

2.

OBRAVNAVA BOLEČINE

Branka Stražišar, Slavica Lahajnar Čavlovič, Nevenka Krčevski Škvarč

Bolniki v napredovali fazi neozdravljive bolezni imajo pogosto bolečino, ki je v tretjini primerov prezrta in premalo zdravljena. Poleg fizične, nociceptivne, nevropatske in nociplastične komponente igrajo veliko vlogo pri bolečini še psihološka, socialna in duševna razsežnost. Zaradi neobvladane stiske se lahko razvije stanje, ko bolnik čuti samo še nesorazmerno močno bolečino, tako imenovano totalno bolečino. Zdravljenje raka pogosto povzroča bolečino. Lahko gre za posledice operacije, obsevanja, kemoterapije, hormonske ali tarčne terapije. Za ustrezno zdravljenje bolečine je treba najprej oceniti jakost bolečine po ustrezni bolečinski lestvici, določiti mehanizem nastanka in skupaj z bolnikom načrtovati način zdravljenja, ki je primeren njegovemu splošnemu stanju. Pri bolnikih z rakom lahko vzrok bolečine odpravimo s specifičnim onkološkim in/ali paliativnim zdravljenjem. Glede na jakost bolečine se po lestvici WHO odločamo o vrsti analgetika. Na vseh treh stopnjah uporabljamo nefarmakološke metode, kot so psihološka podpora in rehabilitacijske intervencije. Za zdravljenje srednje močne bolečine uporabimo šibke opioide, kot sta tramadol in kodein, v kombinaciji z neopiodnimi analgetiki. Kot alternativo šibkim opioidom lahko uporabimo majhne odmerke močnih opioidov. Zdravilo izbora za srednjo močno do močno bolečino so močni opioidi, ki so v primerljivih odmerkih enako učinkoviti. Fentanil in buprenorfin sta najvarnejši zdravili za zdravljenje bolečine pri kronični ledvični odpovedi. Za vsakega bolnika individualno poiščemo najbolj optimalno pot vnosa zdravil. Najpogosteje je to oralni vnos. Podkožni pristop je preprost in učinkovit ter je prva izbira, kadar oralna pot ni možna. Žilni pristop je možen za titracijo, kadar želimo hitro zmanjšati jakost bolečine. Intraspinalno dovajanje zdravil in druge invazivne tehnike so lahko del zdravljenja hude in neobvladane bolečine. Od 57 do 70 % bolnikov z bolečino zaradi raka potrebuje prilagojeno pot vnosa opioidov dneve in ure pred smrtjo.

Pri bolnikih z napredujočim rakom in metastatsko boleznijo je pogostnost bolečine 66 % (1). Razširjenost bolečine pri napredujočem raku se ocenjuje na več kot 70 % (2). 33 % bolnikov ima bolečino po končanem zdravljenju raka, med zdravljenjem ima bolečino 59 % bolnikov, pri napredujoči bolezni pa je ta prisotna v 64 % (3). Nekatere vrste rakave bolezni imajo visoko pojavnost bolečine že v zgodnejši fazi. Tako rak trebušne slinavke povzroča bolečino pri 44 % bolnikov, rak glave in vratu pri 40 % (4). Približno tretjina bolnikov ne dobi ustreznega zdravljenja bolečine (5). Zato so potrebni standardi in priporočila, da so bolniki z napredujočim rakom deležni ustreznega zdravljenja bolečine (6).

DEFINICIJA

Bolečina je po definiciji Mednarodnega združenja za bolečino iz leta 2020 (International Association for the Study of Pain - IASP) neprijetna čutna in čustvena izkušnja, povezana ali podobna tisti, ki je povezana z dejansko ali potencialno poškodbo tkiva. Da bi bolje predstavili zapletenost bolečine, so definicijo razširili s šestimi ključnimi opombami (7):

1. Bolečina je vedno osebna izkušnja, na katero v različni meri vplivajo biološki, psihološki in socialni dejavniki.
2. Bolečina in nocicepcija sta različna pojava. O bolečini ni mogoče sklepati zgolj na podlagi aktivnosti senzoričnih nevronov.
3. Skozi življenjske izkušnje posamezniki spoznavajo pomen bolečine.
4. Poročilo posameznika o njegovi izkušnji z bolečino je treba spoštovati.
5. Čeprav ima bolečina običajno prilagoditveno vlogo, ima lahko škodljive učinke na delovanje ter socialno in psihološko blaginjo.
6. Besedni opis je le eden od načinov izražanja bolečine; nezmožnost komuniciranja ne izniči izkušnje doživljanja bolečine pri človeku ali živali.

Totalna bolečina je izraz, ki zajema naravo telesne, psihološke, socialne in duševne razsežnosti bolečine (8).

OCENA

Ocena bolečine je del celotne obravnave bolnika z rakom. Ocenimo področje bolečine, časovne karakteristike, pridružene dejavnike, vzroke za bolečino. Pomembna informacija je tudi podatek, kakšen pomen ima bolečina za bolnika in koliko je zaradi nje prizadet.

Najpogosteje uporabljamo standardizirane lestvice, kot so: VAS (*visual analogue scale*), VRS (*verbal rating scale*) in NRS (*numerical rating scale*). VAS je ocenjevanje bolečine na črti od 0 do 10. NRS je zaporedje števil od 0 do 10, VRS pa je zaporedje števil od 1 do 6 z naraščajočo vrednostjo bolečine. 0 pomeni brez bolečin, 6 pa zelo močno bolečino (9).

Glede na mehanizem nastanka bolečine ločimo dve glavni vrsti (10):

- **nociceptivna bolečina:** povzroči jo poškodba tkiva, lahko je somatska, kot je kostna bolečina, ali visceralna, kot je bolečina iz črevesja ali iz jeter;
- **nevropatska bolečina:** povzroči jo poškodba ali nepravilno delovanje živčnega sistema, na primer okvara brahialnega pleteža ali kompresija hrbtenjače s tumorjem.

Novost v klasifikaciji bolečine je **nociplastična bolečina**, ki je posledica spremenjene nociceptivne funkcije (11). Bolečina je veliko močnejša, kot so vidne patološke spremembe organov. Pri napredujočem raku je pomembna v tem, da bolnik občuti še večjo bolečino, kot bi jo pričakovano zaznaval glede na razširjenost bolezni (12).

Večina bolnikov z rakom ima mešano bolečino (13). V pomoč pri določanju vrste so nam standardizirani vprašalniki o bolečini. Najpogosteje uporabljamo kratek vprašalnik o bolečini (*The Brief Pain Inventory short form*) in vprašalnik o nevropatski bolečini (DN4) (14, 15).

Pri oceni bolečine starejših in dementnih bolnikov upoštevamo obrazno mimiko, vokalizacije, gibanje telesa (16).

S telesnim pregledom poskušamo ugotoviti vzrok za bolečino. Z orientacijskim nevrološkim pregledom ugotavljamo prisotnost nevropatske bolečine. Včasih so potrebne dodatne preiskave, kot so:

- laboratorijski testi,
- slikovne preiskave,
- elektrodiagnostični testi.

Z rentgenskim slikanjem, scintigrafijo in magnetno resonanco iščemo nepravilnosti v kosteh, sklepih in mehkih tkivih. Z elektromiografijo in testi za prevodnost v živcih ugotavljamo, katere mišice in živci so prizadeti. Psihološko testiranje je koristno pri ugotavljanju psiholoških lastnosti, ki sooblikujejo doživljanje bolečine (17).

Bolnika v obdobju umiranja ne izpostavljamo preiskavam in mu zagotavljamo le optimalno ugodje in lajšanje bolečine ter drugih simptomov.

MEHANIZEM

Rak povzroča bolečino s pritiskom ali vraščanjem v sosednja tkiva v telesu. Bolečina je najpogostejše kronična in mešanega tipa. Na primer, če se rak razraste v kosteh, lahko povzroči topo somatsko bolečino. Če pritiska na črevo, lahko povzroči krčevito visceralno bolečino in občutek napihnjenosti. Če pritiska na živce, bolnik občuti ostro in zbadajočo nevropatsko bolečino. Tudi zdravljenje raka lahko povzroči bolečino. Nekateri kemoterapevtiki lahko okvarijo periferne živce, obsevanje lahko poškoduje sosednje živčne korenine, tako nastane nevropatska bolečina (17).

Glede na definicijo totalne bolečine (8) in na novo definirano nociplastično bolečino (11) je bolečina pogosto hujša zaradi celostne bolnikove predstave o brezizhodnosti.

ZDRAVLJENJE

Najpomembnejše pri zdravljenju bolečine je, da odstranimo vzrok za bolečino, kar pri kronični bolečini pogosto ni mogoče. Zato so potrebna zdravila, ki lajšajo bolečino, in različni postopki zdravljenja bolečine (17).

Bolnike moramo seznaniti z možnimi vzroki za bolečino in načinom zdravljenja. Sodelovanje bolnika pomaga k uspešnejšemu lajšanju bolečine. Bolnike tudi seznanimo s pravilno uporabo zdravil, nemedikamentoznimi pristopi ter z neželenimi učinki (18).

Za zdravljenje bolečine izberemo način, ki je za bolnika in bližnje najprimernejši. Običajno so to zdravila za peroralno uporabo (19).

Posebno pozornost zahteva zdravljenje prebijajoče bolečine, za katero je značilen nenadno povečanje bolečine kljub redni uporabi analgetikov ob uri. Prebijajoča bolečina je srednje močna do močna, nastopi hitro, v minutah, in običajno traja do 30 minut (20).

WHO priporoča zdravljenje bolečine po tristopenjski analgetični lestvici (19). Na prvi stopnji, ki pomeni blago bolečino, uporabljamo paracetamol in nesteroidna zdravila, na drugi šibke, na tretji pa močne opioide. Nekateri avtorji priporočajo preskok druge stopnje in takojšnjo uporabo majhnih odmerkov močnih opioidov (21).

Uporaba analgetikov je samo del zdravljenja bolečine pri bolniku z rakom. Pomemben del je tudi specifično zdravljenje, intervencijske analgetične terapije ter številne neinvazivne tehnike. V tabeli 2.1 (31) in tabeli 2.2 (31) so povzeta priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom (22).

Zdravljenje blage bolečine

Paracetamol in nesteroidni antirevmatiki so univerzalno sprejeti za zdravljenje bolečine zaradi raka na vseh stopnjah analgetične lestvice.

Paracetamol

Paracetamol se najpogosteje uporablja za prvi dve jakostni stopnji. Cohranova analiza ugotavlja pomanjkanje dokazov glede učinkovitosti paracetamola pri bolečini zaradi raka (23).

Nesteroidni antirevmatiki

Nesteroidni antirevmatiki lahko zmanjšajo srednjo do močno bolečino do blage bolečine, vendar so dokazi o koristnosti uporabe pri bolnikih z rakom omejeni. Pomembno je spremljati neželene učinke nesteroidni antirevmatikov in selektivnih zaviralcev COX-2 na gastrointestinalno krvavitev, trombocitno disfunkcijo in odpoved ledvic (24).

Metamizol

Metamizol se lahko uporablja za blago bolečino v monoterapiji ali v kombinaciji z opioidi pri srednje močni do močni bolečini kot alternativa paracetamolu in nesteroidnim antirevmatikom (25).

PRIPOROČILO

- Zdravljenje bolečine naj se začne z zdravilom, ki je indicirano po lestvici WHO glede na jakost bolečine.
- Ni dokazov za ali proti uporabi paracetamola samega ali v kombinaciji z opioidi za blago do srednje močno bolečino.
- Ni dokazov za ali proti uporabi nesteroidnim antirevmatikom samih ali v kombinaciji z opioidi za blago do srednje močno bolečino.

Zdravljenje blage do srednje močne bolečine

Uporabljata se dva šibka opioida: tramadol in kodein (26).

Tramadol

Tramadol je zelo razširjeno zdravilo v paliativi, čeprav ima lahko hujše neželene učinke (19, 21). Ti so vrtočevica, slabost, bruhanje in zaprtje (28).

Kodein

Kodein deluje analgetično šele po pretvorbi v morfin, večinoma prek encima CYP2D6. Dosegljivi podatki kažejo, da je kodein učinkovitejši od placeba, a pogosteje povzroča slabost, bruhanje in zaprtje kot drugi opioidi (29). Večinoma se pri drugi stopnji lestvice WHO hitro doseže največji odmerek in se nato preide na močne opioide (30). Zato se z majhnimi odmerki močnega opioida lahko začne že pri drugi stopnji jakosti bolečine (21).

PRIPOROČILO

- Za zdravljenje blage do srednje bolečine lahko uporabimo šibke opioide, kot sta tramadol in kodein v kombinaciji z neopioidnimi analgetiki.
- Pri uporabi fiksne kombinacije tramadola in paracetamola moramo biti pozorni, da morebitni dodatni odmerki paracetamola ne presegajo maksimalno dovoljenega varnega odmerka.
- Kot alternativo šibkim opioidom lahko uporabimo majhne odmerke močnih opioidov, čeprav ta možnost še ni del smernic WHO.
- Ni podatkov o povečanju neželenih učinkov z uporabo majhnih odmerkov močnih opioidov namesto standardne uporabe šibkih opioidov na drugi stopnji.

Tabela 2.1: Pregled neopioidov.

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

Tabela 2.2: Pregled šibkih opioidov in njihovih oblik.

Zdravilo	Običajni odmerek (po.)	Največji dnevni odmerek (po.)	Opomba
tramadol, kratko delujoča oblika	50 mg na 6–8 ur	400 mg	za titracijo odmerka dolgo delujočega tramadola in zdravljenje prebijajoče bolečine
tramadol + paracetamol, kratko delujoča oblika	37,5 mg tramadola + 325 mg paracetamola na 8 ur	300 mg tramadola + 2600 mg paracetamola	za zdravljenje prebijajoče bolečine
tramadol, dolgo delujoča oblika	100 mg na 12 ur	400 mg	za zdravljenje stabilne srednje močne bolečine
tramadol + paracetamol, dolgo delujoča oblika	75 mg tramadola + 650 mg paracetamola na 12 ur	300 mg tramadola + 2600 mg paracetamola	za zdravljenje stabilne srednje močne bolečine

Zdravljenje srednje močne do močne bolečine

Močni opioidi so osnova analgetičnega zdravljenja srednje močne do močne bolečine. Med glavna zdravila je WHO uvrstila: morfin, metadon in fentanilske obliže (27). Kot uspešno zdravilo proti opioidni zaprtosti se je izkazala kombinacija oksikodona in naloksona. Najbolj priporočena je oralna uporaba opioidov. Za zelo močno bolečino je potrebna parenteralna titracija: zdravilo damo v veno ali podkožje. Za prevedbo paranteralnega v oralni odmerek se parenteralni odmerek pomnoži z 2 ali 3 (32).

PRIPOROČILO

- Zdravilo izbora za srednje močno do močno bolečino je opioidni analgetik.
- Učinkovit analgetični odmerek dosežemo s titracijo opioida.
- Povprečno razmerje med oralnimi in parenteralnimi odmerki morfina je 3 proti 1 ali 2 proti 1.
- Učinkovite alternative oralnemu morfinu so oksikodon, hidromorfon in metadon (35).

Transdermalni fentanil in buprenorfin sta primerna za bolnike s stabilno bolečino. Za titracijo in opioidno naivne bolnike nista primerna (36). Primerna sta pri težavah z oralnim vnosom, kot so slabost, bruhanje, težko požiranje in zaprtje. Cochranova primerjava je pokazala manj zaprtosti pri fentanilu kot pri oralnem morfinu (23).

Metadon je učinkovit pri bolnikih, ki se ne odzovejo na morfin ali na druge opioide, ker ima nepopolno navzkrižno toleranco z drugimi opioidnimi agonisti (38). Lahko se uporablja, kadar pride do neželenih učinkov morfina zaradi aktivnih metabolitov. V tem primeru naredimo tako imenovano opioidno zamenjavo (*opioid switching*) (39). Med posamezniki so velike razlike v razpolovnem času metadona, zato je pri zdravljenju kronične bolečine potrebna previdnost. Ko preidemo z oralnega morfina na metadon, priporočamo zmanjšanje primerljivega odmerka na četrtino do dvanajstino (40).

Metadon ima nizko ceno, pri WHO je na seznamu nujnih zdravil (27).

Če predpisani opioid ne doseže analgetičnega učinka kljub večanju odmerka ali če so prisotni nesprejemljivi neželeni učinki, je predpisani opioid treba zamenjati za drugega. Poznati moramo primerljive odmerke opioidov. Razmerja so prikazana v tabeli 2.3. Upoštevati moramo, da imajo priporočila različno stopnjo zaupanja.

Tabela 2.3: Relativna analgetična razmerja za rotacijo opioidov (40).

Opioid	Analgetično razmerje
oralni morfin : oralni oksikodon	1 : 2 oksikodon je 2-krat močnejši od morfina
oralni oksikodon : oralni hidromorfon	1 : 4 hidromorfon je 4-krat močnejši od oksikodona
oralni morfin : transdermalni buprenorfin	1 : 75 transdermalni buprenorfin je 75-krat močnejši od morfina
oralni morfin : transdermalni fentanil	1 : 100 transdermalni fentanil je 100-krat močnejši od morfina
oralni morfin : oralni metadon	1 : 5 do 1 : 12 oralni metadon je 5- do 12-krat močnejši od morfina
oralni morfin : oralni hidromorfon	1 : 5 do 1 : 7,5 oralni hidromorfon je 5- do 7,5-krat močnejši od morfina

Tabela 2.4: Relativna analgetična razmerja za rotacijo opioidov (31).

Opioid	Dnevni odmerek								
morfin (mg)	30	60	120	180	240	300	360	420	480
tramadol (mg)	150	300	600	x	x	x	x	x	x
oksikodon (mg)	x	30	60	90	120	150	180	210	240
hidromorfon (mg)	4	8	16	24	32	40	48	52	64
tapentadol (mg)	x	150	300	450	x	x	x	x	x
fentanil (mcg/h)	12,5	25	50	75	100	125	150	175	200
buprenorfin (mcg/h)	x	35	52,5	70	105	122,5	140	x	x

Opomba: morfin po. : sc. = 3 : 1, sc = iv, priporočeni rešilni odmerek morfina je 10-15% dnevne (24-urne) porabe

Titracija

Titracija je proces, pri katerem se odmerki opioda hitro spreminja, s čimer želimo doseči zmanjšanje bolečine brez neželenih učinkov. Običajno dajemo kratko delujoče oblike morfina na 4 ure (titracijski odmerek morfina) zaradi razpolovnega časa morfina, ki znaša 2 do 3 ure (46).

Titracija v praksi poteka tako, da bolniku predpišemo 10 mg kratko delujočega morfina na 4 ure. Pri opioidno naivnih bolnikih in starejših je začetni odmerek 5 mg morfina. Nočni odmerek lahko bolnik zaužije skupaj z večernim. Med 4-urnimi intervali ob prebijajoči bolečini zaužije dodaten »rešilni« odmerek kratko delujočega morfina, ki je enak titracijskemu odmerku in ga bolnik vzame največ na 1 uro. Če ima kljub temu še bolečine ali zelo pogosto potrebuje rešilne odmerke, zvečamo titracijski odmerek kratko delujočega morfina za 30–50 %. Ko bolečina popusti, bolniku predpišemo potreben celodnevni odmerek močnega opioda v dolgo delujoči obliki (31).

Pri močni bolečini se priporoča venozna titracija: 1,5 mg morfina na 10 minut. Razmerje med oralnim in parenteralnim morfinom je 3 proti 1 (31).

PRIPOROČILO

- Za doseganje analgetičnega učinka brez neželenih pojavov uporabljamo titracijo kratko delujočega opioda.
- Pri zamenjavi enega opioda z drugim upoštevamo pravilo relativnih analgetičnih razmerij.

OPIOIDI PRI LEDVIČNI IN JETRNI ODPOVEDI

Prilagoditev odmerka je potrebna pri okvari ledvične in jetrne funkcije. Nalaganje aktivnih presnovkov lahko povzroči za življenje nevarne simptome, kot so: zmedenost, zaspanost in halucinacije. To je opioidna toksičnost, ki je lahko povezana s končnim upadom.

V takih primerih moramo uporabiti manjše odmerke in/ali daljše intervale med posameznimi odmerki. Pri oslabei ledvični funkciji se priporočata buprenorfin ali fentanil (33). Pri bolnikih na hemodializi je zelo primeren buprenorfin, ker se največ izloča z blatom, tabela 2.5 (37).

Tabela 2.5: Opioidi in ledvična odpoved (34).

Prilagoditev	Zdravilo
izogibanje	kodein, morfin, petidin, tramadol
previdna uporaba	hidromorfon, oksikodon
najmanj škodljivi	fentanil, buprenorfin, oksimorfon

Tabela 2.6: Opioidi in jetrna odpoved (34).

Prilagoditev	Zdravilo
izogibanje	kodein, petidin
podaljšanje intervala odmerjanja	tramadol, tapentadol, morfin, oksikodon
zmanjšanje odmerka	hidromorfon

Pri jetrni okvari moramo izbirati primerne opioide in prilagajati odmerke ter intervale odmerjanja, tabela 2.6 (34).

PRIPOROČILO

- Fentanil in buprenorfin sta najvarnejši zdravili za zdravljenje bolečine pri kronični ledvični odpovedi, kadar je glomerulna filtracija pod 30 ml/min.

Bolniki, ki ne morejo požirati, jim je slabo, bruhamo ali so v obdobju umiranja, potrebujejo parenteralni morfin. Učinkovitost in toleranca znotrajžilne ali podkožne aplikacije je enaka, le hitrost analgezije je z žilnim pristopom hitrejša (44).

Podkožni pristop je preprost in učinkovit ter je v paliativni oskrbi prva izbira, kadar oralna pot ni možna.

Žilni pristop je možen za titracijo, kadar želimo hitro zmanjšati jakost bolečine.

Zdravljenje neželenih učinkov

Pojav neželenih učinkov zahteva njihovo preprečevanje in zdravljenje (43). Pogosto se pojavijo zaprtje, napihnjenost, nepopolno praznjenje črevesja, refluks, slabost, bruhanje, redko srbenje, respiratorna depresija, zmedenost, kognitivna prizadetost, halucinacije, mioklonus, lahko tudi hiperalgezija, sprožena z opiodi. Slednje pomeni stopnjevanje bolečine in pojav bolečine že pri rahlem dotiku. Zmanjšanje odmerka opiodov lahko pomaga zmanjšati neželene učinke. Dodamo lahko drugo dodatno zdravilo ali postopek za zdravljenje bolečine, lahko je rešitev blokada ustreznega živca ali obsevanje. Zaradi neželenih učinkov pogosto rotiramo predpisani opiod v drug opiod. To je koristno zlasti pri neželenih učinkih na centralni živčni sistem, kot sta alodinija in mioklonični krči. Malo je podatkov o uporabi metilfenidata pri sedaciji ali kognitivni prizadetosti, povzročeni z opiodi (44). Za zdravljenje slabosti se pogosto uporabljajo antidopaminergična zdravila (45). Za zdravljenje srbenja ni raziskav. Običajno priporočajo antihistaminike in serotoninske antagoniste. Rešitev je lahko tudi rotacija opiodov (46).

Najpogostejši neželeni učinek je zaprtje, napenjanje, nepopolno praznjenje črevesja in trdo blato. Za prvo zdravljenje običajno uporabimo zdravila, ki pospešujejo peristaltiko in mehčajo blato. Priporočamo vnos dietnih vlaknin in povečan vnos tekočin z več gibanja. Več kot 50 % bolnikov ostane zaprtih. Zdravilo metilnatrekson lahko apliciramo podkožno pri trdovratni obstipaciji, podatki o učinkovitosti so še skromni (47). Pred njegovo uporabo moramo izključiti mehansko zaporo črevesja. Uporaba opioda skupaj z naloksonom, to je oksikodon in nalokson, zmanjšuje pojav opiodne obstipacije (48).

PRIPOROČILO

- Odvajala moramo predpisati rutinsko za profilakso in zdravljenje.
- Uporaba kombinacije oksikodona z naloksonom ali uporaba metilnatreksona (Relistor®) je smiselna za zmanjševanje opiodne obstipacije.
- Za zdravljenje slabosti in bruhanja zaradi opiodov priporočamo uporabo metoklopramida in antidopaminergičnih zdravil.
- Psihostimulanti (metilfenidat) so indicirani za zdravljenje opiodne sedacije le, kadar druge metode niso bile uspešne.
- Opiodni antagonisti (nalokson) morajo biti uporabljeni hitro, če pride do respiratorne depresije.

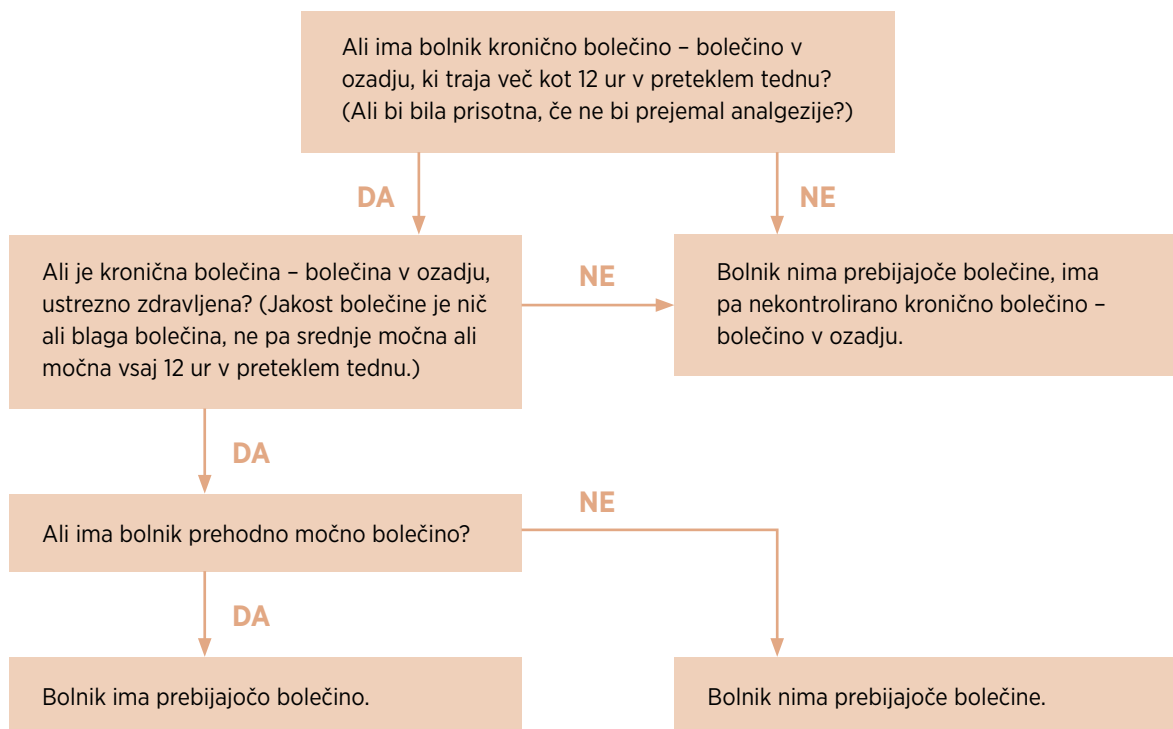
Prebijajoča bolečina

Soglasja o definiciji prebijajoče bolečine ni. Trenutno velja, da je prebijajoča bolečina pojav nenadne prehodne močne bolečine pri bolniku, ki se že zdravi z opiodi zaradi kronične bolečine. Prevalenca raziskavah je od 59 % do 80 % (49). Za postavitev diagnoze se najpogosteje uporablja Daviesov algoritem (slika 2.1) (50).

Za zdravljenje prebijajoče bolečine se je dolgo uporabljal samo peroralni morfin. Analgezija nastopi čez 20-30 minut, učinek pa traja še 3-4 ure. Zato je ob njegovi aplikaciji peroralni morfin manj učinkovit pri nenadni in kratki bolečini. Obstaja pa tudi nevarnost predoziranja, ko prebijajoča bolečina mine. V želji po hitrejšem in krajšem učinku so razvili transmukozni fentanil.

Za zdaj se transmukozni fentanil lahko uporablja pri bolnikih, ki za zdravljenje kronične bolečine jemljejo vsaj 60 mg morfija ali drugega opioda v primerljivem odmerku (51). Obstajajo podjezične in bukalne tablete ter intranazalno pršilo. Trenutno imajo bolniki v Sloveniji na razpolago podjezične tablete. Prednost fentanila pred morfinom je v hitrosti delovanja in učinkovitosti analgezije (52). Vedno je treba s titracijo določiti učinkovit odmerek transmukoznega fentanila.

Slika 2.1: Določitev prebijajoče bolečine

**PRIPOROČILO**

- Za zdravljenje predvidljive prebijajoče bolečine priporočamo kratko delujoče oblike morfina. Bolnik lahko prejme zdravilo 30 minut pred aktivnostjo, ki mu sproži bolečino.
- Transmukozne in intranazalne oblike fentanila uporabljamo za zdravljenje nepredvidljive in kratke prebijajoče bolečine.

KOSTNA BOLEČINA

Kostno bolečino vedno zdravimo z analgetikom. Kot dodatke uporabljamo še obsevanje, radioizotope in tarčno terapijo.

Obsevanje je zelo uspešno za zdravljenje bolečine zaradi metastatske bolezni v kosteh. Izboljšanje se pojavi pri 60-70 % bolnikih, v 30% se doseže stanje brez bolečin. Pregled raziskav z različnim režimom obsevanja je pokazal, da je enkratno obsevanje z dozo 8 Gy enako učinkovito kot večkratno obsevanje z manjšimi dozami. Tudi za ponovno obsevanje se je izkazalo, da je enkratno obsevanje z 8 Gy enako učinkovito kot večkratno obsevanje z manjšo dozo (53).

Novost je stereotaktično obsevanje, ki omogoča aplikacijo visokih ablativnih doz. Pri tem se okoliško tkivo ne poškoduje (54).

PRIPOROČILO

- Bolnike z bolečino zaradi kostnih metastaz obsevamo, priporočeno je enkratno obsevanje z 8 Gy.
- Bolnike, ki imajo ponovno bolečino zaradi kostnih metastaz, lahko ponovno obsevamo z enkratno dozo 8 Gy.
- Stereotaktično obsevanje je predvideno za bolnike z oligometastazami, ki so v dobri kondiciji, imajo primarno mesto raka dobro kontrolirano.

Tarčno zdravljenje kostne bolečine**Radioizotopi**

Pri bolnikih z multiplimi osteoplastnimi metastazami je terapija z radioizotopi lahko zelo učinkovita pri zdravljenju bolečine na več mestih. Radij 223 je pri bolnikih z rakom prostate, rezistentnim na kastracijo, pokazal izboljšanje pri zmanjšanju števila zlomov, bolečine in izboljšanju kakovosti življenja (55).

PRIPOROČILO

- Pri bolnikih z rakom prostate, rezistentnim na kastracijo, je radij - 223 učinkovit pri zmanjševanju kostnih dogodkov, zmanjševanju bolečine in daljšem preživetju.
- Terapija z radioizotopi – stroncijem, samarijem in renijem je lahko učinkovita pri posameznih bolnikih, a lahko okvari kostni mozeg.

Bisfosfonati

Bisfosfonati se uporabljajo za zdravljenje hiperkalcemije in preprečevanje skeletnih dogodkov pri metastatskem raku. Analgetični učinek je slabo dokazan. Vedno jih moramo uporabljati skupaj z analgetiki (56).

PRIPOROČILO

- Bisfosfonate priporočamo kot del terapije za bolnike s kostnimi metastazami, ki imajo dobro prognozo.
- Bisfosfonati so indicirani zlasti, kadar bolečina ni lokalizirana in obsevanje ni mogoče.
- Preventivni dentalni pregled je potreben pred terapijo zaradi nevarnosti nekroze spodnje čeljustnice.

Denosumab

Denosumab je monoklonsko protitelo, zmanjšuje nastajanje in delovanje osteoklastov. Zaradi tega je izguba kostne mase manjša, zlomi in drugi hudi zapleti z okostjem pa manj verjetni (57).

Sistemiški pregled literature je pokazal, da je glavni učinek denosumaba in bisfosfonatov v poznejšem pojavu bolečine, manj pa v analgetičnem delovanju (56). Denosumab lahko predpišemo po predhodnem pregledu zobovja.

PRIPOROČILO

- Denosumab je učinkovit pri lajšanju bolečine in predstavlja alternativo bisfosfonatom za zdravljenje bolnikov s kostno boleznijo zaradi solidnega tumorja ali multiplega mieloma.
- Pred terapijo je svetovan pregled pri zobozdravniku zaradi nevarnosti nekroze čeljustnice.

Nevropatska bolečina

Povzročena je s poškodbo somatosenzoričnega sistema z rakom ali je posledica zdravljenja raka – fibroza živčevja po obsevanju, kemoterapija ali poškodba živčevja z operacijo (58). Prevalenca nevropatske bolečine je med 19 in 39 %.

Nevropatska bolečina je verjetna, če so prisotni vsaj trije od navedenih kriterijev:

- nevroanatomska verjetnost obsega bolečine,
- verjetna zgodovina poškodbe ali bolezni,
- negativni ali pozitivni senzorični znaki v predelu bolečine,
- potrditev bolečine z diagnostičnim testom.

Za zdravljenje nevropatske bolečine so učinkoviti tako triciklični antidepresivi kot antikonvulzivi (59). Lahko jih kombiniramo z opioidnimi zdravili. Učinkovitost in toleranco moramo spremljati s časom. Pregled raziskav je pokazal, da dodatna zdravila začnejo zmanjševati bolečino v 4 do 8 dneh, najboljši učinek je pri gabapentinu (60). Pogosto so se pojavili neželeni učinki (61).

Dodatek kortikosteroidov pri stisnjenju živcev je koristen (71).

PRIPOROČILO

- Nevropatsko bolečino pri raku lahko zdravimo z opiodi v kombinaciji z dodatnimi zdravili, kadar ti niso učinkoviti.
- Bolnikom lahko predpišemo antidepresiv ali antikonvulziv.

Pri nevropatski bolečini pri raku je malo podatkov o učinkovitosti intervencijskih postopkov oziroma so omejeni predvsem na nevropatske sindrome, ki niso posledica raka.

Ketamin je antagonist NMDA (N-metil D-aspartat) in se uporablja kot dodatek pri zdravljenju bolečine zaradi raka, zlasti pri nevropatski bolečini. Dokazi, da je zelo učinkovit skupaj z opiodi, so nezanesljivi. Posameznim bolnikom lahko pomaga, zlasti pri centralni senzitivizaciji (63). Za rutinsko uporabo ketamina pri nevropatski bolečini pri raku je premalo dokazov.

INVAZIVNO ZDRAVLJENJE BOLEČINE

Deset odstotkov bolnikov z rakom ima bolečino, ki je težko obvladljiva z oralnimi in parenteralnimi analgetiki. V takih primerih so invazivne tehnike primerne za zmanjšanje bolečine. Invazivne intervencijske tehnike vključujejo živčne blokade, nevrolitične blokade (tudi spinalne nevrolitične bloke in kordotomijo) in intratekalno aplikacijo zdravil (spinalno ali epiduralno). Pri bolnikih, ki jim konvencionalno zdravljenje ne pomaga, in pri bolnikih, pri katerih z največjimi odmerki zdravil ne olajšamo bolečine, ter tistih, pri katerih se pojavljajo hudi neželeni učinki, morda lahko dosežemo uspešno analgezijo z intervencijskimi tehnikami – lahko kot samostojno metodo ali pogosteje

v kombinaciji s sistemsko terapijo. Kot analgetike poleg morfina uporabljamo še lokalne anestetike, adrenergične agoniste alfa 2 (klonidin) ali antagonist NMDA (ketamin), kar običajno izboljša analgezijo (64).

Intratekalna aplikacija zdravil

Lahko jih dovajamo epiduralno ali spinalno. Apliciramo jih preko zunanjih katetrov, ki so običajno delno tunelirani. Še boljši način je, če katetre znotraj telesa priključimo na programirane implantirane črpalke. Popolnoma implantirane črpalke pomenijo manjše tveganje za okužbo in potrebujejo manj vzdrževanja kot zunanji katetri.

Intratekalni način vnosa morfinov zmanjša porabo opiodov. Razmerje odmerkov oralnega morfina proti epiduralnemu in proti spinalnemu je 300 : 10 : 1 (65). Manjši odmerki pomenijo manj sistemskih neželenih učinkov in boljšo analgezijo. Intratekalna aplikacija morfina je primerna za bolnike z bolečino na različnih predelih: na glavi in vratu, zgornjih in spodnjih ekstremitetah in na trupu. Z dodatkom lokalnega anestetika pa lajšamo bolečino regionalno.

Te tehnike niso primerne za bolnike z okužbo, koagulopatijo in pri zelo kratkem preživetju.

Zdravila izbora za intraspinalno aplikacijo so: morfin, zikonotid in baklofen, včasih ob dodatku lokalnega anestetika (bupivakain: 0,125–0,25 %) (66). Omejeno število raziskav podpira subanestetične odmerke ketamina spinalno.

Intratekalna aplikacija opiodov je koristna pri bolnikih kadar:

- imajo nezadostno zdravljeno bolečino kljub povečanju odmerka opioda in dodatnim zdravilom;
- je neučinkovit odgovor na rotacijo opiodov ali menjavo poti vnosa, in kadar se neželeni učinki povečajo ob povečevanju odmerka opioda;
- je pričakovano preživetje nad 6 mesecev.

PRIPOROČILO

- Intraspinalne tehnike dovajanja zdravil in opazovanje učinkov so lahko del zdravljenja bolečine zaradi raka.

Periferni živčni bloki

Lahko se uporabljajo, kadar se bolečina pojavi na predelu enega ali več perifernih živcev ali kadar je bolečina povzročena s patološko frakturo ali zaporo žilja (76). Skoraj vedno blokado perifernega živca izvajamo skupaj s sistemsko kombinirano analgezijo in v kombinaciji z multimodalnim pristopom k zdravljenju bolečine zaradi raka. Uporaba nevrolitičnih agensov lahko povzroči nevritis. Zato pri bolnikih z dobro prognozo lahko povzroči hujše simptome, kot je bila osnovna bolečina (68).

Nevrolitične blokade

Te so primerne za bolnike s kratko pričakovano življenjsko dobo, ker povzročijo blok, ki traja 3 do 6 mesecev. Ti bloki se uporabljajo za blokado simpatičnega sistema in za blokado spinalnih živcev za zdravljenje somatske bolečine.

Blokado simpatičnega sistema izvajamo kot dopolnilo oralni ali parenteralni analgeziji. Uporablja se za blokado zgornjega hipogastričnega plexusa ali za blokado ganglija impar, kadar je prisotna bolečina v medenici ali perineju.

Nevrolitične blokade so zelo učinkovite in se lahko ponavljajo (75). Primer so interkostalne blokade pri bolečini prsnega koša.

Nevroliza celiakalnega ganglija

Uporabna je, kadar gre za izključno visceralno bolečino, povzročeno z rakom v zgornjem abdomnu ali trebušne slinovke. Nov način izvedbe je ultrazvočno voden blok. Primeren je za bolnike, ki so v dobri kondiciji. Raziskave kažejo, da razširitev bolezni zunaj trebušne slinovke zelo zmanjša učinkovitost blokade (69).

PRIPOROČILO

- Blok celiakalnega ganglija je varen in učinkovit način zdravljenja bolečine pri bolnikih z rakom trebušne slinovke z veliko prednostjo proti standardni analgeziji, deluje do 6 mesecev.

Stimulacija hrbtenjače za zdravljenje bolečine pri raku

Stimulacija hrbtenjače je ustaljena nevromodulatorna metoda za zdravljenje kronične nevropatske bolečine pri neuspeli kirurški metodi in pri kompleksnem regionalnem bolečinskem sindromu. Tudi pri raku, zlasti počasi napredujočem, je uporabna metoda, kadar zdravlila ne pomagajo. Magnetna resonanca je včasih potrebna za določitev pravilne lege elektrode za elektrostimulacijo. Tak način zdravljenja zahteva izkušenega izvajalca in multidisciplinarno vodenje.

Hordotomija za bolečino pri raku

Metoda je znana že od leta 1900, leta 1960 je bila razvita perkutana tehnika. Pozneje se je metoda razmahnila z razvojem tehnologije, kot so rentgensko slikanje in radiofrekvenčne aparature. Te omogočajo toplotne lezije spinotalamičnega trakta. Če bolečina kljub kirurgiji in/ali radioterapiji še ostaja, je hordotomija indicirana in v velikem deležu uspešna (70). Izvedena mora biti v okviru multidisciplinarnega tima.

PRIPOROČILO

- Hordotomija naj bo dostopna bolnikom, ki jim nobena druga terapija ne pomaga.

Literatura

1. van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2015; 51(6): 1070-90. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340.
2. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet* 2011; 377(9784): 2236-47. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60236-5.
3. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van pKleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18(9): 1437-49. doi:https://doi.org/10.1093/annonc/mdm056.
4. Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD, Fisch MJ. Chronic Pain in the Cancer Survivor: A New Frontier. *Pain Medicine* 2007; 8(2): 189-98. doi: 10.1111/j.1526-4637.2006.00220.x.
5. Greco MT, Roberto A, Corli O, Deandrea S, Bandieri E, Cavuto S et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(36): 4149-54. doi: 10.1200/JCO.2014.56.0383.
6. Bennett MI, Eisenberg E, Ahmedzai SH, Bhaskar A, O'Brien T, Mercadante S et al. Standards for the management of cancer-related pain across Europe—A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain. *Eur J Pain* 2019; (23): 660-8. doi: 10.1002/ejp.1346.
7. IASP. IASP Terminology. [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 20.7.2022 s spletne strani: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>.
8. Saunders C. The evolution of palliative care. *J R Soc Med* 2001; 94(9): 430-2. doi:10.1177/014107680109400904.
9. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, Kaasa S, Poulain P, Radbruch L et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(3): 239-55. doi: 10.1016/s0885-3924(01)00409-2.
10. Sun V, Borneman T, Piper B, Koczywas M, Ferrell B. Barriers to pain assessment and management in cancer survivorship. *J Cancer Surviv* 2008; 2(1): 65-71. doi: 10.1007/s11764-008-0047-0.
11. Aydede M, Shriver A. Recently introduced definition of "nociplastic pain" by the International Association for the Study of Pain needs better formulation. *Pain* 2018; 159(6):1176-7. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001184.
12. Nijs J, Leysen L, Adriaenssens N, Ferrándiz MEA, Devoogdt N, Tassenoy A et al. Pain following cancer treatment: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive and central sensitization pain. *Acta Oncol* 2016; 55(6): 659-63. doi: 10.3109/0284186X.2016.1167958.
13. Koh M, Portenoy RK. Cancer pain syndromes. V: Buera ED, Portenoy RK (ur.). *Cancer Pain Assessment and Management*: Cambridge University Press 2010: 53-88.
14. Cleeland CS. Brief Pain Inventory (Short Form). Pridobljeno 30. 4. 2019 s spletne strani: http://www.npcrc.org/files/news/briefpain_short.pdf.
15. ENDODIAB. Vprašalnik DN4. Pridobljeno 30.4.2019 s spletne strani: <https://endodiab.si/wp-content/uploads/2019/07/Obrazec-za-diabeti%C4%8Dno-nevropatijo.pdf>.

16. van Herk R, van Dijk M, Baar FPM, Tibboel D, de Wit R. Observation scales for pain assessment in older adults with cognitive impairments or communication difficulties. *Nurs Res* 2007; 56(1):34-43. doi: 10.1097/00006199-200701000-00005.
17. Lahajnar Čavlovič S. Zdravljenje bolečine pri raku, Društvo onkoloških bolnikov Slovenije, 2012.
18. Reid CM, Gooberman-Hill R, Hanks GW. Opioid analgesics for cancer pain: symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer. *Ann Oncol* 2008; 19(1): 44-8. doi: 10.1093/annonc/mdm462.
19. World Health Organization. Cancer pain relief. 2nd ed. Geneva: WHO, 1996.
20. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41(3): 273-81. doi: 10.1016/0304-3959(90)90004-W.
21. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, Artioli F, Sichetti D, Fanizza C et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol* 2016; 34(5): 436-42. doi: 10.1200/JCO.2015.61.0733.
22. Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. *CA: Cancer J Clin* 2001; 61(3): 157-182. doi: 10.3322/caac.20112.
23. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, Bell RF, Moore RA. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7(7): CD012592. doi: 10.1002/14651858.CD012592.pub2.
24. Joint Formulary Committee. British National Formulary 76 (BNF). 76th ed.: Published jointly by BMJ Publishing Group Ltd and Royal Pharmaceutical Society; 2018.
25. DKG. Evidenced-based Guideline: Palliative care for patients with incurable cancer - Short version 1.1. DKG; 2015.
26. Straube C, Derry S, Jackson KC, Wiffen PJ, Bell RF, Strassels S. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(9): CD006601. doi: 10.1002/14651858.CD006601.pub4.
27. World Health Organisation. WHO Model List of Essential Medicines: 20th WHO Essential Medicines List (EML). [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 30. 4. 2019 s spletne strani: www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/.
28. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, Montoya O, Castillo JM, Castillo MP et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *J Palliat Med* 2007; 10(1): 56-60. doi: 10.1089/jpm.2006.0117.
29. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4): iv111-iv125.
30. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59(4): 850-6. doi: 10.1002/1097-0142(19870215)59:4<850::aid-cnrc2820590432>3.0.co;2-1.
31. Lahajnar Čavlovič S, Krčevski Skvarč N, Stepanovič ATP. Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom, Maribor: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine, 2015.
32. Kaiko RF. The therapeutic equivalence of i.m. and p.o. administration of morphine-1: 3 or 1: 6? *J Palliat Care* 1988; 4(1-2): 64-6.
33. Sande TA, Laird BJA, Fallon MT. The use of opioids in cancer patients with renal impairment—a systematic review. *Supportive Care Cancer* 2017; 25(2): 661-75. doi: 10.1007/s00520-016-3447-0.
34. O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain* 2017; 21(1): 3-19. doi: 10.1002/ejp.970.
35. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, Bromham N, Hilgart JS. Oxycodone for cancer-related pain. [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 30. 4. 2019 s spletne strani: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003870.pub6/epdf/full>.
36. Gourlay GK. Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *Lancet Oncol* 2001; 2(3): 165-72. doi: 10.1016/S1470-2045(00)00258-8.
37. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25(2): 525-52. doi: 10.1177/0269216311406313.
38. Good P, Afsharimani B, Movva R, Haywood A, Khan S, Hardy J. Therapeutic challenges in cancer pain management: a systematic review of methadone. *J Pain Palliat Care pharmacother* 2014; 28(3): 197-205. doi: 10.3109/15360288.2014.938883.
39. Haumann J, Geurts JW, van Kuijk SMJ, Kremer B, Joosten EA, van den Beuken-van et al. Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. *Eur J Cancer* 2016; 65: 121-9. doi: 10.1016/j.ejca.2016.06.025.
40. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment: A Systematic Review. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115(9): 135-42. doi: 10.3238/arztebl.2018.0135.
41. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an

- EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25(5): 578-96. doi: 10.1177/0269216310383739.
42. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13(2): e58-e68. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70040-2.
 43. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008; 11: S105-20.
 44. Stone P, Minton O. European Palliative Care Research collaborative pain guidelines. Central side-effects management: what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus? *Palliat Med* 2011; 25(5): 431-41. doi: 10.1177/0269216310380763.
 45. Bush SH, Lawlor PG, Ryan K, Centeno C, Lucchesi M, Kanji S et al. Delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29(Supp4): iv143-65.
 46. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19(9): 2542-54. doi: 10.1200/JCO.2001.19.9.2542.
 47. Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(5): CD003448. doi:10.1002/14651858.CD003448.pub4
 48. Morlion BJ, Mueller-Lissner SA, Vellucci R, Leppert W, Coffin BC, Dickerson SL et al. Oral prolonged-release oxycodone/naloxone for managing pain and opioid-induced constipation: a review of the evidence. *Pain Pract* 2018; 18(5): 647-65. doi: 10.1111/papr.12646.
 49. Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47(1): 57-76. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.02.015.
 50. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009; 13(4): 331-8. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.06.014.
 51. Jandhyala R, Fullarton JR, Bennett MI. Efficacy of rapid-onset oral fentanyl formulations vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain: a meta-analysis of comparative trials. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46(4): 573-80.
 52. Shimoyama N, Gomyo I, Teramoto O, Kojima K, Higuchi H, Yulitoshi N et al. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined from oral morphine rescue doses in the treatment of breakthrough cancer pain. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 45(2): 189-96. doi: 10.1093/jjco/hyu182.
 53. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(4): 965-76. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.026.
 54. Bhattacharya IS, Hoskin PJ. Stereotactic body radiotherapy for spinal and bone metastases. *Clin Oncol* 2015; 27(5):298-306. doi: 10.1016/j.clon.2015.01.030.
 55. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(7): 738-46. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4.
 56. Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Llorens-Torromé S, Brunelli C, Pigni A, Caraceni A. "Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: a systematic review within the European Association for Palliative Care guidelines project. *Palliat Med* 2017; 31(1): 5-25. doi: 10.1177/0269216316639793.
 57. European Medicines Agency. EMA. [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 30. 4. 2019 s spletne strani: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva>.
 58. Mulvey MR, Rolke R, Klepstad P, Caraceni A, Fallon M, Colvin L et al. Confirming neuropathic pain in cancer patients: applying the NeuPSIG grading system in clinical practice and clinical research. *Pain* 2014; 155(5): 859-63. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.010.
 59. Bennett MI, Laird B, van Litsenburg C, Nimour M. Pregabalin for the management of neuropathic pain in adults with cancer: a systematic review of the literature. *Pain Med* 2013; 14(11): 1681-8. doi: 10.1111/pme.12212.
 60. Kane CM, Mulvey MR, Wright S, Craigs C, Wright JM, Bennett M. Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: systematic review and meta-analysis. *Palliat Med* 2018; 32(1): 276-86.
 61. Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Medicine* 2011; 25(5): 553-9. doi: 10.1177/0269216310378546.
 62. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 2013; 154(11): 2249-61. doi: 10.1016/j.pain.2013.06.004.
 63. Fallon MT, Wilcock A, Kelly CA, Paul J, Lewsley LA, Norrie J et al. Oral ketamine vs placebo in patients with cancer-related neuropathic pain: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(6): 870-2. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0131.

64. Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, Rosenberg PH, Vainio A. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain* 1996; 67(2-3): 443-9. doi: 10.1016/0304-3959(96)03161-2.
65. Lamer TJ. Treatment of cancer-related pain: when orally administered medications fail. *Mayo Clin Proc* 1994; 69(5): 473-80. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61647-4.
66. Vissers KCP, Besse K, Wagemans M, Zuurmond W, Giezeman MJMM, Lataster A et al. 23. Pain in patients with cancer. *Pain Pract* 2011; 11(5): 453-75.
67. Chambers WA. Nerve blocks in palliative care. *Br J Anaesth* 2008; 101(1): 95-100. doi: 10.1093/bja/aen105.
68. Doyle D. Nerve blocks in advanced cancer. *Practitioner* 1982; 226(1365):5 39-541.
69. Cherny NJ, Chang V, Frager G, Ingham JM, Tiseo PJ, Popp B et al Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain. A survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration. *Cancer* 1995; 76(7): 1283-93. doi: 10.1002/1097-0142(19951001)76:7<1283::aid-cnrcr2820760728>3.0.co;2-0.
70. France BD, Lewis RA, Sharma ML, Poolman M. Cordotomy in mesothelioma-related pain: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care* 2014; 4(1): 19-29. doi: 10.1136/bmjspcare-2013-000508.