

## ZDRAVLJENJE BOLEČINE

Drago Ažman

Bolečina je zelo pogost spremljevalec rakavega bolnika. Pri slabi polovici teh bolnikov najdemo napredujoče bližnje ali oddaljene metastaze in ti bolniki skoraj v 80% občutijo bolj ali manj hudo bolečino. Bolečina je senzorična in emocionalna izkušnja, združena z dejansko okvaro nekega tkiva. Poleg fizične je delež psihične komponente bolečine odvisen od tega, ali je bolečina po svoji naravi akutna ali kronična. Akutna bolečina se običajno začne nenadno, ima svoj specifičen začetek, traja določen čas, potem se umiri. Pri kronični bolečini je začetek počasen, nato pa se bolečina stopnjuje in ni znakov za njen konec. Kronična bolečina se razvija počasi, več mesecev, v tem času pa bolnik opaža njeno občasno ponehanje ali pa vzplamtevanje. Ponavadi je to pri rakavem bolniku posledica nekega novega dogajanja v telesu, največkrat nastanek novih kostnih metastaz, kompresije živcev ali pa gastrointestinalne zapore.

Bolečina pri rakavi bolezni ne nastaja samo zaradi rašče inorodnega tkiva v okolno ali oddaljeno zdravo tkivo, temveč je lahko tudi posledica zdravljenja rakave bolezni. Zaradi uspešnejšega zdravljenja rakavih bolezni imamo vedno več bolnikov, pri katerih so vse možnosti za zdravljenje izčrpane. Zdravljenje je zaključeno, življenjska pot tega bolnika pa je še razmeroma dolga in težka, ker ga pogosto spremlja bolečina. Bistvena značilnost bolečine pri rakavi bolezni je, da je stalna, da se stopnjuje, z občasnim vzplamtevanjem bolečine, izredno močne intenzitete. Bolečina je vedno individualno doživljanje bolezni; povezana je z bolnikovim duševnim stanjem, zaskrbljenostjo, pa tudi z vplivom bolnikove okolice. Psihološke komponente bolečine, kot so strah, anksioznost in depresija, imajo močan vpliv na razvoj in občutenje kronične bolečine. Za preprečevanje oziroma zdravljenje bolečine pri rakavi bolezni je v prvi vrsti pomembno specifično onkološko zdravljenje, ki je sestavljeno iz kirurškega, kemičnega, hormonskega ter obsevalnega zdravljenja. Obvladovanje bolečine je pomembno že med samim specifičnim zdravljenjem, še bolj pa v nadaljnjem poteku in zlasti v končni terminalni fazi bolezni. Za obvladovanje bolečine uporabljamo sistemske analgetike, v posebnih primerih pa tudi metode regionalnih blokad.

---

Drago Ažman, dr. med. Onkološki inštitut v Ljubljani

Cilj zdravljenja bolečine je predvsem ta, da bolniku omogočimo čim bolj znosno življenje, to pa je:

- da mu zagotovimo miren počitek in dobro spanje,
- da ležečemu bolniku omogočimo preživeti dan brez bolečin,
- da mu omogočimo, da bo lahko opravljal svoja vsakodnevna opravila ali pa celo svoj poklic.

Bolečina nastane iz več vzrokov. To pa pomeni, da moramo dobro razpoznati tip bolečine, da bomo lahko pravilno izbrali bolj ali manj uspešno metodo zdravljenja. Pri zdravljenju bolečine je zelo pomembno ocenjevanje oziroma merjenje njene jakosti. Zal pa nimamo objektivnih metod ali aparaturo, s katerimi bi dandanes lahko merili jakost bolečine. Za oceno jakosti bolečine uporabljamo predvsem razne anketne metode ali pa metodo z visualno analogno skalo, kjer je jakost bolečine izražena v mm in je na njej odsotnost bolečine enaka 0 mm, nevzdržna bolečina pa 100 mm. Bolniku predočimo to skalo, potem pa sam oceni jakost svoje bolečine. Taka ocena je seveda vedno individualna, subjektivna. Metoda ima tudi primerjalno vrednost za terapevta, saj v večini primerov bolniki zelo dobro ocenijo svojo bolečino; to pa je vodilo za uspešno protibolečinsko zdravljenje.

Razlikujemo dva osnovna tipa bolečine: tako imenovano nociceptivno bolečino, kamor štejemo somatsko in visceralno bolečino, ter deafferentno bolečino.

Nociceptivna bolečina nastane takrat, kadar se zdražijo nociceptorji - čutni receptorji, ki so posebno občutljivi na dražljaje iz okolice. Prisotni so predvsem v koži, mišicah, vezivnem tkivu; v teh primerih govorimo o somatski bolečini. Če pa so prisotni v prsnih in trebušnih organih, govorimo o visceralni bolečini. Glavni vzrok bolečine pri malignih obolenjih so spremenjeni fizikalni in kemični procesi, zaradi vraščanja rakavega tkiva v kosti in mehka tkiva. Čutnih receptorjev je več vrst, z različno anatomsko zgradbo. Večina od njih je po funkciji polimodalna, kar pomeni, da sprejemajo iz okolice več vrst dražljajev: mehanske, kemične in termične. Vsi ti receptorji niso spontano aktivni, marveč se vzdražijo zaradi termičnih dražljajev v tkivu. Tudi določene kemične substance, kot so Bradikanin, substanca P, histamin in Prostaglandin, ki se sproščajo v okvarjenem tkivu, povzročajo draženje teh receptorjev.

Somatska bolečina je dobro lokalizirana in se javlja v obliki bolečih in glodajočih občutij.

Visceralna bolečina je posledica infiltracije, kompresije, ali distenzije, primarne ali metastatske bule v prsnih in trebušnih organih. To bolečino bolnik slabo lokalizira, označuje jo kot globoko, pritiskajočo in stiskajočo. Ta bolečina se projicira na določene površinske areale, ki jih imenujemo Haedove cone; te so tipične za žolčnik, jetra, požiralnik, prepono, trebušno slinovko in druge organe.

Deaferentna bolečina pa je bolečina, ki nastane kot posledica poškodbe perifernega ali centralnega živčnega sistema, zaradi pritiska ali infiltracije inorodnega tkiva v periferni živec ali hrbtenjačo, ali pa kot posledica travmatske ali kemične poškodbe pri kirurškem zdravljenju, obsevanju ali kemoterapiji. Prizadeto je aferentno prevodno živčno nitje ali pa hrbtenjača. To bolečino opisuje bolnik kot topo, vdirajočo, spremljano s pekočimi in električnimi sunki. Bolečina nastane vedno na višjem nivoju od receptorjev, ki niso vzdražen. Visceralna in deaferentna bolečina igrata pomembno vlogo tudi za simpatični živčni sistem, ker obstaja med obema sistemoma refleksna zveza. Z neposredno lokalno blokado simpatičnega živčevja ali z adrenergičnimi blokerji lahko posredno vplivamo na zmanjšanje bolečine. Bolečinski dražljaj se iz vzdraženega perifernega nociceptorja ali živčnega vlakna prevaja dalje po A Delta in C nitju v hrbtenjačo v zadajšnjem rogu, kjer se preklopi na ascendenčni nociceptivni sistem, ki sestoji iz spinothalamičnega, spinocervikalnega in spinoretikularnega trakta. Konča se v periakvaduktalni sivi substanci srednjih možganov, od tam pa vodi naprej do možganske skorje. Eno najpomembnejših odkritij za razumevanje zdravljenja bolečine je odkritje inhibitornega mehanizma, ki modulira aktivnost ascendenčnih poti, ki prevajajo nociceptivne dražljaje oziroma bolečinske dražljaje. To nizje descendečnega inhibitornega sistema sestoji iz morfinskega, serotoninskega in adrenergičnega nitja. Podobno kot opijatni analgetiki delujejo na to nitje tudi triciklični antidepresivi, ki zavirajo vezavo adrenalina in serotonina v sinapse in na ta način povzročajo analgezijo. Elektrostimulacija sive periduktalne substance ali zadajšnjih robov hrbtenjače, ali pa injekcija morfina v te predele, povzroči totalno telesno analgezijo, brez motorične ali senzorične blokade. Mnogi sedaj znani naravni nevrotansmitorji, ki se nahajajo v centralnem živčevju, predvsem endogeni opiodi, kot so Enkefalin, Beta Endorfin in Dinorfin, vplivajo na modulacijo nocicepcije tako, da zmanjšajo aktivnost nociceptivnih nevronov, s tem pa tudi jakost bolečinskega dražljaja. Endogeni opiodi povzročajo analgezijo z vezavo na specifične opiatne receptorje, ki se nahajajo v velikih koncentracijah v limbičnem sistemu, striatumu, hipotalamusu, srednjih možganih ter v hrbtnem mozgu. Poznamo več tipov teh receptorjev, npr.: Mu, Kappa, Delta in drugi. Razlika v delovanju posameznih opiodov je rezultat različne vezave teh substanc na receptorje. Morfij, ki ga damo bolniku z bolečino, se veže na te receptorje,

predvsem na Mu in Kappa.

Analgezija pa teče po dveh principih:

1. aktivira se descendenčni inhibitorni mehanizem v periakveduktalnem sistemu,
2. aktivirajo se inhibitorne enkefalične sinapse v hrbtnem mozgu.

Opiatni receptorji so funkcionalne makromolekule, na katere se na različne načine vežejo opiati, endogeni in eksogeni, odvisno od lastnosti posamezne spojine. Afiniteta označuje sposobnost učinkovine za vezavo na receptor, intrinzična aktivnost pa je sposobnost, da z vezavo izzove dražljaj in s tem sproži učinek. Učinkovino, ki se veže na receptor in ima afiniteto, da sproži reakcijo, ker ima intrinzično aktivnost, imenujemo agonist. Antagonist pa ima afiniteto do receptorja, nima pa intrinzičnih aktivnosti in zato preprečuje delovanje agonista. Na isti receptor se lahko veže več učinkovin, ki se med seboj ločijo po afiniteti in intrinzični aktivnosti. Gre za tekmovalno (kompetitivni antagonizem), kjer bo učinkovina, ki je v prebitku ali pa ima večjo afiniteto, izrinila drugo iz receptorskega mesta. Na opiatnih receptorjih so odkrili do sedaj tri receptorska mesta: T, B in N. Morfij se veže na B in N, naravni agonisti Enkefalin, Endorfin itd. pa tudi na T. Od načina vezave pa je odvisno ali ima agens intrinzično aktivnost ali ne.

Opiatni receptorji se tudi med sabo razlikujejo. Razlike v delovanju posameznih opioidov so posledica različne afinitete in intrinzične aktivnosti na različnih receptorjih, in to zaradi njihovih različnih lastnosti.

Mu receptor povzroča: supraspinalno analgezijo, respiratorno depresijo, miozo, razvoj tolerance, abstinencijske pojave in evforijo.

Kappa receptor: spinalno analgezijo, sedacijo, disfolijo in miozo.

Delta receptor: tahikardijo, toleranco in midriazo.

## **BOLEČINSKI SINDROM**

Iz velikih statističnih raziskav vemo, da je pri 1/3 bolnikov v času aktivnega zdravljenja prisotna zmerna do srednja bolečina, pri bolnikih z napredovalo boleznijo pa v 60 - 90%. Pri ocenjevanju bolečine pri bolniku z maligno boleznijo moramo bolniku o težavah, ki jih navaja, verjeti.

Anamneza pojavljanja bolečine je zelo pomembna. Pri oceni bolečine moramo upoštevati tudi bolnikove psihične in socialne faktorje. Po etiologiji bolečine razvrščamo bolečinske sindrome v tri velike skupine:

1. Bolečina, ki nastane zaradi neposrednega vraščanja tumorja v kosti, živce mišice, votle organe, živčne pleteže in podobno. Delež bolnikov s tako bolečino je okoli 70%.
2. V drugo skupino uvrščamo bolečinske sindrome v zvezi z zdravljenjem maligne bolezni. Ti sindromi so posledica kemoterapije, radioterapije in kirurških posegov. Delež teh bolnikov je okoli 20%.
3. V tretjo skupino štejemo bolečino pri rakavem bolniku, ki ni posledica malignega obolenja. Teh bolnikov je okoli 5 do 10%.

1) Najpogostejši vzrok za bolečino so kostni zasevki iz primarnega ali metastatičnega tumorja. Metastatični proces v kosteh je sestavljen iz dveh procesov:

- aktivne kostne destrukcije (osteolize)
- in procesa kostne formacije (sklerozacije).

Ob teh procesih se sproščajo prostaglandin in nekatere druge substance, ki so zelo močne algogene substance. To pomeni, da povzročajo hudo draženje nociceptorjev.

Kadar pa se tumor ali metastaza vraščata v živec oziroma v živčni pletež, nastanejo tipični bolečinski sindromi - govorimo o pleksopatiji. Pri brahialni pleksopatiji gre za prizadetost različnih segmentov brahialnega pleteža.

### Pancoastov sindrom

Sindrom zgornjega pulmonalnega sulkusa nastane pri vraščanju inorodnega tkiva v brahialni pletež. Bolečina se pojavi v rami, paraspinalno, v zunanjem komolcu in v 4. in 5. prstu. Kjer je hkrati bolj ali manj prizadeto tudi simpatično živčevje, se pojavi tudi Hornerjev sindrom, v začetku pri manjšem, pozneje pa pri večjem številu bolnikov.

Inorodno tkivo lahko zajame vse segmente brahialnega pleteža. Tako opažamo, da pri raku dojke in pri limfomih precej pogosto pride do metas-

taziranja v supraklavikularne bezgavke, ki potem pritiskajo na zgornje segmente brahialnega pleteža. Bolečina se pojavlja v rami, zunanem komolcu in v prvih dveh prstih na roki. Če pa so prizadeti spodnji segmenti brahialnega pleteža, se bolečina pojavlja v notranjem komolcu in v 4. in 5. prstu. V predelu toraksa so pri metastazah v torakalni hrbtenici prizadeti posamezni interkostalni živci.

### Lumbosakralna pleksopatija

Lumbalni pletež je pogosto prizadet zaradi metastaz v tem predelu hrbtenice, zaradi recidiva retroperitonealnih bezgavk, kolorektalnega karcinoma, karcinoma genitalnih organov (uterus, ovarij, tube), mehurja in prostate ter zaradi sarkomov in limfomov. Lumbosakralna bolečina je vedno simptom napredujoče bolezni.

#### 2) Bolečinski sindrom v zvezi z zdravljenjem maligne bolezni:

Ti sindromi nastanejo kot posledica operativnega zdravljenja, obsevanja in kemoterapije. Običajna pooperativna bolečina traja nekaj časa, in se z normalnim celjenjem rane iz dneva v dan bolj umirja in po določenem času povsem preneha. Pri onkoloških bolnikih imamo nekaj posebnih pooperativnih bolečinskih sindromov, ki jih velja omeniti.

Po operaciji dojke se pojavlja bolečina v pazduhi, nadlahti in sprednji prsni steni. Največkrat je bolečina posledica prekinitve ali poškodbe interkostobrahialnega živca pri eksenteraciji aksile. Po značaju je ta bolečina pekoča in stiskajoča, pri gibanju se že stopnjuje.

Bolečina, ki se pojavi po torakotomiji, nastane zaradi poškodbe interkostalnega živca ob operativnem posegu. Te bolečine so zelo trdovratne in lahko trajajo izredno dolgo.

#### Bolečina po amputaciji okončine

Pri vsaki amputaciji okončine vemo, da se javlja tako imenovana fantomska bolečina. V okončini, ki je bila odstranjena, bolnik še precej časa čuti bolečino, pa tudi občutek gibanja v sklepu, ki ga ni več, je še vedno prisoten. Bolečina in občutek prisotnosti okončine sta še močneje izražena, če je imel bolnik bolečine v okončini tudi že v času pred amputacijo. Posebno pogosto imajo težave bolniki z malignimi obolenji kostnega in mišičnega tkiva. Po amputaciji se fantomska bolečina lahko stopnjuje do neznosne jakosti, bolj ali manj pa je vedno prisotna. Po daljšem ali tudi

krajšem času ta bolečina izzzveni, prav tako pa tudi občutek prisotnosti okončine. S posebnim lokalnim zdravljenjem preko epiduralnega katetra, ki pa ga je treba pravočasno vstaviti in dovolj zgodaj pričeti zdraviti bolečino, lahko bolečine pred operacijo in občutek fantomske bolečine po operaciji bistveno ali skoraj povsem ublažimo.

Fantomske bolečine pa ne smemo zamenjati s tako imenovano bolečino krna, ki se pojavi, če se na koncu prekinjenega živca naredi nevrinom, ki je zelo boleč in hudo moti, zlasti pri nastavitvi proteze. To bolečino pa lahko zdravimo z lokalnimi injekcijami anestetika in kortizonskih pripravkov. Vrnitev fantomske bolečine pri amputacijah zaradi malignomov po večletni pavzi pa skoraj vedno pomeni recidiv prvotne bolezni.

Bolečina po kemoterapiji se javlja zlasti po agresivni antitumorski kemoterapiji, predvse z vinca alkaloidi in cisplatinom. Nastane toksična periferna nevropatija, s parezami ter motoričnimi in senzoričnimi izpadi posameznih živcev. Simptomatika se začneja s parestezijami v rokah in nogah. Tudi herpes zoster, ki se pogosto pokaže v predelu tumorja, povzroča poherpetično nevralgijo, najpogosteje pri bolnikih, starejših od 50 let.

Poiradiacijski bolečinski sindrom nastane zaradi posledične fibroze živčnih pletežev po obsevanju. Spremembe nastanejo v mikrovaskularizaciji vezivnega tkiva, ki obdaja periferne živčne strukture, zaradi fibroze in kroničnega vnetja v vezivnem tkivu ali zaradi demielinizacije in fokalne nekroze bele in sive substance v hrbtenjači. Radiacijska fibroza brahialnega pleteža je precej pogosta. Nastane lahko v relativno kratkem času, po nekaj mesecih, ali pa šele po mnogih letih. Takrat je zelo pomembna diferencialna diagnoza med fibrozo in možnim recidivom bolezni. Bolečina je prisotna v celotni okončini, nevrološki znaki zajemajo predvsem segmente C5 in 6. Poleg limfnega edema in sprememb na koži se pojavijo tudi motorične motnje v deltoidu in bicepsu. Zdravljenje je nehvaležno in uspeh zelo majhen. Radiacijska fibroza lumbalnega pleteža je manj pogosta kot tista v brahialnem pletežu. Javlja se predvsem z bolečinami v spodnjih okončinah, pogosto je prisoten tudi limfni edem. Radiacijska mielopatija se kaže s simptomatiko distalno od lezije v hrbtenjači ali pa v višini lezij kot Brown-Sequardov sindrom (istostranska motorična pareza, nasprotnostranska izguba senzibilitete).

## ZDRAVLJENJE BOLEČINE S SISTEMSKIMI ANALGETIKI IN ADJUVANTNIMI SREDSTVI

Za uspešno obvladovanje bolečine z medikamentoznim zdravljenjem je potrebna natančna opredelitev bolečine in ocena štadija bolnikove bolezni. Pomembna je tudi dinamika poteka bolezni in zdravljenja. Bolečina je v času začetnega zdravljenja manj huda kot ob napredovali bolezni ali v končni fazi. Tako za analgetike kot za druga zdravila pa velja, da je za uspešno analgezijo potrebna neka stalna koncentracija zdravila v serumu. Zaradi tega je pri predpisovanju analgetikov zelo pomembno, da jih bolnik prejema na takšne časovne razdalje, da koncentracija zdravila ne pade pod vrednost bolečinskega praga, ko ne učinkuje več. Vsa protibolečinska zdravila lahko uporabljamo na več načinov. Najbolj enostaven in tudi po današnjem znanju najbolj učinkovit je peroralni način – jemanje zdravil skozi usta. Če bolnik iz določenih razlogov tako ne more uživati zdravil, mu jih ponudimo v drugačni obliki: v obliki supozitorjev, sublingvalet, subkutanah ali intravenoznih injekcij in infuzij. Po priporočilih svetovne zdravstvene organizacije naj bi bolečino zdravili večstopenjsko in pri tem upoštevali razne stopnje jakosti bolečine: zmerno, naraščajočo, srednjemočno in stalno močno ali naraščajočo bolečino. Za prvo stopnjo bolečine naj bi uporabljali zmerne neopiatne analgetike, za srednjemočno bolečino neopiatne analgetike, kombinirane s slabimi opioidi, in za močno bolečino neopiatne analgetike in močne opioide. Pri vseh oblikah bolečine uporabljamo tudi adjuvantna zdravila. Analgetike delimo na neopiatne in opiatne, s podskupinama slabih opioidov in močnih opioidov.

### Neopiatni analgetiki

V to skupino sodita antipiretika acetilsalicilna kislina (Aspirin) in Paracetamol (Panadon) ter nesteroidni antiinflamatorni analgetiki. Lastnosti le-teh so, da na različne načine zavirajo sintezo prostaglandinov, ki povzročajo draženje nociceptorjev in s tem sprožajo bolečinske dražljaje iz periferije. Nesteroidni analgetiki so pomembni pri zdravljenju bolečine, ki jo povzročajo kostne metastaze, ker se tam sproščajo velike količine prostaglandinov. Panadon inhibira encim ciklooksigenazo in s tem preprečuje tvorbo prostaglandinov (blok arahidonske kaskade). Acetilsalicilna kislina (Aspirin) blokira encime na trombocitih, s tem preprečuje tvorbo prostaglandinov, istočasno pa moti strjevanje krvi. Ker je ta okvara trajna, to se pravi, dokler živi trombocit, Aspirin zaradi teh stranskih pojavov ni najbolj primeren za zdravljenje bolečine. Vsi ti analgetiki so primerni za zdravljenje šibke, do srednje močne bolečine. Hkratna uporaba dveh analgetikov iz te skupine pa ni priporočljiva, ker se vezeta na proteine in medsebojno tekmujeta pri tej vezavi, to pa klinično zmanjša analgetični



učinek.

### Opiatni analgetiki

#### a) Slabi opioidi

Osnovno zdravilo te skupine je kodein, ki se nahaja v opiju. Oralno se dobro resorbira, metabolizira se v morfin. V nekaterih deželah je dostopen tudi v ampulah, pri nas pa imamo samo tablete in kapljice. Njegova analgetična moč je v primerjavi z Morfinom približno 1/4 morfija. Običajna doza je 30 - 60 mg, pri višjih dozah pa je stranskih učinkov več, kot pa je povečana analgetična potenca. Kodein redko uporabljamo kot samostojen analgetik, običajno ga pri zmerni ali srednji bolečini kombiniramo z neopiatnimi analgetiki.

Podoben učinek, morda celo nekoliko močnejši, ima tudi analgetik Tramal, ki ga v zadnjem času pogosto uporabljamo in nam nekako zadošča za zdravljenje srednje ali hude bolečine, ki ne presega 60 mm po vizuelni analogni skali (VAS).

Tramadol ima samo delni agonistični učinek, deluje tudi na serotoninsko in adrenergično nitje descendentnega inhibitornega trakta, podobno kot triciklični antidepressivi in na ta način zmanjšuje bolečinske dražljaje. Zaradi tega so pa tudi njegovi stranski učinki, kot jih poznamo pri opijatnih analgetikih bistveno manj izraženi.

Tudi njegova biotransformacija je primerna, saj traja 6 ur. Imamo ga v vseh farmacevtskih oblikah: v obliki kapljic, svečk, kapsul in injekcij.

#### b) Močni opioidi

V to skupino štejemo morfij in sorodne spojine. Opij uporablja človeštvo za lajšanje bolečine že več tisoč let. Opiati oziroma opioidi so po današnjem vedenju skupina učinkovin, katerih skupna značilnost je sposobnost vezave na opioidne receptorje v centralnem živčnem sistemu.

Po farmakoloških lastnostih so te učinkovine podobne naravnim endogenim peptidom: Enkefalinu, Beta endofinu in Dinorfinu, ki se tudi vežejo na iste receptorje. Najbolj pomemben predstavnik te skupine je Morfin.

V praktični uporabi delimo vse opioide na:

1. čiste agoniste, kot so Morfin, Metadon, Tilidin, Petidin, Piritramid in Tramadol;

2. antagoniste – agoniste, kot sta Pentazocin in Butorfanol;
3. antagoniste, kot je Nalokson;
4. delne agoniste, npr. Bufrenorfin, ki ima agonistično in antagonistično aktivnost na istem receptorju.

Pri uporabi opiatov pri bolniku opazamo večja ali manjšo odvisnost in razvoj tolerance. Toleranca in odvisnost sta vezani na Mu receptorjih, pa če gre za čiste agoniste ali za antagonist-agoniste. Opioidi imajo poleg analgetičnega in sedativnega učinka tudi določene učinke na periferijo. Povzročajo zaprtje, navzejo, povečan tonus v vseh sfinktrih in žolčnih vodih, retencijo urina ter sproščanje histamina. Kot merilo za učinek opioidov nam služi primerjava z učinkom Morfina. Različni pripravki so dostopni v raznih oblikah in jih lahko apliciramo oralno, rektalno ali pa parenteralno. Sedaj se vedno bolj uveljavljajo tako imenovane retard (dolgotrajno učinkujoče) tablete pri Morfinu in sublingvalete pri Bufrenorfinu, kar bolniku bistveno olajša jemanje zdravil. Morfinske retard tablete lahko apliciramo tudi rektalno s skoraj enakim učinkom, če jih bolnikov želodec slabo prenaša. Tudi pri Tramalalu pričakujemo v kratkem, da bomo dobili retard tablete v različnih koncentracijah. V našem inštitutu uporabljamo Morfin v ampulah ali pa v različnih peroralnih oblikah, in sicer je bil najstarejši način morfinski sirup, kjer je bil en odmerek vedno 20 ml. V ta volumen pa smo dodajali potrebno količino Morfina, primerno posameznemu bolniku. Danes uporabljamo predvsem počasi topne morfinske tablete, v različnih koncentracijah, od 10 do 100 mg, ki jih običajno apliciramo na 8 do 12 ur, poleg tega imamo tudi hitro delujoče morfinske kapljice, kjer je v 1 kapljici 1 mg Morfina. Od kodeinskih pripravkov imamo na voljo kodeinske tablete s 30 mg kodeina, pri nas pa uporabljamo tudi kodeinske kapljice, v katerih je v 20 kapljicah 50 mg kodeina. S tem lahko bolniku bolj prilagodljivo predpisujemo količino teh zdravil. Za počasi topne morfinske tablete vemo, da je v 12 urah, pri 30 mg tableti, koncentracija Morfina v krvi približno enaka, kot če ga apliciramo 3-krat v obliki učinkujočih pripravkov. Pri Morfinu je prednost peroralnega predpisovanja tudi v tem, da se pri njem razvijajo tako imenovani aktivni metaboliti. To pomeni, da so razpadli produkti morfina, Triglukoronid in Hexaglukoronid, še močnejši analgetiki kot sam morfij, zanimivo pa je, da je količina teh aktivnih metabolitov v krvi večja, če bolnik uživa Morfin per os, kot pa če ga damo v obliki injekcij. Za vse analgetike pa je vsekakor zelo pomemben tako čas izločanja kot čas učinkovanja. Če je čas izločanja krajši od časa učinkovanja, je to za bolnika ugodno, ker se analgetik ne kopiči v organizmu. Za Morfin je čas izločanja okoli 4 ure, prav tako dolg pa je tudi čas učinkovanja. Medtem ko je pri Metadonu čas učinkovanja do 6 ur ali celo več, traja izločanje njegovih metabolitov od 24 do 50 ur, kar je dokaj nevarno zaradi toksične akumulacije metabolitov te učinkovine, ki zlasti

slabo delujejo na starejše bolnike.

### **Kombinacija analgetikov z drugimi zdravili pri zdravljenju bolečine**

Med ta zdravila štejemo predvsem steroidna zdravila, antikonvulzive, antidepresivna zdravila ter anksiolitike. Kortikosteroidi ugodno vplivajo na bolnikovo splošno počutje, izboljšajo tek, povečujejo telesno težo in na splošno pripomorejo k bolnikovemu boljšemu počutju. Zmanjšujejo bolečine pri kostnih metastazah, zmanjšajo pa tudi edem pri kompresivnem sindromu v spinalnem kanalu in pri možganskih metastazah. Antikonvulzivna zdravila imajo dober analgetični učinek pri nevropatski bolečini. Učinkujejo na umiritev nevronske dražljajev iz mesta poškodovanega živca tako, da stabilizirajo celično membrano in s tem zmanjšujejo vzdraženost v poškodovanih živčnih končičih. Pri antikonvulzivih izkoriščamo tudi njihov močan sedativni učinek in jih zato predpisujemo zvečer. Triciklični antidepresivi, kot so Amilriptilin in podobni preparati, sami po sebi ne vplivajo na bolečino kot analgetiki, ojačajo pa njihovo delovanje preko inhibicije endogene bolečinske poti, preko serotonina in noradrenalina, v sinapsah v hrbtenjači. Pri tem neposredno ojačajo delovanje opiatnih analgetikov. Anksiolitika uporabljamo pri zelo zaskrbljenih bolnikih. Haldol dajemo bolnikom, pri katerih spremlja bolečino akutna psihoza z nemirom. Ta potencira tudi antinociceptivni učinek Morfina.

### **Regionalna blokada**

Za zdravljenje bolečine z regionalnimi blokadami se običajno odločamo takrat, kadar narava bolečine zahteva zdravljenje z lokalnimi anestetiki, to pa je pri nevropatski bolečini, za katero vemo, da slabo reagira na opiatne analgetike. Ker pa je bolečina pri onkološkem bolniku skoraj vedno zmes somatske in nevropatske bolečine, običajno te blokade kombiniramo s sistemskim analgetskim zdravljenjem. Glede na tehniko aplikacije blokad ločimo pri lokalnem zdravljenju bolečine 3 načine:

1. metodo nevromodulacije,
2. nevrolitično metodo ali
3. kombinacijo obeh.

Metoda nevromodulacije je kombinacija lokalne aplikacije majhnih odmerkov opioidov, z nizko koncentriranim lokalnim anestetikom dolgega učinka in kortikosteroida v bližino živca ali živčnega pleteža. Znano je, da opioid potuje vzdolž nevronskega kanala iz periferije proti centralnemu živčnemu sistemu, kjer se veže na opiatne receptorje. Čim bliže živca ali živčnega

pleteža apliciramo opioid, tem boljši je njegov analgetični učinek. Ker pa opiodi slabo učinkujejo na deafferentno bolečino, dodajamo lokalni anestetik. Kortizon naj bi zmanjšal lokalno vnetno reakcijo ali edem. Metoda nevromodulacije je primerna predvsem za blokade, kjer ne moremo ločiti motoričnega nitja od senzoričnega.

Nevrolitična metoda je način, pri katerem s kemičnimi sredstvi povzročimo nevrolizo perifernih živcev ali pletežev in s tem prekinemo bolečinsko pot. Nevrolitična metoda pride v poštev predvsem tam, kjer je mogoče dosledno ločiti senzorično nitje od motoričnega, ali pa v primerih, kjer okvara bolnikove motorične funkcije ne povzroči dodatnih funkcionalnih motenj, npr. perinealna bolečina pri bolniku, ki ima anus preater. Za nevrolizo uporabljamo alkohol, amonijev sulfat in fenol. Alkohol je izredno močan nevrolitik; učinkuje na nevron, kjer spodbuja izločanje holesterola, fosfolipidov in cerebrozina. Povzroča precipitacijo lipo- in mukoproteinov. Uporabljamo ga v koncentracijah od 50% do absolutnega alkohola (100%). Ob aplikaciji povzroči izredno hudo bolečino, ki je kratkotrajna. Sploh pa je slaba lastnost alkohola, da povzroča posledično boleč alkoholni nevritis in s tem bistveno zmanjšuje učinek blokade. Učinek nevrolize traja navadno več tednov. Amonijev sulfat učinkuje predvsem na vlakna C, zelo slabo pa na vlakna A. Povzroča akutno degenerativno nevropatijo. Uporabljamo ga v koncentracijah od 10 do 20%. Sedaj ga ne uporabljamo več, ker je njegov učinek povsem neselektiven, splošne reakcije nanj pa so pogoste. Fenol je najčešče uporabljan nevrolitik. Povzroča denaturacijo proteinov. Glede živčnih vlaken je neselektiven. Uporabljamo ga v koncentracijah od 2 do 15%, lahko pa tudi v višjih; v vodni raztopini ali v raztopini glicerola ga je lahko do 20%. Učinek blokad s tem agensom je dober, predvsem je pomembno to, da ob aplikaciji ne povzroča bolečin, ker v začetni fazi deluje analgetično. Šele po 24 urah pride do izraza njegovo nevrolitično delovanje. Blokada učinkuje od nekaj tednov do nekaj mesecev. Pri uporabi alkohola ali fenola v subarahnoidalnem prostoru ne smemo pozabiti, da je alkohol glede na likvor hipobaričen, fenol v glicerinu pa hiperbaričen. To je zelo pomembno zaradi naravnjanja pravilnega položaja bolnika med blokado.

### Kombinacija obeh metod

Kadar imamo trdovratno bolečino, kar je običajno pri nevromodulacijski blokadi, dodajamo manjše količine nizko koncentriranih fenolov, s tem podaljšamo delovanje te nevromodulacijske blokade, ne povzročamo pa nevroliz.

## Tehnika blokad

1. Pri rakavem bolniku pridejo v poštev enostranske ali obojestranske blokade. K enostranskim blokadam štejemo paravertebralne blokade živčnih pletežev in posameznih živcev od cervikalne do sakralne hrbtenice.
2. Blokade možganskih živcev (trigeminus, glosopharyngicus, itd.)
3. Blokade simpatičnega nitja (gangliom stelatum, plexus ciliacus, lumbalni simpatikus)
4. Subarahnoidalne segmentne blokade v torakalnih živcih.

Obojestranske blokade v predelu hrbtenice izvajamo, kadar je bolečina obojestranska, izjemno jih apliciramo paravertebralno, pretežno pa centralno v področju spinalnega kanala v epi- ali subarahnoidalnem prostoru. Te blokade lahko izvajamo kot enkratno injekcijo ali pa kot trajne blokade s katetrom, ki ga uvedemo epi- ali subarahnoidalno. Pri teh blokadah lahko uporabljamo opioide kot samostojen analgetik, zlasti takrat, kadar obstaja indikacija za aplikacijo opiatnega analgetika, ki pa ga bolnik, če mu ga damo peroralno ali parenteralno, slabo prenaša zaradi motečih stranskih pojavov. Pri deaferentni bolečini blokado kombiniramo z lokalnim anestetikom ali pa z nevrolitikom. Kadar gre za deaferentno bolečino, skušamo kateter uvesti predvsem epiduralno, da lahko dodajamo večje količine lokalnega anestetika. Za le-tega vemo, da je neselektiven, da učinkuje tako na motorično kot na senzorično nitje, naš cilj pa je predvsem blokada senzoričnega nitja. Če pa smo primorani, da v takšnem primeru iz tehničnih razlogov uvedemo subarahnoidalni kateter, pa prav zaradi neselektivnega učinka na motorično nitje lahko dodajamo lokalni anestetik samo v minimalnih količinah. Za opioide vemo, da zaradi centripetalnega toka likvorja učinkujejo tem močneje, čim bliže talamičnih centrov jih apliciramo. Subarahnoidalne katetre vstavljamo v kateremkoli spinalnem segmentu, največkrat nizko lumbalno. Le kadar je močno izražen bolečinski sindrom, lahko subarahnoidalni kateter vstavimo visoko cervikalno ali pa ga celo potisnemo do cisterne pontis. Za analgezijo v spinalni kateter uporabljamo od opioidov najpogosteje morfin, v začetnih manjših odmerkih, od 0,5 mg naprej. Uporabljamo pa tudi Butorfanol 0,1 mg/10 kg telesne teže ter druge opiatne analgetike, kot so Metadon, Fentanil ipd. V epiduralnem prostoru dodajamo Bupivakain v 0.125 do 0.25% koncentracijah. Subarahnoidalno so potrebne, kot smo že povedali, znatno manjše količine, največ do 5 mg Bipuvikaina v eni aplikaciji oz. do največ v razmerju 1:10 - Morfin-bipuvicain, odvisno od posameznega bolnika. S tem ko enostranske periferne blokade izvajamo v daljših časovnih presledkih, nam daje kateter

možnost, da analgezijo izvajamo neprekinjeno, v nekaj urnih časovnih razmakih ali kontinuirano z črpalko enakomerno, tudi z takšno s katero bolnik sam uravnava dotok analgetika – PCA (Patient controlled Analgesia). Kadar s pomočjo spinalnega katetra vbrizgavamo nevrolytična sredstva, jih običajno dajemo nekaj dni zapored, nato pa, ko bolečina delno ali popolnoma popusti, pustimo kateter in situ nekaj tednov. Če se bolečina potem še povrne, nevrolytično blokado ponovimo. Pri odločanju za zdravljenje bolečine z dovajanjem zdravila preko spinalnega katetra je naš temeljni cilj, da bi kateter mogel ostati vstavljen čim dalj časa. Za krajši čas uvajamo kateter z enostavno transkutano punkcijo in ga fiksiramo na kožo s šivom, ali pa ga delno uvedemo pod kožo, s tako imenovano tunelažo. Pri bolnikih, pri katerih pričakujemo, da bo čas preživetja daljši od 6 mesecev, je najzanesljiveje in najenostavneje, če vstavimo epiduralni kateter v celoti subkutano, povežemo pa ga s posebno kapsulo – akces portom, to je rezervoarjem, skozi katerega transkutano injiciramo zdravila v kateter, s tako aplikacijo omogočimo bolniku skoraj normalno življenje, zlasti glede telesne nege, pa tudi možnost infekcije je znatno manjša. Pred uporabo podkožnega sistema vedno vstavljamo za krajši čas transkutani kateter, da se prepričamo o uspešnosti analgezije po katetru. Lego katetra lahko točno določimo s pomojo rentgenskih kontrastnih sredstev. Higienizacija je pri bolniku s spinalnim katetrom zelo pomembna, saj iz naših izkušenj in iz svetovnih statistik vemo, da prihaja pri približno 10% vseh spinalnih katetrov do komplikacij zaradi okužbe. Le-te pa so zelo neprijetne in zelo hude, posebej še, kadar gre za meningitično draženje ali pa za izražen meningitis. V takem primeru moramo kateter takoj odstraniti, konico katetra pa poslati v bakteriološko preiskavo. Takim bolnikom žal, nekaj časa ne smemo ponovno vstaviti spinalnega katetra ali pa je ponovna vstavitev tehnično zelo težavna oziroma celo nemogoča. Za bolnike s katetrom – običajno so to bolniki, kjer je specifična onkološka terapija že izčrpana ali pa zaključena – je ustrezna analgetična oskrba izrednega pomena, prav tako pa je zanje pomembno tudi to, da jih po odpustu v domačo nego še nadalje analgetično oskrbujemo. Če so družinski pogoji primerni, je nadvse zaželeno, da bolnika čimprej vrnemo v njegovo domače okolje, zato naučimo tudi svojce, kako lahko sami dajejo bolniku analgetik preko katetra ali kapsule. Tako kot velja za analgetično medikamentozno terapijo, da se moramo držati rednih časovnih intervalov, velja to tudi za analgezijo po katetru. Zato so svojci tisti, ki so za pravočasno dovajanje zdravila najbolj pri roki. Odločilen delež pri oskrbi takšnega bolnika ima seveda tudi osnovna zdravstvena oziroma patronažna služba. Zato si prizadevamo, da bi čim več patronažnih sester usposobili za to opravilo, saj lahko sestra, ki obiše bolnika na domu enkrat dnevno, ob pomoči svojcev takega bolnika optimalno oskrbi. Tu gre predvsem za preveze katetrov in za pripravo analgetičnih sredstev v brizgalke za naslednjih 24 ur, tako da potem

domači lahko to bolniku vbrizgajo, kadar je potrebno. Analgetične tekočine za naše bolnike, običajno pripravljamo v lekarni Onkološkega inštituta in sicer za določen čas (10–15 dni), v steklenicah po 100 ml. Želimo pa, da je priprava brizgalk in stekleničk v rokah medicinskih sester, zaradi zaščite pred morebitno okužbo. Tekočine za kateter lahko po naših navodilih pripravljajo tudi druge zunanje ali bolnišnične lekarne, vendar pa želimo ostati z bolnikom vsaj v telefonski povezavi, tako da lahko sproti prilagajamo sestavine teh tekočin za vsakega posameznega bolnika. Uspešnost zdravljenja z lokalnimi blokadami se pokaže šele po večkratni izvedbi posamičnih blokad. Naš cilj pri tem pa je, da intenziteto začetne bolečine zmanjšamo na 30 mm po vizuelni analogni skali. Na tej stopnji pa bolnik ob medikamentozni podpori s sistemskimi analgetiki in adjuvantnimi zdravili bolečino tudi brez blokad dobro prenaša.

### Nevrokirurško zdravljenje bolečine

Če je zdravljenje bolečine z medikamentoznimi in regionalnimi metodami neuspešno ali pa ne dovolj učinkovito, posebno še v primerih, ko iz določenih razlogov medikamentozno zdravljenje ni več možno, pride v izjemnih primerih v poštev nevrokirurško zdravljenje bolečine, z mehanično prekinitvijo nekaterih živčnih prog v hrbtnjači (spinalni meduli) ali v centralnem živčevju. Ti posegi so ponavadi le delno uspešni, ker se zanje največkrat odločamo pozno, v mnogih primerih pa je učinek operacije tudi prekratkotrajen. Poznamo več vrst neuroablativnih posegov na centralnem živčevju:

- |   |  |
|---|--|
| - na spinalni meduli:                         | - intrakranialno:  |
| kordotomija, dorzalna rizotomija, mielotomija | sekcija možganskih živcev, talamotomija in hipofizektomija |

Najpogosteje prihaja v poštev kordotomija, pri kateri kirurg prekine spino-telamično progo.

Za zaključek lahko rečemo, da je za uspešno protibolečinsko zdravljenje izredno pomembno sodelovanje zdravnika z bolnikom, z njegovimi svojci in z njegovo okolico. Zelo pomembno je, da bolnika ves čas spremljamo in skušamo v vseh fazah njegove boleznii najti najbolj primerno sredstvo ali način za lajšanje bolečin, kajti danes ne sme nobenega bolnika, ki je neozdravljivo bolan, boleti.