

Manca Bregar<sup>1</sup>, Hana Rakuša<sup>2</sup>, Sara Topič<sup>3</sup>, Branka Stražišar<sup>4</sup>, Iztok Potočnik<sup>5</sup>

## Bolečina pri odraslih bolnikih z rakom in obravnava prebijajoče bolečine

### *Cancer Pain Characteristics and the Management of Breakthrough Pain in Adults*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična rakava bolečina, prebijajoča bolečina, lestvica analgezije Svetovne zdravstvene organizacije, farmakološko zdravljenje rakave bolečine, nefarmakološko zdravljenje rakave bolečine, rešilni odmerki opioidnega analgetika

Mednarodno združenje za raziskovanje bolečine slednjo opredeljuje kot neprijetno čutno in čustveno izkušnjo, ki je povezana z dejansko ali morebitno poškodbo tkiva. Glede na mehanizem nastanka jo lahko razvrstimo na nociceptivno, ki jo delimo na somatsko in visceralno, ter nevropatsko in nociplastično. Glede na trajanje jo razdelimo na akutno ali kronično, akutna ob neustreznem zdravljenju lahko vztraja in pridobi lastnosti kronične bolečine. Posebna oblika bolečine, ki zahteva dodatno pozornost, je rakava bolečina, ki se razvije neposredno zaradi razraščanja novotvorbe ali pa je posledica zdravljenja malignega obolenja. Tudi ob uspešnem obvladovanju kronične rakave bolečine lahko bolnika obremenjuje prebijajoča bolečina, katere zdravljenje zahteva večdisciplinaren pristop. Farmakološko zdravljenje kronične rakave bolečine mora biti uvedeno v skladu s prilagojeno lestvico analgezije Svetovne zdravstvene organizacije. Zlati standard za zdravljenje rakave bolečine so opioidni analgetiki, ki jim dodajamo še neopiodidne analgetike in adjuvante. Nefarmakološke metode farmakološko zdravljenje dopolnjujejo, vendar niso prva oz. edina izbira v načrtu zdravljenja. Dodajajo se lahko na vseh stopnjah zdravljenja rakave bolečine. Zdravljenje prebijajoče bolečine predstavlja izziv za zdravnike zaradi raznolike etiologije in pomanjkanja državnih ter mednarodnih smernic. Za uspešno zdravljenje je tudi v tem primeru treba združevati farmakološke in nefarmakološke pristope, zelo pomembna je predvsem uvedba kratkodelujočih opioidnih analgetikov, nefarmakoloških metod, za katere bolniki menijo, da ugodno vplivajo na njihovo doživljanje bolečine, in psihološke podpore.

<sup>1</sup> Manca Bregar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Hana Rakuša, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Sara Topič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Asist. dr. Branka Stražišar, dr. med., Oddelek za anestezijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za anesteziologijo z reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup> Doc. dr. Iztok Potočnik, dr. med., Oddelek za anesteziologijo, intenzivno medicino in terapijo bolečine, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za anesteziologijo z reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; ipotocnik@onko-i.si

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** chronic cancer pain, breakthrough pain, World Health Organization's analgesic ladder, pharmacological treatment of cancer pain, non-pharmacological treatment of cancer pain, acupuncture

The International Association for the Study of Pain defines pain as an unpleasant sensation associated with damage or potential damage of body tissue. Based on the pathophysiological mechanism, we can categorize pain as nociceptive, which is further divided into somatic and visceral pain, neuropathic, and more recently, as nociplastic pain. Depending on the duration, pain can also be divided into acute or chronic. Acute pain, when inadequately treated, can persist and obtain certain properties of chronic pain. A specific form of pain that requires special attention is cancer pain, which manifests either as a direct consequence of the neoplasm's behaviour in the patient's body, or as a consequence of the malignant disease treatment. Even when chronic cancer pain is successfully managed and tolerable with the help of pharmacological therapy and non-pharmacological methods, patients can still suffer from breakthrough pain, the treatment of which requires a special multi-disciplinary approach. The pharmacological treatment of chronic cancer pain should be implemented according to the adapted World Health Organization's analgesic ladder and should include opioids, as well as non-opioids, and adjuvant analgesics if indicated. Non-pharmacological therapy should complement pharmacological therapy, and should never be the first or only choice of cancer pain treatment. It can be implemented at any stage of the cancer pain treatment. The management of breakthrough pain is challenging due to its diverse etiology and lack of both national and international guidelines. To achieve the effective alleviation of breakthrough pain, it is necessary to combine both pharmacological and non-pharmacological methods. The implementation of short-acting opioids together with non-pharmacological methods that patients find effective and adequate psychological support is crucial to achieve the desired results.

## UVOD

Bolečina je univerzalna, vsem znana neprijetna izkušnja, ki je lahko samostojna bolezen ali zgolj njen simptom, kar največkrat velja za bolečino, ki spremlja rakavo bolezen. Mednarodno združenje za raziskovanje bolečine (International Association for the Study of Pain, IASP) jo opredeljuje kot neprijetno čutno in čustveno izkušnjo, ki je povezana z dejansko ali morebitno poškodbo tkiva (1). Bolečina ni le zaznavanje dražljaja bolečine, ampak pomeni celostno doživetje z vsemi čustvenimi, spoznavnimi in motivacijskimi dejavniki. Bolečina je vedno osebna izkušnja, ki jo pridobimo v življenju, navedbo bolečine pa je treba spoštovati. Bolečina negativno vpliva na

psihosocialno počutje bolnika. Bolniki, ki ne morejo besedno izraziti bolečine, jo lahko tudi občutijo in izražajo z bolečinskim vedenjem (1). Zaradi vpliva bolečine zdravljenje raka včasih ne poteka po zadanih načrtih. Bolečina zmanjša imunski odziv proti tumorskim celicam in slabo vpliva na duševno stanje bolnika. Pri bolnikih z rakom naj bi bila bolečina prisotna v približno 25 % novo odkritih bolezni in v 75 % napredovalih oblik bolezni (2, 3). Bolečino razvrščamo glede na čas trajanja, vzrok in mehanizem nastanka. Pogosto gre za več mehanizmov hkrati; takrat govorimo o mešani bolečini. Glede na čas trajanja ločimo akutno in kronično bolečino.

## **AKUTNA IN KRONIČNA BOLEČINA**

Akutna bolečina je neposredni odgovor na bolezen, vnetje ali poškodbo tkiva in običajno traja manj kot en mesec. Lahko je stalna ali občasna. Akutna bolečina je opozorilni znak na dogajanje v telesu, s čimer ima zaščitno vlogo in opozarja, da je treba odstraniti vzrok, ki povzroča bolečino. Vzrok za to bolečino je običajno znan in ga lahko odpravimo. Umiritev vnetja oz. zacelitev tkiva običajno odpravi tudi bolečino (2, 4).

Kronična bolečina za razliko od akutne nima zaščitne vloge in je samostojna bolezen. Po definiciji traja več kot tri mesece in vztraja tudi potem, ko vzrok zanjo ni več prisoten. Kronična bolečina je lahko občasna ali stalno prisotna. Vzrok zanjo so predvsem spremembe v živčnih celicah in bolečinskih signalnih poteh. Pogosto jo spremljajo tudi druge težave in simptomi, kot so npr. utrujenost, težave s spanjem, slabši apetit, depresija in izguba telesne mase (2, 4).

## **MEHANIZEM NASTANKA BOLEČINE PRI BOLNIKIH Z RAKOM**

Glede na okvaro tkiva ločimo nociceptivno bolečino, ki nastane ob poškodbi tkiv oz. organov, in nevropatsko bolečino, ki je posledica poškodbe ali okvare v samem živčnem sistemu. Nova entiteta bolečine je nocioplastična bolečina, ki ni povezana s poškodbo tkiva, temveč nastane zaradi sprememb nocicepcije, ki jih ni možno zaznati z obstoječimi nevrofiziološkimi metodami (1).

## **VZROK NASTANKA BOLEČINE**

Rak povzroča bolečino z rastjo, pritiskom ali vraščanjem tumorja v sosednja tkiva. Mogoč je tudi nastanek bolečine posredno zaradi presnovnih sprememb, tj. sproščanja citokinov in drugih signalnih molekul iz tumorja, v tem primeru je mesto bolečine lahko oddaljeno od mesta tumorja. Rakavo

bolečino najpogosteje povzročajo razrast maligne bolezni, pristopi, usmerjeni v zdravljenje raka (kirurški posegi, obsevanje, sistemsko zdravljenje), ali kombinacija več dejavnikov. Rakava bolečina je po trajanju največkrat kronična (4).

Tumor, ki raste v organu, lahko povzroča raztegovanje organa ali njegove stene in s tem bolečino. Drugi vzrok bolečine, povezane s tumorjem, je pritisk na živčne strukture in posledično njihove poškodbe (5). Operacije, kemoterapija, radioterapija, tarčno zdravljenje, podporno zdravljenje in diagnostični postopki so vsi povezani z določeno, večinoma pričakovano mero bolečine.

Radioterapija z namenom uničenja raka-vih celic poškoduje tarčna tkiva, vendar so pri tem poškodovana tudi zdrava tkiva. Te poškodbe vodijo v nastanek bolečine in različne bolečinske sindrome ter vnetja (npr. mukozitis, dermatitis) (5). Takoj po obsevanju se zaradi poškodbe tkiva in lokalne otekline bolečina še okrepi. Na dolgi rok vzročno zdravljenje zmanjša bolečino. Še kasneje lahko kronične spremembe tkiva zopet povzročijo bolečino.

Kemoterapija je prav tako mogoč vzrok bolečine, nekateri kemoterapevtiki povzročajo tudi periferno nevropatijo, ki s končanim zdravljenjem izzveni, včasih pa je škoda na živčnih končičih ter ostalih živčnih strukturah prevelika in ostane tudi po zdravljenju (6). Mlajši bolniki so bolj nagnjeni k bolečini zaradi rakave bolezni kot starejši. Bolniki z napredovalo obliko bolezni imajo močnejše bolečine, hkrati se bolečine pogosto nadaljujejo tudi po končanem zdravljenju in po ozdravitvi (6–8).

## **PREGLED BOLNIKA Z BOLEČINO**

Ocena bolečine je klinično pomembna, saj je pogoj za učinkovito lajšanje in spremljanje uspešnosti zdravljenja bolečine. Temeljiti pogovor in pregled bolnika z bolečino sta prvi korak k zdravljenju oz. obvladovanju bolečine (2, 4).

## Anamneza

Zdravnik mora verjeti bolnikovi pritožbi o bolečinah. S pregledom in preiskavami poskušamo ugotoviti, kaj je vzrok zanje. Zanimajo nas jakost, vrsta bolečine, mesto in čas trajanja bolečine. Pomembno je izvedeti, kaj bolečino olajša oz. kaj jo sproži, ali so prisotne motnje spanja, strah ali motnje razpoloženja (1, 2). Poleg poglobljenega pogovora si lahko pomagamo tudi z vprašalniki (Kratek vprašalnik o bolečini) in s pomočjo lestvic, npr. vizualne analogne lestvice (angl. *visual analog scale*, VAS), ki se najpogosteje uporablja za oceno jakosti bolečine (2, 4).

## Pregled

S pregledom bolnika zdravnik poskuša ugotoviti, kaj je vzrok bolečine. Učinkovit pregled pa je pomemben tudi, ker v 5–10 % primerov bolniki z malignimi obolenji trpijo zaradi bolečine, ki ni posledica raka oz. je posledica zdravljenja. Pri oceni bolečine pri bolniku z rakom je treba razmišljati še o drugih možnih vzrokih za bolečino, npr. o diabetični nevropatiji, revmatoidnem artritisu, periferni nevropatiji zaradi sistemskega zdravljenja itd., in temu prilagoditi diagnostiko (2).

## Preiskave

Včasih so potrebne dodatne preiskave, kot so laboratorijski testi, slikovne in elektrodiagnostične preiskave. Z RTG in MR iščemo nepravilnosti v kosteh, sklepih in mehkih tkivih. Z elektromiografijo (EMG) in s testi prevodnosti živcev ugotavljamo, katere mišice in živci so prizadeti. Psihološko testiranje je uporabno za ugotavljanje psiholoških lastnosti bolnika, ki so pomembne pri dožemanju bolečine (2).

## OCENA JAKOSTI BOLEČINE

Za oceno jakosti bolečine uporabljamo bolečinske lestvice, ki jih delimo na enodimenzionalne (upoštevajo samo jakost bolečine) in večdimenzionalne (poleg jako-

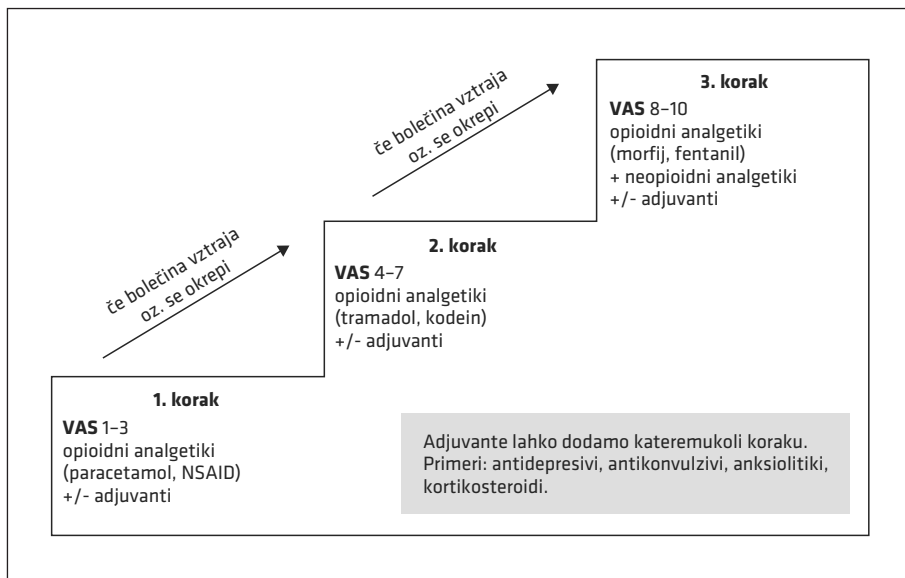
sti upoštevajo še lokacijo in čustveno komponento) (3). Osnovna lestvica za oceno bolečine v kliničnem okolju je VAS, pri kateri se jakost bolečine pretvori v številčno oceno (2). Bolniku pri ocenjevanju bolečine pokažemo merilo, dolgo 10 cm, na katerem mora prikazati, do kod sega njegova bolečina; 0 cm pomeni brez bolečine, 3 cm govori za blago, 5 cm za zmerno, 7 cm za hudo in 10 cm za neznosno bolečino.

Pri bolnikih z demenco se lahko uporablja lestvico za oceno bolečine pri napredovali demenci (Pain Assessment in Advanced Dementia Scale, PAINAD). Pomembno je, da za vsakega bolnika izberemo primerno lestvico in mu jo čim bolj razložimo (2, 7).

## OSNOVNA NAČELA ZDRAVLJENJA KRONIČNE BOLEČINE PRI BOLNIKI Z RAKOM

Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) je že leta 1986 prvič objavila smernice zdravljenja bolečine pri bolnikih z rakom. Predstavili so tri-stopenjsko lestvico analgezije za pomoč pri odločanju o uvedbi posameznih skupin analgetikov v načrt zdravljenja bolečine pri bolnikih z rakom. Lestvica opredeljuje tri stopnje zdravljenja glede na moč bolečine po VAS, kot je prikazano na sliki 1 (9, 10). Adjuvantno zdravljenje je upravičeno v primeru nevropatske bolečine. Če bolnik npr. navaja bolečino stopnje 4 po VAS, lahko prvi korak preskočimo in že na začetku uvedemo zdravljenje s šibkimi opioidnimi analgetiki (11).

Glavna pomanjkljivost osnovne lestvice je, da se osredotoča izključno na farmakološko zdravljenje in v celoti zapostavlja pomen nefarmakoloških metod zdravljenja. Lestvica je bila večkrat dopolnjena, sedaj se nefarmakološke metode dodajajo na vseh stopnjah. Te metode vključujejo akupunkturo, muzikoterapijo, psihoterapijo itd. Prav tako se na vseh stopnjah uporabljajo adju-



**Slika 1.** Lestvica analgezije Svetovne zdravstvene organizacije. Na vsaki stopnji je ob neučinkovitosti osnovnih ukrepov možno v zdravljenje vključiti adjuvantna zdravila in se tako poslužiti večirnega farmakološkega zdravljenja, ki ima poleg večje učinkovitosti tudi boljši varnostni profil. VAS – vizualna analogna lestvica (angl. *visual analog scale*), NSAID – nesteroidna protivnetna zdravila (angl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*).

vantna zdravila. Ob prehodu na višjo stopnjo je možno ohraniti tudi skupine zdravil z nižje stopnje. Lestvici je bil dodan 4. korak, ki vključuje uvedbo intervencijskih tehnik za lajšanje bolečine, kot so živčni, epiduralni in subarahnoidni bloki, radiofrekvenčna stimulacija, trajne črpalke PCA (angl. *patient-controlled analgesia*) itd., v kombinaciji z neopipoidnimi zdravili in adjuvant (12).

### Kronična bolečina

Kronična bolečina je pogosta predvsem pri bolnikih z napredovalo boleznijo, pri katerih močno vpliva na slabo fizično in čustveno stanje. Moč bolečine se praviloma povečuje z napredovanjem bolezni. Kronična bolečina je lahko nociceptivna, nevropatska ali nocioplastična. Nevropatska bolečina se klinično izrazi predvsem kot zapleteni bolečinski sindromi (13). Kljub temu da teoretično lahko kronično bolečino učinkovito obvladamo pri do 90 % bol-

nikov z rakom, pri številnih ostaja neučinkovito ali neustrezno zdravljenje (14). Posledično sta okrnjena uspešnost zdravljenja in kakovost življenja številnih bolnikov. Zaradi močnega vpliva bolečine na vse vidike bolnikovega življenja je učinkovito obvladovanje kronične bolečine ključnega pomena (8).

### Farmakološko zdravljenje kronične bolečine pri bolnikih z rakom

Povečano preživetje bolnikov z rakavimi obolenji je obravnavo bolečine preusmerilo s kratkoročne analgezije v dolgoročno obvladovanje kronične bolečine; velik potencial imajo zdravljenja, ki dosežejo dolgoročno analgezijo s čim manj neželenimi učinki (NU) in ohranjajo kakovost življenja bolnika na čim višji ravni. Za preprečevanje in lajšanje kronične rakave bolečine je ključno vzpostaviti reden režim jemanja neopipoidnih in dolgodelujočih opioidnih analgetikov. Analgetike mora bolnik jemati v rednih

intervalih in odmerkih, prilagojenih posamezniku. V primeru nevropatske bolečine mora zdravljenje vključevati tudi adjuvantna zdravila, kot so npr. antidepresivi, antikonvulzivi ali glukokortikoidi. Ker ima vsako zdravilo določene NU, moramo slednje predvideti in jih ustrezno preprečevati oz. lajšati (15). Farmakološko zdravljenje vedno po potrebi dopolnjujemo z nefarmakološkimi metodami lajšanja bolečine (36).

### **Zdravljenje z neopioidnimi analgetiki**

Paracetamol, metamizol natrij in nesteroidna protivnetna zdravila (angl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) so pomemben del zdravljenja pri vseh korakih lestvice analgezije WHO (15, 16). Lahko jih uporabljamo samostojno ali v kombinaciji z opioidnimi analgetiki, v tem primeru boljše analgetično delovanje dosežemo že ob manjših odmerkih opioidnih analgetikov. Apliciramo jih lahko *per os* ali intravensko, ne povzročajo odvisnosti, nanje organizem ne razvije tolerance (3, 17). V primeru srednje do zelo močne bolečine (vrednosti 4–10 po VAS) bolniku poleg neopioidnih zdravil predpišemo tudi opioidne analgetike. NSAID so učinkoviti predvsem pri zdravljenju somatske in visceralne bolečine. Zaradi dražčega učinka na sluznico prebavil ne predpisujemo različnih NSAID hkrati, poleg tega po potrebi uvedemo dodatna zdravila za zaščito sluznice želodca (npr. zaviralce protonske črpalke). Ker vplivajo na čas strjevanja krvi, previdnost zahtevajo tudi bolniki z anti-koagulacijskimi ali anti-agregacijskimi zdravili. Kontraindicirani so pri bolnikih s težjo ledvično okvaro, zdravljenje s paracetamolom pa je kontra-indicirano v primeru težje jetrne okvare. Zdravljenju kronične bolečine z acetilsalicilno kislino se izogibamo zaradi njenih pogostih in resnih NU ob dolgotrajnem jemanju (18).

### **Zdravljenje z opioidnimi analgetiki**

V skupino opioidnih analgetikov spadajo vsa zdravila, ki učinkujejo na opioidne receptorje.

Delimo jih lahko na številne načine. Najpogosteje jih razdelimo glede na sestavo, in sicer na naravne in sintetične, glede na moč, tj. na šibke, srednje močne in močne opioidne analgetike, ali glede na mehanizem delovanja, in sicer na čiste agoniste, delne agoniste oz. antagonist ter čiste antagoniste opioidnih receptorjev. Glede na tradicionalno delitev v skupino močnih opioidnih analgetikov vključujemo čiste agoniste opioidnih receptorjev, med srednje močne pa delne agoniste (19–22). Predstavnik srednje močnih opioidnih analgetikov sta npr. tramadol in kodein, ki se ju poslužujemo za zdravljenje srednje močne bolečine. Med močne opioidne analgetike spadajo morfin, fentanil, metadon, oksikodon itd. Uporabljamo jih za zdravljenje zelo močne bolečine. So prva izbira obvladovanja srednje do zelo močne rakave bolečine (tretji korak po lestvici analgezije WHO). Odsvetovana je sočasna uporaba več opioidnih analgetikov, zato jih kombiniramo z neopioidnimi analgetiki, prav tako je ob sumu na razvoj tolerance na en opioid ali ob prehudih NU zdravila priporočljivo uvesti rotacijo opioidnih analgetikov – menjavo uvedenega opioida z drugim ali menjavo poti vnosa učinkovine v telo (3, 23, 24).

Odmerek opioida vedno titriramo glede na ustrezno število morfinskih kapljic in zaradi možnih resnih NU upoštevamo maksimalne dnevne odmerke. Ko imamo izračunano ustrezno število morfinskih kapljic, lahko s pomočjo različnih tabel izberemo sorazmerni odmerek drugega opioida. Če maksimalni dnevni odmerki srednje močnih opioidnih analgetikov za obvladovanje bolečine ne zadoščajo, preidemo na močne opioidne analgetike. Večina opioidnih analgetikov nima absolutnega največjega odmerka; odmerek je odvisen predvsem od stopnje razvitosti tolerance bolnika. Ustreden odmerek opioida je tisti, ki bolniku zmanjša bolečino brez pojava hujših NU.

Opioidni analgetiki obstajajo v več farmacevtskih oblikah, apliciramo jih lahko *per*

os, sublingvalno, transdermalno, subkutano, intravensko, epiduralno, spinalno itd. (24). Predvsem pri bolnikih, ki imajo težave s požiranjem, so obliži s fentanilom ali buprenorfinom učinkovita in neinvazivna metoda lajšanja kronične bolečine. Subkutano se največkrat aplicira morfin, predvsem kadar sta *per os* ali transdermalni način kontraindicirana. Intravenska infuzija je uporabna predvsem, ko moramo hitro doseči zmanjšanje hude bolečine (15). Ko bolniku spremenimo način jemanja morfina s *per os* na subkutani ali intravenski način, moramo upoštevati razliko v potentnosti morfina, saj je slednji v subkutani in intravenski obliki trikrat močnejši kot *per os*. Do razlik v potentnosti morfina med *per os* in parenteralnim vnosom pride zaradi učinka prvega prehoda skozi jetra, saj se morfin ob vnosu *per os* v veliki meri v jetrih presnovi, še preden bi lahko učinkoval na opioidne receptorje. V primeru parenteralnega odmerjanja učinka prvega prehoda skozi jetra ni (25, 26). Odmerke močnih opioidnih analgetikov povečujemo do doseženega učinka analgezije (27, 28).

#### *Neželeni učinki zdravljenja z opioidnimi analgetiki*

NU zdravil se pojavijo predvsem na začetku zdravljenja in ob ustrezni titraciji odmerka izzvenijo. NU opioidnih analgetikov so

najpogostejše zaprtje, slabost in bruhanje. Simptome lajšamo z antiemetiki, npr. metoklopramidom, setroni ali nizkimi odmerki antipsihotikov (24). Pri starejših bolnikih se pogostejše pojavijo tudi izguba orientacije, zmedenost in omotica. Najnevarnejši NU je zavrtje dihalnega centra (29). Prve dni uvažanja je zato ključna previdnost. Na večino NU se v nekaj dneh razvije toleranca, izjema so učinki na prebavni trakt, ki vztrajajo ves čas zdravljenja (24). Zaprtje preprečujemo z zdravili, npr. redno jemanje odvajal, in nefarmakološkimi ukrepi, kot je npr. zadosten vnos tekočin (30). Morebitne nevarne posledice uporabe opioidnih analgetikov v perioperativnem obdobju so tudi nastanek mikrometastaz, okrepljena angiogeneza in pospešeno metastaziranje, zato je pri karcinomskih bolnikih smiselno uporabljati predvsem vodotopne predstavnike, ki se v manjši meri absorbirajo v tkivo (31–33).

#### **Adjuvantno zdravljenje**

Adjuvantni analgetiki so učinkovine, ki imajo posredno učinkovite analgetične učinke v zdravljenju nevropatske bolečine, a njihova primarna indikacija za predpis v kliničnem okolju ni lajšanje bolečine (34). Med adjuvante spadajo npr. antidepresivi, anti-konvulzivi, glukokortikoidi itd. Adjuvantne analgetike moramo ločiti od adjuvantnih zdravil, ki jih v redno zdravljenje uvedemo za

**Tabela 1.** Adjuvantni analgetiki (12, 34, 36–39). SNRI – zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (angl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*), NMDA – N-metil-D-asparaginska kislina (angl. *N-methyl-D-aspartic acid*), GABA –  $\gamma$ -aminomaslena kislina (angl. *gamma-aminobutyric acid*).

| Skupina zdravil                 | Tipični predstavniki                    | Indikacija           |
|---------------------------------|-----------------------------------------|----------------------|
| Antidepresivi                   | triciklični antidepresivi; amitriptilin | nevropatska bolečina |
|                                 | SNRI; duloksetin                        | nevropatska bolečina |
| Antikonvulzivi                  | pregabalin, gabapentin                  | nevropatska bolečina |
| Zaviralci natrijevih kanalčkov  | tokainid, flekainid                     | nevropatska bolečina |
| Agonisti receptorjev $\alpha 2$ | klonidin                                | nevropatska bolečina |
| Agonisti receptorjev NMDA       | ketamin                                 | nevropatska bolečina |
| Agonisti GABA                   | baklofen                                | nevropatska bolečina |



lajšanje NU analgetikov (npr. lajšanje zaprtja z makrogolom, laktulozo, preparati sene itd., lajšanje slabosti z metoklopramidom), ki sami po sebi nimajo nujno analgetičnega učinka (35). V tabeli 1 so prikazane skupine adjuvantnih analgetikov in tipični predstavniki (12, 34, 36).

### **Uporaba kanabinoidov za lajšanje bolečine**

Metaanaliza iz leta 2021, ki so jo izvedli Wang in sodelavci, je pokazala, da vloga neinhalatornih kanabinoidov v lajšanju kronične bolečine še ni popolnoma razjasnjena. Kanabinoidi naj bi dosegli majhno olajšanje bolečine ob pogostih prehodnih NU (40). Do podobnih ugotovitev so prišli tudi v drugih raziskavah, v katerih raziskovalci poudarjajo potrebo po nadaljnjih ocenah učinkovitosti v primerjavi s placebom in uveljavljenimi analgetiki (41). Možnost uporabe medicinskega kanabisa je predvsem v lajšanju bolečine pri bolnikih z napredovalo rakavo boleznijo, kjer je prisotna nevropatska komponenta, pri kateri niti visoki odmerki močnih opioidnih analgetikov ne zadoščajo (42). Kanabinoidi se uporabljajo predvsem, če želimo zdraviti več simptomov hkrati (npr. bolečino, slabost, neješčnost, nespečnost). V Sloveniji so na voljo sintetični kanabinoidi v magistralni obliki, predpiše se jih lahko na recept, ki ga krije Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS; t. i. zeleni recept) (43).

### **Nefarmakološke metode zdravljenja kronične rakave bolečine**

Nefarmakološke metode lajšanja bolečine dopolnjujejo farmakološke ukrepe. Poslužujemo se jih lahko od vsega začetka, tj. vse od blage bolečine dalje. Učinkovitost nefarmakoloških metod je subjektivna, v stroki tudi ni dogovora glede varnosti tovrstnih metod, a dopolnjevanje konvencionalnega farmakološkega zdravljenja z nefarmakološkimi metodami ni sporno, dokler slednji bolnikom ne škodujejo (44). Razumevanje patofizioloških mehanizmov

nastanka bolečine vodi do sklepa, da ima pozitiven učinek na lajšanje bolečine vse, kar podpira sprostitve, izboljšanje spanca in splošnega počutja (12, 36, 42, 44). Metode lahko v grobem razdelimo v tri kategorije:

- Komplementarne metode: nekonvencionalne ukrepe kombiniramo s klasično medicino, a sta oba načina lajšanja bolečine strogo ločena.
- Alternativne metode: bolnik se poslužuje nekonvencionalnih metod analgezije namesto klasične medicine.
- Integrativne metode: nekonvencionalne metode in klasično medicino usklajujemo, da dosežemo karseda učinkovito olajšanje bolečine. V tem primeru farmakološko zdravljenje usklajujemo z duševno-telesnimi tehnikami (npr. *tai chi*), duševnimi vajami, fizioterapijo itd.

### **Akupunktura**

Akupunktura je najbolj poznan način zdravljenja v sklopu tradicionalne kitajske medicine. Vključuje vbadanje tankih igel v točno določene anatomske točke po celotnem telesu, ki se nahajajo na t. i. meridianih (45). Z draženjem akupunkturnih točk dosežemo olajšanje simptomov, specifičnih za posamezni meridian. Dandanes je akupunktura zelo razširjena v kliničnem okolju po vsem svetu, njeni učinkovitost in varnost za zdravljenje rakave bolečine sta bili potrjeni z več raziskavami (46, 47). Poleg lajšanja bolečine akupunktura ugodno vpliva tudi na morebitne NU različnih vrst protitumorskega zdravljenja, kot so slabost in bruhanje, zaprtje, vrtoglavica itd. (42). Slovensko združenje za akupunkturo (SZZA) redno organizira dveletne tečaje izvajanja akupunkture za zdravnike, ki so priznani s strani Zdravniške zbornice Slovenije (ZZS). Akupunktura se je že uveljavila v več zdravstvenih ustanovah po Sloveniji.

### **Fizikalne metode**

#### *Transkutana električna živčna stimulacija*

Ena najbolj razpoznavnih fizikalnih metod s številnimi indikacijami je transkutana



električna živčna stimulacija (angl. *transcutaneous electrical nerve stimulation*, TENS). Je varna, neinvazivna nefarmakološka metoda zdravljenja bolečine (48, 49). Elektrode, povezane na napravo, pritrjimo na mesto bolečine, kjer stimulirajo debela aferentna bolečinska živčna vlakna (vlakna A $\beta$ ), s čimer je dosežen učinek analgezije (50). Določene raziskave so ugotovile, da učinkujejo tudi na opioidne receptorje (51). Prednosti TENS so med drugim enostavna uporaba, nizki stroški uporabe, redke kontraindikacije in možnost pogoste uporabe, tudi doma (48, 49). Poleg lajšanja bolečine je več različnih raziskav dokazalo tudi blagodejen učinek na NU zdravlil, kot so slabost, zaprtje in utrujenost (51–53).

#### *Druge možnosti lajšanja bolečine s fizikalnimi metodami*

Poleg TENS poznamo še številne druge fizikalne metode. Bolnikom se priporoča redno telesno vadbo, ki je prilagojena njihovu specifičnemu stanju, in se ji dodaja druge ukrepe. Med fizikalne metode spadajo tudi osteopatija, balneoterapija in manualne tehnike, kot so masaže, kiropraktika, Bownova terapija ter metoda Feldenkrais (54). Najbolj razpoznavne fizikalne metode so še fizioterapija (klasična ali na napravah za nadzorovano razgibavanje) in terapije z UZ, svetlobo (laserji, posebne barvne svetilke itd.), magnetnim poljem, toplimi ali hladnimi obkladki itd.

### **Psihološki vidiki kronične rakave bolečine**

Zaznavanje bolečine je pri ljudeh pod močnim vplivom duševnega zdravja. Anksioznost, depresija, nespečnost, podaljšan stres in podobna stanja znatno okrepijo jakost zaznane bolečine (3). Skrb za duševno zdravje je pri bolnikih s kronično bolečino izrednega pomena, saj določene raziskave kažejo, da ima kar do 50 % tovrstnih bolnikov samomorilna nagnjenja. Da preprečimo poslabšanje depresije zaradi učinka nevro-

patske bolečine, je pomembno, da čim bolj učinkovito zavremo nevroinflamatorni odgovor. Učinek citokinov, ki podpirajo vnetje, je očitno tudi v pooperativnem stanju, ko imajo znaten vpliv na kognicijo, razpoloženje in ješčnost (55, 56). Za zdravljenje nevropatske bolečine in posledic na duševnem zdravju zato uporabljamo adjuvantne analgetike, kot so antidepresivi in anti-konvulzivi (12, 34, 36). Če je pri bolniku z depresijo v ospredju anksiozna komponenta, je v zdravljenje nujno vključiti selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) (34, 36).

### **Invazivne intervencijske tehnike**

Med invazivne intervencijske tehnike spadajo različne periferne področne in centralne blokade (epiduralna, spinalna, paravertebralna in intratekalna analgezija), stalne elastomerne črpalke za podkožno aplikacijo mešanice analgetikov in adjuvantov, operativno zdravljenje itd. (57–60). Predvsem elastomerne črpalke so primerne in enostavne za uporabo v obvladovanju kronične bolečine v napredovalih primerih (61). Invazivnih tehnik se poslužujemo na vseh stopnjah zdravljenja bolečine. V poštev pridejo tudi, ko bolnik zdravlil ne more prejemati *per os* (zaradi slabosti, bruhanja, motenj požiranja itd.) ali ko že prejema velike odmerke *per os* in transdermalnih zdravlil.

### **Posebnosti zdravljenja kroničnih kompleksnih bolečinskih sindromov**

Kronični kompleksni bolečinski sindromi pri bolnikih z rakom so lahko nociceptivnega ali nevropatskega izvora. V 75 % se razvijejo neposredno zaradi delovanja tumorja na netumorske celice, lahko so posledica protitumorskega zdravljenja (predvsem po obsevalnem zdravljenju) ali pa so nepovezani z rakavim obolenjem (62, 63). Najpogostejši kompleksni bolečinski sindrom pri raku je t. i. postmastektomijska

bolečina, tj. bolečina, ki se razvije po kirurški odstranitvi dojke in okolnih tkiv, najpogosteje zaradi raka dojke. Bolečinski sindromi ostajajo slabo raziskana težava zaradi neusklajenosti diagnostičnih kriterijev za posamezne sindrome. Pri postavljanju diagnoze si lahko pomagamo z obstoječimi smernicami, kot so smernice Evropskega združenja za medicinsko onkologijo za obravnavo rakave bolečine pri odraslih (European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines on Management of Cancer Pain in Adult Patients) (36).

Zdravljenje je zapleteno in zahteva poglobljeno specialistično obravnavo. V zdravljenju bolečinskih sindromov se pogosto poslužujemo invazivnih načinov zdravljenja, kot so intratekalna aplikacija zdravil, periferni živčni bloki, nevrološke blokade, spinalna stimulacija, hordotomija itd. (15, 36, 57–60). Farmakološko zdravljenje tovrstnih sindromov pogosto vključuje tramadol ali tapentadol v kombinaciji z drugimi analgetiki (64). V primeru kostnih metastaz v zdravljenje poleg farmakološkega zdravljenja lahko vključimo še obsevanje ali tarčno zdravljenje (65). Z razvojem stereotaktičnega obsevanja je bolnike možno obsevati z bistveno višjimi dozami in manjšim vplivom na zdravo okoliško tkivo. V tarčnem zdravljenju so v uporabi radioizotopi, bisfosfonati ali denosumab (42, 63, 65).

### **Posebnosti zdravljenja kronične rakave bolečine pri otrocih**

Zdravljenje rakavih obolenj pri otrocih ima določene posebnosti zaradi spreminjajoče se presnove, rasti in hitrega fizičnega kot tudi duševnega razvoja. Ozdravljivost v primeru rakavih obolenj je v primerjavi z odraslo populacijo bistveno višja, a so neozdravljivi primeri zato znatno bolj zapleteni. Zmanjšanje trpljenja je vedno dosegljivo – tudi pri otrocih se lahko poslužujemo opioidnih analgetikov za zdravljenje srednje do hude bolečine, ki je v terminalni fazi

prisotna pri okrog 80 % bolnikov (66). Če kronične bolečine v ozdravljivih primerih v otroštvu ne zdravimo ustrezno, takšni bolniki lahko trpijo za trajnimi fizičnimi ali duševnimi posledicami.

Za farmakološko zdravljenje kronične bolečine pri otrocih lahko predpišemo NSAID, paracetamol, antidepresive, anti-konvulzive in, če neopioidni analgetiki ne zaležejo, tudi opioidne analgetike (67). Principi uporabe opioidnih analgetikov za lajšanje bolečine v pediatrični populaciji sledijo smernicam za odrasle, vendar je uvažanje opioidnih analgetikov v zdravljenje pri otrocih v praksi opazno bolj konzervativno (68).

### **OSNOVNA NAČELA ZDRAVLJENJA PREBIJAJOČE BOLEČINE PRI BOLNIKI Z RAKOM** **Prebijajoča bolečina**

Izraz prebijajoča bolečina je bil prvič definiran v 80-ih letih prejšnjega stoletja in označuje hiter preboj močnejše bolečine, ki se lahko pojavi večkrat na dan in traja nekaj minut, povprečno okrog 30 minut. Običajno se pojavi na istem mestu, kjer se nahaja kronična vztrajajoča oz. perzistentna bolečina. Gre za bolečino zmerne do višje jakosti, ki je po VAS ponavadi ocenjena s 7–10. Najpogosteje se pojavi pri bolnikih, ki imajo zmerno do hujšo perzistentno bolečino, lajšano z opioidnimi analgetiki. Skupno se pojavi pri 50 % bolnikov z rakom. Pri definiciji je treba izvzeti bolnike, ki nimajo optimalno lajšane perzistentne bolečine zaradi rakave bolezni (69, 70).

Prebijajoča bolečina se lahko pojavi spontano ali pa je povezana s predvidljivim ali nepredvidljivim sprožilcem.

Prav tako kot perzistentna bolečina je prebijajoča bolečina lahko nociceptivna ali nevropatska. Mogoče jo je razdeliti v naslednje kategorije (69, 70):

- sprožena (incidentalna) prebijajoča bolečina, ki je vsaj delno predvidljiva in jo sprožijo:
- hotene aktivnosti, npr. premiki pri hoji ali obračanju v postelji,

- nehotene aktivnosti, npr. kašelj, požiranje, bruhanje itd., in
- dejavnosti, povezane z zdravstveno oskrbo, npr. preveza rane,
- spontana (idiopatska) prebijajoča bolečina, ki nima jasnega sprožilca, ter
- prebijajoča bolečina, ki se pojavi ob popuščanju odmerka, tj. koncu delovanja opiodnega analgetika.

Zadnja kategorija opisuje neoptimizirano uporabo opioidnih analgetikov, zato je nekateri avtorji ne uvrščajo med prebijajočo bolečino. Če bolnik zaradi NU ne prenese povišanja dnevnega odmerka opiodnega analgetika, je mogoče ohraniti enak celokupni odmerek, ga razdeliti na več manjših odmerkov in tako bistveno zmanjšati pojav tovrstne prebijajoče bolečine.

### Zdravljenje prebijajoče bolečine

Zdravljenje prebijajoče bolečine predstavlja izziv za zdravnike zaradi svoje raznolike etiologije, slabe prepoznavne pojava prebijajoče bolečine in nesuverenosti ob predpisu zdravljenja, kar je mogoče pripisati pomanjkanju državnih in mednarodnih smernic. Za uspešno zdravljenje je treba kombinirati farmakološke in nefarmakološke pristope (71).

Raziskava O'Hagna in sodelavcev je pokazala, da bolniki v Evropski uniji v povprečju čakajo osem tednov od prve pritožbe zdravniku zaradi pojava prebijajoče bolečine do predpisa kratkodelujočih opioidnih analgetikov (71). Rudowska pa v svoji raziskavi navaja, da kar tretjina poljskih bolnikov nikoli ne dobi farmakološkega zdravljenja za prebijajočo bolečino (69). Prebijajoča bolečina pri raku je razširjena in podcenjena klinična težava pri bolnikih, tudi kadar je osnovna bolečina dobro zdravljena z analgetiki. Bolniki so zato za daljši čas neupravičeno izpostavljeni epizodam hude bolečine, kar zmanjšuje kakovost njihovega življenja. Zato je pomembno pra-

vočasno postaviti diagnozo in prebijajočo bolečino ustrezno zdraviti. Bolečino je praviloma treba zmanjšati pod 3 po VAS. Še pomembnejša od ocene po VAS pa je bolnikova prizadetost zaradi bolečine. Včasih bolečine ni mogoče povsem omiliti, vendar pa je pomembno, da jo obvladujemo v tolikšni meri, da so bolniki kljub bolečini funkcionalni in živijo karseda kakovostno (69, 71).

Prebijajoča bolečina pogosto ni ustrezno zdravljena tudi zaradi neuporabe nefarmakoloških metod in bolnikovih predsodkov do uporabe opiodnih analgetikov – predvsem razvoja tolerance, zaradi česar uporabljajo premajhne odmerke (72).

### Farmakološko zdravljenje prebijajoče bolečine

Rešilno zdravilo je ponavadi kratkodelujoči opioid, ki omogoča boljšo, hitrejšo analgezijo in povzroča manj NU kot zgolj povečevanje odmerka opiodnih analgetikov za zdravljenje osnovne bolečine. Če je mogoče, je treba tudi pri zdravljenju prebijajoče bolečine uporabiti analgetik *per os*, sicer izberemo obliko, ki najbolj ustreza bolnikovim potrebam in njegovi bolečini. Izbira pravega analgetika je ključna za dobro obvladovanje bolečine. Opioidni analgetiki, ki nimajo zelo hitrega nastopa delovanja, so prepočasni za zdravljenje prebijajoče bolečine. V zadnjem desetletju se je povečal nabor analgetikov, ki jih je mogoče uporabiti za zdravljenje prebijajoče bolečine, zato skupaj z dolgodelujočim opioidnim analgetikom predpišemo tudi kratkodelujoč opioid za lajšanje prebijajoče bolečine (69).

V prispevku predstavljamo rabo kratkodelujočega morfina in fentanila. Pri sproženi prebijajoči bolečini bolnik vnese rešilni odmerek kratkodelujočega morfina 20–30 minut pred načrtovano dejavnostjo, ki po navadi povzroča bolečine, ali fentanila 10–15 minut pred načrtovano dejavnostjo. Pri spontani oz. nepričakovani bolečini pa naj vnos sledi nastopu bolečine (3).

### Kratkodelujoči morfin

Rešilni odmerek kratkodelujočega morfina v obliki tablet ali kapljic naj predstavlja 10–15 % dnevnega odmerka, če en odmerek ne pomaga, naj se odmerek po 30 minutah ponovi (tabela 2). Če se bolečina tudi po drugem odmerku ne omili, bi bilo treba bolnikovo stanje znova oceniti. Kadar bolnik potrebuje rešilni odmerek morfina več kot štirikrat dnevno, povečamo dnevni odmerek dolgodelujočega opioda (3, 70).

Rešilni odmerek začne delovati po 20–30 minutah, največji učinek doseže po 30–45 minutah. Učinek zdravljenja traja 3–6 ur, kar je dlje kot trajanje povprečne epizode prebijajoče bolečine. Podaljšan učinek lahko bolnika izpostavi NU morfina. Podaljšano delovanje je mogoče izkoristiti pri bolnikih, ki navajajo, da so epizode prebijajoče bolečine daljše od dveh ur (3, 73).

### Kratkodelujoči fentanil

Rešilni odmerek kratkodelujočega sintetičnega opioda fentanila je primeren za bolnike s prebijajočo bolečino, ki dnevno jemljejo vsaj 60 mg morfina ali drugega močnega opioda v primerljivem odmerku. Učinek fentanila je v primerjavi s kratkodelujočim morfinom hitrejši in krajši, zato je fentanil primeren predvsem za bolnike, ki imajo nepredvidljive in kratkotrajne epizode prebijajoče bolečine. Zdravljenje pre-

bijajoče bolečine začnemo z najmanjšim oz. začetnim odmerkom fentanila, ki ga je treba titrirati do učinkovitega rešilnega odmerka. Za zdravljenje pa nato uporabljamo najvišji učinkovit odmerek (tabela 3) (3).

### Titracija fentanila

Titracija je potrebna, ker želimo preprečiti NU opiodov, zato bolnike med titracijo skrbno spremljamo. Dodatno pa titracija omogoča učinkovitejšo lajšanje prebijajoče bolečine, saj rešilni odmerek kratkodelujočega opioda ni vedno sorazmeren s celodnevni odmerkom dolgodelujočega opioda, zato zgolj predpis sorazmernega odmerka ni ustrezen. Zaradi različnih absorpcijskih profilov je treba titracijo ponoviti tudi ob predpisu konkurenčnega zdravljenja drugega proizvajalca (73, 74).

Začetni odmerek v evropskem prostoru znaša 100 µg fentanila. Če ustrezná analgezija ni dosežena, se sme po 15–30 minutah odmeriti še 100 µg. Če analgezija kljub temu ni dosežena, je treba odmerek pri naslednji epizodi postopoma povišati, kot prikazuje tabela 3. Odmerek je treba višati, dokler ni dosežena ustrezná raven analgezije s še sprejemljivo stopnjo NU (3). Pri odmerkih, višjih od 400 µg, je dodatni odmerek treba povišati na 200 µg. Izjemoma je mogoče uporabiti vmesni odmerek (100 µg), če se pri 200 µg pojavijo ne-

**Tabela 2.** Rešilni odmerki kratkodelujočega morfina glede na dnevni odmerek dolgodelujočega opiodnega analgetika (najprej je treba preračunati ekvivalenten odmerek morfina).

| Dnevni odmerek zaužitega morfina<br>oz. njegov ekvivalent (mg) | Priporočen rešilni odmerek kratkodelujočega<br>morfina (mg) |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 30                                                             | 5                                                           |
| 60                                                             | 10                                                          |
| 90                                                             | 15                                                          |
| 120                                                            | 20                                                          |
| 180                                                            | 30                                                          |
| 240                                                            | 40                                                          |
| 360                                                            | 50                                                          |

sprejemljivi NU. Pri 80 % bolnikov je titracija uspešna. Zaradi nižjih odmerkov v prvih dneh je takrat verjetnost slabše obvladovane prebijajoče bolečine večja (74).

**Načini aplikacije fentanila**

Analgetičen učinek podjezične ali bukalne tablete fentanila se izrazi po 10–20 minutah in traja približno dve uri. Bolniki s pomanjkanjem sline si lahko pred vnosom tablete navlažijo sluznico, saj bi se tableta sicer slabše raztopila, kar bi neugodno vplivalo na doseganje terapevtskih koncentracij fentanila. Nosno pršilo s fentanilom ima najhitrejši učinek, ki se izrazi že po petih minutah, največji učinek pa je izražen po desetih minutah. Primerno je tudi za bolnike s pomanjkanjem sline in suhimi sluznicami (3).

Rešilni odmerek fentanila bolnik lahko uporabi največ štirikrat dnevno. Če ga v štirih zaporednih dneh potrebuje večkrat, je smiselno povečati dnevni odmerek dolgodelujočega opioida. Največji enkratni odmerek podjezične ali bukalne tablete je 800 µg, saj višji odmerki niso bili preverjeni v kliničnih raziskavah. Med posameznima vnosoma kratkodelujočega sublingvalnega in bukalnega fentanila morata miniti vsaj dve uri. Največji odmerek nosnega pršila je 400 µg, do naslednjega zdravljenja prebi-

jajoče bolečine pa je treba počakati vsaj štiri ure (3, 69, 75).

**Nesteroidna protivnetna zdravila**

NSAID niso primerni za zdravljenje prebijajoče bolečine, saj praviloma učinkujejo počasneje. Poleg neučinkovitosti so bolniki izpostavljeni že opisanim NU NSAID (3).

**Nefarmakološko zdravljenje**

Bolniku je treba svetovati, naj se izogiba sprožilcem, ki povzročajo prebijajočo bolečino. Treba je vzpostaviti širšo socialno mrežo, ki bo bolniku pomagala premestiti njegove omejitve pri vsakdanjih opravilih (69, 72).

Razmišljati je treba tudi o reverzibilnih sprožilcih prebijajoče bolečine. Prebijajočo bolečino, ki je posledica kašlja, je mogoče obvladovati z antitusiki, bolečino kot posledico zaprtja pa z odvajali. Nestabilnost in bolečino zaradi metastaz v aksialnem skeletu je mogoče preprečiti z opornicami (69).

**Poskus vzročne odprave bolečine**

V specializiranih terciarnih ustanovah se je mogoče poslužiti invazivnih in neinvazivnih intervencijskih tehnik, s katerimi je mogoče vsaj delno odpraviti vzrok bolečine. Izbrane tehnike so večinoma paliativne, nekatere pa tudi kurativne. Balonska

**Tabela 3.** Rešilni odmerki fentanila.

| Podjezična tableta fentanila (µg) |                                              | Bukalna tableta fentanila (µg) |                                           | Nosno pršilo fentanila (µg) |                                         |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|
| osnovni odmerek                   | dodan odmerek (po 15–30 minutah, po potrebi) | osnovni odmerek                | dodan odmerek (po 30 minutah, po potrebi) | osnovni odmerek             | dodan odmerek po 10 minutah, po potrebi |
| 100                               | 100                                          | 100                            | 100                                       | 50                          | 50                                      |
| 200                               | 100                                          | 200                            | 200                                       | 50                          | 50                                      |
| 300                               | 100                                          | 200                            | 200                                       | 100                         | 100                                     |
| 400                               | 200                                          | 400                            | 200                                       | 100                         | 100                                     |
| 600                               | 200                                          | 600                            | 200                                       | 200                         | 200                                     |
| 800                               | /                                            | 600                            | 200                                       | 200                         | 200                                     |

dilatacija stenoz v prebavnem traktu, trans-hepatična biliarna drenaža v primeru zapore žolčnih izvodil in različni znotrajžilni posegi pri žilnih zaporah ali zožitvah bolnikom lahko bistveno olajšajo vztrajajočo in prebijajočo bolečino (12).

Posebej uveljavljeno je paliativno obsevanje kostnih zasevkov, ki omili bolečino pri 75 % obsevanih bolnikov, kar pri njih zmanjša uporabo drugih analgetikov, zaradi česar so manj izpostavljeni njihovim NU. Pri kostni bolečini se je kot alternativo obsevanju mogoče posluževati bisfosfonatov. Bisfosfonati niso učinkoviti le pri hiperkalcemiji in preprečevanju zlomov, temveč je vse bolj prepoznan tudi njihov analgetičen učinek. Pri razsejani bolezni je bolečino mogoče lajšati tudi s paliativnim sistemskim zdravljenjem (kemoterapijo) (69, 76).

## **ZAKLJUČEK**

Z zdravljenjem bolečine se izboljša fizično in čustveno stanje bolnika ter njegov imun-

ski odziv proti rakavim celicam, zato jo je treba podrobno obravnavati in učinkovito obvladovati. Posebna entiteta je prebijajoča bolečina, ki se kot kratkotrajna epizoda močne bolečine pojavi predvsem pri bolnikih z zmerno in hujšo perzistentno bolečino. Prebijajoča bolečina je ena izmed najzahtevnejših oblik za zdravljenje. Za obvladovanje prebojev se uporabljajo kratkodelujoči opioidni analgetiki (kratkodelujoči morfin in fentanil) ob pogoju, da se predhodno oceni in obvladuje tudi perzistentna bolečina. Zdravljenje prebijajoče bolečine v Evropi še vedno ni optimalno, saj je zdravljenje pri večini bolnikov zakasnjeno, kar poslabša njihovo kakovost življenja. Zdravnike je treba dodatno ozaveščati na tem področju, koristna bi bila predvsem posodobljena usmerjena izobraževanja in mednarodno sprejete smernice za uporabo kratkodelujočih opioidnih analgetikov.

## LITERATURA

1. IASP Announces Revised Definition of Pain [internet]. International Association for the Study of Pain (IASP); 2020 [citirano 2024 Jan 18]. Dosegljivo na: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>
2. Lahajnar Čavlovič S. Zdravljenje bolečine pri raku. Ljubljana: Društvo onkoloških bolnikov Slovenije; 2012.
3. Lahajnar S. Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Onkologija. 2000; 4 (2): 86–100.
4. Blinc A. Simptomi, znaki bolezni in nekatere laboratorijske nenormalnosti. Bolečina. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, et al, eds. Interna medicina. Ljubljana: Buča, Medicinska Fakulteta Univerze v Ljubljani, Slovensko zdravniško društvo; 2022. p. 65–71.
5. ASCO. Pain: Causes and diagnosis [internet]. Cancer.Net. [citirano 2023 Dec 12]. Dostopno na: <https://www.cancer.net/coping-with-cancer/physical-emotional-and-social-effects-cancer/managing-physical-side-effects/pain/pain-causes-and-diagnosis>
6. Caraceni A, Shkoda M. Cancer pain assessment and classification. Cancers. 2019; 11 (4): 510. doi: 10.3390/cancers11040510
7. NCI. Cancer pain (PDQ®)–health professional version [internet]. Bethesda (Maryland): National Cancer Institute; c2023 [citirano 2023 Dec 13]. Dosegljivo na: [https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/pain/pain-hp-pdq#\\_41](https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/pain/pain-hp-pdq#_41)
8. Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. CA Cancer J Clin. 2018; 68 (3): 182–96. doi: 10.3322/caac.21453
9. Yang J, Bauer BA, Wahner-Roedler DL, et al. The modified WHO analgesic ladder: Is it appropriate for chronic non-cancer pain? J Pain Res. 2020; 13: 411–7. doi: 10.2147/JPR.S244173
10. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO analgesic ladder [internet]. Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing; c2023 [citirano 2023 Dec 16]. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>
11. OpenAnesthesia: Cancer Pain: WHO Analgesic Ladder [internet]. Charlottesville: OpenAnesthesia; c2023 [citirano 2023 Dec 16]. Dosegljivo na: <https://www.openanesthesia.org/keywords/cancer-pain-who-analgesic-ladder/>
12. Mestdagh F, Steyaert A, Lavand'homme P. Cancer pain management: A narrative review of current concepts, strategies, and techniques. Curr Oncol. 2023; 30 (7): 6838–58. doi: 10.3390/curroncol30070500
13. Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: The intersection of cancer pain and neuropathic pain. The Oncologist. 2010; 15 (Suppl 2): 3–8. doi: 10.1634/theoncologist.2009-S505
14. Deandrea S, Montanari M, Moja L, et al. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. Ann Oncol. 2008; 19 (12): 1985–91. doi: 10.1093/annonc/mdn419
15. World Health Organization: WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents [internet]. Geneva: World Health Organization; c2018 [citirano 2023 Dec 17]. Dosegljivo na: <https://iris.who.int/handle/10665/279700>
16. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, ed. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 2020 (2). doi: 10.1002/14651858.CD012637.pub2
17. Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) [internet]. Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing; c2023 [citirano 2023 Dec 16]. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
18. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, ed. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 2020 (2). doi: 10.1002/14651858.CD012638.pub2
19. Trivedi M, Shaikh S, Gwinnett C. Pharmacology of opioids – Part 1 anaesthesia tutorial of the week 64 [internet]. London: World Federation of Societies of Anaesthesiologists; c2007 [citirano 2024 May 26]. Dosegljivo na: <https://resources.wfsahq.org/atotw/pharmacology-of-opioids-part-1-anaesthesia-tutorial-of-the-week-64/>
20. Lahajnar S. Priporočila za zdravljenje kronične bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Onkologija. 2008; 12 (1): 10–2.
21. Onkološki inštitut Ljubljana. Protibolečinsko zdravljenje [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; c2024 [citirano 26. 5. 2024]. Dostopno na: [https://www.onko-i.si/za\\_javnost\\_in\\_bolnike/zdravljenje/protibolecinsko\\_zdravljenje](https://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/zdravljenje/protibolecinsko_zdravljenje).
22. Vallejo R, Barkin RL, Wang VC. Pharmacology of opioids in the treatment of chronic pain syndromes. Pain Phys. 2010; 14 (4): E343–60. doi: 10.36076/ppj.2011/14/E343
23. Park HJ, Moon DE. Pharmacologic management of chronic pain. Korean J Pain. 2010; 23 (2): 99–108. doi: 10.3344/kjp.2010.23.2.99



24. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008; 11 (2 Suppl): S105–20.
25. Herman TF, Santos C. First-pass effect [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [citirano 2024 Nov 7]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551679/>
26. First pass effect - An overview [citirano 7. 11. 2024]. ScienceDirect Topics [internet]. Dostopno na: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/first-pass-effect>
27. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4 (4): CD003868. doi: 10.1002/14651858.CD003868.pub4
28. Lasheen W, Walsh D, Mahmoud F, et al. The intravenous to oral relative milligram potency ratio of morphine during chronic dosing in cancer pain. *Palliat Med*. 2010; 24 (1): 9–16. doi: 10.1177/0269216309346595
29. Trescot AM, Datta S, Lee M, et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008; 11 (2 Suppl): S133–53.
30. Farmer AD, Holt CB, Downes TJ, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of opioid-induced constipation. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3 (3): 203–12. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30008-6
31. Aich A, Gupta P, Gupta K. Could perioperative opioid use increase the risk of cancer progression and metastases?. *Int Anesthesiol Clin*. 2016; 54 (4): e1–16. doi: 10.1097/AIA.0000000000000112
32. Wang X, Zhang S, Jin D, et al.  $\mu$ -opioid receptor agonist facilitates circulating tumor cell formation in bladder cancer via the MOR/AKT/Slug pathway: A comprehensive study including randomized controlled trial. *Cancer Commun (Lond)*. 2023; 43 (3): 365–86. doi: 10.1002/cac2.12408
33. Grandhi RK, Lee S, Abd-Elseyed A. Does opioid use cause angiogenesis and metastasis?. *Pain Med*. 2017; 18 (1): 140–51. doi: 10.1093/pm/pnw132
34. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *The Oncologist*. 2004; 9 (5): 571–91. doi: 10.1634/theoncologist.9-5-571
35. Grond S, Zech D, Diefenbach C, et al. Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: A prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic. *J Pain Symptom Manag*. 1994; 9 (6): 372–82. doi:10.1016/0885-3924(94)90174-0
36. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018; 29: iv166–91. doi: 10.1093/annonc/mdy152
37. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain*. 1995; 61 (3): 391–9. doi: 10.1016/0304-3959(94)00209-V
38. Ver Donck A, Vranken JH, Puylaert M, et al. Intrathecal drug administration in chronic pain syndromes. *Pain Pract*. 2014; 14 (5): 461–76. doi: 10.1111/papr.12111
39. Culp C, Kim HK, Abdi S. Ketamine use for cancer and chronic pain management. *Front Pharmacol*. 2021; 11: 599721. doi: 10.3389/fphar.2020.599721
40. Wang L, Hong PJ, May C, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2021; 374: n1034. doi: 10.1136/bmj.n1034
41. Meng H, Dai T, Hanlon JG, et al. Cannabis and cannabinoids in cancer pain management. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2020; 14 (2): 87–93. doi: 10.1097/SPC.0000000000000493
42. Ebert Moltara M, Bernot M, eds. Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji: Temeljni pojmi in priporočila. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2023. p. 70–85, 97, 186–203.
43. JAZMP: Dostop do zdravil s kanabinoidi v Republiki Sloveniji [internet]. Ljubljana: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke; c2024 [citirano 2024 Jan 16]. Dostopno na: <https://www.jazmp.si/za-paciente-in-javnost/konoplja-in-kanabinoidi/dostop-do-zdravil-s-kanabinoidi-v-republiki-sloveniji/>
44. Deng G. integrative medicine therapies for pain management in cancer patients. *Cancer J*. 2019; 25 (5): 343–8. doi: 10.1097/PP0.0000000000000399.
45. Longhurst JC. Defining meridians: A modern basis of understanding. *J Acupunct Meridian Stud*. 2010; 3 (2): 67–74. doi:10.1016/S2005-2901(10)60014-3
46. Zhang Y, Zhang Y, Liu S, et al. Acupuncture for cancer pain: A scoping review of systematic reviews and meta-analyses. *Front Oncol*. 2023; 13: 1169458. doi: 10.3389/fonc.2023.1169458
47. Yang J, Wahner-Roedler DL, Zhou X, et al. Acupuncture for palliative cancer pain management: Systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2021; 11 (3): 264–70. doi: 10.1136/bmjspcare-2020-002638
48. Vance CG, Dailey DL, Rakel BA, et al. Using TENS for pain control: The state of the evidence. *Pain Manag*. 2014; 4 (3): 197–209. doi: 10.2217/pmt.14.13

49. Johnson MI, Paley CA, Jones G, et al. Efficacy and safety of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for acute and chronic pain in adults: A systematic review and meta-analysis of 381 studies (the meta-TENS study). *BMJ Open*. 2022; 12 (2): e051073. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051073
50. Siemens W, Boehlke C, Bennett MI, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for advanced cancer pain inpatients in specialist palliative care—a blinded, randomized, sham-controlled pilot cross-over trial. *Support Care Cancer*. 2020; 28 (11): 5323–33. doi: 10.1007/s00520-020-05370-8
51. Ying J, Xiao R, Xu L, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for opioid-induced constipation in palliative care: A systematic review and network meta-analysis. *Evid Based Complement Altern Med*. 2023; 2023: 5383821. doi: 10.1155/2023/5383821
52. Guo WC, Wang F. Effect of nerve electrical stimulation for treating chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with advanced gastric cancer: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (51): e13620. doi: 10.1097/MD.00000000000013620
53. Li WH, Li D. Effect of electrical stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with liver cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (16): e15255. doi: 10.1097/MD.00000000000015255
54. Berland R, Marques-Sule E, Marín-Mateo JL, et al. Effects of the Feldenkrais method as a physiotherapy tool: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19 (21): 13734. doi: 10.3390/ijerph192113734
55. Shenkin A. Cytokine changes in the postoperative period. *Proc Nutr Soc*. 1994; 53 (1): 159–67. doi: 10.1079/pns19940019
56. Helander EM, Webb MP, Menard B, et al. Metabolic and the surgical stress response considerations to improve postoperative recovery. *Curr Pain Headache Rep*. 2019; 23 (5): 33. doi: 10.1007/s11916-019-0770-4
57. Brozović G, Lesar N, Janev D, et al. Cancer pain and therapy. *Acta Clin Croat*. 2022; 61 (Suppl 2): 103–8. doi: 10.20471/acc.2022.61.s2.13
58. Kedlaya D, Reynolds L, Waldman S. Epidural and intrathecal analgesia for cancer pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2002; 16 (4): 651–65. doi: 10.1053/bean.2002.0253
59. Aman MM, Mahmoud A, Deer T, et al. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) best practices and guidelines for the interventional management of cancer-associated pain. *J Pain Res*. 2021; 14: 2139–64. doi: 10.2147/JPR.S315585
60. Fumić Dunkić L, Hostić V, Kustura A. Palliative treatment of intractable cancer pain. *Acta Clin Croat*. 2022; 61 (Suppl 2): 109–14. doi: 10.20471/acc.2022.61.s2.14
61. Schöffski P, Cerbone L, Wolter P, et al. Administration of 24-h intravenous infusions of trabectedin in ambulatory patients with mesenchymal tumors via disposable elastomeric pumps: An effective and patient-friendly palliative treatment option. *Onkologie*. 2012; 35 (1–2): 14–7. doi: 10.1159/000335879
62. Portenoy RK, Ahmed E. Cancer pain syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018; 32 (3): 371–86. doi: 10.1016/j.hoc.2018.01.002
63. Karri J, Lachman L, Hanania A, et al. Radiotherapy-specific chronic pain syndromes in the cancer population: An evidence-based narrative review. *Adv Ther*. 2021; 38 (3): 1425–46. doi: 10.1007/s12325-021-01640-x
64. Pergolizzi J, Magnusson P, Coluzzi F, et al. Multimechanistic single-entity combinations for chronic pain control: A narrative review. *Cureus*. 2022; 14 (6): e26000. doi: 10.7759/cureus.26000
65. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, et al. Bone pain in cancer patients: Mechanisms and current treatment. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (23): 6047. doi: 10.3390/ijms20236047
66. WHO: Childhood cancer [internet]. Geneva: World Health Organization; c2024 [citirano 2023 Dec 17]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
67. Banerjee S, Butcher R. Pharmacological interventions for chronic pain in pediatric patients: A review of guidelines [internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 [citirano 2023 Dec 17]. Dosegljivo na: <https://www.cda-amc.ca/pharmacological-interventions-chronic-pain-pediatric-patients-review-guidelines>
68. Wiffen PJ, Cooper TE, Anderson AK, et al. Opioids for cancer-related pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 7 (7): CD012564. doi: 10.1002/14651858.CD012564.pub2
69. Rudowska J. Management of breakthrough pain due to cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2012; 16 (6): 498–501. doi: 10.5114/wo.2012.32481
70. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: Definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990; 41 (3): 273–81. doi: 10.1016/0304-3959(90)90004-VV
71. O'Hagan P, Mercadante S. Breakthrough cancer pain: The importance of the right treatment at the right time. *Eur J Pain*. 2018; 22 (7): 1362–74. doi: 10.1002/ejp.1225

72. Douulton B. Pharmacologic management of adult breakthrough cancer pain. *Can Fam Physician*. 2014; 60 (12): 1111–4, e585–9.
73. Manirakiza A, Irakoze L, Manirakiza S, et al. Efficacy and safety of fentanyl compared with morphine among adult patients with cancer: A meta-analysis. *East Afr Health Res J*. 2020; 4 (1): 8–16. doi:10.24248/eahrj.v4i1.617
74. Centralna baza zdravil: Abstral [internet]. Ljubljana: Centralna baza zdravil; c2023 [citirano 2024 Jan 16]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/5956F50136A95770C12579EC001FF975/\\$File/s-027010.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/5956F50136A95770C12579EC001FF975/$File/s-027010.pdf)
75. Yeo J. Breakthrough pain and rapid-onset opioids in patients with cancer pain: A narrative review. *J Yeungnam Med Sci*. 2023. doi: 10.12701/jyms.2023.00367
76. Tzschentke TM. Pharmacology of bisphosphonates in pain. *Br J Pharmacol*. 2021; 178 (9): 1973–94. doi: 10.1111/bph.14799

Prispelo 2. 4. 2024