

**DELAVNICA**  
**ZDRAVLJENJE BOLEČINE**  
**PRI BOLNIKU Z RAKOM**



Ambulanta za zdravljenje bolečine  
Oddelek akutne paliativne oskrbe

Onkološki inštitut Ljubljana

September 2016

**Strokovni odbor:**

prim. mag. Slavica Lahajnar Čavlovič, dr. med.

Ana Pekle Golež, dr. med.

dr. Branka Stražišar, dr. med.

Matej Arnuš, dr. med.

Maja Ebert Moltara, dr. med.

Majda Čaušević, dipl. m. s.

Tanja Uštar, dipl. m.s.

**Organizacijski odbor:**

Maja Ebert Moltara, dr. med.

prim. mag. Slavica Lahajnar Čavlovič, dr. med.

mag. Nataša Zlodej, univ. dipl. soc. del.

Jana Pahole Goličnik, dr. med.

**Urednik zbornika:**

Maja Ebert Moltara, dr. med.

**Organizator:**

Ambulanta za zdravljenje bolečine, Onkološki inštitut Ljubljana

Oddelek za akutno paliativno obravnavo, Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, 2016



## 4 - urna delavnica

# ZDRAVLJENJE BOLEČINE PRI BOLNIKU Z RAKOM

**Organizator:** Ambulanta za zdravljenje bolečine in Oddelek akutne paliativne oskrbe Onkološkega Inštituta

**Datum:** sreda, 28. september 2016

**Ura:** 14:00 -18:30

**Kraj:** seminar H1

**Število mest:** 10 zdravnikov/5 medicinskih sester

**Cena:** brezplačno

**Cilj:** izpopolnjevanje s področja zdravljenja bolečine bolnikov z rakom

**Vsebina:**

- patofiziološke značilnosti bolečine
- ocena bolečine
- zdravljenje bolečine
- uporaba opioidov (titracija, rotacija)
- obravnava stranskih učinkov opioidov
- invazivni postopki zdravljenja bolečine

**ČASOVNI RAZPORED DELAVNICE:**

- 14:00 – 14:15 **UVOD – CELOSTNA OBRAVNAVA BOLNIKA Z BOLEČINO**  
*Prim. mag. Slavica Lahajnar, dr. med., Maja Ebert Moltara, dr. med.*
- 14:15 – 14:45 **OSNOVNI PRINCIPI ZDRAVLJENJA BOLEČINE (jakost, vrsta, časovni potek)**  
*Ana Pekle Golež, dr. med.*
- 14:45 – 15:30 **ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BOLEČINE**  
*Dr. Branka Stražišar, dr.med.*
- 15:30 – 15:45 ODMOR
- 15:45 – 17:00 **ODMERKI OPIOIDOV (TITRACIJA) IN ROTACIJA OPIOIDOV**  
*Matej ARNUŠ, dr. med.*
- 17:00 – 18:00 **POT VNOSA ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE BOLEČINE**  
*Prim. mag. Slavica Lahajnar, Majda Čaušević, dipl.m. s., Tanja Uštar, dipl.m.s.*
- podkožna infuzija zdravil za zdravljenje bolečine in drugih simptomov
  - invazivni postopki zdravljenja bolečine (kdaj, komu)
- 18:00 – 18:30 **ZAKLJUČEK** (vprašanja in diskusija)  
*Maja Ebert Moltara, dr. med.*

**DODATNE INFORMACIJE IN PRIJAVE (do zapolnitve mest):**

[infoOAPO@onko-i.si](mailto:infoOAPO@onko-i.si)

Predvidene kreditne točke za zdravnike

# BOLEČINA

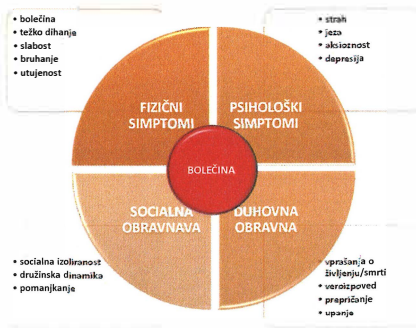


Symptom prevalence in palliative care patients

Symptom	Cancer		AIDS		Heart disease		Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)		Renal disease	
	Number of patients	Percentage with symptom	Number of patients	Percentage with symptom	Number of patients	Percentage with symptom	Number of patients	Percentage with symptom	Number of patients	Percentage with symptom
Pain	10,270	35 to 66	942	53 to 80	892	41 to 77	372	34 to 77	370	47 to 50
Depression	4,179	1 to 77	1,161	33 to 62	361	1 to 38	250	27 to 71	956	5 to 10
Anxiety	3,276	12 to 79	346	3 to 14	38	48	1,030	51 to 75	72	39 to 70
Confusion	3,114	4 to 62	1	30 to 65	343	18 to 32	269	28 to 33		
Fatigue	2,988	12 to 60	1,473	34 to 65	409	49 to 62	181	48 to 61	118	73 to 97
Shortness of breath	10,029	10 to 70	1,054	13 to 62	948	45 to 66	772	30 to 45	524	11 to 52
Nausea	3,676	4 to 59	1,014	74	140	38 to 40	120	55 to 65	353	12 to 71
Weakness	15,140	5 to 58	659	43 to 49	1,460	17 to 43			162	10 to 43
Constipation	7,932	23 to 65	1,089	34 to 76	38	38 to 42	130	21 to 44	482	35 to 70
Anorexia	3,330	7 to 29	1,014	30 to 60	30	12			19	31
Arthralgia	7,113	33 to 42	1,014	31	140	21 to 41	130	25 to 47	226	33 to 44

Original figure modified for this publication. Solari, P., Gomez B, Hogganover, J. A comparison of symptom prevalence in late advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. J Palliat Symptom Manage 2006; 11:55. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

## 4D OBRAVNAVA



## CELOSTNA OBRAVNAVA



delavnica

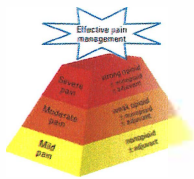
## ZDRAVLJENJE BOLEČINE PRI BOLNIKU Z RAKOM

Ambulanta za zdravljenje bolečine  
in Oddelek akutne paliativne oskrbe  
Onkološkega Inštituta

## Pogostnost bolečine

- **napredovala bolezen 70%**
  - kostne metastaze – hrbtnica, dolge kosti ...
  - prizadetost visceralnih organov – jetra, uretra ...
  - prizadetost živcev – nevropatije, radikulopatije, pleksopatije, vraščanje v spinalni kanal
- posledice zdravljenja 20%
- ostalo 10%

## Osnovni principi (SZO)



"skozi usta ali transdermalno"

"ob uri"

"stopenjsko"

"prilagojeno posamezniku"

"upoštevanje podrobnosti"

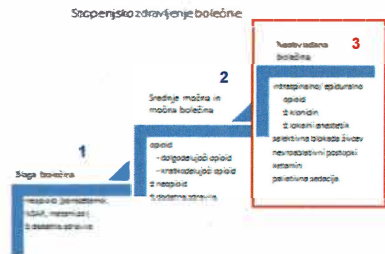
titracija, zdravljenje  
neželenih učinkov

"prebijajoča bolečina"

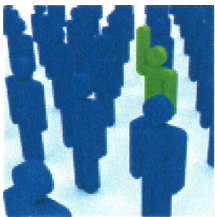
"rotacija opioidov"

"invazivni postopki"

## 3 - v 2 – stopenjsko zdravljenje bolečine



## Osnovni principi zdravljenja bolečine



- pravi analgetik
- pravi odmerek
- prava pot vnosa

1. jakost bolečine
2. vrsta bolečine
3. ostali simptomi



## Zdravila za zdravljenje bolečine

- **Osnovni analgetiki**
  - ne-opioidi: paracetamol, NSAR, metamizol
  - opioidi: tramadol, tapentadol, morfin, oksikodon, hidromorfon, buprenorfin, fentanil, metadon
- **Dodatni analgetiki**
  - anti-depresivi: amitriptilin, duloksetin, venlafaksin
  - anti-epileptiki: gabapentin, pregabalin, karbamazepin
  - kortikosteroidi: lidokain, ketamin, klonidin
  - lidokain, kapsaicin lokalno
  - baklofen
  - bifosfonati
- **Dopolnilna zdravila**
  - za preprečevanje in zdravljenje želodčne razjede
  - za zdravljenje slabosti in bruhanja
  - za preprečevanje in zdravljenje zaprtja

## Nefarmakološki postopki

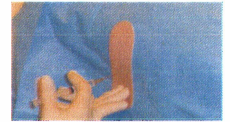
- fizikalna terapija, TENS
- kognitivno vedenjska terapija
- komplementarne metode (akopunktura, masaža, tehnike sproščanja, meditacija, vizualizacija, hipnoza ...)
- seznanitev bolnika z boleznijo in zdravljenjem bolečine

## Ambulanta za zdravljenje bolečine, OI Ljubljana



### Zdravljenje kronične nevropatske bolečine

- ketamin, lidokain v podkožni infuziji
- blokade živcev in živčnih korenin
- katetri v hrbtenico
- nevrolitične blokade
- nova zdravila (kapsaicin obliž ...)

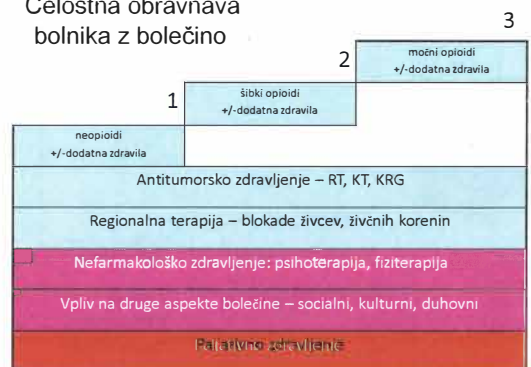


## Paliativno zdravljenje

- obvladovanje drugih simptomov bolezni
- socialne psihološke duhovne potrebe bolnika
- potrebe družine



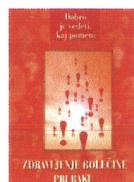
## Celostna obravnava bolnika z bolečino



## Izobraževanje strokovne in laične javnosti



Slovensko združenje za zdravljenje bolečine



Društvo onkoloških bolnikov



Slovensko združenje paliativne medicine projekt Metuj

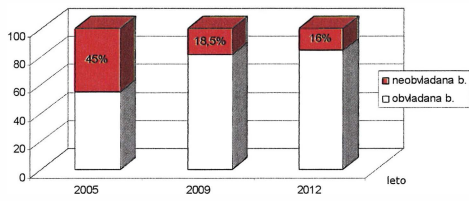
## Cilji protibolečinskega zdravljenja

V najkrajšem možnem času (v nekaj dneh):

- bolnik nima hujših bolečin (VAS  $\leq$  3)
- čim manj neželenih učinkov in
- izboljšanje kakovosti življenja.



## Neobvladana bolečina, VAS $\geq 4$ OI 2005, 2009, 2012



## Vzroki za slabo zdravljeno bolečino

- vzrok za bolečino ?
- neznanje
- strah pred opioidi
- neželeni učinki zdravil (nova zdravila)
- na simptome, na **mehanizme nastanka** usmerjeno zdravljenje bolečine ?
- zdravimo telo in ne osebe (bio-psiho-socialni model bolečine)



## Zaključna misel

*"Za neozdravljivo bolne bolnike z rakom, katerih življenje je zasenčeno s kronično bolečino, ni bistveno vprašanje podaljšanja življenja.*

*Naša naloga je, da naredimo kar največ, da prinesemo življenje v čas, ki jim je ostal."*

Neznani avtor

## OSNOVNI PRINCIPI ZDRAVLJENJA BOLEČINE zaradi raka (jakost, vrsta, časovni potek)

## Sedare dolorem opus divinum est



- **Kako se lotiti?**
  - Kdaj je pravi čas, kako pogosto?
- Koliko analgezije je **ravno prav?**
- **Katere** analgetike uporabiti?

## Bolečina zaradi raka ima več obrazov

- Kronična, vendar včasih tudi akutna
- Somatska, visceralna in nevropatska
  - vzdraženi nociceptorji, vnetni mediatorji
  - Distenzija votlih organov
  - Okvara, bolezen živčnega tkiva
- Se z boleznijo spreminja,
  - narašča in upada
- Zaradi boleznih, pa tudi zaradi zdravljenja

## Vzroki za bolečino

- Vraščanje, pritisk tumorja (ali metastatskega procesa)
- Kompresija ( vraščanje ) živcev ali živčnih pletežev
- Ishemija zaradi tumorja
- Zaradi zdravljenja
  - Post RT fibroza, nekroza
  - Post KT polinevropatija

## Etiološko zdravljenje bolečine

- Narava ekspanzivnega procesa
- Razširjenost, metastatska bolezen
- Faza bolezni
- Dosedanje zdravljenje

## Bolečino (poskusimo) opredeliti

- Lokacija bolečine - izvor
- Jakost
- Značaj, vrsta ( somatska, visceralna, nevropatska )
- Kako se pojavlja
  - Kaj jo sproži, vzdržuje, kaj jo omili
- Časovni potek
- Kako jo bolnik doživlja

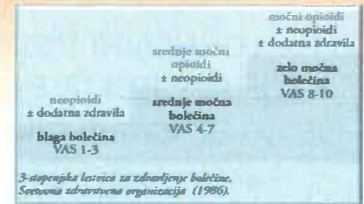


## Psihološki aspekt bolečine

- Vpliv psiholoških dejavnikov na **pojavnost, jakost in vzdrževanje bolečine**
  - emocionalna reakcija na bolečino ni le emocionalni problem
  - depresija, anksioznost, motivacija imajo vpliv na toleranco do bolečine
- "Bolečina duha je hujša od telesne bolečine", Publilius Syrus, 1st. PNŠ

## Uporabimo najmanj potentno zdravilo, ki deluje

- WHO lestvica



- Največ analgezije + izboljšana funkcija ob čim manj neželenih učinkih

## Vzrok za bolečino?

- Zdraviti etiološko, kolikor je mogoče
  - kostne metastaze - NSAR, bisfosfonati,
  - visceralna bolečina –spazmolitiki
  - nevropatska – antikonvulzivi, antidepresivi, antagonisti NMDA receptorjev
- Simptomatsko?
- Zlati standard v zdravljenju rakave bolečine so **opioidi**
- Cilj je max.funkcionalnost – min. bolečina
- Farmakološki in nefarmakološki ukrepi

## MULTIMODALNO - Zdravljenje glede na vzrok in mehanizem nastanka bolečine

- Kombinacije zdravil
- Adjuvantna zdravila
- Nefarmakološke metode
- Sistemsko, specifično zdravljenje

## Farmakološki pristop

- WHO lestvica
  - Periferni analgetiki
  - Šibki opiodi
  - Močni opiodi
- Kombinacija zdravil
- Adjuvantna zdravila
  - Klonidin, kortikosteroidi, antiepileptiki, antidepresivi, spazmolitiki, bisfosfonati...

## NSAR

- Samostojno ali v kombinaciji
- Kostno-mišična bolečina
- Vnetna etiologija
- Kontraindikacije, stranski učinki, omejen čas
- Cox 2 inhibitorji

## Opioidi

- **Zlati standard** za bolečino pri raku
- Nimajo ceiling učinka
- Za hitro naraščajočo bolečino
- Sami ali v kombinaciji
- Različni načini aplikacije
- Stranski učinki
- Toleranca in odvisnost

## Opioide uvajamo s titracijo

- Kratko in hitro delujoči opioid
  - Morfin, fentanil
  - uporabljamo en analgetik
- Zdravilo predpišemo / 4 ure
- znano dnevno količino pretvorimo v ekvivalenčni odmerek dolgodelujočega opioida ( / 12h, / 24h, / 3 dni )

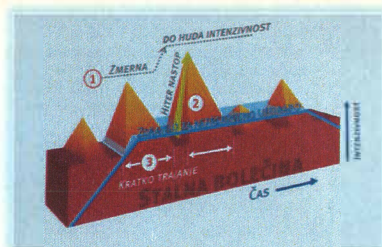
## Princip zdravljenja z opioidi

- **Ena vrsta opioida**
  - Lahko z dodatkom druge vrste zdravil
- Odmerek določimo s **titracijo**
- Ob neuspehu uporabimo **rotacijo**
- Pomemben nadzor nad **stranskimi učinki**

**Kontinuirana bolečina** → dolgo delujoča zdravila ob uri

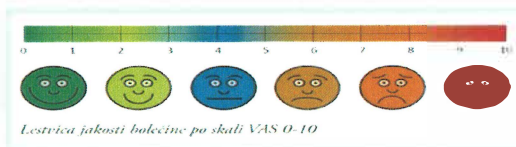
**Prebijajoča bolečina** → kratko in hitro delujoča zdravila po potrebi

- spontana
- sprožena



## Jakost bolečine- določa način aplikacije

- blage - zmerne – hude
- Se spreminja s časom
- Subjektivno !!!
- VAS



## Načini aplikacije

- **Per os**
- Transdermalno, transmukozno
- S.c.
- Intratekalno
- i.v.

## Adjuvantna zdravila

- Antikonvulzivi
- Antidepresivi
- Kortikosteroidi
- Topična zdravila
- Lokalni anestetiki ( lokalno in sistemsko)
- klonidin

## Nefarmakološki pristop

- Fizikalna terapija
  - Raztezanje, elektrostimulacije, hlajenje-gretje, masaže...
- Psiho-fiziološke metode
  - relaksacijski trening, hipnoza, avtogeni trening...
- Akupunktura

## Fizikalno zdravljenje bolečine pri raku

- **Zmanjšati bolečino in izboljšati funkcijo, QOL**
  - Pomembna je dobra ocena, prepoznati spremljajoče bolezni, primerna farmakološka podpora
- Zgodnje vključevanje prepreči številne probleme
  - Imobilnost, kaheksija, kronična bolečina, nesposobnost skrbeti zase
  - slabši performans status, so manj aktivni in zmogljivi
  - Manj vključeni v del.proces ali druge dejavnosti, ki jih izpolnjujejo
  - "Bolečinsko vedenje" pestuje bolečino, varovalni položaji, izogibanje aktivnosti
- Pridobitev ali povrnitev funkcionalnosti
  - prepoznati sprožilne dejavnike za bolečino in kako se jim izogniti
  - pacienta osamosvojiti v dnevnih aktivnostih

## Invazivno zdravljenje bolečine

Izbor pacientov zahteva poznavanje bolezni, prognozo, pričakovanja in sposobnosti bolnika in sorodnikov

- Prednosti - tveganje, stranski učinki
- Izčrpani oralni in topični načini analgezije ali nesprejemljivi str. učinki,
- Prekinitev ali modifikacija živčnega prenosa
  - Periferno, avtonomno, CŽS
  - Destruktivno ali nedestruktivno
  - Alkohol, fenol, LA, ziconotid, krioblacija, RFA, depo kortikosteroid,  $\alpha_2$  agonisti

## Invazivne metode zdravljenja bolečine

- Blokade
  - Lokalni anestetik ( tudi katetri za blokado perif. živcev)
  - nevrolične
- Nevro-aksialne blokade
  - Epiduralno, spinalno
  - uporabo opioidov in ↓str. učinkov
- Sc.aplikacija z elastomersko črpalko
- RFA, krioblacije

## Kronične bolečine ne moremo zdraviti enako kot akutno

- Znižuje QOL
- Kompleksni fizični, psiho-socialni in spiritualni problemi
- (Kombinacije) analgetikov, adjuvantna zdravila, podporne tehnike, rehabilitacija

## 73 letni bolnik, drobnocelični Ca pljuč,d.sp.reženj,T2,N2,M1b

- 7 mes zdr., 6 ciklov KT, paliat.RT pljuč, profilakt.obsevanje glave, brez dokazanega progressa (UZ aksile in RTG l.rame bp)
- bolečine v levi rami več mesecev, širijo se do prstov, VAS 8-10
- pekoča bolečina, motenj občutkov nima, mišična moč je dobra
- slabše je ponoči, gibanje bolečino okrepi
- utrujen, slab apetit( shujšal 10 kg v pol leta), obstopiran, slabo spi
- AH, GERB, St.po ICV, St.po nefrektomiji zaradi poškodbe
- Jemlje Sevredol 10mg/ 6h, Nexium 20 mg dnevno
- V dobri psihofizični kondiciji, tipna masa 10x15cm, nepremakljiva, palpatomo občutljiva, gibljivost v rami zelo zavrta
- Poročen, ima podporo doma
- Seznanjen z boleznijo
- Targinact 2x10 mg, Sevredol 10mg pp, Reglan 10 mg 30' pred obrokom

- RT lezije na l. lopatici, bolečine ↓
- Nove bolečine v križu in lat.delu stegna
- PV blokade ( 3x) - 70% ↓bolečine
- Scintigrafija skeleta – kopičenje v 10.rebru in d.acetabulumu
- ↑odmerek Targinacta, dodamo COX 2- Arcoxia 90 mg/dan

## Povzetek

- WHO lestev v zrelih letih, ampak primerna kot ogrodje za vsakdanjo uporabo
- Zdravljenje bolečine od začetka mlg bolezni, se prilagaja poteku bolezni in specifičnemu zdravljenju
- Princip, ki upošteva mehanizem nastanka bolečine
- Multimodalni - kombinacija terapij,
  - Zmanjšati bolečino s čim manj stranskimi učinki
- Bio-psiho-socialni pristop = holistični pristop( ↑QOL)

# ZDRAVILA PROTI BOLEČINAM

Dr. Branka Stražičar

## BAZA ZDRAVIL – PO ATC KLASIFIKACIJI NAJVEČ V SKUPINI M IN N

**M - ZDRAVILA ZA BOLEZNI MIŠIČNO-SKELETNEGA SISTEMA**

- M1A Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila
- M03 MIŠIČNI RELAKSANTI
- M03BX01 baklofen

**N - ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE**

- N01B Lokalni anestetiki
- N02 Analgetiki
- N02A Opioidi
- N02B Drugi analgetiki in antipiretiki
- N02C Zdravila proti migreni
- N03A Antiepileptiki
- N06A Antidepresivi

<http://www.who.int/medicines/whodoc/en/whodoc2004.html>



## ZDRAVLJENJE BOLEČINE PRI ONKOLOŠKEM BOLNIKU

- Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je leta 1986 sestavila analgetsko lestvico, ki je bila osnovni temelj protibolečinskega zdravljenja za trideset let
- Originalna WHO lestvica ni priporočala uporabe več kot enega zdravila na isti prečki
- Originalna lestvica velikokrat ni uporabna, zlasti pri večplastni bolečini, zato se išče boljši koncept zdravljenja bolečine
- Prvič je bila prenovljena 1997, večkrat spremenjena glede na specialnosti

Močni opioidi  
Šibki opioidi  
Brez opioidov  
Brez zdravil

© 1997 WHO. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage or retrieval system, without the prior written permission of the copyright owner.

## LESTEV PROTI ODRU

- Danes ni redko, da za blago akutno bolečino predpišemo dve neopioidni zdravili, npr. paracetamol in NSAID iz prve prečke lestvice
- Prav tako pri srednje močni in močni kronični bolečini pri onkološkem bolniku skoraj vedno uporabljamo dolgodelujoči morfin in kratkoddelujoči za prebijajočo bolečino
- Multimodalni pristop na vsaki prečki, oz. platoju

© 1997 WHO. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage or retrieval system, without the prior written permission of the copyright owner.

## ZAZNAVANJE BOLEČINE

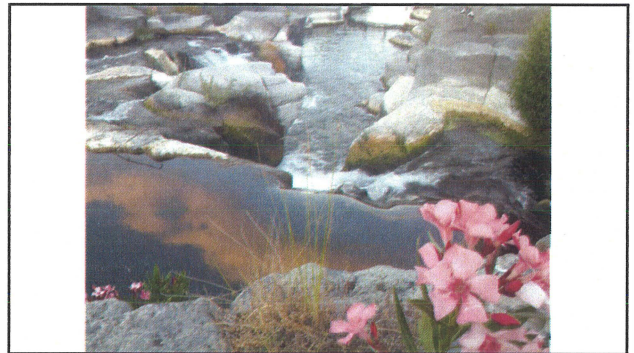
- Zaznavanje bolečine v CZS ima vedno čustveno komponento
- Zato se pri vsakem zdravljenju razmišlja o različnih pristopih zdravljenja
- Uporabljamo dodatna zdravila
- Še bolj pa dodatne nefarmakološke postopke

© 2005 IASP. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage or retrieval system, without the prior written permission of the copyright owner.

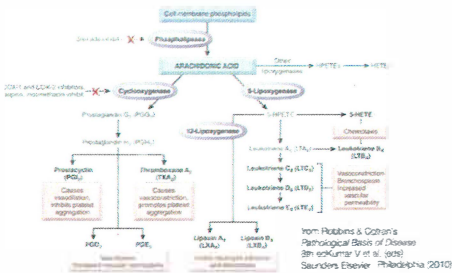
## DODATNI NAČINI ZDRAVLJENJA BOLEČINE PRI ONKOLOŠKEM BOLNIKU

Nefarmakološke metode	Dodatna zdravila	Invazivne tehnike
Psihoterapija	Mišični relaksanti	Stimulacija hrbtnjač
Delovna terapija	Antikonvulzivi	Ablacija ganglijev s fenolom ali elektrotrekenvo
Razne psihološke terapije obnašanja	Antidepresivi	
Podporna terapija v skupini	Lokalni anestetiki	Simpatektomija
Joga	Steroidi	Uporaba opioidov in lokalnih anestetikov prek epiduralnih in spinalnih katetrov
Meditacija	Kanabinoidi	
Hipnoza		
Akupunktura		
Vera		
Relaksacijska terapija...		

Fig. 66-417 The role of interventional therapies in cancer pain management. Ann Acad Med Singapore 2009;38(1): 380-97



## Arachidonic acid metabolites and inflammation



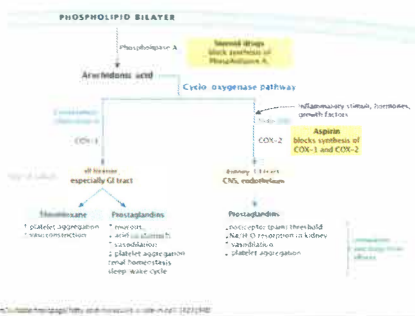
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2784564/>

## NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI NSAR

- Zavirajo sintezo prostaglandinov z zaviranjem delovanja encima ciklooksigenaze (COX)
- Encim ciklooksigenaza razgrajuje arahidonsko kislino. Vgrajuje kisik v molekulo
- Za začetni del reakcije je odgovorna COX1, za nadaljevalni pa COX2
- COX1 je normalno prisotna v vseh celicah, COX2 pa je normalno prisotna največ v ledvicah, se pa pri vnetju zelo poveča v vseh tkivih
- COX3 je prisotna samo v možganih, zavira jo paracetamol
- Nesteroidni antirevmatiki zavirajo večinoma delovanja encima ciklooksigenaze (COX)
- Nekateri pa so bolj specifični za inhibicijo COX2
- Zaviranje COX encimov pomeni, da je razgradnja arahidonske kisline manjša, zato se zmanjšajo razgradni produkti
- Razgradni produkti arahidonske kisline so mediatorji vnetja – prostaglandini, v tromocitih je to tromboksan, ki povzroča zlepjanje tromocitov

Kung H et al. Rang & Dale's Pharmacology, 8th edition, 2008, Elsevier ISBN: 978-0-7020-5142-7

## Diverse Functions of Eicosanoids Derived from Arachidonic Acid: Cyclo-oxygenase Pathway



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2784564/>

## ASPIRIN

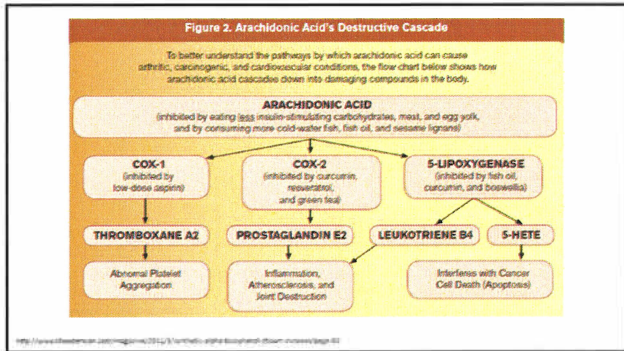
### DELOVANJE

- Aspirin ireverzibilno zavira COX1 in COX2
- Deluje protivnetno, zavira agregacijo tromocitov, zato je uporaben pri kardiovaskularnih boleznih
- Danes se večinoma uporablja le za preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov, kot analgetik le redko

### NEŽELENI UČINKI

- krvavitve iz želodca
- pri višjih odmerkih salicilizem: vrtoglavica, gluhost, včasih tudi slabost in bruhanje
- respiratorna alkalozna, metabolna acidoza, pri otrocih postviralni encefalitis – Reyev sindrom
- v kombinaciji z varfarinom poveča nevarnost krvavitve. Povzroči, da se varfarin odveže s proteinov v plazmi in zato varfarin močneje učinkuje
- pri protinu se ne sme uporabljati, ker znižuje izločanje urata

Kung H et al. Rang & Dale's Pharmacology, 8th edition, 2008, Elsevier



### NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI NSAR

- COX1 v želodcu zavira izločanje želodčne kisline
- Z blokado COX1 je v želodcu več kisline, kar povzroča rane na želodcu
- Aplikacija nadomestnega analoga prostaglandina – misoprostola (Cytotec) zmanjša poškodbo na želodčni sluznici. Povzročja pa driske, zato se več predpisuje H2 receptorne antagoniste
- COX2 inhibitorji v manjši meri poškodujejo želodčno sluznico

**Stomach**

- Blockade of prostaglandin (protective for gastric mucosa)
- Secretion of gastric acid & pepsin is increased.
- May aggravate the peptic ulcer.

Pang KP et al. Rheg & Bone - Pharmacology, 1998; 20: 1-10. 10.1016/S0143-210X(98)00001-7

### NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI - DELITEV

Klasični – zavirajo COX-1 in COX-2

- Preferenčni zaviralci COX 1:
  - aspirin
  - ibuprofen
  - naproksen
  - piroksikam
- Ekvipotentni zaviralci COX-1/COX-2:
  - diklofenak

Selektivni zaviralci COX-2(koksibi)

- Preferenčni zaviralci COX-2:
  - meloksikam
  - etodolak

Sarman M. Slabost predpisovanja NSAR. Izbrana poglavja iz izjavnja bolelin. SZD Maribor 18. seminar, 2015. str. 47-52.

### NAMEN RAZVOJA SELEKTIVNIH COX 2 ZAVIRALCEV

- da se prepreči učinki, ki nastanejo zaradi zaviranja COX-1 in s tem delovanja na:
  - prebavila
  - okvaro ledvic
  - okvaro delovanja trombocitov
  - alergijske in pseudoalergijske reakcije

Sarman M. Slabost predpisovanja NSAR. Izbrana poglavja iz izjavnja bolelin. SZD Maribor 18. seminar, 2015. str. 47-52.

### SLABOST SELEKTIVNIH IN NESELEKTIVNIH ZAVIRALCEV

- zvišano tveganje za srčno-žilne bolezni:
  - miokardni infarkt
  - cerebrovaskularni inzult
  - periferna arterijska bolezen
  - tveganje se poveča z zviševanjem doze NSAR
- To pa ne velja za naproksen (1000 mg/dan)
- in nizke doze ibuprofena (≤ 1200 mg/dan)

Sarman M. Slabost predpisovanja NSAR. Izbrana poglavja iz izjavnja bolelin. SZD Maribor 18. seminar, 2015. str. 47-52.

### PREDPISOVANJE NSAR

- veliko tveganje za srčne zaplete, predpišemo:
  - Naproksen + zaviralec protonske črpalke
- ledvični bolniki:
  - zmanjšan odmerek ali ne predpišemo
  - nevarnost:
    - renalna papilarna nekroza
    - kronični intersticijski nefritis

Sarman M. Slabost predpisovanja NSAR. Izbrana poglavja iz izjavnja bolelin. SZD Maribor 18. seminar, 2015. str. 47-52.

## UPORABA NSAR

- kronične bolezni skeleta, mišic in veziva
- kot antipiretiki, kadar je povišana telesna temperatura posledica tvorbe prostaglandina E2 oz. vnetja
- pri lažjanju blagih do srednje močnih bolečin
- pri hudih bolečinah:
  - v sklopu multimodalne analgezije – pri raku, pri bolečinah zaradi kostnih metastaz
  - za lajšanje akutnih bolečin iz različnih vzrokov, glavobol, zobobol, sinusitis, bolečine med menstruacijo, žolčnih in ledvičnih kolikah
  - po poškodbah in po kirurških posegih

Štamnar M. Smotrlič M. Farmakološko zdravljenje bolečin. SZB Medicinski seminar 2015, št. 42-51.

## KOMBINACIJE NSAR

- Nagnjenost h krvavitvi se zveča pri jemanju:
  - SSRI (serotoninski inhibitorji), oralni antikoagulansi
- Nevarnost ledvične okvare se zveča pri jemanju:
  - diuretikov ali ACE inhibitorjev
- NSAR zvečujejo učinkovitost:
  - peroralnih antidiabetikov in nekaterih antiepileptikov (fenitoin), nivo srčnih glikozidov, litija, metotreksata
- NSAR + kinoloni - možnost konvulzij
- V začetku nosečnosti možnost malformacij, konec nosečnosti – prehitro zapiranje duktus arteriosus in pljučna hipertenzija

Štamnar M. Smotrlič M. Farmakološko zdravljenje bolečin. SZB Medicinski seminar 2015, št. 42-51.



## PARACETAMOL

- V ČŽS selektivno zavira COX3, nima protivnetnega učinka, zato ga včasih ne uvrščajo med NSAR
- ✓ Ima pa dober analgetski in antipiretičen učinek
- ✓ Metabolizira se v jetrih
- Če se ne konjugira z glutationom, reagira s proteini celice in ubije celico
- Antidot, ki zviša koncentracijo glutatona, je iv acetilcistein, ali oralno metionin
- Toksična doza je 10 -12 g
- Toksične doze povzročijo slabost in bruhanje, po 24 -48 urah lahko usodna odpoved jeter
- !! Maksimalna dovoljena doza je 4 g na dan

Čadež Klemen M. Vloga paracetamola v zdravljenju bolečin. SZB Medicinski seminar 2015, št. 39-46.

## METAMIZOL

- Metamizol je zdravilo iz skupine neopioidnih analgetikov, spada v skupino pirazolonskih derivatov
- Do leta 1970 je bil v množični uporabi
- Po zaužitju se z neencimsko hidrolizo razgradi v aktivni metabolit (4-metilaminoantipirin oz. MAA), maksimalno koncentracijo v plazmi po 1-2 urah
- V jetrih se metabolizira v drugi aktivni metabolit (4-aminoantipirin oz. AA)
- ✓ Dokazano je, da metaboliti prehajajo krvno možgansko pregrado in njihova prisotnost v likvorju povzroči terapevtski učinek
- Metaboliti metamizola se iz telesa izločajo preko ledvic
- Zaradi toksičnosti na kostni mozeg so ga ponekod prepovedali
- Pri zdravljenju s citostatiki in pri boleznih KM je potrebna previdnost
- Največji dnevni odmerek pri peroralni uporabi pri odraslih je 3000 mg, razdeljen v 3-4 odmerke (500 - 1000 mg/odmerek)
- !! Pri parenteralnem dajanju je največji dnevni odmerek 5000 mg, ki ga običajno razdelimo v 2 odmerka po 2500 mg

Kalinski Berčič B, Zupančič M. Revisija metamizola. Izbrana predavanja iz zdravljenja bolečin. SZB Medicinski seminar 2015, št. 42-45.

## METAMIZOL – MEHANIZEM DELOVANJA

- predvidevajo, da deluje preko inhibicije COX-3 v centralnem živčevju in
- preko aktivacije opioidnega in kanabinoidnega sistema
- verjetno deluje tudi v perifernih tkivih
- ima
  - močan analgetični učinek
  - antipiretični
  - spazmolitični učinek
- nima pa klinično pomembnega protivnetnega učinka
- mehanizem antipiretičnega učinka tudi še ni popolnoma pojasnjen, a je drugačen kot pri nesteroidnih antirevmatikih (NSAR)
- deluje na center za regulacijo temperature v hipotalamusu, možno je, da
- gre tudi za inhibicijo sinteze prostaglandinov v centralnem živčnem sistemu
- spazmolitični učinek je povezan z zaviranjem sproščanja znotrajceličnega kalcija kot posledica zmanjšane sinteze inozitol fosfata
- povzroča tudi od odmerka odvisno zmanjšano agregacijo trombocitov preko inhibicije sinteze tromboksana A2

Kalinski Berčič B, Zupančič M. Revisija metamizola. Izbrana predavanja iz zdravljenja bolečin. SZB Medicinski seminar 2015, št. 42-45.



## METAMIZOL

### UPORABA

- za terapijo akutne in kronične bolečine različne etiologije
- kot spazmolitik - predvsem v predelu prebavil in sečli -
- kot antipiretik pri zvišani telesni temperaturi, rezistentni na druga zdravila
- največ se uporablja za zdravljenje pooperativne bolečine
- lahko ga kombiniramo s paracetamolom, NSAJ in opioidi
- uporabljamo ga lahko tudi pri visceralni bolečini, rakavi bolečini, kolikah

### NEŽELENI UČINKI

- agranulocitoza – deljena mnenja
- anafilaktična reakcija, predvsem po parenteralni aplikaciji
- najpogostejši stranski učinki se kažejo na prebavilih:
  - slabost, bruhanje, abdominalna bolečina in diareja
- ni povezan s pojavom razjed na želodcu
- drugi stranski učinki so še:
  - glavobol, slabost, ledvična disfunkcija in hipersenzitivne kožne reakcije

Kajmaković S, Zupanič M. Režimo s metamizolom, izbor zdravil za lajšanje bolečine. SZB Maribor 16, seminar 2015, str. 47-50.

## METAMIZOL - POVZETEK

- Dobra:
  - analgetska
  - antipiretična in
  - spazmolitična učinkovitost
- pri številu levkocitov pod 3 in pri številu nevtrofilnih granulocitov pod 0,5 je potrebna previdnost
- pri dolgotrajni uporabi metamizola moramo spremljati bolnika in njegovo krvno sliko

Kajmaković S, Zupanič M. Režimo s metamizolom, izbor zdravil za lajšanje bolečine. SZB Maribor 16, seminar 2015, str. 47-50.

Wolfe L, White K, Barlett E et al. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). Eur J Clin Pharmacol 2001; 60:165-74.

Wolfe L, White K, Barlett E et al. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). Eur J Clin Pharmacol 2001; 60:165-74.



## OPIOIDNA ZDRAVILA

- Opij - ekstrakt iz soka maka, ki vsebuje morfin
- Opiati - substance v makovem soku, morfin in kodein
- Opioid - zdravilo,
  - ki ima morfinске učinke
  - učinki so blokirani z naloxonom
  - naravno ali sintetično

Wolfe L et al. Rang & Dax's Pharmacology, 10th Edition, Elsevier, 2014.

## OPIOIDI - DELOVANJE

- Opioidi se vežejo na specifične receptorje v CZS in drugih tkivih, vsi se vežejo z G proteini
- Učinki opioida so odvisni od vrste receptorja, na katerega se vežejo
- Glavni tipi receptorjev so:
  - $\mu 1$  in  $\mu 2$
  - $\kappa$  (kapa)
  - $\delta$  (delta)
  - $\sigma$  (sigma) – ta se več ne smatra za opioidni receptor, ketamin se veže nanj, povzroči blokado NMDA receptorskega kanala
  - ORL 1 receptor – nalokson nanj ne deluje
- Veza agonista na opioidni receptor povzroči hiperpolarizacijo
- Opioidi inhibirajo napetostna vrata za  $Ca^{2+}$  ione, aktivirajo prehod  $K^{+}$  v celice
- Aktivacija opioidnih receptorjev inhibira presinaptično sproščanje postsinaptičnega odgovora na ekscitatorne nevrotransmiterje – acetilholin, substanca P

Morgan & Mahler's Clinical Neurophysiology, 4th ed., 1st Green Hill Education 2012

Rang & Dax's Rang & Dax's Pharmacology, 10th Edition, Elsevier, 2014

## OPIOIDNI RECEPTORJI DELOVANJE

- |                     |   |
|---------------------|---|
| $\mu$ receptorji    | • analgezija, depresija dihanja, zaprtost, sedacija, odvisnost  |
| $\delta$ receptorji | • analgezija, lahko krči  |
| $\kappa$ receptorji | • analgezija na ravni hrbtnjače, močna sedacija, disforija, halucinacije  |
| ORL1                | • antioopioidni učinki supraspinalno, analgezija spinalno, negibnost, slabše učenje                                     |
| $\sigma$ receptorji | • niso pravi opioidni receptorji, a nanje delujejo nekatera psihotropna zdravila, s katerimi reagirajo nekateri opioidi |

Endogeni ligandi:  
Enkefalini – najbolj na  $\mu$   
Dinorfin – najbolj na  $\kappa$   
Ortamin – najbolj na ORL1

Rang & Dax's Rang & Dax's Pharmacology, 10th Edition, Elsevier, 2014

## LOKACIJA OPIOIDNIH RECEPTORJEV

- V možganih:
  - v insularni skorji
  - amigdali
  - hipotalamusu
  - PAG regiji
  - RVM – rostroventralna medula
- V hrbtenjači:
  - zadnji rog,
  - sproščanje serotonina iz descendnih inhibitornih viaken povzroči analgezijo
- Periferno ob nociceptorjih, zlasti pri vnetju

Bang HPH et al. Rang & Dale's Pharmacology, Eighth Edition, Elsevier, 2016

## MORFIN - DELOVANJE

DELOVANJE NA CZŠ	DELOVANJE NA GIT	DELOVANJE NA GLADKE MIŠICE
analgezija	zaprto	spazem mehurja, seševodov, uterusa
antinociceptivno in prek limbicnega sistema zmanjša čustveno komponento bolečine	spazem žolčnika in sfinktra žolčnika	
evforija, sedacija		
respiratorna depresija		
zaviranje kašlja		
slabost in bruhanje – na medulo		
ozka zenica, na jedro okulomotoriusa		
Hipotenzija in bradikardija – na medulo + histamin		

Bang HPH et al. Rang & Dale's Pharmacology, Eighth Edition, Elsevier, 2016

## MORFIN

- Sproščanje histamina:
  - urtikarija, srbenje
  - bronhokonstrikcija
  - ne pri fentanilu in ne pri petidinu
- Imunosupresija
- prvi prehod čez jetra - precej zdravila se inaktivira, če se zdravilo jemlje oralno
- razpolovni čas v plazmi je 3-6 ur
- glavna pot inaktivacije je preko jeter s konjugacijo z glukuronidom na mestu 3 in 6 OH skupine

Bang HPH et al. Rang & Dale's Pharmacology, Eighth Edition, Elsevier, 2016

## MORFIN

- Morfin 6-glukuronid je bolj aktiven kot sam morfin
- morfin3 glukuronid naj bi antagoniziral analgetični učinek morfina - ni dokazano
- Morfinski glukuronidi se izločajo z urinom
- Glukuronidi se izločajo tudi v črevo, kjer se ponovno absorbirajo – enterohepatična cirkulacija
- Novorojenčki še nimajo encimov za konjugacijo, zato morfin deluje mnogo dlje časa. Najvarnejši je petidin
- ✓ Morfin je zelo učinkovit intratekalno, povzroča manjšo depresijo dihanja
- ✓ Opioidni antagonist naloxon ima krajši razpolovni čas kot večina opioidnih agonistov
- Pri zmanjšani ledvični funkciji moramo zmanjšati odmerek morfina
- Občutljivost posameznika se razlikuje do 10 X. Različna je občutljivost receptorjev, možne so mutacije genov. Lahko pa je metabolizem čez jetra različen

Bang HPH et al. Rang & Dale's Pharmacology, Eighth Edition, Elsevier, 2016

## MORFIN – NEGATIVNI VIDIKI

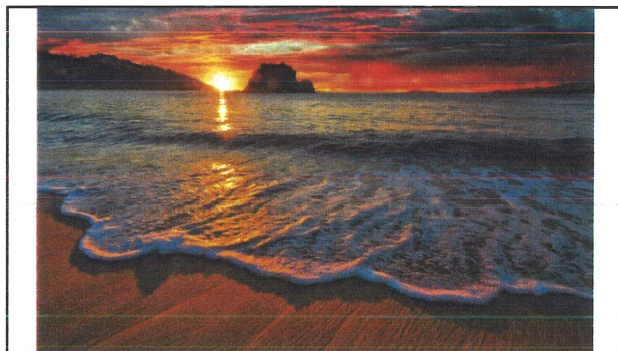
### TOLERANCA IN ODVISNOST

- Zavisni od zasedenosti receptorjev
- Se hitro razvije
- Fizična odvisnost je, kadar odtegnitev povzroči abstinencne težave
  - driska, razdražljivost, izguba teže, različno obnašanje – tresenje, skakanje, znaki agresije, ločenie
  - traja le nekaj dni
- Psihična pa pomeni hrepenenje po drogi
  - se redko pojavi pri zdravljenju bolečine
  - traja mesece ali leta

### ABSTINENČNI SINDROM

- Manj, če znižujemo postopoma
- Spinalna refleksna vzburjenost lahko nastane zaradi noradrenergične poti iz lokus ceruleus, klonidin in ketamin jo ublažita
- Metadon in buprenorfin ublažita abstinenco
- Opioidi, ki manj pogosto povzročajo odvisnost:
  - kodein
  - pentazocin
  - buprenorfin
  - tramadol

Bang HPH et al. Rang & Dale's Pharmacology, Eighth Edition, Elsevier, 2016



## DRUGI OPIOIDNI ANALGETIKI

- **Diamorfin - Heroin** – hitro v možgane
- **Kodein** - blaga bolečina, proti kašlju
- **Fentanil, Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil** – anestezija, akutna bolečina
- **Metadon** – dolg t 1/2, za odvajanje odvisnosti
- **Petidin (meperidin) – Dolantin** – porodništvo
- **Piritamid – Dipidolor** – kooperativna analgezija
- **Buprenorfin – Transtec** – z naloksonom ga ne obrnemo, dober pri ledvični insuficienci
- **Tramadol** – šibek agonist, inhibira privzem monoaminov
- **Tapentadol – Palexia** – podobno tramadolu
- **Oksikodon, Oksikodon + nalokson – Targinact** – dvofazno sproščanje
- **Hidromorfon - Palladone, Jurnista** – ni aktivnih metabolitov
- **Pentazocin – Fortral** – agonist/antagonist, ni več v uporabi

Rang et al., Rang & Dale's Pharmacology, Eighth edition, Elsevier, 2016

## KODEIN

- ✓ Bolje se absorbira oralno kot morfin, a ima le 20% analgetske učinkovitosti morfina
  - Z večjo dozo se učinek ne povečuje
  - Uporablja:
    - proti kašlju
    - za blage bolečine kot je glavobol, bolečina v križu
  - ✓ Ne povzroča evforije
  - Metabolizira se v morfin, v jetih se konjugira z glukuronsko kislino
- Pri ledvičnih bolnikih prilagodimo odmerek
  - 10% ljudi nima encima za pretvorbo v morfin, zato jim ne pomaga
  - Povzroča zaprtost
  - Povzroči lahko respiratorno depresijo, a se nikoli ne uporablja v visokem odmerku

Rang et al., Rang & Dale's Pharmacology, Eighth edition, Elsevier, 2016  
Prejeto: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23094661>

## FENTANIL, ALFENTANIL, SUFENTANIL, REMIFENTANIL

- hitrejši, krajše trajanje
- za anestezijo, lahko se dajo intratekalno
- razen remifentanila so uporabni za prebijajočo bolečino

Rang et al., Rang & Dale's Pharmacology, Eighth edition, Elsevier, 2016

## FENTANIL OBLIŽ

- Veže se predvsem na  $\mu$  opioidne receptorje
- Nizka molekulska masa, visoka lipofilnost
- 80% močnejši analgetik od morfina
- Za bolnike s stabilno potrebo po opioidih
- Hitra absorpcija skozi kožo
- Po odstranitvi obliža pade serumska koncentracija na 50% v 17 urah
- Jetnim in ledvičnim bolnikom pp zmanjšamo odmerek
- Manj zaprtja kot morfin

Lehmann Priporočila za zdravljenje bolečin pri odraslih bolnikih z rakom, SZD, Mladinci, 2015  
Rang et al., Rang & Dale's Pharmacology, Eighth edition, Elsevier, 2016  
Prejeto: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26394444>

## V SLOVENIJI DOSTOPNE OBLIKE FENTANILA ZA PREBIJAJOČO BOLEČINO

- Fentanilske bukalne tablete: EFFENTORA
- Fentanilske sublingvalne tablete: ABSTRAL
- Fentanilski intranazalni spray: INSTANYL
- Prehod skozi sluznico direktno v kri obide zmanjšanje učinkovitosti prvega prehoda skozi jetra

Centralna baza zdravil <http://www.cba.si/cba/bazad22.nsf/Search/SearchForm?SearchView>

## METADON

- ✓ Daje se oralno, dje traja kot morfin
  - ✓ Po zaužitju se hitro absorbira
  - Plazemski razpolovni čas je 24 ur, varira med posamezniki
  - Terapevtsko raven doseže 30 min, najvišjo raven pa 4 ure po vnosu
  - Deluje na drugih delih možgan, blokira K<sup>+</sup> kanalčke, NMDA receptorje, in 5HT (serotoninske) receptorje, zato ima stranske CZS učinke
- ✓ Uporaben pri zdravljenju nevropsatske bolečine
  - ✓ Uporablja se za zdravljenje odvisnosti od heroina
  - !! Običajni odmerek: 10 -30 mg/6-8 ur
  - !! Max odmerka ni
  - !! Sc = 1/2 peroralnega odmerka

Lehmann Priporočila za zdravljenje bolečin pri odraslih bolnikih z rakom, SZD, Mladinci, 2015  
Rang et al., Rang & Dale's Pharmacology, Eighth edition, Elsevier, 2016

## PETIDIN (MEPERIDIN, DOLANTIN)

- ✓ Dober za porod, ker ne zmanjša sile kontrakcij uterusa
- Podoben morfinu, povzroča prejem kot sedacijo
- Razgrajuje se drugače, vmesni produkt je norpetidin, ki je halucigen, povzroča lahko tudi konvulzije
- Ima dodatne antimuskarinske učinke – suha usta, spremembe vida
- Povzroča evforijo podobno kot morfin
- Ne z MAO inhibitorji – halucinacije!

Klingenberg, K. & Dain, S. Pharmacology. 8th edition, Elsevier, 2016

## PIRITRAMID - DIPIDOLOR

- Piritramid je sintetični opioid
- Analgetsko delovanje piritramida je nekoliko šibkejšo od morfija, dosega 65 - 75% analgetičnega delovanja morfija
- Povzroča manj respiratorne depresije in slabosti kot ostali opioidi

Kay B. A clinical investigation of piritramide in the treatment of postoperative pain. Br J Anaesth. 1978; 40(12):1167-71

## BUPRENORFIN

- Je delni  $\mu$  agonist,  $\kappa$  antagonist
- Močan analgetik, za kronično bolečino
- Pri menjavi drugih morfinov za Transtec naj bolnik še 12 ur po namestitvi obliža jemlje prejšnji opioid
- Pri menjavi Transteca za drug morfin, naj se nova oblika praviloma ne vzame 24 ur po odstranitvi Transteca
- V sublingvalni obliki skupaj z naloxonom (tujina) – hitra oblika
- ✓ Lahko pri zmanjšani ledvični funkciji
- ✓ Uporablja se za odvajanje od heroina kot metadon
- Nad zgornjo mejo povzroča respiratorno depresijo
- Dolgo deluje, težko se obrne z naloxonom
- Ker je delni antagonist, se ob uporabi drugih morfinov lahko pojavijo odtegnitveni znaki
- ! Največji dnevni odmerek je 140  $\mu$ g/uro

Povzetki glavnih priložnosti zdravila, Tramadol. IAZM9-18/0101-25.09.2014  
Lahkopal. Priporočila za zdravljenje bolečin pri različnih bolečinah z naloxonom. SZD3 Maribor, 2015.

## TRAMADOL

### SPLOŠNO

- Sintetični analgetik, za ki ima značilnosti opioidnega in neopoidnega analgetika
- Okoli 10 krat šibkejši od kodeina
- Sodi v skupino šibkih opioidov, primernih za zdravljenje blage do zmerne bolečine
- Ima manjšo incidenco stranskih učinkov
- Manjše tveganje za razvoj odvisnosti

### FARMAKOLOGIJA

- Po peroralnem vnosu maksimalno plazemsko koncentracijo dosežemo po 2 urah
- Razgrajuje se v jetrih s pomočjo citokrom izoenzimov, najpomembnejši je citokrom izoenzim P450 2D6 (CYP2D6)
- Ob razgradnji v jetrih nastajata aktivna metabolita
  - O-desmetiltramadol (M1)
  - N-desmetiltramadol (M2)

ki se ob nadaljnji razgradnji konjugirata in izločata v urinu.

Klingenberg, M. Šibki opioidi (ali res vemo vse o tramadolu) izbira poglavitno za lažna bolečina. SZD3 Maribor 18. seminar, 2015. str. 53-54.

## TRAMADOL

### DELOVANJE

- Učinek na opioidne  $\mu$  receptorje. Metabolit M1 ima okoli 6 krat močnejši analgetični učinek od tramadolu
- Zavira privzem 5-HT (serotonina) in poveča sproščanje 5-HT na sinapsah osrednjega živčevja
- Zavira privzem noradrenalina (NA) na sinapsah
- Zaradi privzema serotonina in NA se mu pripisuje tudi antidepresivni in anksiolitični učinek, ki lahko pripomore tudi k izboljšanju analgetičnega učinka
- Privzem NA in serotonina je lahko nevaren, če se tramadol kombinira s selektivnimi zaviralci prevzema serotonina – serotoninski sindrom

### UPORABA

- Za zdravljenje rakave bolečine: sodi v skupino zdravil na drugi stopnji trostopenjske sheme
- Pri vseh oblikah bolečine nerakavega izvora kot so:
  - mišičnoskeletna bolečina
  - kronična bolečina v križu
  - nevropatična bolečina
  - bolečina zaradi osteoartritisa
  - in diabetične polinevropatije

Klingenberg, M. Šibki opioidi (ali res vemo vse o tramadolu) izbira poglavitno za lažna bolečina. SZD3 Maribor 18. seminar, 2015. str. 53-54.

## TRAMADOL - KOMBINACIJE Z DRUGIMI ZDRAVILI

- Lahko dosežemo sinergistični učinek na bolečino ob zmanjšanih odmerkih posameznih zdravil
- V klinični praksi se pogosto uporablja kombinacija s paracetamolom
- Ondasetrona skupaj s tramadolom povečuje potrebo po tramadolu, ker
- Ondasetrona deluje na 5-HT receptorje, kot antagonist receptorjev
- Drugi možni učinek je skupna razgradna pot obeh zdravil preko encima CYP2D6

Klingenberg, M. Šibki opioidi (ali res vemo vse o tramadolu) izbira poglavitno za lažna bolečina. SZD3 Maribor 18. seminar, 2015. str. 53-54.

## TRAMADOL – NEŽELENI UČINKI

- So glavna omejitev uporabe zdravila
- Vzrok za prenehanje uporabe zdravila pri okoli 13%
- Po nekaterih raziskavah pa tudi pri 19% bolnikov
- **Redki neželeni učinki:**
  - odvisnost
  - opioidna hiperalgezija
- Lahko so pogojeni tudi z učinki zdravila na prevzem serotonina in noradrenalina
- Največ so posledica vezave zdravila na opioidne receptorje
- Najpogostejši stranski učinki so:
  - slabost (do 40%) in bruhanje (do 17%),
  - zaprtje (do 46%),
  - omotica (do 28%),
  - somnolencija (do 25%),
  - glavobol (do 30%)
  - in stimulacija osrednjega živčevja (do 14%)

Kamenik M. Škabi opozori (4) na vemo vse o tramadolu (brana pogljava in kajenje bolečine). SZB Maribor 18. seminar, 2015, str. 53-54.

## TRAMADOL – SEROTONINSKI SINDROM

- Antidepressivi SSRI zavirajo encim CYP2D6 in s tem vplivajo na koncentracijo tramadola
- Zlasti občutljivi so bolniki z prirojeno motno v metabolizmu zdravil, ki jih metabolizira encim CYP2D6
- Takšnih ljudi je med belci 5-15%, med črnci manj kot 2% in med Azijci <1%
- Do serotoninskega sindroma pride prej, če je tramadol predoziran
- Kaže se z motnjami mentalnega stanja
  - agitacija, zmedenost, delirij,
  - hiperaktivnost avtonomnega živčevja (povišana temperatura, potenje, pospešeni srčni utrip, rdečica)
  - z živčno-mišičnimi znaki (mišična rigidnost, tremor, krči)
- Omejen triada znakov se pojavi z različno intenziteto in izgine po ukinitvi zdravila

Kamenik M. Škabi opozori (4) na vemo vse o tramadolu (brana pogljava in kajenje bolečine). SZB Maribor 18. seminar, 2015, str. 53-54.

## TRAMADOL - NAČINI ZMANJŠEVANJA STRANSKIH UČINKOV

- Postopno zviševanje odmerka zdravila
- Vzdrževanje čim bolj stabilne koncentracije v plazmi z uporabo preparatov z dolgotrajnim sproščanjem
- Kombinacija zdravila z drugimi analgetiki
- Dodajanje zdravil za simptomatsko lajšanje stranskih učinkov

Kamenik M. Škabi opozori (4) na vemo vse o tramadolu (brana pogljava in kajenje bolečine). SZB Maribor 18. seminar, 2015, str. 53-54.

## TRAMADOL - POVZETEK

- Tramadol je učinkovit analgetik
  - pri zdravljenju akutne bolečine
  - kot tudi pri zdravljenju kronične rakave, bolečine v začetni fazi bolezni
  - kronične nerakave bolečine
- Pomembno manjše tveganje za razvoj odvisnosti kot drugi močnejši opijati

Kamenik M. Škabi opozori (4) na vemo vse o tramadolu (brana pogljava in kajenje bolečine). SZB Maribor 18. seminar, 2015, str. 53-54.

## TAPENTADOL – PALEXIA

- ✓ Tapentadol je močan analgetik
- ✓  $\mu$ -agonistično delovanje, poleg tega zavira tudi prevzem noradrenalina – zato je dober za zdravljenje nevropatske bolečine
- ✓ Manj učinkov na prebavila
- ✓ Tapentadol deluje analgetično neposredno, brez farmakološko aktivnega presnovka
- !! Običajni dnevni odmerek: 100 – 200 mg/12 ur
- !! Maksimalni dnevni odmerek: 250 mg/12 ur

Kamenik M. Škabi opozori (4) na vemo vse o tramadolu (brana pogljava in kajenje bolečine). SZB Maribor 18. seminar, 2015, str. 53-54.

## OKSIKODON

- ✓ 2 x potentnejši od morfina
- ✓ Deluje na opioidne receptorje  $\kappa$ ,  $\mu$ , in  $\delta$  v možganih in hrbtnjači kot čisti opioidni agonist
- ✓ Zdravilni učinek je pretežno analgetičen in pomirjevalen
- Dvofazno sproščanje učinkovine:
  - začetno hitro sproščanje,
  - sledi nadzorovano 12 – urno sproščanje učinkovine

Kamenik M. Škabi opozori (4) na vemo vse o tramadolu (brana pogljava in kajenje bolečine). SZB Maribor 18. seminar, 2015, str. 53-54.

## OKSIKODON IN NALOKSON - TARGINACT

- ✓ Dodan opioidni antagonist nalokson preprečuje z opioidi povzročeno zaprtje, tako da blokira vezavo oksikodona na lokalne opioidne receptorje v črevesju
- Kadar je potreben višji odmerek, dodajamo oxycotin
- Previdnost pri jetrnih bolnikih
- ⚠ Največji odmerek je 160/80 mg/dan

Previdnost pri uporabi zdravila - ZMMP\_05/028\_05/220-05.07.2015

## HIDROMORFON – JURNISTA - PALLADONE

- Hidromorfon je  $\mu$ -selektivni, čisti opioidni agonist
- Poglavitni učinki hidromorfona in sorodnih opioidov so učinki na centralni živčni sistem in črevesje
- ✓ Učinki so v glavnem analgetski – 8 X močnejši od morfija, anksiolitični, antitusični in sedativni
- ✓ Nima aktivnih metabolitov, manj neželenih učinkov
- ✓ Palladone kapsule lahko stresa bolnik iz kapsule in poje s hrano
- Dodatno pa se lahko pojavijo spremembe v razpoloženju
- ⚠ Običajni odmerek: 8mg/12 ur oz 16 mg/24 ur

Likavinar: Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslih bolnikih s težkim 3228 Maribor, 2015  
PALLADONE - Mesto: Zdravilna oblika: 8mg/12ur kapsule s 300mg/12ur hidromorfona



## DODATNA ZDRAVILA S SEKUNDARNIM ANALGETIČNIM UČINKOM

- Registrirana so za zdravljenje drugih bolezni
- Lahko jih uporabljamo na vseh stopnjah lajšanja bolečine:
  - Protiepileptična zdravila
  - Antidepresivi
  - Ketamin
  - Lidokain
  - Kortikosteroidi
  - Bisfosfonati
  - Denosumab - Xgeva
- Sem spada tudi lokalno zdravljenje periferne nevropatske bolečine z obliži
  - 5% lidokainski obliži
  - 8% kapsaicinski obliži

Likavinar: Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslih bolnikih s težkim 3228 Maribor, 2015

## PROTIEPILEPTIČNA ZDRAVILA Gabapentin, Pregabalin

- ✓ Zmanjšujejo izraženost  $\alpha 2\delta$  podenote napetostnih Ca kanalčkov na živčni membrani in zmanjšujejo sproščanje nevrottransmiterjev – zmanjšujejo hiperekscitabilnost poškodovanih senzoričnih živcev
- Uvajamo jih s postopnim dvigom odmerka
- Stranski učinki:
  - slabost
  - bruhanje
  - zaspanost
  - levkopenija

Previdnost pri uporabi zdravila - ZMMP\_05/028\_05/220-05.07.2015

## PROTIEPILEPTIČNA ZDRAVILA

### Gabapentin

- ⚠ Začetni odmerek:
  - 300-900mg – v 3 odmerkih,
  - Postopno zvečujemo na 3 dni
- ⚠ Vzdrževalni odmerek:
  - 900 – 1800mg – v 3 odmerkih,
- ⚠ max dnevni = 3600 mg

### Pregabalin

- ⚠ Začetni odmerek:
  - 50-100 mg – v 2 odmerkih,
  - Postopno zvečujemo na 3-7 dni
- ⚠ Vzdrževalni odmerek:
  - 300 – 600 mg – v 2 odmerkih

Likavinar: Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslih bolnikih s težkim 3228 Maribor, 2015

## PROTIEPILEPTIČNA ZDRAVILA - karbamazepin

- Trigemini nevralgija
- ✓ Blokira napetostna vrata Na kanalčkov, ki so nad uravnani pri poškodbah živca
- !! Začetni odmerek: 200mg v 1 ali 2 odmerkih, starejši 100 mg
- !! Vzdrževalni odmerek: 400-1200 mg v 3-4 odmerkih

Lipman: Priročnik za zdravljenje bolečin pri odraslih bolnikih z rakom, 5228 Maribor, 2015  
Rang 199 et al., Rang & Dale: s Pharmacology: 8th ed. ed. ed. Elsevier, 2005



## ANTIDEPRESIVI

- Triciklični AD – zavirajo privzem noradrenalina
  - Amitriptilin (Amizol)
  - !! Začetni odmerek: 25 mg 3 dni, nato 100–150 mg v 1 odmerku
- Zaviralci privzema noradrenalina in serotonina
  - Duloxetine (Cymbalta)
  - !! Začetni odmerek: 30 mg, nato: 60 – 120mg v 1 odmerku
  - Venlafaxin (Efectin)
  - !! Začetni odmerek: 37,5 mg, nato: 150-225 mg v 1 odmerku
- Protibolečinski učinek se doseže pred antidepresivnim

Lipman: Priročnik za zdravljenje bolečin pri odraslih bolnikih z rakom, 5228 Maribor, 2015  
Rang 199 et al., Rang & Dale: s Pharmacology: 8th ed. ed. ed. Elsevier, 2005

## KETAMIN

- Je antagonist NMDA receptorjev – v zadnjih rogovih hrbtenjače preprečuje centralno senzitivizacijo, kar se kaže v
  - analgetičnem
  - amnestičnem
  - disociativnem
  - halucinogenem učinku
- ✓ Inhibira privzem dopamina – evforičen učinek
- ✓ Blokira Na in Ca kanalčke – omili hiperalgezijo
- ✓ Zavira holinergično prevajanje
- ✓ Zavira privzem noradrenalina in serotonina, to se dogaja na descendentnih inhibitornih progah
- ✓ Intratekalna aplikacija ne izzove kognitivnih motenj, ne motenj spomina
- !! Začetni odmerek: 25–50 mg v 24-urni sc infuziji
- !! Dnevni vzdrževalni odmerek: 100-300 mg v 24-urni sc infuziji

<http://en.wikipedia.org/wiki/Ketamine>  
Lipman: Priročnik za zdravljenje bolečin pri odraslih bolnikih z rakom, 5228 Maribor, 2015

## LIDOKAIN

- Blokira prenos živčnega impulza z inhibicijo vdora natrijevih ionov skozi membrano živčne celice
- Prevajanje po tankih bolečinskih vlaknih C in po debelejših vlaknih A delta je prekinjeno
- ✓ Uporablja se za zdravljenje neobvladane nevropatske bolečine pri bolnikih z napredovalim rakom
- Aplicira se v podkožni infuziji
- !! Začetni odmerek: 0,5 -1,5 mg/kg/uro v 24 – urni podkožni infuziji
- !! Dnevni vzdrževalni odmerek: 2-3 mg/kg/uro v 24 – urni podkožni infuziji

Seabing M. Handbook of Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, 4th ed., Lippincott Raven Press, 2005.  
Lipman: Priročnik za zdravljenje bolečin pri odraslih bolnikih z rakom, 5228 Maribor, 2015

## KORTIKOSTEROIDI

- ✓ Protivnetno, antiedemsko delovanje
- ✓ Uporaba:
  - kostne metastaze
  - pritisk na hrbtenjačo, živce
  - nateg jetrne kapsule
  - povečan intrakranialni pritisk
- Sprva večji odmerek, potem ga zmanjšujemo
- Deksametazon:
  - !! +16 mg/dan 7-10 dni,
  - !! vzdrževalni: 4-8 mg/dan
- Metilprednizolon:
  - !! 64 mg v 1X-nem odmerku, zmanjšujemo,
  - !! vzdrževalni: 8-16 mg/dan v enem odmerku

Lipman: Priročnik za zdravljenje bolečin pri odraslih bolnikih z rakom, 5228 Maribor, 2015

## BISFOSFONATI

- ✓ Zavirajo osteolizo z delovanjem na osteoklaste
- ✓ Zaradi zmanjšane resorpcije kosti se zmanjša bolečina
- ✓ Zmanjša se možnost patoloških zlomov
- Nevarnost nekroze čeljusti
- Slaba peroralna absorpcija, zato v intervalnih infuzijah
- **Klodronat - Bonefos:**
  - iv 300 mg/dan 3-5 dni zapored;
  - p.o.: 1600-2400mg v 1-2 odmerkih
- **Pamidronat - Aredia:**
  - 90 mg v 2-urni infuziji/4 tedne
- **Zoledronska kislina - Zometa:**
  - 4 mg v 15 - minutni infuziji
- **Ibandronska kislina:**
  - 6 mg v 1 - urni infuziji/3-4 tedne

Lahko se uporablja za zdravljenje bolečin pri udarcen bolniku z rakom. SZB Maribor, 2015

## DENOSUMAB - XGEVA

- Humano monoklonsko protiteleso
- ✓ Zmanjšuje možnost kostnih dogodkov pri kostnih metastazah solidnih tumorjev
- ✓ Zdravljenje gigantomeloidnega kostnega tumorja
- ✓ Zmanjšuje bolečino pri kostnih metastazah
- Aplicira se v obliki podkožne injekcije
- Sočasno 500 mg Ca in 400 i.e. D vitamina/dan
- Odmerek: 120 mg sc / 4 tedne

Lahko se uporablja za zdravljenje bolečin pri obrabljen bolniku z rakom. SZB Maribor, 2015  
<http://www.fda.gov/oc/ohrt/medwatch/2012/02/120312a.htm>

## LOKALNO ZDRAVLJENJE PERIFERNE NEVROPATSKEBOLEČINE

- 5 % LIDOKAINSKI OBLIŽ
- 8 % KAPSAICINSKI OBLIŽ
- po prebolem herpes zostre
- ½ do 1-urna aplikacija
- za 12 ur na dan
- na 9-12 tednov

Lahko se uporablja za zdravljenje bolečin pri udarcen bolniku z rakom. SZB Maribor, 2015

## KANABINOIDI

- Endokanbinoidni sistem ima pri človeku pomembno fiziološko vlogo za delovanje živčevja in imunskega sistema
- Marihuana je ulično ime za rastlino Cannabis sativa
- Delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) je najbolj pomembna psihoaktivna sestavina kanabisa
- Kanabidiol (CBD) nima psihoaktivnih učinkov
- THC se veže predvsem na CB1 receptorje in deluje psihoaktivno, analgetično, antiemetično, sprošča mišice in povečuje apetit
- CBD se veže na CB2 receptorje in ima protivnetno in analgetično delovanje. Zaradi antipsihotičnega in anksiolitičnega delovanja, zmanjšuje psihoaktivne in anksiozne učinke THC. Prispejuje mu še številne druge učinke, kot so antiepileptičen, nevroprotektiven, antioksidativen in imunomodulatorenen.

Lahko se uporablja za zdravljenje bolečin pri udarcen bolniku z rakom. SZB Maribor, 18. januar 2015, str.59-65



## ZDRAVILA NA OSNOVI KANABINOIDOV

- V Evropi in drugod so registrirane učinkovine in zdravila iz naravnih fitokanbinoidov in sintetičnih kanbinoidov
- Lahko vsebujejo samo THC ali kombinacijo THC in CBD
- Bolnik jih zaužije v obliki kapljic, tablet in kapsul ali so v farmacevtski obliki ustnega spreja
- Zdravilo iz Cannabis sativa je naboximol v obliki ustnega pršila (Sativex®)
- Vsebuje uravnoteženo razmerje naravnih kanbinoidov THC in CBD
- Registrirano je za bolnike z multiplo sklerozo, predpisuje pa se tudi bolnikom z bolečino zaradi raka
- Dronabinol kapljice kot magistralen pripravek, Cesamet® tablete in Marinol® kapsule vsebujejo sintetičen THC in se predpisujejo za slabost in bruhanje zaradi kemoterapije ter izgubo telesne teže pri bolnikih z rakom ali AIDSom.
- Uporabljajo se tudi pri zdravljenju bolečin

Lahko se uporablja za zdravljenje bolečin pri udarcen bolniku z rakom. SZB Maribor, 18. januar 2015, str.59-65

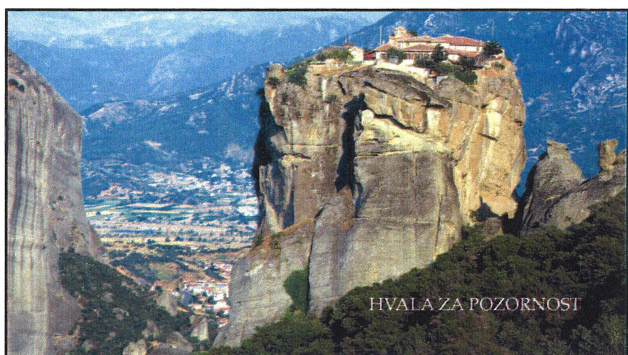
## KANABINOIDI V SLOVENIJI

- Zdravniki jih lahko predpisujejo na dvojni receptni obrazec (be! Rp) in izdajo recepta morajo vpisati v knjigo narkotikov
- Imamo možnost uporabe magistralnega pripravka v obliki kapljic iz dveh sintetičnih kanbinoidov, dronabinola (THC) in kanabidiola (CBD)
- Učinkovini sta uvrščeni na listo nujno potrebnih zdravil. JAZMP je izdala začasno dovoljenje za promet
- Rp dronabinol:kanabidiol =1:1;
  - dronabinol 0,25g
  - kanabidiol 0,25g
  - Miglyvol ad 27,78g
  - M.E.sol.
  - S. 3 x na dan 10 gtt

Lahko se uporablja za zdravljenje bolečin pri udarcen bolniku z rakom. SZB Maribor, 18. januar 2015, str.59-65  
Lékarica OI, mag. Petra Tavčar, april 2015







HVALA ZA POZORNOST

# ODMERJANJE, TITRACIJA IN ROTACIJA OPIOIDOV

Matej Arnuš, dr.med., DESA

Pri bolnikih z rakom za zdravljenje srednje močne in močne bolečine uporabljamo močne opioidne analgetike. Zanje se odločimo, če analgetični učinek šibkih opioidov v kombinaciji z neopioidi ni bil zadovoljiv. Oziroma, če je bolečina pri napredovali maligni bolezni tako močna, da ne pričakujemo zadovoljivega učinka šibkejših analgetikov. Naš cilj je zagotoviti zadovoljivo analgezijo z najmanjšim še učinkovitim odmerkom opioida in posledično z najmanj stranskih učinkov. Izbor vrste analgetika, poti vnosa in tudi same doze moramo prilagoditi vsakemu bolniku posebj.

## OSNOVNI PRINCIPI ZDRAVLJENJA Z OPIOIDI:

Močno bolečino zdravimo z dolgodelujočim opioidom za pokritje bazalne, stalne bolečine. Vedno mu dodamo še kratkodelujoči opioid, ki ga bolnik jemlje po potrebi, ko je bolečina premočna oziroma lahko tudi že pred pričakovanim porastom jakosti bolečine. Med zdravljenjem poleg analgetičnega učinka spremljamo tudi stranske učinke opioidov. Glede na to, po potrebi modificiramo analgetično terapijo in/ali uvedemo simptomatsko terapijo. Smiselna je multimodalna analgezija, kjer močne opioide kombiniramo z neopioidi in nefarmakološkimi sredstvi. Izogibamo se predpisovanju več različnih dolgodelujočih opioidov hkrati.

## TITRACIJA OPIOIDOV:

1. Za določitev primerne odmerka dolgodelujočega opioida, moramo najprej opraviti titracijo s kratko delujočim opioidom. Najpogosteje je to morfin v dozi 10mg p.o. Pri močno shujšanih, starejših in opioidno naivnih bolnikih pričnemo s 5mg morfina. Titracijski odmerek morfina naj bolnik jemlje na 4 ure in dodatno še po potrebi v kolikor je bolečina prehuda. Če so odmerki prepogosti ali neučinkoviti, jih povišamo za 30%-50%. Ko je bolečina znosna, bolniku predpišemo celodnevni odmerek opioida v dolgodelujoči obliki. Zraven dodamo še rešilni odmerek kratkodelujočega opioida v višini 10-15% celotnega dnevnega odmerka.

2. Lahko bolniku že v začetku predpišemo najmanjši možni odmerek dogodelujočega opioida in mu dodamo rešilni odmerek. Kasneje, glede na celotno dnevno porabo opioidov prilagodimo oba odmerka. Med titracijo se izogibamo uvajanju transdermalnih oblik opioidov, ker počasi odsežejo stabilno koncentracijo v plazmi in se zelo počasi izplavljajo.

3. Pri bolnikih, ki jim obsotječi odmerek dolgodelujočega opioida ne zadošča, ga povečamo za 30%-50% in prilagodimo rešilni odmerek kratkodelujočega opioida. Lahko tudi opravimo ponovno titracijo s kratkodelujočim opiodom.

### EKVIANALGETIČNI ODMERKI:

Za lažje odmerjanje opioidov uporabljamo ekvianalgetične tabele, ki nam dajo približno oceno odmerkov različnih analgetikov in poti vnosa, ki imajo podoben analgetični učinek. Seveda poleg vrste zdravila in poti vnosa na učinek vpliva tudi vrsta individualnih faktorjev, ki jih ne moremo predvideti. Od biorazpoložljivosti, metabolizma, do razlik na nivoju receptorjev v živčnem sistemu.

TABELA EKVIANALGETIČNIH ODMERKOV OPIOIDOV:

<b>morfin (mg/d) p.o.</b>	30	60	120	180	240	360	480
<b>morfin (mg/d) i.v./s.c.</b>	10	20	40	60	80	120	160
<b>tramadol (mg/d)</b>	200	400					
<b>tapentadol (mg/d)</b>	75	150	300	450	600		
<b>oksikodon (mg/d) p.o</b>	20	20-40	60	80-100	120	180	240
<b>oksikodon (mg/d) i.v./s.c.</b>	7,5	15	30	45	60	90	120
<b>hidromorfon (mg/d)</b>	4	8	16	24	32	48	84
<b>buprenorfin (mcg/h)</b>		35	52,5	70	105	2x70	
<b>fentanil (mcg/h)</b>		25	50	75	100	150	200

### NAJPOGOSTEJŠI STRANSKI UČINKI OPIOIDOV:

- Sedacija (Po 3-5 dneh se omili ali popolnoma izgine)
- Slabost in bruhanje (Toleranca se razvije v 5-10 dneh)
- Zaprtje (toleranca se ne razvije. Pogosto je potrebno jemati odvajala)
- zmedenost in vrtoglavica
- retenca urina
- srbež (pogostejši pri morfinu zaradi sproščanja histamina)
- depresija dihanja (se lahko pojavi pri predoziranju ob odsotnosti bolečine)

### ROTACIJA OPIOIDOV:

Rotacija opioidov pomeni zamenjavo enega močnega opioida za drugega in/ali zamenjavo poti vnosa zdravila z namenom izboljšati rezultat zdravljenja bolečine.

## INDIKACIJE ZA ROTACIJO OPIOIDOV:

- nezadosten analgetični učinek visokega odmerka izbranega opioida.
- nesprejemljivi stranski učinki, ki jih ni mogoče dovolj omiliti
- interakcije z drugimi zdravili
- potreba po izbiri drugačne poti vnosa zdravila
- sprememba klinične slike bolnika

## IZVEDBA ROTACIJE OPIOIDA:

1. Novo zdravilo in pot vnosa izberemo za vsakega bolnika individualno glede na dosedanjo in pričakovano učinkovitost, stranske učinke, farmakokinetiko . . .
2. Iz tabele preberemo ekvianalgetično dozo novega analgetika in jo zmanjšamo za 25% do 50%.
3. Ponovno ocenimo jakost bolečine ob rotacij in ostale klinične in psihosocialne faktorje. Premislimo o dodatnem povišanju ali znižanju odmerka za 15%-30%.
4. Poleg novega dolgodelujočega opioida predpišemo tudi na novo prilagojen odmerek rešilnega analgetika v višini 10-15% celotnega dnevnega odmerka.

## POGOJI ZA USPEŠNO TERAPIJO Z OPIOIDI:

Opioidi so sicer osnova zdravljenja bolečine pri bolnikih z rakom, vendar so vseeno le del kompleksnega procesa obvladovanja bolečine.

1. **Postavitev smiselnih in dosegljivih ciljev.** Bolnik in zdravnik si morata skupaj prizadevati za čim boljšo kvaliteto življenja bolnika. Stremenje po popolni odpravi bolečine je pogosto že v naprej obsojeno na neuspeh. Namesto tega, se raje osredotočimo na kvaliteto spanja, zmožnost gibanja, opravljanje vsakodnevnih opravil in podobno.
2. **Individualna prilagoditev terapije bolniku.**
3. **Pričakovanje in obvladovanje stranskih učinkov.** Bolniku je potrebno podrobno razložiti pričakovane stranske učinke, njihovo trajanje in možnosti lajšanja le teh.
4. **Dobro sledenje bolnika zdravnikovim navodilom.** Bolniku je potrebno večkrat razumljivo razložiti princip zdravljenja z opiodi in pričakovane učinke, ter trajanje le teh.

## LITERATURA:

1. Nalamachu SR. Opioid Rotation in Clinical Practice. *Adv Ther.* 2012 Oct;29(10):849-63. doi: 10.1007/s12325-012-0051-7. Epub 2012 Sep 25. Review.
2. Vissers KC<sup>1</sup>, Besse K, Hans G, Devulder J, Morlion B. Opioid rotation in the management of chronic pain: where is the evidence?. *Pain Pract.* 2010 Mar-Apr;10(2):85-93. doi: 10.1111/j.1533-2500.2009.00335.x. Epub 2010 Jan 8.
3. Helena Knotkova, PhD, Perry G. Fine, MD, and Russell K. Portenoy, MD. Opioid Rotation: The Science and the Limitations of the Equianalgesic Dose Table. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Sep ;38(3):426-39. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.06.001.
4. Shaheen PE<sup>1</sup>, Walsh D, Lasheen W, Davis MP, Lagman RL. Opioid equianalgesic tables: are they all equally dangerous?. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Sep ;38(3):409-17. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.004.
5. Fine PG<sup>1</sup>, Portenoy RK; Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Sep;38(3):418-25. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.002.
6. Lahajnar Čavlovič S, Krčevski N, Stepanović A in Čufer T. 2009. Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Ljubljana : Janssen-Cilag, farmacevtski del Johnson & Johnson, 2009
7. Lahajnar S. , Salobir U., 2002 Titracija pravega dnevnega odmerka morfina in zdravljenje prebijajoče bolečine Onkologija : strokovni časopis za zdravnike ISSN: 1408-1741.- Letn. 9, št. 2 (december 2002), str. 79-83

## Doziranje, titracija in rotacija opioidov

Matej Arnuš, dr.med., DESA  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Delavnica izdajevanja bolečine pri bolniku z rakom



## Kuharski recept

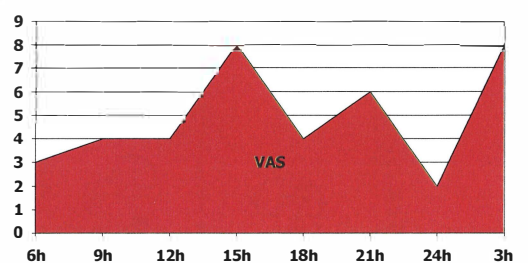
- MO 5 do 10 kapljic / 4 ure + pp
- Odmerek višati do učinka



## Cilj zdravljenja z opioidi

- Izboljšati kvaliteto življenja bolnika
- Zagotoviti zadovoljivo analgezijo
- Minimalni stranski učinki
  
- Najnižja še učinkovita doza
- Primeren izbor analgetika in poti vnosa

## Dnevni profil bolečine



## Osnovni principi zdravljenja bolečine z opioidi

- Dolgodelujoči opioid v stalni dozi + kratkodelujoči opioid pp
- Spremljanje in lajšanje stranskih učinkov
- Kombinacija z neopioidi in nefarmakološkim zdravljenjem bolečine

## Ekvianalgetični odmerki opioidov

<b>morfin</b> (mg/d) p.o.	30	60	120	180	240	360	480
<b>morfin</b> (mg/d) i.v./s.c.	10	20	40	60	80	120	160
<b>tramadol</b> (mg/d)	200	400					
<b>tapentadol</b> (mg/d)	75	150	300	150	600		
<b>oksikodon</b> (mg/d) p.o	20	20-40	60	80-100	120	180	240
<b>hidromorfon</b> (mg/d)	4	8	16	24	32	48	84
<b>buprenorfin</b> (mcg/h)		35	52,5	70	105	140	
<b>fentanil</b> (mcg/h)		25	50	75	100	150	200

## Začetna titracija opioidov

- ali MO 5-10mg/4 ure + pp
- ali Dolgodelujoči morfin v najnižjem odmerku + kratkodelujoči pp
- Celotni dnevni odmerek v dolgi obliki + kratka oblika pp (10-15% celotne dnevne doze)

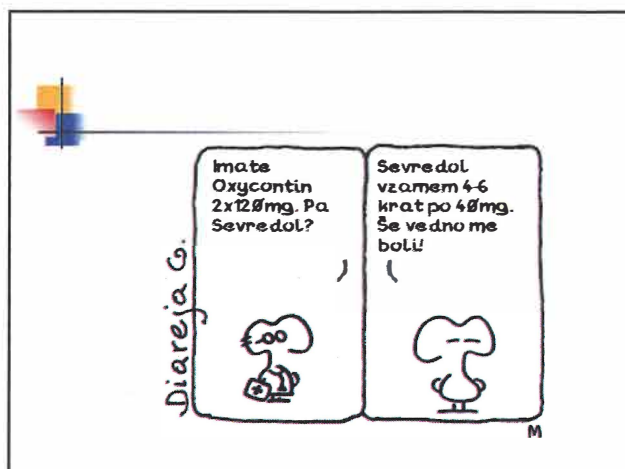
## Prilagajanje odmerka

- Povišanje odmerka dolgodelujočega opioida za 30-40% + prilagoditev rešilnega odmerka
- Ponovna titracija s kratkodelujočim opioidom v odmerku 10-15% celotne dnevne porabe



## Stranski učinki opioidov

- Sedacija (izveni v 3-5 dneh)
- Navzea, bruhanje (toleranca se razvije v 5-10 dneh)
- Zaprtje (toleranca se ne razvije, potrebna so odvajala)
- Zmedenost, vrtoglavica
- Retenca urina
- Srbež (pogostejši pri morfinu)
- Depresija dihanja (pri predoziranju ob odsotnosti bolečine)



## Rotacija opioidov

- Zamenjava vrste opioida oziroma poti vnosa.

Z namenom izboljšanja rezultatov zdravljenja bolečine.

## Indikacije za rotacijo opioidov

- Nezadosten analgetični učinek visokega odmerka opioida
- Nesprejemljivi stranski učinki
- Interakcije z drugimi zdravili
- Potreba po drugačni poti vnosa zdravila
- Sprememba kliničnega stanja bolnika

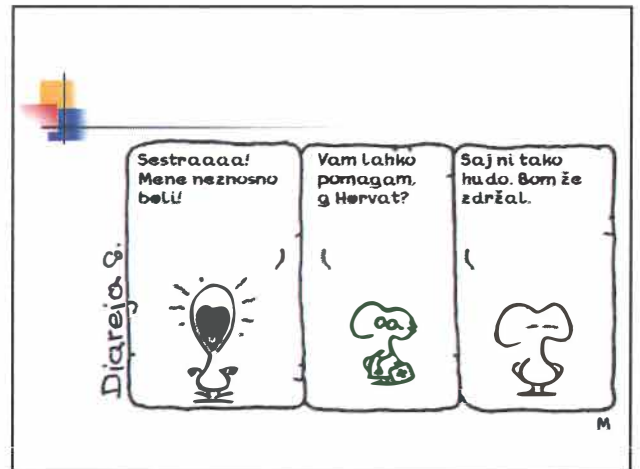
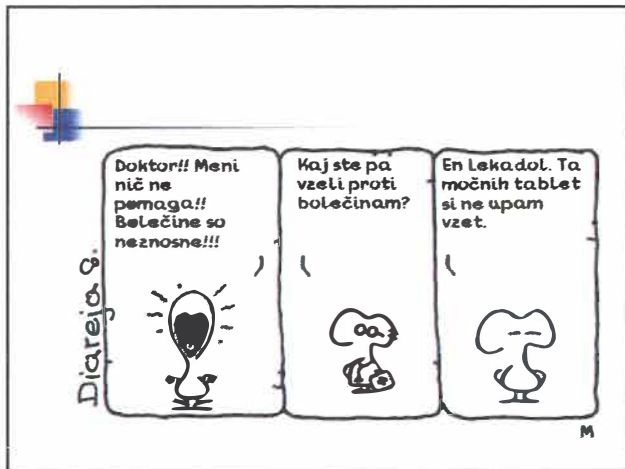
## Izvedba rotacije opioida

1. Izberemo novo vrsto opioida in pot vnosa
2. Izračunamo ekvivalenčni dnevni odmerek in ga zmanjšamo za 25% do 50%
3. Ponovno ocenimo jakost bolečine in druge faktorje in zvišamo ali znižamo odmerek za 15% do 30%
4. Predpišemo na novo prilagojen odmerek kratkodelujočega opioida

## Pogoji za uspešno terapijo z opioidi

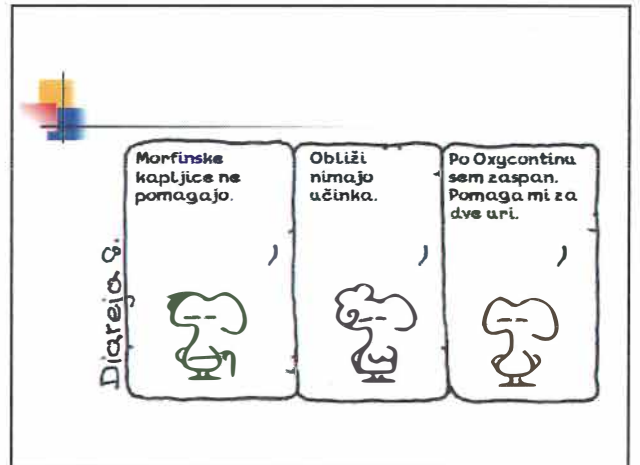
- Sodelovanje bolnika in zdravnika
- Postavitev smiselnih ciljev zdravljenja
- Individualna prilagoditev terapije
- Pričakovanje in obvladovanje stranskih učinkov
- Izogibanje nenamenski rabi opioidov





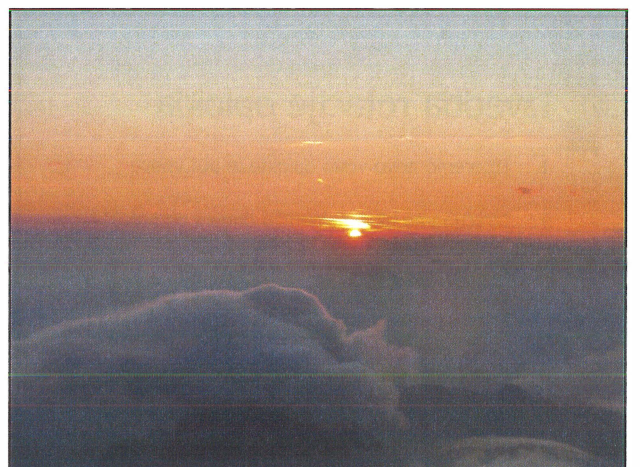
## Komunikacija

- Bolniku in svojem je potrebno večkrat znova razumljivo razložiti namen zdravljenja in pričakovane učinke zdravil.
- Ob neuspehu terapije je potrebno najprej preveriti, če je bila dosedanja sploh pravilno aplicirana.

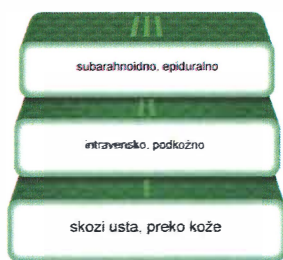


## Za konec

- En dolgodelujoči opioid
- Plus kratkoddelujoči pp (10%-15% dnevne doze naenkrat)
- Multimodalna analgezija
- Dobra komunikacija



## Lestvica dajanja zdravil



## Druge poti dajanja opioidov in anesteziološki načini zdravljenja bolečine



## Druge poti vnosa

- bolnik zdravil ne more zaužiti
- veliki odmerki peroralnih ali transdermalnih opioidov  
(nezadostna analgezija, hudi neželeni učinki)
- nevropatska bolečina

## Bolnik opioida ne more zaužiti

- transdermalno
- po hranilni sondi, stomi (MO kaplice, tablete, hidromorfon kapsule)
- transmukozno
- rektalno (MO dolgo delujoče tablete)
- topično (MO inj.v hidrogelul)
- intravensozno, podkožno
- intratekalno

## Podkožne infuzije

prednosti	slabosti	omejitve
ne rabimo i.v. poti	cena	anasarka
zdravljenje na domu	tehnični zapleti	motnje v strjevanju krvi
stabilna konc. zdravil	počasna odzivnost	zmanjšan periferni pretok
manjši odmerki morfina		
zdravila za druge simptome		

## MO p.o. – MO s.c. (1/3)

	P.O.	S.C., I.V.	EPIDUR.	SUBAR.
morfin	300	100	10	10

## Celostno zdravljenje

Zdravljenje bolečine in drugih simptomov z zdravili v podkožje

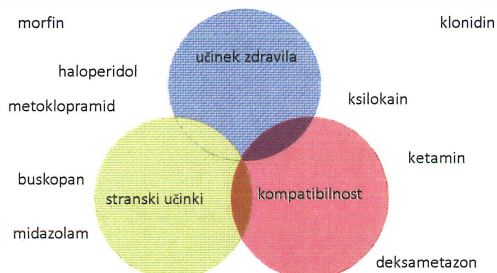
- Slabost in bruhanje
  - metoklopramid 30 mg – max. 60 mg/dan
  - haloperidol 5-10 mg/dan
  - kortikosteroidi: deksametazon 8-16 mg/dan → 2-4 mg/dan
  - serotoninški antagonisti
  - hyoscine butilbromid 60 -120 mg/dan
  - oktreotid 300-600 µg/dan
- Terminalni nemir
  - midazolam 5 mg → 30 mg/dan ali več

## Registrirana zdravila – pot vnosa

	s.c.	i.v.	i.m.
morfin	√	√	√
deksametazon		√	√
haloperidol		√	√
metoklopramid		√	√
midazolam		√	√
oktreotid	√		√
ketanest		√	√
lidokain		√	ob živec

reference lokalnih zdravnikov in bolnišničnih farmacevtov  
reference objavljenih člankov

## Zdravila podkožno



## Tabela kompatibilnosti zdravil

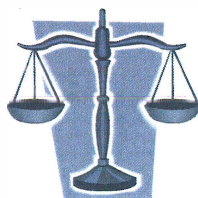
	metokl	morfin	levome	midaz	dekam	ranitidi	halope	oktreot	ketam	lidok	ksiloid	levobu
metoklopramid		C	C	C	X	N	C	X	C	C		X
morfin	C		C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
levomepromazin	C	C		C	X	X	N	X	X	X	X	X
midazolam	C	C	C		N	N	C	X	C	C	X	X
dekamorfazon	X	C	X	N		C	N	C	C	C	X	X
ranitidin	C	C	X	N	C		X	X	X	X	X	X
haloperidol	C	C	N	C	N	X		X	C	C	X	X
oktreotid	X	C	X	X	C	X	X		X	X	X	X
ketamin	X	C	X	C	C	X	C	X		C	X	X
lidokain	C	C	X	C	X	X	C	X	C		X	X
klonidin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
levobupivakain	X	C	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Legenda: X- ni podatka  
C- kompatibilno  
N- nekompatibilno

## Podkožna infuzija zdravil

- **črpalke** s samo-krčljivim elastomernim balonom za enkratno uporabo – pravica iz OZZ, julij 2002  
(naročilnica za medicinski tehnični pripomoček za obdobje 1 meseca)
- analgetična **raztopina** pravica iz OZZ, junij 2004  
(zeleni recept, dvojni, številka iz uradno pečatene knjige evidenc)

## Podkožna infuzija zdravil



- terminalni bolnik z bolečino in drugimi simptomi napredovale bolezni
- bolnik, ki zdravil ne more zaužiti
- nevropatska bolečina, ki je neodzivna na peroralno zdravljenje z opiodi in dodatnimi zdravili
- predpisujejo jih vsi zdravniki, izdelujejo jih zunanje lekarne (URI Soča)

### ga. Vera (prikaz primera)

65 letna terminalna bolnica z rakom jajčnika ima razsoj po trebuhu z zaporo črevesa. Bruha, zato zdravil ne more zaužiti.

### ga. Vera

Kakšna pot vnosa opioida je najbolj primerna?

transdermalna  
podkožna  
intravenozna

### ga. Vera

Bolnica je jemala hidromorfon 32 mg/dan in 4 rešilne odmerke morfina po 30 mg. Koliko morfina ji bomo predpisali v s.c. infuziji na dan?

- 60 mg
- 120 mg
- 200 mg

tabela primerjalnih odmerkov opioidov, 1/3 peroralnega odmerka morfina

### Rotacija opioidov

Opioid	Dnevni odmerek							
	150	300	600					
tramadol (mg)								
morfin (mg)	30	60	90	120	150	180	210	240
oksikodon (mg)		30		60		90		120
oksikodon/nalokson (mg)	10/5	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	400		500

### ga. Vera

Sestava 1-dnevne analgetske mešanice s.c.?

Morfin 120 mg  
Haldol 5 mg  
Dexamethason 12 mg  
Oktreotid 600 µg  
Fiziološka raztopina do 48 ml

**Navodilo za bolnika, zdravnika in patronažno sestro!!!**

- + 20 mg morfina pp s.c. !!! (titracija)
- + 2,5 mg haloperidola pp s.c.

### Podkožne infuzije

dodatna zdravila za nevropatsko bolečino

- ketamin (25mg/ml)
- lidokain (10%)
- klonidin

**WHO lestvica**

Zdravljenje uvede specialist za zdravljenje bolečine

## Ketamin za refraktorno nevropatsko bolečino

- disociativni anestetik (dodamo midazolam)
- NMDA - R antagonist
- sinergističen učinek z morfinom
- "osveži opioidne R"

Subanestetični odmerki:  
0,1-0,5 mg/kg i.v., s.c.  
2-4 mg/kg/dan i.v., s.c. (max. 1 gr/dan subkutano)

## Lidokain za refraktorno nevropatsko bolečino

- i.v. 1-5 mg/kg v 20-30 min. (EKG)  
12 ml 1%
- s.c. 30-50 mg/kg/dan v stalni infuziji  
1-5 ml 1%/h (max. 2 ml 1% /kg/ dan)  
24-120 ml 1%/dan (2,4-12 ml 10%/dan)

## g. Janez (prikaz primera)

Po krg odstranitvi liposarkoma glutealno ima, zaradi poškodbe ishiadičnega živca, nevropatsko bolečino.



## g. Janez

Bolnik je jemal oksikodon 80 mg na dan, Cymbalto 120 mg na dan in Lyrico 300 mg na dan.  
Koliko morfina mu bomo predpisali v s.c. infuziji na dan?

- 50 mg
- 120 mg

tabela primerjalnih odmerkov opioidov,  
1/3 peroralnega odmerka morfina

## Rotacija opioidov

Opioid	Dnevni odmerek							
	150	300	600	1200	1800	2400	3000	3600
tramadol (mg)	150	300	600	1200	1800	2400	3000	3600
morfin (mg)	30	60	90	120	150	180	210	240
oksikodon (mg)		30	60	90	120	150	180	210
oksikodon/nalokson (mg)	10/5	30/15	60/30	90/45	120/60	150/75	180/90	210/105
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	400	500	600	700

Rp./

g. Janez

morfin 50 mg  
ketamin 25 mg  
10 % lidokain 15 ml  
midazolam 2,5 mg  
0,9% NaCl do 48 ml



Da tal.dos. No. V (quinque)  
5 dnevna analgetska mešanica  
za črpalko s pretokom 2 ml/uro

+ Palexia 50 mg IR tbl. pp

Navodilo za bolnika, zdravnika in  
patronažno sestro!!!

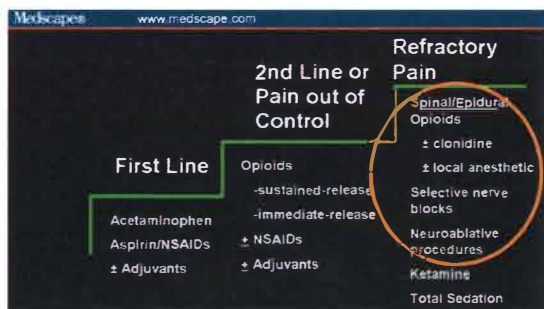
## Paliativna sedacija (terminalni delirij)

- visoka stopnja sedacije na račun zmanjšane zavesti
- jasno opredeljen cilj in redno ovrednotenje med zdravljenjem
- 10 – 20% bolnikov z delirijem in neobvladano bolečino ali boleznijo
- benzodiazepini (midazolam)

## Hidracija (hipodermoklizacija)

- fiziološka raztopina (5% glu v FR)
  - hialuronidaza 600E/l, lokalni anestetik
  - volumetrična črpalica
- 50ml - max.200 ml/h (250-1000 ml/dan)

## Intervencijski postopki



## Blokade perifernih živcev

- ni kontroliranih študij
- prehodni učinek
- ni edini način zdravljenja bolečina

*dodatni analgetiki*

- nevroliza



nevritis ali deafferentna bolečina

## Blokade avtonomnega živčevja

- celiakalni pleksus (trebušna slinavka)
- hipogastrični pleksus (medenica)...

## Nevroablativne blokade

- 50-100% alkohol ali 6-12% fenol
- kriolezija (-70°C) ali termokoagulacija
- senzorični živci (trovejni ž., interkostalni ž., celiakalni in hipogastrični pleksus)
- manjša poraba opioidov

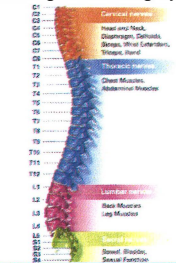
Neželjeni učinki: dolgo trajajoča motorična blokada  
inkontinenca urina, blata

## Osrednje blokade

### epiduralno

### subarahnoidno

#### • segmentna analgezija



- sistemski učinek morfina
- segmentni učinek lokalnega anestetika

dermatomi

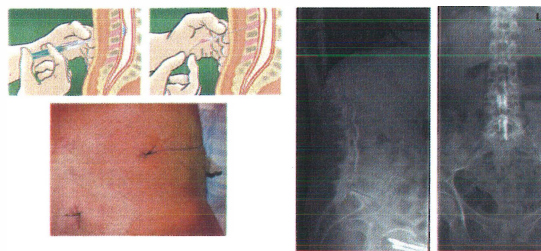
## Osrednje blokade

prednosti	slabosti	omejitve
zdravljenje nevropatske bolečine	mehanski zapleti	motnje v strjevanju krvi
hitro odziven sistem	infekt	negovalno osebje
manjši odmerek morfina	uporaba črpalk (SAH)	
	sodelovanje strokovnjaka	

## MO p.o. – MO ED, SAH

	P.O.	S.C., I.V.	EPIDUR.	SUBAR.
morfin	300	450	10	1

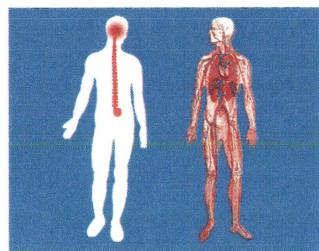
## Epiduralni kateter



bolusna ali stalna infuzija zdravil

epidurografija

## Zakaj morfin subarahnoidno ?



stalna infuzija zdravil

učinkovito zdravljenje bolečine –  
manj neželenih učinkov

## Lokalni anestetik

- bupivacain (Marcain)
- levobupivacain (Chirocain)
- blokira Na<sup>+</sup> kanale v membrani živčnih celic in zavre prenos bolečinskega dražljaja

Neželeni učinki: centralni-nevrološki,  
kardiovaskularni,  
motorična blokada.

## Klonidin

- $\alpha$ -adrenergičen agonist
- nevropatska bolečina
- 150-300  $\mu\text{g}/\text{dan}$

Neželeni učinki: znižanje krvnega pritiska,  
sedacija

## Analgetične mešanice za EK, SAK

- predpisujejo jih anesteziologi v PBA
- izdelujejo jih bolnišnične lekarne (OI)

## g. Tone – prikaz primera

- 70 let star bolnik z rakom prostate
- kostne metastaze (medenica, L-S hrbtenica)
- nevropatska in somatska bolečina
- dodatna zdravila in opioidi v visokih odmerkih ne olajšajo bolečine in povzročajo hude neželene učinke

## g. Tone

posvet z  
anesteziologom

- paravertebralne  
blokade L-S pleteža



bolečina VAL  $\leq$  5

- epiduralni kateter

## Mesto invazivnih postopkov pri napredovalem raku

