

DELAVNICA ZDRAVLJENJE BOLEČINE

Onkološki inštitut Ljubljana
21. oktober 2026

KER BOLEZNI NE MOREMO
VEDNO OZDRAVITI, LAHKO
VEDNO POMAGAMO

ZMANJŠATI TRPLJENJE.

ZDRAVLJENJE BOLEČINE

Delavnica

ZBORNIK PRISPEVKOV

Urednica zbornika:

doc. dr. Branka Stražišar, dr. med.

Izdajatelj in založnik:

Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, oktober 2026

Publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana <https://www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi>

Katalogni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI

ISBN

PROGRAM SREČANJA

11.30 – 12.00	REGISTRACIJA UDELEŽENCEV
12.00 – 12.10	UVOD – CELOSTNA OBRAVNAVA BOLNIKA Z BOLEČINO Doc. dr. Branka Stražišar, dr. med., spec. anest.
12.10 – 12.30	OSNOVNI PRINCIPI ZDRAVLJENJA BOLEČINE (jakost, vrsta bolečine, časovni potek) Ana Pekle Golež, dr. med., spec. anest.
12.30 – 13.00	PSIHOONKOLOŠKI VIDIKI BOLEČINE Doc. dr. Andreja Cirila Škufca Smrdel, specialist klinične psihologije Jana Knific, dr. med., spec. psihiatrije
13.00 – 14.15	ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BOLEČINE Neopiodni analgetiki – Ana Ajša Repar Artač, dr. med., spec. anest. Opioidni analgetiki – Tanja Bohinc, dr. med., spec. anest. Adjuvantna zdravila – Doc. dr. Branka Stražišar, dr. med., spec. anest.
14.15 – 14.45	ODMOR
14.45 – 15.15	ODMERKI OPIOIDOV (TITRACIJA) IN ROTACIJA OPIOIDOV Matej Arnuš, dr. med., spec. anest., DESA
15.15 – 15.30	PREBIJAJOČA BOLEČINA Doc. dr. Branka Stražišar, dr. med., spec. anest.
15.30 – 16.00	INVAZIVNE TEHNIKE Doc. dr. Iztok Potočnik, dr. med., spec. anest. Teodora Zupanc, dr. med., specializant anest.
16.00 – 16.30	ODMOR
16.30 – 17.45	POT VNOSA ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE BOLEČINE Claudia Ivelja, DMS; Petra Šanc, mag. zdr. nege, DMS; Nežka Levičnik, DMS
17.45–18.00	UPORABA KANABIDIOLA PRI ZDRAVLJENJU NEVROPATSKE BOLEČINE Nenad Živković, dr. med., spec. anest.
18.00–18.30	ZAKLJUČEK – vprašanja in diskusija Vsi predavatelji in udeleženci

KAZALO

PREDGOVOR	1
I DEFINICIJA BOLEČINE, NJEN PRENOS IN ZAZNAVANJE	1
1 Uvod	1
2 Definicija bolečine	1
3 Nocicepcija od dražljaja do živčnega signala	1
4 Etape bolečinske poti.....	1
5 Modulacija nocicepcije	2
6 Teorija vrat in descendentna modulacija	2
7 Percepcija in zaznavanje bolečine	2
8 Posebnosti bolečine pri bolniku z rakom.....	3
9 Zaključek.....	3
10 Literatura.....	3
II OSNOVE ZDRAVLJENJA BOLEČINE ZARADI RAKA	5
1 Uvod	6
2 Zdravljenje z opioidnimi zdravili	6
3 Nevropatska bolečina zaradi raka (NBzR).....	7
4 Prebijajoča bolečina (PB).....	7
5 Multimodalni način zdravljenja bolečine - kombinacija farmakoloških in nefarmakoloških metod.....	8
5.1 Nefarmakološko zdravljenje	9
5.2 Komplementarne metode	9
6 Zaključek.....	9
7 Literatura.....	10
III PSIHOONKOLOŠKI VIDIK BOLEČINE	12
1 Uvod	13
2 Ocenjevanje in prepoznavanje bolečine.....	13
3 Psihološki faktorji pri spoprijemanju z bolečino	13
4 Nevrobiološki mehanizmi depresije, anksioznosti in bolečinskega sindroma	14

5	Suicidalnost in bolečina	15
6	Bolečina in spanje	15
7	Obvladovanje bolečine	15
7.1	Edukacija in psihoedukacija	15
7.2	Psihofarmakološko zdravljenje	16
7.3	Nefarmakološke intervencije	18
7.4	Psihoterapevtska obravnava	18
8	Zaključek.....	19
9	Literatura.....	19
IV	NEOPIOIDNI ANALGETIKI V KLINIČNI PRAKSI	23
1	Uvod	24
2	Multimodalna analgezija.....	25
3	3 Nesteroidni antirevmatiki (NSAR)	25
3.1	Mehanizem delovanja in COX-selektivnost	25
3.2	Indikacije in trajanje zdravljenja	25
3.3	Gastrointestinalno tveganje	26
3.4	Srčno-žilno tveganje	26
3.5	Ledvično tveganje.....	26
3.6	Interakcije in nosečnost.....	27
4	Acetilsalicilna kislina (ASA)	27
5	Paracetamol.....	27
5.1	Vloga in odmerjanje.....	27
5.2	Predoziranje in N-acetilcistein	28
6	Metamizol.....	28
6.1	Klinična vloga in odmerjanje.....	28
6.2	Agranulocitoza	28
7	Praktični pristop k izbiri	29
8	Zaključek.....	30
9	Reference	30
V	OPIOIDI ZA ZDRAVLJENJE BOLEČINE PRI BOLNIKI Z RAKOM	33
1	Uvod	33
2	Vrste rakave bolečine	33
3	Vrste opioidnih analgetikov	33
4	Mehanizem delovanja opioidnih analgetikov.....	34
5	Vloga posameznih opioidov	36

6	Uvajanje in titracija opioidov	38
7	Prebijajoča bolečina.....	38
8	Opioidna rotacija	39
9	Neželeni učinki opioidov	39
10	Toleranca, telesna odvisnost in motnja uporabe opioidov.....	39
11	Celostno zdravljenje rakave bolečine.....	40
12	Zaključek	40
13	Literatura.....	40
VI	DODATNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BOLEČINE	42
1	Uvod	43
2	Protiepileptična zdravila	43
3	Antidepresivi	44
4	Ketamin in sistemski lidokain pri refraktarni bolečini	46
5	Kortikosteroidi.....	47
6	Bisfosfonati in denosumab pri bolečini zaradi kostnih metastaz	48
7	Lokalno zdravljenje periferne nevropatske bolečine.....	49
8	Kanabinoidi.....	49
9	Praktični pristop k izbiri dodatnega zdravila	50
10	Zaključek	51
11	Literatura.....	52
VII	ODMERJANJE, TITRACIJA IN ROTACIJA OPIOIDOV	55
1	Osnovna načela zdravljenja z opiodi	56
2	Titracija opioidov	56
3	Ekvianalgetični odmerki.....	56
4	Rotacija opioidov	57
5	Pogoji za uspešno terapijo z opiodi	58

VIII	PREBIJAJOČA BOLEČINA PRI BOLNIKU Z RAKOM: PREPOZNAVANJE, OCENA IN SODOBNI PRISTOP K ZDRAVLJENJU	59
1	Uvod	60
2	Opredelitev in klinične značilnosti	60
3	Pogostost in razvrstitev.....	61
4	Vzročni, nefarmakološki in multimodalni pristop.....	61
5	Farmakološko zdravljenje in izbira rešilnega zdravila.....	62
6	Fentanil in transmukozne poti vnosa	62
7	Varnost, posebne populacije in spremljanje zdravljenja	63
8	Kaj prinašajo novejši podatki (2024–2026)?	64
9	Praktični algoritem za zdravstveni tim	65
10	Zaključek	66
11	Literatura.....	66
IX	INVAZIVNE TEHNIKE ZA ZDRAVLJENJE BOLEČINE	70
1	Uvod	70
2	Podkožno dovajanje zdravil	72
3	Infiltracije bolečih točk in periferne blokade.....	73
4	Blokade simpatičnega živčevja.....	74
5	Epiduralna in paravertebralna analgezija.....	74
6	Intratekalno zdravljenje in implantabilne črpalke.....	76
7	Varnost osrednjih blokad.....	77
8	Nevromodulacija in akupunktura.....	78
9	Nevroablativne metode	78
10	Zaključek	79
11	Literatura.....	80
X	POT VNOSA ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE BOLEČINE	82
1	Uvod	83
2	Razdelitev bolečine	83
3	Obvladovanje kronične bolečine.....	84

4	Prebijajoča bolečina.....	84
5	Poti vnosa zdravil.....	84
6	Zaključek.....	87
7	Literatura.....	87
XI	UPORABA KANABIDIOLA PRI ZDRAVLJENJU NEVROPATSKE BOLEČINE.....	89
1	Uvod	90
2	Kanabinoidi in endokanabinoidni sistem	90
3	Farmakodinamika kanabidiola	90
4	Farmakokinetika, varnost in interakcije	91
5	Klinični dokazi pri nevropatski bolečini	92
6	Praktično mesto CBD v zdravljenju	92
7	Zaključek.....	93
8	Literatura.....	93

PREDGOVOR

Bolečina je del človeškega življenja. Včasih nas opozori, da se v telesu nekaj dogaja, drugič nas spremlja v času bolezni ali zdravljenja, lahko pa vztraja tudi takrat, ko je njen prvotni vzrok že zdavnaj minil. Takrat ne prizadene le telesa, temveč pogosto poseže v spanje, gibanje, delo, odnose in vsakdanje življenje.

Zato je zdravljenje bolečine več kot prizadevanje za manjšo številko na lestvici bolečine. Je prizadevanje, da bi človeku vrnilo nekaj, kar mu je bolečina odvzela – možnost gibanja, počitka, samostojnosti, bližine in življenja, kot ga je poznal pred boleznijo.

Danes imamo za zdravljenje bolečine na voljo številne možnosti. Sodobna farmakoterapija, regionalne in interventne metode, rehabilitacija ter številni drugi pristopi nam omogočajo, da lahko zdravljenje vse bolj prilagajamo posameznemu bolniku. Toda ob vseh možnostih, ki jih ponuja sodobna medicina, ostaja temelj enak: bolečino je treba razumeti in človeka poslušati.

Prav zato so strokovna srečanja in delavnice dragoceni. Omogočajo izmenjavo znanja in izkušenj, odpirajo prostor za vprašanja in razpravo ter nas spodbujajo k iskanju novih poti tam, kjer obstoječe niso dovolj. Zdravljenje bolečine je področje, pri katerem se medicina nenehno razvija, vendar njen končni cilj ostaja preprost in človeški – pomagati človeku živeti bolje.

Naj bo ta zbornik spremljevalec našega skupnega razmišljanja o bolečini, njenem razumevanju in možnostih zdravljenja. Naj ponudi nekaj novega, spomni na nekaj že znanega in morda spodbudi tudi kakšno novo vprašanje.

Kajti zmanjšati bolečino pomeni pogosto narediti prostor za nekaj drugega:

za gibanje, za bližino, za počitek in za življenje.

Želimo vam prijetno in uspešno delavnico ter veliko koristnih strokovnih izmenjav.

Doc. dr. Branka Stražišar

I Definicija bolečine, njen prenos in zaznavanje

doc. dr. Branka Stražišar, dr. med.

Onkološki inštitut, Ljubljana

bstrazisar@onko-i.si

1 Uvod

Bolečina je eden najpogostejših in najpomembnejših simptomov pri bolnikih z rakom. Je večdimenzionalna izkušnja, ki presega zgolj fiziološki odziv na poškodbo tkiva. Razumevanje njenega nastanka, prenosa in zaznavanja je ključno za učinkovito obravnavo in lajšanje trpljenja bolnikov. V tem prispevku so predstavljeni sodobna definicija bolečine, mehanizmi nocicepcije ter procesi transdukcije, transmisije, modulacije in percepcije, ki skupaj oblikujejo našo izkušnjo bolečine.

2 Definicija bolečine

Leta 2020 je Mednarodno združenje za proučevanje bolečine (IASP) posodobilo definicijo bolečine:

Bolečina je neprijetna čutna in čustvena izkušnja, povezana z dejansko ali potencialno poškodbo tkiva ali podobna izkušnji, povezani s takšno poškodbo. (1)

Definicija poudarja, da je bolečina vedno osebna izkušnja, na katero vplivajo biološki, psihološki in socialni dejavniki. Bolečina in nocicepcija sta različna pojma; iz aktivnosti senzoričnih nevronov ni mogoče sklepati o doživljanju bolečine. (2)

3 Nocicepcija od dražljaja do živčnega signala

Nocicepcija je aktivnost živčnih poti, ki sodelujejo pri prenosu vzbujenja ob bolečinskih dražljajih. (3)

Bolniški dražljaji aktivirajo nociceptorje, ki so lahko mehanski, termalni ali kemični receptorji. V perifernem tkivu se sprostijo vnetni mediatorji (kalij, laktat, histamin, prostaglandini), ki znižajo prag draženja nociceptorjev in povečajo občutljivost na bolečino (periferna senzibilizacija). (4)

4 Etape bolečinske poti

1. Transdukcija – pretvorba fizikalne ali kemične energije dražljaja v živčno aktivnost v nociceptorju.

2. Transmisija – prenos impulzov po aferentnih živcih (A δ , B in C vlakna) v hrbtenjačo in nato proti možganom.

3. Modulacija – spreminjanje prenosa bolečinskih signalov na različnih ravneh (periferna, spinalna, supraspinalna in kognitivna).

4. Percepcija – zavestna izkušnja bolečine v možganski skorji. (5)

Tabela 1 Urejevalni model bolečinske poti

Proces	Mesto	Dogajanje
1 Transdukcija	Periferni nociceptor	Pretvorba škodljivega dražljaja v živčni signal.
2 Transmisija	Periferni živec → hrbtenjača → višji centri	Prenos nociceptivnih impulzov proti možganom.
3 Modulacija	Periferna, spinalna in supraspinalna raven	Zaviranje ali ojačevanje prenosa; tudi descendente poti iz možganskega debla.
4 Percepcija	Talamus in povezana možganska omrežja	Oblikovanje zavestne, osebne izkušnje bolečine.

Povzeto po Gautam-das-daradia in licenco CC0, objavljen 13. marca 2026: odprti vir

5 Modulacija nocicepcije

Modulacija poteka na več ravneh. Na periferiji vnetni mediatorji povečajo občutljivost nociceptorjev. V hrbtenjači poteka sinaptični prenos z nevrotransmitterji (glutamat, aspartat, substanca P), ki ga lahko zavirajo inhibitorni mediatorji (enkefalini, endorfini, norepinefrin, dopamin, adenozin). Supraspinalna modulacija vključuje descendente poti iz možganskega debla, ki s serotonergičnimi, noradrenergičnimi in opioidnimi mehanizmi zavirajo bolečino. Pomembno vlogo ima tudi kognitivna modulacija, ki vključuje čustva, pričakovanja, izkušnje in nevroplastičnost možganov. (6)

6 Teorija vrat in descendenta modulacija

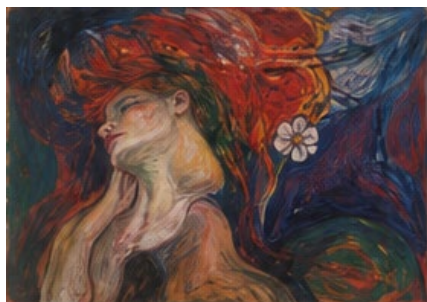
Teorija vrat (gate control) pojasnjuje, kako lahko ne-bolečinski dražljaji (npr. dotik, pritisk, masaža) zaprejo "vrata" za prenos bolečinskih signalov v hrbtenjači. (7)

Descendente poti iz možganskega debla (periaqueductalna siva, nucleus raphe magnus, locus coeruleus) z izločanjem serotonina, norepinefrina in endogenih opioidov zmanjšujejo prenos bolečinskih impulzov. (8)

7 Percepcija in zaznavanje bolečine

Bolečina ni le fiziološki signal, temveč je rezultat kompleksnega procesa, ki vključuje obdelavo v talamusu in možganski skorji, kjer nastane zavestna izkušnja. Bolečina je vedno povezana s čustvi, pozornostjo, spominom in prejšnjimi izkušnjami. Vplivajo jo tudi socialni dejavniki, okolje in kulturni kontekst. (9)

Slika 1. Bolečina kot kompleksna osebna izkušnja.



Edvard Munch: Blossom of Pain (1898), zamenljiva slika;

<https://www.munch.no/en/object/MM.G.00586>

8 Posebnosti bolečine pri bolniku z rakom

Pri bolnikih z rakom je bolečina pogosto posledica več mehanizmov: infiltracije tumorja v živčne strukture, vnetnih mediatorjev, ishemije, zdravljenja (npr. kemoterapije) in psiholoških dejavnikov. Pogosto se prepletajo nociceptivni in nevropatski mehanizmi, lahko pa pride tudi do centralne senzibilizacije. Zato je razumevanje mehanizmov bolečine ključno za izbiro ustrezne obravnave. (10)

9 Zaključek

Bolečina je večdimenzionalna izkušnja, ki nastane zaradi kompleksnega prepleta perifernih in centralnih mehanizmov, modulirana pa je s številnimi biološkimi, psihološkimi in socialnimi dejavniki. Razumevanje njene definicije, prenosa in zaznavanja je temelj za celostno obravnavo bolnika z rakom in drugih kroničnih stanjih. V nadaljevanju sledi predstavitev praktičnih načel zdravljenja bolečine.

10 Literatura

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–82.
2. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
3. https://books.google.ps/books/about/Clinical_Anesthesia.html?id=XbjltgWstiEC
4. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2164.
5. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66(6):355–474.
6. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971–9.
7. Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(7):565–75.

8. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(7):502–11.
9. Schmidt BL. The neurobiology of cancer pain. *Neuroscientist*. 2014;20(5):546–62.
10. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv166–91.

II Osnove zdravljenja bolečine zaradi raka

Ana Pekle, dr. med.

Onkološki inštitut, Ljubljana

Povzetek

Bolečina je eden najpogostejših in najtežjih simptomov pri bolnikih z rakom, zaradi nje trpijo tudi ljudje, ki so rak preboleli, ostala pa jim je kronična bolečina. Po izvoru in značaju je pogosto zelo raznolika in se tekom bolezni spreminja, tudi pod vplivom sistemskega in lokalnega zdravljenja. Zdravimo jo stopenjsko, po posodobljeni predlogi SZO, ki vključuje številne terapevtske modalnosti. Temelje predstavlja farmakološko zdravljenje, dopolnjujejo ga nefarmakološke tehnike in strategije. Vodilo je olajšati bolečine ob sprejemljivih stranskih učinkih zdravljenja, z namenom ohranjanja/izboljšanja kakovosti življenja.

Ključne besede: bolečina povezana z rakom, nevropatska bolečina zaradi raka, prebijajoča bolečina, opioidi, neopiodni analgetiki, neželeni učinki (NU), nefarmakološke tehnike, multimodalno zdravljenje

1 Uvod

Bolečina je ob diagnozi rak pogost pojav, pojavnost in intenzivnost naraščata s trajanjem bolezni in zdravljenja. V zadnjem desetletju je sicer prevalenca in jakost bolečine povezane z rakom upadla za 5-10%, še vedno pa ostaja problem pri kar 55% bolnikov z napredovalim metastatskim in terminalnim rakom. Čeprav bolečina ne ogroža življenja neposredno, človeka zelo prizadene tako po psihološki kot funkcionalni plati. Obstajajo kazalniki o slabšem preživetju bolnikov, ki trpijo hujše bolečine.

Z napredkom onkološkega zdravljenja, ki vpliva na vnetje, kompresijo, ishemijo, ki jih povzroča rak, se hkrati zmanjšuje tudi bolečina, izboljšuje kvaliteta življenja in podaljšuje preživetje bolnikov. Bolečina povezana z rakom je pogosto kombinirana, neredko je pridružena nevropatska komponenta (20-40%). Na doživljanje in zdravljenje bolečine vplivajo psihološki in socialni dejavniki. Pomembno je prepoznati naravo in vzrok bolečine, saj je le tako mogoče učinkovito, ciljno zdravljenje. Z daljšanjem preživetja se tudi pri bolnikih z rakom (in preživelih po raku) srečujemo z opioidno odvisnostjo in odkloni pri uporabi teh zdravil, s pojavi, ki smo se jih v preteklosti bali predvsem pri bolnikih brez maligne bolezni. Vse to so razlogi, ki zahtevajo celosten pristop pri urejanju bolečine, kjer je treba farmakološkemu zdravljenju priključiti nefarmakološke metode in tehnike, interventne ter komplementarne metode zdravljenja, z multi in interdisciplinarnim pristopom.

2 Zdravljenje z opioidnimi zdravili

Morfin in njemu sorodna zdravila so temelj zdravljenja zmerne in hude bolečine povezane z rakom. Način predpisovanja teh zdravil opisuje modificirana lestvica SZO.

Načeloma se zdravljenje začne s šibkimi opioidi (tramadol, kodein) pri opioidno naivnih bolnikih, ki poročajo o blagi/zmerni bolečini. Kombiniramo jih z neopiodnimi analgetiki, paracetamolom, NSAR, metamizolom, COX 2 inhibitorji, ter po potrebi z adjuvantnimi zdravili.

Močni opioidi (morfin, oksikodon, fentanil, buprenorfin) se uporabljajo primarno za hudo bolečino. Njihova uporaba je dopustna tudi za zdravljenje zmerne bolečine ob predpostavki, da se prične z nizkimi odmerki, ki jih titriramo do primerne učinkovitosti, vendar ob sprejemljivih stranskih učinkih. Vsaj en od neželenih učinkov se pojavi pri približno 80% bolnikov, najpogosteje obstipacija in slabost, pri 10-20 % so tako pomembni, da je potrebno zdravila zamenjati. Ostali neželeni učinki so še omotičnost, vrtoglavica, zmedenost, zaspanost, halucinacije, suha usta, težave z mikcijo.

Morfin, oksikodon, hidromorfon, fentanil, buprenorfin, tapentadol so primerljivi analgetiki po učinkovitosti in med seboj zamenljivi, se pa med seboj razlikujejo po stranskih učinkih in glede presnavljanja ter izločanja. Metadona ne uporabljamo rutinsko kot zdravilo prvega izbora za kronično bolečino zaradi raka, ga pa občasno priključimo pri zdravljenju kompleksne bolečine, kadar je verjetna nevropatska bolečina, toleranca ali hiperalgezija.

25% bolnikov slabo odgovori na zdravljenje z močnimi opioidi. Lahko gre za napredovalo bolezen, psihološko pogojeno stanje ali pomembno nevropatsko komponento, lahko gre tudi

za nastanek tolerance. Kadar sumimo na slednjo, uporabimo **opioidno rotacijo**, da bi ponovno izboljšali učinkovitost zdravljenja. Rotacija pomeni menjavo enega opioida za drugo vrsto ali pa za menjavo poti vnosa zdravil (kadar je zaradi bolnikovega stanja spremenjen metabolizem zdravila). Rotacijo lahko uporabimo tudi, če določen opioid povzroča nesprejemljivo hude neželene učinke. Uporabimo **ekvi-analgetične odmerke** zdravil.

Za zdravljenje kronične bolečine zaradi raka uporabljamo kombinacijo **kratko in dolgodelujočih opioidov**. Z dolgodelujočimi ublažimo večino bolečine v daljših intervalih, s kratko in hitro delujočimi pa blažimo občasna poslabšanja, t.i. **prebijajočo bolečino**. Tako se izognemo presežnemu delovanju dolgodelujočih opioidov in njihovim neželenim učinkom pretežni del dneva. S hitro in kratkotrajno delujočimi opioidi **titriramo** količino opioidov, ki jih bolnik potrebuje v enem dnevu. 2/3 oz. 3/4 tega odmerka pretvorimo v dolgodelujoči opioid, terapijo pa dopolnimo s predpisom kratkotrajnega opioida, ki ga bolnik jemlje po potrebi.

Opioidov ne predpisujemo kot edino zdravilo proti bolečinam. Glede na mehanizem nastanka bolečine jih kombiniramo z ne-opioidnimi analgetiki in po potrebi z adjuvantnimi zdravili. Z njimi dosežemo t.i. «opioid-sparing» učinek, ki upočasni nastanek tolerance.

3 Nevropatska bolečina zaradi raka (NBzR)

20-40% bolnikov z rakom trpi zaradi nevropatske bolečine, ki nastane zaradi bolezni ali okvare živčnega tkiva. Lahko gre za posledico tumorske rasti, lahko pa je posledica protitumorskega zdravljenja. Nevropatska bolečina je pogosto sestavni del mešane bolečine pri raku. Prisotnost NB je povezana z večjo intenzivnostjo in večjim vplivom bolečine na vsakdanje življenje ter njegovo kvaliteto. Diagnostika NB je zahtevna, potrdimo jo lahko po anamnezi, pregledu in slikovnih diagnostičnih preiskavah, v pomoč so tudi vprašalniki, npr. DN4, PainDetect. NB zdravimo, kadar se po diagnostiki izkaže, da je njena prisotnost najmanj verjetna, še bolje, če je definitivna.

V prvi vrsti NBzR zdravimo s kombinacijo opioidov in enim od adjuvantnih zdravil: triciklični antidepresiv (TCA-amitriptilin) oz. zaviralec ponovnega privzema serotonina in NA (duloksetin, venlafaksin) oz. antikonvulziv (pregabalin, gabapentin). Ta adjuvantna zdravila imajo izrazite neželene učinke, zato je v primeru lokalizirane NB dobrodošla rešitev uporaba **topičnih zdravil**, obližev z lidokainom oz.s kapsaicinom, pri katerih je NU malo. Botulinum toksin A je staro zdravilo za novo indikacijo, periferno nevropatsko bolečino., BTA modulira nevrogeno vnetje, s hitrim in dolgotrajnim delovanjem.

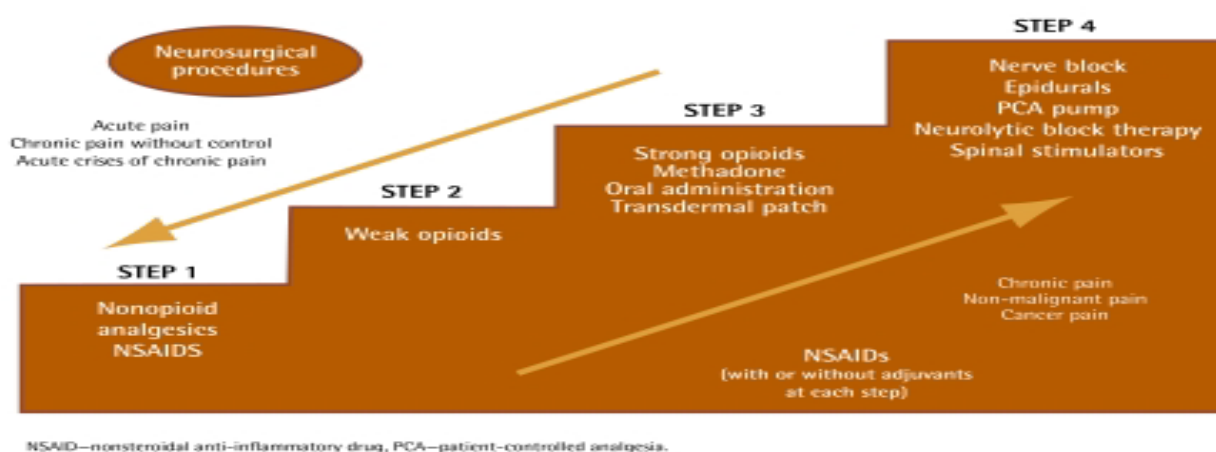
4 Prebijajoča bolečina (PB)

Je prehoden, nenadno nastal izbruh hude bolečine, ob sicer bazalno dobro urejeni bolečini. Lahko nastopi brez sprožilnega dejavnika, lahko pa jo sproži določen dogodek, npr. gibanje, hranjenje, nega. Prebijajočo bolečino zdravimo s hitro in kratkotrajno delujočimi opioidi. Če je mogoče, identificiramo sprožilni dejavnik in se mu izogibamo, kadar to ni mogoče, lahko bolnik odmerek hitro delujočega analgetika vzame pred nastopom sprožilnega dražljaja.

Pogoj za učinkovito zdravljenje PB je dobro urejena bazalna analgezija. Odmerek za PB mora biti primerno velik, tj. 10-20 % dnevnega odmerka opioida.

5 Multimodalni način zdravljenja bolečine - kombinacija farmakoloških in nefarmakoloških metod

Figure 2. New adaptation of the analgesic ladder



Klasična SZO analgetična lestvica je za zdravljenje bolečine pri raku predpisovala postopno uporabo večjih odmerkov oz. močnejših analgetikov, glede na jakost bolečine. Sodobnejša, modificirana lestvica vključuje interventne metode na 4. stopnji.

Pri 30% bolnikov pa tak način zdravljenja ni učinkovit. Pri akutnih poslabšanjih je smiselno začeti z najvišjo, 4. stopnjo (interventno zdravljenje), še preden se pojavi refraktarna bolečina, ob izboljšanju pa nato postopno zniževati intenzivnost zdravljenja.

V takih primerih je proti bolečini učinkovito dodatno specifično protitumorsko zdravljenje (RT, KT, HT, kirurgija) in različne neinvazivne protibolečinske tehnike (fotobiomodulacija, nevromodulacija...)

Pri uporabi **interventnih metod** je vedno potrebno pretehtati njihovo pričakovano dobrobit v primerjavi s tveganji za zaplete. O pričakovanjih, možnostih zdravljenja in tveganjih se temeljito pogovorimo z bolnikom in njegovimi svojci. Pri odločitvi za določeno zdravljenje igra pomembno vlogo stanje osnovne bolezni.

Z interventnimi metodami želimo doseči prekinitev ali modifikacijo živčnega prenosa, na nivoju perifernih, avtonomnih živcev ali v CZS, reverzibilno ali ireverzibilno.

Nevroaksialne aplikacije so primerne za določene bolnike z refraktarno bolečino, s hudo intoleranco opioidov, za specifične lokalizacije. Zdravila se aplicira preko epiduralnega/spinalnega katetra ali s pomočjo implantirane intratekalne (IT) črpalke. Uporaba teh metod izboljša bolečino ob manjši sistemski porabi opioidov, posledično imajo bolniki manj neželenih učinkov opioidov in boljšo kvaliteto življenja.

5.1 Nefarmakološko zdravljenje

Podpira, nadgrajuje ostale terapevtske metode, vpliva na jakost in doživljanje bolečine, izboljšuje bolnikovo kvaliteto življenja.

Fizikalna medicina s fizikalnimi sredstvi (toplota, hlad, elektrika, EM polje...) in manualnimi tehnikami vpliva na bolečino, izboljša bolnikovo funkcionalnost, samostojnost. Preprečuje nastanek atrofije in kaheksije, imobilnosti, kronične bolečine. Fizioterapija je ključna za povrnitev oz. prilagoditev bolnikove funkcionalnosti.

Psihološke intervencije

Psihološki dejavniki vplivajo na pojav, jakost in vzdrževanje bolečine. Emocionalna reakcija na bolečino tako ni le emocionalni problem, temveč bolnik dejansko zaznava večjo intenziteto bolečine v določenih čustvenih stanjih. Depresija, anksioznost, katastrofizacija imajo vpliv na toleranco do bolečine.

Psiho-socialne intervencije, npr. vedenjsko-kognitivna terapija, relaksacijski trening, čuječnost, meditacija, podporne skupine, imajo vpliv na fizično bolečino, na psihološko stisko in izboljšujejo bolnikovo sposobnost spoprijemanja z bolečino.

5.2 Komplementarne metode

Akupunktura (akp) se uporablja kot del multimodalnega zdravljenja bolečine. Akp skupaj z medikamentozno terapijo izboljša učinkovitost, skrajša čas do nastopa in podaljša trajanje analgezije, izboljša kvaliteto življenja. Stranski učinki akp so redki in blagi, obenem pa z njo lahko blažimo stranske učinke drugih načinov zdravljenja.

Joga ima dober učinek na bolečino, ki jo povzročajo aromatazni inhibitorji

6 Zaključek

Bolečina je pogost simptom pri bolnikih z rakom. Z napredkom onkologije se je preživetje onkoloških bolnikov znatno podaljšalo in pojavila se je populacija preživelih po raku, od katerih jih ima približno tretjina kronično bolečino. Zgolj farmakološko zdravljenje ni zadostno, kar se je izkazalo z opioidno epidemijo.

Zdravljenje bolečine pri raku se je približalo zdravljenju nerakave kronične bolečine. Zajema iz različnih terapevtskih modalnosti, poleg farmakoloških vključuje tudi nefarmakološke in komplementarne tehnike. Tekom bolezni so potrebne redne evaluacije bolečine in prilagajanje zdravljenja. Uporablja se multimodalni pristop z interdisciplinarno ekipo. Cilj takšnega zdravljenja je obvladovanje bolečine ob prenosljivih stranskih učinkih zdravljenja in ohranjeni/ izboljšani kvaliteti življenja.

7 Literatura

- 1-Mestdagh F, Steyaert A, Lavand'homme P. Cancer Pain Management: A Narrative Review of Current Concepts, Strategies, and Techniques. *Curr Oncol*. 2023 Jul 18;30(7):6838-6858. doi: 10.3390/currenocol30070500. PMID: 37504360; PMCID: PMC10378332.
- 2-Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA Cancer J Clin*. 2018 May;68(3):182-196. doi: 10.3322/caac.21453. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29603142; PMCID: PMC5980731.
- 3-Snijders, R.A.H.; Brom, L.; Theunissen, M.; van den Beuken-van Everdingen, M.H.J. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer 2022: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cancers* **2023**, *15*, 591. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Scilit](#)]
- 4-Paice JA, Bohlke K, Barton D, Craig DS, El-Jawahri A, Hershman DL, et al. Use of opioids for adults with pain from cancer or cancer treatment: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2023;41:914–30. 10.1200/JCO.22.02198. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 5-Bates, N.; Bello, J.K.; Osazuwa-Peters, N.; Sullivan, M.D.; Scherrer, J.F. Depression and Long-Term Prescription Opioid Use and Opioid Use Disorder: Implications for Pain Management in Cancer. *Curr. Treat. Options Oncol*. **2022**, *23*, 348–358. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Scilit](#)] [[PubMed](#)]
- 6-Mulvey, M.R.; Boland, E.G.; Bouhassira, D.; Freynhagen, R.; Hardy, J.; Hjermstad, M.J.; Mercadante, S.; Perez, C.; Bennett, M.I. Neuropathic pain in cancer: Systematic review, performance of screening tools and analysis of symptom profiles. *Br. J. Anaesth*. **2017**, *119*, 765–774. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Scilit](#)]
- 7-Mercadante, S.; Maltoni, M.; Russo, D.; Adile, C.; Ferrera, P.; Rossi, R.; Rosati, M.; Casuccio, A. The Prevalence and Characteristics of Breakthrough Cancer Pain in Patients Receiving Low Doses of Opioids for Background Pain. *Cancers* **2021**, *13*, 1058. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Scilit](#)] [[PubMed](#)]
- 8-Allano, G.; George, B.; Minello, C.; Burnod, A.; Maindet, C.; Lemaire, A. Strategies for interventional therapies in cancer-related pain-a crossroad in cancer pain management. *Support. Care Cancer* **2019**, *27*, 3133–3145. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Scilit](#)]
- 9-Mao, J.J.; Ismaila, N.; Bao, T.; Barton, D.; Ben-Arye, E.; Garland, E.L.; Greenlee, H.; Leblanc, T.; Lee, R.T.; Lopez, A.M.; et al. Integrative Medicine for Pain Management in Oncology: Society for Integrative Oncology–ASCO Guideline. *J. Clin. Oncol*. **2022**, *40*, 3998–4024. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Scilit](#)] [[PubMed](#)]
- 10-Grenda, T.; Grenda, A.; Krawczyk, P.; Kwiatek, K. Botulinum toxin in cancer therapy—Current perspectives and limitations. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. **2022**, *106*, 485–495. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Scilit](#)]

11-Li X, Jia F, Wu P, Wen Q. Multimodal Rehabilitation for Advanced Cancer Pain: a Narrative Review of Emerging Nonpharmacological Strategies. *Curr Oncol Rep*. 2026 Jan 24;28(1):3. doi: 10.1007/s11912-026-01734-1. PMID: 41579249; PMCID: PMC12831679.

12-Cuthbert C, Twomey R, Bansal M, Rana B, Dhruva T, Livingston V, et al. The role of exercise for pain management in adults living with and beyond cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2023;31:254. 10.1007/s00520-023-07716-4. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

13-Boland, J.W.; Allgar, V.; Boland, E.G.; Bennett, M.I.; Kaasa, S.; Hjermstad, M.J.; Johnson, M. The relationship between pain, analgesics and survival in patients with advanced cancer; a secondary data analysis of the international European palliative care Cancer symptom study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2020**, 76, 393–402. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Scilit](#)]

III Psihoonkološki vidik bolečine

asist. Jana Knific, dr. med., doc. dr. Andreja C. Škufca Smrdel, univ. dipl. psih.

Onkološki inštitut, Oddelek za psihoonkologijo, Ljubljana

psihoonko@onko-i.si

Povzetek

Bolečina je eden najpogostejših in najbolj obremenjujočih simptomov pri bolnikih z rakom ter pomembno vpliva na kakovost življenja in vsakodnevno funkcioniranje. Je multidimenzionalna izkušnja, ki nastaja v prepletu bioloških, psiholoških, socialnih in duhovnih dejavnikov. Njeno zaznavanje, izražanje in obvladovanje so povezani tudi s čustvenim stanjem, prepričanji, vedenjskimi odzivi, kulturnim okoljem in socialno podporo.

Multidimenzionalnost doživljanja bolečine je tudi osnova za interdisciplinarni pristop k obvladovanju le-te. Namen prispevka je predstaviti psihološke in psihiatrične vidike bolečine pri bolnikih z rakom ter možnosti njihovega celostnega obvladovanja.

Ključne besede: celostna bolečina, psihološki dejavniki, duševna motnja, psihofarmakoterapija, nefarmakološki pristopi

1 Uvod

Bolečina je ena najbolj pogostih in stresnih simptomov, s katerimi se spoprijemajo bolniki z rakom (1, 2). Bolečina, posebej bolečina pri raku, ni le fizična izkušnja, ampak vključuje kompleksne vidike človekovega funkcioniranja, vključujoč osebnost, čustvovanje, kognicijo, vedenje, socialne odnose (3). V paliativni oskrbi se ob prepletu telesnega, psihološkega, socialnega in eksistencialnega uporablja pojem celostne oziroma totalne bolečine (angl. *total pain*) (4). Teorija vrat Melzacka in Walla še vedno najbolj celovito opisuje mehanizem integracije teh dejavnikov v doživljanje bolečine (5). Multidimenzionalnost bolečine je osnova za interdisciplinaren pristop k obravnavi bolnikov z rakom z bolečino.

2 Ocenjevanje in prepoznavanje bolečine

Bolniki se razlikujejo med seboj po doživljanju in izražanju bolečine; osnovni vir informacij pa je samoocena, ki je že v osnovi subjektivna in pod vplivom psihosocialnih dejavnikov, bodisi da gre za samooceno od 1 do 10, bodisi za multidimenzionalne vprašalnike. Ocena bolečine, ki jo poda bolnik, vključuje tako oceno moči in trajanja bolečine, kot tudi duševno stisko, ki jo bolnik v dani situaciji doživlja (6). Tudi zato so korelacije med ocenami bolečine bolnika in njegovih svojcev in zdravstvenega osebja nizke, najnižje so pri najvišjih ocenah bolečine (7, 8). Objektivni podatki so pomembni, niso pa nadomestilo za bolnikovo oceno. Persistentna bolečina je lahko neupravičeno pripisana psihološkim dejavnikom, predvsem, kadar ne odgovarja na zdravila (3).

Študije kažejo, da je bolečina pri bolnikih z rakom velikokrat neprepoznana in posledično neustrezno obravnavana, na kar vplivajo številni dejavniki (9). Dejavniki, povezani z bolniki, zajemajo različna manj funkcionalna prepričanja in strahove, kulturna in religiozna prepričanja. Druga skupina so dejavniki, vezani tudi na zdravstvene delavce, med njimi nezadostno poznavanje področja obvladovanja bolečine, strahovi, vezani na predpisovanje opioidov, nezadostna komunikacija med zdravstvenimi delavci. Del dejavnikov je vezanih na interdisciplinarno sodelovanje članov tima slaba koordinacija oskrbe, odsotnost individualiziranega načrta obravnave, pomanjkljiva edukacija bolnika. Pomembni pa so tudi sistemski dejavniki, kot so regulacija, vezana na izdajanje opioidov, po nekaterih državah tudi dostopnost do analgetikov (9).

Pri celostni oceni bolečine je pomemben del tudi eksploracija psihosocialnih vsebin – duševne stiske in duševnih motenj, socialne podpore, ciljev in pričakovanj v zvezi z obvladovanjem bolečine ter funkcioniranja, prepričanj v zvezi z bolečino ter obvladovanjem le-te, tudi kulturnih prepričanj do bolečine (10). Zato je pomembno, da tako presejanje bolečine kot presejanje duševne stiske postaja reden in sestaven del vsake onkološke obravnave (10, 11).

3 Psihološki faktorji pri spoprijemanju z bolečino

Psihološki dejavniki pomembno vplivajo na doživljanje, poročanje in spoprijemanje z bolečino, kot tudi na adherenco pri različnih strategijah obvladovanja bolečine; med njimi so

duševna stiska, depresivnost, anksioznost, negotovost in brezup, pomanjkanje informacij in razumevanje bolezni,; neobvladovana bolečina je povezana z željo po hitri smrti (12).

Že dolgo je poznan dejavnik individualnega pomena bolečine – bolniki z rakom, ki so bolečine pripisali benignim vzrokom, so navajali manjši vpliv bolečine na vsakodnevno funkcioniranje in boljše kvaliteto življenja kot tisti, ki so jo pripisali napredovanju bolezni (13). Na doživljanje bolečine pomembno vplivajo tudi razpoložljivi socialni suport, spol ter socioekonomski faktorji (14). Pomemben dejavnik je tudi katastrofizacija - ponavljajoče se misli, da je bolečina nevzdržna, da bo postajala vedno hujša in da posameznik nima nadzora nad njo. Katastrofiziranje vključuje povečano osredotočenost na bolečino, pretiravanje v ocenjevanju nevarnosti in občutek nemoči. Povezano je z višjo ocenjeno intenzivnostjo bolečine, večjo prizadetostjo in izrazitejšim bolečinskim vedenjem (15).

Povezanost med bolečino ter duševno stisko oz. duševnimi motnjami je kompleksna in je ne moremo interpretirati vzročno – posledično, pomembno pa je, da ju obravnavamo skupaj (16–18).

4 Nevrobiološki mehanizmi depresije, anksioznosti in bolečinskega sindroma

Bolečinski modulacijski sistem je lokaliziran v rostralno-ventromedialni podaljšani hrbtenjači in dorzolateralnem pontomezencefalnem tegmentumu. Povezan je s predeli možganov, ki sodelujejo pri psiholoških procesih. Bolečinski dražljaji potujejo po spinotalamični poti v talamus in nato v primarni somatosenzorični korteks, kjer se določata njihova intenzivnost in lokacija. Po spinobulbarni poti se informacije prenašajo v podaljšano hrbtenjačo, talamus, limbične strukture in korteks, kjer nastane subjektivna, čustveno-motivacijska izkušnja bolečine. To izkušnjo oblikujeta predvsem diskriminatorna oziroma talamokortikalna in čustvena oziroma limbična pot. Na modulacijo bolečine vplivajo tudi kognitivno-čustveni dejavniki, kot so pozornost, pričakovanja, občutek nadzora in tesnoba. Pri tem sodelujejo amigdala, hipokampus, sprednji cingularni korteks, orbitofrontalni in insularni predeli možganske skorje. Skupni nevrotransmitorski sistem bolečinskih, kognitivnih in afektivnih poti sestavlja predvsem serotonin in noradrenergični sistem. Descendentni serotonin in noradrenergični nevroni zavirajo prenos nociceptivnih dražljajev v hrbtenjači ter tako omejujejo njihov dotok do možganske skorje (19).

Sistematični pregledi in meta-analize kažejo prevalenco klinično pomembnih simptomov depresije ali depresivnih motenj pri bolnikih z rakom med 31 % in 33 %, prevalenca anksioznih motenj pa do 30%. Bolniki, ki ne poročajo o anksioznih in depresivnih simptomih imajo redkeje neobvladano bolečino (20).

Visoka raven anksioznosti pri raku pljuč je močno povezana z respiratorno stisko (dispnejo) in prebijajočo bolečino pri kostnih metastazah (depresija: 30–38%, anksioznost: 28–35%). V študijah so zaznali izjemno visoko stopnjo nevropatske bolečine (po kirurškem in radioterapevtskem zdravljenju) ter visoko tveganje za posttravmatsko stresno motnjo pri

bolnikov z rakom glave in vratu (depresija 25–40%, anksioznost 30–40%). Simptomi depresije in anksioznosti pri kolorektalnih rakih vztrajajo po zaključenem zdravljenju, predvsem pri bolnikih s stomo in s pridruženo kronično nevropatsko bolečino (21–23).

5 Suicidalnost in bolečina

Ključne ugotovitve sistemske pregledne študije so, da je povečano tveganje za pojav samomorilnih misli ob slabo nadzorovani bolečini. Tveganje se poveča pri bolnikih z napredovalo onkološko boleznijo in pridruženo depresivno motnjo. Ta dva elementa medsebojno vplivata in povečujeta čustveno in fizično breme bolečine. Suicidalna ogroženost bolnikov z rakom je dvakrat večja kot v splošni populaciji, tveganje je večje v prvem letu po diagnozi, v napredovalih stadijih bolezni in specifično pri raku trebušne slinavke in požiralnika(24).

6 Bolečina in spanje

Povezava med bolečino in motnjami spanja je dvosmerna; po eni strani bolečina vpliva na spanec, saj sproža mikroprebujanja, fragmentacijo spanja ter zmanjšuje delež globokega spanja in krajša faze REM, kar privede do izgube regenerativnih funkcij spanja. Po drugi strani pomanjkanje spanja vpliva na bolečino, saj spanja znižuje prag za bolečino ter sproža hiperalgezijo, obenem pa moti descendente inhibitorne bolečinske poti. Že kratkotrajna deprivacija spanja bistveno poveča doživljanje intenzivnosti bolečine ter poslabša obdelavo bolečine v prefrontalnih in limbičnih strukturah (23). Intruzivne misli in skrbi tako vzdružujejo budnost, kot vlivajo na doživljanje bolečine.

Patofiziološki mehanizmi, ki povezujejo bolečino in motnje spanja so vnetni in citokinski (deprivacija spanja zvišuje ravni pro-vnetnih citokinov (IL-6, TNF, C-reaktivni protein), ki neposredno senzibilizirajo nociceptorje (periferne in centralne bolečinske receptorje), monoaminski in opioidni sistem (motnje spanja oslabijo delovanje endogenega opiatnega sistema ter zmanjšajo razpoložljivost serotonina in noradrenalina v možganih), hipotalamo-hipofizna – adrenalna os (povečano izločanje kortizola in aktivacija simpatičnega živčevja povzročata stalno psihofizično vznemirjenost, kar onemogoča sprostitev) (15, 21-23).

7 Obvladovanje bolečine

Multidimenzionalnost doživljanja bolečine je osnova za to, da tudi obravnava bolnika z bolečinami zajame vsa različna področja doživljanja. Pri obvladovanju bolečine imajo poleg protibolečinske terapije svoje mesto tudi psihofarmakoterapija, nefarmakološke intervencije in psihoterapija (22).

7.1 Edukacija in psihoedukacija

Na adherenco pri zdravljenju vplivajo med drugim tudi nekatera manj funkcionalna prepričanja v zvezi z bolečino, protibolečinskimi zdravili ali do sebe kot bolnika z bolečino.

Pogosta so prepričanja v zvezi z neželenimi učinki protibolečinskih zdravil in strah pred razvojem odvisnosti. Bolečina je lahko videna kot nujni znak napredovanja bolezni (ali pa zdravljenja), ob tem lahko zdravila pomenijo, da niso v stiku s svojim telesom in se ne bodo

mogli ustrezno odločati. Pogosta so prepričanja, da bodo zdravila potrebovali kasneje v poteku bolezni in, da »ne bodo imeli kaj več dati, ko bo bolečina res huda«, ali pa, da so zdravila »zadnja postaja«. Nekatera prepričanja se navezujejo nase kot na bolnika – prenašanje bolečine je znak moči, »ne smem se pritoževati, ne smem obremenjevati«, ukvarjanje z bolečino bo zdravnika odvrnilo od zdravljenja primarne bolezni. Prepričanja se lahko navezujejo na samo bolezen, ki jo ob manj zdravilih lahko doživljajo kot manj ogrožujočo (27).

Edukacija je bodisi samostojna intervencija bodisi sestavni del intervencij, usmerjenih v obvladovanje bolečine. Edukacija bolnikov lahko rezultira v boljšem poznavanju in prepričanjih v zvezi z bolečino, zmanjšani oceni intenzitete in največji oceni bolečine, višjem doživljanju lastne učinkovitosti pri spoprijemanju z njo (28, 29). Pomemben vidik psihoedukacije je tudi edukacija o tem, kako psihološki dejavniki (npr. misli, čustva, vedenje) vplivajo na bolečino in kakšen je obraten vpliv (30). Poleg edukacije bolnikov in njihovih svojcev je pomembna tudi edukacija zdravstvenega osebja (26, 27).

7.2 Psihofarmakološko zdravljenje

Pri zdravljenju anksioznih in depresivnih stanj, ki so spremljevalec bolečine, so zdravila izbora antidepressivi. Pri izbiri antidepressiva se lahko naslonimo na podatke metaanalize Cipriani et al. iz leta 2018, ki je pokazala primerljivo učinkovitost 21 antidepressivov (AD), zato pri kliničnem delu izbira najprimernejšega temelji na upoštevanju stranskih učinkov, interakcij med zdravili, primarnih simptomov depresije in komorbidnih motenj ali stanj (33).

Pomembni dejavniki, ki vplivajo na izbiro so pridruženi somatski simptomi bolezni (npr. uporaba sedativnega AD pri nespečnosti, uvedba AD, ki veča apetit, pri kahektičnem bolniku), uporaba potenciala za dvojno delovanje AD (npr. duloksetin – nevropatska bolečina, venlafaksin – »valunge« v okviru menopavznih simptomov), druga sočasna medikamentna terapija, tip raka (ne bupropion pri primarnih in sekundarnih možganskih tumorjih), komorbidnosti (ne psihostimulansov/triciklični antidepressivi pri kardialnih obolenjih), psihiatrična anamneza in predhodni terapevtski odgovor na uvedeni AD (33).

Tabela 1: Antidepresivi in njihova specifika pri onkološki bolezni in bolečini (34,35)

ANTIDEPRESIV	Th odmerek	Str. učinki ob uvajanju	Posebnosti	Ime zdravila
SSRI				
escitalopram	10-20 mg/d	Slabost, siljenje na bruhanje, diareja, glavobol	Prvi izbor, minimalni vpliv na P450	Cipralex, Ecytara, Citafort
citalopram	20-60 mg/d			Cipramil, Citalon
sertralin	50-200 mg/d			Asentra, Zoloft
paroxetin	20-60 mg/d	Sedacija	Močan inh.P450 Prekinitveni simptomi	Paroxat, Parogen
fluoxetin	20-60 mg/d		Močan inh.P450	Prozac, Fluoksetin Vitabalans
SNRI				
venlafaksin	75-300 mg/d	Nauzea, glavobol, somnolenca, vrtoglavica, (konstipacija)	Dvojno delovanje v višjih odmerkih, pozornost na RR Prekinitveni simptomi	Alventa, Effectin ER
duloksetin	60-120 mg/d	Slabost, konstipacija, pospanost	Nevropatska bolečina, Močan inh.P450	Dulsevia, Cymbalta
NDRI				
bupropion	150-300 mg/d	Anksioznost, konvulzije	Aktivirajoč, ne pri kahektičnih bolnikih, meta CŽS	Wellbutrin XR
NaSSA				

mirzaten	7.5-30 mg/d	Sedirajoč, dvig TT, suha usta	Učinek na navzeo, »uspavalo«	Mirzaten
<i>Drugi</i>				
agomelatin	25-50 mg/d	Navzea, somnolenca, vrtoglavica	Spremljanje ALT,AST	Valdoxan
trazodon	50-300 mg/d	Pospanost, vrtoglavica	»uspavalo«	Trittico
tianeptin	12,5-37,5 mg/d	Navzea, zaspanost, omotica, suha usta	SOA, jet.okvara	Coaxil
vortioksetin	5-20 mg/d	Navzea, suha usta	Multimodalni	Brintellix

Antidepresivi so eden od ukrepov pri zdravljenju depresivnih motenj, anksioznih stanj in bolečine. A kot adjuvantno terapijo lahko uporabimo tudi druge skupine zdravil. To so antipsihotiki (npr. tipični antipsihotik haloperidol, kot tudi atipične antipsihotike druge generacije, npr. kvetiepin, risperidon, olanzapin, aripiprazol), ki imajo tudi anksiolitične, uspavalne in antiemetične lastnosti.; antiepileptiki (npr. lamotrigin, gabapentin, pregabalin), ki jih uporabimo pri nevropatski bolečini in kot stabilizatorje razpoloženja.

7.3 Nefarmakološke intervencije

NCCN smernice poudarjajo pomen nefarmakoloških in integrativnih strategij, katerih namen je povečati verjetnost obvladovanja bolečin ali izboljšati funkcioniranje, priporočene so intervencije, usmerjene na telo, prehransko svetovanje, psihosocialne in duhovne intervencije (26).

Med psihosocialnimi intervencijami imajo pomembno mesto psihoedukacija ter posamezne intervencije vedenjske intervencije (vedenjska aktivacija s postavljenjem ciljev, uravnavanjem aktivnosti ter postavljanjem prioritet, progresivna mišična relaksacija) in kognitivne intervencije (tehnike dihanja, druge sprostitvene tehnike, distrakcija, čuječnost, imaginacija, hipnoza (26).

7.4 Psihoterapevtska obravnava

Za obravnavo bolečine, kot tudi spremljajoče duševne stiske in duševne motnje, so najbolj z dokaz podprte kognitivno vedenjske terapije, tako drugega (klasična kognitivno vedenjska terapija) kot tretjega reda (čuječnost, metakognitivna terapija, terapija sprejemanja in predanosti) (26, 36); medtem ko je učinkovitost kognitivno vedenjske terapije pri obravnavi depresivnosti, anksioznost, nespečnosti jasno podprta z dokazi (37, 38), je učinkovitost vedenjsko kognitivne terapije pri bolečini bolnikov z rakom slabše raziskana (33).

Vedenjske strategije spreminjajo vedenje, rutine, aktivnost in odzive na bolečino. Včasih so že posamezne intervencije dovolj, pri drugih bolnikih je smiselna psihoterapevtska obravnava, kjer preko kognitivnih pristopov pri obvladovanju bolečine spreminjajo miselne vzorce, interpretacije in pozornost, kot tudi prepričanja – v zvezi z bolečino, obvladovanjem bolečine, protibolečinski terapiji, sebi kot bolniku z izraženo bolečino. Kognitivno vedenjska terapija tretjega reda se usmerja predvsem v ospredotočanje tukaj in zdaj, sprejemanje vsega, kar se dogaja v trenutku, brez presojanja.

V pomoč so lahko tudi druge oblike psihoterapije, ki se usmerjajo v polje medosebnega, pripomorejo k bolj učinkoviti socialni podpori (10).

8 Zaključek

Bolečine pri bolnikih z rakom ni mogoče ustrezno razumeti in obravnavati zgolj kot telesni simptom. Njeno doživljanje se oblikuje v prepletu bioloških, psiholoških in socialnih dejavnikov, zato mora ocena poleg intenzivnosti bolečine zajeti tudi duševno stisko, spanje, funkcioniranje, socialno podporo in bolnikova prepričanja.

Celostna obravnava zahteva individualiziran in interdisciplinaren pristop, ki povezuje protibolečinsko zdravljenje, psihoedukacijo, zdravljenje pridruženih duševnih motenj, nefarmakološke ukrepe in psihoterapijo. Cilj ni le zmanjšanje bolečine, temveč tudi zmanjšanje trpljenja ter izboljšanje bolnikovega funkcioniranja, občutka nadzora in kakovosti življenja.

9 Literatura

1. van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Jun 1;51(6):1070-90.e9. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340
2. Snijders RAH, Brom L, Theunissen M, van den Beuken-van Everdingen MHJ. Update on prevalence of pain in patients with cancer 2022: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 18;15(3):591. doi:10.3390/cancers15030591
3. Tickoo RS, Key RG, Breitbart WS. Cancer-related pain. In: Holland JC, Rowland JH, editors. *Psycho-oncology*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2015. p. 171-98.
4. Saunders C. Care of patients suffering from terminal illness at St Joseph's Hospice, Hackney, London. *Nurs Mirror*. 1964 Feb 14;vii-x.
5. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965 Nov 19;150(3699):971-9. doi:10.1126/science.150.3699.971
6. White CA. Chronic pain. In: White CA. *Cognitive behaviour therapy for chronic medical problems: a guide to assessment and treatment in practice*. Chichester: John Wiley & Sons; 2001. p. 87-108.

7. Grossman SA, Sheidler VR, Swedeen K, Mucenski J, Piantadosi S. Correlation of patient and caregiver ratings of cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1991 Feb 1;6(2):53-7. doi:10.1016/0885-3924(91)90518-9
8. Seers T, Derry S, Seers K, Moore RA. Professionals underestimate patients' pain: a comprehensive review. *Pain*. 2018 May;159(5):811-8. doi:10.1097/j.pain.0000000000001165
9. Admassie BM, Endeshaw AS, Belete KG, Teshome D, Demilew BC, Getahun AB, et al. Understanding barriers to cancer pain management: insights from patients and healthcare professionals-a systematic review. *Public Health Chall*. 2026 Apr 27;5(2):e70247. doi:10.1002/puh2.70247
10. Swarm RA, Youngwerth JM, Agne JL, Anitescu M, Are M, Buga S, et al. Adult cancer pain, version 2.2025, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025 Jul 1;23(7). doi:10.6004/jnccn.2025.0032
11. Riba MB, Donovan KA, Ahmed K, Andersen B, Braun I, Breitbart WS, et al. NCCN Guidelines Insights: distress management, version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 May;21(5):450-7. doi:10.6004/jnccn.2023.0026
12. Syrjala KL, Jensen MP, Mendoza ME, Yi JC, Fisher HM, Keefe FJ. Psychological and behavioral approaches to cancer pain management. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 1;32(16):1703-11. doi:10.1200/JCO.2013.54.4825
13. Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer*. 1982 Nov 1;50(9):1913-8. doi:10.1002/1097-0142(19821101)50:9<1913::AID-CNCR2820500944>3.0.CO;2-R
14. Sarafino EP, Smith TW. The nature and symptoms of pain. In: Sarafino EP, Smith TW. *Health psychology: biopsychosocial interactions*. 7th ed. Hoboken (NJ): Wiley; 2014. p. 281-305.
15. Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Nov 1;24(5):526-42. doi:10.1016/S0885-3924(02)00497-9
16. Laird BJA, Boyd AC, Colvin LA, Fallon MT. Are cancer pain and depression interdependent? A systematic review. *Psychooncology*. 2009;18(5):459-64. doi:10.1002/pon.1431
17. O'Connor M, Weir J, Butcher I, Kleiboer A, Murray G, Sharma N, et al. Pain in patients attending a specialist cancer service: prevalence and association with emotional distress. *J Pain Symptom Manage*. 2012 Jan 1;43(1):29-38. doi:10.1016/j.jpainsymman.2011.03.010
18. Ward SE, Goldberg N, Miller-McCauley V, Mueller C, Nolan A, Pawlik-Plank D, et al. Patient-related barriers to management of cancer pain. *Pain*. 1993 Mar;52(3):319-24. doi:10.1016/0304-3959(93)90165-L
19. Varrassi G, Leoni MLG, Fari G, Caruso A, Al-Alwany AA, Mercieri M, et al. Neurobiology of cancer pain: a narrative review. *OBM Neurobiol*. 2025 Dec;9(4):1-23. doi:10.21926/obm.neurobiol.2504315

20. Getie A, Ayalneh M, Bimerew M. Global prevalence and determinant factors of pain, depression, and anxiety among cancer patients: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Psychiatry*. 2025 Feb 19;25:156. doi:10.1186/s12888-025-06599-5
21. Watts S, Prescott P, Mason J, McLeod N, Lewith G. Depression and anxiety in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. *BMJ Open*. 2015 Nov 30;5(11):e007618. doi:10.1136/bmjopen-2015-007618
22. Walker ZJ, Xue S, Jones MP, Ravindran AV. Depression, anxiety, and other mental disorders in patients with cancer in low- and lower-middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *JCO Glob Oncol*. 2021 Aug 3;7:GO.21.00056. doi:10.1200/GO.21.00056
23. Mejareh ZN, Abdollahi B, Hoseinipalangi Z, Jeze MS, Hosseinifard H, Rafiei S, et al. Global, regional, and national prevalence of depression among cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Psychiatry*. 2021;63(6):527-35. doi:10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_77_21
24. Simonetti A, Tripaldella D, Bardi F, Pinto M, Caso R, Stella G, et al. Pain and suicide behavior in cancer patients: implications for personalized treatment-a systematic review. *J Pers Med*. 2026 Jan 8;16(1):42. doi:10.3390/jpm16010042
25. Chang JR, Fu SN, Li X, Li SX, Wang X, Zhou Z, et al. The differential effects of sleep deprivation on pain perception in individuals with or without chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2022 Dec;66:101695. doi:10.1016/j.smr.2022.101695
26. Swarm RA, Youngwerth JM, Agne JL, Anitescu M, Are M, Buga S, et al. Adult cancer pain, version 2.2025, NCCN clinical practice guidelines in oncology [Internet]. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025;23(7):e250032. [cited 2026 Sep 9]. Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/23/7/article-e250032.xml>
27. Rosa WE, Riegel B, Ulrich CM, Chittams J, Quinn R, Meghani SH. The association between analgesic treatment beliefs and electronically monitored adherence for cancer pain. *Oncol Nurs Forum*. 2021 Jan 4;48(1):45-58. doi:10.1188/21.ONF.45-58
28. Bennett MI, Bagnall AM, Jose Closs S. How effective are patient-based educational interventions in the management of cancer pain? Systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2009 Jun 1;143(3):192-9. doi:10.1016/j.pain.2009.01.016
29. Lovell MR, Lockett T, Boyle FM, Phillips J, Agar M, Davidson PM. Patient education, coaching, and self-management for cancer pain. *J Clin Oncol*. 2014 Jun;32(16):1712-20. doi:10.1200/JCO.2013.52.4850
30. Cassileth BR, Keefe FJ. Integrative and behavioral approaches to the treatment of cancer-related neuropathic pain. *Oncologist*. 2010 May 1;15(Suppl 2):19-23. doi:10.1634/theoncologist.2009-S504

31. Adam R, Bond C, Murchie P. Educational interventions for cancer pain. A systematic review of systematic reviews with nested narrative review of randomized controlled trials. *Patient Educ Couns*. 2015 Mar;98(3):269-82. doi:10.1016/j.pec.2014.11.003
32. Rababa M, Al-Sabbah S, Hayajneh AA. Nurses' perceived barriers to and facilitators of pain assessment and management in critical care patients: a systematic review. *J Pain Res*. 2021 Nov 5;14:3475-91. doi:10.2147/JPR.S332423
33. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi:10.1016/S0140-6736(17)32802-7
34. Grassi L, Riba M, editors. *Psychopharmacology in oncology and palliative care: a practical manual* [Internet]. Berlin: Springer; 2014 [cited 2026 Sep 21]. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-642-40134-3>
35. Stahl SM. *Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology*. 7th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2020.
36. Ruano A, Garcia-Torres F, Galvez-Lara M, Moriana JA. Psychological and non-pharmacologic treatments for pain in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2022 May;63(5):e505-20. doi:10.1016/j.jpainsymman.2021.12.021
37. Nissen ER, Neumann H, Knutzen SM, Henriksen EN, Amidi A, Johansen C, et al. Interventions for insomnia in cancer patients and survivors-a comprehensive systematic review and meta-analysis. *JNCI Cancer Spectr*. 2024 Apr 30;8(3):pkae041. doi:10.1093/jncics/pkae041
38. Xia W, Zheng Y, Guo D, Zhu Y, Tian L. Effects of cognitive behavioral therapy on anxiety and depressive symptoms in advanced cancer patients: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2024 Mar 1;87:20-32. doi:10.1016/j.genhosppsych.2024.01.006
39. Mestdagh F, Steyaert A, Lavand'homme P. Cancer pain management: a narrative review of current concepts, strategies, and techniques. *Curr Oncol*. 2023 Jul 18;30(7):6838-58. doi:10.3390/curroncol30070500

IV Neopiodni analgetiki v klinični praksi

Ajša Repar, dr. med.; doc. dr. Branka Stražišar, dr. med.

Onkološki inštitut, Ljubljana

Povzetek

Neopiodni analgetiki so temelj multimodalnega zdravljenja številnih akutnih in kroničnih nociceptivnih bolečinskih stanj. Varna uporaba je odvisna od pravilne indikacije, odmerka, trajanja in ocene gastrointestinalnega, ledvičnega, srčno-žilnega, ter drugih individualnih tveganj ter tveganja za krvavitve.

Prispevek posodablja praktično uporabo nesteroidnih antirevmatikov (NSAR), paracetamola, metamizola in acetilsalicilne kisline glede na aktualne smernice, regulatorna opozorila ter slovenske povzetke glavnih značilnosti zdravil. Posebej so izpostavljeni: načelo najnižjega učinkovitega odmerka in najkrajšega potrebnega trajanja sistemskih NSAR, prednost topičnih NSAR pri osteoartrozi, od odmerka odvisno srčno-žilno tveganje ibuprofena in diklofenaka, ledvično tveganje ob kombinaciji RAS-inhibitorja, diuretika in NSAR, opozorila za uporabo NSAR od 20. tedna nosečnosti, varno odmerjanje paracetamola ter ukrepi ob sumu na predoziranje. Pri metamizolu so vključena priporočila EMA iz leta 2024 za zgodnje prepoznavanje agranulocitoze. Cilj je praktičen, na tveganju temelječ pristop, ki ohranja analgetično korist in zmanjšuje preprečljivo škodo.

Ključne besede: neopiodni analgetiki; NSAR; paracetamol; metamizol; multimodalna analgezija; varnost zdravil.

1 Uvod

Neopioidni analgetiki ostajajo temelj zdravljenja velikega dela akutne in kronične nociceptivne bolečine. V sodobni obravnavi jih ne razumemo kot “šibkejšo stopnjo” pred opiodi, temveč kot samostojne učinkovine z različnimi mehanizmi, ki jih je mogoče racionalno vključiti v multimodalno analgezijo. Sodobni perioperativni konsenz priporoča ocenjevanje bolečine predvsem glede na funkcijo in spodbuja multimodalno analgezijo, ki ob odsotnosti kontraindikacij vključuje paracetamol, NSAR in metamizol; cilj ni zgolj znižanje številčne ocene bolečine, temveč mobilizacija, dihanje, spanje in okrevanje [1].

Pri neopioidnih analgetikih je razmerje med koristjo in škodo izrazito odvisno od bolnika. Isto zdravilo je lahko odlična izbira pri mladem, dobro hidriranem bolniku z akutno nociceptivno bolečino in neprimerna izbira pri bolniku s kronično ledvično boleznijo, srčnim popuščanjem, anamnezo krvavitve iz prebavil ali ob sočasni antikoagulantni terapiji. Zato je kakovost predpisovanja sestavljena iz štirih odločitev: prava indikacija, prava učinkovina, najnižji učinkoviti odmerek in vnaprej določeno trajanje z načrtom ponovne ocene.

Tabela 1. Klinični profil glavnih neopioidnih analgetikov

Skupina	Glavni učinek	Tipična vloga	Ključna varnost
NSAR	analgetični + protivnetni + antipiretični	akutna mišično-skeletna, pooperativna, dismenoreja, OA; del multimodalne analgezije	GI krvavitve/ulkus; AKI in retencija tekočine; hipertenzija, srčno popuščanje in trombotični dogodki; interakcije
Paracetamol	analgetični + antipiretični	blaga do zmerna akutna bolečina; perioperativni “backbone” pri primernih bolnikih	hepatotoksičnost ob predoziranju; paziti na celotni dnevni odmerek iz kombiniranih pripravkov
Metamizol	analgetični + antipiretični + spazmolitični	akutna huda bolečina, kolike, pooperativna/tumorska bolečina, visoka vročina po SmPC	agranulocitoza, anafilaktične reakcije, hipotenzija pri parenteralni uporabi; posebna opozorila EMA

Skupina	Glavni učinek	Tipična vloga	Ključna varnost
ASA	analgetični/protivnetni pri višjih odmerkih; antiagregacijski pri nizkih	danes predvsem antitrombotične kardiovaskularne indikacije	krvavitve, GI zapleti, preobčutljivost; interakcije z antitrombotiki

2 Multimodalna analgezija

Multimodalna analgezija združuje učinkovine in tehnike z različnimi mesti delovanja, zato lahko doseže primerljiv ali boljši analgetični učinek z manjšimi odmerki posameznih zdravil. V perioperativnem okolju sta paracetamol in NSAR pri ustrezno izbranih bolnikih učinkovita in z opiodi varčna ("opioid-sparing") analgezija; konsenz iz leta 2024 posebej poudarja tudi prednost peroralne poti, kadar je izvedljiva, ter sinergistični učinek kombinacije paracetamola in NSAR [1]. Pri vsakem dodatnem zdravilu moramo vedeti, kaj dodaja k analgeziji in katero novo tveganje prinaša.

3 3 Nesteroidni antirevmatiki (NSAR)

3.1 Mehanizem delovanja in COX-selektivnost

Klasična razlaga delovanja NSAR temelji na zaviranju encima ciklooksigenaze (COX) in posledičnem zmanjšanju sinteze prostanooidov. Pomembna terminološka korekcija je, da COX arahidonske kisline ne "razgrajuje", temveč katalizira njeno pretvorbo v prostaglandinska intermediata PGG₂ in PGH₂, iz katerih nastajajo prostaglandini, prostaciklin in tromboksan. Vane je mehanizem zaviranja sinteze prostaglandinov kot osrednji učinek aspirin-podobnih zdravil opisal že leta 1971 [2].

COX-1 je pretežno konstitutivni encim z vlogo v homeostazi, med drugim v trombocitih, prebavni sluznici in ledvicah. COX-2 se med vnetjem močno inducira, vendar ima tudi fiziološke funkcije, zlasti v ledvicah in žilju. Selektivnejša inhibicija COX-2 lahko zmanjša nekatere zgornje gastrointestinalne zaplete in manj vpliva na trombocite, vendar ne odpravi ledvičnega tveganja in lahko pri nekaterih učinkovinah poveča arterijsko trombotično tveganje [4,5].

3.2 Indikacije in trajanje zdravljenja

NSAR so učinkoviti pri številnih akutnih nociceptivnih stanjih, zlasti kadar je prisotna vnetna ali prostaglandinsko posredovana komponenta: akutna mišično-skeletna bolečina, poškodbe, dismenoreja, zobobol in izbrana pooperativna bolečina. V onkologiji in po operacijah so lahko del multimodalnega režima in zmanjšajo potrebo po opiodih, če specifične kontraindikacije niso prisotne [1]. Pri kroničnih stanjih mora biti predpis časovno in ciljno opredeljen:

nadaljevanje je smiselno le, kadar bolnik dosega merljivo klinično korist, predvsem boljšo funkcijo.

Sistemi NSAR naj se uporabljajo v najnižjem učinkovitem odmerku in najkrajši čas, saj se številna tveganja povečujejo z višjim odmerkom in daljšim zdravljenjem [5-7]. Pri lokalizirani osteoartrozi je topični NSAR privlačna možnost, ker zmanjšuje sistemske izpostavljenosti [3].

3.3 Gastrointestinalno tveganje

Pri inhibiciji COX-1 gre za izgubo prostaglandinske posredovane citoprotekcije: zmanjša se izločanje sluzi in bikarbonata, poslabša mukozni pretok krvi in reparacija sluznice, prisoten pa je lahko tudi lokalni dražeči učinek. Posledica so dispepsija, erozije, ulkusi, krvavitve in perforacije. Meta-analiza randomiziranih raziskav je pokazala povečanje zgornjih gastrointestinalnih zapletov pri različnih režimih NSAR, tudi pri naproksenu [4].

Pred predpisom je pomembna anamneza ulkusa ali krvavitve, starost ter sočasna uporaba antikoagulantov, antiagregacijskih zdravil, nekaterih SSRI in sistemskih glukokortikoidov. COX-2 selektivni NSAR lahko zmanjšajo, ne pa odpravijo GI tveganja. Pri bolniku z osteoartrozo, ki potrebuje oralni NSAR, NICE priporoča sočasno gastroprotekcijo, na primer zaviralec protonске črpalke [3].

3.4 Srčno-žilno tveganje

Meta-analiza CNT Collaboration je pokazala, da so bili diklofenak in koksibi v visokih odmerkih povezani s približno tretjino večjim relativnim tveganjem večjih žilnih dogodkov, medtem ko pri naproksenu v analiziranih režimih ni bilo statistično pomembnega povečanja večjih žilnih dogodkov; vsi ocenjevani NSAR pa so približno podvojili tveganje za srčno popuščanje [4]. EMA zato naproksen opisuje kot zdravilo z ugodnejšim srčno-žilnim profilom med pogosto uporabljenimi NSAR, ne pa kot zdravilo brez tveganja [5].

Pri ibuprofenu je regulatorno pomembna meja odmerka: EMA je pri dnevni odmerkih 2400 mg ali več potrdila majhno povečanje tveganja za miokardni infarkt in možgansko kap, primerljivo z nekaterimi koksibi in diklofenakom; pri odmerkih do 1200 mg/dan v pregledanih podatkih povečanja srčno-žilnega tveganja ni zaznala [6]. Sistemski diklofenak ima po oceni EMA srčno-žilni profil, ki zahteva podobne previdnostne ukrepe kot selektivni COX-2 inhibitorji, zlasti pri visokih odmerkih in dolgotrajni uporabi [7]. Pri bolnikih z uveljavljeno srčno-žilno boleznijo ali velikim izhodiščnim tveganjem je zato odločitev individualna in pogosto zahteva izbiro drugega analgetičnega pristopa.

3.5 Ledvično tveganje

Ledvični neželeni učinki NSAR so fiziološko predvidljivi. Ledvični prostaglandini pomagajo vzdrževati aferentno arteriolaro vazodilatacijo, zlasti kadar je ledvična perfuzija zmanjšana. Inhibicija njihove sinteze lahko zmanjša glomerulno filtracijo in sproži akutno ledvično okvaro (AKI), zadrževanje natrija in vode ter hiperkaliemijo. Tveganje je večje pri kronični ledvični bolezni, dehidraciji, srčnem popuščanju, cirozi, pri starejših in pri sočasni uporabi zdravil, ki

vplivajo na ledvično hemodinamiko. KDIGO 2024 posebej opozarja na nefrotoksične učinke NSAR ter odsvetuje nekritično kronično uporabo brez recepta pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo; kadar so NSAR vendarle potrebni, je uporaba lahko sprejemljiva le ob premišljeni oceni koristi in tveganja ter ustreznem nadzoru [8].

Posebno pozornost zasluži kombinacija zaviralca renin-angiotenzinskega sistema (ACEi ali ARB), diuretika in NSAR.

V veliki opazovalni raziskavi je bila trojna kombinacija povezana z 31 % večjim tveganjem za AKI, najvišjim v prvih 30 dneh zdravljenja [9]. Pri tveganem bolniku je treba, kadar je NSAR nujen, zagotoviti ustrezno hidracijo, kontrolirati kreatinin/eGFR in elektrolite ter jasno omejiti trajanje zdravljenja.

3.6 Interakcije in nosečnost

Klinično pomembne interakcije NSAR vključujejo tveganje za krvavitev ob antikoagulantnih in antiagregacijskih zdravilih, ledvično tveganje ob RAS-inhibitorjih in diuretikih ter zmanjšano izločanje nekaterih učinkovin, med drugim litija in metotreksata. Pri nizkem odmerku acetilsalicilne kisline (ASA) lahko redna uporaba ibuprofena farmakodinamično zmanjša antiagregacijski učinek ASA; zato je pri kardiovaskularnih bolnikih potrebno usklajevanje režima ali izbira alternative [6].

Aktualni slovenski SmPC za naproksen navaja, da lahko uporaba od 20. tedna nosečnosti povzroči oligohidramnijo zaradi fetalne ledvične disfunkcije, poročali pa so tudi o konstrikciji arterioznega duktusa; po večdnevni izpostavljenosti od 20. tedna dalje je treba razmisliti o predporodnem spremljanju. V zadnjem trimesečju je uporaba kontraindicirana zaradi fetalnega kardiopulmonalnega in ledvičnega tveganja ter učinkov na krvavitev in porod [10]. Zato mora biti pri nosečnici odločitev vezana na aktualni SmPC konkretne učinkovine in porodniško presojo.

4 Acetilsalicilna kislina (ASA)

Acetilsalicilna kislina ireverzibilno acetilira ciklooksigenazo; pri trombocitih ima zaradi njihove nezmožnosti sinteze novega encima dolgotrajen antiagregacijski učinek [11]. To pojasni, zakaj se ASA danes v klinični praksi bistveno pogosteje uporablja kot antitrombotično zdravilo kot kot rutinski analgetik. Sodobne smernice za kronične koronarne sindrome opredeljujejo nizkoodmerno ASA za izbrane bolnike z uveljavljeno koronarno boleznijo, ob sočasnem tehtanju krvavitvenega tveganja [12].

5 Paracetamol

5.1 Vloga in odmerjanje

Paracetamol ima dober analgetični in antipiretični učinek, nima pa klinično pomembnega protivnetnega učinka. V perioperativni analgeziji je pogosto del osnovnega multimodalnega režima, z manj neželenimi učinki kot NSAR in z opioid-varčnim učinkom [1].

Po aktualnem slovenskem SmPC zdravila LEKADOL 500 mg je priporočeni posamezni odmerek pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let, 500–1000 mg, z najmanj štiriurnim presledkom in največjim dnevnim odmerkom 4 g [13]. Pri jetrni bolezni, hudi ledvični okvari, dehidraciji, krhkosti, podhranjenosti ali drugih dejavnikih tveganja so lahko potrebni manjši dnevni odmerki ali daljši intervali. Posebno praktično tveganje je nenamerno podvajanje paracetamola v več kombiniranih pripravkih, zato mora biti v dokumentaciji vedno jasno naveden celotni dnevni odmerek iz vseh virov.

5.2 Predoziranje in N-acetilcistein

Pri terapevtskih odmerkih se večina paracetamola presnovi s konjugacijo, manjši del pa preko citokroma P450 v reaktivni metabolit N-acetil-p-benzokinonimin (NAPQI), ki ga nevtralizira glutation. Ob predoziranju se zaloge glutationa izčrpajo, NAPQI pa se veže na celične proteine in povzroča hepatocelularno nekrozo. Ob sumu na predoziranje je potrebna urgentna toksikološka ocena; N-acetilcistein je standardni antidot, pri katerem je čas začetka zdravljenja pomemben [13].

6 Metamizol

6.1 Klinična vloga in odmerjanje

Metamizol je pirazolonski derivat z analgetičnim, antipiretičnim in spazmolitičnim delovanjem. Slovenski SmPC ga opredeljuje za akutno hudo bolečino po poškodbah ali operacijah, za kolike, tumorsko in drugo hudo akutno ali kronično bolečino, kadar druge možnosti niso indicirane ali učinkovite, ter za visoko vročino, ki se ne odziva na druge ukrepe [15]. Zaradi spazmolitičnega učinka ima posebno praktično vrednost pri visceralni bolečini. V multimodalnem režimu lahko zmanjša potrebo po opioidih, vendar ga je smiselno predpisati z enako natančnostjo glede indikacije, trajanja in varnosti kot druga sistemska zdravila.

Za odrasle in mladostnike, stare najmanj 15 let in težke več kot 53 kg, aktualni SmPC za Algominol navaja do 1000 mg na posamezni peroralni odmerek, do štirikrat dnevno v presledkih 6–8 ur, z največ 4000 mg/dan [15]. Pri parenteralnem natrijevem metamizolatu SmPC praviloma navaja 500–1000 mg na odmerek do štirikrat dnevno; po potrebi dovoljuje posamezni odmerek do 2500 mg in največ 5000 mg/dan. Intravensko injiciranje mora biti zelo počasno, največ 1 ml oziroma 500 mg na minuto, bolnik pa mora biti leže in skrbno spremljan zaradi tveganja hipotenzivne ali preobčutljivostne reakcije [16].

6.2 Agranulocitoza

Najpomembnejša vsebinska posodobitev metamizola je obravnava agranulocitoze. EMA je leta 2024 zaključila pregled varnosti in ohranila pozitivno razmerje med koristmi in tveganji, hkrati pa zahtevala okrepljena opozorila za zgodnje prepoznavanje in zmanjšanje resnih izidov [14]. Agranulocitoza ni odvisna od odmerka, lahko se pojavi kadarkoli med zdravljenjem ali kmalu po ukinitvi, tudi pri bolnikih, ki so metamizol v preteklosti že uporabljali brez zapletov.

Bolnika je treba poučiti, naj metamizol takoj prekine in poišče urgentno medicinsko pomoč ob vročini, mrzlici, vnetem žrelu ali bolečih spremembah sluznic, zlasti v ustih, nosu, žrelu ter genitalnem ali analnem področju. Če se pojavijo simptomi, je treba takoj določiti krvno sliko z DKS in prenehati z jemanjem metamizola [14]. Posebno pozornost zahtevajo bolniki, ki metamizol prejemajo zaradi vročine ali hkrati z antibiotikom, saj so lahko zgodnji simptomi agranulocitoze prikriti. Zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih z anamnezo metamizolom oziroma sorodnimi pirazoloni povzročene agranulocitoze in pri določenih boleznih kostnega mozga oziroma hematopoeze [14,15].

7 Praktični pristop k izbiri

V praksi se kakovost izbire neopioidnega analgetika bistveno izboljša, če si pred predpisom sistematično odgovorimo na pet vprašanj: (1) katero bolečino zdravimo in kakšen je funkcionalni cilj; (2) kakšno je bolnikovo gastrointestinalno, ledvično, srčno-žilno, jetrno, in alergijsko tveganje ter tveganje za krvavitev (3) katera zdravila že prejema in kje so možne interakcije; (4) ali nosečnost, starost, krhkost, dehidracija ali nizka telesna masa vplivajo na izbiro analgetika; (5) kdaj bomo učinek in neželene učinke ponovno ocenili.

Tabela 2. Visoko uporabni varnostni signali in predlagani klinični odziv

Signal	Kaj pomeni	Praktični odziv
anamneza GI krvavitve / antikoagulant	visoko krvavitveno tveganje ob sistemskem NSAR	premisli o alternativah; če je NSAR nujen, izberi strategijo z gastroprotekcijo in najkrajšim trajanjem
KLB, dehidracija, srčno popuščanje	povečano tveganje AKI in retencije tekočine	izogibaj se nekritični uporabi; ob nujnosti omeji trajanje in razmisli o spremljanju ledvične funkcije/elektrolitov
ACEi/ARB + diuretik	dodatek NSAR poveča tveganje AKI	če je mogoče, izberi alternativo; če ni, jasen časovni načrt, hidracija in nadzor
nosečnost ≥20 tednov	tveganje oligohidramnija in konstrikcije duktusa	preveri aktualni SmPC; sistemski NSAR le po tehtni presoji, v 3. trimesečju kontraindicirani
več pripravkov s paracetamolom	nevarnost skritega preseganja skupnega dnevnega odmerka	seštej ves paracetamol; dokumentiraj največji dovoljeni

		dnevni odmerek za konkretnega bolnika
metamizol + vročina/mrzlica/vneto grlo/razjede sluznic	sum na agranulocitozo	takoj prekini; urgentna KKS z diferencialno; ne ponovno uvajati do razjasnitve

Pri akutni pooperativni bolečini je pri ustreznem bolniku pogosto smiselna kombinacija paracetamola in NSAR, ker delujeta komplementarno in zmanjšujeta opioidno potrebo [1]. Pri bolniku z velikim gastrointestinalnim ali ledvičnim tveganjem bo ista kombinacija manj privlačna, medtem ko lahko pri visceralni bolečini metamizol zaradi spazmolitičnega učinka ponudi dodatno korist. Pri kronični osteoartritozi je treba pred sistemskim zdravljenjem izkoristiti topične in nefarmakološke možnosti [3]. Takšna individualizacija je pomembnejša od poenostavljenega razvrščanja analgetikov po “moči”.

8 Zaključek

Neopioidni analgetiki omogočajo učinkovito in z opiodi varčno (“opioid-sparing”) zdravljenje, kadar jih uporabljamo specifično, glede na indikacije, časovno omejeno in na podlagi individualnega tveganja. Pri NSAR so ključni pravilna razlaga COX mehanizma, aktivna ocena GI, ledvičnega in srčno-žilnega tveganja ter načelo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajši potreben čas. Naproksen ima ugodnejši trombotični profil kot številni drugi NSAR, vendar ni “brez tveganja”; visokoodmerni ibuprofen in sistemski diklofenak zahtevata posebno srčno-žilno previdnost. Nosečnost od 20. tedna dalje je pomemben varnostni kontekst za sistemske NSAR.

Paracetamol ostaja uporaben analgetik in antipiretik, vendar sta nujna seštevanje vseh virov paracetamola in individualizacija odmerka. Ob predoziranju je potrebna hitra toksikološka obravnava in pravočasna uporaba N-acetilcisteina. Metamizol je pomembna analgetična in spazmolitična možnost, vendar mora bolnik poznati simptome agranulocitoze; ob njihovem pojavu sta potrebni takojšnja prekinitev in urgentna krvna slika. Najbolj varen predpis je zato tisti, ki poleg izbire učinkovine že ob začetku določi cilj, trajanje, opozorilne znake in datum ponovne ocene.

9 Reference

1. El-Boghdady K, Levy NA, Fawcett WJ, Knaggs RD, Laycock H, Baird E, et al. Peri-operative pain management in adults: a multidisciplinary consensus statement from the Association of Anaesthetists and the British Pain Society. *Anaesthesia*. 2024;79:1220-1236. doi:10.1111/anae.16391.
2. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231:232-235. doi:10.1038/newbio231232a0.

3. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline NG226 [Internet]. London: NICE; 2022 [cited 2026 Sep 29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng226>
4. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769-779. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
5. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk [Internet]. London: EMA; 2012 [cited 2026 Sep 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/opinion-any-scientific-matter/questions-answers-review-non-selective-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-cardiovascular-risk_en.pdf
6. European Medicines Agency. Updated advice on use of high-dose ibuprofen [Internet]. London: EMA; 2015 [cited 2026 Sep 29]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ibuprofen-dexibuprofen-containing-medicines>
7. European Medicines Agency. New safety advice for diclofenac: same cardiovascular precautions as for selective COX-2 inhibitors [Internet]. London: EMA; 2013 [cited 2026 Sep 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/diclofenac-article-31-referral-prac-recommends-same-cardiovascular-precautions-diclofenac-selective-cox-2-inhibitors_en.pdf
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.
9. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013;346:e8525. doi:10.1136/bmj.e8525.
10. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Naprosyn (naproksen): povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet]. Centralna baza zdravil; [cited 2026 Sep 29]. Available from: [https://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/BE72B54FD9D7B19CC12579C2003F551B/\\$File/s-030823.pdf](https://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/BE72B54FD9D7B19CC12579C2003F551B/$File/s-030823.pdf)
11. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res*. 2003;110(5-6):255-258. doi:10.1016/S0049-3848(03)00379-7.
12. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415-3537.

13. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. LEKADOL 500 mg (paracetamol): povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet]. Centralna baza zdravil; [cited 2026 Sep 29]. Available from: [https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/FA98AD40B344FDEAC12579C2003F521B/\\$File/s-030295.pdf](https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/FA98AD40B344FDEAC12579C2003F521B/$File/s-030295.pdf)
14. European Medicines Agency. Metamizole-containing medicinal products: measures to minimise serious outcomes of agranulocytosis [Internet]. Amsterdam: EMA; 2024 [cited 2026 Sep 29]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-serious-outcomes-known-side-effect-painkiller-metamizole>
15. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Algominol 500 mg (metamizol): povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet]. Centralna baza zdravil; [cited 2026 Sep 29]. Available from: [https://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/60C8C6EB4CBAE6FFC125866600056BED/\\$File/s-030576.pdf](https://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/60C8C6EB4CBAE6FFC125866600056BED/$File/s-030576.pdf)
16. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Natrijev metamizolat Krka 500 mg/ml: povzetek glavnih značilnosti zdravila [Internet]. Centralna baza zdravil; [cited 2026 Sep 29]. Available from: [https://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/4166D0815ADDF846C125850D00056EEE/\\$File/s-029820.pdf](https://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/o/4166D0815ADDF846C125850D00056EEE/$File/s-029820.pdf)

V Opioidi za zdravljenje bolečine pri bolnikih z rakom

Tanja Bohinc, dr. med.

Onkološki inštitut, Ljubljana

1 Uvod

Bolečina je eden najpogostejših in hkrati najbolj obremenjujočih simptomov pri bolnikih z rakom. Lahko nastane zaradi samega tumorja, metastaz, zdravljenja raka ali drugih spremljajočih bolezni. Pri napredovalem raku je bolečina pogosto dolgotrajna in pomembno vpliva na telesno funkcioniranje, spanje, razpoloženje, socialno življenje in splošno kakovost življenja.

Opioidni analgetiki imajo pomembno mesto pri zdravljenju zmerne do hude rakave bolečine. Sodobna priporočila poudarjajo, da odločitev za uvedbo opioida ne sme temeljiti samo na intenzivnosti bolečine, temveč na celostni oceni bolnika, vrste bolečine, ciljev zdravljenja, pričakovanih koristi in možnih neželenih učinkov. WHO pri odraslih z rakavo bolečino priporoča izbiro analgetika glede na vrsto in jakost bolečine; pri zmerni do hudi bolečini blagi analgetiki sami praviloma niso zadostni.

2 Vrste rakave bolečine

Rakava bolečina je glede na patofiziološki mehanizem lahko nociceptivna, nevropatska ali mešana.

Nociceptivna bolečina nastane zaradi aktivacije nociceptorjev ob poškodbi ali vnetju tkiva. Somatska bolečina je običajno relativno dobro lokalizirana in se pogosto pojavlja pri prizadetosti kosti ali mehkih tkiv. Visceralna bolečina izvira iz notranjih organov in je pogosto difuzna, slabše lokalizirana ter lahko spremljana z vegetativnimi simptomi.

Nevropatska bolečina nastane zaradi poškodbe ali bolezni somatosenzoričnega živčnega sistema. Pri rakavih bolnikih je lahko posledica infiltracije ali kompresije živčnih struktur, kirurškega posega, radioterapije ali nevrotoksičnega sistemskega zdravljenja. Pogosto jo spremljajo pekoč občutek, elektrizirajoča bolečina, parestezije, alodinija ali hiperalgezija.

Pri številnih bolnikih gre za **mešano bolečino**, zato samo opioidno zdravljenje pogosto ni optimalno. Pri nevropatski komponenti so lahko potrebna adjuvantna zdravila, pri bolečini zaradi kostnih metastaz pa poleg sistemske analgezije tudi zdravljenje osnovnega vzroka, na primer radioterapija ali druga onkološka terapija.

3 Vrste opioidnih analgetikov

Opioide glede na njihovo farmakološko delovanje in jakost lahko razdelimo na:

- **šibke opioide**, kot sta kodein in tramadol;

- **močne opioide**, kot so morfin, oksikodon, hidromorfon, fentanil in metadon;
- **delne agoniste**, med katere sodi buprenorfin;
- **kombinirane oziroma multimodalno delujoče opioide**, pri katerih poleg opioidnih receptorjev sodelujejo tudi drugi mehanizmi.

Pri zmerni do hudi rakavi bolečini imajo osrednjo vlogo predvsem močni opiodi. WHO med opioidne možnosti vključuje morfin, fentanil, hidromorfon in oksikodon, pri čemer je izbira odvisna od kliničnega stanja in individualnega odziva bolnika.

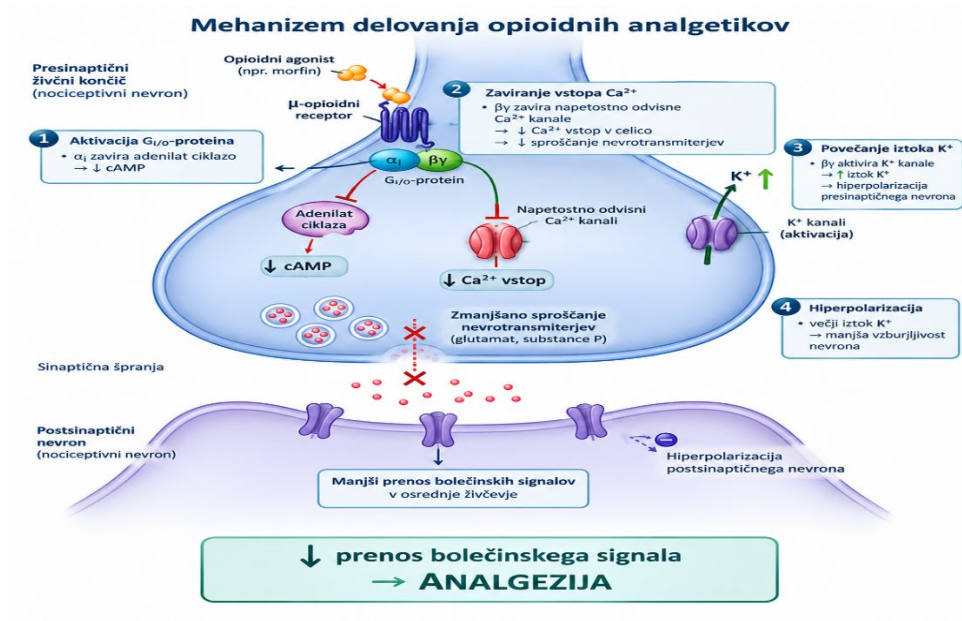
4 Mehanizem delovanja opioidnih analgetikov

Farmakološki učinek opioidov temelji predvsem na aktivaciji **μ-opioidnih receptorjev (MOR)**, v manjši meri pa sodelujejo tudi **κ-opioidni (KOR)** in **δ-opioidni receptorji (DOR)**. Opioidni receptorji so z G-proteinom sklopljeni receptorji (GPCR), povezani predvsem z inhibitornimi proteini **Gi/o**.

Po vezavi agonista na opioidni receptor pride do aktivacije Gi/o-proteina in posledičnega zaviranja adenilat ciklaze. Zmanjša se nastajanje intracelularnega **cAMP**, hkrati pa pride do sprememb ionskih kanalov: poveča se prevodnost za kalijeve ione in zmanjša aktivnost napetostno odvisnih kalcijevih kanalov. Posledica je **hiperpolarizacija postsinaptične membrane ter zmanjšano sproščanje nevrottransmiterjev iz presinaptičnih živčnih končičev**.

Na presinaptični ravni zmanjšan vstop Ca^{2+} v živčni končič zavira sproščanje ekscitatornih nevrottransmiterjev, med katerimi so glutamat, substanca P in CGRP. Na postsinaptični ravni povečana prevodnost K^+ povzroči hiperpolarizacijo in zmanjša verjetnost nastanka akcijskega potenciala. Končni učinek je zmanjšan prenos nociceptivnega signala.

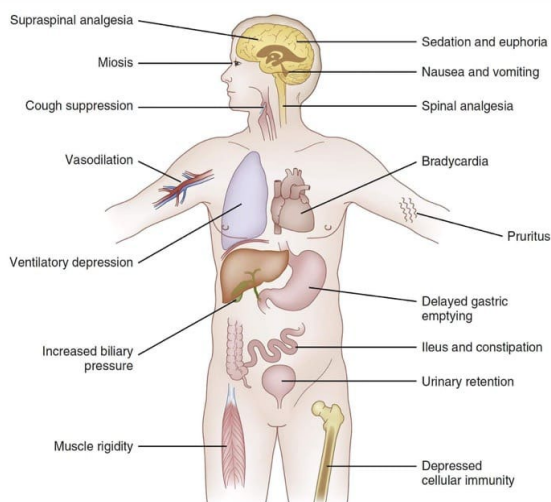
Opioidni receptorji se nahajajo na več ravneh nociceptivnega sistema. Pomembni so predvsem periferni nociceptorji, dorzalni rog hrbtenjače in supraspinalne strukture, v katerih opiodi vplivajo na prenos in modulacijo bolečinskega signala. Aktivacija μ-receptorjev v centralnem živčnem sistemu tako zavira ascendentni prenos nociceptivnih informacij in hkrati modulira descendentne zaviralne poti.



Slika 1: Mehanizem delovanja opioidnih analgetikov na μ -opioidnem receptorju.

Aktivacija receptorja, sklopljenega z $G_{i/o}$ -proteinom, povzroči zmanjšanje aktivnosti adenilat ciklaze, zaviranje napetostno odvisnih Ca^{2+} -kanalov in povečanje aktivnosti K^+ -kanalov. Posledica je zmanjšana vzdražnost nevronov in zmanjšano sproščanje nevrottransmiterjev, kar zmanjša prenos bolečinskega signala. Prirejeno po: Ritter JM, et al. *Rang & Dale's Pharmacology*. 10th ed. Elsevier; 2023

Povezava med mehanizmom delovanja in neželenimi učinki



Slika 2: učinki opioidov na organe in dele

telesa.Nysora.com

Isti opioidni receptorji, ki posredujejo analgezijo, so vključeni tudi v številne neželene učinke opioidov. Aktivacija μ -receptorjev v možganskem deblu lahko zavira respiratorni odziv na hiperkapnijo in hipoksijo ter povzroči **depresijo dihanja**. V gastrointestinalnem traktu aktivacija μ -receptorjev zmanjša motiliteto in sekrecijo ter poveča tonus sfinktrov, kar je pomemben mehanizem **opioidno povzročenega zaprtja**.

Aktivacija centralnih μ -receptorjev je povezana tudi s sedacijo, evforijo, kognitivnimi spremembami in razvojem tolerance. Klinični učinek posameznega opioida je zato rezultat kompleksnega razmerja med analgetičnim učinkom, farmakokinetiko, farmakodinamiko in bolnikovo individualno občutljivostjo.

5 Vloga posameznih opioidov

Morfin

Morfin je klasični močni opioid in pomembna referenčna učinkovina pri zdravljenju rakave bolečine. Ima dobro poznan farmakološki profil, različne farmacevtske oblike in široko klinično uporabnost.

Pri bolnikih z ledvično okvaro je potrebna previdnost, saj se njegovi aktivni presnovki izločajo predvsem preko ledvic in se lahko ob zmanjšanem očistku kopičijo. To lahko poveča tveganje za sedacijo, nevrotoksičnost in druge neželene učinke.

Oksikodon

Oksikodon je močni opioidni agonist, ki se uporablja pri zmerni do hudi bolečini. Na voljo je v formulacijah s takojšnjim in podaljšanim sproščanjem. Pri izbiri in titraciji je treba upoštevati presnovo zdravila ter ledvično in jetrno funkcijo.

Hidromorfon

Hidromorfon je močni μ -opioidni agonist z visoko analgetično potentnostjo. Zaradi razmeroma predvidljivega farmakološkega profila se lahko uporablja pri bolnikih, pri katerih je potrebna opioidna rotacija ali prilagoditev zdravljenja.

Fentanil

Fentanil je sintetični močni opioid z visoko lipofilnostjo in potentnostjo. Na voljo je v različnih farmacevtskih oblikah, med drugim transdermalno in transmukozno. Transdermalni fentanil je primeren predvsem za bolnike z relativno stabilno potrebo po opioidih in ni namenjen začetni titraciji opioidno-naivnega bolnika. Pri prebijajoči bolečini imajo lahko v specifičnih okoliščinah vlogo hitro delujoče transmukozne formulacije. WHO posebej opozarja, da transdermalni fentanil ni namenjen zdravljenju prebijajoče bolečine.

Metadon

Metadon je farmakološko zanimiv zaradi delovanja na μ -opioidne receptorje ter dodatnih mehanizmov, vključno z antagonizmom NMDA-receptorjev in vplivom na ponovni privzem nekaterih monoaminov. Zaradi kompleksne in variabilne farmakokinetike, dolgega in nepredvidljivega razpolovnega časa ter možnosti podaljšanja intervala QT zahteva njegovo uvajanje in titracija posebno strokovno znanje.

Buprenorfin

Buprenorfin je delni agonist μ -opioidnih receptorjev z visoko afiniteto do receptorja. Zaradi specifičnega farmakološkega profila se razlikuje od klasičnih polnih agonistov. V zdravljenju rakave bolečine se lahko uporablja v izbranih kliničnih okoliščinah, zlasti v transdermalni obliki.

Preglednica: najpogosteje uporabljeni opioidi pri rakavi bolečini

Opioid	Receptorsko delovanje	Značilne poti/formulacije	Klinične posebnosti	Ledvična okvara
Morfin	Polni agonist μ -receptorjev	p.o., s.c., i.v.;	Referenčni opioid; široka klinična uporabnost, primeren za titracijo	Previdnost zaradi kopičenja aktivnih/neaktivnih presnovkov; pri pomembni okvari praviloma izogibanje, če so na voljo alternative
Oksikodon	Predvsem agonist μ -receptorjev	p.o., i.v.; IR in SR	Učinkovita alternativa morfinu; možna uporaba pri opioidni rotaciji	Potrebna previdna titracija in spremljanje
Hidromorfon	Polni agonist μ -receptorjev	p.o., s.c., i.v.; IR in SR (ni v SLO)	Visoka analgetična potentnost; uporabna alternativa morfinu, tudi pri opioidni rotaciji	Previdna titracija; presnovki se lahko kopičijo
Fentanil	Močan polni agonist μ -receptorjev	transdermalno, transmukozno, i.v.	Zelo potenten; transdermalna oblika predvsem pri stabilni opioidni potrebi ; transmukozne oblike pri izbranih bolnikih s hitro nastopajočo prebijajočo bolečino	Relativno ugoden profil glede aktivnih presnovkov; vseeno potrebna previdnost in titracija

Opioid	Receptorsko delovanje	Značilne poti/formulacije	Klinične posebnosti	Ledvična okvara
Metadon	μ -agonist; dodatno antagonizem NMDA in vpliv na monoaminski sistem	predvsem p.o.; tudi parenteralno	Kompleksna farmakokinetika; uporabna možnost pri opioidni rotaciji in nekaterih kompleksnih bolečinskih sindromih	Lahko predstavlja možnost pri ledvični okvari; priporočljiva uporaba s strani izkušenega predpisovalca
Buprenorfin	Delni agonist μ -receptorjev z visoko afiniteto	predvsem transdermalno; tudi druge formulacije	Dolgo delovanje; uporabnost pri stabilni kronični bolečini	Relativno ugoden profil pri pomembni ledvični okvari

6 Uvajanje in titracija opioidov

Pri uvajanju opioidnega zdravljenja je cilj doseči zadostno zmanjšanje bolečine ob čim manjšem bremenu neželenih učinkov. Pri opioidno-naivnem bolniku je priporočljivo začeti z ustrezno nizkim odmerkom in ga glede na odziv postopno titrirati.

Pri izraziti bolečini je mogoče opioid uvesti neposredno, brez obveznega zaporednega prehajanja skozi vse stopnje klasičnega tristopenjskega analgetičnega lestvičnega modela. WHO poudarja, da je treba začetni analgetik in njegovo jakost izbrati glede na vrsto in intenzivnost bolečine.

Pri stabilnem analgetičnem režimu se lahko uporabi formulacija s podaljšanim sproščanjem, medtem ko je za titracijo in zdravljenje prebijajoče bolečine praviloma primernejša formulacija s takojšnjim sproščanjem.

7 Prebijajoča bolečina

Pri bolnikih s sicer ustrezno nadzorovano osnovno bolečino se lahko pojavijo kratkotrajna poslabšanja bolečine, imenovana prebijajoča bolečina.

Zdravljenje običajno vključuje dodatni hitro delujoči opioid oziroma rešilni odmerek. Pri pogostih epizodah prebijajoče bolečine je treba ponovno oceniti osnovno analgetično zdravljenje, saj lahko povečana potreba po rešilnih odmerkih kaže na nezadostno nadzorovano bazalno bolečino.

8 Opioidna rotacija

Opioidna rotacija pomeni zamenjavo enega opioida z drugim, običajno zaradi nezadostne analgezije, nesprejemljivih neželenih učinkov ali spremembe kliničnih okoliščin.

Pri konverziji je treba upoštevati nepopolno navzkrižno toleranco. Ekvianalgetični odmerki zato niso absolutni in neposredna matematična pretvorba brez ustreznega zmanjšanja izračunanega novega odmerka lahko poveča tveganje za toksičnost.

9 Neželeni učinki opioidov

Najpogostejši neželeni učinki so:

- zaprtje,
- slabost in bruhanje,
- zaspanost in sedacija,
- omotica,
- kognitivne motnje,
- srbenje,
- delirij,
- depresija dihanja.

Posebno klinično pomembno je opioidno povzročeno zaprtje, ki praviloma ne razvije tolerance in zato lahko vztraja tudi pri dolgotrajni terapiji. Preventivno zdravljenje z odvajali je zato pogosto potrebno že ob uvedbi opioida.

Pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro, dehidracijo, okužbo ali hitrim povečevanjem odmerkov se poveča tudi tveganje za opioidno nevrotoksičnost. Ta se lahko kaže z zaspanostjo, delirijem, halucinacijami, mioklonusom ali paradoksnim poslabšanjem bolečine.

10 Toleranca, telesna odvisnost in motnja uporabe opioidov

Pri dolgotrajnem zdravljenju je pomembno razlikovati med toleranco, telesno odvisnostjo in motnjo uporabe opioidov.

Toleranca pomeni zmanjšanje učinka zdravila ob ponavljajoči se izpostavljenosti. **Telesna odvisnost** pomeni fiziološko prilagoditev organizma, zaradi katere lahko nenadna prekinitev zdravljenja povzroči odtegnitvene simptome. **Motnja uporabe opioidov** pa predstavlja patološki vzorec uporabe z izgubo nadzora nad uporabo zdravila in pomembnimi funkcionalnimi posledicami.

Pri bolnikih z rakom je treba ta stanja obravnavati brez stigmatizacije, vendar z ustreznim kliničnim nadzorom.

11 Celostno zdravljenje rakave bolečine

Opioidi niso edina možnost zdravljenja rakave bolečine. Optimalna obravnava je pogosto multimodalna in vključuje kombinacijo farmakoloških, onkoloških, intervencijskih in nefarmakoloških pristopov.

Glede na mehanizem bolečine lahko zdravljenje vključuje neopiodne analgetike, adjuvantna zdravila, radioterapijo, sistemsko protitumorsko zdravljenje, zdravljenje kostnih metastaz, intervencijske metode zdravljenja bolečine, fizioterapijo, psihološko podporo in paliativno oskrbo.

WHO poudarja, da mora biti zdravljenje prilagojeno posameznemu bolniku, pri čemer so poleg analgetikov pomembni tudi adjuvantna zdravila, zdravljenje kostnih metastaz ter ustrezna izbira poti aplikacije in opioidna rotacija.

12 Zaključek

Opioidi ostajajo temelj zdravljenja zmerne do hude rakave bolečine. Izbira opioida mora biti individualizirana in temeljiti na mehanizmu bolečine, intenziteti simptomov, predhodni opioidni izpostavljenosti, ledvični in jetrni funkciji, farmakokinetiki zdravila, poti aplikacije ter profilu neželenih učinkov.

Pri kompleksni rakavi bolečini opioidi praviloma predstavljajo le en del multimodalnega zdravljenja.

13 Literatura

1. World Health Organization. *WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents*. Geneva: WHO.
2. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, et al. Use of Opioids for Adults With Pain From Cancer or Cancer Treatment: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023.
3. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain*. 2012.
4. Trescot AM, Helm S, Hansen H, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update. *Pain Physician*.
5. Pathan H, Williams J. The pharmacological basis of opioids. *Pain Management*.
6. StatPearls. Physiology, Opioid Receptor. NCBI Bookshelf.
7. Fallon M, Guisti R, et al: Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2018.

8. Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Robinson E, Fullerton J. Rang & Dale's Pharmacology. 10th ed. Elsevier; 2023. Poglavje 43: Analgesic drugs.
9. Lahajnar S. Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Onkologija 2008

VI Dodatna zdravila za zdravljenje bolečine

doc. dr. Branka Stražišar, dr. med.

Onkološki inštitut, Ljubljana

bstrazisar@onko-i.si

Povzetek

Dodatna oziroma adjuvantna zdravila imajo pri zdravljenju bolečine pomembno vlogo, kadar je bolečina nevropatska, povezana z vnetjem in edemom, kostnimi zasevki ali kadar standardni analgetiki ne zagotavljajo zadostnega učinka. Njihova primarna registrirana indikacija je pogosto drugačna od analgezije, vendar lahko z delovanjem na specifične patofiziološke mehanizme pomembno dopolnijo osnovno zdravljenje. Pri nevropatski bolečini so med najboljše uveljavljenimi gabapentinoidi ter triciklični antidepresivi in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, medtem ko je karbamazepin zdravilo prve izbire pri trigeminalni nevralgiji. Ketamin in sistemski lidokain sta možnosti za izbrane bolnike z refraktarno bolečino, vendar je dokazna podlaga omejena in zahteva specialistično uporabo. Kortikosteroidi so zlasti pomembni pri bolečini zaradi tumorskega edema ali kompresije, zdravila usmerjena v kost – bisfosfonati in denosumab – pa zmanjšujejo skeletne zaplete ter lahko zmanjšajo bolečino pri kostnih metastazah. Pri lokalizirani periferni nevropatski bolečini sta uporabna 5-odstotni lidokainski in 8-odstotni kapsaicinski obliž. Dokazi za kanabinoide pri rakavi bolečini ostajajo nezadostni, zato je potrebna individualna presoja. Prispevek povzema teme iz izhodiščne predstavitev ter jih posodablja z novjšimi smernicami, sistematičnimi pregledi in informacijami o zdravilih. [1–4]

Ključne besede: adjuvantni analgetiki; nevropatska bolečina; rakava bolečina; gabapentin; pregabalin; ketamin; lidokain; denosumab; kanabinoidi

1 Uvod

Dodatna zdravila s sekundarnim analgetičnim učinkom se uporabljajo kot del multimodalnega zdravljenja in niso vezana na posamezno stopnjo klasične analgetične lestvice. Njihova izbira temelji predvsem na mehanizmu in kliničnem fenotipu bolečine: nevropatski komponenti, vnetju ali edemu, kompresiji živčnih struktur, kostnih metastazah in refraktarni bolečini. Svetovna zdravstvena organizacija med adjuvantna zdravila pri rakavi bolečini izrecno vključuje kortikosteroide, antidepresive in antikonvulzive ter pri bolečini zaradi kostnih metastaz tudi bisfosfonate. [1]

V praksi je treba pri teh zdravilih poleg intenzitete bolečine ocenjevati tudi funkcionalni učinek, spanec, neželene učinke, sočasna zdravila in cilje zdravljenja. Pri bolnikih z napredujočim rakom so posebno pomembni polifarmacija, ledvična in jetrna funkcija, krhkost ter tveganje za sedacijo in padce. Zdravilo je smiselno uvajati postopno, učinek pa redno preverjati ter neučinkovito ali slabo prenašano zdravljenje zmanjšati oziroma ukiniti. [2,4]

2 Protiepileptična zdravila

Gabapentin in pregabalin se vežeta na $\alpha 2\delta$ -podenoto napetostno odvisnih kalcijevih kanalov in zmanjšata sproščanje ekscitatornih nevrotransmiterjev; s tem zmanjšujeta hiperekscitabilnost senzoričnih nevronov. Pri odraslih z nevropatsko bolečino ju mednarodna priporočila skupaj s tricikličnimi antidepresivi in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina uvrščajo med zdravila prve izbire. [3,4]

Gabapentin se pri periferni nevropatski bolečini lahko začne z 900 mg/dan v treh odmerkih ali, pri krhkih bolnikih, z nižjim in počasneje titriranim režimom; odmerek se glede na odziv zvišuje do največ 3600 mg/dan. Pregabalin se praviloma začne s 150 mg/dan v dveh ali treh odmerkih, po 3–7 dneh se lahko zviša na 300 mg/dan, po potrebi pa do največ 600 mg/dan. Oba se izločata predvsem skozi ledvice, zato je pri ledvični okvari potrebna prilagoditev odmerka. [5,6]

Najpogostejši omejujoči neželeni učinki gabapentinoidov so omotica, zaspanost in motnje ravnotežja; pri pregabalinu so pogosti tudi periferni edemi in povečanje telesne mase. Pri kombinaciji z drugimi zaviralci osrednjega živčevja je potrebna previdnost, zdravljenje pa se ob ukinitvi postopno zmanjšuje, saj so opisani odtegnitveni simptomi in možnost odvisnosti. [5,6]

Karbamazepin ostaja standardno začetno zdravilo pri trigeminalni nevralgiji. Evropska nevrološka smernica ga skupaj z okskarbazepinom priporoča kot zdravilo prve izbire; običajno se začne z 200–400 mg/dan in odmerek postopno zviša do kliničnega učinka, ob remisiji pa se ga znižuje na najnižji učinkoviti odmerek. Zaradi možnosti hiponatriemije, hematoloških motenj, jetrne toksičnosti in številnih farmakokinetičnih interakcij je pri zdravljenju potrebno laboratorijsko in klinično spremljanje. [7,8]

3 Antidepresivi

Analgetični učinek antidepresivov pri nevropatski bolečini ni odvisen od prisotnosti depresije. Triciklični antidepresivi in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina okrepijo descendente inhibitorne bolečinske poti predvsem z zaviranjem ponovnega privzema noradrenalina in serotonina. Med začetnimi možnostmi za nevropatsko bolečino so amitriptilin, duloksetin, gabapentin in pregabalin. [3,4]

Amitriptilin se zaradi sedativnih in antiholinergičnih učinkov praviloma začne z 10–25 mg zvečer in se zvišuje za 10–25 mg na 3–7 dni; običajni analgetični odmerki so 25–75 mg/dan. Višji odmerki povečajo tveganje za suha usta, zaprtje, ortostatsko hipotenzijo, motnje srčnega prevajanja in padce, zato je pri starejših in pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi potrebna posebna previdnost. [9]

Duloksetin je dobro uveljavljen pri periferni nevropatski bolečini; pri diabetični periferni nevropatski bolečini je priporočen odmerek 60 mg enkrat dnevno, pri delu bolnikov pa je mogoče ob nezadostnem odzivu presoditi o povečanju do 120 mg/dan. Venlafaksin ima analgetične podatke pri nekaterih nevropatskih sindromih, vendar ga NICE ne priporoča za rutinski začetek zdravljenja nevropatske bolečine v nespecialističnem okolju. [4,10]

Pri izbiri med gabapentinoidom in antidepresivom je pomemben tudi profil bolnika. Amitriptilin je lahko koristen, kadar nevropatsko bolečino spremljata moten spanec in potreba po večernem odmerjanju, vendar so antiholinergični učinki in ortostatska hipotenzija pomembna omejitve pri starejših. Duloksetin je pogosto primernejši, kadar se želimo izogniti sedaciji in antiholinergičnemu bremenu, vendar zahteva previdnost pri pomembni jetrni bolezni in hudi ledvični okvari. [4,9,10]

Pri vseh zdravilih prve izbire za nevropatsko bolečino je potreben dovolj dolg terapevtski preizkus ob odmerku, ki ga bolnik še dobro prenaša. Amitriptilin doseže analgetični učinek postopoma, pri duloksetinu pa povzetek glavnih značilnosti zdravila priporoča oceno odziva po približno dveh mesecih ter nato redno presojo nadaljnje koristi. Če zdravljenje ne prinese klinično pomembnega zmanjšanja bolečine ali izboljšanja spanja in funkcije, je smiselna zamenjava ali premišljena kombinacija zdravil z različnim mehanizmom, ob hkratnem omejevanju seštevaja sedativnih in drugih neželenih učinkov. [4,9,10]

Nenadna ukinitve dolgotrajnega zdravljenja ni priporočljiva. Gabapentin, pregabalin in antidepresive praviloma zmanjšujemo postopno, saj se lahko ob hitri prekinitvi pojavijo odtegnitveni simptomi, poslabšanje spanja, tesnoba ali ponoven porast bolečine. Posebej pri krhkih bolnikih je zato načelo »začni nizko in zvišuj počasi« enako pomembno kot izbira same učinkovine. [4–6,9,10]

Tabela 1. Praktični pregled dodatnih zdravil, obravnavanih v prispevku

Skupina / zdravilo	Najprimernejši klinični kontekst	Orientacijski režim	Ključna tveganja / spremljanje	Vir
Gabapentin / pregabalin	Periferna ali centralna nevropatska bolečina	Gabapentin 900–3600 mg/dan v 3 odmerkih; pregabalin 150–600 mg/dan v 2–3 odmerkih; počasneje pri krhkih bolnikih	Sedacija, omotica, edemi; prilagoditev pri ledvični okvari; postopna ukinitvev	[3–6]
Karbamazepin	Trigeminalna nevralgija	Začetno 200–400 mg/dan, nato titracija; najnižji učinkoviti odmerki	Hiponatriemija, hematološke in jetrne motnje, interakcije	[7,8]
Amitriptilin / duloksetin	Nevropatska bolečina	Amitriptilin 10–25 mg zvečer, navadno 25–75 mg/dan; duloksetin praviloma 60 mg/dan	Antiholinergični učinki in ortostaza pri TCA; slabost, tlak in jetrna/ledvična omejitev pri duloksetinu	[3,4,9,10]
Ketamin	Izbrana refraktarna, zlasti nevropatska/opioidna o-refraktarna rakava bolečina	Ni univerzalno standardiziranega režima; specialistični protokol	Psihotomimetični učinki, sedacija, hipertenzija, tahikardija; spremljanje	[11,12]
Sistemski lidokain	Refraktarna nevropatska rakava bolečina	IV protokoli 4–5 mg/kg v 30–80 min imajo omejene podatke; SC infuzija ostaja raziskovalna/specialistična	Nevrološka in kardiotoksičnost; odmerek in monitoring po protokolu	[13,14]
Kortikosteroidi	Tumorski edem, kompresija, zvišan intrakranialni tlak, izbrane kostne/visceralne bolečine	Najnižji učinkoviti odmerek za čim krajši čas; pri MSCC pogosto deksametazon 16 mg/dan	Hiperglikemija, okužbe, miopatija, delirij, GI tveganje; postopno zmanjšanje po daljši uporabi	[1,15,16]

Skupina / zdravilo	Najprimernejši klinični kontekst	Orientacijski režim	Ključna tveganja / spremljanje	Vir
Zoledronska kislina / denosumab	Kostne metastaze in preprečevanje skeletnih dogodkov	Zoledronska kislina 4 mg IV na 3–4 tedne; denosumab 120 mg SC na 4 tedne	ONJ, hipokalcemija; pri bisfosfonatih ledvična funkcija; Ca/vitamin D po indikaciji	[17–20]
Lidokain 5 % / kapsaicin 8 % obliž	Lokalizirana periferna nevropatska bolečina	Lidokain do 12 h/24 h; kapsaicin 30 min na stopalih oziroma 60 min drugje, ponovitev praviloma na 90 dni	Lokalne kožne reakcije; kapsaicin aplicira usposobljen zdravstveni delavec	[3,21,22]
Kanabinoidi	Simptomatska uporaba pri izbranih bolnikih; dokaz za rakavo bolečino nezadosten	Individualno; prednost imajo standardizirani zdravilni pripravki	Omotica, kognitivni/psihotrični učinki, interakcije; pri CBD tudi jetrni encimi pri visokih odmerkih	[23,24]

Opomba: odmerki so orientacijski in ne nadomeščajo veljavnega povzetka glavnih značilnosti zdravila, prilagoditev glede na ledvično/jetrno funkcijo, lokalnega protokola ali specialistične presoje.

4 Ketamin in sistemski lidokain pri refraktarni bolečini

Ketamin je predvsem antagonist receptorjev NMDA. Z zmanjšanjem glutamatno posredovane centralne senzitivacije lahko pri subanestetičnih odmerkih zmanjša hiperalgezijo in opioidno toleranco, vendar so analgetični učinki pri kronični rakavi bolečini neenotni. Veliko tradicionalnih paliativnih režimov, vključno s kontinuirano podkožno infuzijo, temelji na klinični praksi in manjših raziskavah, ne na robustno določenem univerzalnem režimu. [11,12]

Novejši sistematični pregled paliativne uporabe ketamina iz leta 2026 ugotavlja, da so poročila o zmanjšanju bolečine in porabe opioidov predvsem iz majhnih, heterogenih študij ter da je gotovost dokazov zelo nizka. Velika randomizirana raziskava podkožnega ketamina pri neobvladani rakavi bolečini ni pokazala neto klinične koristi in je pokazala več neželenih učinkov. Zato je ketamin smiselno obravnavati kot specialistično možnost pri skrbno izbranih bolnikih z resnično refraktarno bolečino, z jasnimi cilji in spremljanjem psihotomimetičnih ter srčno-žilnih učinkov. [11,12]

Sistemiški lidokain zavira napetostno odvisne natrijeve kanale in lahko zmanjša ektopično proženje poškodovanih živcev. Meta-analiza randomiziranih raziskav je pri majhnem številu bolnikov pokazala korist intravenske infuzije 4–5 mg/kg v 30–80 minutah pri refraktarni rakavi bolečini, vendar podatki niso dovolj obsežni za rutinsko uporabo. [14]

Kontinuirana podkožna infuzija lidokaina je klinično zanimiva zaradi možnosti uporabe v paliativnem okolju zunaj akutne bolnišnice. Pilotna randomizirana raziskava LiCPain iz leta 2025 je pokazala izvedljivost titracije 1–2 mg/kg/h v 72 urah in sprejemljivo varnost, ni pa pokazala pomembne razlike v zmanjšanju bolečine med lidokainom in placebom. Zato ostaja takšno zdravljenje specialistično, z nadzorom zaradi možne nevrološke in kardiološke toksičnosti. [13]

Pri ketaminu je treba pričakovati predvsem psihotomimetične pojave, občutek odtujenosti, zaspanost, slabost ter simpatično aktivacijo s povišanjem krvnega tlaka in srčne frekvence. Klinična uporaba zato zahteva vnaprej določen cilj, časovno omejeno preskušanje, spremljanje mentalnega stanja in vitalnih znakov ter jasno merilo za prekinitve, če učinka ni ali so neželeni učinki nesprejemljivi. Pri daljšem oziroma ponavljajočem zdravljenju je potrebna še večja previdnost zaradi možnih uroloških in hepatobiliarnih zapletov. [11,12]

Lidokain ima poleg blokade hitrih napetostno odvisnih natrijevih kanalov učinke na ektopično proženje poškodovanih živcev, zato je razumljiv predvsem kot možnost pri nevropatski komponenti bolečine. Ker je terapevtsko okno omejeno, so opozorilni znaki toksičnosti perioralna parestezija, kovinski okus, tinitus, omotica, zmedenost ali krči, pri večji izpostavljenosti pa tudi motnje prevajanja in aritmije. Sistemsko zdravljenje je zato primerno le v okolju, kjer sta odmerek in nadzor določena s specialističnim protokolom. [13,14]

5 Kortikosteroidi

Kortikosteroidi zmanjšujejo vnetje in peritumorski edem, zato so klinično najprepričljivejši tam, kjer bolečino povzroča otekanje ali kompresija: pri metastatski kompresiji hrbtenjače, zvišanem intrakranialnem tlaku oziroma možganskih metastazah, kompresiji živcev ter pri nekaterih visceralnih bolečinskih sindromih, na primer pri napeti jetrni kapsuli. WHO dovoljuje adjuvantne steroide pri rakavi bolečini, vendar poudarja čim krajše zdravljenje in individualno določanje odmerka. [1]

Za nespecifično rakavo bolečino je dokazna podlaga šibka: Cochraneov pregled je pokazal majhno kratkoročno zmanjšanje bolečine, kakovost dokazov pa je bila nizka in optimalnega zdravila, odmerka ali trajanja ni bilo mogoče določiti. Zato je pri splošni analgeziji smiselna časovno omejena terapevtska preizkušnja z jasnimi merili uspeha. [15]

Pri metastatski kompresiji hrbtenjače je vloga deksametazona bistveno bolj določena. Smernica NICE iz leta 2023 pri nevroloških simptomih ali znakih priporoča 16 mg deksametazona čim prej, nadaljevanje do operacije oziroma radioterapije in nato postopno zmanjšanje; med zdravljenjem je treba spremljati glukozo in zagotoviti gastroprotekcijo. [16]

Učinek kortikosteroida je treba ločiti od njegove dolgotrajne toksičnosti. Že pri krajšem zdravljenju se lahko pojavijo nespečnost, nemir, delirij, dispepsija in hiperglikemija, pri daljši uporabi pa se povečajo tveganja za okužbe, proksimalno miopatijo, kožne spremembe in supresijo nadledvične osi. V paliativni obravnavi je zato smiselno dokumentirati konkretno indikacijo in datum ponovne presoje; če jasne koristi ni, se zdravljenje zmanjša in ukine v skladu s trajanjem ter odmerkom. [1,15,16]

6 Bisfosfonati in denosumab pri bolečini zaradi kostnih metastaz

Bisfosfonati zavirajo osteoklastno kostno resorpcijo in s tem zmanjšujejo skeletno morbidnost pri metastatski prizadetosti kosti. WHO priporoča uporabo bisfosfonata za preprečevanje in zdravljenje bolečine pri kostnih metastazah, ESMO pa zdravila, usmerjena v kost, vključuje v standardno obravnavo bolnikov z metastatsko kostno boleznijo. [1,17]

V sodobni onkološki praksi je najpogosteje uporabljena zoledronska kislina v odmerku 4 mg intravensko na 3–4 tedne, pri čemer je treba odmerek in uporabo prilagajati ledvični funkciji. Pomembni tveganji sta hipokalcemija in osteonekroza čeljusti, zato sta pred uvedbo pomembna zobozdravstvena ocena in ustrezna oskrba ustne votline; po indikaciji se zagotovi tudi dodajanje kalcija in vitamina D. [17,20]

Denosumab je humano monoklonsko protitelo proti RANKL, s čimer zavre nastanek in delovanje osteoklastov. Za preprečevanje skeletnih dogodkov pri napredovalih malignomih, ki prizadenejo kost, se uporablja 120 mg podkožno na štiri tedne, ob hkratnem dodajanju vsaj 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D dnevno, če ni hiperkalcemije. [19]

Najnovejša meta-analiza iz leta 2026 kaže, da denosumab v primerjavi z zoledronsko kislino verjetno nekoliko podaljša čas do prvega ter do prvega in naslednjih skeletnih dogodkov, pri preživetju pa pomembne razlike ni. Denosumab ima manj nefrotoksičnosti, vendar več tveganja za hipokalcemijo; osteonekroza čeljusti je klinično pomembno tveganje pri obeh skupinah. [18]

Izbira med bisfosfonatom in denosumabom zato ni samo vprašanje analgetičnega učinka. Upoštevati je treba vrsto in potek malignoma, ledvično funkcijo, tveganje za hipokalcemijo, stanje zobovja, pričakovano trajanje zdravljenja in dostopnost posamezne možnosti. Pri bisfosfonatih je potrebno spremljanje ledvične funkcije in prilagajanje odmerka, pri denosumabu pa je posebej pomembna korekcija hipokalcemije pred začetkom in spremljanje kalcija med zdravljenjem. Pred invazivnimi zobozdravstvenimi posegi je potrebna uskladitev z onkologom oziroma specialistom, saj tveganje za osteonekrozo čeljusti z dolžino izpostavljenosti narašča. [17–20]ž

7 Lokalno zdravljenje periferne nevropatske bolečine

Pri dobro omejeni periferni nevropatski bolečini so lokalna zdravila posebej uporabna, kadar želimo zmanjšati sistemske neželene učinke in interakcije. NeuPSIG 5-odstotni lidokainski obliž in 8-odstotni kapsaicinski obliž uvršča med možnosti drugega reda za periferno nevropatsko bolečino, pri čemer je lahko lidokain zaradi ugodnega varnostnega profila v izbranih ranljivih bolnikih uporaben že prej. [3]

5-odstotni lidokainski zdravilni obliž je v evropskem povzetku značilnosti zdravila indiciran za simptomatsko lajšanje postherpetične nevralgije pri odraslih. Namesti se enkrat dnevno za največ 12 ur v 24-urnem obdobju, največ tri obliže hkrati, in le na nepoškodovano kožo. [21]

8-odstotni kapsaicinski obliž je indiciran za periferno nevropatsko bolečino pri odraslih. Na stopalih se praviloma aplicira 30 minut, na drugih mestih 60 minut; zdravljenje se lahko ponavlja približno vsakih 90 dni, če bolečina vztraja ali se povrne. Zaradi intenzivne lokalne reakcije in potrebe po pravilni pripravi kože ga aplicira zdravnik oziroma ustrezno usposobljen zdravstveni delavec pod nadzorom zdravnika. [22]

Prednost lokalnega pristopa je majhna sistemska izpostavljenost. Lidokainski obliž je zato posebej zanimiv pri starejših, krhkih bolnikih in ob polifarmaciji, kadar je boleče področje dovolj omejeno. Kapsaicin deluje drugače: močna začetna aktivacija receptorja TRPV1 vodi v reverzibilno funkcionalno desenzitizacijo nociceptivnih končičev, zato se lahko po prehodnem pekočem občutku razvije večtedensko ali večmesečno zmanjšanje bolečine. Pri obeh možnostih je pomembno, da gre za lokalizirano periferno nevropatsko bolečino in ne za nadomestilo sistemskega zdravljenja pri razširjeni ali centralni bolečini. [3,21,22]

8 Kanabinoidi

Endokanabinoidni sistem sodeluje pri uravnavanju nocicepcije, apetita, razpoloženja in številnih drugih fizioloških funkcij. Tetrahidrokanabinol (THC) je glavna psihoaktivna sestavina konoplje in deluje pretežno prek kanabinoidnih receptorjev, medtem ko kanabidiol (CBD) nima značilnega opojnega učinka THC in ima kompleksnejše farmakološko delovanje. Kliničnega učinka zato ni mogoče poenostavljeno razlagati le z vezavo THC na CB1 in CBD na CB2, kot se pogosto prikazuje v starejših izobraževalnih gradivih. [23]

Za rakavo bolečino so dokazi trenutno nezadostni. Smernica ASCO iz leta 2024 ugotavlja, da pri bolečini zaradi raka ni jasnega dokaza koristi ali škode in zato ne daje priporočila za ali proti kanabisu oziroma kanabinoidom; bolje podprta je le uporaba dronabinola ali nabilona kot dodatka pri refraktarni kemoterapijsko povzročeni slabosti in bruhanju po nezadostnem učinku standardne antiemetične terapije. Pri velikih peroralnih odmerkih CBD opozarja tudi na možnost reverzibilnega zvišanja jetrnih encimov. [23]

V Sloveniji JAZMP navaja, da se dostop do zdravil iz konoplje najpogosteje zagotavlja z magistralnimi zdravili, pri katerih lahko zdravnik predpiše izolirane ali sintezno pridobljene kanabinoide oziroma oljne raztopine s THC, CBD ali njuno kombinacijo. Standardizirani ekstrakti in pripravki iz cveta konoplje so pravno možni, vendar po zadnji posodobitvi JAZMP

še niso v rutinski uporabi; zdravljenje mora temeljiti na individualni presoji koristi, tveganj, interakcij, vpliva na vožnjo in možnosti odvisnosti. [24]

Pri razpravi o kanabinoidih je koristno ločiti tri različne cilje: zdravljenje same bolečine, zdravljenje spremljajočih simptomov ter bolnikovo subjektivno zaznavo splošnega počutja. Pri rakavi bolečini smernica ASCO ne potrjuje zadostne analgetične učinkovitosti, zato kanabinoidov ne smemo predstavljati kot nadomestilo za standardne analgetike ali adjuvantna zdravila z bolj dokazanim učinkom. Če jih kljub temu uvedemo zaradi druge dobro utemeljene indikacije, je treba vnaprej opredeliti pričakovani cilj, spremljati sedacijo, kognitivne in psihiatrične učinke ter pregledati sočasna zdravila zaradi možnih interakcij. [23,24]

9 Praktični pristop k izbiri dodatnega zdravila

Pri izbiri dodatnega zdravila je najbolj uporaben mehanistično usmerjen pristop. Pri pekoči, elektrizirajoči, streljajoči bolečini, alodiniji ali hiperalgeziji je treba najprej pomisliti na nevropatsko komponento in izbirati med gabapentinoidom, amitriptilinom ali duloksetinom; pri trigeminalni nevralgiji ima prednost karbamazepin. [3,4,7]

Pri lokalizirani periferni nevropatski bolečini je smiselno razmisliti o lokalnem lidokainu ali kapsaicinu, zlasti če sistemska terapija povzroča neželene učinke. Pri bolečini zaradi kostnih metastaz je poleg klasične analgezije in radioterapije treba presoditi o zdravilih, usmerjenih v kost, pri tumorskem edemu ali kompresiji pa o kratkotrajni uporabi kortikosteroida. [1,2,3,17]

Ketamin in sistemski lidokain nista rutinska naslednja koraka po neuspehu enega adjuvantnega zdravila, temveč specialistični možnosti za kompleksno refraktarno bolečino po ponovni opredelitvi mehanizma bolečine, preverjanju reverzibilnih vzrokov ter optimizaciji standardne analgezije. Kanabinoidi prav tako ne nadomeščajo uveljavljenih zdravil prve izbire za nevropatsko ali rakavo bolečino. [11–14,23]

Pri vsakem terapevtskem preizkusu je smiselno zapisati začetno intenziteto in značaj bolečine, vpliv na spanec in gibljivost ter en ali dva za bolnika pomembna funkcionalna cilja. Ob kontrolnem pregledu se nato ne ocenjuje le številčna lestvica bolečine, temveč tudi doseganje teh ciljev in breme neželenih učinkov. Takšen pristop zmanjšuje tveganje, da bi zdravilo brez jasne koristi ostalo v terapiji samo zato, ker je bilo nekoč uvedeno. [2,4]

Tabela 2. Kaj spremljati med zdravljenjem z dodatnimi analgetiki

Zdravilo / skupina	Pred uvedbo	Med zdravljenjem	Vir
Gabapentin / pregabalin	Ledvična funkcija, sedativna terapija, tveganje za padce	Omotica, zaspanost, edemi, ravnotežje; postopno zmanjševanje ob ukinitvi	[5,6]
Amitriptilin / duloksetin	Srčno-žilna tveganja in antiholinergično breme; jetrna/ledvična funkcija pri duloksetinu	Ortostaza, sedacija, GI učinki, krvni tlak; redna presoja koristi	[4,9,10]
Ketamin / sistemski lidokain	Specialistična indikacija, vitalni znaki, interakcije in kontraindikacije	Mentalni status in hemodinamika; pri lidokainu znaki nevro- in kardiotsičnosti	[11–14]
Kortikosteroidi	Jasna indikacija in časovni načrt	Glukoza, spanje/delirij, okužbe, mišična oslabelost; potreba po postopnem zmanjšanju	[1,15,16]
Bisfosfonati / denosumab	Zobovje, kalcij; pri bisfosfonatih ledvična funkcija	Kalcij, zobni simptomi/ONJ; ledvična funkcija pri zoledronski kislini	[17–20]
Kanabinoidi	Cilj zdravljenja, psihiatrična anamneza, interakcije, vožnja	Sedacija, kognicija, psihiatrični učinki; pri visokih odmerkih CBD tudi jetrni encimi	[23,24]

Tabela povzema praktične točke spremljanja in ne nadomešča povzetka glavnih značilnosti zdravila ali lokalnih protokolov.

10 Zaključek

Dodatna zdravila so pomemben del sodobnega multimodalnega zdravljenja bolečine, vendar je njihova vrednost največja takrat, ko jih izberemo glede na mehanizem bolečine in ne le glede na njeno intenziteto. Pri nevropatski bolečini imajo najmočnejšo in najbolj stabilno dokazno podlago gabapentinoidi, triciklični antidepresivi in duloksetin, pri trigeminalni nevralgiji karbamazepin, pri lokalizirani periferni nevropatski bolečini pa tudi lokalni lidokain in visoko koncentrirani kapsaicin. [3,4,7]

Pri rakavi bolečini so kortikosteroidi posebej pomembni pri edemu in kompresiji, bisfosfonati in denosumab pri kostnih metastazah, medtem ko ketamin in sistemski lidokain ostajata

rezervi za izbrane refraktarne primere. Novejši dokazi zahtevajo zadržano interpretacijo starejših, bolj širokih priporočil za ketamin in kanabinoide: pri obeh je korist pri kronični rakavi bolečini negotova in zdravljenje mora biti individualizirano. [1,11–18,23]

Za varno uporabo vseh adjuvantnih analgetikov so bistveni počasno uvajanje, prilagoditev odmerkov organski funkciji, zgodnja ocena učinkovitosti in neželenih učinkov ter redna presoja, ali zdravljenje še vedno dosega bolnikove cilje. [2,4]

11 Literatura

1. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2019.
2. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv166-iv191. doi:10.1093/annonc/mdy152.
3. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings (CG173) [Internet]. London: NICE; 2013 [updated 2020 Sep 22; cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>
5. Pfizer Limited. Neurontin 400 mg hard capsules: Summary of Product Characteristics [Internet]. electronic Medicines Compendium; 2026 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3196/smpc>
6. Upjohn UK Limited. Lyrica 75 mg hard capsules: Summary of Product Characteristics [Internet]. electronic Medicines Compendium; 2026 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10302/smpc>
7. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*. 2019;26(6):831-849. doi:10.1111/ene.13950.
8. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Tegretol 400 mg prolonged release tablets: Summary of Product Characteristics [Internet]. electronic Medicines Compendium; 2026 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7843/smpc>
9. Brown & Burk UK Ltd. Amitriptyline hydrochloride 25 mg film-coated tablets: Summary of Product Characteristics [Internet]. electronic Medicines Compendium; 2025 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/100841/smpc>

10. Eli Lilly and Company Limited. Cymbalta 30 mg and 60 mg hard gastro-resistant capsules: Summary of Product Characteristics [Internet]. electronic Medicines Compendium; 2024 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3880/smpc>
11. Vitorino-Afonso C, Reis-Pina P. Ketamine for cancer-related pain in palliative care: a systematic review of clinical use and safety. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2026;40(3):503-523. doi:10.1080/15360288.2026.2700291.
12. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, Plummer J, Eckermann S, Agar M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol*. 2012;30(29):3611-3617. doi:10.1200/JCO.2012.42.1081.
13. Lee JT, Lovell MR, Ritchie M, Butcher BE, Sheehan C, Fazekas B, et al. Lidocaine for neuropathic cancer pain (LiCPain): a pilot randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2025;70(3):267-277.e6. doi:10.1016/j.jpainsymman.2025.05.015.
14. Lee JT, Sanderson CR, Xuan W, Agar M. Lidocaine for cancer pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Palliat Med*. 2019;22(3):326-334. doi:10.1089/jpm.2018.0257.
15. Haywood A, Good P, Khan S, Leupp A, Jenkins-Marsh S, Rickett K, Hardy JR. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD010756. doi:10.1002/14651858.CD010756.pub2.
16. National Institute for Health and Care Excellence. Spinal metastases and metastatic spinal cord compression (NG234) [Internet]. London: NICE; 2023 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng234>
17. Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1650-1663. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.019.
18. Zhong L, Chen W, Zheng D, Cao Y, Zhu L, Zhu Z, et al. Efficacy, safety and economy of denosumab and zoledronic acid in the treatment of bone metastases of solid tumors and multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2026;15:1747354. doi:10.3389/fonc.2025.1747354.
19. Amgen Limited. XGEVA 120 mg solution for injection in pre-filled syringe: Summary of Product Characteristics [Internet]. electronic Medicines Compendium; 2026 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/15535/smpc>
20. Sandoz Limited. Zometa 4 mg/5 ml concentrate for solution for infusion: Summary of Product Characteristics [Internet]. electronic Medicines Compendium; 2024 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/12753/smpc>

21. Grünenthal Ltd. Versatis 700 mg medicated plaster: Summary of Product Characteristics [Internet]. electronic Medicines Compendium [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/290/smpc>
22. Grünenthal Ltd. Qutenza 179 mg cutaneous patch: Summary of Product Characteristics [Internet]. electronic Medicines Compendium; 2026 [cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/573/smpc>
23. Braun IM, Bohlke K, Abrams DI, Anderson H, Balneaves LG, Bar-Sela G, et al. Cannabis and cannabinoids in adults with cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2024;42(13):1575-1593. doi:10.1200/JCO.23.02596.
24. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Dostop do zdravil s kanabinoidi v Republiki Sloveniji [Internet]. Ljubljana: JAZMP; 2020 [updated 2025 Aug 19; cited 2026 Sep 11]. Available from: <https://www.jazmp.si/konoplja-in-kanabinoidi/dostop-do-zdravil-s-kanabinoidi-v-republiki-sloveniji/>

VII Odmerjanje, titracija in rotacija opioidov

Matej Arnuš, dr. med., DESA

Onkološki inštitut, Ljubljana

Povzetek

Pri bolnikih z napredujočim rakom za zdravljenje srednje močne in močne bolečine uporabljamo močne opioidne analgetike. Zanje se odločimo, če analgetični učinek šibkih opioidov v kombinaciji z neopioidi ni bil zadovoljiv. Oziroma, če je bolečina pri napredujoči maligni bolezni tako močna, da ne pričakujemo zadovoljivega učinka šibkejših analgetikov. Naš cilj je zagotoviti zadovoljivo analgezijo z najmanjšim še učinkovitim odmerkom opioida in posledično z najmanj stranskih učinkov. Izbor vrste analgetika, poti vnosa in tudi samega odmerka moramo prilagoditi vsakemu bolniku posebj.

1 Osnovna načela zdravljenja z opiodi

Močno bolečino zdravimo z dolgodelujočim opiodom za pokritje bazalne, stalne bolečine. Vedno mu dodamo še kratkodelujoči opiod, ki ga bolnik jemlje po potrebi, ko je bolečina premočna oziroma lahko tudi že pred pričakovanim porastom jakosti bolečine. Med zdravljenjem poleg analgetičnega učinka spremljamo tudi stranske učinke opiodov. Glede na to, po potrebi modificiramo analgetično terapijo in/ali uvedemo simptomatsko terapijo. Smiselna je multimodalna analgezija, kjer močne opioide kombiniramo z neopiodi in nefarmakološkimi sredstvi. Izogibamo se predpisovanju več različnih dolgodelujočih opiodov hkrati.

En dolgodelujoči opiod in rešilni odmerek kratkodelujočega opioda v odmerku 10%-15% 24urne porabe opiodov.

2 Titracija opiodov

Dva načina titracije opiodov:

1. Za določitev primerne odmerka dolgodelujočega opioda, najprej opravimo titracijo s kratkodelujočim opiodom. Najpogosteje je to morfin v odmerku 10mg p.o. Pri močno shujšanih, starejših in opiodno naivnih bolnikih pričnemo s 5mg morfina. Titracijski odmerek morfina naj bolnik jemlje na 4 ure in dodatno še po potrebi v kolikor je bolečina prehuda. Če so odmerki prepogosti ali neučinkoviti, jih povišamo za 30%-50%. Ko je bolečina znosna, bolniku predpišemo 24urni odmerek opioda v dolgodelujoči obliki. Zraven dodamo še rešilni odmerek kratkodelujočega opioda v višini 10-15% celotnega dnevnega odmerka.
2. Bolniku že v začetku predpišemo najmanjši možni odmerek dogodelujočega opioda in mu dodamo rešilni odmerek. Kasneje, glede na celotno dnevno porabo opiodov prilagodimo oba odmerka. Med titracijo se izogibamo uvajanju transdermalnih oblik opiodov, ker počasi odsežejo stabilno koncentracijo v plazmi in se zelo počasi izplavljajo.
3. Pri bolnikih, ki jim obstoječi odmerek dolgodelujočega opioda ne zadošča, ga povečamo za 30 do 50 odstotkov in prilagodimo rešilni odmerek kratkodelujočega opioda. Lahko tudi opravimo ponovno titracijo s kratkodelujočim opiodom.

3 Ekvianalgetični odmerki

Za lažje odmerjanje opiodov uporabljamo ekvianalgetične tabele, ki nam dajo približno oceno odmerkov različnih analgetikov in poti vnosa, ki imajo podoben analgetični učinek. Seveda poleg vrste zdravila in poti vnosa na učinek vpliva tudi vrsta individualnih faktorjev, ki jih ne moremo predvideti. Od biorazpoložljivosti, metabolizma, do razlik na nivoju receptorjev v živčnem sistemu. Spodnja tabela je le približek, ki nam služi za orientacijo. Vrednosti lahko variirajo za 30% do 50%.

Tabela 1 Ekvivalenčni odmerki opioidov

morfin mg p.o.	30	40	60	90	120	180	240	360	480
tramadol mg p.o.	200	300	400						
tapentadol mg p.o.		100	150	225	300	450	600		
oksikodon mg p.o.		20	30	45	60	90	120	180	240
fentanil (mcg/h)			25	37,5	50	75	100	150	200
buprenorfin (mcg/h)			35		52,5	70	105	140*	
morfin mg i.v./s.c.	10	13	20	30	40	60	80	120	160
oksikodon mg i.v./s.c.	7,5	10	15		30	45	60	90	120
piritramid mg i.v.	15	20	30	45	60	90	120	180	
Rešilni odmerek (MO mg p.o.)		5	10	10	15	20	30	40	60

Najpogostejši stranski učinki opioidov so:

- sedacija (Po 3-5 dneh se omili ali popolnoma izgine)
- slabost in bruhanje (Toleranca se razvije v 5-10 dneh)
- zaprtje (toleranca se ne razvije. Pogosto je potrebno jemati odvajala)
- zmedenost in vrtoglavica
- retenca urina
- srbež (pogostejši pri morfinu zaradi sproščanja histamina)
- depresija dihanja (se lahko pojavi pri predoziranju ob odsotnosti bolečine)

4 Rotacija opioidov

Rotacija opioidov pomeni zamenjavo enega močnega opioida za drugega in/ali zamenjavo poti vnosa zdravila z namenom izboljšati rezultat zdravljenja bolečine.

Indikacije za rotacijo opioidov so:

- nezadosten analgetični učinek visokega odmerka izbranega opioida;

- nesprejemljivi stranski učinki, ki jih ni mogoče dovolj omiliti;
- interakcije z drugimi zdravili;
- potreba po izbiri drugačne poti vnosa zdravila;
- prememba klinične slike bolnika.

Izvedba rotacije opioida:

1. Novo zdravilo in pot vnosa izberemo za vsakega bolnika individualno glede na dosedanje in pričakovano učinkovitost, stranske učinke, farmakokinetiko . . .
2. Iz tabele preberemo ekvianalgetično dozo novega analgetika in jo zmanjšamo za 25% do 50%.
3. Ponovno ocenimo jakost bolečine ob rotaciji in ostale klinične in psihosocialne faktorje. Premislimo o dodatnem povišanju ali znižanju odmerka za 15%-30%.
4. Poleg novega dolgodelujočega opioida predpišemo tudi na novo prilagojen odmerek rešilnega analgetika v višini 10-15% celotnega dnevnega odmerka.

5 Pogoji za uspešno terapijo z opiodi

Opioidi so sicer osnova zdravljenja bolečine pri bolnikih z rakom, vendar so vseeno le del kompleksnega procesa obvladovanja bolečine.

1. **Postavitev smiselnih in dosegljivih ciljev.** Bolnik in zdravnik si morata skupaj prizadevati za čim boljšo kvaliteto življenja bolnika. Stremenje po popolni odpravi bolečine je pogosto že v naprej obsojeno na neuspeh. Namesto tega, se raje osredotočimo na izboljšanje kvalitete življenja. To je nočno spanje, zmožnost gibanja, opravljanje vsakodnevnih opravil in podobno.
2. **Individualna prilagoditev terapije bolniku.**
3. **Pričakovanje in obvladovanje stranskih učinkov.** Bolniku je potrebno podrobno razložiti pričakovane stranske učinke, njihovo trajanje in možnosti lajšanja le teh.
4. **Dobro sledenje bolnika zdravnikovim navodilom.** Bolniku in svojcem je potrebno večkrat razumljivo razložiti princip zdravljenja z opiodi, pričakovane učinke, ter trajanje le teh.

VIII Prebijajoča bolečina pri bolniku z rakom: prepoznavanje, ocena in sodobni pristop k zdravljenju

doc. dr. Branka Stražišar, dr. med.

Onkološki inštitut, Ljubljana

bstrazisar@onko-i.si

Povzetek

Prebijajoča bolečina pri bolniku z rakom je prehodna eksacerbacija bolečine, ki se pojavi kljub ustrezno nadzorovani osnovni bolečini. V klasičnih opisih je praviloma nenadna, kratkotrajna in intenzivna, vendar novejša literatura opozarja, da enotna operativna definicija ni dosežena in da se epizode razlikujejo po hitrosti nastopa, trajanju, sprožilcih in številu na dan.^{1, 2, 3, 4}

Klinični pristop mora zato temeljiti na sistematični oceni osnovne in prebijajoče bolečine, določanju mehanizma ter sprožilcev, preverjanju ustreznosti bazalne analgezije in izbiri rešilnega zdravila glede na časovni profil epizode ter značilnosti bolnika. Pri opioidno odzivni prebijajoči bolečini je priporočljiva uporaba zdravila s hitro dostopnim učinkom; pri hitro nastopajočih in nepredvidljivih epizodah imajo transmukozne oblike fentanila pomembno vlogo. Sočasno pa aktualne smernice poudarjajo, da ni dovolj dokazov za univerzalno prednost enega kratkodelujočega opioida pred drugim.^{5, 6, 7, 8, 9}

Posodobitve iz let 2024–2026 dodatno poudarjajo heterogenost definicij, večdimenzionalno breme bolezni, pomen usposobljenosti zdravstvenega osebja ter potrebo po individualiziranem in multidisciplinarnem načrtu. Novejša mrežna metaanaliza 17 randomiziranih raziskav je pokazala posebno hitro analgezijo intranazalnega fentanila, vendar je treba izsledke razlagati v kontekstu izbire bolnika, poti vnosa, varnosti in lokalno odobrenih indikacij.^{10, 11, 12, 13}

Ključne besede: prebijajoča bolečina, rak, onkološka bolečina, opioidi, fentanil, transmukozna aplikacija, paliativna oskrba, proceduralna bolečina

1 Uvod

Prebijajoča bolečina (breakthrough cancer pain, BTcP) je klinični problem, pri katerem se k sicer obvladani osnovni bolečini pridružijo kratkotrajne epizode izrazitejšega bolečinskega poslabšanja. Tradicionalno se je BTcP opisovalo pri bolnikih na redni opioidni terapiji, danes pa je bolj uporabno izhodišče, da gre za prehodno eksacerbacijo ob sicer ustrezno nadzorovani osnovni bolečini, pri čemer mora biti opredelitev prilagojena kliničnemu kontekstu.^{1, 2, 3, 4}

V obeh izvornih predstavitevah je poudarjeno, da je BTcP pogosto, akutno, kratkotrajno in praviloma srednje do hudo intenzivno stanje. Ti poudarki ostajajo klinično uporabni, vendar jih je treba dopolniti z novjšimi podatki: sistematični pregled iz leta 2024 je pokazal veliko heterogenost definicij in pomanjkanje konsenza, široko kartiranje literature iz leta 2026 pa je našlo razpore v trajanju, pogostosti in pragih jakosti, ki so odvisni od uporabljene definicije.^{2, 10, 13, 14}

Klinično sporočilo: BTcP ni diagnoza, ki bi jo postavili samo na podlagi ene številčne meje intenzivnosti. Odločilna je časovna in klinična povezava med osnovno bolečino, epizodo poslabšanja, sprožilcem in odzivom na zdravljenje.

2 Opredelitev in klinične značilnosti

Portenoy in Hagen sta BTcP opredelila kot prehodno poslabšanje kronične bolečine pri bolniku, pri katerem je bolečina sicer zdravljena z redno analgetično terapijo. V nadaljnjih priporočilih se je pogosto pojavljala tipična slika: hiter nastop, visoka intenzivnost in kratko trajanje, pogosto približno 30 minut. V praksi so bile iz teh značilnosti razvite bolj stroge operativne definicije, npr. prag $\geq 7/10$ in določeno največje število epizod na dan.^{1, 2, 3, 4, 14}

Danes takšne meje ne smemo obravnavati kot obvezna diagnostična merila. Rapidni sistematični pregled iz leta 2024 je pokazal, da strokovni viri sicer večinoma opisujejo BTcP kot nenadno, hudo in kratkotrajno bolečino ob kontrolirani osnovni bolečini, vendar med definicijami obstajajo pomembne razlike. Španski konsenz DIOPRO iz leta 2025 dodatno poudari, da je število epizod lahko različno in da je treba resnost osnovne in prebijajoče bolečine sistematično ocenjevati.^{10, 11}

Za klinično oceno je zato pomembno zabeležiti predvsem:

- intenzivnost osnovne bolečine in intenzivnost epizode (priporočljiva je numerična lestvica 0–10),
- hitrost nastopa in čas do največje intenzivnosti,
- trajanje posamezne epizode in čas do zadostnega učinka rešilnega zdravila,
- pogostost epizod in njihovo časovno razporeditev,
- sprožilce (gibanje, kašelj, premiki, posegi, nega, hranjenje, spontani nastop),
- lokacijo, značaj in verjetni mehanizem bolečine (nociceptivni, nevropatski ali mešani),
- vpliv na funkcionalnost, spanje, razpoloženje in sodelovanje pri zdravljenju ter

- neželene učinke opioidov in praktične omejitve posamezne poti vnosa.

3 Pogostost in razvrstitev

V starejši literaturi je bila skupna prevalenca BTcP ocenjena približno na 59 %, z veliko heterogenostjo med okolji in populacijami. Novejši pregled literature iz leta 2026 je prav tako pokazal zelo širok razpon ocen prevalence (33–95 %), kar potrjuje, da številke niso neposredno primerljive, kadar se uporabljajo različna diagnostična merila.^{16,15}

Tip epizode	Klinična značilnost	Praktični pomen
Spontana	Nastopi brez prepoznavnega sprožilca; pogosto nepredvidljiva.	Zagotovljena mora biti takojšnja dostopnost rešilnega zdravljenja.
Incidentna / sprožena	Povezana z dejavnostjo ali dogodkom, npr. hojo, kašljem ali premikom.	Kadar je sprožilec predvidljiv, je možna preventivna oziroma pre-emptivna uporaba analgetika.
Proceduralna	Pojavi se v povezavi z diagnostičnim ali terapevtskim posegom oziroma nego.	Načrtovanje analgezije mora biti časovno vezano na poseg; pogosto je smiselna premedikacija s hitro delujočim, kratkotrajno delujočim zdravilom.
“End-of-dose” bolečina	Povezana s popuščanjem učinka rednega odmerka pred načrtovanim naslednjim odmerkom.	Prednost ima ponovna ocena bazalne analgezije in titracija; ne smemo je avtomatično obravnavati kot ločeno BTcP.

Razvrstitev je klinično pomembna, ker ista jakost bolečine zahteva drugačen pristop glede na predvidljivost in časovni potek. Pri incidentalni ali proceduralni bolečini je mogoče zdravilo dati pred dogodkom; pri spontani bolečini mora biti ključno hitro dostopno rešilno zdravljenje.^{17,18,11}

4 Vzročni, nefarmakološki in multimodalni pristop

Zdravljenje BTcP se ne sme omejiti na dodajanje rešilnega opioida. Najprej je treba ponovno oceniti vzrok bolečine in možnosti vzročnega zdravljenja. Pri bolečini zaradi napredovanja raka, zdravljenja raka ali pridružene bolezni je lahko potreben onkološki poseg, radioterapija, prilagoditev sistemskega zdravljenja, zdravljenje vnetja, zaprtja ali kašlja ali korekcija mehanskih sprožilcev.^{3,4,5}

Nefarmakološki ukrepi so zlasti pomembni pri predvidljivih sprožilcih. Bolniku lahko pomagamo z načrtovanjem aktivnosti, uporabo pripomočkov, prilagoditvijo položaja, razbremenitvijo prizadetega področja ter s pravočasno pomočjo pri osebni negi in drugih dejavnostih. Pri bolnikih z večdimenzionalnim bremenom BTcP je pomembna tudi ocena tesnobe, spanja, socialnih omejitev in obremenitve svojcev.^{5, 6, 12}

Pomembno za tim: Ponovljene epizode niso le “več bolečine”; lahko so znak napredovanja bolezni, novega bolečinskega mehanizma, neustrezne osnovne analgezije ali nepravilnega časovnega ujemanja rešilnega zdravila.

5 Farmakološko zdravljenje in izbira rešilnega zdravila

Osnovno pravilo je, da mora biti bolečina v ozadju čim bolj urejena. Pri bolniku z dobro nadzorovano osnovno bolečino se za posamezne epizode lahko predpiše rešilni odmerek opioidnega analgetika s takojšnjim sproščanjem. ESMO priporoča hitrodelujoč opioid za opioidno odzivno BTcP, ASCO pa pri bolnikih, ki prejemajo opioide okoli ure, navaja začetni razpon približno 5–20 % dnevnega odmerka v ekvivalenci morfina, pri čemer je jakost priporočila za natančen odmerek šibkejša in ga je treba individualizirati.^{3, 8, 19}

Pri večjem številu rešilnih odmerkov je treba ponovno oceniti bazalno zdravljenje. Števila epizod ne uporabljamo kot strogo diagnostično mejo, vendar pogosta potreba po rešilnem zdravilu lahko kaže na nezadostno kontrolo osnovne bolečine, spremembo bolezenskega procesa ali potrebo po rotaciji opioida.^{3, 11, 19}

Kratkodelujoči peroralni morfin ostaja uporabna možnost, predvsem kadar bolečina nastaja počasneje ali kadar je mogoče zdravilo dati preventivno pred predvidljivim sprožilcem. Pri zelo hitrem nastopu pa je farmakokinetično časovno neujemanje pomembno: peroralni morfin doseže klinično pomemben učinek pozneje kot vrh številnih epizod BTcP.^{7, 26}

6 Fentanil in transmukozne poti vnosa

Fentanil je sintetski močni agonist μ -opioidnih receptorjev z visoko lipofilnostjo, kar omogoča hitro absorpcijo pri ustreznih transmukoznih in intranazalnih formulacijah. Pri bolniku z rakom je njegova prednost predvsem v možnosti doseganja hitrega učinka pri epizodah, katerih nastop je hiter in katerih trajanje je kratko.^{8, 17, 18}

Transmukozne oblike vključujejo bukalno, sublingvalno in intranazalno uporabo. Izbira naj upošteva značilnosti epizode in bolnika: suha usta, mukozitis, nosno kongestijo, sposobnost pravilne uporabe, kognitivne sposobnosti, položaj bolnika, možnost sodelovanja in razpoložljivost posameznega pripravka. Pri bolniku, ki ne more učinkovito uporabiti določene poti, hitra farmakokinetika sama po sebi ni prednost.^{8, 17, 18, 9}

Pri fentanilu je ključna varnost. Transmukozne formulacije za BTcP so namenjene odraslim bolnikom z rakom, ki že prejemajo vzdrževalno opioidno terapijo; niso namenjene opioidno naivnim bolnikom. Odmerek se titrira individualno, posamezne formulacije pa imajo različne

režime in omejitve, zato je treba vedno upoštevati veljavni povzetek glavnih značilnosti zdravila.^{23, 24, 25}

Značilnost	Peroralni IR opioid	Transmukozni fentanil	Ključ pri izbiri
Čas nastopa	Počasnejši	Zelo hiter	Ujemanje z dinamiko epizode
Predvidljiva epizoda	Primeren tudi preventivno	Primeren, če je potreben zelo hiter učinek	Čas sprožilca
Spontana hitra epizoda	Lahko prepočasen	Pogosto bolj primeren	Čas do vrha bolečine
Uporaba	Enostavna, če je oralna pot mogoča	Zahteva pravilno tehniko in titracijo	Sposobnost bolnika
Varnost	Individualna ocena opioidnega tveganja	Posebna pozornost zaradi potentnosti	Opioidna toleranca, dihanje, organi

Sistematični pregled iz leta 2015 je že pokazal učinkovitost oralnih in intranazalnih oblik fentanila, vendar tudi potrebo po standardizirani metodologiji in dolgoročnejših varnostnih podatkih. Leta 2026 je mrežna metaanaliza 17 randomiziranih raziskav s 1463 bolniki pokazala, da je intranazalni fentanil najhitreje zagotavljal analgezijo med preučevanimi možnostmi, medtem ko peroralni morfin s takojšnjim sproščanjem ni dosegel statistične prednosti pred placebom do 30. minute. Ta rezultat podpira koncept časovnega ujemanja, ne pomeni pa, da je ista formulacija optimalna za vsakega bolnika.^{26, 13}

7 Varnost, posebne populacije in spremljanje zdravljenja

Pri odločanju za rešilni opioid je poleg intenzivnosti bolečine pomembna celotna opioidna izpostavljenost. Posebna previdnost je potrebna pri starejših, krhkih bolnikih, pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter, pri sočasni uporabi drugih sedativov ter pri anamnezi respiratorne ogroženosti. ASCO priporoča pogostejše klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov pri okvari ledvic ali jeter; pri kompleksnem opioidnem zdravljenju je smiselno zgodnje vključevanje paliativnega ali algološkega tima.^{3, 15}

Fentanil je zaradi potentnosti posebej občutljiv na napake pri titraciji. Transmukozne formulacije za BTcP niso zamenljive z vidika odmerka ali načina titracije, zato se odmerek določi z začetno titracijo konkretnega pripravka in se ga ne izračuna preprosto iz drugega fentanilskega pripravka. Pri prehodu med formulacijami je treba slediti aktualnemu povzetku glavnih značilnosti zdravila.^{22, 23, 24, 25}

Pri spremljanju učinka ne zadošča vprašanje, ali je bolečina “manjša”. Priporočljivo je oceniti čas do začetka olajšanja, velikost zmanjšanja intenzivnosti, ponovno pojavljanje bolečine, potrebo po dodatnem rešilnem odmerku ter vpliv na gibanje, spanje in vsakodnevne aktivnosti. Tako dobimo uporabno informacijo za nadaljnjo titracijo in za odločitev, ali je treba spremeniti bazalno terapijo.^{10, 11, 12}

Varnostna kontrola ob vsaki spremembi: preveri opioidno toleranco, odmerke in pot vnosa, pravilno uporabo zdravila, sedacijo, respiratorno stanje, ledvično/jetrno funkcijo, sočasna sedativna zdravila ter načrt ukrepanja ob nezadostnem učinku ali neželenih učinkih.

8 Kaj prinašajo novejši podatki (2024–2026)?

Prvi pomemben premik je terminološki in diagnostični. Sistematični pregled iz leta 2024 je ugotovil, da med več kot šestdesetimi ocenjenimi viri ni enotne definicije BTcP; razlike zadevajo predvsem jakost, trajanje, časovni potek in potrebo po opioidni terapiji v ozadju. To pomeni, da starejše predstavitve z enim pragom jakosti ali fiksnim številom epizod predstavljajo uporabno zgodovinsko delitev, ne pa univerzalnega sodobnega diagnostičnega pravila.¹⁰

Drugi premik je večji poudarek na proceduralni BTcP. Konsenz DIOPRO iz leta 2025, oblikovan na podlagi mnenj 107 strokovnjakov, izpostavlja potrebo po sistematičnem ocenjevanju osnovne in prebivajoče bolečine ter po standardiziranih protokolih. Pri proceduralni bolečini je posebej pomembna premedikacija z ustreznim hitrodelujočim zdravilom kratkega trajanja.¹¹

Tretji premik je širši pogled na izid zdravljenja. Novejši pregled iz področja onkološke zdravstvene nege kaže, da BTcP vpliva na fizično funkcionalnost, spanje, psihološko stanje, socialne dejavnosti, obremenitev svojcev in komunikacijo z zdravstvenim sistemom. Zato je uspeh zdravljenja širši od samega zmanjšanja intenzivnosti bolečine.¹²

Četrty premik je bolj previdna interpretacija primerjav opioidov. ASCO v aktualni smernici ne daje prednosti enemu specifičnemu kratkodelujočemu opioidu zaradi omejenih dokazov, čeprav novejša mrežna metaanaliza kaže hitrejši učinek nekaterih transmukoznih fentanilskih formulacij. Za prakso je zato najbolj razumen pristop kombinacija evidence, značilnosti epizode, varnosti, poti vnosa, razpoložljivosti in bolnikovih zmožnosti.^{19, 13}

9 Praktični algoritem za zdravstveni tim

Korak	Klinično vprašanje	Ukrep
1. Prepoznav	Ali gre za prehodno eksacerbacijo ob sicer nadzorovani osnovni bolečini?	Izmeri osnovno in epizodno bolečino ter časovni potek.
2. Opredeli	Spontana, incidentna, proceduralna ali "end-of-dose"?	Zapiši sprožilec, začetek, trajanje, pogostost in funkcionalni vpliv.
3. Išči vzrok	Je prisoten nov bolezenski ali iatrogeni vzrok?	Obravnavaj raka, zdravljenje raka, zaprtje, kašelj, vnetje, mehanske sprožilce in druge vzroke.
4. Optimiziraj osnovo	Je bazalna analgezija zadostna?	Titracija, rotacija opioida ali dodatna adjuvantna terapija glede na mehanizem.
5. Izberi rešilno zdravljenje	Kako hitro nastopi bolečina in kako dolgo traja?	Pri počasnejši ali predvidljivi bolečini je lahko primeren IR opioid; pri hitro nastopajoči BTcP razmisli o transmukozni/intranazalni možnosti pri opioidno tolerantnem bolniku.
6. Preveri odziv	Je zdravilo učinkovito in varno?	Ocenjuj zmanjšanje bolečine, budnost, dihanje, neželene učinke in funkcionalni učinek; zdravljenje sproti titriraj.

Posebna vloga specializirane medicinske sestre

Za kakovostno obravnavo BTcP je potrebna usklajena ocena zdravnika in medicinske sestre. Medicinska sestra lahko najhitreje prepozna ponavljajoč se vzorec epizod, preveri časovno povezavo s postopki in dejavnostmi, oceni odziv na rešilno zdravilo ter dokumentira neželene učinke. Novejša literatura poudarja, da je usposabljanje osebja pomemben del izboljšanja obravnave BTcP.^{11, 12, 26}

Osebjem mora:

- zabeležiti čas nastopa, intenzivnost in trajanje vsake pomembne epizode;
- preveriti pravilno uporabo in razumevanje rešilnega zdravila;

- pozorno spremljati sedacijo, frekvenco dihanja in druge znake opioidne toksičnosti;
- pri transmukoznih pripravkih oceniti suha usta, mukozitis, nosno prehodnost in sposobnost pravilne aplikacije;
- bolnika in svojce poučiti, kdaj uporabiti rešilni odmerek in kdaj poiskati pomoč zaradi nezadostnega učinka ali neželenih učinkov;
- ob povečanju števila epizod ali spremembi njihovega značaja pravočasno sprožiti ponovno zdravniško oceno.

10 Zaključek

Prebijajoča bolečina pri bolniku z rakom ostaja pogost in klinično pomemben problem, vendar je njena sodobna obravnava manj vezana na eno samo definicijo ali eno zdravilo. Najprej je treba prepoznati vzorec bolečine, preveriti vzrok in ustreznost osnovne analgezije, nato pa izbrati rešilno zdravljenje, katerega farmakokinetika čim bolj ustreza dinamiki epizode.^{10, 11, 15}

Pri hitro nastopajoči, nepredvidljivi BTcP so transmukozne in intranazalne formulacije fentanila pomembna terapevtska možnost pri ustrezno izbranih opioidno tolerantnih bolnikih. Hkrati pa novejši dokazi ne podpirajo avtomatične uporabe istega pripravka pri vseh bolnikih. Odločitev mora biti individualizirana in vključevati varnost, način vnosa, zanesljivost titracije, značilnosti epizode ter bolnikove potrebe in sposobnosti.^{13, 23, 24, 25}

Osrednje praktično pravilo: učinkovito zdravljenje BTcP je časovno usklajeno zdravljenje – pravo zdravilo za pravo vrsto epizode, ob ustrezno nadzorovani osnovni bolečini in s preverjanjem učinka po vsaki spremembi terapije.

Ključne točke za klinično delo:

- BTcP vedno ocenjujemo skupaj z osnovno bolečino; sprememba vzorca epizod je lahko prvi znak spremembe bolezni ali nezadostne bazalne analgezije.
- Za opis epizode beležimo jakost na lestvici 0–10, začetek, trajanje, pogostost, sprožilec in funkcionalni vpliv; fiksni prag 7/10 ni univerzalno diagnostično merilo.
- Pri “end-of-dose” bolečini najprej preverimo bazalno zdravljenje, saj dodatni rešilni odmerek ni nujno prava rešitev.
- Pri hitro nastopajoči BTcP mora biti časovni profil zdravila čim bolj skladen s časovnim profilom bolečine; transmukozni ali intranazalni fentanil je možnost pri ustrezno opioidno tolerantnem bolniku.
- Fentanilskih formulacij ne smemo medsebojno enačiti po odmerku; vsako formulacijo je treba titrirati po njenem povzetku glavnih značilnosti zdravila.
- Uspeh zdravljenja ocenjujemo tudi po funkcionalnem izidu, neželenih učinkih, potrebi po dodatnih odmerkih in bolnikovi zmožnosti varne uporabe zdravila.

11 Literatura

1. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization; 1990. (WHO Technical Report Series; no. 804).

2. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990;41(3):273-81. doi:10.1016/0304-3959(90)90004-W.
3. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv166-iv191. doi:10.1093/annonc/mdy152.
4. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G; Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain*. 2009;13:331-8. doi:10.1016/j.ejpain.2008.06.014.
5. Zucco F, Bonezzi C, Fornasari D. Breakthrough cancer pain (BTcP): a synthesis of taxonomy, pathogenesis, therapy, and good clinical practice in adult patients in Italy. *Adv Ther*. 2014;31(7):657-82. doi:10.1007/s12325-014-0130-z.
6. Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs*. 2012;72(2):181-90. doi:10.2165/11597260-000000000-00000.
7. Zeppetella G. Dynamics of breakthrough pain vs. pharmacokinetics of oral morphine: implications for management. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009;18(4):331-7. doi:10.1111/j.1365-2354.2008.01009.x.
8. Smith HS. Considerations in selecting rapid-onset opioids for the management of breakthrough pain. *J Pain Res*. 2013;6:189-200. doi:10.2147/JPR.S40745.
9. Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderc LJ, et al. Intranasal drug delivery: an efficient and non-invasive route for systemic administration: focus on opioids. *Pharmacol Ther*. 2012;134(3):366-79. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.03.003.
10. Greenfield K, Schoth DE, Hain R, Bailey S, Mott C, Rajapakse D, et al. A rapid systematic review of breakthrough pain definitions and descriptions. *Br J Pain*. 2024;18(3):215-26. doi:10.1177/20494637231208093.
11. López Alarcón MD, Villegas Estévez F, Contreras Martínez J, Ferrer Albiach C, Pastor Peidro JR, Terol Casterá MJ, et al. Consensus on the diagnosis and management of patients with breakthrough cancer pain (BTcP), including procedural BTcP: DIOPRO Study. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2025;39(4):477-89. doi:10.1080/15360288.2025.2546104.
12. Li Q, Sheng Y, Liu X, Li J, Zhu L, Yang Y, Hu L. A scoping review of breakthrough cancer pain: multidimensional patient needs and influencing factors. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2025;12:100780. doi:10.1016/j.apjon.2025.100780.
13. Tsao PH, Lee CH, Chen JH, Ho CL, Jhou HJ, Chen PH. Establishing an efficacy hierarchy for breakthrough cancer pain management: a network meta-analysis of rapid-onset fentanyl formulations and morphine. *BMC Med*. 2026 Jul 8. doi:10.1186/s12916-026-04993-8.

14. Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(1):57-76. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.02.015.
15. Paice JA, Bohlke K, Barton D, Craig DS, El-Jawahri A, Hershman DL, et al. Use of opioids for adults with pain from cancer or cancer treatment: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023;41(4):914-30. doi:10.1200/JCO.22.02198.
16. Abdel Shaheed C, Hayes C, Maher CG, Ballantyne JC, Underwood M, McLachlan AJ, et al. Opioid analgesics for nociceptive cancer pain: a comprehensive review. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):286-313. doi:10.3322/caac.21823.
17. Campisi G, Paderni C, Saccone R, Di Fede O, Wolff A, Giannola LI. Human buccal mucosa as an innovative site of drug delivery. *Curr Pharm Des*. 2010;16(6):641-52. doi:10.2174/138161210790883778.
18. Narang N, Sharma J. Sublingual mucosa as a route for systemic drug delivery. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011;3(Suppl 2):18-22.
19. Portenoy RK. Treatment of temporal variations in chronic cancer pain. *Semin Oncol*. 1997;24(5 Suppl 16):S16-7-12.
20. Davies AN, Vriens J, Kennett A, McTaggart M. An observational study of oncology patients' utilization of breakthrough pain medication. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(4):406-11. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.05.010.
21. Takigawa C, Goto F, Tanda S, Shima Y, Yomiya K, Matoba M, et al. Breakthrough pain management using fentanyl buccal tablet (FBT) in combination with around-the-clock (ATC) opioids based on the efficacy and safety of FBT, and its relationship with ATC opioids: results from an open-label, multi-center study in Japanese cancer patients with detailed evaluation. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(1):67-74. doi:10.1093/jjco/hyu167.
22. Velázquez Rivera I, Muñoz Garrido JC, García Velasco P, España Ximénez de Enciso I, Velázquez Clavarana L. Efficacy of sublingual fentanyl vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain. *Adv Ther*. 2014;31(1):107-17. doi:10.1007/s12325-013-0086-4.
23. European Medicines Agency. Instanyl: fentanyl citrate: product information [Internet]. Amsterdam: EMA; updated 2026 Aug 20 [cited 2026 Sep 25].
24. European Medicines Agency. Effentora: fentanyl: product information [Internet]. Amsterdam: EMA; updated 2026 Jan 19 [cited 2026 Sep 25].
25. Abstral 100-800 microgram sublingual tablets: summary of product characteristics [Internet]. Electronic Medicines Compendium; updated 2024 Dec 31 [cited 2026 Sep 25].
26. Rogríguez D, Urrutia G, Escobar Y, Moya J, Murillo M. Efficacy and safety of oral or nasal fentanyl for treatment of breakthrough pain in cancer patients: a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2015;29(3):228-46. doi:10.3109/15360288.2015.1047554.

27. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain*. 2001;91(1-2):123-30. doi:10.1016/S0304-3959(00)00427-9.

IX Invazivne tehnike za zdravljenje bolečine

doc. dr. Iztok Potočnik, dr. med.

Onkološki inštitut, Ljubljana

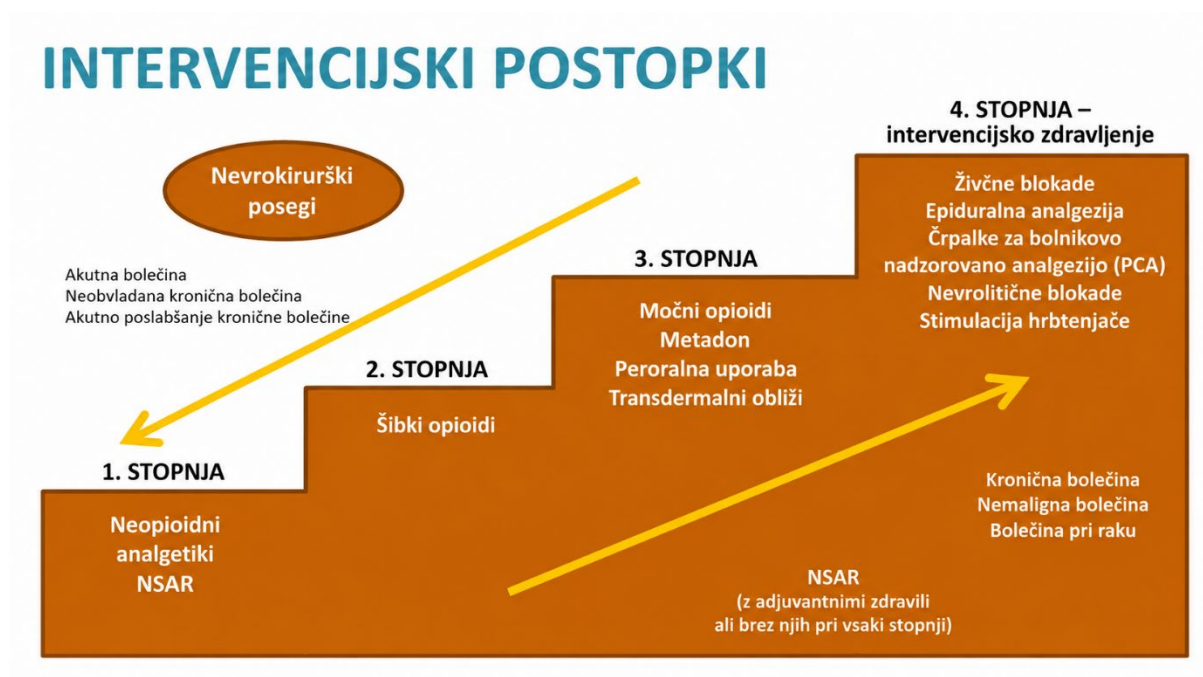
UL, Medicinska fakulteta, Ljubljana

1 Uvod

Bolečina je eden najpogostejših in za bolnika najbolj obremenjujočih simptomov raka. Njena pogostnost in intenzivnost praviloma naraščata z napredovanjem bolezni; pri razsejani maligni bolezni ima pomembno bolečino velik delež bolnikov. Etiologija bolečine je pogosto kompleksna. Lahko je nociceptivna ali nevropatska, neposredno posledica tumorja in njegovega vraščanja v okolna tkiva ali pa posledica zdravljenja, na primer operacije, radioterapije ali sistemskega onkološkega zdravljenja. Pri istem bolniku se lahko hkrati pojavlja več različnih mehanizmov bolečine, zato je za učinkovito zdravljenje najprej potrebna čim natančnejša opredelitev bolečinskega sindroma.

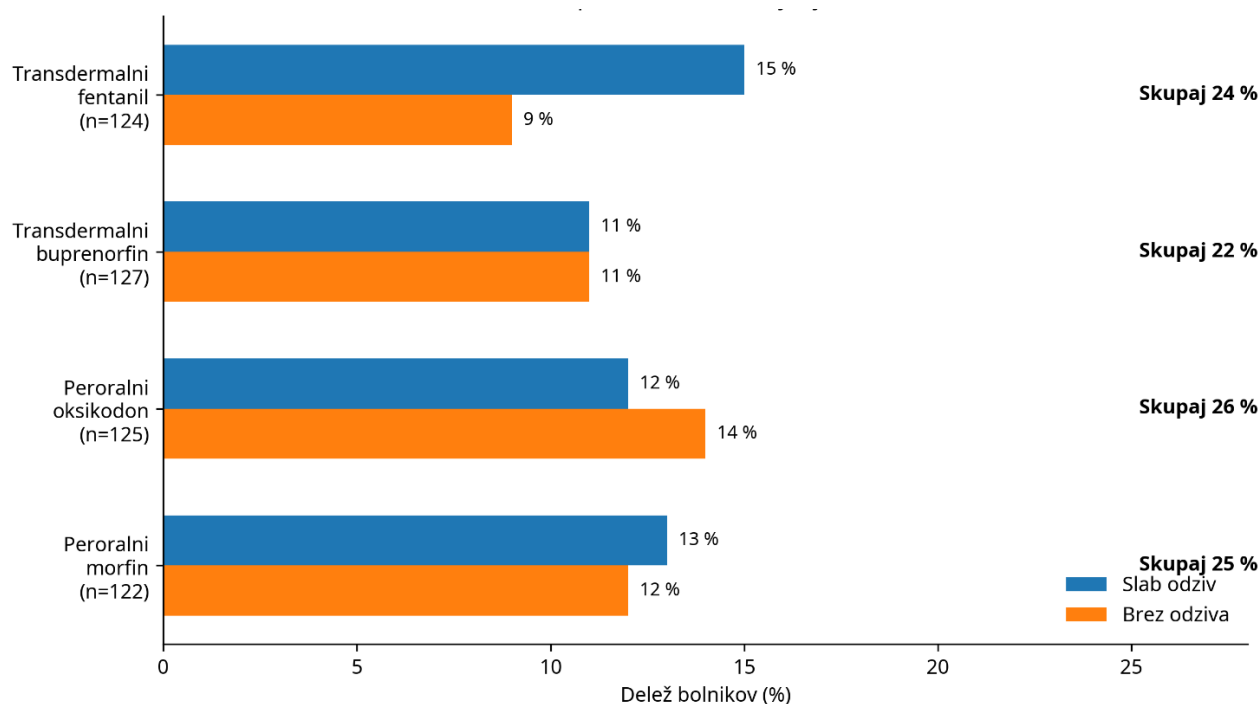
Osnova zdravljenja bolečine pri bolniku z rakom ostaja farmakološko zdravljenje. Pri zmerni in močni bolečini imajo osrednje mesto opiodi, ki jih glede na vrsto bolečine kombiniramo z neopiodnimi analgetiki in adjuvantnimi zdravili (Slika 1).

Slika 1. Stopenjsko zdravljenje bolečine pri raku

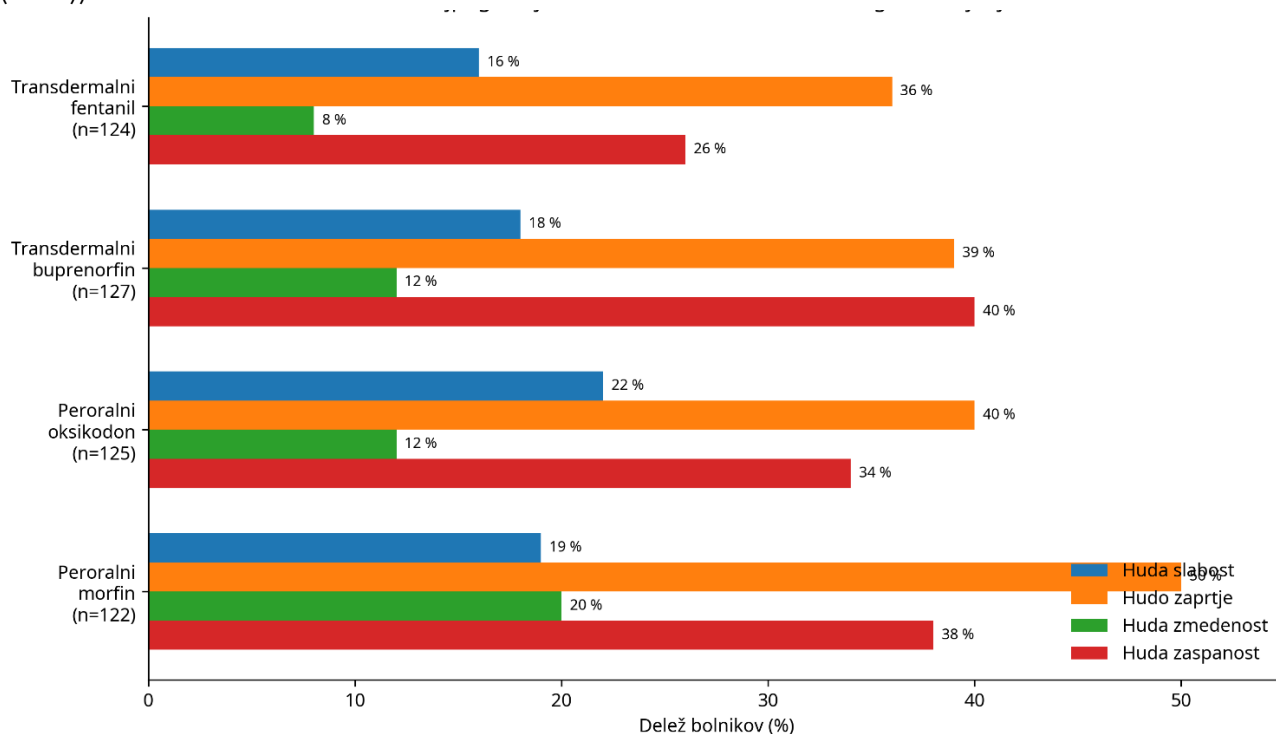


Kljub široki paleti zdravil pa sistemska farmakoterapija ni vedno uspešna (Slika 2). Del bolnikov se na zdravljenje nezadostno odzove, pri drugih pa učinkovite odmerke omejujejo neželeni učinki (slika 3).

Slika 2. Delež slabo odzivnih ali neodzivnih pacientov po 4 tednih zdravljenja (Prirejeno po Corli et al. (2016))



Slika 3. Najpogostejši hudi neželeni učinki sistemskega zdravljenja (Prirejeno po Corli et al. (2016))



Težava ni nujno samo neučinkovitost zdravila. Bolnik v napredovali fazi bolezni zaradi slabosti, bruhanja, motenj požiranja ali splošnega stanja včasih ne more več zanesljivo jemati peroralnih zdravil. Drugič so za obvladovanje bolečine potrebni veliki odmerki peroralnih ali transdermalnih opioidov. Poseben izziv predstavlja nevropatska bolečina, ki se lahko na običajne analgetike odziva slabše. V vseh teh situacijah je treba razmišljati o drugih poteh vnosa zdravil in o intervencijskih tehnikah.

Pomembna je tudi sprememba paradigme zdravljenja raka. Zaradi vse uspešnejšega onkološkega zdravljenja številni bolniki živijo dlje, zato bolečine ne obravnavamo več samo kot kratkotrajni simptom terminalne bolezni. Pri delu bolnikov postane dolgotrajna kronična težava. Vedno pomembnejše so zato metode, ki lahko zagotovijo dolgotrajno analgezijo, čim manj neželenih učinkov in ohranjanje kakovosti življenja.

Sodobna obravnava je **multimodalna**. To pomeni, da med seboj smiselno kombiniramo farmakološke in nefarmakološke metode ter različne poti vnosa zdravil. Intervencijskih oziroma invazivnih metod zato ne smemo razumeti zgolj kot zadnjo možnost pri umirajočem bolniku, temveč kot enega od sestavnih delov individualiziranega zdravljenja bolečine.

2 Podkožno dovajanje zdravil

Med alternativnimi potmi vnosa ima v slovenski paliativni medicini pomembno mesto **podkožna aplikacija zdravil**, pogosto s pomočjo posebnih črpalk (Slika 4). Gre za relativno preprost način kontinuiranega dovajanja zdravil, ki je posebej uporaben, kadar bolnik zdravil ne more zaužiti, ima težave s požiranjem ali sta prisotni slabost in bruhanje.

Slika 4. Podkožno dajanje zdravil



Prednost podkožne aplikacije je zanesljivejše dovajanje zdravila brez težav z gastrointestinalno absorpcijo. Potrebni odmerki morfina so manjši kot pri peroralnem

zdravljenju (1:3). Pomembna praktična prednost je možnost sočasnega zdravljenja več simptomov: poleg analgetika lahko glede na klinično stanje uporabimo zdravila proti slabosti in bruhanju ter zdravila za obvladovanje terminalnega nemira in drugih simptomov napredovale bolezni.

Pri težko obvladljivi, zlasti nevropatski bolečini, lahko podkožno uporabljamo tudi dodatna zdravila, med njimi ketamin, lidokain in klonidin. Podkožno zdravljenje torej ni omejeno samo na zadnje dneve življenja, čeprav je prav v poznem paliativnem obdobju posebej uporabno. Omejitve predstavljajo anasarka, pomembne motnje strjevanja krvi in zmanjšan periferni pretok.

3 Infiltracije bolečih točk in periferne blokade

Najenostavnejši intervencijski postopek predstavlja **infiltracija občutljivih oziroma prožilnih točk**. Pri mišično-skeletni bolečini lahko lokalni anestetik apliciramo v boleče področje mišice, fascije ali tetive. Namen posega je prekiniti začarani krog med bolečino in mišičnim spazmom. Poseg je relativno preprost in ga lahko ob dobrem učinku ponavljamo.

Korak naprej predstavljajo **blokade perifernih živcev**. Primerne so predvsem takrat, ko lahko bolečino povežemo z določenim živcem ali anatomskim področjem. Med pogostejše uporabljene sodijo interkostalne blokade, supraskapularna blokada, blokada brahialnega pleteža in paravertebralne blokade. Pri bolečinah, povezanih s hrbtenico, pridejo pri ustrezni indikaciji v poštev tudi fasetne blokade.

Sodobna regionalna anestezija temelji predvsem na ultrazvočno vodeni izvedbi, ki omogoča prikaz živca, okoliških struktur in širjenja lokalnega anestetika (Slika 5).

Slika 5. Blokada perifernega živca s pomočjo ultrazvoka



Pred blokado je potreben pogovor z bolnikom, preverjanje hemostaze in natančna opredelitev cilja zdravljenja. Učinek posega je treba oceniti in dokumentirati. Če je učinek dober, lahko nekatere blokade ponavljamo ali razmišljamo o dolgotrajnejši intervencijski rešitvi.

Pomembno je poudariti, da tudi tehnično pravilno izvedena regionalna tehnika ni vedno uspešna. V predstavitvi je navedena približno 7–10-odstotna pogostnost neuspeha regionalnih tehnik. To je pomembno tudi pri pogovoru z bolnikom, saj intervencijskega posega ne smemo predstavljati kot zagotovila popolne odprave bolečine.

4 Blokade simpatičnega živčevja

Simpatični živčni sistem sodeluje pri nastanku in vzdrževanju nekaterih bolečinskih sindromov. Po poškodbi ali pri kronični bolečini lahko nastanejo povezave med simpatičnimi eferentnimi in nociceptivnimi aferentnimi nevroni, zaradi katerih simpatična aktivnost bolečino vzdržuje ali stopnjuje. Z blokado simpatičnega sistema lahko ta patološki krog prekinemo.

V onkologiji je posebej pomemben **celiakalni pletež**, preko katerega poteka velik del visceralne nocicepcije iz zgornjega dela trebuha. Njegova blokada oziroma nevroliza lahko pride v poštev pri bolnikih z malignomi trebušne slinavke in drugimi tumorji zgornjega dela trebuha. Pri bolečinah v mali medenici je mogoče ciljati **hipogastrični pletež**. Med simpatične posege sodijo tudi blokada stelatnega ganglija in nekatere druge tehnike.

Prednost takšnega ciljnega pristopa je možnost zmanjšanja bolečine brez nujnega nadaljnega stopnjevanja sistemskih opioidov.

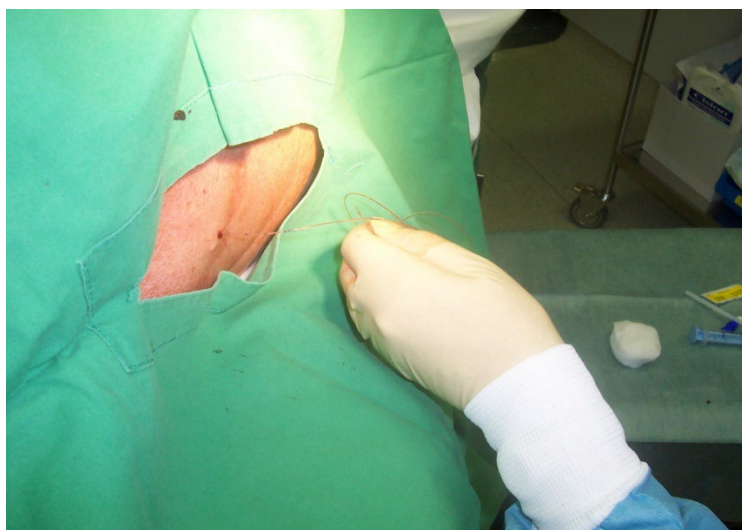
5 Epiduralna in paravertebralna analgezija

Med osrednje oziroma regionalne tehnike sodijo **epiduralna, intratekalna in paravertebralna aplikacija zdravil**.

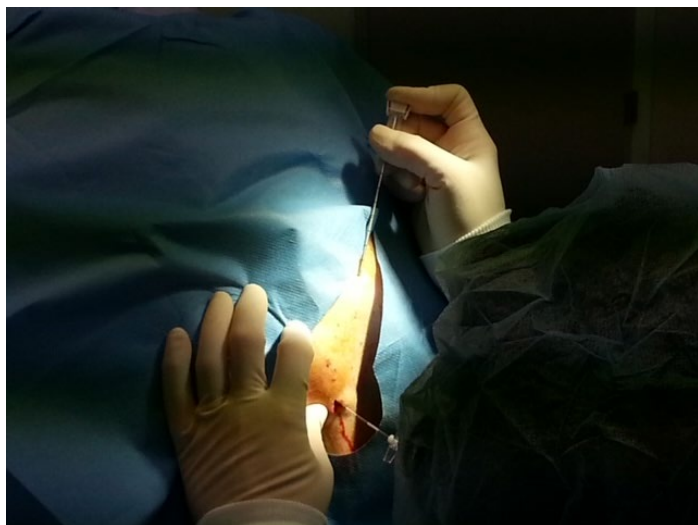
Pri epiduralni analgeziji preko katetra dovajamo lokalni anestetik, opioid ali njuno kombinacijo v epiduralni prostor. S posebno tehniko izgube upora vstavimo tanek kateter v epiduralni prostor (Slika 6). Metoda je zelo učinkovita predvsem pri akutni in pooperativni bolečini, lahko pa jo uporabljamo tudi pri izbranih bolnikih z rakom. Za dolgotrajno zdravljenje jo omejujejo predvsem težave, povezane s katetrom, in nevarnost okužbe; pri dolgotrajnejšem nevroaksialnem zdravljenju ima zato prednost intratekalni pristop. Epiduralni kateter pri dolgotrajni uporabi v izogib okužbam centralnega živčnega sistema s posebno tehniko tuneliranja izpeljemo pod kožo (Slika 7). **Epiduralna analgezija je invazivna metoda, zato je povezana z možnostjo zapletov**, med katerimi so punkcija dure, hipotenzija, poškodba živčnih struktur, okužba (epiduralni absces, redkeje mielitis) in epiduralni hematoma. Resni zapleti so redki, vendar lahko ob zapoznelem prepoznavanju povzročijo trajno nevrološko okvaro.

Po vstavitvi epiduralnega katetra je zato pomembno **redno klinično spremljanje bolnika**. Poleg jakosti bolečine in morebitnih neželenih učinkov apliciranih zdravil spremljamo **krvni tlak in druge vitalne znake, stopnjo zavesti, motoriko in občutljivost spodnjih okončin ter mesto vstavitve katetra**. Posebno pozornost zahtevajo **novonastala ali hitro naraščajoča bolečina v hrbtu, nova mišična oslabelost ali motnje občutljivosti, nepričakovano izrazit motorični blok, motnje mokrenja ali odvajanja ter povišana telesna temperatura oziroma znaki okužbe ob katetru**. Ob pojavu novih nevroloških simptomov ali suma na epiduralni hematoma oziroma absces je potrebna **takojšnja zdravniška ocena**, saj je pri teh zapletih čas do diagnostike in zdravljenja pomemben za nevrološki izid.

Slika 6. Tehnika vstavljanja epiduralnega katetra



Slika 7. Tuneliranje epiduralnega katetra



Paravertebralna analgezija omogoča bolj segmentno in enostransko analgezijo. Zdravila apliciramo v paravertebralni prostor v bližino spinalnih živcev. Tako pri epiduralni kot paravertebralni analgeziji lahko poleg lokalnih anestetikov uporabljamo opioide in izbrane adjuvantne učinkovine. Paravertebralno po navadi uporabimo posamezne blokade in ne vstavljamo katetrov.

Pri uporabi lokalnih anestetikov moramo poznati tudi možnost sistemske toksičnosti ob nenamerni intravaskularni aplikaciji. Zgodnji simptomi lahko vključujejo tinitus, kovinski okus, zmedenost in druge nevrološke znake, pri hudi toksičnosti pa lahko pride do izgube zavesti, bradikardije in srčnega zastoja. V primeru pojava toksičnosti bolniku intravensko apliciramo lipidne emulzije. Tako pospešimo izločanje lokalnega anestetika iz telesa.

6 Intratekalno zdravljenje in implantabilne črpalke

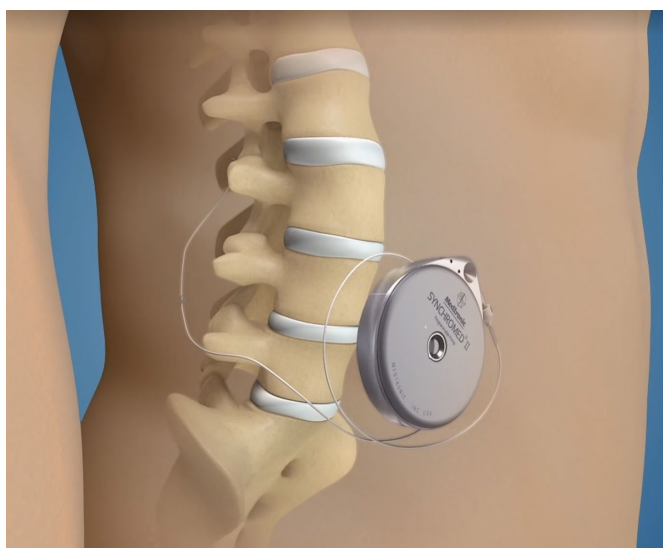
Intratekalna analgezija predstavlja eno najpomembnejših intervencijskih možnosti pri bolniku s težko obvladljivo bolečino. Zdravilo dovajamo neposredno v cerebrospinalno tekočino, v neposredno bližino receptorjev v hrbtenjači. Zaradi neposrednega dostopa do

mesta delovanja potrebujemo bistveno manjše odmerke kot pri sistemske zdravljenju, s čimer lahko zmanjšamo sistemske neželene učinke.

To je posebej pomembno pri bolniku, pri katerem z visokimi sistemskimi odmerki opioidov sicer dosežemo določeno analgezijo, vendar za ceno sedacije, slabosti, zaprtja ali drugih neželenih učinkov. Cilj intratekalnega zdravljenja torej ni zgolj močnejša analgezija, temveč lahko tudi **učinkovita analgezija z manjšo sistemsko obremenitvijo**.

Za daljše zdravljenje lahko uporabimo **implantabilno intratekalno črpalko** (Slika 8). Črpalka se implantira pod kožo trebuha, kateter pa se spelje do intratekalnega prostora. Programabilni sistem omogoča natančno nastavitev hitrosti dovajanja, različne režime infuzije in pri določenih sistemih tudi dodatne boluse ob prebijajoči bolečini.

Slika 8. Implantabilna intratekalna črpalka



V primerjavi s sistemskim ali epiduralnim zdravljenjem so za analgezijo potrebni še manjši odmerki zdravil (1:100-300), sistemskih neželenih učinkov je lahko manj, zmanjšata pa se tudi potreba po sistemskih opioidih in breme njihovega vsakodnevnega jemanja. Implantabilni sistem bolniku omogoča večjo mobilnost in lahko pomembno izboljša kakovost življenja.

Intratekalno lahko poleg morfina uporabljamo tudi lokalne anestetike, baklofen, klonidin in **zikonotid**. Zikonotid je peptidni zaviralec kalcijevih kanalčkov N-tipa in je zanimiv predvsem zato, ker ne gre za opioid. Namenjen je kontinuirani intratekalni aplikaciji pri hudi kronični bolečini, kadar druge možnosti niso učinkovite ali jih bolnik ne prenaša. Njegovo širšo uporabo omejujejo možni neželeni učinki, med njimi omotica, slabost, agitacija, halucinacije in psihoze. Zato je potrebna skrbna izbira bolnika, počasna titracija in spremljanje v specializiranem centru.

7 Varnost osrednjih blokad

Invazivno zdravljenje ni brez tveganj. Med zapleti epiduralne analgezije so punkcija dure, hipotenzija, poškodbe živčevja, epiduralni absces, mielitis in epiduralni hematoma.

Posebej pomembna je **antitrombotična terapija**. Pred nevroaksialnim posegom moramo vedeti, katera antiagregacijska ali antikoagulacijska zdravila bolnik prejema, kdaj je prejel zadnji odmerek ter poznati ledvično funkcijo in laboratorijske kazalnike hemostaze. Čas med prekinitvijo antitrombotičnega zdravila in posegom oziroma odstranitvijo katetra je odvisen od uporabljene učinkovine in odmerka.

Za zaposlenega, ki bolnika napotuje, je bistveno predvsem sporočilo: **antikoagulantno zdravljenje samo po sebi še ne pomeni, da intervencijska metoda ni mogoča**, mora pa biti pravočasno prepoznano in pred posegom ustrezno načrtovano.

8 Nevromodulacija in akupunktura

Naslednjo skupino predstavljajo **nevromodulacijske tehnike**. Njihov namen ni uničenje živca, temveč spreminjanje prenosa oziroma procesiranja bolečinskega dražljaja. V ta spekter sodijo stimulacija perifernih živcev, stimulacija hrbtenjače, globoka možganska stimulacija, stimulacija možganske skorje in v širšem smislu akupunktura.

Akupunktura je med naštetimi metodami najmanj invazivna in ima v onkologiji posebno mesto kot dopolnilna metoda. Ne predstavlja nadomestila za zdravljenje vzroka bolečine ali za ustrezno analgetično farmakoterapijo. Lahko pa jo vključimo v multimodalno obravnavo, zlasti kadar želimo izboljšati obvladovanje simptomov brez dodatnega povečevanja farmakološke obremenitve.

Za onkološkega bolnika je zanimiva tudi zato, ker se njena uporaba ne omejuje samo na bolečino. V klinični praksi jo lahko vključujemo v širše podporno zdravljenje nekaterih simptomov, povezanih z maligno boleznijo in njenim zdravljenjem. Njena pomembna prednost je odsotnost sistemske farmakološke obremenitve in ob pravilni izvedbi relativno majhno tveganje zapletov. Pri bolniku z rakom pa je tako kot pri drugih posegih treba upoštevati njegovo splošno stanje, krvno sliko, homeostazo, prisotnost okužb ter mesto tumorja in zdravljenja.

9 Nevroablativne metode

Nasprotje nevromodulaciji predstavljajo **nevroablativni postopki**, pri katerih skušamo prenos bolečine zmanjšati z namerno poškodbo izbrane živčne strukture. Mednje sodijo kemična nevroliza, termokoagulacija, krioterapija oziroma krioablacija ter selektivna rizotomija. Njihova prednost je lahko dolgotrajnejše zmanjšanje bolečine in posledično manjša poraba opioidov, slabost pa možnost senzoričnega ali motoričnega izpada in drugih trajnejših posledic. Zaradi napredka multimodalnega zdravljenja se klasične destruktivne metode danes uporabljajo bolj selektivno.

Pri **kemični nevrolizi** uporabljamo nevrolitične učinkovine, kot sta alkohol in fenol. Primerna je predvsem pri skrbno izbranih bolnikih, pri katerih dobro poznamo anatomske izvor bolečine in lahko pričakujemo, da bo korist posega večja od posledic trajnejše denervacije.

Krioablacija povzroči poškodbo živčnih struktur z ekstremnim mrazom, praviloma pri temperaturah približno -60 do -90 °C. Poškodujeta se mielin in akson, epinevralna ovojnica pa ostane ohranjena, zato je možna regeneracija živca. Učinek je tako lahko večmesečen, vendar praviloma ni trajen. Poseg se izvaja pod ultrazvočno ali rentgensko kontrolo, pri čemer krio sondo namestimo ob ciljno živčno strukturo in izvedemo enega ali več ciklov zamrzovanja in odmrzovanja.

Zaradi potencialne reverzibilnosti je krioablacija zanimiva za periferne in površinsko ležeče živce ter tudi v paliativnem okolju, kjer želimo doseči daljše lajšanje bolečine brez trajne izgube funkcije.

Pri **radiofrekvenčni ablaciji (RFA)** uporabljamo visokofrekvenčni električni tok, ki povzroči nadzorovano segrevanje tkiva okoli konice elektrode in koagulacijsko poškodbo ciljnih živčnih vlaken. Prednost je zelo natančno ciljanje in možnost dolgotrajnega učinka. RFA ima pomembno mesto predvsem pri intervencijskem zdravljenju aksialne bolečine. V primerjavi z njo je krioablacija zanimiva predvsem takrat, kadar želimo potencialno reverzibilnejši učinek.

Kdaj bolnika napotiti na oceno za intervencijsko zdravljenje?

Za zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca, ki se z intervencijskim zdravljenjem bolečine ne ukvarja vsakodnevno, je pomembneje prepoznati **primerne bolnika** kot poznati tehnične podrobnosti posameznega posega.

Na možnost intervencijskega zdravljenja je smiselno pomisliti, kadar bolečina kljub ustrezno izbrani farmakoterapiji ostaja nezadostno obvladana; kadar analgezijo sicer dosežemo, vendar za ceno nesprejemljivih neželenih učinkov; kadar bolnik zaradi slabosti, bruhanja ali motenj požiranja ne more uporabljati običajne poti vnosa; pri visokih potrebah po sistemskih opioidih; pri težko obvladljivi nevropatski bolečini ter kadar je bolečina dobro anatomsko lokalizirana in bi jo bilo mogoče zdraviti s ciljnim posegom.

Pomembno je, da o teh možnostih razmišljamo **dovolj zgodaj**. Bolnik v zadnjih dneh življenja pogosto ni več primeren kandidat za zahtevnejši poseg, od katerega bi sicer lahko imel korist nekaj tednov ali mesecev prej. Po drugi strani pa pri nekaterih bolnikih prav preprosta intervencija ali sprememba poti vnosa zdravil pomembno olajša simptomatsko zdravljenje tudi v zelo napredovali fazi bolezni.

10 Zaključek

Invazivne in intervencijske tehnike predstavljajo pomemben, vendar pogosto premalo poznan del zdravljenja bolečine pri bolnikih z rakom. Spekter sega od relativno preprostega podkožnega dovajanja zdravil in infiltracij bolečih točk preko perifernih, simpatičnih in osrednjih blokad do intratekalnega zdravljenja z implantabilnimi črpalkami, nevromodulacije, akupunktura ter nevroablativnih tehnik, kot sta krioablacija in radiofrekvenčna ablacija.

Nobena od teh metod ni univerzalna in vsaka ima svoje indikacije, prednosti, omejitve ter možne zaplete. Njihov namen tudi ni nadomestiti farmakološkega zdravljenja. **Bistvo je multimodalnost:** za posameznega bolnika izbrati kombinacijo farmakoloških, intervencijskih in nefarmakoloških metod, ki bo zagotovila čim boljšo analgezijo ob čim manj neželenih učinkih.

Za vse, ki zdravijo bolnike z rakom, je zato najpomembnejše sporočilo preprosto: **če bolečine kljub ustreznemu zdravljenju ne uspemo zadovoljivo obvladati, to še ne pomeni, da smo izčrpali možnosti zdravljenja.** Takrat je smiselna pravočasna napotitev oziroma posvet s timom za zdravljenje bolečine, ki lahko oceni, ali bi bolniku koristila katera od intervencijskih metod.

11 Literatura

1. **Corli O, Floriani I, Roberto A, et al.** Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol.* 2016;27(6):1107–15.
2. **Deer TR, Hayek SM, Grider JS, Pope JE, Brogan SE, Gulati A, et al.** The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC)[®]: updates on clinical pharmacology and comorbidity management in intrathecal drug delivery for cancer pain. *Neuromodulation.* 2025;28(7):1029-53. doi:10.1016/j.neurom.2024.08.006.
3. **Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al.** Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29 Suppl 4:iv166-91.
4. **Lee YC, Brake T, Zhao E, Dumitrescu A, Lee W, Tassie B, et al.** The use of interventional procedures for cancer pain. A brief review. *Support Care Cancer.* 2024;32(5):285. doi:10.1007/s00520-024-08467-6.
5. **Lu F, Li X, Song L, Ye L, Wang X, Wang R.** Efficacy and safety of celiac plexus neurolysis versus splanchnic nerve neurolysis in the management of abdominal cancer pain: a meta-analysis of 359 patients. *Pain Physician.* 2024;27(1):1-10.
6. **Mao JJ, Ismaila N, Bao T, Barton D, Ben-Arye E, Garland EL, et al.** Integrative medicine for pain management in oncology: Society for Integrative Oncology-ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2022;40(34):3998-4024. doi:10.1200/JCO.22.01357.
7. **Ontario Health.** Intrathecal drug delivery systems for cancer pain: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2024;24(2):1-162.
8. **Potočnik I, Orlić Karbić V.** Acupuncture in oncology: forty years of clinical practice and integration at the Institute of Oncology Ljubljana. *Onkologija.* 2026;30(1):68-70. doi:10.25670/oi2026-007on.

9. **Potočnik I, Stražišar B, Lenasi H, Zupanc T.** Breaking the pain barrier: implantable intrathecal pump therapy as a game-changer in cancer pain management. *Radiol Oncol.* 2025;59(4):477-87. doi:10.2478/raon-2025-0060.
10. **Smith TJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, Boortz-Marx RL, et al.** Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol.* 2002;20(19):4040-9.
11. **World Health Organization.** WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018.
12. Zupanc T, Stražišar B, Škorjanc A, Šporin M, Potočnik I. Implantabilne intratekalne črpalke za refraktarno rakavo bolečino: prospektivna pilotna raziskava. *Onkologija.* 2026;30(1):34–43. doi:10.25670/oi2026-004on.

X Pot vnosa zdravil za zdravljenje bolečine

Ivelja Claudia, DMS, Levičnik Nežka, DMS; Petra Šanc, mag. zdr. nege

Onkološki inštitut Ljubljana

Analgezija@onko-i.si

Povzetek

Obvladovanje bolečine je pomembno področje zdravstvene obravnave bolnikov. Za njeno oceno so na voljo različne lestvice, ki nam omogočajo, da bolečina postane vidna. Ker je občutenje bolečine povsem individualna in subjektivna izkušnja vsakega posameznika, je osnovna metoda za ocenjevanje vedno besedna in nebesedna komunikacija z bolnikom - samoocena pa predstavlja zlati standard v merjenju bolečine pri bolniku. Za optimizacijo lajšanja bolečine mora zdravstveno osebje poznati smernice za varno in pravilno uporabo analgetikov v različnih obdobjih bolezni, saj vrsto ter način aplikacije zdravil ves čas zdravljenja prilagajamo stanju bolniku.

1 Uvod

Pri obravnavi in zdravljenju bolečine se večkrat postavlja vprašanje, kaj vpliva na končni izid oz. na učinkovitost zdravljenja. Bolečina je namreč kompleksni fenomen in izkušnja posameznika, kjer je ob fizični komponenti enako pomemben tudi čustveni, kulturni in duhovni značaj bolnika. V procesu zdravljenja je zato pomembno poznavanje, prepoznavanje in upoštevanje številnih dejavnikov, ki vplivajo na bolnikovo dožemanje bolečine (1). Prav zaradi omenjenega je vloga medicinske sestre v interdisciplinarni obravnavi bolnika z bolečino kompleksna in se mora neprestano prilagajati tako bolnikovim potrebam in pričakovanju, hkrati pa slediti razvoju znanj o novih metodah zdravljenja bolečine. Pričakovanja bolnikov so namreč pogosto usmerjena v popolno prenehanje bolečine, zato je v procesu zdravstvene obravnave našo pozornost vedno potrebno nameniti postavljanju skupnih, realno dosegljivih ciljev (2).

2 Razdelitev bolečine

Bolečino lahko opredelimo glede na njeno vlogo, čas trajanja, lokalizacijo in mehanizem nastanka. Glede na časovno obdobje ločimo akutno ali kronično bolečino, ki pogosto spremlja bolnike z rakavimi obolenji, zlasti v napredovalnem stadiju bolezni. Pri napredovali onkološki bolezni je največkrat prisotna mešana bolečina (3) Akutna bolečina pri raku

Definicijo akutne bolečine lahko pri bolnikih z rakom razumemo nekoliko širše od njene osnovne definicije. Potencialna poškodba tkiva pri onkoloških bolnikih lahko namreč pomeni tudi to, da za doživljanje bolečine ni nujna le prisotna poškodba tkiva (povezana z določenim fizičnim vzrokom), pač pa je dovolj že bolnikova zaznava in ocena možnosti posledice osnovne bolezni. Pristop k lajšanju akutne bolečine je zaradi omenjenega vedno trostopenjski. Vključuje seznanitev bolnika z različnimi možnostmi za lajšanje bolečine med in po operaciji v sklopu predoperativne priprave, čim pogostejšo uporabo področnih tehnik za lajšanje bolečine med operacijo ter multimodalni pristop za lajšanje bolečine v pooperativnem obdobju z namenom zmanjšanja celokupne porabe opiatov. Za obsežne operacije je primerna kontinuirana epiduralna analgezija, pri čemer se v epiduralni prostor preko katetra s kontinuirano ali intermitentno obliko dovaja lokalni anestetik. Uporabna in učinkovita metoda lajšanje bolečine je tudi kontinuirana infuzija lokalnega anestetika v kirurško rano, ki pomembno prispeva k hitrejšemu okrevanju po operaciji (4)

Kronična bolečina pri raku

Kronična bolečina ni le dolgotrajna akutna bolečina, temveč naučen odziv - kombinacija trenutne nociceptivne aktivnosti, bolečinskih spominov in vzdrževalnega vedenja, ki skupaj sooblikuje širšo bolečinsko izkušnjo. Ponavljajoče se škodljive stimulacije vodijo do različnih sprememb v centralnem živčnem sistemu. Bolečina ostaja še po tem, ko je osnovni vzrok odstranjen, ali kadar vzroka ni mogoče odstraniti. Kronična bolečina ne pomeni le enostavnega trajanja ali ponavljanja akutne bolečine, temveč sama postaja bolezen s svojimi značilnostmi in se lahko nadaljuje neomejeno dolgo. Časovno o kronični bolečini govorimo po 3 do 6 mesecih stalne bolečine (5).

3 Obvladovanje kronične bolečine

Kronična bolečina sama po sebi nima biološke zaščitne vloge, zato je ne smemo razumeti le kot simptom, temveč kot bolezen. Za razliko od akutne bolečine, je pri obravnavi kronične bolečine vedno potrebna uporaba več modalitet zdravljenja, saj je praktično nemogoče doseči optimalno zdravljenje bolečine le z eno vrsto analgetika. Zdravljenje tako vključuje kombinacijo različnih metod in tehnik zdravljenja, ki pomagajo zmanjšati bolečino in izboljšati kakovost bolnikovega življenja. Koncept multimodalne analgezije pomeni kombinirano uporabo analgetikov z različnimi mehanizmi delovanja (6).

Za ustrezno zdravljenje bolečine je potrebno najprej oceniti jakost bolečine. Ocenjevanje intenzivnosti bolečine nam namreč poda kvantitativno oceno njene resnosti in jakosti. Intenzivnost bolečine se najpogosteje ocenjuje z naslednjimi lestvicami: vizualno analogno lestvico številsko ocenjevalno lestvico ali lestvico za ocenjevanje bolečine z besedami (7).

4 Prebijajoča bolečina

Prebijajoča bolečina je pojav nenadne prehodne močne bolečine pri bolniku, ki se pojavi kljub rednemu jemanju dolgo delujočih opioidov in dobro zdravljeni stalni bolečini. Prebijajoča bolečina je srednje močna do močna, nastopi hitro in običajno traja do 30 minut. Rešilni odmerek kratko delujočega morfina predstavlja 1/6 dnevnega odmerka dolgo delujočega opioida. Rešilni odmerek začne delovati po 20–30 minutah, največji učinek doseže po 30–45 minutah. Med 4-urnimi intervali ob prebijajoči bolečini se lahko zaužije dodaten rešilni odmerek kratko delujočega morfina največ na 1 uro.

Za zdravljenje predvidljive prebijajoče bolečine (osebna higiena, hoja, ipd.) bolnik prejme približno 30 minut pred predvideno zdravstveno negovalno intervencijo predpisan odmerek zdravila. Če bolnik potrebuje več kot štiri rešilne odmerke dnevno, je ponovno treba prilagoditi odmerek dolgodelujočega opioida (8).

5 Poti vnosa zdravil

Za lajšanje kronične bolečine je temeljno farmakološko zdravljenje, pri katerem se indicirane analgetike aplicira preko različnih poti vnosa, kot so oralno, bukalno, sublingvalno, intranazalno, transdermalno, subkutano, intravenozno, epiduralno ali intratekalno.

Na izbiro zdravila, odmerka in poti vnosa vpliva več dejavnikov, kot so jakost in vrsta bolečine, starost bolnika in njegove pridružene bolezni, njegove prejšnje izkušnje z zdravljenjem bolečine in splošno stanje bolnika. Ločimo dve glavni poti vnosa opioidnih analgetikov: skozi prebavila – enteralna aplikacija in mimo prebavil – parenteralna aplikacija zdravil (9).

Poti vnosa zdravil so:

✓ ***Peroralno (skozi usta)***

Osnovni vnos analgetikov je skozi usta, saj je tak način najprimernejši in najlažji za jemanje zdravil. Najbolj razširjene farmacevtske oblike za peroralno uporabo so tablete in kapsule, ki omogočajo natančno odmerjanje.

✓ ***Transmukozno (sublingvalno, intranazalno, topikalno)***

Pri *sublingvalni* aplikaciji se morajo tablete v celoti raztopiti pod jezikom. Pri *intranazalni* aplikaciji se praviloma uporabljajo raztopine za nos (pršilo) s takojšnjim sproščanjem; indicirane za obvladovanje prebijajoče bolečine pri bolnikih, ki že prejemajo vzdrževalno opioidno terapijo za kroničnoboletino. Pri *topikalni* aplikaciji analgetikov se pri bolnikih lahko na maligne rane aplicira opiat v gelu z lidokainom.

✓ ***Transdermalno***

Transdermalna pot je primerna za zdravljenje stabilne bolečine. Priporočljivo je, da transdermalne analgetike uporabljajo bolniki, ki so že razvili toleranco na opioide. Ker gre za farmacevtsko obliko s podaljšanim sproščanjem, je treba upoštevati počasen začetek delovanja prvega obliža in podaljšano delovanje zadnjega obliža po odstranitvi. Učinkovitost prve aplikacije transdermalnega vnosa se razvije v 12 do 16 urah.

✓ ***Intravenozno (i.v.):***

Intravenozno zdravljenje je način dovajanja tekočin ali zdravil neposredno v veno. Intravenski način je najhitrejši (10-15 min) vnos zdravila, bolusi so primerni predvsem za titracijo odmerka, saj je zagotovljen ves odmerek analgetika, ki ni podvržen metabolizmu.

✓ ***Intramuskularno (i.m.)***

Intramuskularna pot vnosa se uporablja vse redkeje, saj je boleča in nima nobenih farmakokinetičnih prednosti pred drugimi potmi vnosa (10).

✓ ***Subkutano (s.c.)***

Subkutani vnos je pogosto uporabljen pri bolnikih, ki ne zmorejo vnosa zdravil skozi usta bodisi zaradi omejene zavesti, disfagičnih težav, slabosti in bruhanja ali visokih odmerkov zdravil. Zdravila se v tem primeru lahko aplicira podkožno v obliki bolusov ali kot neprekinjene infuzije.

Analgetični učinek podkožnega vnosa zdravil je primerljiv analgeziji peroralno. Neprekinjena podkožna infuzija s pomočjo črpalk omogoča stalno koncentracijo zdravila v krvi brez večjih nihanj in s tem manj stranskih učinkov v primerjavi z bolusno aplikacijo zdravil. V raztopinah za podkožno aplikacijo se od opioidnih analgetikov uporabljata morfin in oksikodon. Poleg opioidov (Tabela 1) se lahko v prenosne črpalke s potisnim plinom za podkožno infuzijo zdravil dodajo še druga zdravila (11):

Tabela 1: Zdravila za podkožno aplikacijo zdravil

1 LIDOKAIN	2 Preko blokade natrijevih kanalčkov zmanjša vzdražnost živčnih vlaken in zavre prenos bolečinskega dražljaja.
3 KETAMIN	4 Anestetik, ki v manjših odmerkih deluje analgetično. Povzroča halucinacije, zato ga kombiniramo z midazolamom ali haloperidolom.
5 DEKSAMETAZON	6 Deluje protivnetno, antiedematozno in antiemetogeno.
7 METOKLOPRAMID	8 Prokinetik in antiemetik. NE uporabljamo ga, če ima bolnik popolno zaporo črevesja, kolike ali drisko.
9 HALOPERIDOL	10 Antiemetik (ileus, slabost, bruhanje..), zaradi sedativnih lastnosti pa se uporablja pri agitirani obliki terminalnega delirija.
11 MIDAZOLAM	12 Obvladovanje terminalnega nemira, paliativna sedacija, za preprečevanje s ketaminom povzročenih halucinacij.
13 METAMIZOL	14 Neopiodni analgetik, spazmolitično delovanje.
15 BUTILSKOPOLAMIN	16 Antispazmodik, zmanjšanje terminalnega hropenja ali zmanjševanje izločanje sekretov v dihalnih poteh.
17 DEXMEDETOMIDINE	18 Sedativ, ki hkrati lajša bolečino - okrepi učinek obstoječih protibolečinskih zdravil in odpravlja hudo vznemirjenost.

Invazivno zdravljenje bolečine

10% onkoloških bolnikov z rakom občuti bolečino, ki je težko obvladljiva z oralnimi in parenteralnimi analgetiki. V takih primerih so invazivne tehnike primerne za zmanjšanje bolečine. Invazivne intervencijske tehnike vključujejo uporabo regionalnih blokad in intratekalno (spinalno ali epiduralno) aplikacijo zdravil.

Regionalne blokade

Pri multimodalnem pristopu zdravljenja hude kronične bolečine lahko uspešno analgezijo dosežemo tudi z intervencijskimi tehnikami v kombinaciji s sistemsko terapijo. Interventni postopki omogočajo alternativne poti dajanja analgetikov in lokalnih anestetikov, ki delujejo na mestu, iz katerega izhaja močna, neobvladljiva bolečina.

Intratekalna (spinalna ali epiduralna) aplikacija opioidov

Metoda se uporablja pri tistih bolnikih, ki imajo nezadostno zdravljeno bolečino kljub optimalno povečanemu odmerku opioidov in dodatnih zdravil. Prav tako o tem pristopu razmišljamo po neučinkovitem odgovoru bolnika na rotacijo opioidov ter kadar se neželeni učinki analgetikov še povečajo ob zviševanju odmerka opioida. *Epiduralna aplikacija* pomeni vnos zdravila v epiduralni prostor (prostor med duro in hrbteničnim kanalom) preko epiduralnega katetra. Uporablja se predvsem za lajšanje hude kronične bolečine. *Spinalna (intratekalna) aplikacija* pomeni vnos zdravila neposredno v subarahnoidni prostor (likvor). Uporablja se pri hudih, neobvladljivih bolečinah, ko sistemska terapija ni več učinkovita ali povzroča preveč neželenih učinkov. Analgetsko raztopino lahko v tem primeru dovajamo preko trajno vstavljenega subarahnoidalnega katetra ali preko implantibilne črpalke (12).

6 Zaključek

Bolečina je subjektivni občutek, osebna izkušnja, ki je ni mogoče ne predvideti in ne napovedati njenih značilnosti. Najbolj zanesljivo merilo za merjenje bolečine je zato vedno ocena, ki jo poda bolnik sam. Narava bolečine namreč onemogoča njeno objektivno merjenje, zato je bolečina vse tisto, kar bolnik opisuje, da je in obstaja. Neustrezno naslavljanje bolnikove bolečine s strani zdravstvenih delavcev lahko povzroči globoke funkcionalne in psihosocialne posledice, ki pomembno znižajo kvaliteto življenja bolnika. Zaradi omenjenega bi moralo za zdravstveno osebje vedno veljati pravilo: **vprašati, verjeti, ukrepati**.

7 Literatura

1. Rijkenberg, S., Stilma, W., Endeman, H., Bosman, R. J. in Oudemans-van Straaten, H. M. (2015). *Pain measurement in mechanically ventilated critically ill patients: Behavioral Pain Scale versus Critical-Care Pain Observation Tool*. Journal of critical care, 30(1):167-172. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.09.007>
2. Russo, M. M. in Sundaramurthi, T. (2019). *An Overview of Cancer Pain: Epidemiology and Pathophysiology*. Seminars in oncology nursing, 35(3):223-228. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.04.002>
3. Gilron, I., Baron, R. in Jensen, T. (2015). *Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment*. Mayo clinic proceedings, 90(4):532-545. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.01.018>
4. Wick, E. C., Grant, M. C. in Wu, C. L. (2017). *Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: a review*. JAMA surgery, 152(7): 691–697. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0898>

5. Russo, M. M. in Sundaramurthi, T. (2019). *An Overview of Cancer Pain: Epidemiology and Pathophysiology*. *Seminars in oncology nursing*, 35(3):223-228.
<https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.04.002>
6. World Health Organisation. (2019). *Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents*. Pridobljeno 20.09.2023 s:
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>
7. Chapman C. R, Vierck, C. J. *The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms*. *The journal of pain*. 2017; 8(4):359–359.
Dostopno na: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.11.004>.
8. Stražišar, B., Lahajnar, S. in Krčevski-Škvarč, N. (2023). *Obravnava bolečine*. V: Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji: temeljni pojmi in priporočila (str. 70–85). Onkološki inštitut.
9. Sonc M. *Zdravljenje bolečine paliativnega bolnika (Pain treatment in the palliative patient)*. *Farmacevtski vestnik*. 2012; 63(1):44–50. Pridobljeno 05.03.2026 s:
<http://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:doc-QLOUGCPU>
10. Tavčar P. *Balonske samokrčljive črpalke za podkožno aplikacijo zdravil (Elastomeric pumps for subcutaneous drug administration)*. *Farmacevtski vestnik*. 2016; 67(5):333–339. Pridobljeno 11.08.2026 s: <http://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:doc-T2GILODK>.
11. Tavčar P. *Farmakološko obvladovanje bolečine v paliativni oskrbi = Pharmacological pain management in palliative care*. *Farm vestn*. 2024;75(4):300–6.
12. Le-Wendling, L., Nin, O. in Capdevila, X. (2016). *Cancer Recurrence and Regional Anesthesia: The Theories, the Data, and the Future in Outcomes*. *Pain medicine*, (4):756-75.
<https://doi.org/10.1111/pme.12893>

XI Uporaba kanabidiola pri zdravljenju nevropatske bolečine

Nenad Živković, dr. med., Pečovnik Barbara dr. med.

SB dr. Jožeta Potrča, Ptuj

Povzetek

Nevropatska bolečina je posledica okvare ali bolezni somatosenzoričnega živčnega sistema in je pogosto kronična, funkcionalno omejujoča ter terapevtsko zahtevna. Kronično nevropatsko bolečino najbolj učinkovito zdravimo v sklopu interdisciplinarnega pristopa. Učinkovitost standardne farmakoterapije je omejena, zato ostaja potreba po dodatnih možnostih zdravljenja. V zadnjih letih, se kanabidiol vse bolj uveljavlja pri zdravljenju nevropatske bolečine. Kanabidiol (CBD) je učinkovina, ki ne povzroča zasvojenost, nima psihoaktivnih lastnosti, deluje protivnetno, nevroprotektivno, anksiolitično, antikonvulzivno in antipsihotično. (1)

Do nedavnega so bili klinični dokazi za CBD kot monoterapijo pri nevropatski bolečini skromni in neenotni. Randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana navzkrižna raziskava pri bolnikih z nevropatsko bolečino po poškodbi hrbtenjače je pokazala statistično značilno, vendar povprečno zmerno zmanjšanje intenzivnosti bolečine pri visokem odmerku CBD do 800 mg/dan. Prispevek povzema mesto CBD v zdravljenju nevropatske bolečine, osnovno farmakologijo, varnost, interakcije in praktične vidike uporabe ter poudarja potrebo po individualni titraciji in spremljanju bolnika. (2–5)

Ključne besede: kanabidiol, CBD, nevropatska bolečina, kanabinoidi, endokanabinoidni sistem

1 Uvod

Nevropatska bolečina je posledica okvare ali bolezni živca ali živčnega sistema. Prevalenca nevropatske bolečine v splošni populaciji je med 7 in 10 %. (6) Opažati je predvsem trend poraščanja kronične pooperativne bolečine, pogosto tudi kronične nevropatske bolečine. Slednja pomembno vpliva na funkcionalnost, spanje, razpoloženje in kakovost življenja bolnikov. Zdravljenje kronične nevropatske bolečine je praviloma multimodalno; med zdravila prve izbire sodijo gabapentinoidi, triciklični antidepresivi (TCA) in zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in noradrenalina (SNRI), vendar je odziv posameznika pogosto nepopoln. Sistematični pregled NeuPSIG je že pred leti pokazal, da imajo razpoložljiva zdravila za nevropatsko bolečino razmeroma visoko število bolnikov, ki jih je treba zdraviti za doseganje pomembnega učinka, kar v klinični praksi pomeni pogoste kombinacije zdravil in iskanje dodatnih terapevtskih možnosti. (7)

CBD je pri tem zanimiv, saj ne povzroča odvisnosti in nima psihotropnih učinkov. Predklinični modeli so pokazali učinke na senzorično in afektivno komponento nevropatske bolečine, vendar so bile do nedavnega klinične raziskave CBD kot samostojne učinkovine redke. Nizki peroralni odmerki 5–50 mg/dan v dveh randomiziranih raziskavah niso pomembno zmanjšali nevropatske bolečine, medtem ko so pri višjih odmerkih opazili ugodnejše rezultate. (2,7,8)

2 Kanabinoidi in endokanabinoidni sistem

Endokanabinoidni sistem obsega sklop receptorjev, ligandov in encimov, ki omogočajo optimalno delovanje endokanabinoidnega sistema. Vključen v številne kognitivne in fiziološke procese v CŽS (bolečina, razpoloženje, apetit, stres, spomin), vpliva pa tudi na regulacijo kostnine, reproduktivnega sistema in gastrointestinalnega sistema. (9 -11)

CB1 in CB2 ter njuna endogena liganda anandamid in 2-arahidonoilglicerol (2-AG) sta najbolj raziskana srednja elementa endokanabinoidnega sistema. CB1 in CB2 receptor spadata v skupino transmembranskih receptorjev, vezanih na G proteine. CB1 receptorji se nahajajo v možganih in v CŽS, CB2 receptorji se nahajajo na celicah imunskega sistema in na perifernih tkivih. (9 - 11) Endokanabinoidi so maščobne kisline z 20 ogljikovimi atomi – eikozanoidi. So nevromodulatorji, saj preko vpliva na ionske kanale vplivajo na GABA-ergični, serotoninergični, glutamintergični in dopaminergični sistem. (13)

3 Farmakodinamika kanabidiola

Konoplja vsebuje več kot sto kanabinoidov; najbolj raziskana sta delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) in CBD. THC je agonist receptorjev CB1 in CB2, njegovi psihotropni učinki pa so predvsem posledica aktivacije CB1. CBD ima bistveno drugačen farmakološki profil. (13) Je primarna komponenta industrijske konoplje, ki nima psihoaktivnih lastnosti, deluje protivnetno, neuroprotektivno, anksiolitično, antikonvulzivno in antipsihotično ne povzroča zaspanosti ali drugih učinkov, značilnih za THC. (1)

CBD deluje preko CB in drugih receptorjev: preko modulacije signalizacije na CB1/CB2 receptorjih (negativni alosterični modulator CB1/CB2 receptorjev -> poviša nivo anandamida) in preko dviga praga za nocicepcijo deluje analgetično, preko aktivacije 5-HT1A receptorjev deluje anksiolitično, preko modulacije ionskih kanalčkov – TRPV1 deluje protivnetno. (13)

4 Farmakokinetika, varnost in interakcije

CBD se relativno hitro absorbira, biološka uporabnost CBD je 31 % pri inhaliranju, 13-19 %, pri mukozni aplikaciji v obliki pršila za ustno sluznico in le 6 % pri peroralnem vnosu. Ker je CBD lipofilna molekula, sočano uživanje mastnega obroka, poveča topnost in posledično absorpcijo do 5x. Bolniku svetujemo sublingvalno aplikacijo (raztopino zadržati 2 minuti pod jezikom) ali zaužitje z mastno hrano. (14-16)

CBD je lipidotopen in se hitro razporedi po telesu. 95 % kanabidiola je v vezanega na plazemske proteine. Volumen distribucije je do 32 L/kg. Pri večkratnem jemanju pride do kopičenja kanabinoidov v maščobnem tkivu in počasnejšega izločanja. CBD se metabolizira v jetrih preko citokromskega sistema (CYP2C19, CYP3A4, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 in CYP2D6), v prvem prehodu. Aktivni metabolit je 7-hidroksikanabidiol. Po hidroksilaciji se metabolit presnavlja preko drugega prehoda v jetrih in se izloči preko blata. (14-16)

CBD ima dolg razpolovni čas. Po dvakratnem peroralnem doziranju je razpolovni čas med 51 do 61 ur. Pri inhalaciji CBD je razpolovni čas 31 ur, pri intravenski aplikaciji pa cca 24 ur. Večinoma se CBD nespremenjen izloča preko blata, v manjši meri pa preko urina

CBD se večinoma dobro prenaša, vendar ni brez neželenih učinkov. Pogosti stranski učinki (incidenca $\geq 10\%$) so: omotica, sedacija (z rednim jemanjem se zmanjša), motnje spanja, utrujenost, glavobol, driska, zmanjšanje apetita, nelagodje v trebuhu, slabost, bruhanje, spremembe v počutju, hujšanje, izpuščaji. Hudi stranski učinki (incidenca 3–10%) so redki: vročina, okužbe zgornega respiratornega trakta, epi napadi, povišanje vrednosti jetrnih encimov (ALT/AST). Vpliv CBD-ja na jetra je odvisen od odmerka ter od vrednosti jetrnih testov ob začetku zdravljanja s CBD. Ob zvišanju vrednosti jetrnih testov v prvih mesecih od uvedbe CBD se svetuje zmanjšanje odmerka ali začasno prekinitev terapije. Za CBD velja načelo “start low, go slow”. (17) Zvišanje vrednosti jetrnih testov naj bi bila posledica vpletanja CBD v presnovo drugih zdravil. (12) V raziskavi uporabe visokega odmerka CBD v primerjavi s placebom za zdravljenje nevropatske bolečine, je neželene dogodke v skupini CBD navedlo 68,4 % udeležencev, v skupini placebo pa 52,6 %, pri čemer so bili skoraj vsi dogodki blagi. Širši sistematični pregled randomiziranih raziskav potrjuje, da je profil CBD razmeroma ugoden, vendar zahteva pozornost zlasti pri visokih odmerkih in ob polifarmaciji. (2,3,18)

Pomemben del varne uporabe so interakcije CBD z zdravili. Ker se CBD se presnavlja predvsem preko encimov citokroma P450 (CYP3A4 in CYP2C19) lahko zavira presnovo in poveča stranske učinke zdravil, ki se presnavljajo preko enakih encimskih poti. Posebna pozornost je pomembna pri sočasni uporabi antiepileptikov (valproat, klobazam), antidepresivov (triciklični, SSRI), antipsihotikov (risperidon), antiepileptikov/nevromodulatorjev (gabapentin), antikoagulantov (varfarin), in nekaterih imunosupresivov (ciklosporin, takrolimus). Pri sočani

uporabi CBD in zdravil, ki se presnavljajo preko enakih encimskih poti, je potrebno zmanjšati odmerke zdravil za preprečitev prekomernega učinka ali pojava stranskih učinkov zdravil. (17 - 20)

5 Klinični dokazi pri nevropatski bolečini

Pomemben novejši dokaz predstavlja raziskava Robertson in sod., objavljena leta 2026. Šlo je za randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano navzkrižno raziskavo faze 2 pri odraslih s poškodbo hrbtenjače in nevropatsko bolečino, ki je trajala najmanj tri mesece. Udeleženci so prejeli CBD in placebo v dveh šesttedenskih obdobjih, ločenih s štiritedenskim izpiranjem. CBD so titirali od 200 mg/dan prve štiri dni na 400 mg/dan, nato 600 mg/dan in od 13. dne do 800 mg/dan. Primarni izid je bila intenzivnost bolečine na lestvici VAS. [1]

V primarno analizo je bilo vključenih 38 udeležencev. Med aktivnim zdravljenjem je bila ocenjena povprečna intenzivnost bolečine pri CBD 3,82, pri placebo pa 4,36; povprečna razlika je znašala -0,54 točke (95 % IZ -0,88 do -0,21; $p < 0,001$). Povprečno zmanjšanje bolečine je bilo približno 14 %, torej pod 30-odstotnim pragom, ki se pogosto uporablja za zmerno klinično pomembno izboljšanje. Kljub temu je 14 od 37 udeležencev (37,8 %) doseglo vsaj 30-odstotno zmanjšanje bolečine. To nakazuje pomembno heterogenost odziva in možnost, da obstaja podskupina bolnikov z izrazitejšim učinkom. Sekundarni izidi, vključno z večino psiholoških mer in kakovostjo življenja, se med CBD in placebo večinoma niso pomembno razlikovali. (2)

Rezultate je treba interpretirati previdno. V raziskavi je bilo število bolnikov majhno, sočasna analgetična terapija je bila heterogena, pri delu udeležencev pa so bili pred drugim obdobjem zaznavni ostanki CBD oziroma njegovih metabolitov. Avtorji zato poudarjajo potrebo po večjih randomiziranih raziskavah in raziskavah mehanizmov delovanja. Kljub omejitvam je to prvi randomizirani klinični dokaz, da lahko visoki odmerki čistega CBD pri kronični nevropatski bolečini po poškodbi hrbtenjače zmanjšajo intenzivnost bolečine. (2)

6 Praktično mesto CBD v zdravljenju

Na podlagi trenutno razpoložljivih dokazov CBD ne more nadomestiti uveljavljenih zdravil prve izbire za nevropatsko bolečino. Smiselno ga je obravnavati kot individualno dodatno možnost pri skrbno izbranem bolniku z vztrajno nevropatsko bolečino, zlasti kadar standardna zdravila niso dovolj učinkovita ali jih omejujejo neželeni učinki. Pomembno je vnaprej določiti cilj zdravljenja: poleg intenzivnosti bolečine je treba spremljati funkcionalnost, spanje, kakovost življenja in možnost zmanjšanja druge analgetične terapije. (2,7)

Pri uvajanju je priporočljiva postopna titracija, saj se med posamezniki močno razlikujejo farmakokinetika, občutljivost in sočasna terapija. Podatki nove raziskave opozarjajo, da nizki odmerki CBD morda niso primerljivi z odmerki, pri katerih je bil opažen analgetični učinek. Hkrati pa odmerka 800 mg/dan ni mogoče nekritično prenesti na vse bolnike ali vse oblike nevropatske bolečine. Pri višjih odmerkih je posebej pomemben pregled interakcij in spremljanje jetrnih encimov. Slovenska priporočila za uporabo kanabinoidov poudarjajo jasno

opredeljen namen zdravljenja, dobro sodelovanje med zdravnikom in bolnikom ter individualno titracijo. (2,3)

7 Zaključek

CBD je učinkovina brez psihotropnega učinka, z večtarčnim delovanjem in razmeroma ugodnim pojavljajo dokazi o zmanjšanju kronične nevropatske bolečine, med ostalem tudi pri pacientih po poškodbi hrbtenjače pri višjih odmerkih (do 800mg/dan). CBD zato trenutno predstavlja dodatno možnost zdravljenja pri izbranih bolnikih s slabo urejeno nevropatsko bolečino. Za varno uporabo so ključni postopna titracija, dosleden način jemanja, pregled interakcij ter spremljanje neželenih učinkov in jetrnih testov. Potrebne so večje raziskave, ki bodo opredelile optimalni odmerek, dolgoročno varnost in značilnosti bolnikov, pri katerih je verjetnost klinično pomembnega odziva največja. (2,3)

8 Literatura

1. Bergamaschi M, Costa Queiroz RH, Zuardi AW. Safety and Side Effects of Cannabidiol, a Cannabis sativa Constituent. *Current Drug Safety*, 2011, 6, 237-249.
2. Robertson RV, Suraev A, McCartney D et al. High-dose cannabidiol for chronic neuropathic pain associated with spinal cord injury: a randomised clinical trial. *eClinicalMedicine*. 2026;96:103986. doi:10.1016/j.eclinm.2026.103986.
3. Benedik J, Lahajnar Čavlovič S. Priporočila za uporabo kanabinoidov pri obravnavi bolnika z rakom. *Onkologija*. 2019;23(2):62-72. doi:10.25670/oi2019-014on.
4. Millar SA, Stone N, Bellman Z et al. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(9):1888-1900.
5. Finn DP, Haroutounian S, Hohmann AG. Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S5-S25.
6. Baskozos G, Hébert HL, Pascal MM et al. Epidemiology of neuropathic pain: an analysis of prevalence and associated factors in UK Biobank. *Pain Rep* 2023
7. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-173.
8. Zubcevic K, Petersen M, Bach FW, et al. Oral capsules of tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) and their combination in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain*. 2023;27(4):492-506.
9. Neubauer D, Grunfeld J, Suljaković S. Smernice za uporabo konoplje (ZIK) pri pediatričnih nevroloških motnjah. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 2025.
10. Peggy A, Kalvala AK, Surapaneni SK. Applications of Cannabinoids in Neuropathic Pain: An Updated Review. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* . 2024 ; 41(1): 1–33.

11. Hansen JS, Gustavsen S, Roshanisehat H, et al. Cannabis-based medicine for neuropathic pain and spasticity-a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(8):1079.
12. Stella B, Baratta F, Della Pepa C. Cannabinoid Formulations and Delivery Systems: Current and Future Options to Treat Pain. *Drugs* (2021) 81:1513–1557.
13. Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action, *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21; 8870.
14. Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):516-525.
15. Martinez NN, Abbate A, Kelly J, Corna G. An Overview of Cannabidiol as a Multifunctional Drug. *Pharmacokinetics and Cellular Effects, Molecules* 2024, 29, 473.
16. Millar S, Stone A, Yates A. Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Front Pharmacol*. 2018, 26; 9.
17. Balachandran P, Elsohly M, Hill P K. Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review. *J Gen Intern Med*. 2021, 29;36(7):2074–2084
18. Chesney E, Oliver D, Green A, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2020; 45(11):1799-1806.
19. Zgair A, Wong JC, Lee JB et al. Dietary fats and pharmaceutical lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabis-based medicine. *Am J Transl Res*. 2016;8(8):3448-3459.
20. Vázquez M, Guevara N, Maldonado C et al. Potential pharmacokinetic drug-drug interactions between cannabinoids and drugs used for chronic pain. *Biomed Res Int*. 2020; 2020:3902740.

PODPORNIKI DELAVNICE

AstraZeneca UK Limited

Farmakem d.o.o.

Krka, d. d.

Salus International d.o.o.

Stada d.o.o.