morfina uporabimo ekvianalgetično tabelo (tabela 3). Če je bolečina primerno obvladana, preračunani odmerek novega zdravila običajno zmanjšamo za 15–20%; če pa ni, ga ne zmanjšujemo. Tudi pri zamenjavi zdravila moramo

paziti, da ne pozabimo predpisati zdravila za lajšanje prebijajoče bolečine.

Opioidna zdravila praviloma dajemo skozi usta. Pri določenih bolnikih lahko uporabimo druge poti vnosa zdravila. Za transdermalni obliž se odločimo, če bolnik ne more požirati, močno bruha, ali ko ni moč pričakovati, da bo peroralno zdravilo jemal po dogovoru (20). Iz podobnih razlogov se lahko odločimo za podkožno pot vnosa zdravila.

UPORABA OSTALIH ZDRAVIL PRI ZDRAVLJENJU BOLEČINE PRI BOLNIKI Z RAKOM

Ketamin

Ketamin je derivat fenciklidina. V anesteziji se uporablja že več kot 40 let. Ketamin zagotavlja amnezijo in močno analgezijo in povzroča t. i. disociacijska anestezijo. Disociacijska anestezija označuje stanje, podobno katatoniji, ko bolnik ni sposoben pogovora, videti pa je buden. Uporaba ketamina je delno omejena zaradi delirija ob zbujanju iz anestezije, ki pa ga lahko ublažimo s pomočjo benzodiazepinov (21). Ketamin je nekompetitivni antagonist NMDA receptorja. Zavira in zmanjša nastajanje tolerance na opioide (22). Ketamin lahko uporabljamo kot neprekinjeno vensko ali podkožno infuzijo.

Zdravila za zdravljenje depresije

Največ uporabljamo triciklične antidepresive v sklopu zdravljenja nevropatske bolečine. Uporabljamo nižje odmerke kot sicer za zdravljenje depresije. Med posameznimi zdravili ni razlik v učinku. Domnevni mehanizem učinkovanja je povezan z zavoro privzema noradrenalina, serotonina ali obeh (23).

Zdravila proti krčem (antikonvulzivi)

Tudi ta zdravila uporabljamo za zdravljenje nevropatske bolečine. Mehanizem učinkovanja karbamazepina, fenitoina in valproične kisline je povezan z blokado natrijevih kanalčkov in povečanjem stabilnosti membrane. Veliko se uporabljata tudi gabapentin in pregabalin (24).

Kortikosteroidi

Kortikosteroidna zdravila uporabljamo zlasti za zdravljenje bolečin ob zasevkih v hrbtenjači in v visceralnih organih. Najpogosteje uporabljamo deksametazon (25).

Zdravila za zdravljenje bolečine pri kostnih zasevkih

Za lajšanje bolečine pri fokalnih kostnih zasevkih uporabljamo kortikosteroide in obsevanje. Pri razsoju tumorskega tkiva v kosti pa uporabljamo bisfosfonate. Dajemo jih (pami-

dronate) na 3 do 4 tedne (26). Uporabljamo tudi kalcitonin. Poleg obsevanje pa še zdravljenje z izotopi (stroncij 89 in samarim) (27).

Lokalni anestetiki

Uporabljamo jih za zdravljenje nevropatske bolečine, kadar ne dosežemo uspeha z antidepresivi ali antikonvulzivi. Na voljo so v obliki obliža in v parenteralni obliki, bodisi za vensko ali podkožno pot vnosa (4).

UPORABA INVAZIVNIH POTI VNOSA ZDRAVILA (SUBARAHNOIDNO, EPIDURALNO, PODKOŽNO DAJANJE)

Črpalke, PCA, mešanica zdravil

Invazivne poti vnosa zdravila so bolj domena anesteziologov, saj zahtevajo določeno tehnično predznanje. Odmerki zdravil, ki jih uporabimo, so manjši, manj je tudi sistemskih učinkov. Ko bolnik prejema visoke odmerke opioidnih zdravil, lahko z zamenjavo poti vnosa (podkožno) zmanjšamo odmerke in tako tudi neželene učinke. Na voljo so posebne črpalke (balonske), s katerimi si bolnik lahko sam uravnava analgezijo. Primerne so tudi zato, ker bolniku lahko po eni poti dovajamo več zdravil hkrati.

ZAKLJUČEK

Zdravljenju bolečine pri bolnikih z rakom se pogosto posveča premalo pozornosti, je pa njeno obvladovanje gotovo ključnega pomena pri kakovosti njihovega življenja. Naša prizadevanja morajo biti usmerjena v zgodnje prepoznavanje bolečine, hitro ukrepanje in izbiro takega analgetika, ki bo bolniku nudil največjo analgetično učinkovitost in čim manj neželenih učinkov.

Literatura:

- Mercandante S, Fulfarò F. World Health Organization guidelines for cancer pain: a reappraisal. *Ann Oncol* 2005; 16 (suppl. 4): iv135–iv135.
- Forbes K. Pain in patients with cancer. In: Forbes K, ed. *Opioids in cancer pain*. New York: OPML, 2007: 1-3.
- Haegerstam GAT. Pathophysiology of bone pain: a review. *Acta Orthop Scand*, 2001; 72: 308-317.
- Pharo GH, Linqiu Zhou. Pharmacological management of cancer pain. *JAOA* 2005; 105(suppl. 5): 21-28.
- Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999; 353: 1695–1700.
- Fine PG. The evolving and important role of anesthesiology in palliative care. *Anesth Analg* 2005; 100: 183-188.
- Forbes K. The WHO analgesic ladder. In: Forbes K, ed. *Opioids in cancer pain*. New York: OPML, 2007: 19-24.
- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-81.
- Lotsch J, Geisslinger G. Current evidence for a genetic modulation of the response to analgesics. *Pain* 2006; 121: 1-5.
- Iohom G, Fitzgerald D, Cunningham AJ. Principles of pharmacogenetics – implications for the anaesthetist. *Br J Anaesth* 2004; 93: 440-50.
- Bausewein C. *Arzneimittel in der Palliativmedizin*. Munchen: Elsevier, 2005.
- Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Eng J Med* 2003; 349: 1943-53.
- Sittl R, Greissinger N. Ekvianalgetični odmerki močnih opioidov. www.grunenthal.si
- Hallenbeck, LJ. Pain management. In: *Palliative care perspectives*. Oxford: Oxford University Press, 2003: 36-75.
- Nolte T. Differenzialindikationen von opioiden. *Z Angew Schmerzther* 2003; (Sonderheft): 23-27.
- McQuay H. Opioids in pain management. *Lancet* 1999; 353: 2229-32.
- Fallon M, McConnell S. Principles of opioid titration. In: Forbes K, ed. *Opioids in cancer pain*. New York: OPML, 2007: 41-43.
- Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol* 2002; 20(1): 348-352.
- De Stoutz ND, Bruera E, Almazor MS. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 378-384.
- Feathers L, Fauli C. Alternative routes of administration. In: Forbes K, ed. *Opioids in cancer pain*. New York: OPML, 2007: 93-100.
- Hocking G, Cousins M. Ketamine in chronic pain management: an evidence based review. *Anesth Analg* 2003; 97: 1108-1116.

22. Shimoyama N, Shimoyama M, Inturissi CE, Elliot KJ. Ketamin attenuates and reverses morphine tolerance in rodents. *Anesthesiology* 1996; 85: 1357-1366.
23. Lussier D, Huskley AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004; 9: 571-591.
24. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsants for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 4.
25. Demoly P, Chung KF. Pharmacology of corticosteroids. *Resp Med* 1998; 92: 385-394.
26. Gordon DH. Efficacy and safety of intravenous bisphosphonates for patients with breast cancer metastatic to bone: a review of randomized double blind phase III trials. *Clin Breast Cancer* 2005; 6(2): 125-131.
27. Lewington VJ. Cancer therapy using bone seeking isotopes. *Phys Med Biol* 1996; 41: 2027-2042.