

Preporuke za odabir slabih i jakih opioida u liječenju boli

Bol se sastoji od dvije osnovne komponente, pozadinske boli, koja je konstantno prisutna i zahtijeva redovitu analgeziju, te probijajuće boli, koja se povremeno javlja spontano ili ovisno o određenom trigeru. S obzirom na navedene komponente boli, u provedbi analgezije potrebno je planirati kombinaciju dugo i kratkodjelujućeg analgetika za probijajuću bol. Ponekad to predstavlja dva istovjetna analgetika različite duljine djelovanja.

Preporuke Svjetske zdravstvene organizacije

Opće prihvaćeno je planiranje liječenja boli uz poštivanje trostupanjske ljestvice Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Ako je intenzitet boli jači i ne može se zadovoljavajuće kupirati analgeticima određenog stupnja, prelazi se na sljedeći stupanj trostupanjske ljestvice i jače analgetike. S obzirom da je karcinomska bol u najvećoj mjeri jaka bol, IASP (Svjetsko udruženje za liječenje boli) je 2005. godine uveo model „lifta“ umjesto „stepenica“, što znači da izbor terapije u startu treba prilagoditi intenzitetu boli te se tako može prijeći izravno na jake opioide ako jačina boli to zahtijeva.

Opioidi predstavljaju zlatni standard u liječenju karcinomske, ali i rezistentne nekarcinomske boli. Opioidi su čisti agonisti te nemaju tzv. *ceiling efekt** u analgetskim dozama. Bitno je titriranje do analgetske doze. U kombinaciji s opioidima mogu se kombinirati ostali analgetici u svrhu što boljeg liječenja boli kao i kombinacija s intervencijskim tehnikama. Multimodalni način najbolji je način liječenja boli.

Preporuke Europskog udruženja za palijativnu skrb

Preporuke za opioide drugog stupnja po SZO-u: opioidni analgetici predstavljaju i dalje zlatni standard u liječenju jake karcinomske boli. Prema trostupanjskoj ljestvici SZO-a, peroralni opioidi drugog stupnja, tra-

madol i kodein, vrlo se često koriste u liječenju srednje jake karcinomske boli kao samostalni analgetik ili u kombinaciji s paracetamolom odnosno nesteroidnim antireumeticima. Umjesto spomenutih slabih opioida, za drugi stupanj mogu se koristiti i niske doze jačih peroralnih opioida kao što su morfin i oksikodon.

Opioidi se koriste u liječenju jake akutne te kronične karcinomske i nekarcinomske boli. Smatra se da je kronična svaka bol koja traje dulje od tri mjeseca i prisutna je i nakon što je završio proces cijeljenja tkiva. Bol je subjektivni doživljaj koji ovisi o nizu faktora, a naročito kod karcinomske boli uključuje psihičku, socijalnu i duhovnu komponentu. Pri primjeni opioida jedna od najčešćih nuspojava je konstipacija uzrokovana opioidima te se preporučuje profilaktička primjena laksativa ili/i u kombinaciji s ostalim metodama. Moguća je i primjena kombinacije opioidnog agonista i antagonista, npr. oksikodon/naloksone, koji uz dobru analgeziju sprječava opioidima uzrokovane poremećaje gastrointestinalne funkcije.

mr. sc. Lidija Fumić Dunkić, dr. med.,

Ambulanta za liječenje boli, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb

madol i kodein, vrlo se često koriste u liječenju srednje jake karcinomske boli kao samostalni analgetik ili u kombinaciji s paracetamolom odnosno nesteroidnim antireumeticima. Umjesto spomenutih slabih opioida, za drugi stupanj mogu se koristiti i niske doze jačih peroralnih opioida kao što su morfin i oksikodon.

Preporuke Europskog udruženja za palijativnu skrb (engl. *European Association for Palliative Care*, EAPC) za odabir opioida drugog stupnja kod srednje jake karcinomske boli u bolesnika koji ranije nisu primali opioide prikazane su u tablici 1.

Preporuke za opioide trećeg stupnja po SZO-u: u slučaju jake karcinomske boli koriste se opioidni analgetici trećeg stupnja, morfin, oksikodon i hidromorfon u većoj dozi, te predstavljaju prvu liniju izbora opioida u liječenju srednje jake do jake karcinomske boli. Titriranje opioidne terapije će početi najmanjim dozama peroralnih opioida, u kombinaciji dugodjelujućeg i kratkodjelujućeg opioida. Povećana potreba za kratkodjelujućim opioidom za probijajuću bol je znak da se doza bazalne terapije s dugodjelujućim opioidom mora prilagoditi u većoj dozi.

Uloga transdermalnih opioida:

Transdermalni naljepci fentanila i buprenorfina alternativa su za promjenu peroralnih opioida. Primjenjuju se kada je titracijom peroralnim opioidima postignuta zadovoljavajuća kontrola boli, a potrebna je rotacija opioidnih analgetika jer bolesnik više nije u stanju uzimati peroralno lijek, ili su prisutne nuspojave koje zahtijevaju rotaciju.

Kliničko iskustvo transdermalnim fentanilom u bolesnika koji ranije nisu primali opioide ograničeno je. U situacijama u kojima se razmatra njihova uporaba u bolesnika koji ranije nisu primali opioide, preporučljivo je titrirati bolesnike niskom dozom opioida s trenutnim oslobađanjem (kao što su morfin, hidromorfin, oksikodon, tramadol i kodein) kako bi se dostiglo ekvivalentsko doziranje razmjerno brzini oslobađanja npr. fentanila od 25 mikrograma/h.

Transdermalni opioidi kontraindicirani su u liječenju akutne ili postoperativne boli jer titriranje doze nije moguće tijekom kratkotrajne primjene te zbog mogućeg nastanka ozbiljne ili po život opasne hipoventilacije. Buprenorfinski naljepci imaju ograničenje – istodobno se ne smiju aplicirati više od

* *ceiling efekt* – povećanjem doze lijeka njegovo djelovanje pojačava se do određene maksimalne granice nakon koje se daljnjim povećanjem doze učinci ne mijenjaju (ne pojačavaju) te se samo mogu uzrokovati nuspojave

dva flastera, bez obzira na njihovu dozu (maks. doza dva flastera od 70 mikrogram/h). Transdermalna primjena opioida ne preporučuje se i za kahektične bolesnike.

Metadon predstavlja jaki opioid trećeg stupnja. Alternativa je peroralnom morfinu, ali je s obzirom na kompleksna farmakokinetička svojstva i nepredvidivo poluvrijeme raspada potrebno pažljivo doziranje.

U slučaju oštećenja bubrežne funkcije, moraju se monitorirati nuspojave opioida te pažljivo titrirati doza i prilagoditi kliničkom stanju bolesnika. Primjena opioida kod oštećenja jetre može biti vrlo kompleksna. Terapija počinje s najmanjim dozama te se polako titrira ovisno o terapijskom odgovoru i nuspojavama.

U bolesnika s hepatalnom encefalopatijom može se nastaviti analgezija opioidima, ali dozu treba prilagoditi kliničkom stanju bolesnika.

Opioidima uzrokovana konstipacija i nuspojave

Pri primjeni opioida jedna od najčešćih nuspojava je konstipacija

TABLICA 1. Preporuke Europskog udruženja za palijativnu skrb (EAPC) za odabir opioida drugog stupnja kod srednje jake karcinomske boli u bolesnika koji ranije nisu primali opioide (prilagođeno prema Caraceni i sur. 2012.)

Opioid	Karakteristike i komentar
kodein	opioid drugog stupnja: uporaba kao monoterapija ili u kombinaciji s paracetamolom; dnevne doze ≥ 360 mg ne preporučuju se
tramadol	opioid drugog stupnja: uporaba kao monoterapija ili u kombinaciji sa paracetamolom; dnevne doze ≥ 400 mg ne preporučuju se
hidrokodon	opioid drugog stupnja: uporaba kao substitut kodeina u nekim zemljama
oksikodon	opioid drugog stupnja kad se upotrebljava u niskim dozama (npr. ≤ 20 mg na dan) kao monoterapija ili u kombinaciji s paracetamolom
morfin	opioid drugog stupnja kad se upotrebljava u niskim dozama (npr. ≤ 30 mg na dan)
hidromorfon	opioid drugog stupnja kad se upotrebljava u niskim dozama (npr. ≤ 4 mg na dan)

uzrokovana opioidima; stoga se preporučuje profilaktička primjena laksativa ili/i u kombinaciji s ostalim metodama. Moguća je i primjena kombinacije opioidnog agonista i antagonist npr. oksikodon/naloksona koji uz dobru analgeziju sprječava opioidima uzrokovane poremećaje gastrointestinalne funk-

cije. U slučaju razvoja nuspojava od središnjega živčanog sustava (SŽS) poput sedacije, halucinacija, delirija, mioklonusa, preporučuje se smanjenje doze opioida ili rotacija na drugu. Pri primjeni opioida nuspojave je potrebno prevenirati, a u slučaju njihovog nastanka valja ih pokušati ukloniti.

LITERATURA

Caraceni A, Brunelli C, Martini C, et al. Cancer pain assessment in clinical trials. A review of the literature (1999–2002). *J Pain Symptom Manage.* 2005 May;29(5):507–19.

Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al.; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13(2):e58–68.

Cherny NI, Baselga J, de Conno F, Radbruch L. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a

report from the ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative. *Ann Oncol.* 2010 Mar;21(3):615–26.

Heiskanen T, Mätzke S, Haakana S, et al. Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain.* 2009 Jul;144(1–2):218–22.

King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med.* 2011 Jul;25(5):454–70.

Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, et al. Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain.* 2003 Jan;101(1–2):193–8.

Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. A validati-

on study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer.* 2005 Nov;13(11):888–94.

Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med.* 2011 Jul;25(5):504–15.

Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate–severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med.* 2008 Apr;11(3):492–501.

Watson M, Lucas C, Hoy A, et al. Palliative Adult Network Guidelines. 3rd Edition 2011.