

# POMEMBNOST OPIATNIH ANALGETIKOV PRI ZDRAVLJENJU KRONIČNE BOLEČINE

*Drago AŽMAN*

Ne samo rakave bolezni, tudi revmatično bolezen, poškodbe živcev ali živčnih pletežev in druge bolezni pogosto spremlja bolj ali manj stalna bolečina različne jakosti. Če je zelo ostra, bolnika hudo moti. Ovira ga pri počitku, spanju, vskadanjih opravilih, pa tudi pri opravljanju poklica.

O nastanku in vrstah bolečine ter o mehanizmih dojetanja bolečine imamo v današnjem času dokaj jasne razlage. Z razumevanjem mehanizma nastanka bolečine pa bolečino lahko tudi že uspešno zdravimo.

Za zdravljenje bolečine imamo na voljo različne metode in sredstva, ki vsako po svoje prispevajo k zmanjšanju bolečine, posebej še kronične.

Ker bolečina tako čutno kot čustveno obvladuje bolnika, prizadetega zaradi okvare določenih tkiv ali organskih sistemov, ne smemo pri presoji jakosti bolečine pozabiti na čustveno komponento bolnikove bolečine, posebej še pri bolniku z rakom, ki ga pogosto spremljajo tesnoba, strah in zaskrbljenost zaradi njegove bolezni. Vsi ti dejavniki bolnikovo počutje lahko zelo poslabšajo. Zaradi tega moramo biti pri zdravljenju bolečine na to pozorni, z odkritim pogovorom prisluhniti bolniku in najti zanj razumevajočo besedo. Težave te vrste pogosto olajša bolnikovo sodelovanje v skupini enako prizadetih, razne fizikalne metode zdravljenja in podobno.

Kronična bolečina, posebno še pri bolniku z rakom sama po sebi običajno ne popušča, zlasti še, če bolezen napreduje. Bolnik potrebuje medikamentozno zdravljenje z analgetičnimi

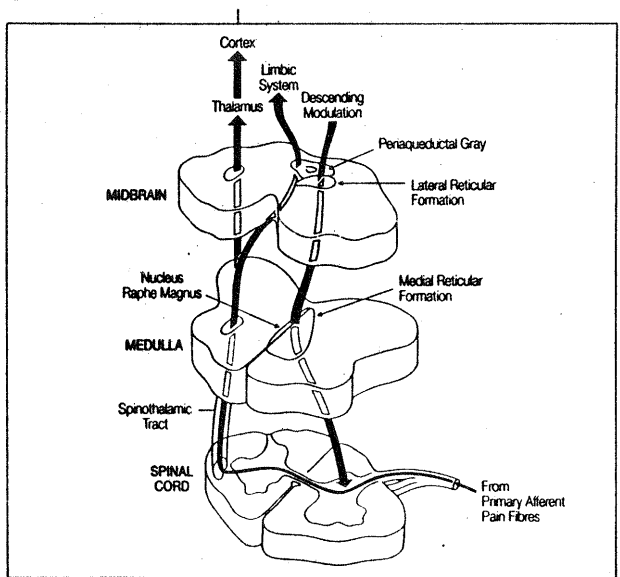
---

*Naslov avtorja: prim. Drago Ažman, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana*

zdravili. Po farmakoloških lastnostih delimo ta zdravila na periferne in centralne analgetike. Centralni analgetiki so najmočnejša protibolečinska zdravila, s katerimi zdravimo srednje močno in hudo bolečino. Za zmerno bolečino pa uporabljamo periferne analgetike.

Če hočemo razumeti delovanje centralnih analgetikov, si najprej oglejmo, po kakšnih mehanizmih bolnik dojema bolečino. Okvara tkiva zaradi vnetja, tumorja ali česa drugega sprošča v tkivu algogene substance, ki vzdražijo čutne živčne končiče - nociceptorje. Ti prevajajo dražljaj po senzoričnem živčevju v zadešnji rog hrbtenjače, kjer se dražljaj po dokaj kompliciranem mehanizmu v internevronalni sinapsi prevaja po naslednjem nevronu preko spinothalamične, spinoretikularne in drugih prog v višje možganske centre in do skorje, kjer se izrazi kot bolečina. Govorimo o nociceptivni bolečini, ki je lahko somatična ali pa visceralna, odvisno od organov, ki so prizadeti.

Slika 1.



Bolečinski dražljaj sproži zaščitne mehanizme; v centralnem živčevju se začnejo izločati endogeni opiatni, ki se vežejo na opiatne receptorje in s tem sprožijo mehanizem zmanjšanja bolečine. Sproži pa se tudi še drug, tako imenovan descendentni inhibitorni mehanizem, ki v obratni smeri dovajanja bolečinskih dražljajev v centralno živčevje, preko morfinskega in monoaminskega nitja vpliva zaviralno na internevrionalno sinapso in tako zavira dotok bolečinskih dražljajev do višjih možganskih centrov. Sproži se naravna analgezija, zaradi izločanja in vezave neurotransmiterjev na nivoju hrbtenjače in višjih centrov-področja periakveduktalne sive substance. Če bolniku, ki trpi bolečino, dodamo zunanje opiate, se ti vežejo na te receptorje podobno kot telesu lastni opiatni in sprožijo mehanizem analgezije. Poznamo več vrst opiatnih receptorjev, npr. Mu, Kappa, delta, vendar so za zdravljenje bolečine pomembni le Mu, ker se na te vežejo vsa najbolj učinkovita opiatna zdravila, ki jih imenujemo tudi Mu agonisti.

Poleg nociceptivne bolečine poznamo tudi nevropatsko bolečino zaradi okvare posamičnih živcev ali živčnih pletežev. Pri tej obliki bolečine nocieptorji niso prizadeti, bolečinski dražljaji nastajajo v prevodnem živcu ali hrbtenjači. Za to obliko bolečine pa je primerno zdravljenje z opiatnimi analgetiki samo v omejenem obsegu.

Najpogostejši vzrok za bolečino pri bolniku z rakom je primarni tumor, ki vrašča v okolno tkivo, ali pa so to zasevki v kosti in ostale organe.

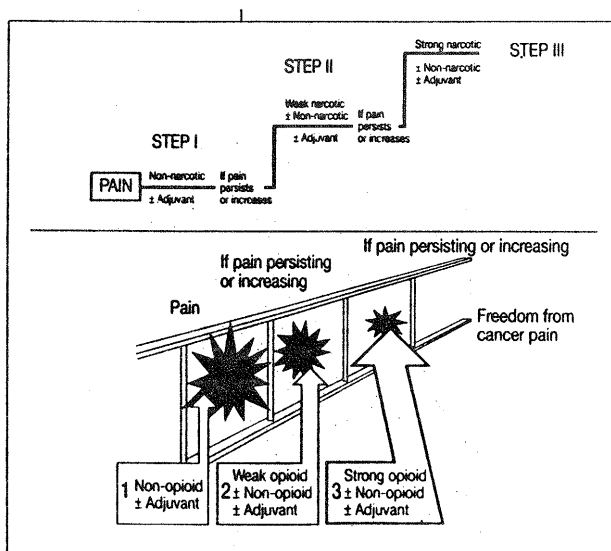
Drugi, nič manj pomemben vzrok za bolečino so posledice specifičnega zdravljenja s kemičnim in obsevalnim zdravljenjem. Pri bolniku z rakom pa se lahko pojavljajo tudi hude bolečine, ki niso povezane z njegovo osnovno boleznijo.

Bolečina je različno močna. Pri napredovali bolezni se ponavadi stopnjuje in je stalna. Za uspešno zdravljenje je potrebno, da

pri merjenju jakosti bolečine upoštevamo tudi bolnikovo oceno. Bolnikovo bolečino ocenjujemo z vizuelno analogno skalo-VAS, ali pa z verbalno skalo. Na ta način lahko bolečino opredelimo v zmerno, srednjo ali močno, kar nam je vodilo za pravilno izbiro ustreznega analgetika.

Svetovna zdravstvena organizacija je za uspešno zdravljenje bolečine pri raku izdelala posebno tristopenjsko lestvico, ki določa izbiro analgetika za posamezno jakostno stopnjo bolečine. Za srednjo in močno bolečino pridejo v poštev predvsem opiatni analgetiki, medtem ko za zmerno bolečino v začetku zadošča periferni analgetik. V programu protibolečinskega zdravljenja uporabljamo tudi koanaalgetike, kot so to steroidi, antidepresivi, antikonvulzivi, antiemetiki, bifosfonati in psihofarmaki.

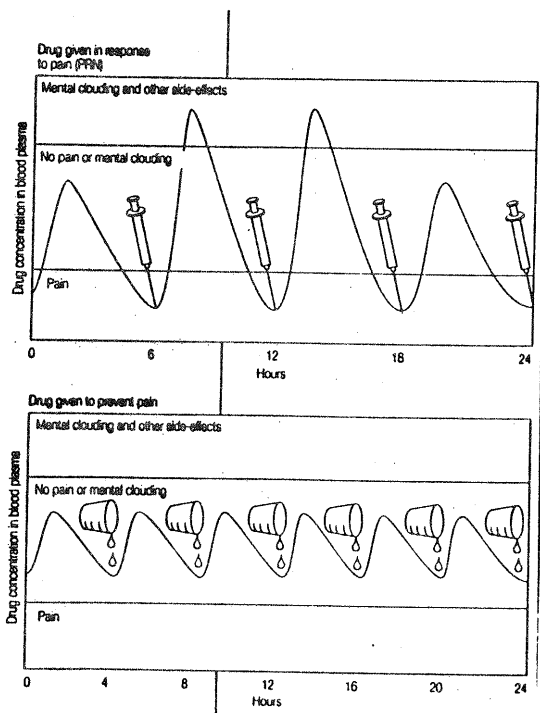
Slika 2.



Za obvladovanje srednje in močne bolečine moramo bolniku predpisati opiatni analgetik. Za zdravljenje bolečine pri bolniku z rakom pridejo v poštev samo tisti opiatni analgetiki, ki se vežejo na Mu receptor. To pa so vsi pomembni analgetiki, ki jih uporabljamo v naši vsakdanji praksi.

Kadar bolniku predpišemo analgetična zdravila, je najbolj pomembno, ne glede na sestavo zdravila, da bolnik jemlje zdravilo v časovno določenih intervalih, tako da je koncentracija zdravila v serumu vedno nad bolečinskim pragom in da ne presega toksičnih koncentracij v serumu. S tem zagotavljamo najbolj optimalni učinek posmeznega zdravila. Jemanje zdravila po potrebi je najmanj učinkovito. Pri močnih zdravilih je pri takem načinu jemanja zaradi nenadnih visokih koncentracij zdravila v serumu veliko večja nevarnost življenjsko nevarnih komplikacij, ki prizadenejo vitalne življenjske funkcije.

Slika 3.



Če bolnikovo stanje dovoljuje, naj analgetično zdravilo jemlje skozi usta (peroralno). ta način jemanja zdravila omogoča bolniku dolgo časa samostojnost; pri zdravljenju ne rabi zunanje pomoči. Druga pomembna ugotovitev pa je, da morfij v procesu presnove sprošča aktivne metabolite, ki so še mnogo močnejši analgetiki kot matična substanca. Če bolnik zdravilo prejema parenteralno, je teh metabolitov znatno manj, ker v glavnem nastajajo v jetrih in tankem črevesu, pri parenteralnem dajanju pa del učinkovine jetra obide.

Analgetična zdravila bolnik lahko poleg kapljic in tablet sprejema tudi v svečkah ali pa v obliki injekcij, podkožno ali venozno, v bolusu ali v infuziji, s črpalko ali brez nje. V zadnjem času imamo poleg hitro učinkujočih kapljic in tablet vse več tablet ali kapsul s podaljšanim delovanjem. Z le enim odmerkom zdravila umirimo bolečino za 12 do 24 ur. Takšno dajanje zelo poenostavlja postopek, kar je za bolnika zelo ugodno, po drugi strani pa je s tem zagotovljen bolj enakomeren nivo zdravila v krvi in zato boljši analgetični učinek, ob minimalnih stranskih pojavih analgetika.

Kadar pri bolniku ne prihaja v poštev nobena od opisanih načinov vnosa analgetika ali če je stopnja bolečine zelo visoka, potem opiatni analgetik, posebno morfin, lahko apliciramo v spinalni prostor s spinalnim katetrom, epiduralno ali subarahnoidalno. S tem načinom dosežemo najboljši analgetični učinek, odmerki analgetika pa znašajo 40-10% sistemske doze. Tudi stranski pojavi so manj izraženi. Ker pa so pri aplikacijah v kateter možni tudi zapleti, posebno še okužbe ali mehanski problemi pri vbrizgavanju, se te metode poslužujemo le v izbranih primerih.

Farmacevtska industrija je v zadnjih letih ponudila še eno možno pot za vnos analgetikov v telo, in sicer z analgetičnimi obliži, kjer se kot analgetik uporablja Fentanyl, resorbira pa se skozi kožo. Obliž začne učinkovati po 8 urah, deluje pa 72 ur.

Vsi opiatni analgetiki imajo podoben mehanizem presnove: čas biotransformacije traja od 4-6 ur, odvisno od učinkovine. Nekateri od njih pri presnovi prehajajo v aktivne metabolite (morfin), pri drugih so ti metaboliti lahko toksični in prisotni v serumu dolgo, tudi do več dni, zato so za starejše bolnike posebno neprimerni (metadon). Če je koncentracija metabolitov višja (tramadol), prihaja do več stranskih pojavov.

Večina analgetičnih zdravil ima stranske pojave. Pri perifernih analgetikih, kamor prištevamo Paracetamol in nesteroidne analgetike, nesteroidni analgetiki dražijo želodčno sluznico, povzročajo hemoragični gastritis in ulkusne komplikacije.

Opiatni analgetiki imajo ne glede na njihovo jakost tudi precej skupnih stranskih učinkov: slabost, bruhanje, zastoj seča, potenje, srbež kože, zapeko. Vsi ti pojavi so najbolj izraziti v začetku zdravljenja in prej ali slej minejo ali se ublažijo. Največji problem dolgotrajnega analgetičnega zdravljenja pa predstavlja zaprtje. Zaradi tega mora imeti tak bolnik stalen čas rednega odvajanja. To dosežemo občasno z močnejšimi odvajali, kot je sena čaj, sicer pa mora bolnik redno prejemati laktulozo (Portalak sirup), da ohrani normalno prebavo. Najbolj nevarni stranski učinki opiatnih analgetikov pa so, s prekoračitvijo varne doze izzvani centralni toksični pojavi: zastoj dihanja, nezavest in tudi smrt.

Pri opiatnih analgetikih moramo upoštevati tudi bolnikovo toleranco do analgetika. Pri posameznih bolnikih je različna, kar pomeni, da predpisani odmerek zdravila različno dolgo deluje. Bolniki s stabilno toleranco do opiatnega analgetika so za dobro vodenje analgetičnega zdravljenja bolj primerni. Pri ocenjevanju tolerance posameznega bolnika moramo upoštevati tudi dinamiko bolnikove bolezni, če se ta slabša, postaja bolečina intenzivnejša, kar se lahko odraža v spremenjeni toleranci do opiatnega analgetika.

Največ problemov in nepotrebnih pomislekov pri zdravljenju bolečine z opiatnimi analgetiki pa predstavlja strah pred zasvojitvijo bolnika z opiati. Prav ta strah povzroča v večini primerov bolnikom veliko škodo, če se zdravnik ne more pravočasno odločiti o izbiri učinkovitega analgetika. Zasvojenost pri bolniku z rakom je po obširnih statističnih raziskavah in naših izkušnjah zanemarljiva, posebno še pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo peroralno, pretežno v retardni obliki. Nevarnost zasvojitve je največja, če bolnik dobiva analgetik venozno v bolusu. Poznamo dve vrsti zasvojenosti: psihično, ko gre za posebno vedenjsko motnjo, in fizično zasvojenost, ob zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravila, ko opažamo abstinenčno simptomatiko.

V praksi se ti problemi odražajo v nezadostni oskrbi bolnikov z opiatnimi analgetiki, posebno še, ko se bliža bolnikov konec. Ti bolniki prejemajo pogosto nezadostne odmerke zdravil in po nepotrebnem trpijo.

Iz porabe količine morfina na milijon prebivalcev lahko dobimo sliko, koliko je pri posameznih narodih zdravljenje bolnikov, ki trpe bolečino, zadovoljivo.

V Sloveniji smo v lanskem letu porabili po približnih cenitvah (poraba na OI) okoli 1.6 kg morfina na milijon prebivalcev, kar nas uvršča po porabi med dežele s slabo analgetsko oskrbo, zlasti če se primerjamo z Dansko, ki daleč prednjači pred vsemi deželami s skoraj 35 kg morfina na milijon prebivalcev. V ZDA porabijo skoraj 10 kg, Nemčiji 4 kg na milijon prebivalcev. Podobno situacijo kot pri nas je v Franciji, Italiji, Japonski in Mehiki. V ostalih deželah je stanje še mnogo slabše. V svetovnem merilu (podatki iz leta 1988) porabi Evropa 42% (780 milij.), Azija 16% (2996 milij.), Amerika 33% (702 milij.), Afrika 4,6% (610 milij.), Oceanija 3,2% (26 milij.) medicinski oskrbi namenjene kvote opiatnih analgetikov.



Na kratko preglejmo opiatne analgetike, ki so nam dosegljivi na našem tržišču in ki jih priporočajo za zdravljenje bolečine pri bolniku z rakom:

### ZMERNI - SREDNJE MOČNI OPIATI:

**1. Kodein** - je približno 5-krat manj učinkovit od morfina, deluje pa tako, da se metabolizira v morfin. Dosegljiv je samo v tabletah.

**2. Tramadol** (Tramal - Bayerfarma, Tadol-Krka) je analgetik z dvojnimi učinkovanjem: kot  $\mu$  agonist se veže na opiatne receptorje in sproži mehanizem centralne analgezije, njegov drugi učinek pa je preprečevanje vezave monoaminov na serotoninško in adrenalinsko nitje v descendečnih progah, podobno kot triciklični antidepresivi; na ta način aktivira descendenčni inhibični mehanizem. Glede na farmakološke lastnosti povzročajo najmanj stranskih učinkov. Je 5-10 x manj učinkovit od morfina. Tramal je na voljo v vseh farmacevtskih oblikah, tudi v retard tabletah.

### MOČNI OPIATI:

**1. Morfin** je najmočnejši analgetik; uporabljamo ga v kapljicah, ampulah in retard tabletah. Učinkuje v hitroučinkujoči obliki 4 ure, v retard obliki do 24 ur.

**2. Metadon** spada med močne analgetike, analgetični učinek traja okoli 6 ur, to je v času reabsorpcije in distribucije. Njegovi metaboliti pa dolgo časa ostanejo v serumu in povzročajo neprijetne stranske učinke. Na voljo je v vseh farmacevtskih oblikah.

**3. Tilidin** je analgetik, ki je najmanj priporočljiv zaradi zasvojitve, na tržišču je v kombinaciji z antidotom dosegljiv v kapljicah in ampulah.

Pri zdravljenju bolečine z protibolečinskimi zdravili je najbolj pomembno, da bolnika pogosto kontroliramo in mu omogočimo da se lahko z zdravnikom posvetuje, če ima določene probleme ali težave. Pri odločanju, kakašen analgetik naj bolnik dobi, so stranski učinki dokaj pomemben kriterij. Posebno pomembno je to pri bolečini ki je na meji med srednjo in močno bolečino. Tu odločajo predvsem stranski učinki, zlasti prebava. V praksi se moramo pogosto vračati k uporabi analgetikov za zmerno bolečino, ker ti včasih v najvišjih odmerkih povzročajo veliko manj stranskih učinkov kot morfin v manjših odmerkih. V praksi tudi vemo, da je bolnikov s srednjo močno bolečino okoli 70%, bolnikov z močno bolečino pa okoli 30%.

Zdravljenje bolečine z opiatnimi analgetiki pri bolniku z rakom je najvažnejši del paliativnega zdravljenja. Z individualno obravnavo vsakega posameznega bolnika, z dobrim poznavanjem bolnikovih problemov in ob upoštevanju možnih stranskih učinkov opiatnih analgetikov lahko bolniku izberemo najbolj primerno vrsto zdravljenja za lajšanje bolečin.

### *Literatura*

1. Koeller JM. *Understanding cancer pain. Am J Hosp Pharm* 1990; 47:3-6
  2. *Comprehensive management of cancer pain. WHO Meeting, Geneva* 1984.
  3. Schug SA, Dunlop R, Zech D. *Pharmacological management of cancer pain. Drugs* 1992; 43: 44-53.
  4. Le Bars D, Willer JC, De Broucker T. *Morphine blocks descending pain inhibitory controls in humans. Pain*, 1992; 48. -3-20.
  5. Ashburn MA, Lipman AG. *Management of pain in the cancer patient. Anesth Analg* 1993; 76: 402-41.
  6. Patt RB. *Cancer Pain. In: Opioid analgesics for cancer pain: toxicities and their treatments. Philadelphia: Lippincott JB. 1993: 185-93.*
-