

**UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO**

**MARINA VRZEL**

**DIPLOMSKA NALOGA**  
**UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE**

**Ljubljana, 2009**

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

**MARINA VRZEL**

**VREDNOTENJE PROTIBOLEČINSKE TERAPIJE PRI  
BOLNIKI Z RAKOM V BOLNIŠNICI GOLNIK – KOPA**

**EVALUATION OF PAIN MANAGEMENT IN CANCER  
PATIENTS IN GOLNIK HOSPITAL**

**DIPLOMSKA NALOGA**

Ljubljana, 2009

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in v Bolnišnici Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo pod somentorstvom prof. dr. Tanje Čufer, dr. med.

### **Zahvala**

Zahvaljujem se prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm., tako za omogočenje opravljanja diplomske naloge kot tudi za strokovno usmerjanje. Somentorici prof. dr. Tanji Čufer, dr. med., se zahvaljujem za pomoč in napotke pri pripravi diplomske naloge. Direktorju Bolnišnice Golnik prof. Mitju Košniku, dr. med., se zahvaljujem za odobritev raziskave in omogočenega dostopa do potrebnih podatkov. Prav tako gre izredna zahvala delovnemu mentorju Janezu Toniju, mag. farm., za pomoč in podporo na vseh ravneh diplomskega dela. Za strokovno podporo se zahvaljujem tudi asist. Tini Morgan, mag. farm., dr. Urški Lunder, dr. med., in asist. dr. Igorju Locatelliju, mag. farm.

### **Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in somentorice prof. dr. Tanje Čufer, dr. med.

Marina Vrzel

Ljubljana, junij 2009

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Slavko Pečar, mag. farm.

Član diplomske komisije: izr. prof. dr. Darko Černe, mag. farm., spec. med. biokem.

# KAZALO VSEBINE

<b>POVZETEK.....</b>	<b>I</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>III</b>
<b>SEZNAM OKRAJŠAV .....</b>	<b>V</b>
<b>UVOD.....</b>	<b>1</b>
1. BOLEČINA.....	1
2. VRSTE BOLEČINE .....	1
3. BOLEČINA PRI BOLNIKI Z RAKOM.....	2
3.1. NOCICEPTIVNA BOLEČINSKA POT.....	2
3.2. VZOREC POJAVLJANJA BOLEČINE PRI BOLNIKI Z RAKOM.....	3
4. OCENA JAKOSTI BOLEČINE .....	3
5. ZDRAVLJENJE BOLEČINE PRI BOLNIKI Z RAKOM .....	5
5.1. FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE BOLEČINE.....	6
5.2. OPIOIDNI ANALGETIKI.....	7
5.2.1. FARMAKODINAMIKA OPIOIDOV .....	7
5.2.1.1. OPIOIDNI RECEPTORJI.....	7
5.2.1.2. ENDOGENI OPIOIDNI PEPTIDI.....	8
5.2.1.3. EKSOGENO VNEŠENI OPIOIDI .....	8
5.2.1.4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA Z OPIOIDI.....	9
5.2.2. FARMAKOKINETIKA OPIOIDOV.....	11
5.2.2.1. ABSORPCIJA.....	11
5.2.2.2. PORAZDELITEV .....	12
5.2.2.3. METABOLIZEM IN IZLOČANJE .....	13
5.2.3. PREGLED MOČNIH OPIOIDOV .....	13
5.2.3.1. MORFIN .....	14
5.2.3.2. OKSIKODON .....	15
5.2.3.3. HIDROMORFON.....	16
5.2.3.4. FENTANIL .....	17
5.2.3.5. BUPRENORFIN .....	18
6. SMERNICE.....	19
6.1. ZDRAVLJENJE BOLEČINE PRI BOLNIKI Z RAKOM .....	19
6.2. TITRIRANJE ODMERKA OPIOIDA.....	20
6.3. ROTACIJA OPIOIDOV IN NAČINA DAJANJA .....	21
6.4. LAJŠANJE NEŽELENIH UČINKOV .....	22
7. KLINIČNE RAZISKAVE .....	22

<b>NAMEN IN CILJI</b> .....	<b>24</b>
<b>METODE DELA</b> .....	<b>25</b>
1. OBRAVNAVANA POPULACIJA.....	25
2. ZBIRANJE PODATKOV.....	25
3. ANALIZA PODATKOV.....	33
4. STATISTIČNE METODE.....	37
<b>REZULTATI IN RAZPRAVA</b> .....	<b>38</b>
0. DEMOGRAFSKI PODATKI.....	38
1. MERJENJE IN DOKUMENTIRANJE BOLEČINE.....	41
1.1. DOKUMENTIRANJE BOLEČINE V ANAMNEZI.....	41
1.2. MERJENJE IN DOKUMENTIRANJE JAKOSTI BOLEČINE V ČASU HOSPITALIZACIJE.....	42
2. PREDPISOVANJE MOČNIH OPIOIDNIH ANALGETIKOV PO SMERNICAH.....	44
2.1. PREDPISOVANJE MOČNIH OPIOIDNIH ANALGETIKOV PO SMERNICAH PRED SPREJEMOM BOLNIKA.....	44
2.2. PREDPISOVANJE MOČNIH OPIOIDNIH ANALGETIKOV PO SMERNICAH OB ODPUSTU BOLNIKA IZ BOLNIŠNICE.....	46
2.3. PROTIBOLEČINSKA TERAPIJA V ANAMNEZI V PRIMERJAVI Z DNEVOM SPREJEMA.....	49
2.4. PROTIBOLEČINSKA TERAPIJA ZADNJI DAN V PRIMERJAVI Z ODPUSTNICO.....	50
3. TITRACIJA ODMERKA OPIOIDA V ČASU HOSPITALIZACIJE.....	52
4. ROTACIJA OPIOIDOV IN NAČINA DAJANJA V ČASU BOLNIŠNIČNEGA ZDRAVLJENJA OD PRVEGA DO PREDZADNJEGA DNE.....	56
5. PRILAGAJANJE ODMERKA OPIOIDA V FO S PRIREJENIM SPROŠČANJEM V ČASU BOLNIŠNIČNEGA ZDRAVLJENJA OD PRVEGA DO PREDZADNJEGA DNE.....	57
6. KLINIČNI UČINEK UPORABE MOČNIH OPIOIDNIH ANALGETIKOV.....	57
7. ODVISNOST UREJENOSTI BOLEČINE OD VODENJA PROTIBOLEČINSKE TERAPIJE PO SMERNICAH.....	58
8. PREDPISOVANJE ODVAJAL V ČASU HOSPITALIZACIJE.....	60
9. KLINIČNI UČINEK UPORABE ODVAJAL.....	62
10. PREDPISOVANJE ANTIEMETIKOV V ČASU HOSPITALIZACIJE.....	64
<b>SKLEPI IN PRIPOROČILA</b> .....	<b>66</b>
<b>LITERATURA</b> .....	<b>69</b>

## KAZALO SLIK

<b>SLIKA 1:</b> VIZUALNA ANALOGNA LESTVICA.....	4
<b>SLIKA 2:</b> NUMERIČNA ANALOGNA LESTVICA .....	4
<b>SLIKA 3:</b> PETKATEGORIČNA BESEDNA LESTVICA .....	4
<b>SLIKA 4:</b> WONG-BAKERJEVA LESTVICA OBRAZOV .....	5
<b>SLIKA 5:</b> TRISTOPENJSKA LESTVICA SZO .....	6
<b>SLIKA 6:</b> MORFIN .....	14
<b>SLIKA 7:</b> OKSIKODON .....	15
<b>SLIKA 8:</b> HIDROMORFON .....	16
<b>SLIKA 9:</b> FENTANIL .....	17
<b>SLIKA 10:</b> BUPRENORFIN .....	18

## KAZALO GRAFOV

<b>GRAF 1:</b> POGOSTOST HOSPITALIZACIJ NA POSAMEZNIH ODDELKIH V LETIH 2007 IN 2008.....	40
<b>GRAF 2:</b> DELEŽI LEŽALNIH DNI, KO JE BILA JAKOST BOLEČINE MERJENA VSAJ ENKRAT OZIROMA VSAJ TRIKRAT NA DAN V LETIH 2007 IN 2008 .....	43
<b>GRAF 3:</b> POGOSTOST RAZVRSTITEV HOSPITALIZACIJ V POSAMEZNE RAZREDE SKLADNOSTI PROTIBOLEČINSKE TERAPIJE S SMERNICAMI PRED SPREJEMOM IN OB ODPUSTU BOLNIKA IZ BOLNIŠNICE V LETIH 2007 IN 2008 .....	48
<b>GRAF 4:</b> POGOSTOST PREDPISOVANJA OPIOIDOV V FO S PRIREJENIM SPROŠČANJEM OB SPREJEMU IN ODPUSTU BOLNIKA V OBEH LETIH .....	52
<b>GRAF 5:</b> POGOSTOST TITRACIJ S POSAMEZNIMI OPIOIDI SKUPNO V OBEH LETIH... ..	53
<b>GRAF 6:</b> ODVISNOST STOPENJ UREJENOSTI BOLEČINE OD STOPENJ SLEDENJA SMERNICAM PRI VODENJU PROTIBOLEČINSKE TERAPIJE Z OPIOIDI .....	60
<b>GRAF 7:</b> POGOSTOST PREDPISOVANJA ODVAJAL V LETIH 2007 IN 2008 .....	62

## KAZALO PREGLEDNIC

<b>PREGLEDNICA I:</b> VRSTE BOLEČINE GLEDE NA MEHANIZEM NASTANKA IN NJENE ZNAČILNOSTI .....	1
<b>PREGLEDNICA II:</b> UČINKI AKTIVACIJE OPIOIDNIH RECEPTORJEV RAZLIČNIH RAZREDOV .....	8
<b>PREGLEDNICA III:</b> NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA Z OPIOIDI .....	10
<b>PREGLEDNICA IV:</b> MEHANIZMI, PO KATERIH OPIOIDI POVZROČAJO ZAPRTJE .....	10

<b>PREGLEDNICA V: PREGLED FARMAKOKINETIČNIH LASTNOSTI MOČNIH OPIOIDOV</b> .....	13
<b>PREGLEDNICA VI: DELOVANJE MOČNIH OPIOIDOV V POSAMEZNIH FO, KI SO DOSTOPNI V SLOVENIJI</b> .....	14
<b>PREGLEDNICA VII: CILJI PROTIBOLEČINSKEGA ZDRAVLJENJA PO PREHODNIH IN VELJAVNIH SMERNICAH</b> .....	19
<b>PREGLEDNICA VIII: OPIOIDI V FO S PRIREJENIM SPROŠČANJEM IN NJHOVI ODMERNI INTERVALI</b> .....	20
<b>PREGLEDNICA IX: PREGLEDNICA TERAPEVTSKO PRIMERLJIVIH ODMERKOV ZA MOČNE OPIOIDE</b> .....	21
<b>PREGLEDNICA X: ODMERJANJE ANTIEMETIKOV PO PGZZ</b> .....	22
<b>PREGLEDNICA XI: NAJMANJŠI ČASOVNI INTERVALI, PO KATERIH LAHKO POVEČAMO ODMERKE OPIOIDOV</b> .....	29
<b>PREGLEDNICA XII: KRITERIJI RAZVRŠČANJA HOSPITALIZACIJ V RAZREDE GLEDE NA UREJENOST BOLEČINE</b> .....	30
<b>PREGLEDNICA XIII: RAZDELITEV HOSPITALIZACIJ V RAZREDE GLEDE NA SKLADNOST PROTIBOLEČINSKE TERAPIJE S SMERNICAMI</b> .....	31
<b>PREGLEDNICA XIV: LASTNOSTI OBRAVNAVANIH HOSPITALIZACIJ</b> .....	40
<b>PREGLEDNICA XV: RAZVRSTITEV HOSPITALIZACIJ PO MKB GLEDE NA GLAVNO DIAGNOZO BOLNIKOV</b> .....	41
<b>PREGLEDNICA XVI: PODATKI O BOLEČINI V ANAMNEZAH HOSPITALIZACIJ POSAMEZNO IN SKUPNO V LETIH 2007 IN 2008</b> .....	42
<b>PREGLEDNICA XVII: POGOSTOST MERJENJA JAKOSTI BOLEČINE Z VAL GLEDE NA ŠTEVILO HOSPITALIZACIJ OZIROMA LEŽALNIH DNI V LETIH 2007 IN 2008</b> .....	42
<b>PREGLEDNICA XVIII: PRIMERJAVA MERJENJA JAKOSTI BOLEČINE Z VAL NA OBSTOJEČIH IN PREDHODNIH TERAPEVTSKIH LISTIH</b> .....	43
<b>PREGLEDNICA XIX: STOPNJE SKLADNOSTI PROTIBOLEČINSKE TERAPIJE S SMERNICAMI TER VZROKI ZA ODPUSKANJA OD SMERNIC PRI PREDPISOVANJU OPIOIDNIH ANALGETIKOV PRED SPREJEMOM BOLNIKA V BOLNIŠNICO V LETIH 2007 IN 2008</b> .....	45
<b>PREGLEDNICA XX: STOPNJE SLEDENJA SMERNICAM TER VZROKI ZA ODPUSKANJA OD SMERNIC PRI PREDPISOVANJU OPIOIDNIH ANALGETIKOV OB ODPUSTU BOLNIKA IZ BOLNIŠNICE V OBEH LETIH</b> .....	47
<b>PREGLEDNICA XXI: PRIMERJAVA PROTIBOLEČINSKE TERAPIJE Z OPIOIDI NAVEDENE V ANAMNEZI IN PREDPISANE BOLNIKU NA DAN SPREJEMA V BOLNIŠNICO, POSAMEZNO IN SKUPNO V LETIH 2007 IN 2008</b> .....	49

<b>PREGLEDNICA XXII:</b> PRIMERJAVA TERAPIJE Z MOČNIMI OPIOIDI, PREDPISANE BOLNIKU ZADNJI DAN HOSPITALIZACIJE IN NAVEDENE V ODPUSTNICI, POSAMEZNO IN SKUPNO V LETIH 2007 IN 2008.....	50
<b>PREGLEDNICA XXIII:</b> POGOSTOST PREDPISOVANJA OPIOIDOV V FO S PRIREJENIM SPROŠČANJEM PRED SPREJEMOM IN OB ODPUSTU BOLNIKA IZ BOLNIŠNICE V LETIH 2007 IN 2008 .....	51
<b>PREGLEDNICA XXIV:</b> OPIOIDI UPORABLJENI PRI TITRACIJI V LETIH 2007 IN 2008..	52
<b>PREGLEDNICA XXV:</b> FO UPORABLJENE ZA TITRACIJO V LETIH 2007 IN 2008 .....	53
<b>PREGLEDNICA XXVI:</b> POGOSTOST TITRIRANJA ODMERKA OPIOIDA Z ZDRAVILOM IZBORA PO SMERNICAH EAPC V ČASU BOLNIŠNIČNEGA ZDRAVLJENJA OD PRVEGA DO PREDZADNJEGA DNE V LETIH 2007 IN 2008 .....	54
<b>PREGLEDNICA XXVII:</b> ODPSTOPANJA OD SMERNIC PRI TITRACIJI Z MORFINOM V FO S TAKOJŠNJIM SPROŠČANJEM V ČASU BOLNIŠNIČNEGA ZDRAVLJENJA OD PRVEGA DO PREDZADNJEGA V LETIH 2007 IN 2008 .....	54
<b>PREGLEDNICA XXVIII:</b> PREDPISOVANJE ZDRAVIL PRVE IN DRUGE STOPNJE PO LESTVICI SZO PRED UVEDBO MOČNIH OPIOIDOV V ČASU BOLNIŠNIČNEGA ZDRAVLJENJA (BREZ DNEVA SPREJEMA) V LETIH 2007 IN 2008 .....	55
<b>PREGLEDNICA XXIX:</b> IZVAJANJE ROTACIJ OPIOIDOV IN NAČINA DAJANJA V LETIH 2007 IN 2008.....	56
<b>PREGLEDNICA XXX:</b> PRILAGAJANJE ODMERKA OPIOIDA V FO S PRIREJENIM SPROŠČANJEM V OBEH LETIH .....	57
<b>PREGLEDNICA XXXI:</b> PRILAGAJANJE ODMERKA OPIOIDA V TRANSDERMALNEM OBLIŽU PRI POVIŠANI TELESNI TEMPERATURI BOLNIKA V LETIH 2007 IN 2008.....	57
<b>PREGLEDNICA XXXII:</b> POGOSTOST RAZVRSTITVE HOSPITALIZACIJ V RAZREDE UREJENOSTI BOLEČINE PRED ODPUSTOM BOLNIKA IZ BOLNIŠNICE V LETIH 2007 IN 2008.....	58
<b>PREGLEDNICA XXXIII:</b> POGOSTOST POSAMEZNIH STOPENJ SLEDENJA SMERNICAM IN STOPENJ UREJENOSTI BOLEČINE ZA HOSPITALIZACIJE, KI SO TRAJALE VEČ KOT ŠTIRI DNI V LETIH 2007 IN 2008.....	59
<b>PREGLEDNICA XXXIV:</b> PREDPISOVANJE ODVAJAL V ČASU HOSPITALIZACIJE V LETIH 2007 IN 2008 .....	61
<b>PREGLEDNICA XXXV:</b> ZAPRTJE BOLNIKOV V ODVISNOSTI OD UPORABE ODVAJAL MED HOSPITALIZACIJO.....	63
<b>PREGLEDNICA XXXVI:</b> UČINKOVITOST POSAMEZNIH SKUPIN ODVAJAL.....	63
<b>PREGLEDNICA XXXVII:</b> PREDPISOVANJE ANTIEMETIKOV V ČASU HOSPITALIZACIJE V LETIH 2007 IN 2008 .....	64



## POVZETEK

**Namen raziskave in ozadje.** Za zdravljenje močne bolečine pri bolnikih z rakom že vrsto let uporabljamo enaka zdravila, na voljo so tudi posodobljene smernice, vendar bolečina pri teh bolnikih vedno ni ustrezno lajšana. Namen raziskave je ugotoviti skladnost predpisovanja močnih opioidnih analgetikov in podporne terapije s sprejetimi smernicami. Ovrednotili smo, v kolikšni meri lahko s protibolečinsko terapijo skladno s smernicami zagotovimo zadovoljivo analgezijo pri večini bolnikov, ter ocenili učinkovitost odvajal, saj je zaprtje najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z opiodi.

**Metode.** V retrospektivno študijo smo vključili bolnike hospitalizirane v Bolnišnici Golnik od januarja do oktobra v letih 2007 in 2008 z odpustno diagnozo rak. Vključili smo le bolnike z nociceptivno bolečino, ki so imeli v odpustnici zabeležen močni opioidni analgetik.

**Rezultati.** V raziskavo smo vključili 267 hospitalizacij, od teh jih je bilo 141 v letu 2007 ter 126 v letu 2008. V primerjavi z letom 2007 so leta 2008 merili in dokumentirali jakost bolečine v večjem deležu hospitalizacij (69,5 % oziroma 73,8 %), vendar v manjšem deležu hospitalnih dni bolnika (65,4 % oziroma 59,8 %). Ob odpustu se je v obeh letih povečal delež hospitalizacij z večjo skladnostjo protibolečinske terapije s smernicami glede na predpisano terapijo pred sprejemom bolnika v bolnišnico. V obeh letih so bolnikom ob sprejemu in odpustu najpogosteje predpisovali fentanil (64,2 % ob sprejemu oziroma 55,7 % ob odpustu). Med letoma se je ob odpustu povečala pogostost predpisovanja morfina, z 22,4 % na 28,2 %. Titracije odmerka opioda niso izvajali skladno s smernicami. V primerjavi z letom 2007 se je leta 2008 povečal delež rotacij, ko je bila upoštevana terapevtsko primerljiva jakost, s 64,3 % na 81,3 %. Povečal se je delež hospitalizacij z večjo stopnjo sledenja smernicam pri predpisovanju močnih analgetikov. Kljub temu se je povečal delež hospitalizacij z manjšo stopnjo urejenosti bolečine ob odpustu bolnikov. Statistično značilne odvisnosti stopenj urejenosti bolečine od stopenj skladnosti protibolečinske terapije s smernicami nismo potrdili (korelacijska koeficienta sta 1,000 in 0,061,  $p = 0,480$ ). Povečal se je delež odvajal predpisanih skladno s smernicami iz 1,2 % na 13,0 %. Bolniki, ki so sočasno z opiodnimi analgetiki dobivali odvajala, so bili redkeje zaprti (hi-kvadrat = 4,888,  $p = 0,022$ ). Kombinacija stimulatívnega odvajala in mehčalca se je izkazala za učinkovitejšo od stimulatívnega odvajala ali mehčalca v monoterapiji (hi-

kvadrat = 5,301,  $p = 0,018$  oz. hi-kvadrat = 0,347,  $p = 0,001$ ). Med antiemetiki so najpogosteje predpisovali tietilperazin (52,9 %), ki ga smernice ne priporočajo.

**Zaključki.** Po rezultatih raziskave bolečina pri bolnikih z rakom ni optimalno obravnavana. Večjo pozornost bi morali posvetiti merjenju in dokumentiranju jakosti bolečine. Skladnost predpisovanja močnih opioidnih analgetikov in odvajal s smernicami se je v klinični praksi sicer izboljšala, vendar bolečina ni bila povsem urejena ne povsem lajšano zaprtje. S prospektivno načrtovano študijo bi bilo potrebno nadgraditi ugotovitve naše raziskave o vodenju protibolečinske in njene podporne terapije pri bolnikih z rakom.

## ABSTRACT

**Objectives and background.** For many years the same medicaments have been used for the severe pain treatment in cancer patients, however, updated guidelines are available, but the pain in these patients is still not always appropriately treated. The study was undertaken to evaluate the prescribing of strong opioid analgesics and supportive therapy according to accepted guidelines. Furthermore, we evaluated in which extent analgesic therapy according to guidelines can provide satisfactory analgesia for the majority of patients and assessed the effectiveness of laxatives, as constipation is the most common side effect of treatment with opioids.

**Methods.** Retrospective study included patients, who were hospitalized at the Golnik University Hospital in the periods between January and October in the years 2007 and 2008, and discharged with the diagnosis of neoplasm. Only patients, who experienced nociceptive pain and were prescribed strong opioid analgesics upon their discharge, were identified.

**Results.** The study reviewed 267 hospitalizations, 141 from 2007 and 126 from 2008. In 2008, the pain intensity was measured and documented to a higher proportion of hospitalizations compared to 2007 (69.6% and 72.8%, respectively), but to a lesser proportion of patients' hospitalized days (65.4% and 59.8%, respectively). Both years, we recorded an increase of hospitalizations with higher guideline-following degree in prescribing of opioid analgesic on discharge, compared to admission. In both years, fentanyl was prescribed most frequently on admission and discharge (62.4% and 55.7%, respectively). However, prescribing frequency of morphine on discharge increased year-on-year (22.4% to 28.2%, respectively). Opioid dose titration was not performed in accordance with accepted guidelines. In 2008, the proportion of rotation increased, considering the equianalgesic doses of opioids, compared to 2007 (64.3% to 81.3%, respectively). Proportion of hospitalizations with a higher guideline-following degree in prescribing of opioid analgesic increased. On the other hand, that with higher pain intensity ratings increased. A significant correlation between pain intensity ratings and guideline-following degrees in prescribing of opioid analgesic (correlation coefficients=1.000 and 0.061,  $p=0.480$ ) was not confirmed. There was a decrease in constipation of patients who were administered laxatives concurrently with opioid analgesics (chi square=4.888,  $p=0.022$ ). A combination of stimulant laxative and stool softener was found to be

significantly more effective compared to either stimulant laxative or stool softener in monotherapy (chi square=5.301, p=0.018 and chi square=10.347, p=0.001, respectively). The proportion of prescribing laxatives according to guidelines increased in 2008 compared to 2007 (from 1.2% to 13.9%, respectively). Out of all antiemetics thiethylperazine was prescribed most frequently in both years (52.9%), although it is not recommended by guidelines.

**Conclusions.** Our findings suggest that cancer pain is suboptimally managed. More attention should be brought to pain intensity measurement and documentation. Although, in clinical practice prescribing of strong opioid analgesic and laxatives according to guidelines improved, however neither pain nor constipation were entirely managed. A further prospective study would be needed to determine our results about pain management and its supportive therapy.

## SEZNAM OKRAJŠAV

CŽS	Centralni živčni sistem
EAPC	Evropska zveza za paliativno oskrbo (ang. <i>European Association for Palliative Care</i> )
FO	Farmacevtska oblika
GABA	Gama-aminobutirna kislina
GIT	Gastrointestinalni trakt
H3G	Hidromorfon-3-glukuronid
IR	Takojšnje sproščanje (ang. <i>immediate release</i> )
KZZ	Kartica zdravstvenega zavarovanja
M3G	Morfin-3-glukuronid
M6G	Morfin-6-glukuronid
MKB	Mednarodna klasifikacija bolezni
MR	Prيرهjeno sproščanje (ang. <i>modified release</i> )
NSAR	Nesteroidni antirevmatiki
PGZZ	Povzetek glavnih značilnosti zdravila
PŽS	Periferni živčni sistem
SZO	Svetovna zdravstvena organizacija (ang. <i>World Health Organization</i> )
TDS	Transdermalni sistem
VAL	Vizualna analogna lestvica
ZPB	Zdravilo za prebijajočo bolečino
TPO	Terapevtsko primerljivi odmerki

# UVOD

## 1. BOLEČINA

Mednarodno združenje za proučevanje bolečine (ang. *International Association for the Study of Pain*) definira bolečino kot neprijetno čutno in čustveno doživetje, ki je povezano z neposredno ali možno poškodbo tkiva.

## 2. VRSTE BOLEČINE

Glede na časovni vzorec pojavljanja delimo bolečino na akutno in kronično. Akutna bolečina ima zaščitno vlogo, opozarja nas na možnost poškodbe, poškodbo samo ali bolezensko dogajanje v telesu. Mine s prenehanjem delovanja bolečinskega dražljaja. Kronična bolečina ni več zaščitna, ampak zelo poslabša kakovost bolnikovega življenja. O njej govorimo takrat, ko simptomi akutne bolečine trajajo več kot tri mesece. Pri teh bolnikih je potreben kompleksen pristop k lajšanju bolečine. (1)

Ločimo tudi več vrst bolečine glede na mehanizem nastanka. Opisane so v preglednici I. Protibolečinska terapija bo učinkovita le, če bomo prepoznali vrsto bolečine, zaradi katere bolnik trpi. (1, 2)

**Preglednica I: Vrste bolečine glede na mehanizem nastanka in njene značilnosti (1)**

VRSTA BOLEČINE	MEHANIZEM	ZNAČILNOSTI
<b>NOCICEPTIVNA</b>	Draženje nociceptorjev v koži in globokem mišičnoskeletnem tkivu.	Dobro lokalizirana, topa, glodajoča, stalna.
<b>VISCERALNA</b>	Okvara simpatičnega živčevja za notranje organe ali infiltracija, kompresija, distenzija le-teh in draženje visceralnih nociceptorjev.	Globoka, slabo lokalizirana, tiščoča, lahko prenesena ali združena s slabostjo, bruhanjem ali znojenjem.
<b>NEVROPATSKA</b>	Poškodba perifernega živčnega sistema (PŽS) ali centralnega živčnega sistema (CŽS) zaradi rasti tumorja, metode zdravljenja ali bolezenskega procesa.	Površinska, sevajoča, pekoča, zbadajoča, včasih prisotni električni sunki; istočasno senzorične ali trofične spremembe na koži, otečen ud, sprememba temperature kože.
<b>MEŠANA</b>	Več medsebojno delujočih mehanizmov.	Povečana občutljivost hrbtenjačnih živcev.

### **3. BOLEČINA PRI BOLNIKI Z RAKOM**

Bolečina je prisotna pri približno eni četrtini odraslih bolnikov z novo diagnosticirano boleznijo raka ter pri treh četrtinah bolnikov z napredovalo boleznijo. Bolniki z rakom imajo v poznih stadijih bolezni praviloma zelo močne bolečine. (1, 2)

Razraščanje tumorskega tkiva in zasevkov v notranje organe, mišice, kosti, vezivno tkivo in sproščanje številnih živčnih prenašalcev, predvsem iz kostnih metastaz, močno draži nociceptorje in povzroča nociceptivno bolečino. Neposredno vraščanje in pritisk na živce, živčne pleteže ali hrbtenjačo povzroča nevropatsko bolečino. Pri rakavi bolezni se tako srečujemo z obema vrstama bolečine, ki sta lahko prisotni istočasno, vendar se bomo v diplomski nalogi osredotočili na zdravljenje nociceptivne bolečine. (3)

#### **3.1. NOCICEPTIVNA BOLEČINSKA POT**

Nociceptivna bolečina se pojavlja kot posledica aktivacije nociceptorjev. Nociceptorji so prosti živčni končiči, ki se nahajajo v koži, globljih strukturah in drobovju. Vzdražijo jih mehanski, termični in kemični dražljaji. Zaznavanje bolečine je običajno povezano s povečano aktivnostjo v aferentnih nevronih prvega reda. Ti so dveh vrst, mielinizirani in nemielinizirani. Mielinizirani nevroni prevajajo hitreje in posredujejo nenadno, ostro, zbadajočo in dobro lokalizirano bolečino. Nemielinizirani nevroni pa posredujejo bolečino, ki nastajaja počasi, je difuzna, trajnejša ter slabo lokalizirana. Ob vstopu v hrbtenjačni kanal se preklonijo na nevrone drugega reda. Tam se združijo z nevroni iz visceralnih nociceptorjev. Akcijski potenciali se nato prevajajo po spinotalamični progi v možgane. (1, 4, 5)

Zaznavanje bolečine je odvisno tudi od aktivacije descendentnih inhibitornih poti, ki potekajo iz možganov v zadnjem rogu hrbtenjače. Tam se vzdražijo GABA- (gama-aminobutirna kislina) in glicinergični internevroni. Ti ovirajo prenos bolečinskih dražljajev med aferentnimi nevroni prvega in drugega reda, tako da zavrejo sproščanje ekscitatornih živčnih prenašalcev (substancia P, glutamat ter peptid, povezan z genom za kalcitonin) iz aferentnih nevronov prvega reda. Tako vplivajo na nociceptivni priliv v možgane. (1, 4, 5)

### **3.2. VZOREC POJAVLJANJA BOLEČINE PRI BOLNIKIHZ RAKOM**

Bolečina, ki spremlja raka, je kronična in ima svoj dnevni ritem, lahko se pojavlja istočasno v različnih predelih telesa z različno jakostjo. Pri stalni in ustrezno zdravljeni kronični bolečini se sočasno pojavljajo prehodna poslabšanja bolečine, kar označujemo s pojmom prebijajoča bolečina. Poznamo več oblik prebijajoče bolečine glede na njen vzorec pojavljanja. Pojavi se lahko v povezavi z nekim dogodkom, na primer pri gibanju, kašljanju, hranjenju ali odvajanju (incidentalna bolečina), ali nepričakovano (spontana bolečina). Tudi bolečina, ki se pojavi pred naslednjim odmerkom zdravila za stalno bolečino, je prebijajoča. (3) Prava prebijajoča bolečina je tista, ki nastopi spontano, ni vezana na telesno aktivnost bolnika, hitro doseže visoko stopnjo jakosti in ima kratek čas trajanja (30–45 minut). Prebijajoča bolečina se pri bolnikih z rakom pojavlja v 40–80 %. (2, 3, 6, 7)

### **4. OCENA JAKOSTI BOLEČINE**

Bolečine ne moremo izmeriti objektivno tako kot na primer telesno temperaturo bolnika, pulz ali krvni tlak. Metoda ocenjevanja bolečine je bolnikovo osebno poročanje, ki je pri vsakem posamezniku izkustveno in čustveno pogojeno. Vsak bolnik se na bolečino odziva na podlagi svoje predhodne izkušnje, psihofizičnih in čustvenih lastnosti, ekonomskih in družinskih razmer ter kulturnega in družbenega okolja. Ocenjevanje bolečine je pomembna pomoč pri določanju diagnoze, izbiri terapije in oceni relativne učinkovitosti različnih terapij. Če bolnik ne more sodelovati, bolečino oceni zdravnik na podlagi bolnikovega stanja ali anamnestičnih podatkov. Poznamo več različnih pripomočkov za opredeljevanje bolečine: (8, 9)

#### *a) Enodimenzionalne lestvice*

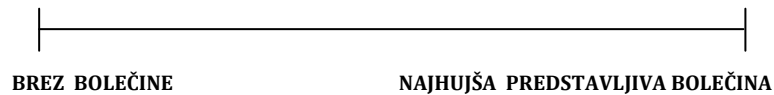
Enodimenzionalne lestvice so primerne za določanje jakosti bolečine ter so v primerjavi z večdimenzionalnimi metodami hitre in enostavnejše.

- *Vizualna analogna lestvica (VAL)*

VAL je najpogosteje uporabljena lestvica za merjenje jakosti bolečine. Skalo predstavlja ravna črta z dvema skrajnima točkama. Navadno je dolga 10 cm. Na enem koncu je oznaka za stanje brez bolečine, na drugem pa oznaka za najhujšo predstavljljivo bolečino. Bolnik na črti sam označi stopnjo jakosti bolečine. Zdravstveni delavci si pri določanju jakosti bolečine z VAL pomagajo z



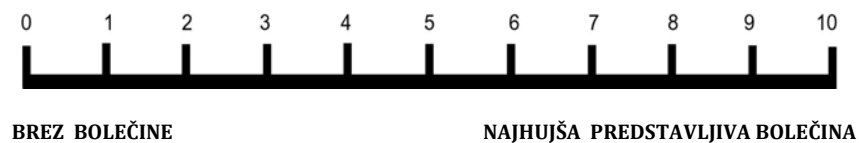
numerično analogno lestvico, tako da prenesejo bolnikovo oceno jakosti in jo zabeležijo s številkami od nič do 10. Prednost te lestvice je, da je preprosta in hitra metoda merjenja jakosti bolečine. Bolnik se tudi izogne netočnemu in dvoumnemu opisnemu navajanju jakosti bolečine, ki ga zajema kategorična besedna lestvica.



**Slika 1: Vizualna analogna lestvica**

- *Numerična analogna lestvica*

Pogosto se ocena jakosti bolečine z VAL prikazuje na numerični analogni lestvici, kjer je skala opredeljena s številkami od nič do deset, pri čemer točka nič označuje stanje brez bolečine in točka deset najmočnejšo bolečino, ki si jo lahko bolnik predstavlja. Z numerično analogno lestvico je lažje opredeliti jakost bolečine kot z VAL.



**Slika 2: Numerična analogna lestvica**

- *Kategorična besedna lestvica*

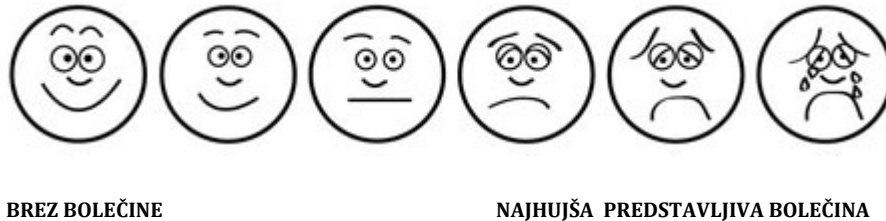
Kategorična besedna lestvica vsebuje seznam besed, iz katerega bolnik izbere tisto, ki najbolje opisuje njegovo bolečino.

BREZ BOLEČINE	BLAGA BOLEČINA	SREDNJE MOČNA BOLEČINA	MOČNA BOLEČINA	NEVZDRŽNA BOLEČINA
------------------	-------------------	---------------------------	-------------------	-----------------------

**Slika 3: Petkategorična besedna lestvica**

- *Wong-Bakerjeva lestvica obrazov*

Lestvica je primerna za otroke starejše od treh let in za odrasle, ki ne morejo govoriti ali imajo težave zaradi kognitivnih motenj.



**Slika 4: Wong-Bakerjeva lestvica obrazov**

*b) Večdimenzionalni vprašalniki*

Večdimenzionalni vprašalniki zajemajo več sklopov vprašanj, s katerimi bolečino ocenimo večplastno. S pomočjo teh vprašalnikov dobimo informacije o jakosti bolečine in drugih njenih lastnostih (o lokalizaciji, trajanju, kakovosti bolečine), vplivu bolečine na bolnikove fizične (delo, hojo ali drugo aktivnost) in psihične (razpoloženje, spanje) zmogljivosti ter vplivu bolečine na kakovost življenja. Primera vprašalnikov sta McGillov bolečinski vprašalnik in Kratek vprašalnik o bolečini (ang. *Brief Pain Inventory*). (8, 9, 10)

## **5. ZDRAVLJENJE BOLEČINE PRI BOLNIKI Z RAKOM**

Bolečino lajšamo z zdravili, nefarmakološkimi ukrepi in invazivnimi postopki. Zdravila izbiramo glede na jakost in vrsto bolečine, stanje bolnika ter predhodne izkušnje bolnika z zdravili za zdravljenje bolečine. V 80–90 % primerov je bolečina ustrezno lajšana z uporabo zdravil. Pri nekaterih bolnikih bolečine farmakološko ne moremo nadzorovati zaradi pojavljanja hudih neželenih učinkov ali nezadostnega analgetičnega učinka. Takrat se priporoča uporaba alternativnih metod zdravljenja. (1, 11)

K boljšemu obvladovanju bolečine pripomore tudi fizikalna terapija. Učinkovitih je več fizioterapevtskih ukrepov, kot so udobna lega, pasivno in aktivno razgibavanje, masaža ter tople ali hladne obloge, sprostitvene tehnike z glasbo in drugo. (1, 12)

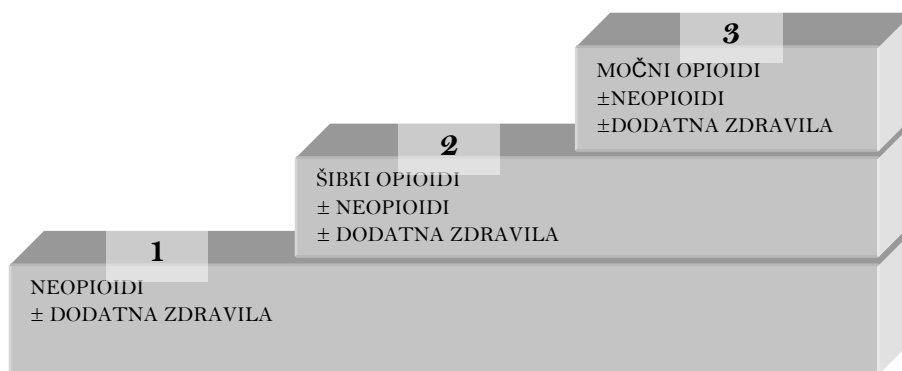
Invazivne metode zdravljenja bolečine so potrebne izjemoma, kadar z zdravili po peroralnem, transdermalnem ali podkožnem dajanju ne dosežemo zadostnega olajšanja bolečine ali nastopijo hudi neželeni učinki. Pri tem dajemo analgetike in lokalne anestetike neposredno na mesta, iz katerega izhaja močna, neobvladljiva bolečina. Bolniku lahko naredimo blokade prizadetega živca, živčne korenine ali vstavimo kateter v bližino hrbtenjače, kjer se bolečinski dražljaj prevaja iz CŽS. Te posege izvajajo v glavnem anesteziologi v specialističnih ambulantah za zdravljenje bolečine, včasih je potreben

sprejem v bolnišnico. Po vstavitvi katetra se dajanje zdravil ob hrbtenjačo lahko izvaja na domu, vendar sta potrebna pomoč in nadzor patronažne službe in družinskega zdravnika. (1, 12)

## 5.1. FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE BOLEČINE

Za lajšanje bolečine najpogosteje uporabljamo metode farmakološkega zdravljenja. Osnovna načela za zdravljenje bolečine pri raku je leta 1986 opredelila Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) s pomočjo tristopenjske lestvice. Stopnja bolečine in izbira zdravil sta opredeljeni na podlagi VAL:

- a) vrednosti VAL od ena do tri opredeljujejo zmerno bolečino, ki jo zdravimo z neopioidi (nesteroidni antirevmatiki (NSAR), paracetamol, metamizol);
- b) vrednosti VAL od štiri do sedem opredeljujejo srednje močno bolečino, ki jo zdravimo s šibkimi opioidi (tramadol, kodein) in jih po potrebi kombiniramo z neopioidi;
- c) vrednosti VAL od osem do 10 opredeljujejo močno bolečino, ki jo zdravimo z močnimi opioidi (morfin, fentanil, oksikodon, hidromorfon, buprenorfin, metadon) in jih prav tako po potrebi kombiniramo z neopioidi. (8, 13)



Slika 5: Tristopenjska lestvica SZO

Zdravila uvajamo stopenjsko, najprej neopioide, ki jim, če ne zadostujejo, dodamo šibke opioide ali jih zamenjamo z njimi. Možno je tudi neposredno uvajanje šibkih opioidov, če je bolečina pri bolniku srednje močna. Zdravilo izbora za močno bolečino so močni opioidi, ki jih uvajamo direktno ob močni bolečini ali z njimi zamenjamo zdravila predhodne stopnje na lestvici SZO, če slednji niso učinkoviti. Na vseh treh stopnjah zdravljenja bolečine k analgetikom za zdravljenje nociceptivne bolečine po potrebi dodamo zdravila za lajšanje nevropatske bolečine. Raziskave so pokazale, da so majhni

odmerki močnih opioidov enako učinkoviti in imajo manj izražene neželene učinke kot veliki odmerki šibkih opioidov z dodatkom neopiooidov. Tako lahko v nekaterih primerih pri bolnikih z napredovalo boleznijo močne opioide uvajamo v najmanjših možnih odmerkih brez predhodne uporabe šibkih opioidov. (12, 14)

## **5.2. OPIOIDNI ANALGETIKI**

Opioidni analgetiki so najmočnejša zdravila za zdravljenje nociceptivne bolečine. Kot smo že spoznali v predhodnem poglavju, opioide delimo na šibke in močne. Zdravljenje z močnimi opioidi uvedemo, če največji dnevni odmerek šibkega opioida ne zadošča več za lajšanje bolečine pri bolnikih z rakom ali neposredno pri močni bolečini. Uporaba opioidnih analgetikov zahteva ustrezno klinično znanje, ki vključuje poznavanje farmakodinamike in farmakokinetike te skupine zdravil. (15)

### **5.2.1. FARMAKODINAMIKA OPIOIDOV**

Za zdravljenje bolečine so pomembni opioidni receptorji. Nanje delujejo tako endogeni opioidni peptidi kot eksogeno vnešeni opioidi.

#### **5.2.1.1. OPIOIDNI RECEPTORJI**

Primarno so v zaznavanje bolečine vključeni opioidni receptorji. Do sedaj so odkrili pet glavnih razredov teh receptorjev: mi ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ), kapa ( $\kappa$ ), sigma ( $\sigma$ ) in epsilon ( $\epsilon$ ).  $\sigma$ -receptorjev ne prištevamo k pravih opioidnim receptorjem, ker na teh nalokson ne deluje antagonistično tako kot na opioidnih receptorjih ostalih razredov. Vloga  $\epsilon$ -receptorjev še ni povsem raziskana. Znano je, da se nahajajo v možganih in da jih z vezavo aktivirajo etorfin (polsintezni opioid) in beta-endorfini (endogeni opioidni peptidi), vendar ne agonisti na  $\mu$ -,  $\kappa$ - in  $\delta$ -receptorjih. Opioidni receptorji se nahajajo na različnih predelih v CZŠ, predvsem v možganskem deblu, talamusu, limbičnem sistemu, hipotalamusu, somatosenzoričnih predelih možganske skorje, ter tudi vzdolž hrbtenjače in v gastrointestinalnem traktu (GIT). (1, 15, 16)

Predvideva se tudi najmanj sedem podrazredov opioidnih receptorjev ( $\mu_{1,2}$ ,  $\delta_{1,2}$ ,  $\kappa_{1-3}$ ).  $\mu_2$ -,  $\kappa_1$ - in  $\delta_1$ -receptorji modulirajo spinalno analgezijo,  $\mu_1$ -,  $\kappa_3$ - in  $\delta_2$ -receptorji pa bolečino na supraspinalnem nivoju. Učinki posredovani z aktivacijo opioidnih receptorjev so navedeni v preglednici II. (1)

**Preglednica II: Učinki aktivacije opioidnih receptorjev različnih razredov**

Opioidni receptorji	Učinki aktivacije opioidnih receptorjev
$\mu$ ( $\mu$ i)	$\mu_1$ : supraspinalna analgezija, fizična odvisnost $\mu_2$ : spinalna analgezija, depresija dihanja, mioza, evforija, zmanjšana peristaltika GIT, fizična odvisnost, sedacija
$\kappa$ (kapa)	analgezija, disforija, psihotomimetični učinek, mioza, depresija dihanja, sedacija, inhibicija sproščanja antidiuretskega hormona (diureza), emeza, fizična odvisnost
$\delta$ (delta)	analgezija, depresija dihanja, evforija, sedacija, emeza

Opioidi, tako endogeni peptidi kot eksogeno vnešeni, delujejo na receptorje, ki so sklopljeni z G-proteinom. Na celičnem nivoju imajo opioidi po vezavi na opioidne receptorje naslednje učinke:

1. Inhibirajo encim adenilat-ciklazo, tako presinaptično zavrejo sproščanje živčnih prenašalcev.
2. Odpirajo kalijeve kanalčke; posledično se zmanjša živčna vzdražnost presinaptične in postsinaptične membrane živčnih celic.
3. Inhibirajo odpiranje napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov; tako se presinaptično zavre sproščanje živčnih prenašalcev. (1, 2, 5)

### **5.2.1.2. ENDOGENI OPIOIDNI PEPTIDI**

Opioidni peptidi so endogeni ligandi na opioidnih receptorjih. V CŽS zavrejo prenašanje bolečinskih dražljajev, v drugih organskih sistemih imajo tudi druge fiziološke funkcije. Obstajajo številne družine, najbolj so raziskane naslednje tri: endorfini, enkefalini in dinorfini. Enkefalini delujejo predvsem na  $\delta$ -receptorje, dinorfini na  $\kappa$ -receptorje ter endorfini v primerljivi afiniteti na  $\mu$ - in  $\delta$ -receptorje. Kasneje so odkrili še dva krajša peptida, endomorfín-1 in endomorfín-2, ki sta visoko selektivna do  $\mu$ -receptorjev. Poznavanje učinkov endogenih opioidnih peptidov in njihove strukture omogoča načrtovanje zdravilnih učinkovin, natančneje peptidomimetikov, ki so bolj selektivni ali metabolno stabilnejši od endogenih opioidnih peptidov. (14, 17)

### **5.2.1.3. EKSOGENO VNEŠENI OPIOIDI**

Opioidni analgetiki posnemajo delovanje endogenih opioidnih peptidov. Analgezijo povzročajo predvsem z inhibicijo prenosa bolečinskih dražljajev v CŽS, aktivni so tudi na perifernih opioidnih receptorjih. V CŽS delujejo na dveh nivojih, supraspinalno in spinalno. Z vezavo na supraspinalne opioidne receptorje aktivirajo descendente

inhibitorne poti. Na spinalnem nivoju opiodi inhibirajo nevrone prvega in drugega reda. Preprečujejo presinaptično sproščanje živčnih prenašalcev in zmanjšujejo živčno vzdražnost nevronov obeh omenjenih redov. Tako je preprečen prenos bolečinskih dražljajev do možganov. (2, 5, 15)

Opiodi imajo tudi periferni analgetični učinek. Eksogeni opiodi preko modulacije vzdražnosti aferentnih živcev prvega reda povzročajo analgezijo ter preprečujejo pojav hiperalgezije – preobčutljivosti za bolečinske dražljaje. (1, 13, 15, 17)

Pri močnih opiodih ni predpisan največji dnevni odmerek z izjemo buprenorfina. Pri vseh ostalih odmerkih povečujemo toliko časa, dokler ne olajšamo bolečine, razen če kljub povečevanju niso učinkoviti. Največji odmerek je omejen tudi s pojavljanjem hudih neželenih učinkov zdravljenja, kljub njihovemu obvladovanju. (14)

#### **5.2.1.4. NEŽELENI UČINKI ZDRAVLJENJA Z OPIOIDI**

Neželeni učinki, ki se pojavljajo ob zdravljenju z opiodi, pogosto omejujejo njihovo uporabo. Ob zdravljenju z različnimi opiodi se pojavljajo enaki neželeni učinki, ki pa se različno izražajo zaradi različne afinitete do opiodnih receptorjev različnih razredov. Pristopi za ublažitev neželenih učinkov zajemajo zmanjšanje odmerka opioda, simptomatsko zdravljenje neželenih učinkov ter zamenjavo opioda ali načina dajanja – temu pravimo *rotacija opiodov* ali *rotacija načina dajanja*. (8, 11, 18)

Neželeni učinki se pojavljajo predvsem prehodno, ob uvedbi terapije z opiodi ali po povečanju odmerka opioda. Na večino neželenih učinkov se v nekaj dneh razvije toleranca in izzvenijo. Zaprtje je edini neželeni učinek, kjer se toleranca ne razvije. (1, 8)

Pojavljanje neželenih učinkov je odvisno tudi od velikosti zaužitega odmerka opioda. Odvisnost je najbolj jasno izražena pri neželenih učinkih, ki se izražajo na živčnem sistemu (sedacija, zmanjšana kognitivna sposobnost, halucinacije, nehotene kontrakcije mišic in depresija dihanja). Pojavljanje neželenih učinkov v GIT je manj odvisno od odmerka opioda. (1, 4)

### Preglednica III: Neželeni učinki zdravljenja z opioidi (4)

<b>GASTROINTESTINALNI TRAKT</b>	Slabost
	Bruhanje
	Zaprtje
<b>AVTONOMNI ŽIVČNI SISTEM</b>	Suhost ustne sluznice zaradi hiposalivacije
	Zadrževanje urina
	Ortostatska hipotenzija
<b>CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM</b>	Zmedenost in vrtoglavica
	Sedacija in zmanjšana kognitivna sposobnost
	Halucinacije
	Delirij
	Depresija dihanja
	Nehotene kontrakcije mišic (mioklonus)
	Konvulzije
	Hiperalgezija
<b>KOŽA</b>	Srbenje
	Potenje

### **ZAPRTJE**

Zaprtje je definirano kot neperiodično iztrebljanje neobičajno trdega blata s prisotnostjo občutka nelagodja ali težavnosti. Opioidi povzročajo zaprtje predvsem zaradi agonističnega delovanja na opioidne receptorje v živčnem sistemu v GIT. Mehanizmi, po katerih opioidi povzročajo zaprtje, so navedeni v preglednici IV. Pri večjem odmerku opioidov je potreben večji odmerek odvajala. (1, 8, 18)

### Preglednica IV: Mehanizmi, po katerih opioidi povzročajo zaprtje (1)

<b>Učinki opioidov na GIT</b>
Povečajo tonus ileocekalnega in analnega sfinktra
Zmanjšajo propulzivno peristaltiko v tankem črevesju in kolonu
Povečajo absorpcijo elektrolitov in vode v tankem črevesju
Oslabijo refleks iztrebljanja
Zmanjšana občutljivost na raztezanje
Zmanjšan tonus notranjega analnega sfinktra

Toleranca na zaprtje se razvije redko oziroma se razvija zelo počasi. Potrebno je uvesti profilaktično zdravljenje, ker zaprtje lahko postane za bolnika bolj resna težava kot sama bolečina. Bolniki, pri katerih je prisotno povečano tveganje za paralični ileus – akutno zaporo črevesja, opioidov ne smejo dobivati, razen če zdravnik pretehta, da je korist teh zdravil večja od škode. (8, 18)

## ***SLABOST IN BRUHANJE***

Slabost in bruhanje se pojavljata pri 25 % bolnikov, ki prejmejo opioide. Mehanizmi nastanka slabosti in bruhanja so različni; neposredno stimulirajo kemoreptorsko sprožilno cono ali zaradi agonističnega delovanja na opioidne receptorje v živčnem sistemu GIT. Toleranca se razvije v petih do 10 dneh. Antagonisti serotoninskih receptorjev tipa tri (zdravila iz skupine setronov) za lajšanje z opiodi povzročene slabosti in bruhanja dokazano niso učinkoviti. (8)

## ***DEPRESIJA DIHANJA***

Zaradi zmanjšane občutljivosti dihalnega centra na spremembe parcialnega tlaka ogljikovega dioksida ( $p\text{CO}_2$ ) je kot neželeni učinek terapije z opiodi možna depresija dihanja. Je najresnejši neželeni učinek in je tudi najpogostejši vzrok smrti pri akutnih zastrupitvah z opiodi. Ta se ne pojavi, če odmerek opioda titriramo jakosti bolečine primerno. Na ta neželeni učinek se toleranca razvije hitro. Ob hudi depresiji damo bolniku nalokson – antagonist na opioidnih receptorjih. (8)

## ***SEDACIJA***

Sedacija in zmanjšana kognitivna funkcija sta pogosti v prvih treh do petih dneh ali ob povečanju odmerka opioda, kasneje se ta neželeni učinek manj pogosto izraža. Potrebna je pazljivost pri upravljanju vozil in strojev, ker opiodi lahko vplivajo na zbranost in odzivnost posameznika. Pri bolnikih, pri katerih se ob terapiji z opiodi pojavlja sedacija in sočasno prejemajo sedative za pridružene bolezni, je sedative potrebno ukiniti. V nasprotnem primeru lahko nastopi dolgotrajnejše sedativno stanje. (8, 18)

## ***SRBENJE***

Ob terapiji z opiodi se lahko pojavi tudi srbenje. Tega lajšamo s peroralnim dajanjem antihistaminikov. Opiodi povzročajo sproščanje histamina, zato se ta simptom pogosteje povezuje z neželenimi učinki uporabe opiodov kot z alergijsko reakcijo. (8)

## ***5.2.2. FARMAKOKINETIKA OPIOIDOV***

### ***5.2.2.1. ABSORPCIJA***

Če je le mogoče, opioide dajemo peroralno. Opiodi se dobro absorbirajo iz GIT. Njihova absorpcija iz GIT poteka pasivno. Lipidotopnost učinkovine olajšuje prehajanje bioloških



membran. Lipidotopni opioidi, kot sta fentanil in buprenorfin, lažje in hitreje prehajajo biološke membrane ter kožo v primerjavi z bolj vodotopnimi opioidi kot sta morfin in hidromorfon. Večja lipidotopnost omogoča transdermalno dajanje opioidov. Pri tem načinu dajanja mora opioid po sproščanju iz obliža preiti v podkožno maščobno tkivo. To tkivo pri bolniku deluje kot *in vivo* skladišče, iz katerega se opioid počasi sprošča v sistemski krvni obtok. Temperatura kože in pretok periferne krvi pri normalnih fizioloških pogojih nimata vpliva na hitrost absorpcije učinkovine iz transdermalnega obliža. Pri telesni temperaturi nad 40 °C se poveča hitrost absorpcije in s tem tudi njen obseg za 33 %. (4)

Po peroralnem ali drugem enteralnem načinu dajanja opioidi vstopajo v metabolizem prvega prehoda. Na ta način lahko razložimo zahtevane večje odmerke pri peroralnem dajanju v primerjavi s parenteralnim. (4)

Pri starostnikih navadno po 75. letu pride do fizioloških sprememb, ki pomenijo večjo nevarnost toksičnosti zdravil. Absorpcija v GIT se z leti ne spreminja v odsotnosti bolezni GIT. Lahko se zmanjša zaradi zmanjšane prekrvitve črevesa in zmanjšane peristaltike. Transdermalna absorpcija je pri starejših zaradi tanjšanja kože in zmanjšanja količine podkožnega maščevja nepredvidljiva. (19)

#### **5.2.2.2. PORAZDELITEV**

Opioidi delujejo analgetično z vezavo na opioidne receptorje v CZS. Tako je za učinkovitost opioidov potrebno, da se po prehodu v sistemski krvni obtok porazdeljujejo skozi krvno-možgansko pregrado v cerebrospinalno tekočino. Hidrofilni opioidi, kot je morfin, zagotavljajo dolgotrajno analgezijo s počasnejšim nastopom učinka, kar je posledica počasnejšega porazdeljevanja skozi krvno-možgansko pregrado in daljšega zadrževanja opioida v cerebrospinalni tekočini. Lipidotopni opioidi, kot sta fentanil in buprenorfin, pa učinkujejo hitro in kratkotrajno. Opioidi prehajajo tudi placento. Izločajo se v materino mleko in tako lahko pri novorojencu povzročijo depresijo dihanja. (1)

Pri starostnikih je povečano razmerje med telesnimi maščobami in vodo (več maščob, manj vode). Zaradi tega se poveča plazemska koncentracija vodotopnih zdravilnih učinkovin, razpolovni čas v maščobah topnih zdravilnih učinkovin pa se podaljša. (19)

### 5.2.2.3. METABOLIZEM IN IZLOČANJE

Glavni organ, kjer se opioidi metabolizirajo, so jetra. Najpogostejše metabolne reakcije, ki potekajo pri opioidih so: oksidacija, dealkilacija ter hidroliza izmed reakcij prve faze in glukuronidacija izmed reakcij druge faze. Nekateri metaboliti opioidov so nevrotoksični ali močnejši analgetiki od nespremenjenih opioidov. Opioidi in njihovi metaboliti se izločajo z urinom ali blatom, vendar prevladuje izločanje skozi ledvice. Prilagajanje odmerkov opioidov pri okvarjeni ledvični ali jetrni funkciji je odvisno od farmakokinetičnih lastnosti uporabljene učinkovine in tudi njenih metabolitov. Tako je v teh primerih pri dajanju nekaterih opioidov potrebno prilagoditi odmerek. (1, 21)

Pri starostnikih se spremeni očistek (volumen tekočine, iz katerega se izloča učinkovina na enoto časa preko določenega organa) zdravil predvsem zaradi zmanjšane ledvične funkcije. Tako so metaboliti in nespremenjena učinkovina, ki se izločajo skozi ledvice, ob kopičenju lahko toksični. Tudi jetrni metabolizem se lahko spremeni v starosti, čeprav mehanizmi konjugacije ostajajo sorazmerno stabilni. (19)

### 5.2.3. PREGLED MOČNIH OPIOIDOV

V preglednici V so zbrane nekatere farmakokinetične lastnosti močnih opioidov.

**Preglednica V: Pregled farmakokinetičnih lastnosti močnih opioidov; Legenda: p.o. – peroralno, TDS – transdermalni sistem; \*Fentanil in buprenorfin se uporabljata v obliki transdermalnih obližev; v teh dveh primerih razpolovni čas izločanja predstavlja čas, ko koncentracija učinkovine v plazmi pade na polovico po odstranitvi obliža. (1, 4, 15, 20, 22, 27)**

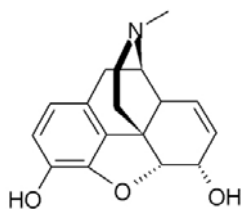
OPIOID	Morfin	Oksikodon	Hidromorfon	Fentanil TDS	Buprenorfin TDS
Biolška uporabnost (p.o.)	26–30 %	60–90 %	35–80 %		
Razpolovni čas izločanja	2–4 h	2–3 h	2–3 h	13–22 h*	22–36 h*
Aktivni metaboliti	M6G	Oksimorfon	/	/	/

V preglednici VI smo zbrali podatke o časovnem intervalu nastopa učinka, največjega učinka, trajanja učinka in doseganja ravnotežnega stanja po aplikaciji zdravila.

**Preglednica VI: Delovanje močnih opioidov v posameznih FO, ki so dostopni v Sloveniji;**  
**legenda: IR – takojšnje sproščanje (ang. *immediate release*), MR – prirejeno sproščanje (ang. *modified release*), TDS – transdermalni sistem. (1, 4, 20, 27, 28, 29, 30)**

OPIOID	Morfin		Oksikodon	Hidromorfon		Fentanil	Buprenorfin
	IR	MR	MR	MR (tablete)	MR (kapsule)	TDS	TDS
Čas nastopa učinka	20–30 min	1–2 h	60–90 min			12–24 h	12–24 h
Največji učinek	1h	4–6 h	3–4 h	6–8 h	2–5 h	28–36 h	60–80 h
Trajanje učinka	3–6 h	8–12 h	8–12 h	16–24 h	14–17 h	48–72 h	48–96 h
Ravnotežno stanje	24 h	48–72 h	24–36 h	24 h	24–36 h	72 h	8–12 dni

### 5.2.3.1. MORFIN



Slika 6: Morfin

Morfin je bil v klinično prakso uveden pred več kot 200 leti. Je glavni alkaloid v opiju ter kemijsko derivat benzilizokinolina. Deluje kot polni agonist predvsem na  $\mu$ -receptorje, vendar tudi na  $\kappa$ - in  $\delta$ -receptorje. Deluje analgetično, uporablja se tudi pri lajšanju dispneje ter neukrotljivega kašlja, ki je povezan s terminalnim pljučnim rakom. (1, 20)

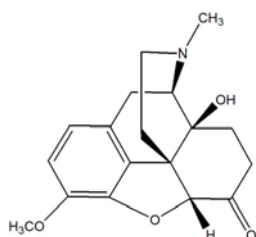
Morfin se sicer po peroralnem dajanju popolnoma absorbira, vendar je zanj značilen obsežen predsistemiški metabolizem. V jetrih poteka glukuronidacija, ki jo katalizira encim uridin-difosfat-glukuronozil-transferaza (UGT). Pri tem nastaneta dva glukuronida: 10–14 % morfin-6-glukuronida (M6G) in 60 % morfin-3-glukuronida (M3G). Morfin se v manjši meri metabolizira po drugih poteh, kjer nastanejo kodein, normorfin in sulfatni ester morfina. Analgetično delovanje imata morfin in M6G. M6G ima za razliko od morfina večjo afiniteto do  $\mu_1$ - kot do  $\mu_2$ -receptorjev. Zaradi slabe afinitete do  $\mu_2$ -receptorjev povzroča nižjo stopnjo depresije dihalnega centra in povzroča manj slabosti v primerjavi z morfinom. M6G je pri ljudeh dvakrat do štirikrat močnejši analgetik kot morfin. Ravnotežno stanje med plazmo in CŽS, kjer nastopi učinek, se tako pri morfinu zaradi večje lipidotopnosti vzpostavi prej, učinek M6G pa v primerjavi z morfinom nastopi kasneje in tudi traja dalj časa. Kot nespremenjena učinkovina in tudi v obliki metabolitov

se morfin izloča predvsem z urinom. Dva do 12 % odmerka morfina se izloči kot nespremenjena učinkovina z urinom, 7–10 % odmerka pa z blatom. Odmerek morfina je potrebno prilagoditi pri ledvični in jetrni okvari. (1, 4, 13, 15, 20, 21, 22, 23)

M3G nima analgetičnega učinka (se ne veže na opioidne receptorje), lahko pa povzroča nevroekscitatorne učinke in paradokсно bolečino. Njegovo povečano nastajanje lahko zmanjša analgetični učinek M6G. (1, 4, 26)

V Sloveniji se morfin uporablja v obliki FO s takojšnjim in s prirejenim sproščanjem. Podatki o doseganju največje plazemske koncentracije, trajanju analgetičnega učinka in doseganju ravnotežnega stanja v plazmi so zbrani v preglednici VI. (14)

### 5.2.3.2. OKSIKODON



Slika 7: Oksikodon

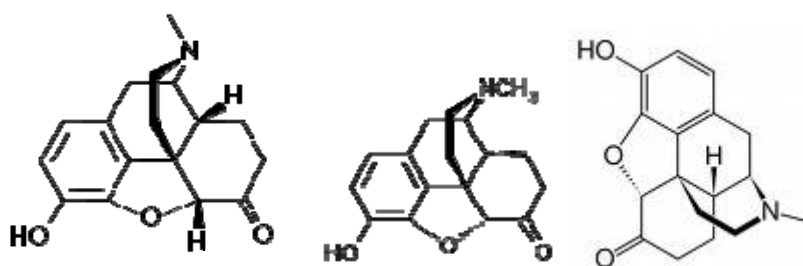
Oksikodon uporabljajo v klinični praksi od leta 1917. Pridobivajo ga polysintezno iz tebaina v vrtnem maku (lat. *Papaver Somniferum*), in sicer z ekstrakcijo slednjega iz cele rastline. Je polni agonist na  $\mu$ - in  $\kappa$ -opioidnih receptorjih. Ima manjšo afiniteto do  $\mu$ -opioidnih receptorjev kot morfin (1/10–1/40 v primerjavi z afiniteto morfina). Oksikodon je približno dvakrat močnejši analgetik kot morfin. Z obstoječimi raziskavami ni bila dokazana klinična prednost oksikodona pred morfinom. Nekatere raziskave poročajo, da v primerjavi z morfinom oksikodon povzroča manj slabosti in halucinacij ter več zaprtja. (1, 4, 12, 13, 23, 24, 25)

Velika biološka uporabnost po peroralnem dajanju je posledica manj obsežnega metabolizma prvega prehoda zaradi prisotnosti 3-metoksi skupine v strukturi oksikodona in ne zaradi povečane absorpcije. Presnavlja se predvsem v jetrih do noroksikodona in oksimorfona ter naprej do glukuronidov. Noroksikodon nastane z reakcijo N-demetilacije in ima šibko analgetično delovanje. Oksimorfon nastane z O-demetilacijo, ki jo katalizira encim CYP 2D6, in je 14-krat močnejši analgetik od oksikodona. Z razliko od oksikodona je oksimorfon polni agonist le na  $\mu$ -receptorjih. Oksimorfon nastaja v zelo majhnih količinah. Zadnje raziskave so pokazale, da metaboliti oksikodona, vključno z

oksimorfonom, ne prispevajo k analgetičnemu učinku oksikodona. Oksikodon in njegovi metaboliti se izločajo predvsem z urinom. Osem do 14 % odmerka oksikodona se izloča z urinom v nespremenjeni obliki ali v konjugirani obliki. Odmerek oksikodona je potrebno prilagoditi pri ledvični in jetrni okvari. (1, 4, 13, 15, 21, 22, 25)

Oksikodon se iz tablete s prirejenim sproščanjem sprošča dvofazno. Posledica začetnega sproščanja je hitrejši analgetični učinek kot pri morfinu v FO s prirejenim sproščanjem. Sledi nadzorovano sproščanje. Podatki o doseganju največje plazemske koncentracije, trajanju analgetičnega učinka in doseganju ravnotežnega stanja v plazmi so zbrani v preglednici VI. (12, 14)

### 5.2.3.3. *HIDROMORFON*



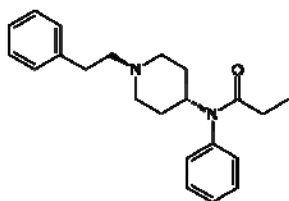
Slika 8: Hidromorfon

Hidromorfon se za zdravljenje bolečine pri bolnikih z rakom uporablja od leta 1932. Je polsintezni derivat morfina. Deluje kot polni agonist na  $\mu$ -opioidnih receptorjih. Je približno pet- do desetkrat močnejši analgetik od morfina. Učinek nastopi hitreje kot pri morfinu in traja krajši čas. Pri uporabi terapevtsko primerljivih odmerkov (TPO) ni bila dokazana klinična prednost hidromorfona pred morfinom. Nekatere študije poročajo o redkejši pojavnosti halucinacij v primerjavi z morfinom. (1, 22, 23, 29)

Za hidromorfon je značilen obsežen metabolizem prvega prehoda, predvsem v jetrih. Glavni metaboli reakciji sta konjugacija hidromorfona in redukcija ketonske skupine, kateri sledi konjugacija. Njegov glavni metabolit je hidromorfon-3-glukuronid (H3G), ki ne povzroča analgezije in je nevrotoksičen. Hidromorfon se izloča predvsem kot H3G, v urinu so bile najdene tudi majhne količine nespremenjene učinkovine (razmerje H3G/hidromorfon = 25/1). Pri hidromorfonu je potrebno prilagoditi odmerek pri ledvični okvari. Pri jetrni okvari se pa priporoča spremljanje kliničnih učinkov in tako morebitno zmanjšanje odmerka. (1, 4, 13, 20, 21, 22, 27, 29)

Izmed FO oblik s prirejenim sproščanjem ima tableta ugodnejši farmakokinetični profil od kapsule, saj zagotavlja konstantnejšo plazemsko koncentracijo. Periodično nihanje plazemske koncentracije, ki jo opazimo pri tableti s takojšnjim sproščanjem, je manjše kot pri kapsulah. Prednost kapsul je v tem, da če bolnik ne more zaužiti cele kapsule, lahko njeno vsebino potrese po majhni količini hladne in redke hrane. Podatki o doseganju največje plazemske koncentracije, trajanju analgetičnega učinka in doseganju ravnotežnega stanja v plazmi so zbrani v preglednici VI. (12, 14)

#### 5.2.3.4. *FENTANIL*



**Slika 9: Fentanil**

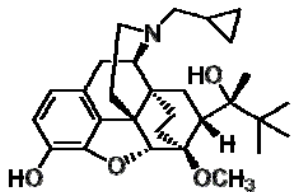
Fentanil se v klinični praksi uporabljajo od leta 1960. Je sintetični opioid, kemijsko je derivat anilinopiperidina. Ima veliko afiniteto do  $\mu$ -opioidnih receptorjev in je približno 80- do 100-krat močnejši analgetik od morfina. V primerjavi z morfinom v TPO povzroča manj zaprtja in pogostejše motnje spanja. (1, 15, 22, 23)

Velika lipidotopnost mu omogoča absorpcijo skozi kožo in biološke membrane ter hitro prehajanje krvno-možganske pregrade. Pri intravenski aplikaciji ima kratek čas delovanja (od pol do ene ure). Obsežno se metabolizira v jetrih in sluznici tankega črevesa. Pri prehodu iz transdermalnega obliža v podkožje se ne metabolizira. Glavna metabolna reakcija je oksidativna N-dealkilacija, ki jo katalizira encim CYP 3A4. Noben izmed metabolitov ni farmakološko aktiven niti toksičen. Približno 75 % fentanila se izloči z urinom, večinoma v obliki metabolitov in manj kot 10 % v nespremenjeni obliki. Okrog devet procentov odmerka se izloči z blatom, večinoma v obliki presnovkov. Fentanil je relativno varen pri bolnikih z jetrno in ledvično odpovedjo. (1, 4, 13, 15, 20, 21, 22)

Za bolnike s stabilno kronično bolečino je tridnevni analgetični učinek fentanila po transdermalnem dajanju pomembna prednost. Zaradi velike variabilnosti farmakokinetike fentanila med posamezniki je pri nekaterih bolnikih zahtevan odmerni interval 48 ur. Zaradi farmakokinetičnih lastnosti fentanil v obliki transdermalnega obliža ni primeren za titracijo opioidnih analgetikov ter za uporabo pri prebijajoči bolečini. Podatki o doseganju

največje plazemske koncentracije, trajanju analgetičnega učinka in doseganju ravnotežnega stanja v plazmi so zbrani v preglednici VI. (12, 27)

#### 5.2.3.5. **BUPRENORFIN**



Slika 10: Buprenorfin

Buprenorfin je v klinični praksi več kot 25 let. Pridobivajo ga polsintezno iz tebaina v vrtnem maku (lat. *Papaver Somniferum*), in sicer z ekstrakcijo slednjega iz cele rastline. Je 25- do 30-krat močnejši analgetik od morfina. Deluje kot delni agonist na  $\mu$ -receptorjih in kot antagonist na  $\kappa$ -receptorjih. Zaradi večje vezavne afinitete do opioidnih receptorjev v primerjavi z naloksonom, slednji ne deluje antagonistično buprenorfinu. Antagonistični učinek na  $\kappa$ -receptorje se izrazi pri odmerku, ki je večji od terapijskega odmerka, potrebnega za doseganje analgezije. Je edini močni opioid, ki ima učinek zgornje meje. Kot delni agonist ima manjšo intrinzično aktivnost (sposobnost sprožitve fiziološkega odgovora) v primerjavi s polnimi agonisti. Zaradi delnega agonističnega delovanja redkeje povzroča odvisnost in depresijo dihanja. Dolgotrajen analgetični učinek je povezan s počasno disociacijo kompleksa zdravilne učinkovine in receptorja. (1, 4, 12, 15, 23, 27)

Po peroralnem dajanju ima šibko analgetično delovanje, ker obsežno vstopa v metabolizem prvega prehoda. Skoraj popolnoma se metabolizira v jetrih, v glavnem v norbuprenorfin z reakcijo N-dealkilacije, ki jo katalizira encim CYP 3A4. Tako nespremenjena učinkovina kot norbuprenorfin se konjugirata z glukuronsko kislino. Nespremenjen in v obliki metabolitov se izloča predvsem z blatom, manj z urinom. Buprenorfin je relativno varen pri ledvični odpovedi bolnikov, medtem ko se pri jetrni okvari priporoča spremljanje kliničnih učinkov. (13, 20, 21)

Štiridnevni analgetični učinek po transdermalnem dajanju je pomembna prednost za bolnike, pri katerih je bila bolečina stabilna ob dosedanji protibolečinski terapiji. Velja pravilo, da se bolniku sočasno ne predpišeta več kot dva obliža ne glede na njuno jakost. Slednje je lahko ovira pri bolnikih, ki potrebujejo velike odmerke opioidov. Podatki o doseganju največje plazemske koncentracije, trajanju analgetičnega učinka in doseganju ravnotežnega stanja v plazmi so zbrani v preglednici VI. (1, 4, 12, 27)

## 6. SMERNICE

Leta 2008 so v Sloveniji posodobili smernice za zdravljenje bolečine pri bolniku z rakom. Pri analizi podatkov v letu 2007 smo upoštevali Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom (nacionalne smernice leta 2007) ter v letu 2008 posodobljena priporočila in Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom (nacionalne smernice leta 2008). Smernice EAPC (ang. *European Association for Palliative Care*) za uporabo morfina in alternativnih opioidov pri bolnikih z rakom, ki vključujejo tudi titracijo z opioidi, smo upoštevali v obeh letih. Razlike v ciljih protibolečinskega zdravljenja med nacionalnimi smernicami, veljavnimi leta 2007 in 2008, so navedene v preglednici VII. (8, 11, 14, 29)

**Preglednica VII: Cilji protibolečinskega zdravljenja po prehodnih in veljavnih smernicah (8, 11)**

Nacionalne smernice veljavne v letu 2007	Nacionalne smernice veljavne v letu 2008
V dneh po uvedbi terapije naj bi dosegli, da bolnik spi brez bolečin in ima tekom dneva znosno bolečino (VAL pod tri).	Bolnik nima hujših bolečin (VAL manjši od tri, vključno z mejno vrednostjo).
Če smo uvedli opioidne analgetike, naj bi ti povzročali čim manj neželenih učinkov.	Bolnik ima manj neželenih učinkov.
Bolnik naj bi bil čim bolj komunikativen.	Izboljšanje kakovosti življenja pri bolniku.
Čim več bolnikov naj bi bilo na peroralni terapiji.	

### 6.1. ZDRAVLJENJE BOLEČINE PRI BOLNIKI Z RAKOM

Zdravilo izbora pri zdravljenju srednje močne do močne bolečine je morfin. Pri zdravljenju bolečine z opioidi smernice priporočajo uporabo dveh različnih FO, in sicer FO s takojšnjim sproščanjem po potrebi za prebijajočo bolečino ter FO s prirejenim sproščanjem redno za vzdrževalno zdravljenje oziroma kronično bolečino, ko je odmerek že ugotovljen s titracijo. Izmed opioidov v FO s takojšnjim sproščanjem je v Sloveniji dostopen le morfin (SEVREDOL, kapljice z morfinom po magistralni recepturi). Opioidi v FO s prirejenim sproščanjem, navedeni po zdravilnih učinkovinah in lastniških imenih zdravil, ki so na voljo v Sloveniji ter njihovi odmerni intervali, so navedeni v preglednici VIII. (14, 26, 28)



### **Preglednica VIII: Opioidi v FO s prirejenim sproščanjem in njihovi odmerni intervali**

<b>Opioid v FO s prirejenim sproščanjem</b>	<b>Odmerni interval</b>
Morfin (MST)	12 ur
Oksikodon (OXYCONTIN, OKSIKODON LEK)	12 ur
Hidromorfon	
Kapsule (PALLADONE SR)	12 ur
Tablete (JURNISTA)	24 ur
Metadon (HEPTANON)	6 – 8 ur
Fentanil (EPUFEN, DUROGESIC, FENTANIL LEK, FENTANIL TORREX, LEFEN)	2 – 3 dni
Buprenorfin (TRANSTEC, TRIQUISIC)	3 – 4 dni

Odmerek opioida v FO s takojšnjim sproščanjem znaša približno 10–15 % dnevnega ekvivalenta morfina, po predhodnih priporočilih pa od pet do 15 %. (11, 8, 29)

Pri zdravljenju prebijajoče bolečine je bistvenega pomena, da razlikujemo med posameznimi oblikami. Incidentalno in spontano prebijajočo bolečino zdravimo z rešilnim odmerkom opioida v FO s takojšnjim sproščanjem. V primeru incidentalne prebijajoče bolečine naj bolnik vzame rešilni odmerek 20–30 minut pred predvidenim dogodkom, pri spontani bolečini pa takrat, ko se bolečina pojavi. Bolečino, ki se pojavlja redno pred naslednjim odmerkom, zdravimo tako, da povečamo dnevni odmerek zdravila z nadzorovanim sproščanjem, ki ga bolnik že uporablja, ali pa skrajšamo odmerni interval zdravila. (2, 6, 8)

### **6.2. TITRIRANJE ODMERKA OPIOIDA**

Titracija je potrebna vedno, kadar začnemo zdravljenje z opioidi. S titriranjem želimo določiti odmerek opioida, ki bo imel pri bolniku zadovoljiv analgetični učinek in čim manj neželenih učinkov. (6)

Pri titriranju odmerka smernice priporočajo morfin v FO s takojšnjim sproščanjem, predpisan redno na štiri ure. Bolnik v primeru prebijajoče bolečine zaužije dodatni, rešilni odmerek morfina v FO s takojšnjim sproščanjem, ki je enak štiriurnemu titracijskemu odmerku. Začetni odmerek izberemo glede na splošno stanje bolnika in morebitno predhodno analgetično terapijo. Titracijo začnemo z 10 mg morfina v FO s takojšnjim sproščanjem, če je bolnik predhodno prejel druga stopnja po lestvici SZO, v nasprotnem primeru s petimi miligrami. Če bolečine vztrajajo ali če bolnik zelo pogosto potrebuje rešilni odmerek, titracijski odmerek morfina v FO s takojšnjim sproščanjem

povečamo. Tega lahko bolniku povečamo šele po 24 urah od začetka prejemanja morfina. Pri vrednosti jakosti bolečine z VAL tri do sedem se po smernicah priporoča povečanje odmerka za 30–50 % ter pri izmerjeni vrednosti jakosti bolečine z VAL osem do deset za 50–100 %. Ko je bolečina olajšana, se bolniku predpiše potreben celodnevni odmerek opioida v FO s prirejenim sproščanjem. (11, 29)

### **6.3. ROTACIJA OPIOIDOV IN NAČINA DAJANJA**

V primeru, da tudi z velikimi odmerki izbranega opioida bolečine ne olajšamo ali kadar izbrani opioid povzroča moteče neželene učinke, kljub njihovemu preprečevanju in zdravljenju, ga je potrebno zamenjati z drugim. Rotacija opioidov je smiselna zaradi nepopolne navzkrižne tolerance za analgetične in neželene učinke. Ta se pojavlja zaradi različnih farmakokinetičnih lastnosti opioidov in afinitete do posameznih podrazredov opioidnih receptorjev. Na osnovi TPO tako pričakujemo boljši analgetični učinek in manj izraženih neželenih učinkov novo izbranega opioida. (8, 14, 30)

Smernice priporočajo začetek izvajanja rotacije s 30–50 % manjšim odmerkom novega opioida glede na TPO. Nacionalne smernice leta 2007 navajajo začetek rotiranja s 1/2 do 2/3 odmerka prvotnega opioida. TPO močnih opioidov so navedeni v preglednici IX. (1, 11)

**Preglednica IX: Preglednica terapevtsko primerljivih odmerkov za močne opioide**

<b>Opioid</b>	<b>Dnevni odmerek</b>							
Morfin (mg)	30	60	90	120	150	180	210	240
Oksikodon (mg)		30		60		90		120
Hidromorfon (mg)	4	8	12	16	20	24	28	32
Fentanil TDS (µg/h)	12,5	25	37,5	50	62,5	75	87,5	100
Buprenorfin (µg/h)		35	52,5	70	87,5	105	118,5	140

Za zdravljenje kronične bolečine je peroralni način dajanja zelo primeren, saj zagotavlja stalno plazemsko koncentracijo zdravilne učinkovine, možnost dokaj hitrega spreminjanja dnevnega odmerka glede na potrebe bolnika in z vidika prijaznosti do bolnika. Pri bolnikih, ki zdravil ne morejo zaužiti peroralno zaradi bruhanja, slabosti, motenj požiranja ali omejene zavesti, se prednostno uporablja podkožna aplikacija. Transdermalna aplikacija je primerna za bolnike, katerih kronična bolečina je stabilna. Pri akutnem močnem poslabšanju bolečine dosežemo hiter učinek z dajanjem zdravil intravensko. (11, 14, 29)

## 6.4. LAJŠANJE NEŽELENIH UČINKOV

Najpogostejši neželeni učinki uporabe opioidov so zaprtje, slabost in bruhanje. Zaprtje se zaradi farmakologije opioidov pojavi skoraj vedno. Smernice priporočajo preventivno uporabo stimulativnih odvajal (ekstrakti sene in bisakodil), sočasno s predpisanimi opioidi. Smernice leta 2007 navajajo preventivno uporabo odvajal, ne opredeljujejo pa skupine odvajal, ki naj bi se uporabljala prednostno. (8, 11)

Slabost in bruhanje sta bolj pogosta prve dni zdravljenja z opioidnimi analgetiki. Smernice priporočajo predpis antiemetikov po potrebi. Zdravilo izbora po nacionalnih smernicah, veljavnih leta 2008, je metoklopramid. Priporočeni odmerki antiemetikov po Povzetku glavnih značilnosti zdravila (PGZZ) posameznega antiemetika so navedeni v preglednici X. (11)

**Preglednica X: Odmerjanje antiemetikov po PGZZ (27)**

Antiemetik	Odmerek glede na PGZZ
Haloperidol	0,5–5 mg/dva- do trikrat na dan
Metoklopramid	10 mg/tri- do štirikrat na dan
Tietilperazin	6,5 mg/en- do trikrat na dan

## 7. KLINIČNE RAZISKAVE

Na področju zdravljenja bolečine z opioidi pri bolnikih z rakom so bile izvedene nekatere raziskave. Z razliko od naše raziskave so bile načrtovane prospektivno in v manjšem obsegu. Največkrat so preučevali predpisovanje opioidnih analgetikov v klinični praksi, redko je zajeto tudi obvladovanje neželenih učinkov. Najpogosteje so se raziskovalci osredotočili na sam morfin. (31, 32, 33)

S. H. Neo in sodelavci so v prospektivni raziskavi proučevali vzorec predpisovanja morfina v bolnišnici. Terapijo z morfinom so vrednotili z uporabo vprašalnika, ki so ga za vsakega bolnika izpolnili zdravstveni delavci. Primerjali so predpisovanje morfina pred in po uvedbi smernic v klinično prakso. Poročajo o neskladnem predpisovanju morfina s smernicami, kljub obstoju smernic o vodenju terapije z morfinom. (31)

V raziskavi avtorjev Oslilewe O. in Odoborne C. A. so pregledali vzorec predpisovanja opioidnih analgetikov ter zdravil za blaženje najpogostejših neželenih učinkov zdravljenja z opioidi po smernicah NCHPCS (ang. *The National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services*). Podatke so zbirali pred in po uvedbi izobraževanja zdravstvenih delavcev ter jih med seboj primerjali. Vsakega bolnika so spremljali od sprejema v

bolnišnico in vse do odpusta. Določili so deleže bolnikov, katerim so bili opiodi predpisani redno za stalno bolečino ter teh s predpisanim zdravilom za prebijajočo bolečino (ZPB). Spremljali so velikost odmerka opioda za prebijajočo bolečino glede na dnevni ekvivalent morfina. V raziskavo so vključili pogostost predpisovanja odvajal in antiemetikov ter bolnikovo oceno učinkovitosti danega zdravila glede na počutje pred in po dajanju. Ugotovili so, da se klinična praksa po izobraževanju zdravstvenih delavcev ni izboljšala v primerjavi s standardno prakso pred izvajanjem omenjenih ukrepov. (33)

Raziskave o urejenosti bolečine pri bolnikih z rakom po izboljšanju skladnosti terapije z opiodi glede na smernice niso podale enotnih ugotovitev. Nekatere raziskave poročajo o izboljšanju urejenosti bolečine v klinični praksi po uvedbi postopkov rednega merjenja in dokumentiranja bolečine ter izobraževanja zdravstvenih delavcev o predpisovanju oziroma dajanju opiodnih analgetikov. (34) Druge raziskave navajajo, da se kljub povečani skladnosti terapije s smernicami obvladovanje bolečine ni izboljšalo. Primerjave so bile izvedene s kontrolnimi skupinami, kjer niso upoštevali smernic pri predpisovanju opiodnih analgetikov. (35, 36)

Du Pen in sodelavci so s prospektivno raziskavo, izvedeno leta 1999, dokazali, da je uvedba smernic AHCPR (ang. *Agency for Health Care Policy and Research*) v klinično prakso statistično značilno izboljšala obvladovanje bolečine pri bolnikih z rakom. Bolnike so spremljali v obdobju treh mesecev. Primerjali so obvladovanje bolečine v standardni praksi in po uvedbi večstopenjskega algoritma zdravljenja, temelječega na smernicah. Bolnikom se je po uvedbi algoritma statistično značilno zmanjšala jakost bolečine v primerjavi s skupino, ki je bila deležna standardne klinične prakse. (34)

## NAMEN IN CILJI

Namen raziskave je ugotoviti ustreznost predpisovanja opioidnih analgetikov in spremljajoče terapije pri bolnikih z rakom, ki so se zdravili v Bolnišnici Golnik glede na nacionalne smernice za zdravljenje bolečine pri bolnikih z rakom ter glede na smernice EAPC.

Z našim delom želimo ugotoviti:

1. ali je bila bolečina ustrezno merjena in dokumentirana,
2. ali so v klinični praksi predpisovali močne opioidne analgetike po smernicah,
3. ali so opioide titrirali po smernicah,
4. kako so izvajali rotacijo opioidov in načina dajanja,
5. kako so prilagajali odmerke opioidov v FO s prirejenim sproščanjem,
6. klinični učinek uporabe močnih opioidnih analgetikov,
7. ali obstaja odvisnost urejenosti bolečine od predpisovanja močnih opioidnih analgetikov po smernicah,
8. ali so bila bolnikom odvajala predpisana po smernicah,
9. klinični učinek uporabe odvajal,
10. kako so bolnikom predpisovali antiemetike.

Po opravljeni analizi zbranih podatkov bomo nekatere posamezne cilje za obravnavani obdobji v letih 2007 in 2008 med seboj primerjali.

## **METODE DELA**

### ***1. OBRAVNAVANA POPULACIJA***

Z retrospektivno študijo bomo spremljali bolnike z rakom, ki so se zdravili v Bolnišnici Golnik. V študijo bomo vključili vse bolnike, hospitalizirane od začetka januarja do vključno oktobra v letih 2007 in 2008, z odpustno diagnozo rak, ki so v odpustnici imeli zabeležen opioidni analgetik. Po mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB) je rak opredeljen kot neoplazma, ki je glede na lokalizacijo kodirana s C00 do D48. Vključili bomo tudi tiste posamezne primere, ko je bolnik med hospitalizacijo umrl, kar pomeni, da je bila odpustnica upravičeno prazna. Osnovna enota naše raziskave bo hospitalizacija.

Vključili bomo bolnike z nociceptivno bolečino. Bolnike z nevropatsko bolečino bomo zaradi razlik v zdravljenju nociceptivne in nevropatske bolečine izključili na podlagi anamneze ali predpisanih zdravil za zdravljenje nevropatske bolečine (triciklični antidepressivi, antiepileptiki, ketamin), razen če v anamnezi oziroma odpustnici ne bo zabeležen drug vzrok za jemanje teh zdravil (depresija, epilepsija ali drugi vzroki, kjer bo nedvoumno zabeleženo, da ne gre za uporabo pri nevropatski bolečini).

Izključili bomo primere, kjer bo jasno navedeno, da so bili opioidni analgetiki bolniku predpisani izključno zaradi dispneje. V primerih, ko je bil bolnik hospitaliziran zaradi dispneje oziroma je bila pri vrednostih VAL zabeležena dispneja, bomo privzeli, da so bili opioidni analgetiki predpisani zaradi bolečin.

Spremljali bomo predpisovanje zdravil, ki se aplicirajo peroralno, podkožno, transdermalno, intravensko ter pri odvajalnih in antiemetikih tudi rektalno. Izločili bomo zdravila, aplicirana s podkožno črpalko in tista, aplicirana neposredno v CŽS.

### ***2. ZBIRANJE PODATKOV***

Vse podatke bomo pridobili iz bolnišnične dokumentacije. Uporabljali bomo odpustnice, zabeležene v programu BIRPIS, ter terapijske liste vsake posamezne hospitalizacije. V primeru, da je bil bolnik hospitaliziran večkrat in je ob vsaki hospitalizaciji prejemal opioidne analgetike, bomo vsako hospitalizacijo obravnavali ločeno.

V nadaljevanju navedene parametre bomo določali za vse vključene bolnike v raziskavo, razen pri titraciji opioidov (točka 4.3.1.). V tem primeru bomo spremljali le bolnike, katerim je bil opioidni analgetik uveden med hospitalizacijo.

Pri zdravilih, ki se uporabljajo v večih jakostih, je potrebno, da se ob lastniškem imenu predpisane zdravila navaja njegova jakost. Kadar slednje ne bo izpolnjeno, bomo pri izračunu dnevnega odmerka privzeli, da je bilo bolniku predpisano zdravilo najmanjše možne jakosti.

Pri ugotavljanju skladnosti predpisovanja zdravil s smernicami smo upoštevali smernice in priporočila, ki so navedena v Uvodu v poglavju Smernice, podpoglavja Zdravljenje bolečine pri bolnikih z rakom, Titriranje odmerka opioida, Rotacija opioidov in načina dajanja, Lajšanje neželenih učinkov.

Pri vsaki hospitalizaciji bomo spremljali naslednje parametre:

1. *Demografski podatki:* šifra bolnika, spol, starost, datum in vzrok sprejema bolnika, glavna diagnoza bolnika, oddelek, na katerega je bil bolnik sprejet, ter datum odpusta bolnika iz bolnišnice oziroma datum bolnikove smrti.

V raziskavi ne bomo spremljali, ali so bili bolniki med hospitalizacijo premeščeni na drug oddelek.

2. *Bolečina v anamnezi:*

- ali je bil vzrok sprejema v bolnišnico zdravljenje bolečine ter
- ali je bil v anamnezi prisoten zaznamek o prisotnosti bolečine v obdobju pred sprejemom bolnika v bolnišnico. Zaznamek o prisotnosti bolečine vključuje primere, ko je bolnik navajal bolečine iz obdobja pred sprejemom ali je navajal, da bolečina v tem obdobju ni bila prisotna. Posebej bomo navajali primere, če podatka o bolečini ni bilo prisotnega.

3. *Merjenje in dokumentiranje jakosti bolečine z uporabo VAL:*

- ali je bila med hospitalizacijo bolniku merjena jakost bolečine z VAL; ob tem bomo privzeli, da je bila jakost bolečine merjena z VAL, če je bila v času hospitalizacije v terapevtskem listu navedena vsaj ena meritev;
- kako pogosto je bila merjena jakost bolečine z VAL; beležili bomo posamezne dneve hospitalizacij, ko je bila jakost bolečine merjena vsaj enkrat oziroma vsaj trikrat na dan;
- ali je bila ob vrednosti jakosti bolečine zabeležena ura meritve; ločili bomo primere, ko ob vrednosti jakosti bolečine:
  - o nikoli ni bil zabeležen čas,

- o čas je bil zabeležen vsaj enkrat, vendar ne vedno,
- o čas je bil vedno zabeležen;
- ali je bila jakost bolečine merjena eno do dve uri po aplikaciji ZPB.

Beležili bomo, kateri terapevtski list je bil uporabljen pri posamezni hospitalizaciji.

#### 4. *Zdravljenje bolečine z močnimi opioidnimi analgetiki*

Zdravljenje bolečine bomo obravnavali v petih posameznih kategorijah, opredeljenih časovno glede na potek hospitalizacije v točkah od 4.1. do 4.5. Kot nejasne bomo upoštevali vse predpise, kjer ne bo mogoče nedvoumno razbrati režima odmerjanja zdravila; na primer, da režim odmerjanja ne bo naveden oziroma ob redno predpisanem zdravilu ne bo podan odmerni interval.

Za močne analgetike bomo v točkah od 4.1. do 4.5., razen 4.3., v nadaljevanju pod posamezno točko ugotavljali tudi, ali so bili predpisani po smernicah. Predpis bo skladen s smernicami, če bosta bolniku sočasno predpisana opioid s prirejenim sproščanjem redno in v ustreznem časovnem intervalu ter opioid s takojšnjim sproščanjem po potrebi in v ustreznem odmerku glede na dnevni ekvivalent morfina.

##### 4.1. *Močni opioidni analgetiki navedeni v anamnezi:*

- ali so bili močni opioidni analgetiki zabeleženi v anamnezi ali na izpisu iz kartice zdravstvenega zavarovanja (KZZ);
  - kateri močni opioidni analgetiki so bili zabeleženi; v primeru, da opioidni analgetiki v obeh virih ne bodo skladni, bomo prednostno upoštevali anamnezo.
- Pri bolnikih, katerim v anamnezi oziroma na izpisu iz KZZ ne bo zabeleženo, da so prejeli opioidne analgetike pred prihodom v bolnišnico, bomo sklepali, da so jim bili uvedeni v času hospitalizacije. Te primere bomo obravnavali kot je opisano v poglavju 4.3.1.

##### 4.2. *Močni opioidni analgetiki predpisani na dan sprejema v bolnišnico:*

- ali so bili močni opioidni analgetiki predpisani na dan sprejema v bolnišnico;
- kateri močni opioidni analgetiki so bili bolniku predpisani na dan sprejema v bolnišnico.



#### 4.3. Močni opioidni analgetiki predpisani od prvega do predzadnjega dne:

##### 4.3.1. Bolniki, ki jim je bil opioidni analgetik uveden (titracija):

- a) ali so bili bolniku predhodno predpisani NSAR, šibki opioidi ali oboji;
- b) kateri opioid je bil uporabljen pri titraciji;
- c) katera FO je bila uporabljena pri titraciji.

Primere, ko bosta bolniku hkrati uvedena opioida v FO s prirejenim sproščanjem in v FO s takojšnjim sproščanjem, bomo obravnavali kot titracijo z opioidom v FO s prirejenim sproščanjem.

Pri titraciji z morfinom v FO s takojšnjim sproščanjem bomo ugotavljali, ali je bilo zdravlilo titrirano po smernicah; predpis bomo upoštevali kot ustrezen, če bo morfin v FO s takojšnjim sproščanjem predpisan redno in v ustreznem časovnem intervalu ter hkrati tudi po potrebi. Preverjali bomo tudi ustreznost začetnega odmerka in ustreznost povečevanja odmerka glede na zahtevani najmanjši časovni interval in vrednost izmerjene jakosti bolečine z VAL. Najmanjši časovni interval, po katerem lahko povečamo odmerek opioida v FO s takojšnjim sproščanjem je naveden v preglednici XI.

##### 4.3.2. Rotacija opioidov in načina dajanja:

- a) ali je bila izvedena rotacija opioida oziroma načina dajanja; v primeru, da je bilo v času hospitalizacije opravljenih več zaporednih rotacij opioida oziroma načina dajanja, bomo vsako rotacijo zabeležili ločeno;
- b) ali je bil pri rotaciji odmerek uvedenega opioida absolutno napačen; odmerek bo absolutno napačen, če bo prevelik (več kot 150 % TPO predhodno predpisanega opioida) ali premajhen (manj kot 50 % TPO predhodno predpisanega opioida);
- c) kateri opioidi so bili uporabljeni pri rotaciji opioida oziroma načina dajanja.

V primeru, da so v času hospitalizacije bolniku pred rotacijo povečali odmerek opioida oziroma je bilo izvedenih več zaporednih rotacij, bomo ugotavljali, ali je bil med posameznimi ukrepi upoštevan najmanjši časovni interval v skladu s kriteriji v preglednici XI.

4.3.3. *Prilagajanje odmerka opioida v FO s prirejenim sproščanjem:*

- a) ali je bil prilagojen odmerek opioida v FO s prirejenim sproščanjem glede na farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti opioidov; zanimalo nas bo, ali je bil odmerek opioida povečan ustrezno glede na čas doseganja polnega učinka. Kriteriji za posamezne opioide so navedeni v preglednici XI.

**Preglednica XI: Najmanjši časovni intervali, po katerih lahko povečamo odmerke opioidov (13, 14)**

OPIOID	ČASOVNI INTERVAL
Morfin v peroralni FO s takojšnjim sproščanjem	<b>vsaj na 24 ur</b>
Morfin v peroralni FO (tablete, kapsule) s prirejenim sproščanjem	<b>vsaj na 48 ur</b>
Oksikodon v peroralni FO (tablete) s prirejenim sproščanjem	<b>vsaj na 24 ur</b>
Hidromorfon v peroralni FO (tablete, kapsule) s prirejenim sproščanjem	<b>vsaj na 24 ur</b>
Transdermalni obliži s fentanilom ali buprenorfinom	<b>vsaj na 72 ur</b>

- b) ali je bil odmerek opioida v transdermalnem obližu prilagojen ob povišani temperaturi bolnika; ugotavljali bomo, ali je imel bolnik povišano telesno temperaturo ter ali je bil posledično odmerek opioida v transdermalnem obližu prilagojen. Pri tem bomo upoštevali klinično merilo – povišanje temperature nad 38 °C.

4.4. *Močni opioidni analgetiki predpisani zadnji dan hospitalizacije:*

- kateri opioidni analgetiki so bili bolniku predpisani zadnji dan hospitalizacije.

4.5. *Močni opioidni analgetiki navedeni v odpustnici:*

- kateri opioidni analgetiki so bili zabeleženi v odpustnici (navodilo za osebnega zdravnika).

5. *Klinični učinek uporabe močnih opioidnih analgetikov ter skladnost terapije s smernicami ob koncu hospitalizacije:*

Klinični učinek uporabe opioidov je urejena bolečina, torej odsotnost hujših bolečin (VAL  $\leq$  3). (1) Klinični učinek bomo ugotavljali v polnih zadnjih dveh dneh hospitalizacije. Upoštevali bomo le hospitalizacije, ki so trajale več kot štiri dni. Pri kriteriju urejenosti bolečine bomo upoštevali vrednosti VAL (stopnjo bolečine) in

prejem ZPB. Za nas bo bolečina urejena, kadar bolnik ne bo čutil hujših bolečin ( $VAL \leq 3$ ) in v tem času ne bo prejel ZPB. V primeru neskladnosti bomo prednostno upoštevali prejem ZPB. Pri tem se za ZPB šteje vsak opioid (FO s takojšnjim ali prirejenim sproščanjem), ki ga je bolnik dobil poleg redno predpisanih opioidov.

Primere bomo glede na urejenost bolečine razdelili v štiri razrede, ki so navedeni v preglednici XII.

**Preglednica XII: Kriteriji razvrščanja hospitalizacij v razrede glede na urejenost bolečine**

UREJENOST BOLEČINE	KRITERIJI
<b>Odlično urejena bolečina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vrednosti VAL v zadnjih dveh dneh vedno manj kot štiri, brez mejne vrednosti, ali</li> <li>- bolnik v zadnjih dveh dneh ni prejel ZPB niti enkrat.</li> </ul>
<b>Dobro urejena bolečina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vrednosti VAL v zadnjih dveh dneh med štiri in sedem, vključno z mejnimi vrednostmi, največ enkrat na dan ali</li> <li>- bolnik v zadnjih dveh dneh prejel ZPB največ enkrat na dan.</li> </ul>
<b>Zadovoljivo urejena bolečina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vrednosti VAL v zadnjih dveh dneh med štiri in sedem, vključno z mejnimi vrednostmi, največ trikrat na dan ali</li> <li>- bolnik v zadnjih dveh dneh prejel ZPB en dan največ trikrat in drugi dan največkrat enkrat.</li> </ul>
<b>Neurejena bolečina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vrednosti VAL v zadnjih dveh dneh več kot sedem, brez mejne vrednosti, vsaj enkrat ali vrednost VAL med štiri in sedem, vključno z mejnimi vrednostmi, več kot trikrat na dan ali</li> <li>- bolnik v zadnjih dveh dneh prejel ZPB en dan več kot trikrat ali oba dneva več kot enkrat.</li> </ul>

Primere, ko je bila vrednost VAL več kot štiri, vključno z mejno vrednostjo, in je bolnik zavrnil ZPB, bomo obravnavali, kot da bolnik ZPB ni potreboval.

#### 6. *Skladnost protibolečinske terapije s smernicami:*

Primere bomo razdelili v štiri razrede, in sicer bomo prikazali stopnje vodenja protibolečinske terapije (ustrezne smernicam) zadnji polni dan hospitalizacije. Kriterije smo definirali z upoštevanjem nacionalnih smernic, veljavnih v letih 2007 in 2008. Razredi sledenja smernicam so navedeni v preglednici XIII.

**Preglednica XIII: Razdelitev hospitalizacij v razrede glede na skladnost protibolečinske terapije s smernicami**

SKLADNOST TERAPIJE S SMERNICAMI	KRITERIJI
<b>Popolna skladnost</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bolniku sočasno predpisana opioid v FO s prirejenim sproščanjem in opioid v FO s takojšnjim sproščanjem <b>in</b></li> <li>- peroralne FO s prirejenim sproščanjem (tablete, kapsule) predpisane redno na 12 ur (24 ur za hidromorfon v obliki zdravila JURNISTA, na šest do osem ur za metadon), zamenjava transdermalnih obližev s fentanilom na dva do tri dni in transdermalnih obližev z buprenorfinom na tri do štiri dni <b>in</b></li> <li>- morfin v FO s takojšnjim sproščanjem predpisan <b>po potrebi ob prebijajoči bolečini in</b></li> <li>- morfin v FO s takojšnjim sproščanjem v odmerku, ki znaša <b>10–15 %</b> dnevnega ekvivalenta morfina v FO s prirejenim sproščanjem.</li> </ul>
<b>Dobra skladnost</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bolniku sočasno predpisana opioid v FO s prirejenim sproščanjem in opioid v FO s takojšnjim sproščanjem <b>in</b></li> <li>- peroralne FO s prirejenim sproščanjem (tablete, kapsule) predpisane redno na 12 ur (24 ur za hidromorfon v obliki zdravila JURNISTA, na šest do osem ur za metadon), zamenjava transdermalnih obližev s fentanilom na dva do tri dni in transdermalnih obližev z buprenorfinom na tri do štiri dni <b>in</b></li> <li>- morfin v FO s takojšnjim sproščanjem predpisan <b>po potrebi in</b></li> <li>- morfin v FO s takojšnjim sproščanjem v odmerku, ki znaša pet do <b>20 %</b> dnevnega ekvivalenta morfina v FO s prirejenim sproščanjem.</li> </ul>
<b>Zadovoljiva skladnost</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bolniku sočasno predpisana opioid v FO s prirejenim sproščanjem in opioid v FO s takojšnjim sproščanjem <b>in</b></li> <li>- peroralne FO s prirejenim sproščanjem (tablete, kapsule) predpisane redno na 12 ur (24 ur za hidromorfon v obliki zdravila JURNISTA, na šest do osem ur za metadon) zamenjava transdermalnih obližev s fentanilom na dva do tri dni in transdermalnih obližev z buprenorfinom na tri do štiri dni <b>in</b></li> <li>- morfin v FO s takojšnjim sproščanjem predpisan <b>po potrebi in</b></li> <li>- morfin v FO s takojšnjim sproščanjem v odmerku, ki znaša <b>manj kot pet procentov ali 20–30 %</b> dnevnega ekvivalenta morfina v FO s prirejenim sproščanjem.</li> </ul>
<b>Neskladnost</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Opioid v FO s takojšnjim sproščanjem ni predpisan <b>ali</b></li> <li>- opioid v FO s prirejenim sproščanjem predpisan po potrebi <b>ali</b></li> <li>- hkrati predpisana dva opioida v FO s prirejenim sproščanjem <b>ali</b></li> <li>- sočasno ob opioidu v FO s prirejenim sproščanjem predpisan opioid v FO s takojšnjim sproščanjem v odmerku <b>večjem od 30 %</b> dnevnega ekvivalenta morfina v FO s prirejenim sproščanjem <b>ali</b></li> <li>- nejasen zapis režima odmerjanja opioida v FO s takojšnjim ali prirejenim sproščanjem.</li> </ul>

Primere, ki jih ne bomo mogli razvrstiti v nobenega izmed zgoraj navedenih razredov, bomo navajali kot posebne primere, in sicer:

- opioid v FO s takojšnjim sproščanjem bolniku predpisan v monoterapiji in redno; tak primer bomo obravnavali, kot da titracija še ni dokončana;
- opioid v FO s takojšnjim sproščanjem bolniku predpisan v monoterapiji in po potrebi; ta skupina bolnikov ne trpi zaradi kronične bolečine, zato jih ne moremo obravnavati po uporabljenih smernicah.

7. *Predpisovanje odvajal v času hospitalizacije:*

- ali so bila bolniku predpisana odvajala;
- katera odvajala so bila predpisana bolniku; odvajala bomo razdelili na stimulatívna, mehčalce ter klizme;
- ali je bilo odvajalo predpisano sočasno s pričetkom terapije z opioidnimi analgetiki; primere bomo ločili glede na čas predpisa odvajala v primerjavi z opioidnimi analgetiki:
  - a) pred pričetkom zdravljenja z analgetiki,
  - b) hkrati s pričetkom zdravljenja z analgetiki (na isti dan),
  - c) po pričetku zdravljenja z analgetiki.

Kadar bo bolniku predpisanih več odvajal časovno z različnim pričetkom terapije, bomo spremljali le uvajanje stimulatívni odvajal.

- v kakšnem zaporedju sta bila uvedena stimulatívno odvajalo in mehčalec; zanimalo nas bo, ali sta bila uvedena sočasno (slednje bomo navajali kot kombinacijo), mehčalec zamenjan s stimulatívni odvajalom ali obratno, mehčalec kasneje dodan stimulatívni odvajalu ali obratno;
- ali so bila odvajala predpisana glede na smernice; predpis bomo upoštevali kot ustrezen smernicam, kadar bo bolniku stimulatívno odvajalo predpisano redno ter uvedeno sočasno z opioidnimi analgetiki;
- ali je bil predpis odvajala nejasen; predpis bo nejasen, kadar ne bomo mogli nedvoumno razbrati režima odmerjanja odvajala; primera nejasnega režima odmerjanja sta: navedeno le lastniško ime odvajala brez režima odmerjanja, ob redno predpisanem odvajalu ni podanega odmernega intervala;
- ali je bil bolnik zaprt; pri določanju zaprtja bomo upoštevali klinično uveljavljeno mejo, ki znaša tri dni; zaprtje bolnika bomo opredelili za naključno izbrane hospitalizacije;

- ali je bolnik po uporabi odvajala šel na blato (po svečki tekom dneva, po peroralnih FO najkasneje naslednji dan).

8. *Predpisovanje antiemetikov v času hospitalizacije:*

- ali so bili bolniku predpisani antiemetiki; v primeru, da so bili predpisani, kateri so bili;
- ali je bil antiemetik predpisan po potrebi ter ali je bilo dodatno navedeno ob slabosti in/ali bruhanju;
- ali je bil odmerek predpisanega antiemetika ustrezen glede na PGZZ posameznega zdravila; priporočila PGZZ so navedena v poglavju Smernice v Uvodu, podpoglavje Lajšanje neželenih učinkov.

### **3. ANALIZA PODATKOV**

Obravnavani obdobji v letih 2007 in 2008 bomo primerjali v frekvencah in deležih naslednjih parametrov, razen ko bo posebej drugače navedeno:

0. Demografski podatki:

- vključene in izključene hospitalizacije,
- izključene hospitalizacije zaradi posameznih izključitvenih kriterijev,
- lastnosti vseh vključenih hospitalizacij ter teh, ki so trajale več kot štiri dni; pri tem bomo upoštevali spol, starost (mediana, razpon) in ležalne dni (mediana, razpon),
- hospitalizacije na posameznih oddelkih,
- hospitalizacije glede na glavne diagnoze po MKB.

1. Merjenje in dokumentiranje bolečine

1.1. Dokumentiranje bolečine v anamnezi

- hospitalizacije, ko je bil v anamnezi prisoten zaznamek o bolečine,
- hospitalizacije, ko je bil bolnik sprejet v bolnišnico zaradi zdravljenja bolečine,
- hospitalizacije, ko je bolnik za obdobje pred sprejemom navajal bolečine oziroma je navajal, da bolečina ni bila prisotna v tem obdobju ali podatek o bolečini ni bil prisoten.

1.2. Merjenje in dokumentiranje jakosti bolečine v času hospitalizacije:

- hospitalizacije, ko je bila bolnikom merjena jakost bolečine z VAL,

- ležalni dnevi hospitalizacij, ko je bila jakost bolečine merjena z VAL,
  - ležalni dnevi, ko je bila jakost bolečine merjena vsaj enkrat oziroma vsaj trikrat na dan,
  - primerjava merjenja in dokumentiranja jakosti bolečine z uporabo VAL, vključno z beleženjem časa ob meritvi jakosti bolečine, na obstoječih in predhodnih terapevtskih listih.
2. Predpisovanje močnih opioidnih analgetikov po smernicah
- 2.1. Predpisovanje močnih opioidnih analgetikov po smernicah pred sprejemom:
- razvrščanje hospitalizacij v posamezne razrede glede na stopnjo sledenja smernicam,
  - hospitalizacije, ki jih nismo mogli razvrstiti v razrede sledenja smernicam,
  - neskladnosti s smernicami pri predpisovanju opioidnih analgetikov,
  - predpisovanje opioidov v FO s prirejenim sproščanjem.
- 2.2. Protibolečinska terapija v anamnezi oziroma na izpisu iz KZZ v primerjavi z dnevom sprejema:
- hospitalizacije, ki jih nismo mogli razvrstiti (posebni primeri),
  - hospitalizacije, ko so bolniki na dan sprejema prejeli enako terapijo kot pred hospitalizacijo,
  - hospitalizacije, ko je bila na dan sprejema prisotna sprememba v predpisu opioida v FO s prirejenim sproščanjem: drug opioid, druga jakost, nejasen zapis jakosti, opioid uveden, opioid ukinjen,
  - hospitalizacije, ko je bila na dan sprejema prisotna sprememba v predpisu opioida v FO s takojšnjim sproščanjem: druga jakost, nejasen zapis jakosti, opioid uveden, opioid ukinjen,
  - pogostost predpisovanja opioidov v FO s prirejenim sproščanjem.
- 2.3. Predpisovanje močnih opioidnih analgetikov po smernicah ob odpustu bolnika:
- Določeni parametri so enaki kot pod točko e), le da se nanašajo na predpis zadnji dan hospitalizacije.

- 2.4. Protibolečinska terapija zadnji dan v primerjavi z odpustnico:  
Določani parametri so enaki kot pod točko d), le da je bila izvedena primerjava med močnimi opioidnimi analgetiki, predpisanimi zadnji dan hospitalizacije ter navedenimi v odpustnici (navodila o protibolečinski terapiji za osebnega zdravnika).
3. Titracija opioida v času hospitalizacije:
- titracije s posameznimi opioidi,
  - titracije s posamezno FO,
  - titracije z morfinom v FO s takojšnjim sproščanjem,
  - titracije izvedene skladno s smernicami,
  - neskladnosti s smernicami pri izvajanju titracij,
  - predpisovanje NSAR, šibkih opioidov ali obojih pred uvedbo močnih opioidov za titracije izvedene v času bolnišničnega zdravljenja od prvega do predzadnjega dne.
4. Rotacija opioidov in načina dajanja v času bolnišničnega zdravljenja od prvega do predzadnjega dne:
- hospitalizacije, ko so izvajali rotacije opioidov ali načina dajanja,
  - najpogosteje uporabljen opioid pred in po rotaciji,
  - najpogostejši rotaciji načina dajanja,
  - hospitalizacije, ko je bila pri rotaciji upoštevana terapevtsko primerljiva jakost,
  - hospitalizacije, ko je bil pri rotaciji uveden opioid v prevelikem ali premajhnem odmerku,
  - hospitalizacije, ko je bil časovni interval med povečanjem odmerka rotiranega opioida in rotacijo ter med zaporednima rotacijama ustrezen.
5. Prilagajanje odmerka opioida v FO s prirejenim sproščanjem v času bolnišničnega zdravljenja od prvega do predzadnjega dne:
- hospitalizacije, ko so bolniku prilagodili odmerek opioida v FO s prirejenim sproščanjem,
  - hospitalizacije, ko so bolniku prilagodili odmerek opioida v FO s prirejenim sproščanjem časovno ustrezno,



- hospitalizacije, ko je imel bolnik povišano telesno temperaturo nad 38 °C,
  - hospitalizacije, ko so bolniku zaradi povišane telesne temperature prilagodili odmerek opioida v transdermalnem obližu.
6. Klinični učinek uporabe močnih opioidnih analgetikov:
- razvrščanje hospitalizacij v posamezne razrede glede na stopnjo sledenja smernicam,
  - hospitalizacije, ki jih nismo mogli razvrstiti v razrede sledenja smernicam.
7. Odvisnost urejenosti bolečine od vodenja protibolečinske terapije po smernicah:
- preverili bomo statistični značilnost odvisnosti stopnje urejenosti bolečine od stopnje vodenja protibolečinske terapije skladno s smernicami.
8. Predpisovanje odvajal v času hospitalizacije:
- hospitalizacije, ko je bilo bolniku predpisano odvajalo,
  - hospitalizacije, ko je bilo bolniku predpisano stimulatívno odvajalo, mehčalec ali klizma; za vsako bomo navedli, ali je bilo predpisano v monoterapiji ali kombinaciji,
  - hospitalizacije, ko so bila bolniku odvajala predpisana redno, po potrebi ali je bil režim odmerjanja nejasen,
  - hospitalizacije, ko so bila bolniku odvajala predpisana po smernicah.
9. Klinični učinek uporabe odvajal:
- preverili bomo statistično značilnost naslednjih dveh hipotez:
    - a) bolniki, katerim so bila sočasno ob močnih opioidnih analgetikih predpisana odvajala, so bili redkeje zaprti v primerjavi z bolniki, katerim odvajala niso bila predpisana sočasno,
    - b) kombinacija stimulatívnega odvajala in mehčalca je učinkovitejša od odvajala v monoterapiji.

10. Predpisovanje antiemetikov v času hospitalizacije:

- hospitalizacije, ko je bil bolniku predpisan katerikoli antiemetik oziroma posamezni antiemetik,
- hospitalizacije, ko so bili bolniku antiemetiki predpisani po potrebi oziroma po potrebi ob slabosti in/ali bruhanju,
- hospitalizacije, ko je bila navedena jakost antiemetika,
- hospitalizacije, ko je bil režim odmerjanja antiemetika nejasen,
- hospitalizacije, ko je bil bolniku predpisan ustrezen odmerek antiemetika glede na PGZZ zdravila.

#### **4. STATISTIČNE METODE**

Za analizo zbranih podatkov smo uporabili računalniška programa Microsoft Excel in SPSS 17.0 for Windows. Splošne lastnosti hospitalizacij, podatke o predpisovanju opioidnih analgetikov, odvajal in antiemetikov ter o kliničnih učinkih (urejenost bolečine, zaprtje) smo predstavili deskriptivno, in sicer s frekvenčno porazdelitvijo. Pri tem smo kot srednjo vrednost uporabili mediano in kot mero razpršenosti podatkov razpon med najvišjo in najnižjo vrednostjo. Primerjavo med kategorijami atributivnih spremenljivk (primerjava deleža zaprtih bolnikov, ki so imeli sočasno z opioidnimi analgetiki predpisana odvajala s tistimi, ki odvajal niso imeli predpisanih sočasno; primerjava učinkovitosti posameznih skupin odvajal) smo izvedli s hi-kvadrat testom. Za stopnjo tveganja smo izbrali  $\alpha = 0,05$ , in sicer obojestransko. Pri ugotavljanju korelacije stopnje urejenosti bolečine in stopnje sledenja smernicam smo uporabili neparametrično metodo korelacije po Spearmanu.

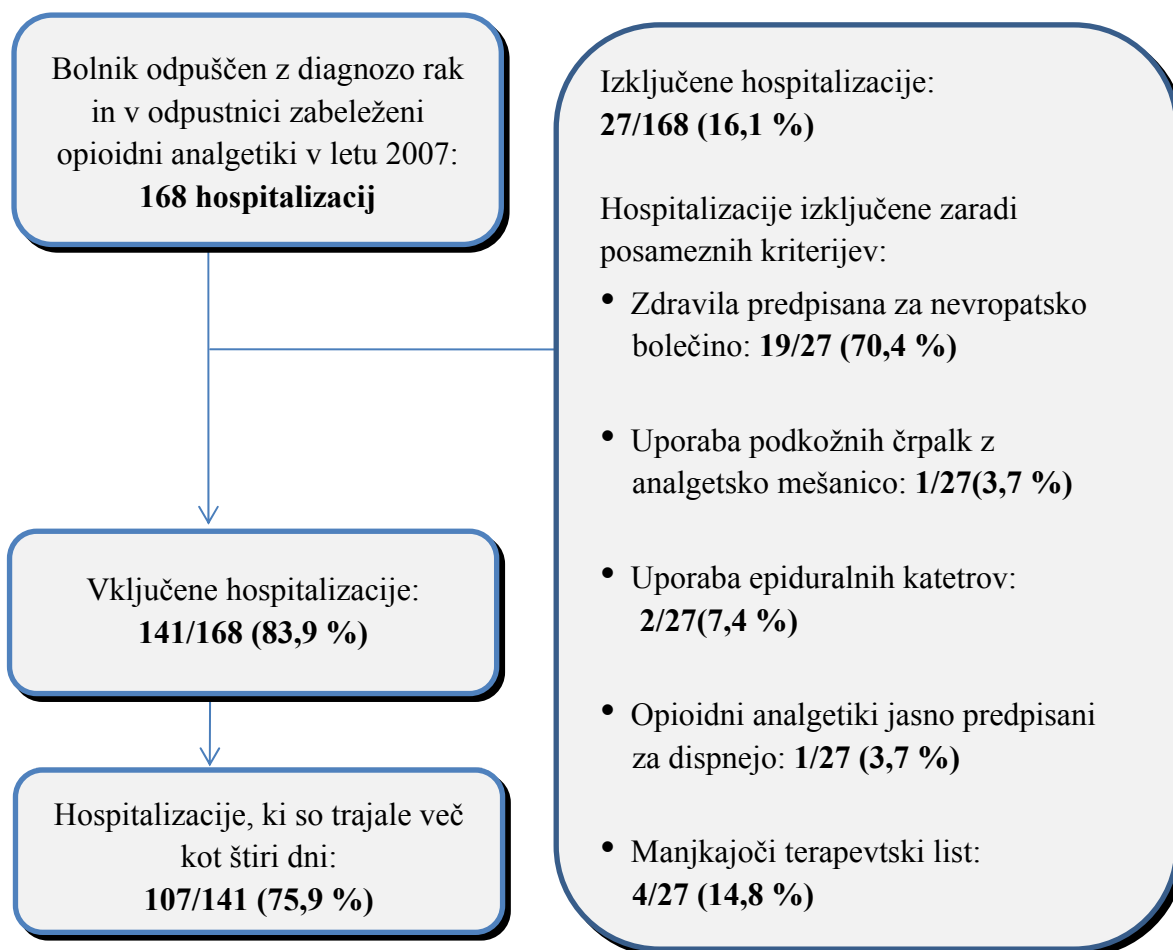
# REZULTATI IN RAZPRAVA

## 0. DEMOGRAFSKI PODATKI

Raziskava je bila izvedena v prvih desetih mesecih v letih 2007 in 2008. V nadaljnje bomo za lažje razumevanje navajali le posamezno leto.

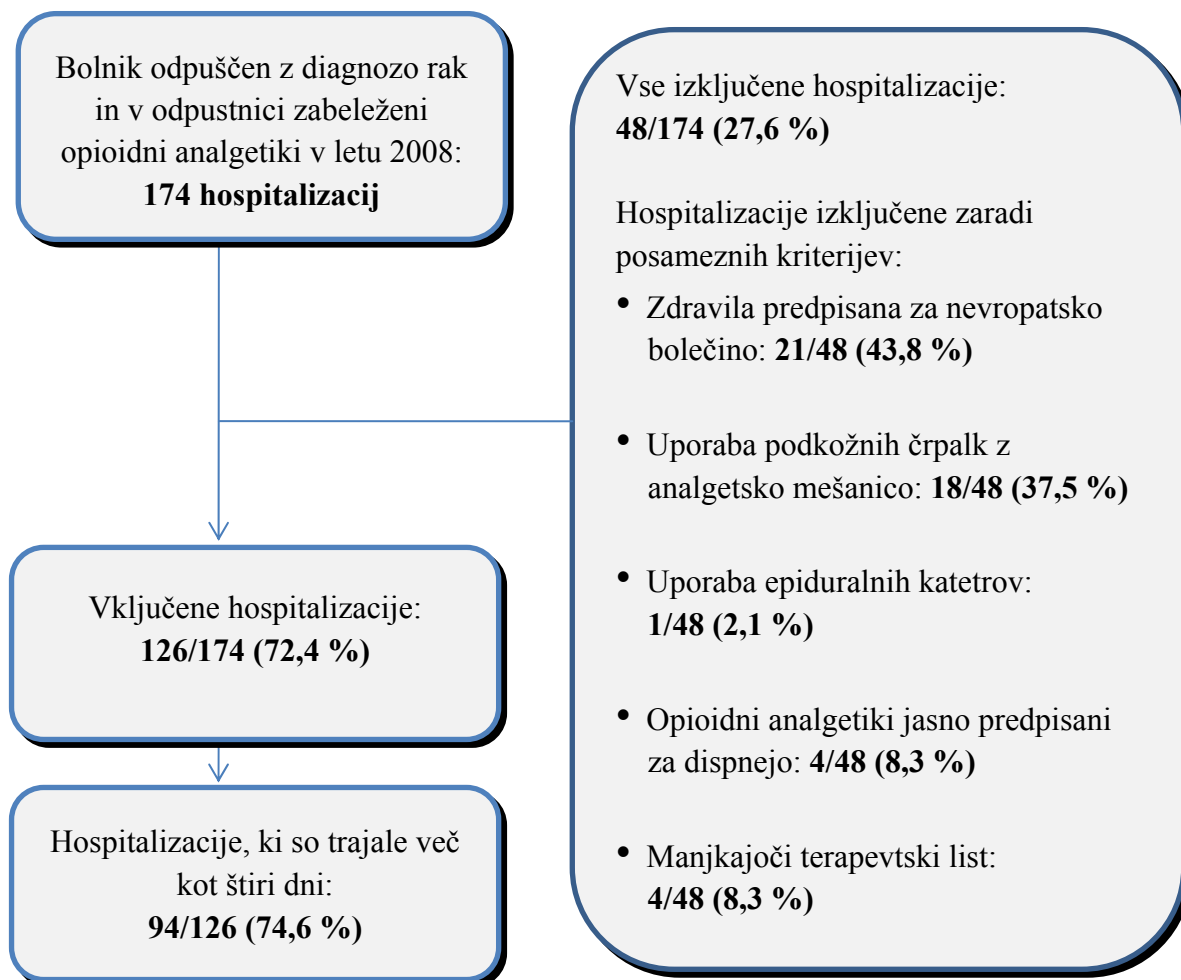
Postopek razvrščanja, število in delež vključenih hospitalizacij v raziskavo ter izključenih iz raziskave v letu 2007 prikazuje shema 1.

**Shema 1: Postopek razvrščanja hospitalizacij v raziskavi za leto 2007**



Postopek razvrščanja, število in delež vključenih hospitalizacij v raziskavo ter izključenih iz raziskave v letu 2008 prikazuje shema 2.

### Shema 2: Razvrščanje hospitalizacij v raziskavi za leto 2008

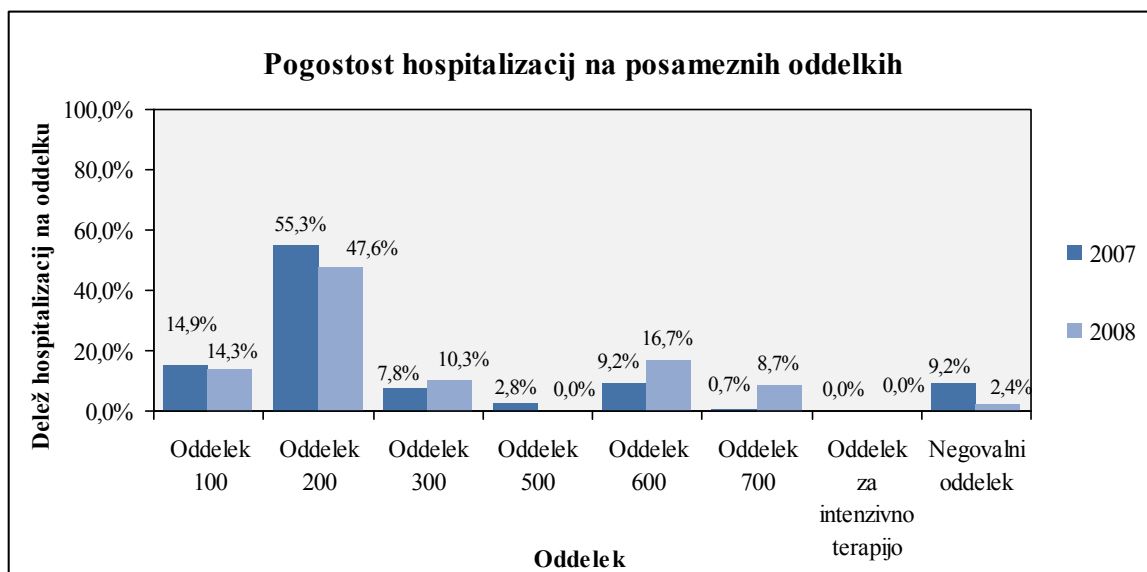


V preglednici XIV smo prikazali podatke o splošnih lastnostih obravnavanih hospitalizacij. V obeh letih smo zajeli približno dvakrat več moških kot žensk. Mediana starosti bolnika ob posamezni hospitalizaciji je bila v letu 2008 višja za tri leta od mediane starosti v predhodnem letu. V primerjavi z letom 2007 je bil leta 2008 razpon starosti zajete populacije širši. Upoštevaše mediane števila ležalnih dni so bile hospitalizacije leta 2008 pol dneva daljše od tistih iz leta 2007. V preglednici XIV smo prikazali tudi podatki za hospitalizacije, ki so v obeh letih trajale več kot štiri dni. Mediana ležalnih dni in mediana starosti bolnika ob posamezni hospitalizaciji, trajajoče več kot štiri dni v letih 2007 in 2008, se ni spremenila v primerjavi z vsemi obravnavanimi hospitalizacijami.

#### Preglednica XIV: Lastnosti obravnavanih hospitalizacij

		2007	2008	Skupno	Več kot štiri dni leta 2007	Več kot štiri dni leta 2008	Skupno več kot štiri dni
Spol	Moški	93/141 (66,0 %)	86/126 (68,3 %)	179/267 (67,0 %)	73/107 (68,2 %)	61/94 (64,9 %)	134/201 (66,7 %)
	Ženske	48/141 (34,0 %)	40/126 (31,7 %)	88/267 (33,0 %)	34/107 (31,8 %)	33/94 (35,1 %)	67/201 (33,3 %)
Starost	Mediana	65	68	66	65	68	66
	Razpon	43–90	23–95	23–95	44–87	23–92	23–92
Ležalni dnevi	Število	1420	1581	3001	1310	1487	2797
	Mediana	8	8,5	8	8	8,5	8
	Razpon	2–44	1–83	1–83	5–44	5–83	5–83

Pogostosti hospitalizacij na posameznih oddelkih v letih 2007 in 2008 smo prikazali v grafu 1. Največ hospitalizacij je bilo izvedenih na oddelku 200. Poudariti je potrebno, da v raziskavi nismo spremljali, ali so bili bolniki med hospitalizacijo premeščeni na drug oddelek.



**Graf 1: Pogostost hospitalizacij na posameznih oddelkih v letih 2007 in 2008**

V preglednico XV smo razvrstili hospitalizacije glede na glavno diagnozo po MKB za navedena obdobja. Bolnišnica Golnik spada med ustanove pristojne za pljučne bolezni, zato smo posebej opredelili pogostost hospitalizacij z neoplazmo dihalnih in intratorakalnih organov. Pričakovano je bilo največ hospitalizacij zaradi pljučnih bolezni bolnikov, v obeh letih kar 64,8 %. Naš vključitveni kriterij v raziskavo je bila odpustna diagnoza rak. Iz preglednice je razvidno, da je neoplazma dejansko nastopala kot glavna diagnoza pri večini hospitalizacij.

**Preglednica XV: Razvrstitev hospitalizacij po MKB glede na glavno diagnozo bolnikov**

		2007		2008		Skupno	
		Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
A00 - B99	Nekatere infekcijske in parazitske bolezni	4/141	2,8 %	2/126	1,6 %	6/267	2,2 %
C00 - D48	<b>Neoplazme</b>	<b>103/141</b>	<b>73,1 %</b>	<b>80/126</b>	<b>63,5 %</b>	<b>183/267</b>	<b>68,6 %</b>
	<b>C30 - C39 Neoplazme dihalnih in intratorakalnih organov</b>	<b>74/103</b>	<b>71,8 %</b>	<b>57/80</b>	<b>71,3 %</b>	<b>131/183</b>	<b>71,6 %</b>
D50 - D89	Bolezni krvi in krvotvornih organov ter nekatere bolezni, pri katerih je udeležen imunski odziv	3/141	2,2 %	5/126	4,0 %	8/267	3,0 %
E00 - E90	Endokrine, prehranske in presnovne bolezni	1/141	0,7 %	2/126	1,6 %	3/267	1,1 %
I00 - I99	Bolezni obtočil	4/141	2,8 %	4/126	3,2 %	8/267	3,0 %
J00 - J99	<b>Bolezni dihal</b>	<b>17/141</b>	<b>12,1 %</b>	<b>25/126</b>	<b>19,8 %</b>	<b>42/267</b>	<b>15,7 %</b>
K00 - K93	Bolezni prebavil	2/141	1,4 %	0/126	0,0 %	2/267	0,7 %
M00 - M99	Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	1/141	0,7 %	0/126	0,0 %	1/267	0,4 %
N00 - N99	Bolezni sečil in spolovil	1/141	0,7 %	0/126	0,0 %	1/267	0,4 %
R00 - R99	Simptomi, znaki ter nenormalni klinični in laboratorijski izvidi, ki niso uvrščeni drugje	4/141	2,8 %	1/126	0,8 %	5/267	1,9 %
Z00 - Z99	Dejavniki, ki vplivajo na zdravstveno stanje in na stik z zdravstveno službo	1/141	0,7 %	7/126	5,6 %	8/267	3,0 %

## ***1. MERJENJE IN DOKUMENTIRANJE BOLEČINE***

### ***1.1. DOKUMENTIRANJE BOLEČINE V ANAMNEZI***

V preglednici XVI smo zbrali podatke o bolečini, ki so bili navedeni v anamnezi posamezne hospitalizacije. Zaznamek o bolečini je bil v obeh letih prisoten v 73,8 % anamnez. Izmed vseh hospitalizacij, ko je bil prisoten zaznamek o bolečini, je bil bolnik pogosteje sprejet v bolnišnico zaradi zdravljenja bolečine v letu 2008. V obdobju pred sprejemom v bolnišnico je bolnik pogosteje navajal bolečine leta 2007.

**Preglednica XVI: Podatki o bolečini v anamnezah hospitalizacij posamezno in skupno v letih 2007 in 2008**

	2007		2008		Skupno	
	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Vsi primeri	141	100,0 %	126	100,0 %	267	100,0 %
Prisoten zaznamek o bolečini	100/141	70,9 %	97/126	77,0 %	197/267	73,8 %
Bolnik navajal bolečine v obdobju pred sprejemom	87/100	87,0 %	82/97	84,5 %	169/197	85,8 %
Sprejem izključno zaradi zdravljenja bolečine	20/100	20,0 %	24/97	24,7 %	44/197	22,3 %
Bolnik navajal, da v obdobju pred sprejemom ni trpel bolečin	13/100	13,0 %	15/97	15,5 %	28/197	14,2 %
Bolečina ni bila omenjena	41/141	29,1 %	29/126	23,0 %	70/267	26,2 %

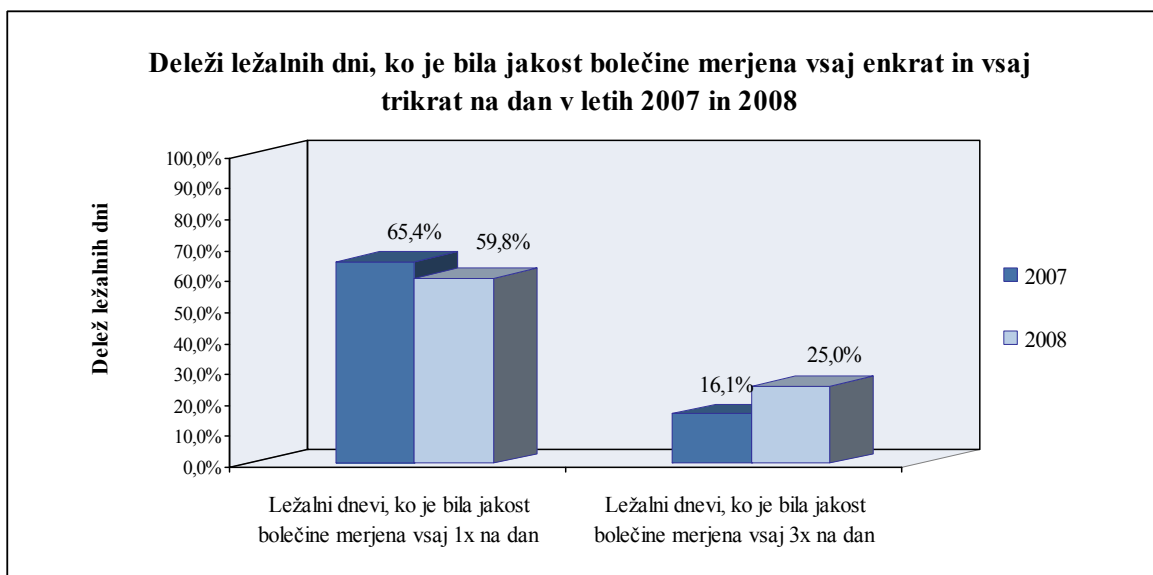
## ***1.2. MERJENJE IN DOKUMENTIRANJE JAKOSTI BOLEČINE V ČASU HOSPITALIZACIJE***

V preglednici XVII smo zbrali podatke o pogostosti merjenja jakosti bolečine z VAL. Bolnikom so pogosteje merili jakost bolečine z VAL vsaj enkrat tekom hospitalizacije pogosteje v letu 2008. V primerjavi z letom 2007 se je leta 2008 zmanjšal delež ležalnih dni, ko so bolnikom merili jakost bolečine vsaj enkrat na dan. Povečal pa se je delež ležalnih dni, ko so bolnikom merili jakost bolečine vsaj trikrat na dan. Če povzamemo, so v bolnišnici leta 2008 merili jakost bolečine v večjem deležu hospitalizacij, vendar v manjšem deležu ležalnih dni v primerjavi z letom 2007.

**Preglednica XVII: Pogostost merjenja jakosti bolečine z VAL glede na število hospitalizacij oziroma ležalnih dni v letih 2007 in 2008**

	2007		2008	
	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Vse hospitalizacije	141	100,0 %	126	100,0 %
Hospitalizacije, ko so merili jakost bolečine z VAL	98/141	69,5 %	93/126	73,8 %
Ležalni dnevi vseh hospitalizacij, ko so bolnikom merili jakost bolečine z VAL	1022	100,0 %	1277	100,0 %
Ležalni dnevi, ko so bolnikom merili jakost bolečine vsaj enkrat na dan	668/1022	65,4 %	764/1227	59,8 %
Ležalni dnevi, ko so bolnikom merili jakost bolečine vsaj trikrat na dan	165/1022	16,1 %	319/1227	26,0 %

Deleže ležalnih dni, ko je bila jakost bolečine merjena vsaj enkrat ali vsaj trikrat na dan v obeh letih, smo prikazali tudi grafično v grafu 2.



**Graf 2: Deleži ležalnih dni, ko je bila jakost bolečine merjena vsaj enkrat oziroma vsaj trikrat na dan v letih 2007 in 2008**

Leta 2007 so v bolnišnico uvedli nove terapevtske liste. Preverjali smo, ali obstaja med obstoječimi in predhodnimi terapevtskimi listi razlika v dokumentiranju VAL. Podatke smo zbrali v preglednici XVIII.

**Preglednica XVIII: Primerjava merjenja jakosti bolečine z VAL na obstoječih in predhodnih terapevtskih listih**

	PREDHODNI		OBSTOJEČI	
	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Terapevtski listi	135	100,0 %	132	100,0 %
Terapevtski listi, ko so bolnikom merili jakost bolečine z VAL	93/135	68,9 %	98/132	74,2 %
Čas beležen ob meritvi jakosti bolečine z VAL	89/93	95,7 %	87/98	88,8 %
Čas vedno zabeležen	26/89	29,2 %	40/87	46,0 %
Čas beležen, vendar ne vedno	63/89	70,8 %	47/87	54,0 %
Jakost bolečine merjena eno do dve uri po aplikaciji ZPB	5/93	5,4 %	14/98	14,3 %
Jakost bolečine vedno merjena eno do dve uri po aplikaciji ZPB	0/5	0,0 %	1/14	7,1 %
Jakost bolečine merjena eno do dve uri po aplikaciji ZPB, vendar ne vedno	5/5	100,0 %	13/14	92,9 %

V bolnišnici so na obstoječih terapevtskih listih pogosteje merili jakost bolečine, medtem ko so na predhodnih terapevtskih listih pogosteje zabeležili čas ob meritvi jakosti bolečine z VAL. Jakost bolečine eno do dve uri po aplikaciji ZPB so pričakovano pogosteje merili leta 2008, saj tega leta 2007 še niso izvajali. Bolniku je potrebno ponovno izmeriti jakost bolečine z VAL, potem ko nastopi polni učinek ZPB. Na ta način preverimo učinkovitost



danega odmerka. Če pri bolniku bolečina ni bila olajšana, je potrebno ponovno odmerjanje zdravila. Če bolniku niso preverili učinka danega odmerka, je možno, da je bolnik še naprej trpel bolečine.

Izmed vseh zdravstvenih delavcev, ki spremljajo bolnikovo stanje med hospitalizacijo, je medicinska sestra najpogosteje vključena v obravnavo bolnika. O vseh spremembah bolnikovega stanja poroča drugim zdravstvenim delavcem. Potrebno se je zavedati, da doslednost zdravstvenih delavcev, še posebej zdravstvenega osebja, pri merjenju jakosti bolečine z VAL ali drugo lestvico pomembno vpliva na učinkovitost protibolečinske terapije oziroma lajšanje bolečine pri bolnikih.

## ***2. PREDPISOVANJE MOČNIH OPIOIDNIH ANALGETIKOV PO SMERNICAH***

### ***2.1. PREDPISOVANJE MOČNIH OPIOIDNIH ANALGETIKOV PO SMERNICAH PRED SPREJEMOM BOLNIKA***

V preglednici XIX smo prikazali podatke o stopnjah sledenja smernicam (Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom) pred sprejemom bolnika v bolnišnico v letih 2007 in 2008. V razrede sledenja smernicam pri predpisovanju močnih analgetikov smo razvrščali hospitalizacije, ko je bil bolniku predpisan opioid v FO s prirejenim sproščanjem v monoterapiji ali kombinaciji z opioidom v FO s takojšnjim sproščanjem. Stopnje si sledijo po padajoči skladnosti protibolečinske terapije s smernicami: popolna, dobra in zadovoljiva skladnost ter neskladnost. Večino bolnikov smo lahko uvrstili v drugi in četrti razred. V vsakem razredu so navedeni tudi vzroki, zakaj je bila hospitalizacija uvrščena vanj. Deleži v preglednici XIX se nanašajo na vse hospitalizacije, kjer so bili opioidni analgetiki zabeleženi v anamnezi ali na izpisu iz KZZ.

Opioide v FO s takojšnjim sproščanjem, predpisane v monoterapiji, smo definirali kot posebne primere. Te smo na podlagi režima odmerjanja, obravnavali na dva načina; kot nedokončano titracijo, če je bil opioid predpisan redno oziroma kot terapijo za akutno bolečino, če je bil opioid predpisan po potrebi.

**Preglednica XIX: Stopnje skladnosti protibolečinske terapije s smernicami (prva – popolna skladnost, druga – dobra skladnost, tretja – zadovoljiva skladnost in četrta – neskladnost) ter vzroki za odstopanja od smernic pri predpisovanju opioidnih analgetikov pred sprejemom bolnika v bolnišnico v letih 2007 in 2008**

		2007		2008	
		Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Vse hospitalizacije		61	100,0 %	64	100,0 %
Opioid v FO s takojšnjim sproščanjem predpisan v monoterapiji		1/61	1,6 %	5/64	7,8 %
Opioid v FO s prirejenim sproščanjem predpisan v monoterapiji ali v kombinaciji z opioidom v FO s takojšnjim sproščanjem		60/61	98,4 %	59/64	92,2 %
Prva stopnja	Vsi primeri	<b>0/60</b>	<b>0,0 %</b>	<b>0/59</b>	<b>0,0 %</b>
Druga stopnja	Vsi primeri	<b>18/60</b>	<b>30,0 %</b>	<b>23/59</b>	<b>39,0 %</b>
	Opioid v FO s takojšnjim sproščanjem ni predpisan po potrebi ob prebijajoči bolečini	18/18	100,0 %	23/23	100,0%
Tretja stopnja	Vsi primeri	<b>4/60</b>	<b>6,7 %</b>	<b>1/59</b>	<b>1,7 %</b>
	Odmerek opioida v FO s takojšnjim sproščanjem manjši od pet procentov dnevnega ekvivalenta morfina	4/4	100,0 %	1/1	100,0 %
Četrta stopnja	Vsi primeri	<b>38/60</b>	<b>63,3 %</b>	<b>35/59</b>	<b>59,3 %</b>
	Opioid v FO s prirejenim sproščanjem predpisan v monoterapiji	27/38	71,1 %	28/35	80,0 %
	Opioid v FO s prirejenim sproščanjem predpisan po potrebi	1/38	2,6 %	0/35	0,0 %
	Odmerek opioida v FO s takojšnjim sproščanjem večji od 30 % dnevnega ekvivalenta morfina	0/38	0,0 %	2/35	5,7 %
	Nejasen zapis režima odmerjanja opioida v FO s takojšnjim ali prirejenim sproščanjem	10/38	26,3 %	5/35	14,3 %

Najpogostejši vzrok odstopanja od smernic v obeh letih je bil opioid v FO s prirejenim sproščanjem, predpisan v monoterapiji. V teh primerih je možno, da bolnikom niso lajšali prebijajoče bolečine, saj jim ni bil sočasno predpisan opioid v FO s takojšnjim sproščanjem. Same prebijajoče bolečine s povečevanjem odmerka opioida v FO s prirejenim sproščanjem ni smiselno lajšati zaradi zakasnjene nastopa učinka zdravila glede na čas trajanja prebijajoče bolečine. Bolnik potrebuje analgetik, katerega učinek bo nastopil v najkrajšem možnem času, hkrati pa ne bo učinkoval predolgo.

Standard za zdravljenje prebijajoče bolečine je še vedno morfin, in sicer zaradi obsežnih kliničnih izkušenj, nizke cene in široke dostopnosti. Morfin v FO s takojšnjim sproščanjem je pri tovrstnem zdravljenju optimalna izbira glede na trenutno dostopnost zdravil. Z vidika

farmokokinetičnih lastnosti predstavljajo izboljšavo na tem področju opioidi v FO z ultrahitrim nastopom učinka, vendar v Sloveniji niso dostopni. (6, 12)

V enem primeru leta 2007 je bil opioid v FO s prirejenim sproščanjem predpisan po potrebi. Ta neskladnost s smernicami ni upravičena v nobenem primeru. Edina indikacija, kjer je ta zdravila smiselno uporabljati, je kronična bolečina. Predpis po potrebi je primeren le za zdravljenje prebijajoče bolečine z opioidom v FO s takojšnjim sproščanjem.

Ob redno predpisanim opioidom v FO s prirejenim sproščanjem so sočasno opioid v FO s takojšnjim sproščanjem predpisovali večinoma po potrebi, vendar brez navedka ob prebijajoči bolečini. Odmerek opioida v FO s takojšnjim sproščanjem, sočasno predpisanim z opioidom v FO s prirejenim sproščanjem, je bil pogosteje manjši kot večji od priporočenega odmerka (10–15 %) glede na dnevni ekvivalent morfina. Iz ugotovljenega lahko sklepamo, da zdravniki s previdnostjo predpisujejo opioidne analgetike, ki se uporabljajo za zdravljenje prebijajoče bolečine.

## ***2.2. PREDPISOVANJE MOČNIH OPIOIDNIH ANALGETIKOV PO SMERNICAH OB ODPUSTU BOLNIKA IZ BOLNIŠNICE***

V preglednici XX smo zbrali podatke na podoben način kot v predhodni preglednici, le da veljajo za protibolečinsko terapijo, predpisano ob odpustu bolnika iz bolnišnice. Tako kot v predhodni preglednici smo pri predpisovanju močnih analgetikov v razrede oziroma stopnje sledenja smernicam razvrščali hospitalizacije, ko je bil bolniku predpisan opioid v FO s prirejenim sproščanjem v monoterapiji ali kombinaciji z opioidom v FO s takojšnjim sproščanjem. Stopnje si sledijo po padajoči skladnosti protibolečinske terapije s smernicami: popolna, dobra in zadovoljiva skladnost ter neskladnost.

Tudi ob odpustu smo nekatere primere obravnavali kot posebne. Primere, ko je bil opioid v FO s takojšnjim sproščanjem predpisan v monoterapiji, smo že opisali pri vodenju protibolečinske terapije skladno s smernicami ob sprejemu bolnika v bolnišnico na strani 44. Odpustnica je bila neupravičeno prazna v 2,1 % hospitalizacij leta 2008. V teh primerih bolnik v odpustnici ni imel navedenega navodila za osebne zdravnika.

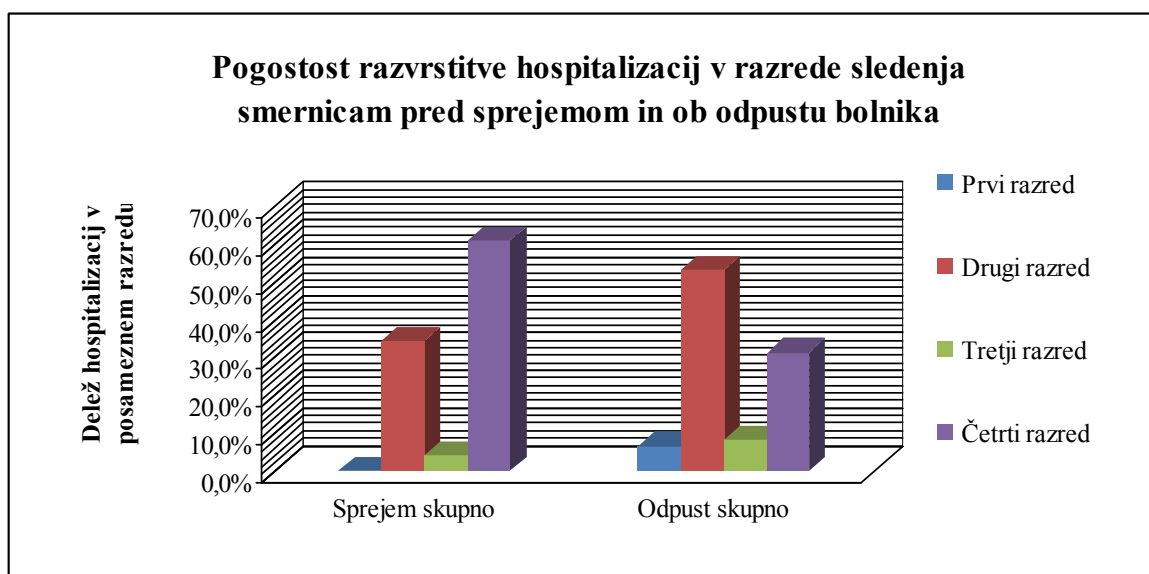
**Preglednica XX: Stopnje sledenja smernicam (prva – popolna skladnost, druga – dobra skladnost, tretja – zadovoljiva skladnost in četrta – neskladnost) ter vzroki za odstopanja od smernic pri predpisovanju opioidnih analgetikov ob odpustu bolnika iz bolnišnice v obeh letih**

		2007		2008	
		Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Vse hospitalizacije		141	100,0 %	126	100,0 %
Umrlji, vendar niso bili izločeni		38/141	27,0 %	32/126	25,4 %
Vse hospitalizacije v odpustnici		103/141	73,0 %	94/126	74,6 %
Opioid v FO s takojšnjim sproščanjem predpisan v monoterapiji		4/103	2,9 %	10/94	10,6 %
Odpustnica neupravičeno prazna		1/103	1,0 %	2/94	2,1 %
Navedeno, da naj bolnik nadaljuje s svojo redno terapijo		0/103	0,0 %	2/94	2,1 %
Opioid v FO s prirejenim sproščanjem predpisan v monoterapiji ali v kombinaciji z opioidom v FO s takojšnjim sproščanjem		98/103	96,10%	80/94	85,1 %
Prva stopnja	Vsi primeri	<b>7/98</b>	<b>7,1 %</b>	<b>5/80</b>	<b>6,3 %</b>
Druga stopnja	Vsi primeri	<b>49/98</b>	<b>50,0 %</b>	<b>46/80</b>	<b>57,5 %</b>
	Opioid v FO s takojšnjim sproščanjem ni predpisan po potrebi ob prebijajoči bolečini	49/49	100,0 %	46/46	100,0 %
Tretja stopnja	Vsi primeri	<b>10/98</b>	<b>10,2 %</b>	<b>5/80</b>	<b>6,3 %</b>
	Odmerek opioida v FO s takojšnjim sproščanjem manjši od pet procentov dnevnega ekvivalenta morfina	8/10	80,0 %	2/5	40,0 %
	Odmerek opioida v FO s takojšnjim sproščanjem med 20–30 % dnevnega ekvivalenta morfina	2/10	20,0 %	3/5	60,0 %
Četrta stopnja	Vsi primeri	<b>32/98</b>	<b>32,7 %</b>	<b>24/80</b>	<b>30,0 %</b>
	Opioid v FO s prirejenim sproščanjem predpisan v monoterapiji	32/32	100,0 %	21/24	87,5 %
	Predpisana dva opioida v FO s prirejenim sproščanjem	0/32	0,0 %	2/24	8,3 %
	Odmerek opioida v FO s takojšnjim sproščanjem večji od 30 % dnevnega ekvivalenta morfina	0/32	0,0 %	1/24	4,2 %

Odmerek opioida v FO s takojšnjim sproščanjem, sočasno predpisanim z opioidom v FO s prirejenim sproščanjem, je bil leta 2007 pogosteje manjši ter leta 2008 pogosteje večji od priporočenega odmerka glede na dnevni ekvivalent morfina. Opioid v FO s takojšnjim sproščanjem, sočasno predpisan z opioidom v FO s prirejenim sproščanjem, so ob odpustu bolnikom predpisovali po potrebi, brez navodil, da gre za uporabo ob prebijajoči bolečini. Predpisi na terapevtskih listih in v odpustnici bi morali biti jasni, saj bi se zdravilo lahko predpisovalo za druge indikacije razen bolečine, možno pa je tudi, da zdravstveno osebje, ki deli zdravila, ne zna presoditi pomena izraza po potrebi.

Pogost vzrok odstopanja od smernic ob odpustu bolnika iz bolnišnice, podobno kot ob sprejemu, je bil opioid v FO s prirejenim sproščanjem predpisan v monoterapiji. V letu 2008 sta bila v dveh primerih hkrati predpisana dva opioida v FO s prirejenim sproščanjem. Enkrat je bil sočasno s transdermalnim obližem s fentanilom predpisan oksikodon v FO s prirejenim sproščanjem. V nekaterih primerih uporabljajo oksikodon v tej FO zaradi hitrejšega nastopa učinka v primerjavi z ostalimi opioidi v FO s prirejenim sproščanjem za lajšanje prebijajoče bolečine. Tega zdravila ni priporočljivo uporabljati po potrebi za lajšanje prebijajoče bolečine zaradi dolgotrajnega delovanja. (28)

V grafu 3 smo prikazali deleže hospitalizacij v posameznih razredih sledenja smernicam ob sprejemu in odpustu bolnika iz bolnišnice za obe leti. V obeh letih se je povečal delež hospitalizacij v prvem, drugem in tretjem razredu ter zmanjšal delež hospitalizacij v četrtem razredu. To pomeni, da se je ob odpustu povečal delež hospitalizacij z večjo skladnostjo protibolečinske terapije s smernicami glede na predpisano terapijo pred sprejemom bolnika v bolnišnico.



**Graf 3: Pogostost razvrstitev hospitalizacij v posamezne razrede skladnosti protibolečinske terapije s smernicami (prvi razred – popolna skladnost, drugi razred – dobra skladnost, tretji razred – zadovoljiva skladnost in četrty razred – neskladnost) pred sprejemom in ob odpustu bolnika iz bolnišnice v letih 2007 in 2008**

## 2.3. PROTIBOLEČINSKA TERAPIJA V ANAMNEZI V PRIMERJAVI Z DNEVOM SPREJEMA

V preglednici XXI smo protibolečinsko terapijo z opioidi, navedeno v anamnezi oziroma na izpisu iz KZZ, primerjali s terapijo bolnika, predpisano na dan sprejema v bolnišnico, v letih 2007 in 2008.

**Preglednica XXI: Primerjava protibolečinske terapije z opioidi navedene v anamnezi in predpisane bolniku na dan sprejema v bolnišnico, posamezno in skupno v letih 2007 in 2008**

	2007		2008		Skupno	
	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Vse hospitalizacije	61	100,0 %	64	100,0 %	125	100,0 %
Bolniki na dan sprejema prejemajo enake opioide kot pred hospitalizacijo	31/61	50,8 %	22/64	34,4 %	53/125	42,4 %
Na dan sprejema sprememba v predpisu opioida v FO s prirejenim sproščanjem	38/61	62,3 %	48/64	75,0 %	86/125	68,8 %
Drug opioid	4/38	10,5 %	7/48	14,6 %	11/86	12,8 %
Druga jakost	9/38	23,7 %	12/48	25,0 %	21/86	24,4 %
Nejasen zapis jakosti	4/38	10,5 %	10/48	20,8 %	14/86	16,3 %
Opioid ukinjen	2/38	5,3 %	3/48	6,3 %	5/86	5,8 %
Opioid uveden	19/38	50,0 %	16/48	33,3 %	35/86	40,7 %
Na dan sprejema sprememba v predpisu opioida v FO s takojšnjim sproščanjem	33/61	54,1 %	39/64	60,9 %	72/125	57,6 %
Druga jakost	3/33	9,1 %	1/39	2,6 %	4/72	5,6 %
Nejasen zapis jakosti	4/33	12,1 %	12/39	30,8 %	16/72	22,2 %
Opioid ukinjen	7/33	21,2 %	5/39	12,8 %	12/72	16,7 %
Opioid uveden	19/33	57,6 %	21/39	53,8 %	40/72	55,6 %

Leta 2007 je bilo v primerjavi z letom 2008 več hospitalizacij, ko so bolniki na dan sprejema prejeli enako protibolečinsko terapijo kot pred hospitalizacijo. Najpogostejši ukrep na dan sprejema je bila uvedba opioida v FO s takojšnjim in prirejenim sproščanjem.

Potrebno je poudariti, da za protibolečinsko terapijo, bolniku predpisano pred sprejemom, ne moremo dejansko vedeti, ali je bolnik sploh jemal zdravila, ki jih je navedel ob sprejemu. Prav tako je verjetno, da bolnik zdravil ni jemal skladno z navodili.

Pred uvedbo opioida v FO s prirejenim sproščanjem je priporočljivo titrirati odmerek z opioidom v FO s takojšnjim sproščanjem. Ob sočasno predpisanih opioidih v FO s prirejenim in s takojšnjim sproščanjem je tudi smiselno prilagoditi odmerek opioida v FO s

takojšnjim sproščanjem, kadar slednji ni znotraj priporočenega intervala glede na dnevni ekvivalent morfina.

## **2.4. PROTIBOLEČINSKA TERAPIJA ZADNJI DAN V PRIMERJAVI Z ODPUSTNICO**

V preglednici XXII smo primerjali protibolečinsko terapijo z opioidi, ki jo je bolnik prejemal zadnji dan hospitalizacije, s terapijo, navedeno v odpustnici.

**Preglednica XXII: Primerjava terapije z močnimi opioidi, predpisane bolniku zadnji dan hospitalizacije in navedene v odpustnici, posamezno in skupno v letih 2007 in 2008**

	2007		2008		Skupno	
	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Vse hospitalizacije	102	100,0 %	90	100,0 %	192	100,0 %
Bolniku v odpustnici predpisana enaka terapija kot zadnji dan	83/102	81,4 %	71/90	78,9 %	154/192	80,2 %
V odpustnici sprememba predpisa opioida v FO s prirejenim sproščanjem	13/102	12,7 %	16/90	17,8 %	29/192	15,1 %
Drug opioid	0/13	0,0 %	1/16	6,3 %	1/29	3,5 %
Druga jakost opioida	9/13	69,2 %	8/16	50,0 %	17/29	58,6 %
Nejasen zapis jakosti	0/13	0,0 %	3/16	18,8 %	3/29	10,3 %
Opioid ukinjen	2/13	15,4 %	2/16	12,5 %	4/29	13,8 %
Opioid uveden	2/13	15,4 %	2/16	12,5 %	4/29	13,8 %
V odpustnici sprememba v predpisu opioida v FO s takojšnjim sproščanjem	9/102	8,8 %	9/90	10,0 %	18/192	9,4 %
Druga jakost opioida	3/9	33,4 %	3/9	30,0 %	6/18	33,3 %
Nejasen zapis jakosti	2/9	22,2 %	3/9	30,0 %	5/18	27,8 %
Opioid ukinjen	2/9	22,2 %	1/9	10,0 %	3/18	16,7 %
Opioid uveden	2/9	22,2 %	2/9	20,0 %	4/18	22,2 %

Leta 2007 sta bili protibolečinski terapiji zadnji dan in v odpustnici pogosteje skladni kot v letu 2008. Najpogosteje je bila v odpustnici navedena druga jakost opioida v FO s prirejenim sproščanjem glede na terapijo, bolniku predpisano zadnji dan hospitalizacije.

V času bolnišničnega zdravljenja naj bi bolniku do zadnjega dneva njegovega bivanja v bolnišnici uredili bolečino in protibolečinsko terapijo uskladili s smernicami. Odmerke opioidov je smiselno spreminjati, če bolečina pri bolniku zadnji dan še ni zadovoljivo urejena. Takrat bi bilo potrebno povečati velikost odmerka opioida v FO s prirejenim sproščanjem in uskladiti odmerek opioida v FO s takojšnjim sproščanjem po smernicah.

V preglednici XXIII smo zbrali podatke o pogostosti predpisovanja posameznih opioidov v FO s prirejenim sproščanjem pred sprejemom in ob odpustu bolnika iz bolnišnice v letih 2007 in 2008.

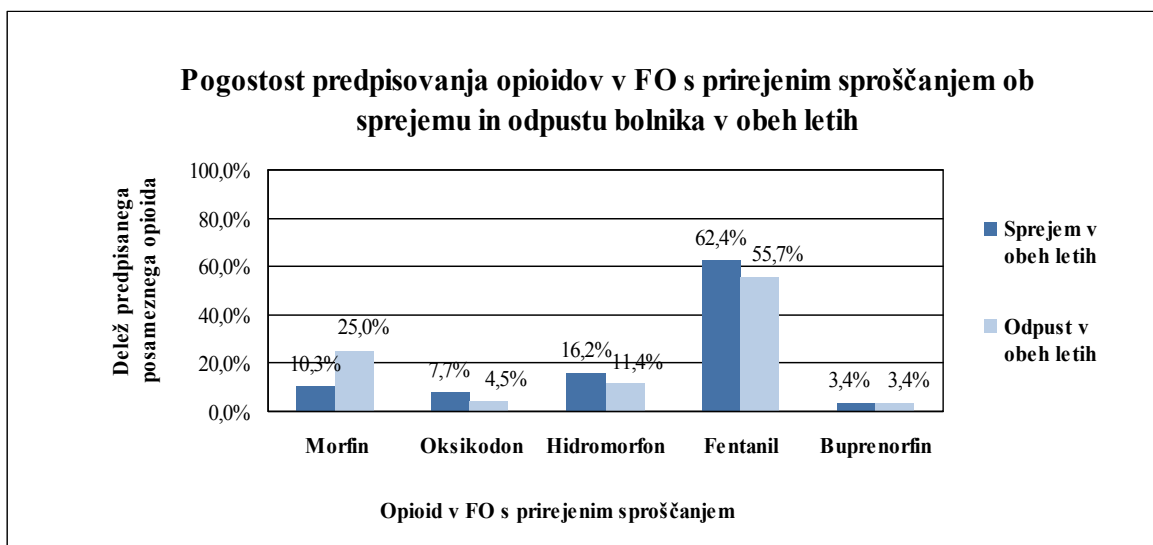
**Preglednica XXIII: Pogostost predpisovanja opioidov v FO s prirejenim sproščanjem pred sprejemom in ob odpustu bolnika iz bolnišnice v letih 2007 in 2008**

	2007				2008			
	Pred sprejemom		Ob odpustu		Pred sprejemom		Ob odpustu	
	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Vsi primeri	59	100,0 %	98	100,0 %	58	100,0 %	78	100,0 %
Morfin	7/59	11,9 %	<b>22/98</b>	<b>22,4 %</b>	5/58	8,6 %	<b>22/78</b>	<b>28,2 %</b>
Oksikodon	4/59	6,8 %	3/98	3,1 %	5/58	8,6 %	5/78	6,4 %
Hidromorfon (trde kapsule)	7/59	11,9 %	7/98	7,1 %	6/58	10,3 %	8/78	10,3 %
Hidromorfon (tablete)	1/59	1,7 %	1/98	1,0 %	5/58	8,6 %	4/78	5,1 %
Fentanil	<b>39/59</b>	<b>66,1 %</b>	<b>63/98</b>	<b>64,3 %</b>	<b>34/58</b>	<b>58,6 %</b>	<b>35/78</b>	<b>44,9 %</b>
Buprenorfin	1/59	1,7 %	2/98	2,0 %	3/58	5,2 %	4/78	5,1 %

V letu 2008 je bil fentanil redkeje predpisan kot v predhodnem letu, sicer se je v obeh posameznih letih zmanjšala pogostost predpisovanja fentanila ob odpustu glede na sprejem. V nasprotju s fentanilom se je leta 2008 povečala pogostost predpisovanja opioidov v FO s prirejenim sproščanjem za peroralno aplikacijo. Iz tega je razvidno, da v klinični praksi prihaja v ospredje zavedanje, da je peroralni način dajanja najprimernejši za zdravljenje kronične bolečine, saj omogoča dokaj hitro spreminjanje dnevnega odmerka opioida glede na potrebe bolnika in hkrati tudi konstantno plazemsko koncentracijo opioida. (12)

V grafu 4 smo prikazali pogostost predpisovanja posameznih opioidov v FO s prirejenim sproščanjem ob sprejemu in odpustu v obeh letih. Padla je pogostost predpisovanja fentanila, oksikodona in hidromorfona. Na račun teh se je povečala pogostost predpisovanja morfina.





**Graf 4: Pogostost predpisovanja opioidov v FO s prirejenim sproščanjem ob sprejemu in odpustu bolnika v obeh letih**

### **3. TITRACIJA ODMERKA OPIOIDA V ČASU HOSPITALIZACIJE**

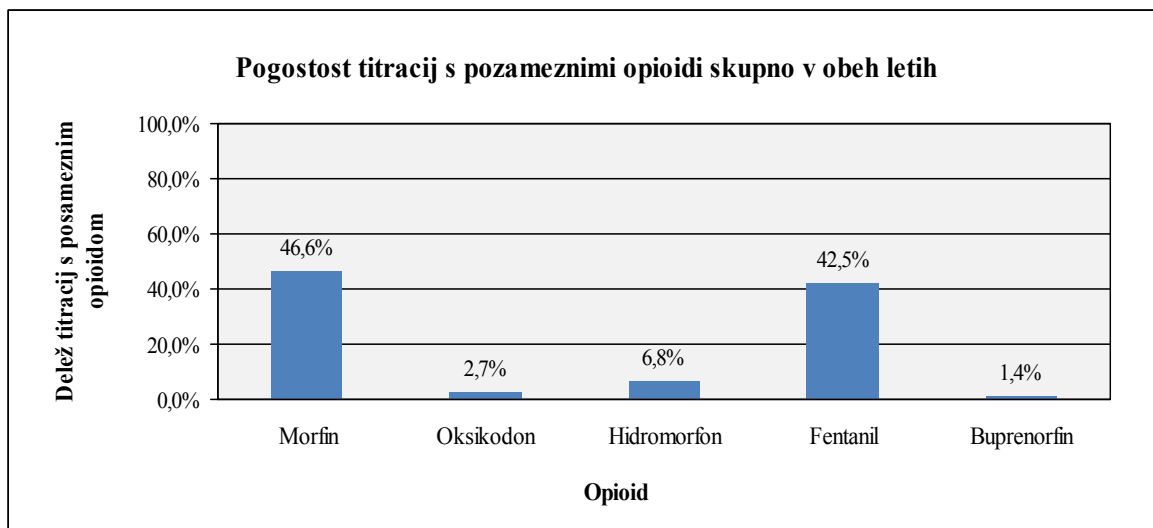
Vsako uvajanje opioidov bolnikom, ki trpijo za srednje močno do močno bolečino, zahteva titracijo odmerka do pojava učinkovitega analgetičnega učinka ali resnih neželenih učinkov. V preglednici XXIV smo zbrali podatke o frekvenci in deležu titracij, izvedenih s posameznimi opioidi. Upoštevali smo vse titracije, ki so bile izvedene v času bolnišničnega zdravljenja od prvega do predzadnjega dne ter na dan sprejema in v odpustnici.

**Preglednica XXIV: Opioidi uporabljeni pri titraciji v letih 2007 in 2008**

	2007		2008	
	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Vse titracije	81	100,0 %	65	100,0 %
Titracije z morfinom	31/81	38,3 %	37/65	<b>56,9 %</b>
Titracije z oksikodonom	2/81	2,5 %	2/65	3,1 %
Titracije s hidromorfonom	4/81	4,9 %	6/65	9,2 %
Titracije s fentanilom	43/81	<b>53,1 %</b>	19/65	29,2 %
Titracije z buprenorfinom	1/81	1,2 %	1/65	1,6 %

Leta 2007 so za titriranje odmerka opioida najpogosteje uporabili fentanil, medtem ko je bil leta 2008 že najpogostejši morfin. Pogostost titracij s fentanilom se je leta 2008 zmanjšala za več kot polovico glede na predhodno leto. V letu 2008 se je povečala tudi pogostost titracij s hidromorfonom. Potrebno je poudariti, da smo primere, ko sta bila bolniku hkrati uvedena opioida v FO s prirejenim sproščanjem in s takojšnjim sproščanjem, obravnavali kot titracijo odmerka z opioidom v FO s prirejenim sproščanjem.

V grafu 5 smo prikazali pogostost titracij s posameznimi opioidi v obeh letih. Skupno v obeh letih so titracije najpogosteje izvajali z morfinom. Najredkeje so titrirali odmerek opioida z buprenorfinom.



**Graf 5: Pogostost titracij s posameznimi opioidi skupno v obeh letih**

V preglednici XXV smo prikazali pogostost FO, uporabljenih za titracijo. Leta 2008 se je skoraj za trikrat povečal delež titracij s FO s takojšnjim sproščanjem v primerjavi z deležem predhodnega leta. Delež titracij s FO s prirejenim sproščanjem se je leta 2008 zmanjšal. FO s prirejenim sproščanjem smo v preglednici razdelili na podlagi načina dejanja, peroralno in transdermalno. V primerjavi z letom 2007 se je leta 2008 povečal delež titracij s FO s prirejenim sproščanjem za peroralno aplikacijo. Delež titracij s transdermalnimi obliži se je zmanjšal skoraj za tretjino. Iz ugotovljenega je razvidno, da v bolnišnici pri titriranju odmerka opioida vedno bolj upoštevajo smernice.

**Preglednica XXV: FO uporabljene za titracijo v letih 2007 in 2008**

	2007		2008	
	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Vse titracije	81	100,0 %	65	100,0 %
Titracije s FO s takojšnjim sproščanjem	7/81	8,6 %	16/65	24,6 %
Titracije s FO s prirejenim sproščanjem	74/81	91,4 %	49/65	75,4 %
Peroralna aplikacija	30/74	40,5 %	29/49	59,2 %
Transdermalni obliž	44/74	59,5 %	20/49	40,8 %

Za titriranje odmerka opioida so najprimernejše FO oblike s takojšnjim sproščanjem. Zanje je značilen učinek, ki nastopi hitro in traja kratek čas. Slednje omogoča hitro prilagajanje odmerka. Pogosto so bolnikom, ki predhodno še niso prejeli opioidov, predpisovali

transdermalne obliže. Teh smernice ne priporočajo za titriranje odmerka opioida. Primerni so za bolnike, ki že prejemajo opioide in imajo stabilno bolečino. Tem bolnikom s podaljšanim analgetičnim učinkom omogočimo odmerjanje zdravila v daljših časovnih intervalih. (10)

V preglednici XXVI smo prikazali pogostost izvajanja titracij z zdravilom izbora po smernicah EAPC v času bolnišničnega zdravljenja od prvega do predzadnjega dne. V primerjavi z letom 2007 so leta 2008 trikrat pogosteje izvajali titracije z morfinom v FO s takojšnjim sproščanjem. Titracij z zdravilom izbora v času hospitalizacije nikoli niso izvajali skladno s smernicami (odstopanja od smernic so prikazana v preglednici XXVII).

**Preglednica XXVI: Pogostost titriranja odmerka opioida z zdravilom izbora po smernicah EAPC v času bolnišničnega zdravljenja od prvega do predzadnjega dne v letih 2007 in 2008**

	2007		2008	
	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Vse titracije	81	100,0 %	65	100,0 %
Titracije z morfinom v FO s takojšnjim sproščanjem	6/81	7,4 %	13/65	20,0 %
Titracije z morfinom v FO s takojšnjim sproščanjem izvedene po smernicah	0/6	0,0 %	0/13	0,0 %

V preglednici XXVII smo zbrali podatke o odstopanjih od smernic EAPC pri titriranju odmerka opioida z morfinom v FO s takojšnjim sproščanjem v času bolnišničnega zdravljenja od prvega do predzadnjega dne. Pri tem smo izvzeli uvedbe opioidov na dan sprejema, zadnji dan in v odpustnici. Deleži v tabeli se nanašajo na skupno število napak v posameznem letu.

**Preglednica XXVII: Odstopanja od smernic pri titraciji z morfinom v FO s takojšnjim sproščanjem v času bolnišničnega zdravljenja od prvega do predzadnjega v letih 2007 in 2008**

	2007		2008	
	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Ni bil predpisan redno	5/13	38,5 %	11/32	34,4 %
Predpisan redno na manj kot štiri ure	0/13	0,0 %	2/32	6,3 %
Predpisan redno na več kot štiri ure	1/13	7,7 %	0/32	0,0 %
Ni bil predpisan po potrebi	1/13	7,7 %	2/32	6,3 %
Neustrezen začetni odmerek	0/13	0,0 %	4/32	12,5 %
Odmerek ni bil spremenjen	6/13	46,2 %	13/32	40,7 %

V letu 2007 so v času bolnišničnega zdravljenja od prvega do predzadnjega dne izvedli šest titracij z morfinom v FO s takojšnjim sproščanjem, leta 2008 pa je bilo teh titracij trinajst. Velikost začetnega odmerka je odvisna od morebitnega predhodnega predpisovanja analgetikov prve in/ali druge stopnje po lestvici SZO pred uvedbo močnih opioidov.

Skladnosti začetnega titracijskega odmerka s smernicami nismo mogli določiti v primerih, ko je bil morfin v FO s takojšnjim sproščanjem bolniku uveden na dan sprejema v bolnišnico. V teh primerih ni bilo mogoče razbrati, ali je bolnik predhodno jemal zdravila prve in/ali druge stopnje po lestvici SZO. Odmerka, uporabljenega za titracijo, niso spremenili niti v enem primeru. Zaradi pomanjkanja kakovosti beleženja jakosti bolečine z VAL, ne moremo oceniti, ali je bilo to ustrezno ali ne.

V preglednici XXVIII smo zbrali podatke o predpisovanju zdravil prve (NSAR) in druge stopnje (šibki opioidi) po lestvici SZO pred uvedbo močnih opioidov v času hospitalizacije bolnika. Leta 2007 so bolnikom pogosteje predhodno predpisovali šibke opioide, leto kasneje pa NSAR.

**Preglednica XXVIII: Predpisovanje zdravil prve in druge stopnje po lestvici SZO pred uvedbo močnih opioidov v času bolnišničnega zdravljenja od prvega do predzadnjega dne v letih 2007 in 2008**

	2007		2008	
	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Vse titracije v času bolnišničnega zdravljenja od prvega do predzadnjega dne	59	100,0 %	45	100,0 %
Bolniku bili predhodno predpisani NSAIR	6/59	10,1 %	15/45	33,3 %
Bolniku bili predhodno predpisani šibki opioidi	15/59	25,4 %	11/45	24,4 %
Bolniku bili predhodno predpisani NSAIR in šibki opioidi	27/59	45,8 %	7/45	15,6 %
Bolniku niso bili predhodno predpisani NSAR ne šibki opioidi	11/59	18,6 %	12/45	26,7 %

Bolnikom uvajamo analgetike postopoma glede na jakost in vrsto bolečine. Močne opioide pri bolnikih z rakom uvedemo, ko šibki opioidi ne zadostujejo za zdravljenje nociceptivne bolečine. V paliativni medicini je v določenih primerih mogoča opustitev druge stopnje lestvice SZO. To je v primerih, ko se zaradi napredovanja bolezni jakost bolečine hitro stopnjuje. Prav iz tega vidika smo kot predhodno protibolečinsko terapijo spremljali predpisovanje NSAR brez šibkih opioidov. Sam preskok druge stopnje lestvice SZO so pogosteje izvedli leta 2008. Po priporočilih SZO ostajajo NSAR na vseh treh stopnjah lestvice. (14)

#### 4. ROTACIJA OPIOIDOV IN NAČINA DAJANJA V ČASU BOLNIŠNIČNEGA ZDRAVLJENJA OD PRVEGA DO PREDZADNJEGA DNE

V preglednici XXIX smo zbrali podatke o izvajanju rotacij opioidov in načina dajanja v času bolnišničnega zdravljenja od prvega do predzadnjega dne. V primerjavi z letom 2007 se je leta 2008 povečal delež rotacij, ko je bila upoštevana terapevtsko primerljiva jakost med različnimi opioidi. Leta 2007 so v dveh primerih izvedli dve zaporedni rotaciji. V enem primeru izmed teh dveh so upoštevali čas, ki je potreben za dosego polnega učinka rotiranega opioida. Najpogosteje izvedeni rotaciji načina dajanja sta bili transdermalno-peroralno in peroralno-transdermalno. Izmed rotacij opioida je bila najpogosteje izvedena rotacija fentanil-morfin, nato sledita morfin-fentanil in oksikodon-fentanil.

**Preglednica XXIX: Izvajanje rotacij opioidov in načina dajanja v letih 2007 in 2008**

	2007		2008	
	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Vse rotacije	14	100,0 %	16	100,0 %
Rotacije opioidov	3/14	21,4 %	2/16	12,5 %
Rotacije načina dajanja	0/14	0,0 %	1/16	6,3 %
Rotacij opioidov in načina dajanja	11/14	78,6 %	13/16	81,3 %
Upoštevana terapevtsko primerljiva jakost	9/14	64,3 %	13/16	81,3 %
Odmerek uvedenega opioida prevelik	2/14	14,3 %	0/16	0,0 %
Odmerek uvedenega opioida premajhen	3/14	21,4 %	3/16	18,8 %
Rotacija transdermalno-peroralno	6/11	54,5 %	11/14	78,6 %
Rotacija peroralno-transdermalno	5/11	45,5 %	3/14	21,4 %
Po povečanju odmerka prvotnega opioida rotacija prehitro izvedena	1/14	7,1 %	3/16	18,8 %
Dve zaporedni rotaciji	2/14	14,3 %	0/16	0,0 %
Upoštevan čas, ki je potreben za dosego polnega učinka zamenjanega opioida	1/2	50,0 %	0/0	0,0 %

Rotacija opioida je utemeljena v primeru nezadostnega analgetičnega učinka predpisanega opioida oziroma hudih in neobvladljivih neželenih učinkov, ki se pojavljajo ob protibolečinski terapiji s predpisanim opioidom. Rotacija opioida lahko pomembno izboljša razmerje med analgetičnim učinkom in pojavnostjo neželenih učinkov. V naši raziskavi se pogostost rotacij ni pomembno spremenila med posameznima letoma. (22)

## **5. PRILAGAJANJE ODMERKA OPIOIDA V FO S PRIREJENIM SPROŠČANJEM V ČASU BOLNIŠNIČNEGA ZDRAVLJENJA OD PRVEGA DO PREDZADNJEGA DNE**

V preglednici XXX smo zbrali podatke o prilagajanju odmerka opioida v FO s prirejenim sproščanjem v času bolnišničnega zdravljenja od prvega do predzadnjega dne. Pri preverjanju ustreznosti prilagajanja odmerka opioida v FO s prirejenim sproščanjem smo upoštevali čas za doseganje polnega učinka. Odmerek je bil v obeh letih večinoma časovno ustrezno prilagojen. Deleža časovno ustreznega prilagajanja odmerkov v posameznem letu sta približno enaka.

**Preglednica XXX: Prilagajanje odmerka opioida v FO s prirejenim sproščanjem v obeh letih**

	2007		2008	
	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Prilagajanje odmerka	35	100,0 %	29	100,0 %
Časovno ustrezno prilagajanje odmerka	30/35	85,7 %	25/29	86,2 %

V uvodu diplomske naloge smo že pod točko 5.2.2.1 omenili, da se pri telesni temperaturi nad 40 °C poveča hitrost absorpcije in s tem tudi njen obseg. Spremljali smo povišanje telesne temperature nad 38 °C. V preglednici XXXI sta prikazani pogostost povišane telesne temperature in posledično prilagajanje odmerka opioida pri uporabi transdermalnih obližev. Bolnikom nikoli niso prilagodili odmerka opioida v obližu, kadar so imeli povišano telesno temperaturo nad 38 °C, tudi če je ta bila povišana nad 40 °C.

**Preglednica XXXI: Prilagajanje odmerka opioida v transdermalnem obližu pri povišani telesni temperaturi bolnika v letih 2007 in 2008**

	2007 Frekvenca	2008 Frekvenca
Povišanje telesne temperature v času uporabe transdermalnega obliža	3	4
Prilagajanje odmerka opioida v transdermalnem obližu zaradi povišane telesne temperature	0/3	0/4

## **6. KLINIČNI UČINEK UPORABE MOČNIH OPIOIDNIH ANALGETIKOV**

Urejenost bolečine bolnikov smo določali za hospitalizacije, ki so trajale več kot štiri dni. To mejo smo določili kot najkrajše časovno obdobje, v katerem je mogoče bolnika ustrezno obravnavati in mu urediti bolečino. V preglednici XXXII smo prikazali

hospitalizacije, razvrščene v razrede glede na urejenost bolečine pred odpustom bolnika iz bolnišnice. Deleži se nanašajo na vse hospitalizacije, ki so trajale več kot štiri dni v posameznem letu.

V letu 2007 smo največ hospitalizacij razvrstili v prvi in četrti razred. V primerjavi z letom 2007 se je leta 2008 zmanjšal delež hospitalizacij v prvem razredu ter povečal delež hospitalizacij v drugem, tretjem in četrtem razredu. Torej se je med letoma povečal delež hospitalizacij z manjšo stopnjo urejenosti bolečine ob odpustu bolnikov.

**Preglednica XXXII: Pogostost razvrstitve hospitalizacij v razrede urejenosti bolečine (prvi – odlično urejena bolečina, drugi – dobro urejena bolečina, tretji – zadovoljivo urejena bolečina in četrti razred – neurejena bolečina) pred odpustom bolnika iz bolnišnice v obeh letih**

	2007		2008	
	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Prvi razred	17/107	15,9 %	10/94	10,6 %
Drugi razred	14/107	13,1 %	19/94	20,2 %
Tretji razred	14/107	13,1 %	19/94	20,2 %
Četrti razred	31/107	29,0 %	31/94	33,0 %
Razreda nismo mogli opredeliti	31/107	29,0 %	15/94	16,0 %

Nekaterih hospitalizacij nismo mogli razvrstiti. Najpogostejši vzrok, zakaj nekaterih nismo mogli razvrstiti: bolnik v zadnjih dveh ležalnih dnevih ni dobil ZPB ali ga je dobil manjkrat kot definirajo kriteriji ter obenem bolniku v zadnjih dveh ležalnih dnevih ni bila niti enkrat izmerjena jakost bolečine z VAL ali je bila izmerjena premalokrat glede na postavljene kriterije. Za primere, ko bolnik ni dobil ZPB in mu prav tako niso merili jakosti bolečine, ni bilo mogoče ugotoviti, ali je bolnik dejansko potreboval odmerek ZPB. Nismo razvrstili tudi primerov, ko sta bila opioida v FO s takojšnjim in s prirejenim sproščanjem uvedena zadnji dan hospitalizacije ali je bil uveden le opioid v FO s takojšnjim sproščanjem.

## **7. ODVISNOST UREJENOSTI BOLEČINE OD VODENJA PROTIBOLEČINSKE TERAPIJE PO SMERNICAH**

Po izsledkih nekaterih kliničnih raziskav pri mnogih bolnikih z rakom bolečina ni zadostno olajšana. (19, glejte tudi Uvod, poglavje Klinične raziskave). V naši raziskavi smo primerjali stopnjo urejenosti bolečine glede na stopnjo skladnosti protibolečinske terapije s smernicami. Podatke smo zbrali v preglednici XXXIII.

Vseh hospitalizacij, ki so v obeh letih trajale več kot štiri dni, je bilo 201. Od teh v iskanje odvisnosti urejenosti bolečine od sledenja smernicam pri predpisovanju močnih analgetikov nismo vključili hospitalizacij, ki jih nismo mogli razvrstiti bodisi pri stopnjah sledenja smernicam bodisi pri stopnjah urejenosti bolečine. V obeh letih smo tako v razrede sledenja smernicam kot tudi v razrede urejenosti bolečine lahko razvrstili 138 hospitalizacij.

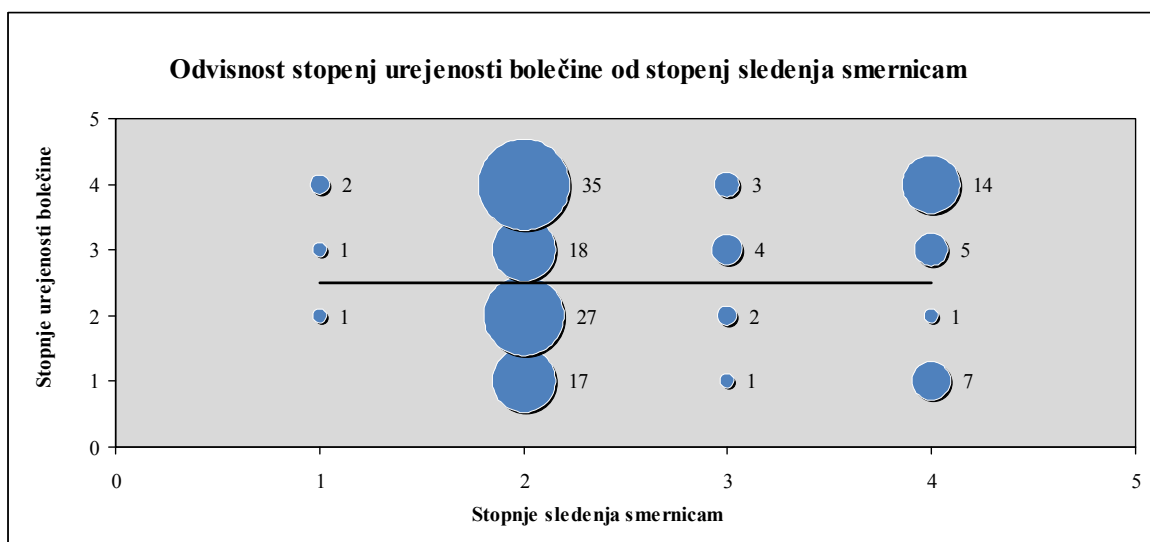
**Preglednica XXXIII: Pogostost posameznih stopenj sledenja smernicam in stopenj urejenosti bolečine za hospitalizacije, ki so trajale več kot štiri dni v letih 2007 in 2008**

		Stopnje urejenosti bolečine	Frekvenca	Delež
Vse hospitalizacije			201	100,0 %
Nerazvrščeni			63/201	31,3 %
Nerazvrščeni pri stopnjah sledenja smernicam			43/63	68,2 %
Nerazvrščeni pri stopnjah urejenosti bolečine			17/63	27,0 %
Nerazvrščeni pri stopnjah sledenja smernicam in urejenosti bolečine			3/63	4,8 %
Razvrščeni			138/201	68,7 %
<b>Stopnje sledenja smernicam</b>	1	Vsi	4/138	2,9 %
		1	0/4	0,0 %
		2	1/4	25,0 %
		3	1/4	25,0 %
		4	2/4	50,0 %
	2	Vsi	97/138	70,3 %
		1	17/97	17,5 %
		2	27/97	27,8 %
		3	18/97	18,6 %
		4	35/97	36,1 %
	3	Vsi	10/138	7,2 %
		1	1/10	10,0 %
		2	2/10	20,0 %
		3	4/10	40,0 %
		4	3/10	30,0 %
	4	Vsi	27/138	19,6 %
		1	7/27	25,9 %
		2	1/27	3,7 %
		3	5/27	18,5 %
		4	14/27	51,9 %

Neparametrična metoda korelacije po Spearmanu pri  $\alpha = 0,05$  nam ni potrdila statistične značilnosti (korelacijska koeficienta sta 1,000 in 0,061,  $p = 0,480$ ) med testiranima spremenljivkama. Odvisnost med omenjenima spremenljivkama smo v grafu 6 prikazali grafično z mehurčki in linearizirano. Stopnja sledenja smernicam predstavlja neodvisno



spremenljivko, odvisno pa stopnja urejenosti bolečine. Z velikostjo mehurčka je izražena frekvenca pojavljanja posameznih povezav med obema spremenljivkama. Najpogostejša je bila povezava druge stopnje sledenja smernicam s četrto stopnjo urejenosti bolečine.



**Graf 6: Odvisnost stopenj urejenosti bolečine od stopenj sledenja smernicam pri vodenju protibolečinske terapije z opioidi**

Z raziskavo nismo uspeli dokazati, da izboljšanje vodenja terapije skladno s smernicami značilno vpliva na večjo stopnjo urejenosti bolečine pri bolnikih z rakom, ki so na terapiji z opioidi. Vzrokov, zakaj nismo uspeli potrditi statistične značilnosti, je lahko več. Možno je, da bolečina pri bolnikih z rakom ni zgolj nociceptivna, ampak je prisotna tudi nevropatska, ki pa je slabo odzivna na zdravljenje z opioidi. Drugi vzrok je gotovo ta, da nekaterih bolnikov nismo razvrstili glede na urejenost bolečine, saj nismo imeli zabeležene jakosti bolečine niti niso prejeli ZPB. Možno je, da so jakost bolečine po VAL zapisovali na terapevtske liste le za bolnike, ki so trpeli bolečine. Morebitni vzrok, zakaj bolečina ni bila olajšana pri teh bolnikih, je lahko tudi ta, da nismo pravilno definirali kriterijev, s katerimi smo opredelili posamezne razrede.

## **8. PREDPISOVANJE ODVAJAL V ČASU HOSPITALIZACIJE**

Neželeni učinek opioidov je zmanjšanje peristaltične aktivnosti GIT. Zaprtje je tako neželeni učinek, ki se pri bolnikih na terapiji z opioidi najpogosteje pojavlja. Bolnikom, ki že trpijo zaradi bolečine, se tako pridruži še neugodje zaradi zaprtja. Lahko se zgodi, da je terapijo z opioidi potrebno vsaj začasno prekiniti. Odmerek, ki povzroča zaprtje, je približno štirikrat manjši od odmerka, potrebnega za doseganje analgetičnega učinka.

Nefarmakološki ukrepi pri preprečevanju zaprtja zaradi zdravljenja z opiodi so pomembni pri tovrstnem zaprtju, vendar nezadostni. Ti ukrepi so povečan vnos tekočin, prehrana bogata z vlakninami in fizična aktivnost. (37)

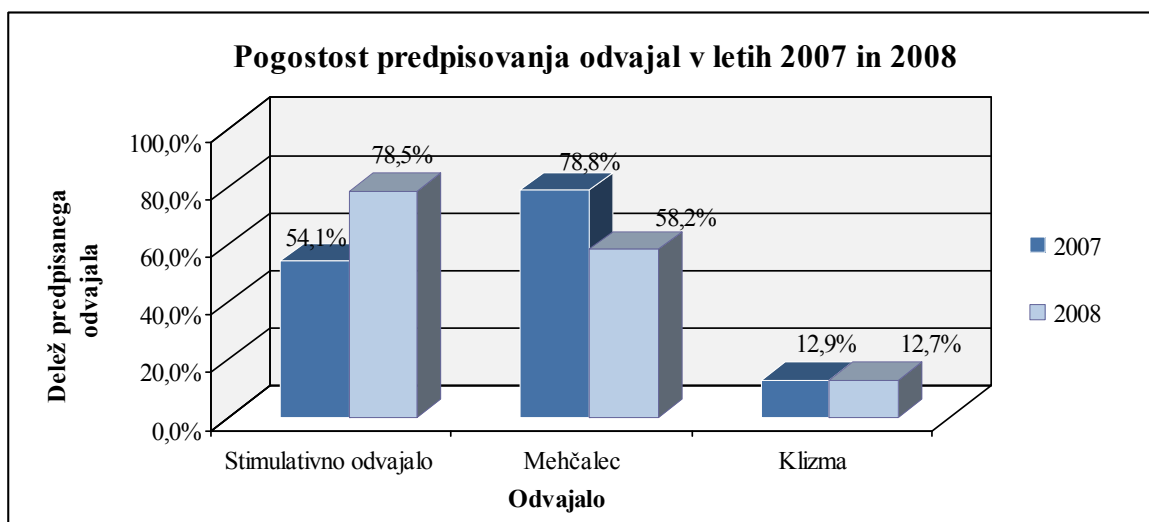
V preglednici XXXIV smo zbrali podatke o predpisovanju odvajal v času hospitalizacije v obeh letih.

**Preglednica XXXIV: Predpisovanje odvajal v času hospitalizacije v letih 2007 in 2008**

	2007		2008	
	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Vse hospitalizacije	141	100,0 %	126	100,0 %
Bolniku predpisano odvajalo	85/141	60,3 %	79/126	62,7 %
Stimulativno odvajalo v monoterapiji	15/85	17,6 %	31/79	39,2 %
Stimulativno odvajalo v kombinaciji z mehčalcem	31/85	36,5 %	31/79	39,2 %
Mehčalec v monoterapiji	36/85	42,4 %	15/79	19,0 %
Klizma	11/85	12,9 %	10/79	12,7 %
Le klizma	3/11	27,3 %	2/10	20,0 %
Klizma skupaj z ostalimi odvajali	8/11	72,7 %	8/10	80,0 %
Odvajala predpisana redno	8/85	9,4 %	21/79	26,6 %
Odvajala predpisana po potrebi	69/85	81,2 %	57/79	72,2 %
Režim odmerjanja odvajala nejasen	8/85	9,4 %	1/79	1,3 %
Odvajala predpisana po smernicah	1/85	1,2 %	10/79	12,7 %

V primerjavi z letom 2007 se je leta 2008 povečal delež hospitalizacij, ko so bila bolnikom na protibolečinski terapiji z močnimi opiodi sočasno predpisana odvajala v času hospitalizacije. Iz preglednice XXXIV je razvidno, da se je v primerjavi z letom 2007 leta 2008 zmanjšal delež predpisanih mehčalcev v monoterapiji in povečal delež predpisanih stimulativnih odvajal v monoterapiji. V obeh letih so odvajala večinoma predpisovali po potrebi. Leta 2008 se je nekoliko povečal delež redno predpisanih odvajal. Ugotovitvi o pogostosti predpisovanja in režimu odmerjanja odvajal v posameznem letu nakazujeta, da se v bolnišnici sicer izboljšuje skladnost predpisovanja odvajal s smernicami, vendar ne statistično značilno. V primerjavi z letom 2007 se je leta 2008 povečal delež odvajal, predpisanih skladno z Usmeritvami za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom.

Pogostost predpisovanja odvajal (stimulativnih odvajal, mehčalcev in klizem) ne glede na to, ali so bila predpisana v monoterapiji ali v kombinaciji, smo prikazali v grafu 7. Pogostost predpisovanja teh v posameznem letu smo izrazili z deležem, ki se nanaša na vse hospitalizacije, ko so bolnikom bila predpisana odvajala.



**Graf 7: Pogostost predpisovanja odvajal v letih 2007 in 2008**

V primerjavi z letom 2007 se je leta 2008 povečala pogostost predpisovanja stimulativnih odvajal in padla pogostost predpisovanja mehčalcev. Klizmo so v obeh letih bolnikom predpisovali približno enako pogosto. Bolniki jo prejmejo v urgentnem stanju ob hudem zaprtju.

Opioidi povečujejo tveganje za razvoj ileusa (akutna zapora črevesja). Slednji nastane zaradi zmanjšane ali popolnoma odsotne peristaltike, ki je posledica delovanja opioidov na GIT. Uporaba opioidnih analgetikov je pri tem stanju kontraindicirana. Terapijo z opioidi je zato potrebno vsaj začasno prekiniti. (27)

## **9. KLINIČNI UČINEK UPORABE ODVAJAL**

Zaprtje je definirano kot neperiodično iztrebljanje nenormalno trdega blata s prisotnostjo občutka nelagodja ali težavnosti. Za celostno opredelitev zaprtja bi bil potreben pogovor z bolnikom. Zaradi omejitev retrospektivne raziskave smo lahko zaprtje določali le na podlagi števila dni, ko bolnik ni šel na blato. Upoštevali smo klinično uveljavljeno mejo tri dni. (1)

Podatki o zaprtju bolnikov, ki so bili na terapiji z opioidi, so zbrani v preglednici XXXV. Zaprtje bolnikov smo določali med naključno izbranimi hospitalizacijami. Vseh zajetih hospitalizacij je bilo 248. V 161 primerih so bila bolniku sočasno z opioidnimi analgetiki predpisana tudi odvajala, v 87 primerih odvajala niso bila predpisana sočasno. V primerih, ko so bili bolniku sočasno predpisani opioidni analgetiki in odvajala, se je zmanjšal delež zaprtih bolnikov in povečal delež bolnikov, ki niso bili zaprti. Bolniki, ki so imeli ob

opioidnih analgetikih sočasno predpisana odvajala, so bili redkeje zaprti (hi-kvadrat = 4,888, p = 0,022).

**Preglednica XXXV: Zaprtje bolnikov v odvisnosti od uporabe odvajal med hospitalizacijo**

	Odvajala so bila predpisana		Odvajala niso bila predpisana	
	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Bolnik je bil zaprt	24/161	14,9 %	23/87	26,4 %
Bolnik ni bil zaprt	137/161	85,1 %	64/87	73,6 %

V preglednici XXXVI smo prikazali učinkovitost odvajal, razvrščenih na osnovi mehanizmov delovanja. Učinkovitost odvajala smo definirali kot odvajanje blata po aplikaciji zdravila (po svečki tekom dneva, po ostalih FO najkasneje naslednji dan). Ugotavljali smo, kolikokrat je bolnik odvajal po vsakem prejemu posameznega odvajala.

**Preglednica XXXVI: Učinkovitost posameznih skupin odvajal**

	Učinkovitost odvajala	
	Frekvenca	Delež
Stimulativno odvajalo v monoterapiji	24/46	52,2 %
Mehčalec v monoterapiji	22/51	43,1 %
Kombinacija stimulativnega odvajala in mehčalca	36/48	75,0 %

Primerjali smo učinkovitost monoterapij stimulativnega odvajala oziroma mehčalca ter kombinacije obeh skupin odvajal. Statistično značilno se je za najučinkovitejšo terapijo z odvajali izkazala kombinacija stimulativnega odvajala in mehčalca (hi-kvadrat = 5,301, p = 0,018 za primerjavo kombinirane terapije in stimulativnega odvajala v monoterapiji in hi-kvadrat = 0,347, p = 0,001 za primerjavo kombinirane terapije ter mehčalca v monoterapiji). Pod kombinirano terapijo smo upoštevali le primere, ko sta bili bolniku sočasno uvedeni obe vrsti odvajal. Pri primerjavi obeh odvajal v monoterapijah je bila terapija s stimulativnim odvajalom sicer učinkovitejša od terapije z mehčalcem, vendar rezultat ni bil statistično značilen (hi-kvadrat = 0,792, p = 0,246).

Nacionalne smernice priporočajo bolnikom, ki so na kronični terapiji z močnimi opioidi, preventivno uporabo stimulativnih odvajal. Dokazali smo, da je bila v naši populaciji najučinkovitejša kombinirana terapija pri preprečevanju ter lažšanju zaprtja. Z upoštevanjem razmerja med koristjo in tveganjem se je kombinirana terapija izkazala kot najugodnejša izbira pri obravnavanju zaprtja bolnika. (1) Sama kombinirana terapija povzroča manj neželenih učinkov v primerjavi s stimulativnim odvajalom v monoterapiji. Stimulativna odvajala spodbujajo peristaltiko kolona ter pospešujejo zbiranje vode in

elektrolitov v njegovi svetlini. Njihova prepogosta uporaba v monoterapiji lahko vodi v dehidracijo, motnje elektrolitskega ravnotežja in polenitev črevesja, ki stanje zaprtja še poslabša. Črevesje se na stimulatívna odvajala navadi, zato naj bi bila primerna le za kratkotrajno uporabo. Prednost kombinirane terapije je v tem, da se lahko uporabljajo dolgotrajno. Tako so za enak odvajalni učinek potrebni manjši odmerki stimulatívne odvajala. Posledično se neželeni učinki stimulatívne odvajala pojavljajo manj pogosto. (37)

## **10. PREDPISOVANJE ANTIEMETIKOV V ČASU HOSPITALIZACIJE**

V preglednici XXXVII smo zbrali podatke o predpisovanju antiemetikov v času hospitalizacije v letih 2007 in 2008. Delež bolnikov, katerim so bili predpisani antiemetiki, je bil večji leta 2008. V obeh letih je bil najpogosteje predpisan tietilperazin. Najredkeje so predpisovali zdravila iz skupine setronov, ki so neučinkovita pri z opioidi povzročeni slabosti in bruhanju. Antiemetike so večinoma predpisovali po potrebi, redko je bilo dodatno navedeno ob slabosti in/ali bruhanju.

**Preglednica XXXVII: Predpisovanje antiemetikov v času hospitalizacije v letih 2007 in 2008**

	2007		2008	
	Frekvenca	Delež	Frekvenca	Delež
Vse obravnavane hospitalizacije	141	100,0 %	126	100,0 %
Predpisan antiemetik	50/141	35,5 %	52/126	41,3 %
Haloperidol	12/50	24,0 %	16/52	30,8 %
Metoklopramid	9/50	18,0 %	6/52	11,5 %
Tietilperazin	<b>26/50</b>	<b>52,0 %</b>	<b>28/52</b>	<b>53,8 %</b>
Granisetron	3/50	6,0 %	2/52	3,8 %
Antiemetik predpisan po potrebi	47/50	94,0 %	50/52	96,2 %
Režim odmerjanja antiemetika nejasen	3/50	6,0 %	2/52	3,8 %
Navedeno po potrebi ob slabosti in/ali bruhanju	1/50	2,0 %	6/52	11,5 %
Jakost antiemetika navedena	40/50	80,0 %	46/52	88,5 %
Odmerek antiemetika ustrezen glede na PGZZ	38/50	76,0 %	44/52	84,6 %

Nacionalne smernice priporočajo za zdravljenje slabosti in bruhanja metoklopramid. Po tujih priporočilih se poleg metoklopramida priporoča tudi haloperidol. Leta 2007 je bilo 40,0 % in v naslednjem letu 42,3 % vseh predpisanih antiemetikov izbranih skladno z nacionalnimi in tujimi priporočili.

Opioidi povzročajo slabost in bruhanje zaradi delovanja na kemoreceptorsko sprožilno cono ali v GIT. V kemoreceptorski sprožilni coni se nahajajo D<sub>2</sub>-receptorji, v manjši meri tudi 5HT<sub>3</sub>-receptorji. V tej coni je kot centralno delujoči antagonist na D<sub>2</sub>-receptorjih najučinkovitejši haloperidol. Pri slabosti in bruhanju, ki ju povzročajo opioidi, je metoklopramid učinkovita alternativa haloperidolu. Metoklopramid deluje antagonistično na D<sub>2</sub>-receptorje in agonistično na 5HT<sub>4</sub>-receptorje v GIT. V velikih odmerkih deluje antagonistično tudi na 5HT<sub>3</sub>-receptorje v CŽS in črevesju. Njegov centralni učinek na D<sub>2</sub>-receptorje je precej šibkejši od učinka haloperidola. Ob tem je potrebno poudariti, da bi se stopnja obvladovanja slabosti in bruhanja v klinični praksi izboljšala, če bi pogosteje predpisovali po priporočilih izbrane antiemetike. (11)

Ustreznost terapije z antiemetiki smo preverjali z obstoječimi PGZZ posameznih zdravil. Leta 2008 se je povečal delež antiemetikov, predpisanih v skladu z PGZZ posameznega zdravila, glede na leto 2007. Zaradi omejitev retrospektivno načrtovane raziskave nismo preverjali kliničnega učinka antiemetikov. V bolnišnici podatkov o slabosti in bruhanju ne beležijo na terapevtske liste niti v drugo dokumentacijo bolnika.

## SKLEPI IN PRIPOROČILA

Na osnovi rezultatov retrospektivne raziskave ocenjujemo, da pri bolnikih z rakom bolečina ni bila dovolj prepoznana in ustrezno obravnavana. Ugotavljamo sledeče:

1. Jakost bolečine ni bila ustrezno merjena in dokumentirana. V primerjavi z letom 2007 se je v bolnišnici leta 2008 povečal delež hospitalizacij, ko so izmerili jakost bolečine vsaj enkrat, z 69,5 % na 73,8 %, vendar se je zmanjšal delež ležalnih dni merjenja jakosti bolečine s 65,4 % na 59,8 %. Pri bolnikih z rakom, ki prejemajo močne opioide, je potrebno večkrat dnevno preverjanje učinkovitosti protibolečinske terapije. Ob tem je potrebno beležiti tudi čas opravljene meritve. Učinkovitost zdravila za prebijajočo bolečino je potrebno spremljati in tudi zabeležiti eno do dve uri po aplikaciji zdravila.
2. Stopnja sledenja smernicam pri predpisovanju močnih opioidnih analgetikov se je leta 2008 v primerjavi z letom 2007 izboljšala. Najpogostejša neskladnost s smernicami je bilo predpisovanje opioida v FO s prirejenim sproščanjem v monoterapiji, in sicer v 44,0 % hospitalizacij ob sprejemu bolnika v obeh letih in v 26,9 % hospitalizacij ob odpustu bolnika prav tako v obeh letih.
3. Titracija močnih opioidov ni potekala skladno s smernicami. Najpogostejša napaka je bila nepravilna izbira opioida, in sicer v 63,3 % leta 2007 ter v 45,1 % leta 2008. Opazen je premik pri uporabljenem opioidu za titriranje odmerka opioida s transdermalnega fentanila k morfinu.
4. Delež rotacij, kjer je bila upoštevana terapevtsko primerljiva jakost odmerkov različnih opioidov, se je v primerjavi z letom 2007 leta 2008 povečal s 64,3 % na 81,3 %. Pri izvajanju več zaporednih rotacij ter morebitnem predhodnem povečevanju odmerkov opioidov je potrebno počakati na nastop polnega učinka opioida.
5. Odmerek opioida v FO s prirejenim sproščanjem je bil v obeh letih večinoma časovno ustrezno prilagojen (v 85,7 % leta 2007 in 86,2 % leta 2008). Pri prilagajanju odmerka opioida v FO s prirejenim sproščanjem upoštevajo čas za doseganje polnega učinka opioida.
6. Bolečina ob odpustu bolnika iz bolnišnice ni bila zadovoljivo urejena. Delež hospitalizacij z manjšo stopnjo urejenosti bolečine ob odpustu bolnikov iz bolnišnice se je celo povečal.
7. Z raziskavo nismo uspeli dokazati, da je stopnja urejenosti bolečine odvisna od skladnosti predpisovanja opioidov po smernicah (ni statistične značilnosti: korelacijska

8. Skladnost predpisovanja odvajal s smernicami se izboljšuje (v 1,2 % leta 2007 in v 12,7 % leta 2008). Odvajala predpisujejo bolj redno. Zmanjšal se je delež predpisanih mehčalcev z 78,5 % na 58,2 % in povečal delež predpisanih stimulativnih odvajal s 54,1 % na 78,8 %.
9. Bolniki, ki so imeli ob opioidnih analgetikih sočasno predpisana odvajala, so bili redkeje zaprti (statistična značilnost: hi-kvadrat = 4,888, p = 0,022). Kombinacija stimulativnega odvajala in mehčalca je bila pri lajšanju zaprtja najbolj učinkovita (statistična značilnost: hi-kvadrat = 5,301, p = 0,018 za primerjavo kombinirane terapije in stimulativnega odvajala v monoterapiji in hi-kvadrat = 0,347, p = 0,001 za primerjavo kombinirane terapije ter mehčalca v monoterapiji).
10. Najpogosteje predpisan antiemetikov ob uporabi opioidov je bil tielperazin (v 52,9 % v obeh letih), ki ga smernice sicer ne priporočajo pri slabosti in bruhanju, povzročenih z opiodi. Delež predpisanih antiemetikov izbora, kot sta haloperidol in metoklopramid, se sicer zvišuje. Antiemetiki so predpisani ustrezno glede na povzetke glavnih značilnosti posameznega zdravila (v 76,0 % leta 2007 in 84,6 % leta 2008). Pomanjkljivost nacionalnih smernic je v tem, da ne navajajo natančno, katera zdravila so učinkovita pri obravnavanju določenih neželenih učinkov zdravljenja opiodi niti niso določeni režimi jemanja.

Bolnikom z rakom, ki čutijo močne bolečine, je potrebno izboljšati kakovost življenja, kar lahko storimo s primerno analgetično terapijo ter ustrezno obravnavo neželenih učinkov zdravljenja z močnimi opiodi. Predlagamo večdimenzionalni pristop k obravnavanju bolečine pri teh bolnikih. Ukrepi naj bi se izvajali na naslednjih treh nivojih:

### ***1. Izboljšanje merjenja in dokumentiranja bolečine***

Potrebno bi bilo izboljšati merjenje in dokumentiranje bolečine ter ju obravnavati kot obvezen del protokola zdravljenja bolečine pri bolnikih z rakom. Merjenje bolečine ter zapisovanje ocene bolečine naj bo pri vseh bolnikih na terapiji z močnimi opiodi vsaj dva- do trikrat dnevno. Pri bolnikih z neurejeno bolečino še večkrat. Po vsaki aplikaciji



zdravila za prebijajočo bolečino je potrebno bolečino meriti eno do dve uri po aplikaciji. Ob vsaki meritvi mora biti zabeležen tudi čas opravljene meritve.

Predlagamo, da se v klinično prakso uvede obrazec za merjenje bolečine pri vseh bolnikih, ki prejemajo močne opioide. Bolnik bi moral vrednotiti bolečino sam in tudi voditi dnevnik.

## ***2. Izobraževanje bolnikov in zdravstvenih delavcev***

Pri predpisovanju opioidov smo ugotovili neskladnost glede na smernice. Z ustreznim izobraževanjem bi se povečalo zavedanje o bolečini ter o pomenu njene ustrezne obravnave z zdravili, predpisanimi skladno z veljavnimi smernicami, in tudi z dopolnilnimi, nefarmakološkimi metodami.

## ***3. Izvedba prospektivne raziskave o merjenju bolečine ter predpisovanju močnih opioidov in lažšanju neželenih učinkov***

Prospektivno načrtovana raziskava bi omogočala vključitev in nadgradnjo predlaganih sprememb v proces zdravljenja bolnikov in tako izboljšanje klinične prakse. S takšno raziskavo bi lahko ponovno ovrednotili ustreznost merjenja in dokumentiranja bolečine, predpisovanja močnih opioidnih analgetikov ter lažšanja njihovih neželenih učinkov.

## LITERATURA

- (1) Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K: Oxford Textbook of Palliative Medicine, 3rd ed., Oxford University Press, New York, 2005: 288-296
- (2) De Leon-Casasola OA: Current Developments in Opioid Therapy for Management of Cancer Pain. *Clinical Journal of Pain* 2008; 24 ( 4): S3-S7
- (3) Webster LR: Breakthrough Pain in the Management of Chronic Persistent Pain Syndromes. *The American Journal of Managed Care* 2008; 14 (5): S116-S118
- (4) Davis M, Glare P, Hardy J: Opioids in Cancer Pain, Oxford University Press, New York, 2005
- (5) Guyton AC, Hall JE: Textbook of medical physiology. 10th ed., Philadelphia: Saunders, 2000: 552-63
- (6) Lahajnar S, Salobir U: Titracija pravega dnevnega odmerka morfina in zdravljenje prebijajoče bolečine. *Onkologija* 2002; VI (2): 79-83
- (7) Davies AN, Vriens J, Kennett A: An Observational Study of Oncology Patients' Utilization of Breakthrough Pain Medication. *Journal of Pain and Symptom Management* 2008; 35 (4): 406-411
- (8) Lahajnar S: Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. *Onkologija*; 2000; IV (2): 86-100
- (9) Obrhan S: Ocenjevanje in merjenje akutne pooperativne bolečine. *Obzornik zdravstvene nege* 2000; 34: 215-20
- (10) Watson M, Lucas C, Hoy A, Back I, Oxford handbook of palliative care. Oxford University Press, New York, 2005
- (11) Lahajnar S, Krčevski N, Stepanovič A, Čufer T: Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. *Zdravniški vestnik* 2008; 77: 7-12
- (12) Lahajnar Čavlovič S *et al*: Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Janssen-Cilag, farmacevtski deli Johnson & Johnson, d.o.o., 2008
- (13) Stein C, Lang LJ: Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Current Opinion in Pharmacology* 2009; 9: 3-8
- (14) Lahajnar S: Priporočila za zdravljenje kronične bolečine pri odraslem bolniku z rakom. *Onkologija*; 2008; XII (1): 10-12
- (15) Cleary JF: The Pharmacologic Management of Cancer Pain. *Journal of Palliative Medicine* 2007; 10 (6): 1369-1394

- (16) Narita M, Tseng LF: Evidence for the existence of the "beta-endorphine-receptor" in the brain: the mechanism of epsilon-mediated antinociception. *Japanese Journal of Pharmacology* 1998; 76 (3): 233-53
- (17) Fine PG, Portenoy RK: *A clinical Guide to Opioid Analgesia*. The McGraw-Hill Companies, Minneapolis, 2004: 9-16
- (18) Swegle JM, Logrman C: Management of Common Opioid-Induced Adverse Effects. *American Physician* 2006; 74 (8): 1349-1354
- (19) Godec M, Omejc H: Obvladovanje bolečine pri starostnikih. *Zdravniški vestnik* 2004; 73: 777-81
- (20) [www.ebscohost.com/dynamed](http://www.ebscohost.com/dynamed), dostop 7.1.2009
- (21) Toni J, Knez L: Morfin in fentanil: uporaba pri akutni bolečini? *Farmacevtski Vestnik* 2009; 60: 110-117
- (22) Anderson R, Sayers JH, Abram S, Schlicht C: Accuracy in Equianalgesic Dosing: Conversion Dilemmas. *Journal of Pain and Symptom Management* 2001; 2 (5): 397-406
- (23) Williams DA, Lemke TL: *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 5th ed.; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002: 453-479
- (24) Wirz S, Wartenberg HC, Nadstawek J: Less nausea, emesis, and constipation comparing hydromorphone and morphine? A prospective open – labeled investigation on cancer pain. *Support Care Cancer* 2008; 16: 999-1009
- (25) Coluzzi F, Mattia C: Oxycodone - Pharmacological profile and clinical data in chronic pain management. *Minerva Anestesiol* 2005; 71: 451-60
- (26) Ripamonti C, Bandieri E: Pain therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2007; 70: 145-159
- (27) <http://www.zdravila.net>, dostop 12.1.2009
- (28) Biancofiore G: Oxycodone controlled release in cancer pain management. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006; 2 (3): 229-234
- (29) Hanks GW *et al*: Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British Journal of Cancer* 2001; 84 (5): 587-593
- (30) Indelicato RA, Portenoy RK: Opioid Rotation in the Management of Refractory Cancer Pain. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21 (9): S87-S91
- (31) Neo SH, Loh EC, Koo WH: An audit of Morphine Prescribing in a Hospice. *Singapore Medicine Journal* 2001; 42 (9): 417-419

- (32) Walsh D, Perin ML, McIver B: Parenteral Morphine Prescribing Patterns Among Inpatients With Pain From Advanced Cancer: A prospective Survey of Intravenous and Subcutaneous Use. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine* 2006; 23 (5): 353-359
- (33) Osilewe O, Osborne CA: An audit of strong opioid prescribing, including prescribing in palliative care. *Pharmacy World & Science* 2004; 26 (3): A6
- (34) Du Pen SL *et al*: Implementing Guidelines for Cancer Pain Management: Results of a Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17 (1): 361-370
- (35) Elsner F, Sonntag B, Schmeisser N, et al.: Application of guidelines for the treatment of headache and cancer pain by private practitioners. *Schmerz* 2002; 16: 41-47
- (36) Solomon MZ: Adoption of cancer pain guidelines in managed care. Education Development Center, Inc., Newton, MA. AHRQ grant HS08691, project period 6/1/96-11/30/01
- (37) Goodheart C R, Leavitt S B: Managing Opioid-Induced Constipation in Ambulatory-Care Patients. *Pain Treatment Topics* 2006: 1-9