



Slovensko združenje  
paliativne in hospic oskrbe

# LAJŠANJE BOLEČINE PRI BOLNIKU V PALIATIVNI OSKRBI

Barbara Kosmina Štefančič, dr. med.

Dodatna znanja iz paliativne oskrbe „Korak za  
korakom“

Izola, 11.1.2024



# Delitev bolečine

- **JAKOST:** ŠIBKA – MOČNA
- **TRAJANJE:** AKUTNA – KRONIČNA
- **GLEDE NA MEHANIZEM:**  
NOCICEPTIVNA/NEVROPATSKA/NOCIPLASTIČNA
- **GLEDE NA VRSTO BOLEZNI:** PRI BOLNIKI H Z RAKOM/KRONIČNA  
NERAKAVA BOLEČINA



# BOLEČINA NI SAMO POSLEDICA TELESNE OKVARE

- vzrok rak
- vzrok zdravljenje
- vzrok druge bolezni

fizična

- zaskrbljenost
- strah
- depresija
- prejšnja izkušnja

psihološka

- izguba socialnega statusa
- izguba službe
- finančni problemi
- skrb za družino
- odvisnost od drog

socialna

- jeza
- obup
- izguba vere
- strah od neznanega

duhovna

Totalna  
bolečina

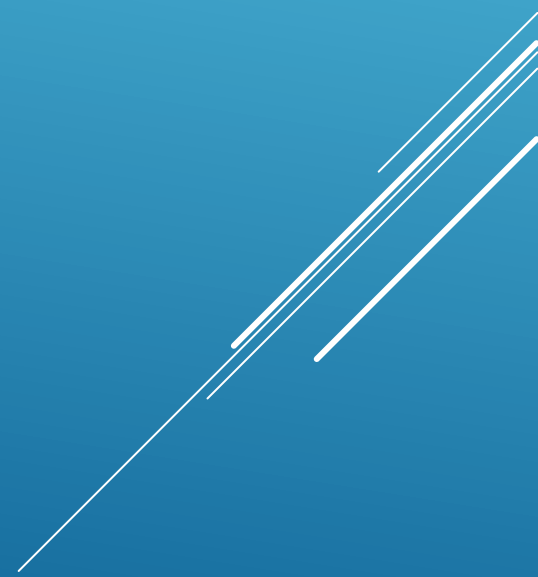


# POJAVNOST BOLEČINE V PALIATIVNI OSKRBI

Bolezen	Pojavnost bolečine (%)
Kronične srčne bolezni	41–77
Kronična obstruktivna pljučna bolezen	33–77
Kronična ledvična bolezen	47–50
AIDS	63–80



# FARMAKOLOŠKO LAJŠANJE BOLEČINE PRI BOLNIKIHZ RAKOM





# VZROKI BOLEČINE PRI BOLNIKI Z NAPREDOVALIM RAKOM

Bolečina zaradi direktnega vpliva raka 70 %	Infiltracija organa	Kosti, živci, notranji organi, mehka tkiva
	Oddaljeni učinki	Nevropatije, miopatije
Bolečinski sindromi zaradi zdravljenja raka 25 %	Obsevanje	Fibroza, nevropatija, limfedem
	Operacije	Incizijska bolečina, fantomska bolečina
	Kemoterapija	Nevropatije, nekroza, poliartritis
Bolečina, ki ni povezana z rakom 5 %		Bolečina v križu
		Osteoartroza
		Periferne nevropatije
		Spinalna stenoza
		Neznani vzroki



# Priporočila

za zdravljenje bolečine  
pri odraslem bolniku z rakom





# IZBIRA ANALGETIKA ALI KOMBINACIJE ANALGETIKOV

je odvisna od:

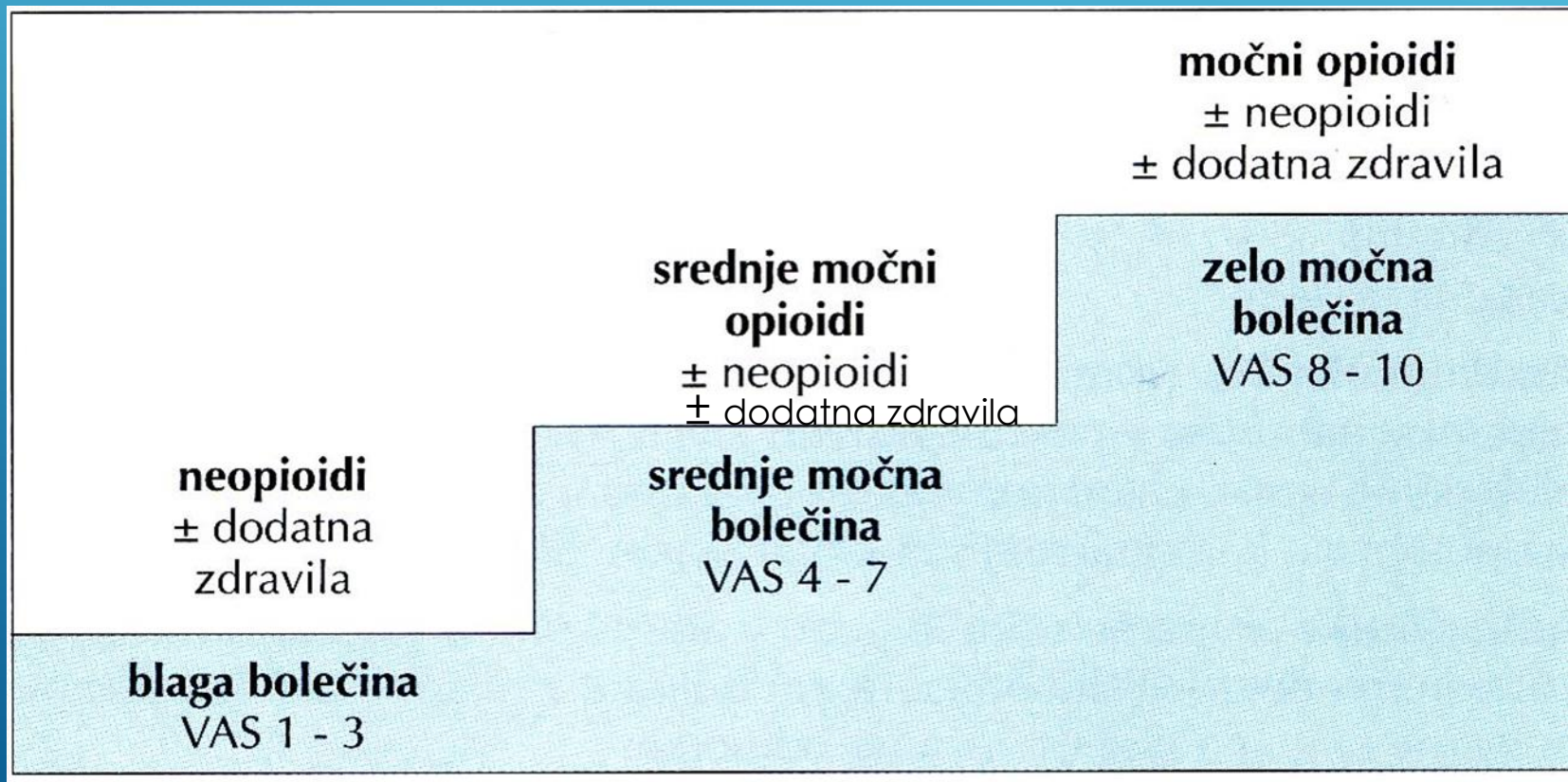
- ▶ vrste bolečine
- ▶ jakosti bolečine
- ▶ spremljajočih bolezni
- ▶ bolnikovega splošnega stanja in drugih simptomov





# Osnove farmakološkega zdravljenja bolečine zaradi raka

## TRISTOPENJSKA LESTVICA





# Prilagojeno poteku bolezni

Hiter potek/stopnjevanje bolezni:

Neobvladana bolečina

Direkten prehod iz neopioida na močen opioid

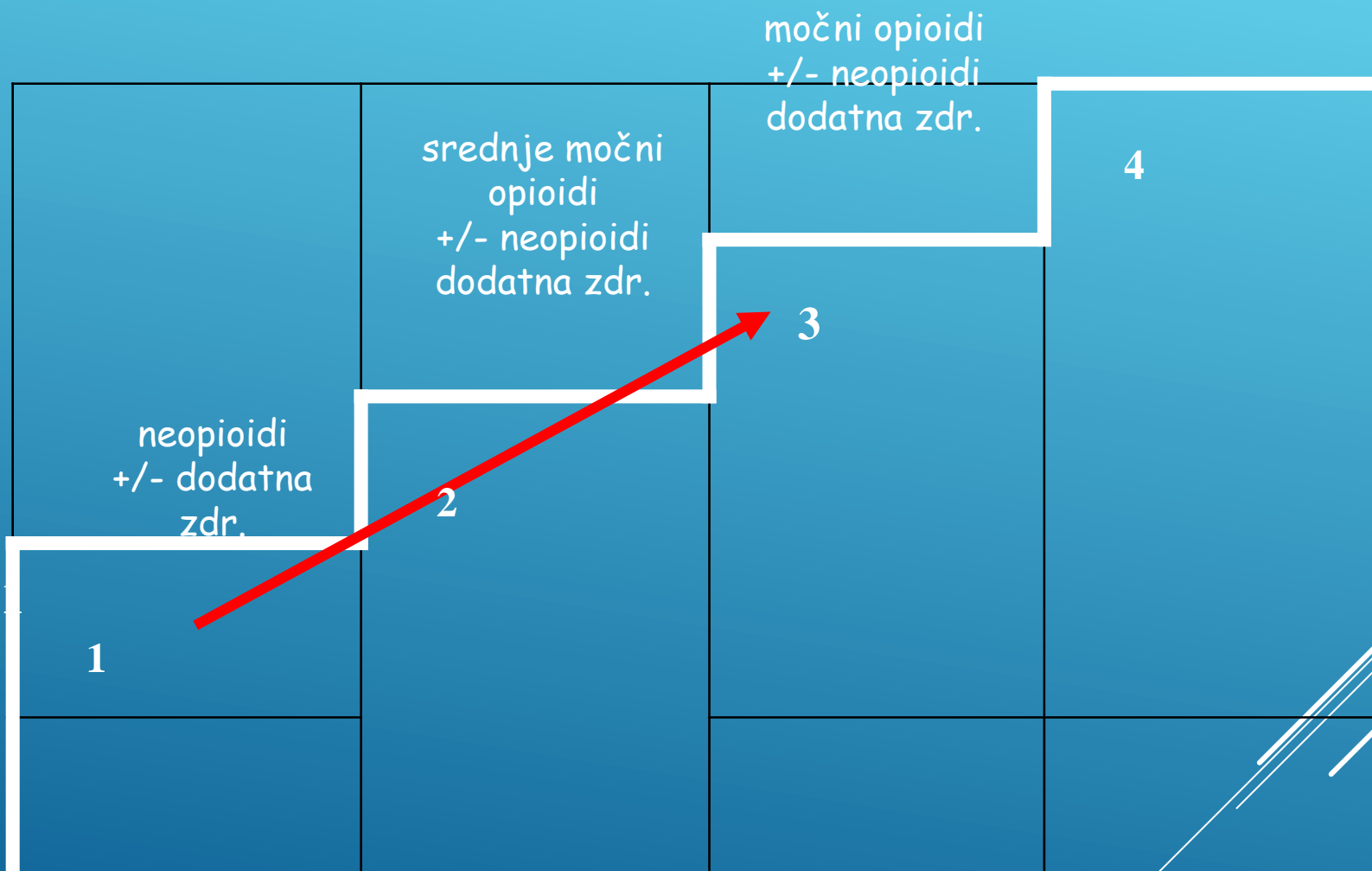
Individualen pristop

Prilagajanje odmerkov

Upoštevati psihosocialne dejavnike

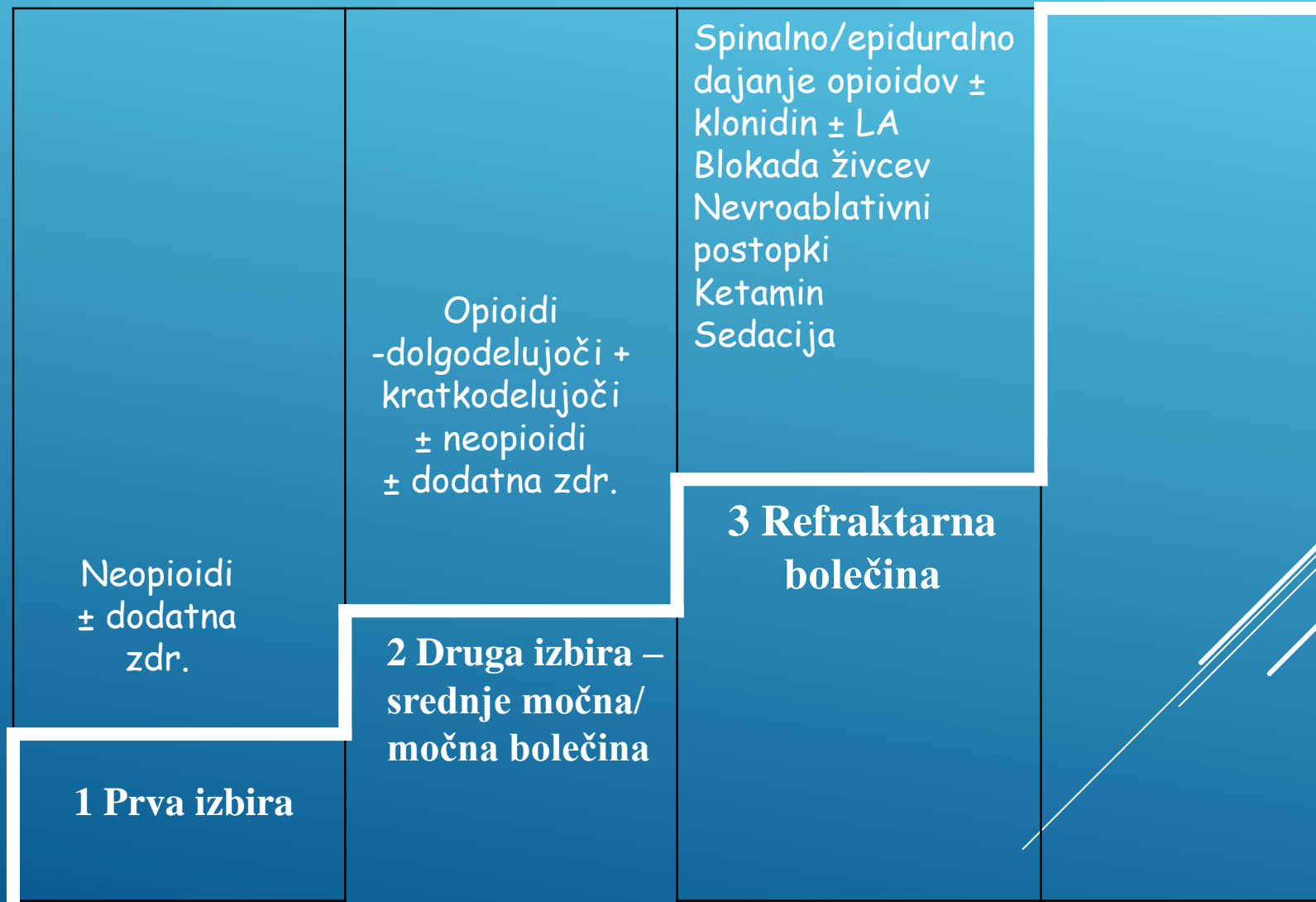


# Stopenjsko zdravljenje bolečine





# Stopenjsko zdravljenje bolečine





# Vrste bolečine – pomen prepoznave

Nociceptivna bolečina – opiodi

Kostne metastaze, visceralna bolečina

Nevropatska bolečina – dodatna zdravila/opiodi

Prizadetost živcev

Napredovali rak – mešana bolečina

Opiodi

Dodatna zdravila



# Prilagojeno bolniku

- Ocena jakosti bolečine
- Ocena vrste bolečine – osnova za odločanje o najprimernejšem načinu zdravljenja
- Upoštevamo bolnikove želje
- Ocenimo bolnikovo sposobnost sodelovanja pri zdravljenju bolečine



# Cilji protibolečinskega zdravljenja

- v najkrajšem možnem času (nekaj dneh) naj bi dosegli:
  - da bolnik nima hujših bolečin (VAS < 3/10)
  - čim manj neželenih učinkov
  - izboljšanje kakovosti življenja



# Načela farmakološkega zdravljenja bolečine pri bolnikih z rakom

- stopenjsko zdravljenje
- ob uri in p.p.
- skozi usta

**DOLGO DELUJOČE OBLIKE ZDRAVIL**

**KRATKO DELUJOČE OBLIKE za prebijajočo bolečino**

- Titracija odmerkov
- Rotacija opioidov
- preprečevanje stranskih učinkov (zaprtja)
- nevropatska bolečina - dodatna zdravila





# NEOPIOIDNI ANALGETIKI





# PARACETAMOL

-analgetik, antipiretik

maksimalni dnevni priporočen odmerek: 4g/dan

500 mg tbl: 3 x dnevno po 2 tbl

1000 mg tbl: 3 x dnevno po 1 tbl

i.v. : 1g/100 ml raztopine

Modulira delovanje drugih zdravil (NSAR, tramadol)

**POZOR!** Jetrna okvara (maks. 2 g/dan)

Kombinacija z alkoholom poveča hepatotoksičnost

Odsvetuje se sočasno jemanje s kombiniranimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol



# METAMIZOL

-analgetik, antipiretik, spazmolitik

maksimalni dnevni priporočen odmerek: 4 g p.o. / 5 g i.v.

500 mg tbl: 3 - 4 x dnevno 2 tbl

kapljice: 1 ml / 20 gtt = 500 mg

i.v. : ampula 2,5 gr / 12 h

**POZOR!** Alergije, agranulocitoza kostnega mozga

i.v.: padec tlaka

# NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI

- - ANALGETIKI, ANTIPIRETIKI, PROTIVNETNI UČINEK

## Neselektivni inhibitorji COX1 in COX2:

- Diklofenak (maks 150 mg)
- Naproksen (maks 1500 mg)
- Ibuprofen (maks 2400 mg)
- Meloksikam (maks 15 mg)
- Ketoprofen (maks 200 mg)

## COX 2 selektivni:

- Etorikoksib (maks 120 mg)
- Celekoksib (maks 400 mg)



# Vpliv NSAR na KVS

Vsi NSAR zvečajo tveganje za nastanek srčnožilnih dogodkov: tromboze, srčni infarkt, možganska kap, povišan krvni tlak, poslabšanje srčnega popuščanja

**Naproksen ima najmanj neželenih učinkov na KVS**

NSAR zaradi vezave na COX-1 preprečijo delovanje Aspirina – slabši antiagregacijski učinek Aspirina

**Aspirin vzeti vsaj 2 uri pred NSAR**

(ibuprofen, metamizol, naproksen?, celekoksib?)

NE: diklofenak, etorikoksib, ketoprofen, meloksikam, paracetamol)



# NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI

- Različnih NSAR ne kombiniramo med sabo
- NSAR lahko kombiniramo z drugimi neopioidi in z opiodi
- Povečano tveganje za razvoj zapletov na zgornjih prebavilih
  - KOKSIBI prednost pred nsNSAR
- Tveganje za kardiovaskularne bolezni
  - nsNSAR (naproksen)
- Delovanje na ledvica
  - KOKSIBI = nsNSAR



# NSAR kontraindikacije

- Alergije na NSAR
- Preobčutljivost za aspirin/NSAR
  - Aspirin in nsNSAR: bronhospazem, urtikarija, angioedem pri astmatikih, nosni polipozi in kroničnem rinosinuzitisu (15% bolnikov z astmo)
  - Koksibi v terapevtskih odmerkih ne povzročajo bronhospazma
- GIT krvavitve ali razjede v anamnezi
- KVČB
- Oslabljena ledvična funkcija ( $CC < 30$  ml/min)
- Srčno popuščanje
- Ciroza jeter
- Neurejena arterijska hipertenzija
- Dehidracija, hipovelemija, hipotenzija



# Opioidni analgetiki

Delujejo na opioidne receptorje, ki se nahajajo:

- v možganih
- v hrbtenjači
- tudi v perifernem živčevju (v koži, sklepih, v prebavilih)
- Delimo jih glede na jakost:
  - na šibke (srednje močne) in na močne opioide
- Glede na trajanje učinka:
  - na dolgodelujoče in na kratkodelujoče opioide





# TRAMADOL

- Agonist na  $\mu$ , delta in kappa opioidnih receptorjih,
- Zavira ponovni privzem noradrenalina, poveča sproščanje serotonina
- MDD 400 mg/dan (bolniki z rakom do 600 mg/dan)

**PREDNOSTI:** visoka respiratorna varnost  
nizka pojavnost zaprtja  
različni načini aplikacije  
dvojni mehanizem delovanja  
ne vpliva na imunski sistem



# TRAMADOL

**i.v. ampule:** Tramadol 100 mg (odmerek 1-1,5 mg/kg iv)

- zelo pogosto povzroča slabost / bruhanje (antiemetik!)

## **Kratkodelujoči (p.o.):**

kapljice 20 gtt = 1ml = 100mg, odmerjanje 5 – 10 kplj / 4 ure

tablete 50 mg

kombinacija - tramadol 37,5 mg / paracetamol 325 mg, odmerjanje / 6 – 8 ur  
-tramadol 75 mg/paracetamol 650 mg

## **Dolgodelujoči SR (p.o.):**

Običajno odmerjanje 100 mg / 12 ur, MDD 400 mg

kombinacija SR (tramadol 75mg/ paracetamol 650 mg) / 12 ur

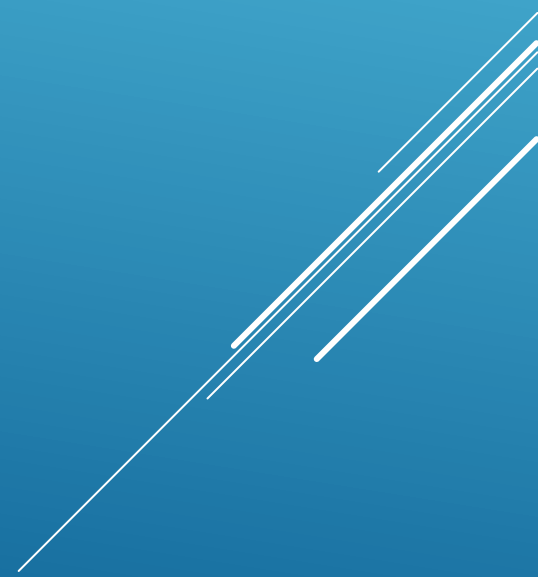


# Srednje močni opioidi

- primerjalni odmerki:
- 300 mg tramadola = 60 mg morfina



# MOČNI OPIOIDI





## OPIOIDI pri bolnikih z rakom

Zdravila za obvladovanje srednje močne in močne bolečine, če:

- Uporabimo primeren začetni odmerek in jih titriramo do učinka
- Poznamo njihove lastnosti
- Ugotavljamo in lajšamo neželene učinke
- Jih uporabljamo za opioidno odzivno bolečino



## OPIOIDI pri bolnikih z rakom

- Pravilni odmerek opioidnega analgetika:
  - Olajša bolečino
  - Ne povzroči neobvladljivih stranskih učinkov





# MOČNI OPIOIDI

- **Morfin** (dolgodelujoča oblika – MST continus)
- **Tapentadol** (Palexia): dvojni mehanizem delovanja – na opioidne R in zaviranje ponovnega prevzema NA
- **Oksikodon** (Oxycontin, Codilek)
- **Oksikodon/nalokson** (Targinact, Codilek Combo): nalokson je antagonist na opioidnih R, deluje samo v črevesju pri peroralnem jemanju
- **Fentanilski obliž** (Durogesic, Epufen)
- **Buprenorfinski obliž** (Transtec): dvojni mehanizem delovanja – agonist na  $\mu$  opioidnih R in antagonist na kappa opioidnih R (manj str. učinkov)



# Primerjalni odmerki opioidov

<b>opioid</b>	<b>dnevni odmerek</b>							
morfin (mg)	30	60	90	120	150	180	210	240
tramadol (mg)	150	300		600				
oksikodon (mg)		30		60		90		120
hidromorfon (mg)	4	8	12	16	20	24	28	32
tapentadol (mg)		100	200		300	400		500
fentanil TDS ( $\mu\text{g}/\text{h}$ )	12,5	25	37,5	50	62,5	75	87,5	100
buprenorfin TDS ( $\mu\text{g}/\text{h}$ )		35	52,5	70	87,5	105	122,5	140





# Peroralna zdravila

## 1. morfin

Agonist na u-opioidnih receptorjih

### Farmacevtske oblike:

- ☞ SR (podaljšano sproščanje); **MST continus** 10,30, 60, 100 mg
- ☞ IR (kratkodelujoča oblika); namenjeno zdravljenju prebijajoče bolečine in titraciji: **Sevredol** 10 in 20 mg ali **morfinske kapljice** (magistralno zdravilo, Oramorph)
- ☞ Parenteralne oblike: iv, sc, im, epiduralno, subarahnoidalno



# Peroralna zdravila

## 2. oksikodon (Oxycontin, Codilek)

### Mehanizem delovanja:

- 📖 Agonistično delovanje na  $\mu$ ,  $\kappa$  in  $\delta$  opioidne receptorje

### Pakiranja in jakosti:

- tablete s podaljšanim sproščanjem: 10 mg, 20 mg, 40 mg, dvofazno sproščanje
- parenteralna oblika (OxyNorm, Oxycodone): iv, sc, im

### Odmerjanje:

1 tbl /12 h (**ne drobiti!**)

### Jakost v primerjavi z morfinom:

1x močnejši od morfina

Morfin : oksikodon = 2 : 1



# Peroralna zdravila

## 3. oksikodon/nalokson (Targinact, Codilek Combo)

### Mehanizem delovanja:

- **oksikodon**: agonist na opioidnih receptorjih v možganih, hrbtenjači (analgetični učinek) in perifernih organih (npr. črevesje)
- **nalokson**: antagonist na opioidnih receptorjih; zaradi obsežne presnove prvega prehoda gre za antagonizem samo v črevesju; manj zaprtja, povzročena z opioidom.

### Pakiranja in jakosti:

tablete s podaljšanim sproščanjem: 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg

### Odmerjanje:

1 tbl/12 h, MDD: 160 mg oksikodona+80 mg naloksona  
KI: zmerna do huda okvara jeter

### Omejitev predpisovanja:

Le za zdravljenje kronične bolečine pri bolnikih na opioidih in z zaprtjem kljub jemanju odvajal



# Peroralna zdravila

## 4. tapentadol (Palexia)

### Mehanizem delovanja:

- MOR; vezava na mi-opioidne receptorje (nociceptivna bolečina)
- NRI; zaviranje ponovnega privzema noradrenalina (nevropatska bolečina)

Manj neželenih učinkov (manj slabosti, bruhanja, zaprtja)

### Pakiranje in jakosti:

- tablete s podaljšanim sproščanjem (SR): 50 mg, 100 mg, 150 mg, MDD:600 mg/dan v 2 odmerkih
- hitro delujoča oblika (IR): 50 mg tablete ali kapljice 20 mg/ml

### Primerjava ekvivalenčnih odmerkov:

Morfin : tapentadol = 1: 2,5 (edini analgetik na 3. stopnji analgetične lestvice, ki je šibkejši od morfina)



# Transdermalni obliži

## 1. buprenorfin (Transtec)

### Mehanizem delovanja:

- Agonist na  $\mu$ -opioidnih receptorjih (močna afiniteta vezave)
- Antagonistično delovanje na  $\kappa$ -opioidnih receptorjih (prednosti: manj neželenih učinkov na CŽS, antihiperalgetični učinek)

### Pakiranja in jakosti:

4 obliži; 35  $\mu\text{g/h}$ , 52,5  $\mu\text{g/h}$ , 70  $\mu\text{g/h}$

### Metabolizem:

Preko jeter; izbor pri bolnikih z ledvično insuficienco

### Odmerjanje:

1 obliž/96 ur (maksimalno 2 obliža hkrati, max. 140  $\mu\text{g/h}$ )



# Transdermalni obliži

## 2. fentanil (Durogesic, Epufen)

Mehanizem delovanja:

Agonist na  $\mu$ -opioidnih receptorjih

Pakiranja in jakosti:

5 obličev: 12,5  $\mu\text{g/h}$ , 25  $\mu\text{g/h}$ , 50  $\mu\text{g/h}$ , 75  $\mu\text{g/h}$ , 100  $\mu\text{g/h}$

Odmerjanje:

1 oblič/72 h

Metabolizem:

Preko jeter in ledvic


Ekvianalgetično razmerje:

Morfin po: transdermalni fentanil = 100:1

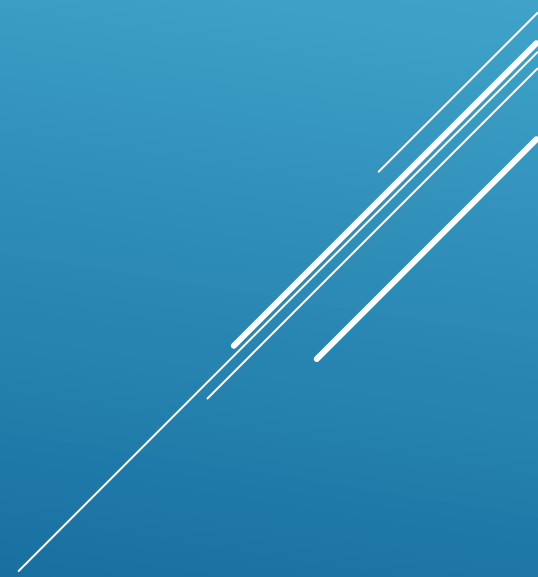


# Transdermalni vnos opioidov

- Kronična stabilna bolečina
- Uvajamo po titraciji per os ali podkožno
- Delovanje prične 12 ur po namestitvi
- Slabo delovanje pri kahektičnih bolnikih



# • Osnova zdravljenja močne bolečine pri bolnikih z rakom

- Bolnik z močnimi bolečinami zaradi raka:
    - Dolgodelujoči morfin, zaužit ob uri
    - Kratkodelujoči morfin za titracijo in zdravljenje prebijajoče bolečine
- 





# DOLOČANJE DNEVNEGA ODMERKA DOLGODELUJOČIH MOČNIH OPIOIDOV

- TITRACIJA:
  - Do odprave bolečine
  - Do pojava hujših stranskih učinkov
- UPORABI KRATKODELUJOČI MORFIN:
  - **SEVREDOL** 10, 20 mg tablete
  - **Morfinske kapljice:** 1 kapljica = 1 mg
  - **Oramorph kapljice:** 1 kapljica = 1,25 mg



# PRIMER

Bolnik ima metastatski rak želodca. Ima močne bolečine v trebuhu, po VAS jih oceni 7/10.

Do sedaj so mu pomagale tablete paracetamola in metamizola, sedaj ne več.

Kaj bomo naredili za lajšanje bolečine?



# Uvajanje močnih opioidov – titracija (primer 1)

- bolnik jemlje le neopioide
- Titracija: 5mg kratkodelujočega morfina / 4 ure
- vmes možnost "rešilnega odmerka"

Mg kratko delujočega morfina/4 ure	5	5	5	5	5 + 5	
Ure	6	10	14	18	22	2
Rešilni odmerek /mg	5	5	5	5	5	5
Dnevni odmerek mg dolgo delujočega morfina/12 ur	30		30			
Rešilni odmerek	10 mg pp					



## • Uvajanje močnih opioidov – alternativna možnost

- Lahko se takoj odločimo za dolgodelujoči opioid v najnižjem registriranem odmerku
- Dodamo rešilni odmerek kratkodelujočega morfina po potrebi
- Glede na porabo rešilnih odmerkov prilagodimo odmerek dolgodelujočega opioida



# PRIMER

Bolnik ima metastatski rak želodca. Ima močne bolečine v trebuhu, po VAS jih oceni 7/10.

Do sedaj je uporabljal tramadol SR 150 mg/12 ur, ki ne zadostuje več.

Kako bomo olajšali bolečino?





# Uvajanje močnih opioidov – titracija (primer 2)

- bolečine kljub tramadolu 300 mg/dan
- Odločimo se za zdravljenje z močnimi opioidi
- 300 mg tramadola = 60 mg morfina (zaradi rotacije opioida odmerek zmanjšamo za 25%)
- Rešilni odmerek: 10mg kratkodelujočega morfina po potrebi
- Iz dnevne porabe izračunamo ustrezní odmerek dolgodelujočega morfina
- Vedno zraven rešilni odmerek pp, ki je  $\frac{1}{6}$  dnevnega odmerka



# Uvajanje močnih opioidov – titracija (primer 3)

- bolečine kljub jemanju dolgodelujočih opioidov (premajhen odmerek):
  - titracija s pomočjo kratkodelujočega morfina  
(1/6 dnevnega odmerka dolgodelujočega opioida)

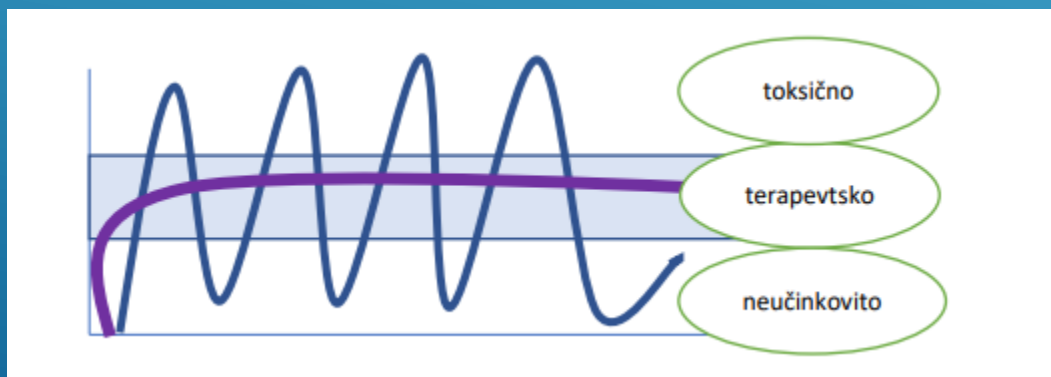
Alternativa:

- zvišanje odmerka dolgodelujočega morfina za 30-50%



# Prednosti uporabe opioidov s kontroliranim sproščanjem

- Daljše delovanje zaradi počasnega sproščanja
- Manj nihanja koncentracije v plazmi
- Manj pogosto odmerjanje
- Boljše sodelovanje bolnika
- Boljša kakovost življenja

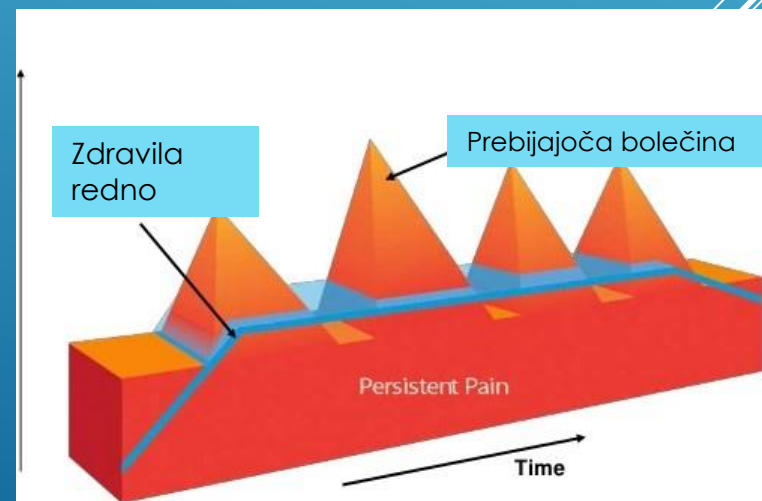






# PREBIJAJOČA BOLEČINA

- PREHODNO POSLABŠANJE BOLEČINE PRI STABILNI, DOBRO ZDRAVLJENI STALNI BOLEČINI
- 60-80% bolnikov z rakom
- Nenadna, srednje močna do močna bolečina, ostra, krajšega trajanja





# PREBIJAJOČA BOLEČINA

Osnovna bolečina, prisotna  $\geq 12$  ur/dan v preteklem tednu

da

Ali je osnovna bolečina primerno kontrolirana?  
Pomeni: brez bolečine/ blaga bolečina za  $\geq 12$  ur/dan v preteklem tednu

da

Ali bolnik ima prehodna ojačenja bolečine?


da

Bolnik ima prebijajočo bolečino

## Najpogostejši sprožilci prebijajoče bolečine

- Kašelj
- Fizična aktivnost
- Oblačenje
- Nenadni gibi

• Somatska	33–46%
• Visceralna	20–30%
• Nevropatska	10–36%
• Mešana	16–20%



# Hitroodelujoče oblike zdravil -prebijajoča bolečina

## **Morfin**

- morfinijev sulfat (Sevredol)
- filmsko obložene tablete; 10 mg, 20 mg

## **Morfinske kapljice**

- 1 kapljica = 1 mg Mo

## **Fentanil**

- Abstral podjezične tablete; 100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 600 µg
- Omejitev predpisovanja: Le za onkološke bolnike s hudo prebijajočo bolečino in **ob jemanju vsaj 60 mg morfina** ali ekvivalnetičnega odmerka drugega močnega opioida

## **Tapentadol**

- Palexia 50 mg filmsko obložene tablete



# REŠILNI ODMEREK

## HITRO OLAJŠANJE PREBIJAJOČE BOLEČINE

- kratkodelujoči oralni morfin
  - 1/6 DNEVNEGA ODMERKA MORFINA
- kratkodelujoče oblike fentanila
  - ODMEREK POTREBNO STITRIRATI
- BELEŽITI PORABO REŠILNIH ODMERKOV  
>5/DAN: osnovna bolečina je slabo urejena



## Titriranje podjezičnega fentanila: samo za bolnike, ki niso opioidno naivni

Odmerki obstoječih tablet (Abstral)	Dodatni odmerek za nezadostno olajšano prebijajočo bolečino
100µg	100µg
200µg	100µg
300µg	100µg
400µg	200µg
600µg	200µg
800µg	-

100 µg podjezična tableta	
Prebijajoča bolečina <b>je</b> ustrezno olajšana v 15 – 30 min	Prebijajoča bolečina <b>ni</b> ustrezno olajšana V 15 – 30 min
100 µg tableta se uporabi pri ponovnem pojavu prebijajoče bolečine	Uporabi se dodatna 100 µg tableta
	Pri novem pojavu prebijajoče bolečine se uporabi 200 µg tableta

Učinkovitega odmerka za prebijajočo bolečino ne moremo določiti iz dnevnega odmerka dolgodelujočega opioida

Rešilni odmerek fentanila največ 4x dnevno, če potrebuje več - povečamo dnevni odmerek dolgodelujočega opioida.

Največji enkratni odmerek je 800 ug.

Počakati vsaj 4 ure pred začetkom zdravljenja naslednje prebijajoče bolečine.



# Lajšanje prebijajoče bolečine

<b>Situacija</b>	<b>Definicija</b>	<b>Postopek</b>
spontana bolečina	nastopi spontano	rešilni odmerek kratkodelujočega fentanila takoj ob pojavu bolečine (če že uporablja vsaj 60 mg morfina) ali 1/6 dnevnega odmerka v obliki kratko delujočega morfina p.p., ko bolečina nastopi
incidentalna bolečina	odvisna od specifičnih aktivnosti (nega bolnika, ipd.)	1/6 dnevnega odmerka v obliki kratko delujočega morfina 20 - 30 min. pred predvidenim dogodkom ali rešilni odmerek kratkodelujočega fentanila 10-15 min prej



# DODATNI ANALGETIKI

Učinkovina	Indikacija
Kortikosteroidi	Zvišan znotrajlobanjski tlak Infiltracija mehkega tkiva Kompresija živcev Hepatomegalija
Bisfosfonati	Kostna bolečina
Ketamin	Neobvladana bolečina Nevropatska bolečina Ishemična bolečina
Antidepresivi in antikonvulzivi	Nevropatska bolečina
Antispazmodiki	Kolike
Mišični relaksanti	Mišični krči in spazmi



# Vrsta bolečine in izbira opioida

- **Nociceptivna bolečina** : vsi enako učinkoviti v ekvianalgetičnem odmerku
- **Nevropatska bolečina**: globalno so vsi slabše učinkoviti, nakazana boljša učinkovitost pri tistih, ki delujejo na več različnih OR /NMDAR
- Pri paliativnem, oziroma onkološkem bolniku **se zdravila za nevropatsko bolečino dodajo k terapiji z opioidi, ker najpogosteje gre za mešano bolečino**
- **Akutna bolečina**: titracija s kratko delujočim opioidom + rešilni odmerek
- **Kronična in stabilna bolečina**: dolgo delujoči opioidi
- **Prebijajoča bolečina**: kratko in hitro delujoči opioidi