

ZDRAVLJENJE BOLEČINE Z OPIOIDI

Slavica Lahajnar

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Opioidi so steber zdravljenja bolečine zaradi raka, ki je napredoval. Izdelana so priporočila za zdravljenje kronične bolečine in na voljo so številni opioidi. Z večanjem odmerka ob močnejši bolečini lahko olajšamo bolečino pri večini bolnikov z rakom.

Pri bolnikih v terminalnem obdobju kronične bolezni, ki napreduje in se bo končala s smrtjo, so opioidi včasih manj učinkoviti ali povzročajo hujše neželene učinke. Opioidi so manj učinkoviti pri nevropatski bolečini, kjer z večanjem odmerka ne dosežemo dobrega analgetičnega učinka, zato do-
damo zdravila in postopke za zdravljenje nevropatske bolečine. Pri bolnikih s terminalno boleznijo, ko se slabša delovanje jeter in ledvic, lahko opioidi, zlasti morfin, povzročijo hujše neželene učinke, kot so zmedenost, halucinacije ali celo delirij in mioklonus. Velik odmerek opioida lahko povzroči hiperalgezijo in alodinijo. Treba je zamenjati dolgo delujoči opioid ali zmanjšati odmerek in zdraviti bolečino z drugimi zdravili in postopki ali celo postopno ukiniti dolgo delujoči opioid in zdraviti bolečino z rešilnimi odmerki kratko delujočega opioida.

V terminalnem stanju bolezni nekateri bolniki ne morejo zaužiti zdravil zaradi motene zavesti, težav s požiranjem, slabosti in bruhanja ali zapore črevesa. Pri teh bolnikih zdravimo bolečino in druge simptome z zdravili v obliki injekcij, ki jih dobijo v stalni podkožni infuziji s pomočjo elastomerne črpalke za enkratno uporabo.

Uvod

Pri bolniku v terminalnem obdobju kronične in napredujoče bolezni, ki se bo končala s smrtjo, so prisotni številni simptomi, med katerimi je bolečina eden najbolj pogostih in obremenjujočih za bolnika in njegove bližnje. Opioidi so steber zdravljenja bolečine zaradi raka, ki je napredoval. Izdelana so priporočila za zdravljenje kronične bolečine, ki je posledica raka, in na voljo so številni opioidi, vendar še veliko bolnikov trpi zaradi slabo zdravljene bolečine. Vzroki so: slabo ocenjena jakost bolečine, neodkrit vzrok za bolečino, težave pri zdravljenju z opioidi in v terminalnem obdobju bolezni nezmožnost bolnika, da zaužije zdravila za obvladovanje bolečine in drugih simptomov bolezni.

1. Ocena jakosti in vzroka za bolečino

Pri oceni jakosti in vrste bolečine si pomagamo z vprašalniki, kot so lestvica jakosti bolečine (VAS – Vizualna analogna skala), kratek vprašalnik o bolečini (BPI – Brief Pain Inventory) in vprašalnik za nevropatsko bolečino (DN4 – Douleur Neuropathique 4 questions). Če je bolnik somnolenten ali celo komatozen, je ocena jakosti bolečine težja. Pomagajo nam svojci s heteroanamnezo. Bolnik lahko stoka, guba čelo ali dela druge grimase in je nemiren, vendar so to lahko tudi znaki terminalnega delirija in ne bolečine. Telesno bolečino lahko potrdimo z dobrim odgovorom bolnika na rešilni odmerek opioida.

Po pogovoru z bolnikom, pregledu bolnika in zdravstvene dokumentacije največkrat lahko ugotovimo, kaj je vzrok in kakšno bolečino ima bolnik. Včasih so potrebni enostavni diagnostični postopki, kot so sken skeleta, rentgensko slikanje ali ultrazvok. Bolečina zaradi zasevkov v kosteh in visceralnih organih je obvladljiva z opiodi. Če ima bolnik nevropatsko bolečino, potrebuje dodatna zdravila za zdravljenje bolečine. Pri obeh so učinkoviti tudi nefarmakološki ukrepi, če izboljšajo počutje bolnika.

1.1. Nevropatska bolečina

Tumor, ki pritiska na živce, živčne korenine ali hrbtenjačo, povzroča nevropatsko bolečino, ki je ne moremo zdraviti samo z opiodi. Potrebna so dodatna zdravila, t.j. anti depresivi in/ali zaviralci kalcijevih kanalčkov. S podkožno infuzijo ksilokaina ali ketanesta zdravimo bolečino, če prejšnja zdravila niso dovolj učinkovita. Včasih so potrebni invazivni postopki zdravljenja bolečine, t.j. blokade ali vstavitve katetrov v hrbtenico za dajanje lokalnega anestetika in klonidina.

2. Težave pri zdravljenju z opiodi

Cilj zdravljenja z opiodi je boljša kakovost življenja bolnikov z bolečino, kar je možno, če ima bolnik blago bolečino ali je brez nje in ima malo ali nič neželenih učinkov opiooidov. Zaradi neželenih učinkov opiooidov so v času uvajanja včasih potrebna zdravila za zdravljenje slabosti. Pri večini bolnikov pa je zaradi zaprtja, ki ga opiodi povzročajo, nujna redna uporaba odvajal.

S titracijo dnevnega odmerka dolgo delujočega opioida, pravilno izbiro dolgo delujočega opioida glede na sočasne bolezni bolnika, ki so pogosto prisotne v terminalnem obdobju bolezni, in uporabo kratko delujočega opioida za prebijajočo bolečino dosežemo dober analgetičen učinek opiooidov in preprečimo hujše neželene učinke, kot sta depresija dihanja in sedacija. Ves čas zdravljenja z opiodi spremljamo stanje bolnika in po potrebi spremenimo odmerek, zamenjamo opioid, ki povzroča neobvladljive neželene učinke, z drugim opioidom ali spremenimo pot vnosa opioida.

2.1. Bolniki z jetrno in ledvično okvaro

Bolnikom z jetrno in ledvično okvaro ne predpisujemo morfina zaradi njegovih aktivnih presnovkov. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro sta najbolj varna bu-

pre norfin in metadon, ker se izločata skozi jetra. Drugim opioidom postopno znižamo odmerke ali bolnik jemlje prejšnje odmerke v daljših časovnih intervalih. Če se pojavijo znaki prevelikega odmerjanja, je najbolj varno, da bolnik opusti redno odmerjanje in jemlje kratkodelujoči opioid po potrebi.

2.2. Bolniki, ki zdravila težko zaužijejo

Bolniki, ki zdravila težko zaužijejo, dobijo transdermalne oblike ali kapsule, ki jih lahko stresejo v tekočino ali hrano. V terminalnem obdobju bolezni je primerno podkožno dajanje ampuliranega morfina in zdravil za zdravljenje drugih simptomov.

2.3. Bolnik trpi

Bolniki z rakom se bojijo umiranja v bolečinah. Z zdravili jim velikokrat uspešno olajšati telesno bolečino, ne pa psihične, duhovne in socialne. Bolniki, ki imajo ob sebi skrbnega družinskega zdravnika in negovalca, imajo manjkrat neobvladano bolečino.

2.4. Nevrotoksični učinki opioidov

Hujši neželeni učinki opioidov, kot so zmedenost, halucinacije ali celo delirij in mioklonus, so posledica jemanja velikega odmerka opioida dalj časa ali slabšega delovanja ledvic zaradi infekta ali dehidracije, predvsem pri starejših. Vzrok je kopičenje presnovkov opioida, predvsem morfina, ki nastajajo v jetrih, oziroma nezmožnost njihovega izločanja. Zaužitje večje količine tekočine ali parenteralna hidracija lahko pomagata pri izločanju presnovkov iz telesa. Če delovanja ledvic ne moremo izboljšati in se pri bolniku pojavijo znaki predoziranja in/ali neželeni učinki opioida, zmanjšamo odmerke opioida. Primeren ukrep je tudi zamenjava opioida, ker imajo opioidi različne presnovke. Z zamenjavo dosežemo, da se presnovek, ki povzroča stranski učinek, lahko izloči iz telesa. Če so še prisotni znaki predoziranja z opioidi, postopno ukinemo dolgo delujoči opioid in zdravimo bolečino z rešilnimi odmerki kratkodelujočega opioida, ki ga bolnik dobi po potrebi.

Halucinacije in delirij z vzmernirjenjem zdravimo s haloperidolom ali drugimi nevroleptiki. Ne uporabljamo benzodiazepinov, kar velja tudi za zdravljenje mioklonusa, t.j. trzanja ali krčev podobnih gibov v mišicah udov ali obraznih mišicah, kjer izboljšanje stanja dosežemo z zamenjavo opioida. Benzodiazepini lahko sami povzročajo delirij.

Velik odmerek opioida lahko povzroči hiperalgezijo in alodinijo. Bolnik potrebuje vedno večje odmerke, čeprav bolezen ni napredovala. Opisuje nam močno bolečino pri malo bolečih dražljajih in celo bolečino ob dotiku obleke in posteljnine ali drugih vzdraženjih, ki običajno ne povzročajo bolečine. Navaja bolečino povsod po telesu in ne samo na mestu prejšnje bolečine. Vzrok za to stanje so spremembe na opioidnih receptorjih, na poti prenosa bolečinskega

dražljaja po hrbtenjači do možganov in na zavorni poti iz možganov v hrbtenjačo. Mehanizem nastanka je podoben kot pri razvoju tolerance na opioide in nastanku nevropatske bolečine, le da v primeru hiperalgezije večji odmerki opioida ne olajšajo bolečine, pač pa jo celo ojačajo. Treba je zmanjšati odmerke opioida in bolečino zdraviti z drugimi zdravili in postopki, ki so podobni kot pri zdravljenju nevropatske bolečine. Bolečino najbolj učinkovito zdravimo, če odpravimo vzrok zanjo, zato pretehtamo tudi možnost onkološkega zdravljenja, na primer obsevanje bolečih kostnih zasevkov.

3. Zdravljenje bolečine in drugih simptomov s podkožnimi infuzijami zdravil

Bolnik naj zdravila zaužije, če je to mogoče, ker je tako zdravljenje preprosto, učinkovito in tudi najcenejše. V terminalnem stanju boleznin nekateri bolniki ne morejo zaužiti zdravil zaradi motene zavesti, težav s požiranjem, zapore črevesa ali slabosti in bruhanja. Pri teh bolnikih zdravimo bolečino in druge simptome z zdravili v obliki injekcij, ki jih dobijo v stalni podkožni infuziji s pomočjo elastomerne črpalke za enkratno uporabo.

3.1. Podkožno dani opioidi (morfin)

Če se zdravnik odloči za podkožno pot vnosa opioida, mora poznati ekvivalenčni odmerke opioidov (tabela 1). Izračunani odmerek morfina, danega podkožno, je praviloma trikrat manjši, kot če ga bolnik zaužije. Upoštevati je treba tudi individualne razlike, zato moramo učinkovit dnevni odmerek iztitirati. S trajno podkožno infuzijo bolniku zagotovimo stalno raven zdravila v krvi, s čimer preprečimo nastanek močne bolečine. V nekaterih študijah so ugotovili, da imajo bolniki pri podkožnem dajanju opioidov manj stranskih učinkov, do česar morda pride, ker je odmerek v primerjavi s peroralnim manjši, ali pa zato, ker ni absorpcije zdravila v prebavilih.

Tabela 1. Ekvivalenčni odmerki močnih opioidov

Morfin p. o.	30	60	90	120	150	180	210	240
Oksikodon p. o.		30		60		90		120
Hidromorfon p. o.	4	8	12	16	20	24	28	32
Fentanil transdermalno		25 µg/h		50 µg/h		75 µg/h		100 µg/h
Buprenorfin transdermalno		35 µg/h		52,5 µg/h		70 µg/h		105 µg/h
Morfin podkožno (i. v.)	10	20	30	40	50	60	70	80

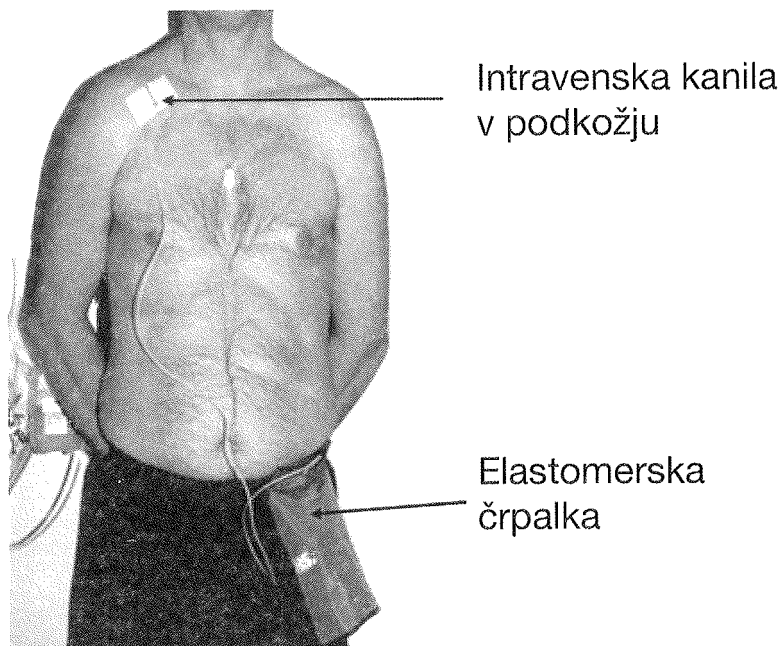
(p. o. peroralno; i. v. intravenozno)

Podkožno največkrat injiciramo morfin, lahko pa tudi hidromorfon, fentanil, sufentanil in druge opioide. *Morfin* v obliki *sulfata*, namesto pri nas registriranega morfin klorida, uporabljamo, ker je preverjena njegova kompatibilnost z drugimi zdravili v analgetski mešanici in ker so na razpolago viala z večjo vsebnostjo učinkovine, kar farmacevtu olajša delo pri pripravi mešanice.

Bolniku v podkožje sprednjega dela prsnega koša ali trebuha namestimo intravensko kanilo (slika 1). Ta ostane na mestu več dni. Mesto injiciranja zamejamo, če se lokalno pojavi rdečina ali oteklina. Za trajno infuzijo potrebujemo črpalko; najprimernejša je črpalka za enkratno uporabo in z elastomernim balonom, ki se samodejno krči in iztisne izbrano količino analgetske tekočine v podkožje. Na voljo so črpalke za eno- ali večdnevno uporabo in z različnimi pretoki. Za bolnike z zagoni prebijajoče bolečine, ki jih zdravimo z dodatnimi odmerki zdravila, so primernejše črpalke na baterijski pogon. Na njih zdravnik poleg stalnega pretoka programira še dodatne bolusne odmerke, ki si jih bolnik injicira s pritiskom na gumb črpalke.

Črpalke za enkratno uporabo in s samodejno krčljivim balonom so v Sloveniji dostopne bolnikom z močnimi bolečinami zaradi raka ali posledic zdravljenja raka od julija 2002 kot pravica iz OZZ. Izbrani zdravnik jih predpiše na naročilnico za medicinski tehnični pripomoček za obdobje enega meseca. Najuporabnejše so se izkazale eno- in petdnevne črpalke s pretokom 2 ml/uro ter sedemdnevne s pretokom 1,5 ml/uro. Z enodnevnimi balonskimi črpalkami v nekaj dneh izti-

Slika 1. Elastomerna črpalka in v podkožje vstavljena intravenska kanila



triramo učinkovit dnevni odmerek morfina in nadaljujemo zdravljenje s pet- ali sedemdnevnimi črpalkami in pet- ali sedemdnevnimi odmerki zdravil. Izbrani zdravnik napiše sestavo analgetske raztopine kot magistralno zdravilo na zeleni recept (Rp/02) v dvojniku in z zaporedno številko iz uradno pečatene knjige evidenc, največ za obdobje enega meseca. Plačnik je OZZ. Ker sta stanje bolnika in jakost bolečine spremenljiva, je smiselno na en recept napisati analgetsko mešanico za največ 10- do 14-dnevno zdravljenje. Priprava analgetske raztopine in polnjenje balonske črpalke z njo sta dokaj preprosta postopka. Potrebni so aseptični pogoji, zato ju opravljajo v lekarnah. Izjemoma se elastomerna črpalka polni s pripravljeno analgetsko mešanico v zdravnikovi ambulanti ali na bolnikovem domu. Ampuliran morfin mešamo s fiziološko raztopino, količina te nosilne tekočine pa je odvisna od izbrane črpalke in pretoka na črpalki.

3.2. Podkožno dana zdravila za zdravljenje drugih simptomov

Če bolezen napreduje, se lahko pojavijo slabost, bruhanje, nemir, nespečnost in drugi simptomi. Zdravila za njihovo zdravljenje lahko dodamo morfinu v črpalko za stalno podkožno infuzijo. Družinski zdravnik predpiše sestavo take podkožne infuzije na recept kot magistralno zdravilo (Rp/02). Pri pripravi mešanice zdravil moramo upoštevati lestvico kompatibilnosti zdravil, da ne nastane oborina. Naše klinične izkušnje kažejo, da je kompatibilnost večja, če mešamo bolj razredčena zdravila.

Najpogosteje uporabljena zdravila so metoklopramid kot antiemetik, midazolam kot sedativ in haloperidol kot antiemetik in sedativ. Odmerki zdravil so individualni, upoštevati moramo predpisane dnevne odmerke. Začnemo z manjšimi odmerki in jih po potrebi večamo do učinka ali predpisanih največjih odmerkov. Odmerki zdravil, ki jih dobi bolnik podkožno, so enaki tistim, ki bi jih dobil v žilo. *Metoklopramid* predpišemo v začetnem dnevnem odmerku 30 mg, *midazolam* 5 do 10 mg in *haloperidol* 1 do 5 mg. Haloperidol ni registriran za podkožno dajanje, a je po dolgoletnih izkušnjah v paliativni medicini ta pot vnosa mogoča.

3.3. Podkožno dana dodatna zdravila za lajšanje nevropatske bolečine

Če peroralna dodatna zdravila za nevropatsko bolečino kljub največjim odmerkom ne učinkujejo, bolniku povzročajo hujše stranske učinke ali pa jih bolnik ne more zaužiti, lahko zdravnik algolog začne zdravljenje nevropatske bolečine s ketaminom, lidokainom, deksametazonom in/ali klonidinom, ki so dodatek morfinu. Po enkratni aplikaciji imajo ta zdravila kratko delovanje, zato je za učinkovito zdravljenje potrebna stalna infuzija. Po priporočilih algologa tako zdravljenje nadaljuje izbrani zdravnik. Ampulirane oblike zdravil – ketamin, 10-odstoten lidokain in klonidin – so poleg morfin sulfata razvrščeni na listo nujnih zdravil v humani medicini, zato jih kot magistralno zdravilo napišemo na recept v breme OZZ.

Ketamin je v manjših odmerkih dober analgetik, v večjih pa anestetik. V subanestetičnih odmerkih je pri zdravljenju nevropatske bolečine klinično učink-

kovit. Začetni odmerek je 50 do 100 mg/dan. Zaradi halucinatornih učinkov ketamina dodamo v podkožno infuzijo midazolam v odmerku 5 do 10 mg/dan. Če je midazolam neučinkovit, ga zamenjamo s haloperidolom v odmerku 1 do 5 mg/dan. Učinkovit odmerek ketamina titriramo tako, da povečujemo dnevni odmerek za 100 mg do največjega odmerka 600 mg/dan.

Lidokain zaradi stranskih učinkov ni primeren za bolnike s hudo ishemično boleznijo srca. Njegovo učinkovitost pri zdravljenju težko obvladljive nevropatske bolečine lahko preverimo z enkratnim odmerkom 12 ml 1-odstotnega lidokaina v kratki, enurni infuziji v žilo. Bolnika med tem monitoriramo, da ugotovimo, ali so nastopile motnje ritma. Če se bolečina zmanjša, nadaljujemo s stalno podkožno infuzijo 1 do 5 ml 1-odstotnega lidokaina na uro in po potrebi titriramo do odmerka 2 ml/kg/24 ur. Za 70 kg težkega odraslega bolnika je to 140 ml 1-odstotnega ali 14 ml 10-odstotnega lidokaina na dan. Zaradi prevelikega volumna 1-odstotne koncentracije zdravila uporabljamo 10-odstotno zato, da količina zdravila omogoča polnjenje črpalk s pretokom 1,5 ali 2 ml/uro.

Kortikosteroidi vplivajo na nevropatsko bolečino, ker zmanjšajo vnetje in oteklino ob živcu. Izboljšajo tudi tek in splošno počutje ter delujejo antiemetično. Ker so po daljšem jemanju terapevtsko slabše učinkoviti in je večja verjetnost resnih stranskih učinkov, jih uporabljamo omejeno obdobje ali v zadnjih tednih življenja. V podkožni infuziji uporabljamo deksametazon v začetnem dnevnem odmerku 16 mg. Odmerek postopno manjšamo in ga po treh do štirih tednih ukine.

Klonidin so kot analgetik najprej aplicirali epiduralno in dokazali sinergistično delovanje z bupivakainom in morfinom. S tako aplikacijo je tudi največ izkušenj. Pozneje so ga v sistemske zdravljenju uporabili pri diabetični nevropatiji in bolnikih z bolečino zaradi raka. Dnevni odmerek je 150 do 300 µg. Možni stranski učinki so sedacija, hipotenzija in bradikardija.

Zaključek

Opioidi so ključna zdravila za zdravljenje močne bolečine in z njimi olajšamo bolečino pri večini bolnikov, če jih pravilno uporabljamo. Poznati pa moramo omejitve pri njihovi uporabi in hujše neželene učinke, ki so bolj pogosti pri bolnikih s terminalno boleznijo.

Pri jemanju velikih odmerkov opioidov dalj časa, predvsem pri sočasnem slabšem delovanju ledvic in jeter, se lahko pojavijo hujši neželeni učinki opioidov, kot so halucinacije ali delirij in mioklonus. Težave pri zdravljenju z opioidi lahko nastanejo tudi zaradi razvoja tolerance in preobčutljivosti za bolečino.

Opioidi so slabše učinkoviti pri nevropatski bolečini, kjer uporabljamo dodatna zdravila in postopke za zdravljenje bolečine.

Bolniki z rakom imajo tudi druge simptome bolezni, zato je potrebna njihova celostna obravnava. Z opioidi ne moremo zdraviti vseh bolečin, ki jih povzročata rak, ki je napredoval.

Podkožno dajanje zdravil v stalni infuziji z balonskimi črpalkami za enkratno uporabo je velika pridobitev za izbrane bolnike z rakom. Balon polnimo z zdravili za lajšanje bolečine in drugih simptomov bolezni, ki je napredovala. Zaradi večdnevnega polnjenja je bolnik manj odvisen od negovalnega osebja, zato je podkožna infuzija zelo primerna za zdravljenje na domu. Za bolnika je prijazen način zdravljenja in ob pravilni izbiri zdravil ter odmerkov izboljšuje kakovost njegovega življenja in tudi življenja svojcev.

Viri in literatura

1. Lahajnar S, Krčevski N, Stepanovič A, Čufer T. Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 7–12.
2. Stute P, et al. Analysis and Treatment of Different Types of Neuropathic Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 1123-1131.
3. Mervyn D. Opioids in renal failure and dialysis. *Journal of pain and symptom management* 2004; 28: 497-504.
4. Rainer HB. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliative Medicine* 2006; 20: 17-23.
5. Derby S, Chin J, Portenoy RK. Systemic opioid therapy for chronic cancer pain: practical guidelines for converting drugs and routes of administration. *CNS Drugs*. 1998; 9: 99–109.
6. Hanks GW, Reid C. Contribution to variability in response to opioids. *Support Care Cancer* 2005; 13: 145-152.
7. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Arcuri E. Hyperalgesia: An emerging iatrogenic syndrome. *Journal of pain and symptom management* 2003; 26: 769-775.
8. King T, Ossipov M, Venderah T, Porreca F. Is paradoxical pain induced by sustained opioid exposure an underlying mechanism of opioid antinociceptive tolerance? *Neurisignals* 2005; 14: 194-205.
9. Lahajnar S. Podkožne infuzije morfina in drugih zdravil pri bolniku z rakom. *Onkologija* 2005; 1: 49-51.

Prepoznavna bolečine pri umirajočem:

- je otežena, če je bolnik somnolenten, komatozen;
- pomen grimas, gubanja čela, stokov;
- nemir, agitiranost, stokanje so lahko znaki terminalnega delirija in ne bolečine;
- potrditev telesne bolečine, če je dodatni odmerek opioida učinkovit.



- **75 % bolnikov z napredovalim rakom ima bolečino.**
- Bolečina je pogosto slabo obvladana.
- Opiodi so steber zdravljenja bolečine zaradi raka.

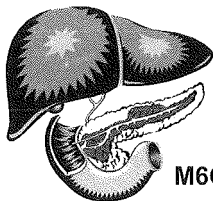


Neželeni učinki opioidov

- zaprtje
- suha usta, slabost, bruhanje
- sedacija
- retenca urina
- srbenje, urtikarija, potenje
- halucinacije, delirij, mioklonus, krči
- hiperalgezija, alodinija
- depresija dihanja

Razgradnja in izločanje morfina

- glukoronizacija v jetrih → M6G, M3G
- izločanje skozi ledvica



ledvična odpoved
dehidracija



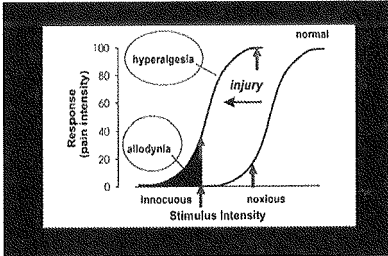
M6G: znaki prevelikega odmerka

M3G: zmedenost, halucinacije, delirij, mioklonus



↓ odmerki, ↑ intervali, rotacija opioida

Hiperalghezija, alodinija

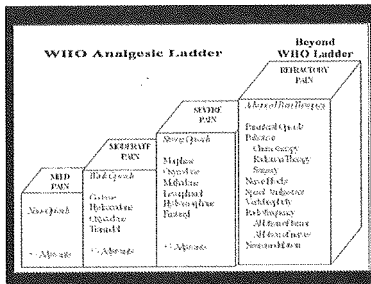
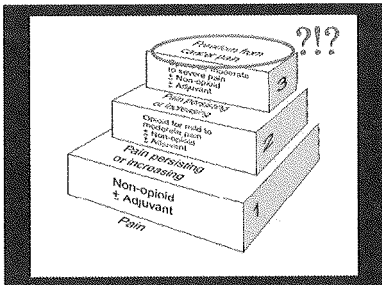


- manjši odmerek opioda
- drugi načini zdravljenja bolečine
- ketanest



Opiodi so steber zdravljenja bolečine, vendar...

Multimodalno zdravljenje bolečine



Interdisciplinarno zdravljenje bolečine

