

# BOLEČINA PRI MALIGNIH BOLEZNIH

*Olga Maurič-Jovan*

## 1. Uvod

Znanje o bolečini, ki spremlja maligne bolezni, in o možnostih vpliva nanjo naglo napreduje, zato v državah z razvitim zdravstvom ne bi smeli dopustiti, da bi bolnike bolelo. Pred leti smo si še lahko zatiskali oči, češ da nimamo ustreznih metod zdravljenja in da je uporaba analgetikov škodljiva. O uporabi narkotikov pa je prevladovalo mnenje, da zameglijo bolnikovo zavest in povzročijo prezgodnjo smrt. Zaradi tega se je pri nas posluževalo metod alternativnega zdravljenja več bolnikov, kot je bilo resničnih možnosti za pomoč proti tej vrsti bolečin.

Ko nekdo zbolí za rakavo boleznijo, se najpoprej boji bolečin in trpljenja, zlasti na koncu. Pogosto so uspehi zdravljenja manj izraženi ravno zaradi bojazni o nadaljnjem poteku bolezni z bolečinami. Bolnik se nenehno sprašuje, ali bo dobil pomoč, ko jo bo potreboval.

**Prvo spoznanje: bolečina ni neizogibna spremljevalka maligne bolezni.**

Z laboratorijskimi metodami na podganah so dokazali, da bolečina pospešuje rast tumorjev in s tem zveča umrljivost.

**Drugo spoznanje: bolečino preprečujemo ves čas bolezni in ne samo na koncu.**

Izrek »bolečina ne ubija« (pain does not kill) je škodljiv, ker lečečemu zdravniku pogloblja ignoriranje bolečin med zdravljenjem.

Poleg bolečin tudi stres znižá imunsko sposobnost in citotoksično delovanje vrste celic, ki so za to odgovorne. Dokazali so, da terapevtične doze opiatov ne delujejo imunosupresivno, zato je to varno zdravljenje.

**Tretje spoznanje: dovolj močna bolečina zavira pri bolniku imunske mehhanizme.**

Psihična izkušnja zaradi prestanih bolečin med zdravljenjem bolezni znižá bolečinski prag, zato bolnik kasneje običajno sicer neboleče dražljaje lahko občuti kot bolečino. Ta ugotovitev obenem zavrača mnenje, da moramo ocenjevati razvoj bolezni s pomočjo bolečine. Ta ni vedno objektivni kazalec. Danes imamo dovolj metod (ultrazvok, računalniška tomografija) za ocenjevanje stanja bolezni.

Učinkovitost zdravljenja bolečine je odvisna od pravilne izbire zdravila in dodatnih načinov zdravljenja. To se pravi, da moramo poznati mehanizem, zakaj določenega bolnika boli, in tudi preostale bolnikove bolezni (predvsem želodčne razjede, motnje v strjevanju krvi, delovanje ledvic). Morfin ni zdravilo za vrste bolečin, zato podrobneje proučiti še predpisovanje dodatnih sredstev.

**Glavni rek:** Bolečina ubija; ne pa blažilci bolečine (Pain kills; not painkillers), s čimer so mišljeni analgetiki.

## 2. Patofiziologija bolečine

Analize o pogostnosti in jakosti bolečin kažejo, da je bolečina pri napredovali bolezni pri 40 do 50% srednje močna do močna, 25 do 30% pa neznosna. Narkotiki so potrebni 80% bolnikov. Uporaba je zato tako pogostna, ker zaradi razširjenosti bolezni sočasno povzročajo bolečino kar 4 različni vzroki, od katerih je najmanj eden tak, ki zahteva centralni analgetik.

Tumor sam povzroča bolečino pri 62 do 78%; posledice zdravljenja pa pri 19 do 28%. Ostale bolečine so možne zaradi dodatnih spremljajočih bolezni.

Pri rakavih boleznih ločimo 3 različne vrste bolečin:

- A. Somatična ali nociceptivna se pojavlja pri poškodbi tkiva z aktivacijo nociceptorjev v koži in globokih tkivih. Nimamo težav z diagnostiko, ker je dobro lokalizirana in tudi zdravljenje z analgetiki in obsevanjem je uspešno. Primer: kostne metastaze.
- B. Visceralna bolečina nastane zaradi vraščanja ali raztegovanja visceralnih organov (primer: jetra, črevo). Ta bolečina je slabo lokalizirana in topa. Akutno bolečino spremljajo slabost, bruhanje in potenje. Bolečina se običajno prenaša na pripadajoče mesto na koži ob hrbtenici, kjer je na pritisk boleče izhodišče spinalnega živca. Primer: Bolečino iz trebušne slinavke zaznava bolnik med 7. in 10. prsnim vretencem levo ob hrbtenici. Diagnoza je težavnejša, zdravljenje pa kombinirano.
- C. Deafferentna bolečina nastane zaradi poškodbe živčevja periferno ali v centralnem živčnem sistemu. Vzrok je lahko vraščanje tumorja ali posledica poškodbe ob operaciji, po obsevanju in kemoterapiji.  
Primeri:  
brahialna in lumbosakralna pleksopatija  
kompresija hrbtenjače in caude equine  
postherpetična nevralgija  
vinkristin in cisplatinške nevropatije

Ta bolečina je močnejša in drugačna od prvih dveh. Stalni neopredeljivi bolečini se v napadih občasno pridružijo pekoče ali električnim sunkom podobne senzacije. Diagnoza ni težavna po opisu bolečin, zdravljenje včasih skoraj nemogoče, zlasti ker analgetiki ne pomagajo. To je huda bolečina, ki pomeni frustracijo tudi za terapevta.

### BOLEČINSKI SINDROMI

#### A. BOLEČINE ZARADI DIREKTNEGA VRAŠČANJA TUMORJA

- 1. vraščanje v kosti
- 2. vraščanje v živce, pleteže, hrbtenjačo
- 3. vraščanje v visceralne organe
- 4. drugi načini vraščanja: krvne žile z obstrukcijo, nekroza in ulceracija mehkih tkiv

#### B. SINDROMI, POVEZANI Z ZDRAVLJENJEM

- 1. kirurškim
- 2. kemoterapijo
- 3. obsevanjem

## C. BOLEČINE ZARADI Z RAKOM POVZROČENIH PATOFIZIOLOŠKIH SPREMEMB

1. paraneoplastični sindromi
2. miofascialni bolečinski sindromi
3. oslabelost, obstipacija, dekubitusi, tenezmi črevesja in mehurja, distenzija želodca
4. bolečine, ki niso v neposredni povezavi

### NASTANEK BOLEČINE

#### PERIFERNI PROCES

1. Tumor in zasevki nenehno ali samo mehanično dražijo senzorične receptorje v koži in globokih telesnih strukturah (periostu, kitah, mišicah, sklepih, kosteh) in visceralnih organih. Tako stalno draženje z dodatnim kemičnim draženjem zaradi vnetja v okolici tumorja sprošča endogene mediatorje (histamin, acetilholin, serotonin, bradikinin, substanco P). Prostaglandini vzburiijo živčne končiče, s čimer ojačijo delovanje endogenih mediatorjev in sprožijo bolečine.
2. Tumor direktno okvari živčevje. Nastanejo degenerativni procesi, ki okvarijo sistem nocicepcije, zato okvarjeni živec sprejema tudi sicer neboleče dražljaje. Taka stimulacija nociceptorjev povzroči biokemične in morfološke spremembe v hrbtenjači s popačenim prenosom iz periferije — deaferentna bolečina.

#### PROCES V CENTRALNEM ŽIVČNEM SISTEMU

Tu ločimo ascendentno bolečinsko pot in descendentno ali zaviralno pot. Prva prenaša bolečinske signale iz zadajšnjega roga hrbtenjače supraspinalno v možgansko deblo, kjer stopi v stik z descendentnimi vlakni, ki predstavljajo zaviralni sistem. Ta proces imenujemo retrogradna avtoinhibicija. Za končno oblikovanje bolečine so važni talamus, hipotalamus in nekateri predeli možganske skorje. Hipotalamus in limbični sistem sta pomembna predvsem za emocionalno občutenje bolečine.

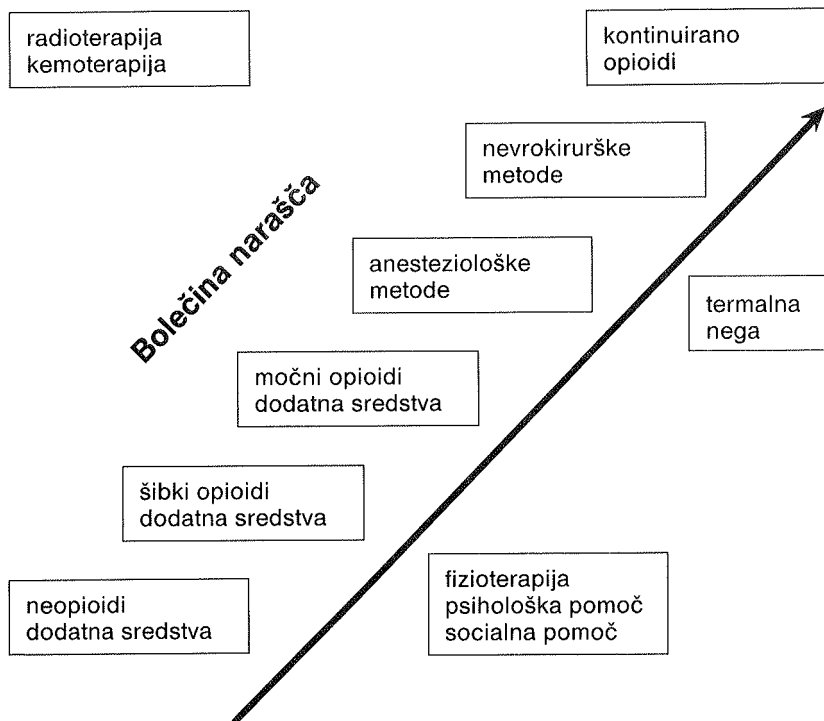
Zaznava bolečine je nevrohumoralni proces. Dosedanje znanje nam daje možnost pri preprečevanju bolečine, da vplivamo na dva sistema: opioidnega in neopioidega. Od prvega poznamo 10 endogenih opioidov, ki delujejo z vezavo na receptorje, razprostranjene vse od perifernih živčnih vlaken, hrbtenjače, možganskega debla do možganov. Na ta sistem vplivamo z vnosom opioidov v organizem. Drugi sistem je noradrenalinški in serotoninski. Nameščen je v živčnih vlaknih možganskega debla in hrbtenjače. Nanj vplivamo z zdravili in s stimulacijskimi metodami. Je manj raziskan kot prejšnji.

To znanje ima klinično vrednost pri ublaževanju bolečine, čeprav vseh potankosti še ne poznamo.

## 3. Zdravljenje

Že uvod in razlaga vzroka in mehanizma bolečin naj bi poudarjala, da je učinkovitost zdravljenja odvisna od pravilne izbire in uporabe več načinov.

## Shematični stopenjski prikaz zdravljenja



Cilj zdravljenja je preprečevati bolečino z metodami, ki nanjo vplivajo od mesta nastanka do mesta končnega oblikovanja v CZŠ.

1. Vpliv na periferno mesto nastanka:
  - inhibitorji prostaglandinov (protivnetni analgetiki)
  - kortikosteroidi
  - antagonisti substance P
  - bloкаде z lokalnimi anestetiki
2. Zadajšnje korenine ob vstopu v hrbtenjačo:
  - spinalna analgezija z lokalnim anestetikom

3. Zadajšnji rog hrbtenjače:  
opioidi spinalno  
antidepresivi  
električna stimulacija TENS
4. Supraspinalno:  
opioidi sistemsko

## 4. Farmakološko zdravljenje

### Periferni ali protivnetni analgetiki: neopioidi

Uporabljamo in predpisujemo jih pri blagih bolečinah. Preprečujejo povečano vzdražljivost receptorjev na bolečinske dražljaje s preprečevanjem sproščanja prostaglandinov. To je heterogena skupina učinkovin, ki niso kemično sorodne in nimajo enakega farmakološkega delovanja, imajo pa analgetično in protivnetno delovanje ter znižujejo povišano telesno temperaturo (razen paracetamola). Pri kostnih metastazah naj bi zdravila imela poleg analgetičnega tudi protitumorsko delovanje. Dolgotrajno uporabo omejuje možnost ulceracij v prebavnem sistemu in vpliv na strjevanje krvi. Paracetamol nima teh stranskih učinkov, zato ga predpisujemo ogroženim bolnikom. Izbira tovrstnih analgetikov je obširna, za vsakega pa se odločimo individualno. Za starejše bolnike, zlasti z okvarjeno ledvično funkcijo, bomo raje posegli po analgetiku s krajšo razpolovno dobo in hitrim izločanjem. Pri šibkem učinku ne dodajamo še drugega protivnetnega analgetika, ker bi s tem ojačili stranske učinke, ampak dodamo opioid.

**Opioidi ali centralno delujoči analgetiki** postanejo učinkoviti z vezavo na specifične receptorje v osrednjem živčnem sistemu. Pri kroničnih bolečinah in dolgotrajni rabi analgetikov se odločamo za tiste opioide, ki se vežejo na receptorje mi in ne mešane agoniste-antagoniste z učinkovanjem prek receptorjev kappa (pentazocin) zaradi možnosti interrekcij.

### Blagi opioidi

Za srednje močne bolečine imamo pri nas na razpolago samo dva analgetika: kodein in tramadol. Tilidin za ublažitev kronične bolečine ni primeren, ker močno sproža zlasti psihično zasvojenost in ima omejeno analgetično moč po dolgotrajnem jemanju. Kodein je analgetik, ki se po preobrazbi s presnovo v jetrih pretvori v morfin. Enak analgetični učinek dosežemo, če predpišemo morfin v nizki dozi, zlasti ker je zaprtje pomemben stranski učinek, ki je pri obeh enak.

Prednost tramadola pa je, da ne povzroča zaprtja in da je učinkovit tudi pri nevropatijah. Če dodamo še antidepresiv, se ta učinek še ojači in podaljša čas učinkovitosti. Bolnikom, ki imajo po njem neprijetno slabost, svetujemo, naj vzamejo polovično dozo kapljic v krajših presledkih.

Tabela 1. Predlog za farmakološko zdravljenje bolečine

Bolečina	Analgetik	Doza
1. zmerna	paracetamol	4- do 6-krat 0,5 do 1,0 g
	ibuprofen	4- do 6-krat 400 do 600 mg
	ketoprofen	4- do 6-krat 50 do 100 mg
	diklofenak	2- do 3-krat 100 mg
	po potrebi dodatna sredstva	
2. srednje močna	tramadol	4- do 6-krat 50 do 100 mg
	kodein	4- do 6-krat 20 do 100 mg
	zdravila pod 1. in dodatna sredstva	
3. nevzdržna	morfin v soluciji (sirupu)	4- do 8-krat 10 do 30 mg in več
	morfin retard (MST)	2- do 3-krat 30 do 60 mg in več
	metadon	2- do 4-krat 5 do 10 mg
	tilidin	4- do 8-krat 50 do 100 mg
	zdravila pod 1. in dodatna sredstva	

Dodatna sredstva:

Antikonvulzivi	karbamazepin	1- do 3-krat 100 do 400 mg
	klonazepam	1- do 3-krat 0,5 do 1,5 mg
Antidepresivi	amitriptilin	1- do 3-krat 25 do 75 mg
	doksepin	1- do 3-krat 10 do 30 mg
	maprotilin	1- do 3-krat 25 do 75 mg
	fluvoksamin	1- do 2-krat 100 do 200 mg
Anksiolitiki	diazepam	1- do 2-krat 5 do 10 mg
	hidroksizin	1- do 3-krat 10 do 75 mg
Nevroleptiki	haloperidol	1- do 3-krat 0,5 do 2 mg
	levomepromazin	2- do 3-krat 25 do 100 mg
Steroidi	deksametazon	
	metilprednizolon	1-krat 64 do 125 mg

### Močni opioidi

Tudi od teh imamo pri nas za kronične bolečine samo dva: metadon in morfin.

Ker ima **metadon** še nadaljnje omejitve: (doba izločanja traja več dni; produkt razgradnje je toksična snov, ki vzburja osrednji živčni sistem), je primeren za mlajše organizme z nemoteno funkcijo izločanja. V terminalni boleznini priporočljiv, ker moti spanje.

**Morfin** so začeli uporabljati v Angliji v 60-tih letih v obliki eliksirja peroralno. Opazili so, da je po jemanju v 4-urnih presledkih analgezija veliko močnejša kot po dajanju podkožnih ali mišičnih injekcij. Šele mnogo kasneje so odkrili, da se v jetrih tvori poleg do tedaj znanih presnovkov tudi metabolit 6-gluku-

ronid, ki ima 40-krat večjo analgetično moč, in da se ob kontinuiranem jemanju kopiči na ustreznih receptorjih v osrednjem živčnem sistemu. Od takrat je eliksir morfina zamenjala enostavna raztopina, kasneje pa tablete s kratkotrajnim in podaljšanim delovanjem.

Poleg teh oblik dajanja lahko uporabimo še druge načine vnosa, zlasti če ima bolnik prizadete prebavne poti. V lekarni lahko po magistralnem receptu izdelajo svečke z individualno določeno količino morfina, ki je enaka kot pri obliki za oralno jemanje. Kadar tudi ta pot ni mogoča, ga dajemo podkožno skozi podkožni nastavek (z iglo Vygon). Nastavek lahko priključimo na perfuzor, kar omogoča nepretrgano analgezijo in možnost kombinacije. Kadar bolnik ne prenaša opiatov ali ima zvišane retente zaradi okvare ledvične funkcije, dajemo morfin prek posebnega sistema v epiduralni ali subarahnoidalni prostor. Zaenkrat pri nas bolnikom v terminalni fazi samo bolnišnično dovajamo morfin nepretrgano intravensko.

Ker sedaj uporabljamo oralni morfin v obliki s podaljšanim delovanjem (tablete MST), je potrebno zaradi drugačnih farmakokinetičnih lastnosti upoštevati nekaj navodil.

Pri uvedbi terapije z MST (stained tablets) začnemo najprej z morfinom v raztopini, ki jo bolnik prejme vsake 4 ure. Količina kapljic je optimalna, če omogoča analgezijo vse 4 ure. Nato seštejemo uporabo v 24 urah in izberemo vrsto tablete MST (10, 30, 60, 100). Če npr. dosežemo analgezijo z 20 kapljicami na 4 ure (1 kapljica je 1 mg), znaša dnevna doza 120 mg morfina, kar je enako MST 60 na 12 ur. V nadaljnji vzdrževalni terapiji potrebo po močnejši analgeziji nadomeščamo z močnejšimi tabletami, npr. z MST 100, nikakor pa ne s skrajšanjem presledka pod 8 ur. Analgetični učinek nastopi pri tej terapiji šele po dveh urah. Zato ob nastopu nenadne akutne bolečine damo v vmesnem intervalu morfin v raztopini. Taka bolečina nastane po telesni aktivnosti ali stresu. Stranske učinke zdravimo simptomatično. Če nam to ne uspe, moramo spremeniti način ali dodati drugo zdravljenje. Sicer pa maksimalna doza ob dobrem učinku in subjektivnem počutju ni omejena. To je edini analgetik, ki po zvišanju doze vselej močnejše učinkuje na bolečino (somatično, visceralno).

## **5. Dodatna zdravila**

### **Antidepresivi**

Triciklične antidepresive triptizol, klomipramin in maprotilin čedalje bolj uporabljamo kot del protibolečinskega zdravljenja. Učinek je posledica vpliva na descendentni inhibicijski sistem — serotoninergično in noradrenalinško komponento. Ne spremenijo samo razpoloženja, ampak tudi direktno zavirajo nocicepcijo. Predpisujemo jih vedno pri poškodbi živčevja s senzibilitetnimi motnjami na koži (hiperestezije, alodinija). Pri somatični in visceralni bolečini predpišemo raje netriciklični antidepresiv, npr. fluvoksamin ali trazodon, ker imata manj stranskih učinkov. Okrepita analgetični učinek in spanje. V ta namen opustimo predpisovanje benzodiazepinov.

## **Antikonvulzivi**

Pri nas sta v rabi karbamazepin in klonazepam. Specifična indikacija zanje je nevralgična bolečina. Stabilizirajo vzdražene živčne ovojnice in inhibicijsko delujejo na polisinaptično refleksno aktivnost. Zaradi dodatnega sedativnega učinka naj jih bolnik vzame zvečer, kar dodatno olajša spanec.

## **Anksiolitiki (benzodiazepini)**

Benzodiazepini imajo poleg anksiolitičnega tudi sedativni, spazmolitični in antikonvulzivni učinek. Navada je bila uporabljati diazepam (Apaurin) tudi kot hipnotik. Vendar benzodiazepini žal niso primerni za dolgotrajno uporabo dlje kot 2 do 3 tedne. Po neprekinjenem jemanju se razvijejo nespečnost, toleranca ter zasvojenost z abstinenčnimi pojavi. Tudi pri kronični bolečini niso primerni, ker želimo take bolnike čim bolj aktivirati, benzodiazepini pa povzročajo premočno sedacijo in depresijo. Nekateri avtorji so dokazali, da delujejo nasprotno z opioidnim sistemom in okrepijo bolečino.

Pri nespečnostih priporočamo krajše jemanje triazolama, ker ima kratko razpolovno dobo in poglobi fiziološki tip spanja.

## **Nevroleptiki (haloperidol)**

Zavirajo prenašanje impulsov v CZS, tudi na descendntni bolečinski sistem. Uporabljamo dodatno pri nevrogeni bolečini, kjer ne zadoščajo antidepresivi ali antikonvulzivi. Pri terminalni bolečini je primeren tudi zaradi antiemetičnega in antipsihotičnega delovanja.

## **Mišični relaksanti**

Mišični spazem povzroča bolečino, kjer terapija z opioidi ne pomaga. Za krajšo dobo predpišemo diazepam ali klorzoksazon sam ali v kombinaciji s paracetamolom, tizanidin. Fenotiazini (Nozinan); analgetik, antiemetik, sedativ.

Uporaba:

Bolnik, ki ne vstaja (zaradi ortostatične hipotenzije);  
pri obstrukciji v prebavnem traktu in dihalnih stiskah;  
kadar bolnik reagira na narkotike s slabostjo in bruhanjem.

## **Kortikosteroidi (deksametazon, metilprednizolon)**

Pri napredovali bolezni je njihova uporaba za paliativne namene mnogovrstna. Zmanjšujejo oteklino in vnetje v okolici tumorjev in s tem zmanjšajo pritisk na živčno tkivo, zlasti pri vraščanju v pleteže ali pritisku na hrbtenjačo. Zboljšajo subjektivno počutje, apetit, preprečujejo kaheksijo. Potreba po analgetikih se zmanjša.

Poleg naštetih uvajajo v zadnjem času posebno v specializiranih ustanovah še druga sredstva, zlasti za ublaževanje bolečine, kjer ne pomagajo opioidi: lokalne anestetike za sistemsko in oralno uporabo, alfa-adrenergične učinkovine (klonidin), blokatorje beta, kalcijeve antagoniste, baklofen.