



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич
добре клиничке праксе

Хронични бол малигне етиологије

Клинички водич 22/13
Београд, 2013.

Израдила Републичка стручна
комисија за израду и
имплементацију водича
добре клиничке праксе



ИНСТИТУТ ЗА ЈАВНО ЗДРАВЉЕ СРБИЈЕ
„Др Милан Јовановић Батут”

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ
ПРАКСЕ ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ
И ЛЕЧЕЊЕ ХРОНИЧНОГ БОЛА
МАЛИГНЕ ЕТИОЛОГИЈЕ**

Пројекат израде националних водича добре клиничке праксе финансирао је пројекат Министарства здравља Републике Србије „Пружање унапређених услуга на локалном нивоу – DILS”

Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење хроничног бола малигне етиологије

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Издавач: Министарство здравља Републике Србије

Уредник: Проф. др Надежда Човичковић Штернић, председник Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Лектор: Марија Радовић

Техничка припрема и штампа: Агенција Формат, Београд

Тираж 1.000 комада

ISBN 978-86-83607-94-5

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

616-006.4-009.7(083.1)

НАЦИОНАЛНИ водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење хроничног бола малигне етиологије / [израдила] Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, Министарство здравља Републике Србије ; [уредник Надежда Човичковић Штернић]. - Београд : Министарство здравља Републике Србије, 2013 (Београд : Агенција Формат). - 50 стр. : табеле ; 30 см. - (Клинички водич ; #22, #2013)

Тираж 1.000. - Стр. 3: Уводна реч / Славица Ђукић Дејановић. - Уводна реч уредника: стр. 4. - Библиографија: стр. 46-49

ISBN 978-86-83607-94-5

1. Србија. Министарство здравља. Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе
а) Рак - Бол - Упутства
COBISS.SR-ID 203068428

УВОДНА РЕЧ

Водичи добре клиничке праксе треба да унапреде квалитет здравствене заштите, допринесу унапређењу свих дијагностичких и терапијских процеса у медицини кроз побољшање шансе пацијената да оздраве и рехабилитију се на најбољи могући начин. Водичи представљају препоруке о одговарајућем третману и нези базираним на најбољој постојећој пракси. Иако помажу здравственим радницима у обављању посла, не могу представљати замену њихових знања, професионалних способности и индивидуалног приступа пацијентима.

Министарство здравља Републике Србије препознало је значај примене водича при дијагнози и лечењу пацијената, базираних на најадекватнијим примерима из теорије и праксе и оформило Републичку стручну комисију за израду и имплементацију националних водича добре клиничке праксе. У оквиру пројекта „Пружање унапређених услуга на локалном новоу – DILS“ у току 2013. године израђено је тринаест, а у оквиру пројекта „Унапређење рада службе за здравствену заштиту жена у области заштите репродуктивног здравља и планирања породице“ израђен је један национални водич, који треба да послужи здравственим радницима као олакшица у њиховом свакодневном раду.

Уверена сам да су водичи значајан путоказ у лечењу и нези пацијената, да ће бити корисни за даљи развој и изједначавање стандарда, и за едукацију здравствених радника. Сигурна сам да ће водичи имати утицаја и на побољшање комуникације између здравствених радника и пацијента, да ће их стручна јавност проучити и примењивати, а да ће корисницима здравствених услуга и широј јавности подићи ниво информисаности за одређене области у здравству.

Захваљујем свим колегама који су уложили труд и били ангажовани на изради водича, а посебну захвалност желим да изразим проф. др Надежди Човичковић Штернић као председнику Републичке стручне комисије, која је координирала комплетан рад свих укључених, као и руководиоцима радних група за поједине области: проф. др Елки Стефанов, проф. др Јелени Друловић, др сц. Славку Јанковићу – научном сараднику, проф. др Душици Лечић Тошевски, доц. др Ивану Палибрку, проф. др Марији Митић Миликић, проф. др Весни Бумбаширевић, проф. др Владимиру Пажину, проф. др Немањи Дамјанову, проф. др Бранислави Глишић, доц. др Владану Вукчевићу, др Ивици Младеновићу, проф. др Божи Трбојевићу и др сц. мед. Катарини Седлеци.

Министар здравља
Проф. др Славица Ђукић Дејановић

УВОДНА РЕЧ УРЕДНИКА

Национални водичи за дијагностику и лечење одређених болести заснивају се на принципима добре клиничке праксе и на медицини заснованој на доказима што и представља основни постулат. На тај начин се омогућава формирање јединственог дијагностичког и терапијског приступа болесницима широм Србије, обезбеђује се равноправност сваког болесника, односно могућност да добије исти третман без обзира на то да ли се лечи у мањем здравственом центру или у здравственој установи терцијерног нивоа заштите.

Осим тога, у садашњој преплављености бројним информацијама, лекару-практичару често представља проблем да изабере право решење, те водич треба да пружи сигурност правилног избора и најадекватнијег поступка у датим околностима.

Коначно, национални водичи представљају вид континуиране медицинске едукације која се обавља кроз процес имплементације лекарима са сва три нивоа здравствене заштите.

Национални водичи добре клиничке праксе представљају дело радних група и рецензената, састављених од најеминентнијих домаћих експерата за поједине медицинске области, номинованих од стране Републичке стручне комисије за израду и имплементацију националних водича добре клиничке праксе Министарства здравља Србије. Основни задатак радних група био је да уједине своју стручност, податке добијене претраживањем најсавременије литературе и да све то усагласе са социоекономском стварношћу у Србији и нашим здравственим системом, што свакако није био лак задатак.

Овакви типови националних водича добре клиничке праксе већ постоје у многим развијеним земљама (нпр. NICE и SIGN у Великој Британији).

Наши експерти су имали на располагању Водич за израду националних водича добре клиничке праксе који им је дао основне смернице о начину прикупљања и анализирања литературе, писања водича и посебно градацији нивоа доказа и степена препорука.

Најзад, национални водичи добре клиничке праксе немају обавезујући карактер; на савести сваког лекара је да у лечењу свог болесника примени оно што тренутно важи као најефикаснији дијагностички и терапијски принцип у свету.

Председник Републичке стручне комисије
за израду и имплементацију
водича добре клиничке праксе
Проф. др Надежда Човичковић Штернић

НИВОИ ДОКАЗА И СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКА

Ниво доказа А: докази из метаанализа мултицентричних, добро дизајнираних контролисаних студија. Рандомизоване студије са ниским лажно позитивним и ниским лажно негативним грешкама (висока поузданост студија)

Ниво доказа Б: докази из најмање једне добро дизајниране експерименталне студије. Рандомизоване студије са високо лажно позитивним или негативним грешкама (ниска поузданост студије)

Ниво доказа Ц: консензус експерата

ДКП (добра клиничка пракса): ниво доказа је заснован на неконтролисаним студијама или на искуству експерата који су учествовали или учествују у изради европских/светских водича

Степен препоруке I: постоје докази да је одређена процедура или терапија употребљива или корисна

Степен препоруке II: стања где су мишљења и докази супротстављени

Степен препоруке IIa: процена ставова/доказа је у корист употребљивости

Степен препоруке II b: примењивост је мање документована на основу доказа

Степен препоруке III: Стања за која постоје докази или генерално слагање да процедура није применљива и у неким случајевима може бити штетна

Степен препоруке IV: на основу неконтролисаних студија, појединачних случајева или експертског мишљења

√ : препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич

РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

Руководилац:

Доц. др Иван Палибрк,
Анестезиолог, Медицински факултет, Универзитет у Београду
Центар за анестезиологију и реаниматологију
Клинички центар Србије, Београд

Секретар:

Доц. др Небојша Лађевић,
Анестезиолог, Медицински факултет, Универзитет у Београду
Центар за анестезиологију и реаниматологију
Клинички центар Србије, Београд

Чланови радне групе:

Др Драгана Лаврнић,
Редовни професор неуропсихијатар
Медицински факултет, Универзитет у Београду
Клиника за неурологију,
Клинички центар Србије, Београд

Др Ивана Баста,
Клинички асистент неуролог
Медицински факултет, Универзитет у Београду
Клиника за неурологију,
Клинички центар Србије, Београд

Мр сц. мед. др Ержебет Патарица Хубер,
Анестезиолог, Шеф Одсека за терапију бола
Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица

Др сц. мед. Снежана Бошњак,
Научни саветник клинички фармаколог
Клиника за медијалну онкологију
Одсек интензивне онколошке неге и супортивне онкологије
Институт за онкологију и радиологију Србије (ИОРС), Београд

Мр сц. мед. прим. др Лепа Б. Јовановић,
Клинички фармаколог, Одељење за ментално здравље са Одсеком за дијагностику и терапију хроничног бола.
Градски завод за геронтологију и палијативно збрињавање, Београд

Др Братислав Бранковић,
Анестезиолог, Институт за лечење и рехабилитацију „Нишка Бања“, Ниш

Мр сц. др Сања Томановић Вујадиновић,
Физијатар, Начелник одељења ране рехабилитације ургентних стања
Директор Клинике за физикалну медицину и рехабилитацију
Клинички центар Србије, Београд

Др Уна Недељковић,
Физијатар, Начелник одељења за терапију
Клиника за физикалну медицину и рехабилитацију
Клинички центар Србије, Београд

ФЦАРЦСИ, ДЕАА Др Жика Петровић, анестезиолог
Consultant in Anaesthesia and Pain Medicine, Medway NHS Foundation Trust, UK

Др Сандра Шипетић Грујичић,
Редовни професор епидемиолог, Институт за епидемиологију,
Медицински факултет, Универзитет у Београду

Др Гордана Драгутиновић,
Институт за јавно здравље: „Др Милан Јовановић Батут“
Београд

Рецензенти:

- 1. Проф. др Невена Калезић,*
Анестезиолог, Медицински факултет Универзитета у Београду
Центар за анестезиологију и реаниматологију, Клинички центар Србије, Београд
- 2. Доц. др Предраг Стевановић,*
Анестезиолог, Медицински факултет Универзитета у Београду
Одељење анестезије и реанимације
КБЦ Бежанијска коса, Београд
- 3. Др Данијела Дукић,*
Секретар Републичке стручне Комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, Центар за анализу, планирање и организацију здравствене заштите, Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“, Београд

САДРЖАЈ

| | | |
|------|---|----|
| I | Опште напомене | 11 |
| II | Дијагноза и процена интензитета бола..... | 11 |
| III | Опиоиди у терапији хроничног канцерског бола | 13 |
| IV | Опиофобија | 21 |
| V | Неуропатска компонента хроничног бола малигне етиологије | 24 |
| VI | Адјувантни аналгетици (коаналгетици) | 26 |
| VII | Фармаколошка супортивна терапија болесника са малигним болом | 31 |
| VIII | Терапија хроничног бола малигне етиологије у посебним групама болесника | 35 |
| IX | Нефармаколошки приступ канцерском болу | 40 |
| X | Инвазивна терапија хроничног бола малигне етиологије | 43 |
| XI | Литература | 46 |

I Опште напомене

Бол је субјективно искуство које се описује коришћењем неколико различитих особина или карактеристика (квалитетом, локализацијом, интензитетом, емоционалним утицајем, променом понашања, учесталости...). Иако препознајемо значај свих ових карактеристика и узимамо их у обзир када вршимо терапију хроничног бола малигне етиологије, његов интензитет је препознат и прихваћен као најважнија клиничка димензија доживљавања бола.¹

Бол је најчешћи и симптом који се најтеже подноси код болесника са узнапредовалим малигним или неким другим обољењем у терминалном стадијуму. Ослободити пацијента од бола је основа терапије и палијативне неге. То није лако и једноставно постићи ако томе додамо да је потребно избећи нежељене ефекте терапије бола и постићи да ова терапија буде доступна свима којима је потребна. Бол је основни симптом болног синдрома. Потребно је идентификовати и друге симптоме синдрома на које можемо утицати а значајни су за пацијента. Одредити оптималну терапијску стратегију за пацијента. Бити свестан постојања низа баријера у спровођењу терапије и у њеном мониторингу.

Из овога проистиче да бол као симптом болног синдрома не може лечити један лекар или једна особа. Потврђено је да је мултидисциплинарни приступ лечењу бола много ефикаснији, даје боље резултате. Овај модел је широко прихваћен и у овом водичу је примењен.²

Свесни чињенице да је терапија хроничног бола како бенигне, тако и малигне етиологије код нас у зачетку, прва одредница нам је стварање једноставног водича који има задатак да ослободи и подстакне лекаре да се ухвате у коштац са болом. На тај начин они ће створити своја искуства која ће даљим радом, коришћењем литературе, посећивањем стручних састанака надоградити.

II Дијагноза и процена интензитета бола

Доживљај интензитета бола је препознат и признат као најзначајнија клиничка димензија доживљавања бола. Како је бол субјективно искуство, субјективни осећај, нема валидних објективних метода за мерење његовог интензитета. На доживљај бола утичу и комплексна људска искуства са функционалним, емотивним и духовним компонентама. Лекари воле да имају одговарајуће водиче, оруђа за процену интензитета бола. То оруђе треба да им дâ податке о интензитету бола, понуђеним аналгетикама и додатним лековима и поступцима за терапију бола у односу на интензитет истог.

Из тих разлога развијају се једнодимензиона и вишедимензиона оруђа за процену јачине бола.

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|---|------------------|
| A | Једнодимензионе скале (VAS, VRS, NRS) се уобичајено користе у мерењу интензитета бола са подједнаким успехом. Избор скале зависи од њене практичности, знања и вештине корисника. | I |
| A | Нумеричка скала за процену интензитета бола је једноставна за примену. Користити је код првог прегледа и код контролних прегледа ради праћења делотворности терапије | IIa |
| Ц | Терапију бола спроводити постепеним увођењем слабијих а потом јачих аналгетика. | √ |

Једнодимензиона оруђа за мерење интензитета бола обухватају:

1. Визуелно аналогну скалу - ВАС (Visual Analogue Scale (VAS)).
2. Вербалну скалу - ВС (Categorical Verbal Rating Scales (VRS)).
3. Нумеричку скалу – НС (Categorical Numerical Rating Scales (NRS)).

Ове три скале се уобичајено користе у мерењу интензитета бола са подједнаким успехом. Избор скале зависи од њене практичности, знања и вештине корисника.³

Нумеричка скала (НС) (0–5 или 0–10) за процену интензитета бола је једноставна за примену. Користити је код првог прегледа и код контролних прегледа ради праћења делотворности терапије. Означена су два екстрема у опису интензитета бола, на пример од „Бола нема уопште“, до „Најјачи

могући бол“⁴. Нумеричка скала се често зове и визуелна нумеричка скала (VNRS/VNS), када је скала објашњена или приказана на папиру тако да одговара неком броју.

Експерименталним поређењем нумеричке скале (НС) са механичком визуелном аналогном скалом (МВАС), показана је предност МВАС за процену интензитета бола и непријатности због болног надражаја. Вредности НС су биле више од МВАС. Међутим, НС је једноставнија за примену.⁴

НС има многе недостатке, не приказује све карактеристике бола које могу утицати на клиничку праксу. Такође, ови пацијенти дају веће вредности интензитету бола. Ипак ово је значајно оруђе за побољшање медицинске документације. Она је омогућила уношење и вредности интензитета бола као једног од виталних параметара. Ова скала омогућава брзо започињање и праћење терапије, што је показано у студији са преко 100 испитаника.⁵

Важна је и чињеница да свака скала има своју вредност и да једна другу не може мењати. На пример, ВАС и вербална скала ВС (Verbal Rating Scale) се не могу поредити. ВАС скала је подељена од 0 до 100 док ВС има четири градације бола. Обе скале почињу са „без бола“ а завршавају се са „најјачим могућим болом“. Веома је значајно то што нумеричким приказивањем бола можемо пратити и графички обрађивати резултате. На тај начин током наредних контролних прегледа можемо пратити успех терапије, поредећи тренутну оцену бола са претходним.⁶

Коју унимодалну скалу користити за процену интензитета бола? Препорука је да се користи нумеричка скала. Разлози су следећи: има бољу усклађеност, осетљивост, лакша је за коришћење и применљивија је у односу на визуелну (VAS – Visual Analogue Scale) и вербалну (Verbal Rating Scale) скалу.^{7,8}

Поред једнодимензионих, користе се и мултидимензиона оруђа за процену интензитета бола. Највише коришћена су:

1. Мек–Гилов упитник за бол (Mc Gill Pain Questionnaire). Овај упитник користи велики број енглеских речи, што га сврстава у упитнике који се тешко могу користити у другим језичким подручјима.⁴
2. Кратки упитник за испитивање бола (The Brief Pain Inventory)
3. Картице за процену интензитета бола (The Memorial Pain Assessment Card)

Картице за процену интензитета бола се састоје од четири картице. Картице за интензитет бола, картице која описује пратећи бол, картице која показује ослобађање од бола и картице расположења, пратећих симптома према интензитету... Сматра се да су примењиве једино на енглеском језичком подручју и то им је недостатак. Постоје студије које истичу да се могу применити и на другим језицима. Због те језичке препреке препоручују се Мек–Гилов упитник за бол и Кратки упитник за испитивање бола.^{3,9,10,11}

Поређене су једнодимензионе скале: ВАС, НС и ВРС са вишедимензионим. Једнодимензионе скале су боље приказале интензитет бола за посматрани период, за разлику од мултидимензионих инструмената. Такође, једнодимензионе скале су боље корелирале са скалом ослобађања од бола него вишедимензионе.¹²

Само мултидимензионе скале могу описати и представити комплексност канцерског бола. Тамо где на живот и активности болесника утичу и други елементи треба комбиновати процену интензитета бола са скалама где су и они узети у обзир.

Терапију бола спроводити постепеним увођењем слабијих, а потом јачих аналгетика.

Коришћење „аналгетских степеница (мердевина)“ које је прва увела Светска здравствена организација (СЗО) је изузетно корисно. Многи експерти у развијеним и неразвијеним земљама их користе као једно веома корисно оруђе које се примењује у терапији бола. „Степенице“ од три нивоа су одличан модел за почетника. Оне показују основу приступа терапији бола. Основне претпоставке су веома корисне и данас применљиве али многе промене су потребне поготово на нивоу фармакотерапије. „Аналгетске мердевине“ Светске здравствене организације су изузетно клинички корисне, али за то нема доказа на нивоу препорука.¹³

„Аналгетске степенице“ се користе у свакодневном раду јер су погодне за рад лекара који почињу да се баве терапијом бола. Дају могућност да се постепено уводе лекови и контролишу успех и напредовања терапије. При томе ниво „мердевина“ један, благ бол (НС = 1 – 3), препоручује приме-

ну неопиоидних аналгетика и додатну терапију. Ниво два, умерен и благ бол (НС=4-7), препоручује примену опиоида уз примену неопиоида и адјувантну терапију. На крају највиши ниво, ниво три, (НС=8-10), препоручује јаке опиоиде за умерен и јак бол уз терапију неопиоидима и додатну терапију. У појединим случајевима постепен приступ има и недостатака јер треба доста времена да се интензитет бола смањи, односно да се дође до одговарајуће терапије. Тада се уместо „терапијских степеница“ може користити „терапијски (аналгетски) лифт“. Прескачемо степеницу два и врло брзо почињемо са применом јаких опиоида. Овакав приступ је могућ код искуснијих лекара који се баве терапијом бола. Као адекватна терапија се сматра она којом потпуно елиминишемо бол или када он постане благ, односно када се према НС скали смањи за 70% од почетне вредности.^{14, 15, 16, 17}

Важно је напоменути да терапија бола треба да је перорална колико је год могуће, а терапију титрирати према потребама пацијента. Користити аналгетске степенице и мултидисциплинарни приступ. Препоручује се комбиновање лекова као и коришћење адјувантне терапије. Не користити плацебо а веома је значајно евалуирати бол и успех терапије.¹⁶

III Опиоиди у терапији хроничног канцерског бола

Опиоиди су супстанце које имају активност као морфин, укључујући и агонисте и антагонисте као и природне и синтетске опиоидне пептиде. Можемо их поделити по пореклу на природне, пулусинтетске и синтетске. Као и на слабе и на јаке опиоиде. Слаби опиоиди су названи слаби јер имају горњу границу ефикасности, односно за њих постоји максимална дневна доза која се може применити и користе се за болове на НС скали од 5 до 6. Јаки опиоиди немају максималну дневну дозу и користе се за јаке болове, НС >6.¹⁻³

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|--|------------------|
| A | <p>Путеви уноса опиоидних аналгетика</p> <ul style="list-style-type: none"> – Препоручује се перорални унос. – Трансдермални, субкутани и интравенски се примењују код немогућности пероралног уноса (повраћање, немогућност гутања, операције гастроинтестиналног тракта). – Епидурална и интратекална примена се препоручује само уколико су опиоиди делотворни, али је доза таква да доводи до настанка нуспојава упркос ротацији и оптималној употреби адјувантних аналгетика. – Код болесника са стабилном јачином бола треба размислити о трансдермалној примени опиоида. – Букална, сублингвална и интраназална примена користи се код брзоделујућих формулација опиоидних аналгетика, да би се омогућила аналгезија за пробој бола. – Епидурална и интратекална примена са локалним анестетиком или без њега повећава ефекат и смањује нуспојаве а препоручује се када једноставнији начини апликације нису делотворни. | I |

| | | |
|---|---|---|
| А | <p>Општи принципи прописивања опиоида:</p> <ul style="list-style-type: none"> – препоручује се узимање опиоида пероралним путем („на уста“), – препоручује се узимање „по сатници“ – у тачно одређено време без прескакања дозе, – препоручује се узимање оне дозе лека која омогућава контролу бола између интервала узимања лека на сат, без појаве нуспојава на које не можемо деловати, – препоручује се прописивање лека за сваког пацијента посебно у зависности од општег стања и интензитета бола, – опиоиди се уводе у терапију када су болови на НС скали > 4. – за болове НС=5-6, прво се уводе у терапију слаби опиоиди који се комбинују са НСАИЛ – уколико потреба за слабим опиоидима прелази максималне дневне дозе, размислити о прелазу на јаке опиоиде, – за болове НС>6 уводе се јаки опиоиди⁴, – за болове који нису стални током дана прописују се опиоиди са умереним ослобађањем лека (4–6 сати), – за болове који су стални током дана (24 сата) прописују се или опиоиди са умереним ослобађањем лека или опиоиди са продуженим ослобађањем лека, – за пробој бола прописују се опиоиди са брзим дејством, – уколико болесник развија неприхватљиве опиоидне нуспојаве, а НС је < 4, размислити о смањењу дозе за 25%, – уколико је контрола бола лоша и постоје неприхватљиве опиоидне нуспојаве, размислити о ротацији опиоида. | I |
| А | Користити оралне и парентералне еквивалентске дозе опиоида у односу на морфин у терапији хроничног канцерског бола ⁵ , табеле 1 и 2. | I |

Табела 1: Оралне и парентералне дозе опиоида у терапији хроничног канцерског бола

| Опиоидни агониста | Парентерална доза (ПД) у мг | Орална доза (ОД) у мг | Фактор ОД/ПД | Трајање дејства |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------|-----------------|
| Морфин | 10 | 30 | 3 | 3-4 сата |
| Хидроморфон | 1.5 | | 5 | 2-3 сата |
| | | 8.0 | | 24 сата |
| Леворфанол | 2 | 4 | 2 | 3-6 сати |
| Оксикодон | - | 15-20 | - | 3-5 сати |
| Хидрокодон | - | 30-45 | - | 3-5 сати |
| Оксиморфон | 1 | 10 | 10 | 3-6 сати |
| Кодеин | - | 200 | - | 3-4 сата |

Меперидин није препоручен због неуротоксичног метаболита мермеперидина. Мешовити агониста-антагониста опиоиди се не препоручују (пентазоцин, налбуфин, буторфанол). Метадон није препоручљив због свог дугог и варијабилног времена полуживота. Титрира се споро, на сваких 5–7 дана са дозом од 5мг. Конверзија између морфина и метадона спада у домен високо специјализованих клиника. У табели 3 су приказани аналгетици регистровани у Републици Србији.

Табела 2: препоручене дозе приликом конверзије између трансдермалног фентанила и морфина

| Трансдермални фентанил мкг/сату | Морфин – ив или субкутани пут мг/дан | Морфин – орални пут мг/дан |
|---------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| 12* | 10 | 30 |
| 25 | 20 | 60 |
| 50 | 40 | 120 |
| 75 | 60 | 180 |
| 100 | 80 | 240 |

*није регистрован на тржишту Републике Србије

Табела 3: Опиоидни аналгетици у терапији хроничног бола регистровани у Републици Србији

| Опиоид | Пут примене | Дозирање | Максимална дневна доза | Коментар |
|-------------|-------------------------|---|--|--|
| трамадол | орални; парентерални | на 6–12 сати | 400 мг | Уколико је контрола бола на трамадолу незадовољавајућа, увести у терапију уместо њега јак опиоид: 200 мг трамадола/дан = 8 мг хидроморфона п.о/дан 300 мг трамадола/дан = 25 мкг/сат ТД фентанила |
| морфин | орални; парентерални | на 4 сата | јак и опиоиди немају максималну дневну дозу | На тржишту Републике Србије доступан је морфин са брзим дејством (у облику капи, сирупа, раствора и за парентералну употребу) који служи за титрацију и лечење пробоја бола. Базична аналгетска терапија стабилног хроничног бола мора бити дугоделујући опиоид. |
| хидроморфон | орални | на 24 сата | јак и опиоиди немају максималну дневну дозу | Једини орални дугоделујући опиоидни аналгетик на тржишту Републике Србије. |
| фентанил | трансдермални | на 72 сата | јак и опиоиди немају максималну дневну дозу | ТД фентанил се примењује код немогућности пер ос уноса лека (повраћање, немогућност гутања, операције ГИТ-а). |
| метадон | орални | | | Због свог дугог и варијабиног полувремена живота није препоручљив у терапији хроничног бола малигне етиологије. |
| тапентадол* | орални | краткоделујући: на 4–6 сати дугоделујући: на 12 сати | краткоделујући: 600–700мг дугоделујући: 500 мг | Клиничке студије указују на бољу подношљивост и мању инциденцу гастроинтестиналних нежељених дејстава у односу на друге опиоиде. |

* у процесу регистрације

ПРИМЕНА ОПИОИДА У ТЕРАПИЈИ КАНЦЕРСКОГ БОЛА КОД ОДРАСЛИХ

I Бол који није повезан са хитним стањима у онкологији

- а) Опиоид-наиве пацијенти
- б) Опиоид-толерант пацијенти
- ц) Болни догађаји и процедуре

II Бол који је повезан са хитним стањима у онкологији

I Бол који није повезан са хитним стањима у онкологији

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|--|------------------|
| A | Иа. Опиоид-наиве пацијенти ⁶ – То су пацијенти који не узимају хронично опиоидну аналгезију на дневној бази и нису развили значајну толеранцију – алгоритам терапије бола видети у табели 4. | I |
| A | Иб. Опиоид-толерант пацијенти ⁶ – То су пацијенти који хронично узимају опиоидну аналгезију на дневној бази. ФДА дефинише толеранцију као употребу минимум 60 мг оралног морфина или 30 мг оралног оксикодона или 8 мг оралног хидроморфона свакодневно (или неког другог опиоида у еквивалентској дози) у трајању од минимум једне недеље – видети графиконе 4 и 5. | I |
| | Иц. Болни догађаји и процедуре. Неопходно је антиципирати све болне процедуре и обезбедити аналгетску терапију и терапију анксиозности. Размотрити и употребу локалних анестетика | |

Табела 4: Примена опиоида код опиоид-наиве пацијената

| | |
|----------------------|--|
| За све јачине бола | <ol style="list-style-type: none"> 1. Применити опште принципе прописивања опиоида 2. Антиципирати и третирати нежељене ефекте примене опиоида 3. Размотрити примену адјувантних аналгетика за специфична болна стања 4. Обезбедити психолошку потпору 5. Размотрити потребу за НСАИЛ и парацетамолом |
| Јак бол НС=7-10 | Применити принципе описане за све јачине бола Брза титрација са краткоделујућим опиоидима – видети Графиконе 1 и 2 Започети са стимулацијом рада црева |
| Умерен бол НС=4-6 | Применити принципе описане за све јачине бола Титрација са краткоделујућим опиоидима – видети Графиконе 1 и 2 Започети са стимулацијом рада црева |
| Благ бол НС=1-3 | Применити принципе описане за све јачине бола Размислити о титрацији са краткоделујућим опиоидима Започети са стимулацијом рада црева |

НС – интензитет бола према нумеричкој скали

Односи се на фрактуре костију, епидуралне метастазе, лептоменингеалне метастазе, инфекцију, опструкцију или перфорацију органа (акутни абдомен...).

На стандардну терапију сада се примењује и додатна аналгетска терапија и специфична терапија хитних онколошких дешавања (хирургија, антибиотици, стероиди, зрачење...).

Ротација опиоида^{7,8}:

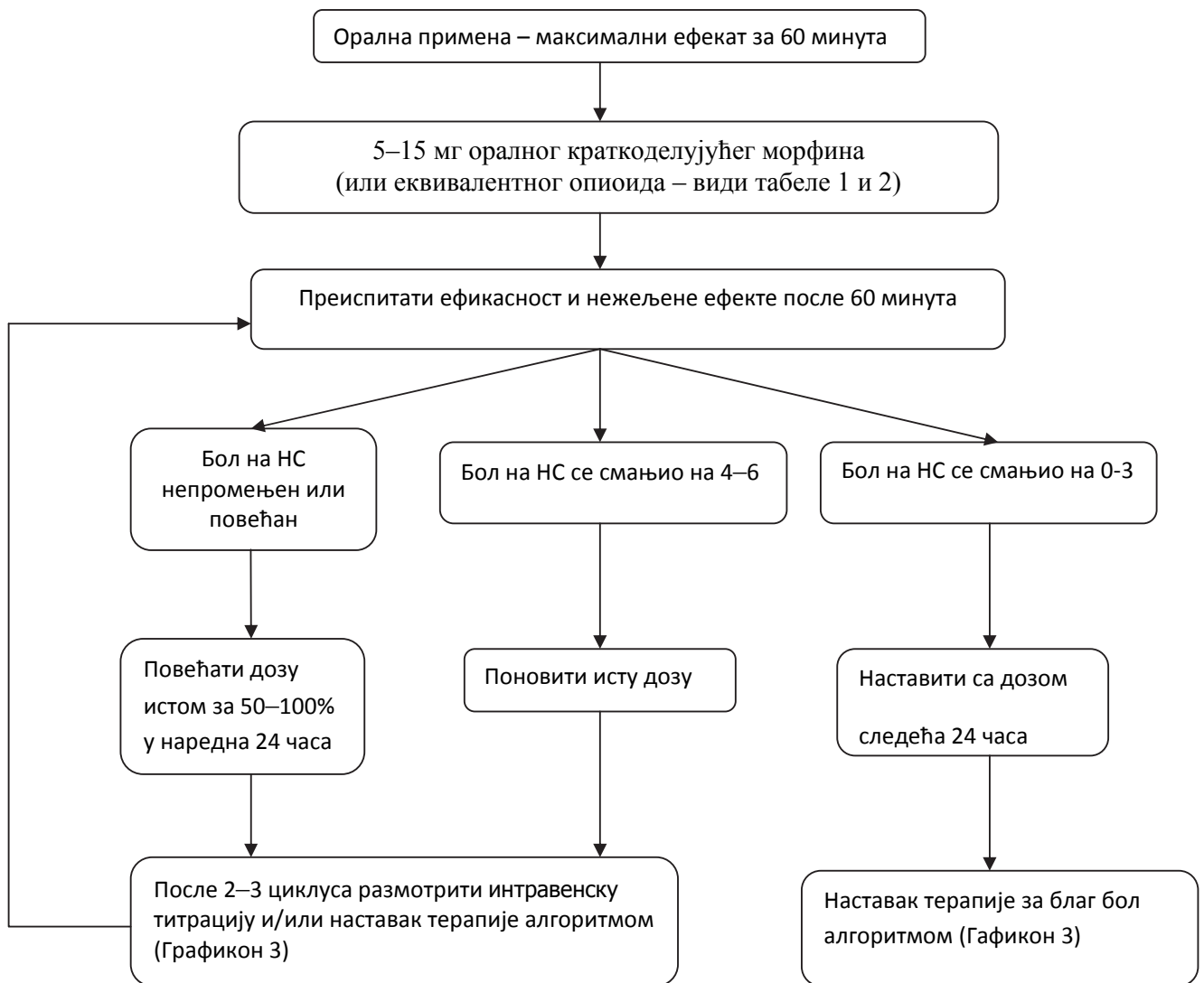
Представља замену једног јаког опиоида другим јаким опиоидом:

- уколико високом дозом прописаног опиоида не постижемо жељени опиоидни ефекат (појава толеранције)
- прописани опиоид изазива нежељене ефекте који значајно нарушавају квалитет живота пацијента или уколико су нежељени ефекти резистентни на примењену терапију.
- код ротације дозу примењеног опиоида смањимо за половину или 2/3 прописане, затим конвертујемо у еквивалентску дозу новописаног дугоделујућег опиоида. (Табела 5)
- нову дозу титрирамо током наредна 24 сата, код слабе аналгезије ићи на 100% еквивалентску дозу или увећану за 25% ако је потребно.
- краткоделујући морфин додајемо за титрацију и лечење пробоја бола.

Табела 5: Еквианалгетске дозе опиоида

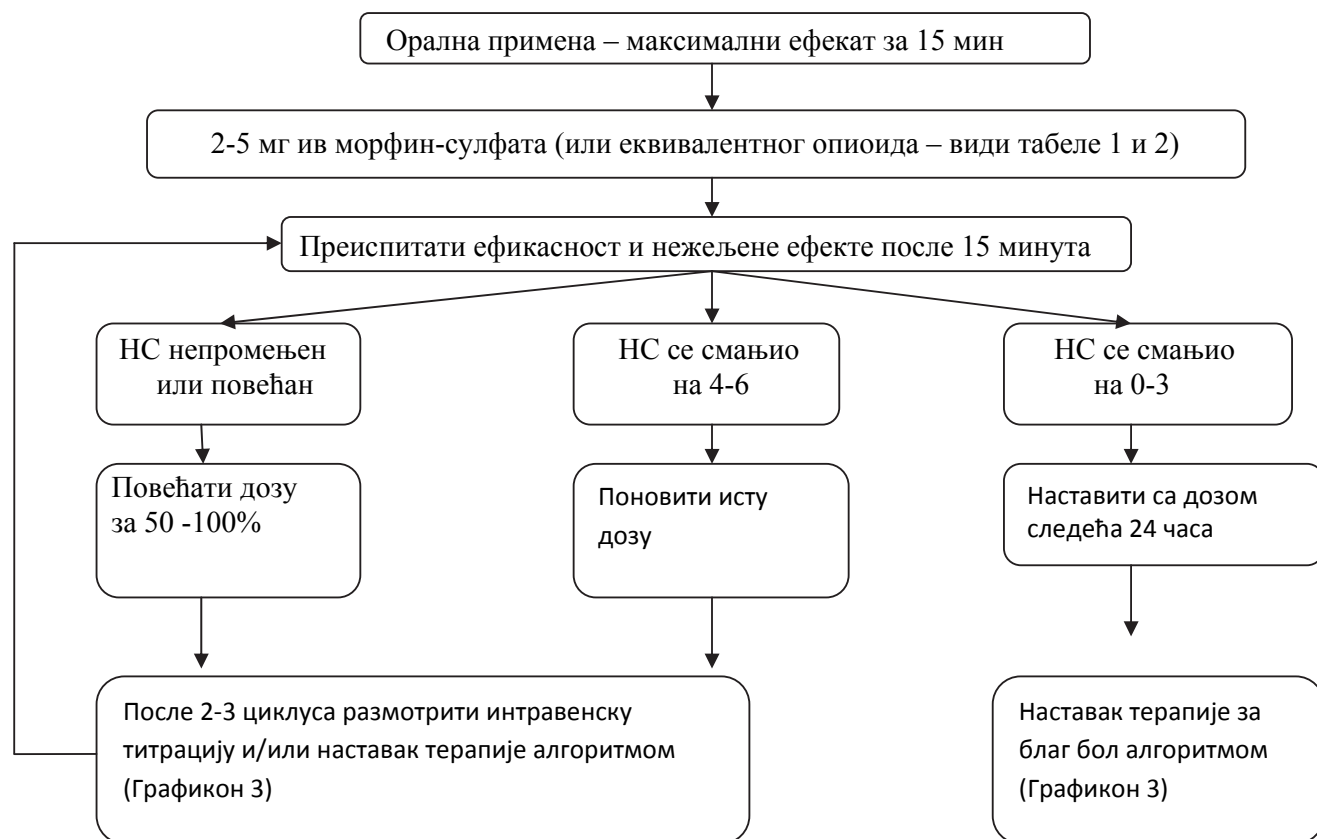
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----|------|-----|----|----|------|----|-----|-----|------|-----|-----|-----|------|-----|------|-----|------|------|
| ТРАМАДОЛ орално мг/дан | 200 | 300 | 400 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| МОРФИН орално мг/дан | 30 | 40 | 50 | 60 | 75 | 80 | 95 | 100 | 120 | 160 | 180 | 200 | 210 | 240 | 280 | 300 | 320 | | |
| ФЕНТАНИЛ мкг/сат трансдермално | | 25 | | | | 50 | | | | 75 | | | | 100 | | 125 | | | |
| ХИДРОМОРФОН мг/дан | 8mg | 16mg | | | | 24mg | | | | 32mg | | | | 40mg | | 48mg | | 56mg | 64mg |

II Бол који је повезан са хитним стањима у онкологији



НС – интензитет бола према нумеричкој скали

Графикон 1: Брза титрација са оралним краткоделујућим опиоидима за бол на НС ≥ 4 .⁶

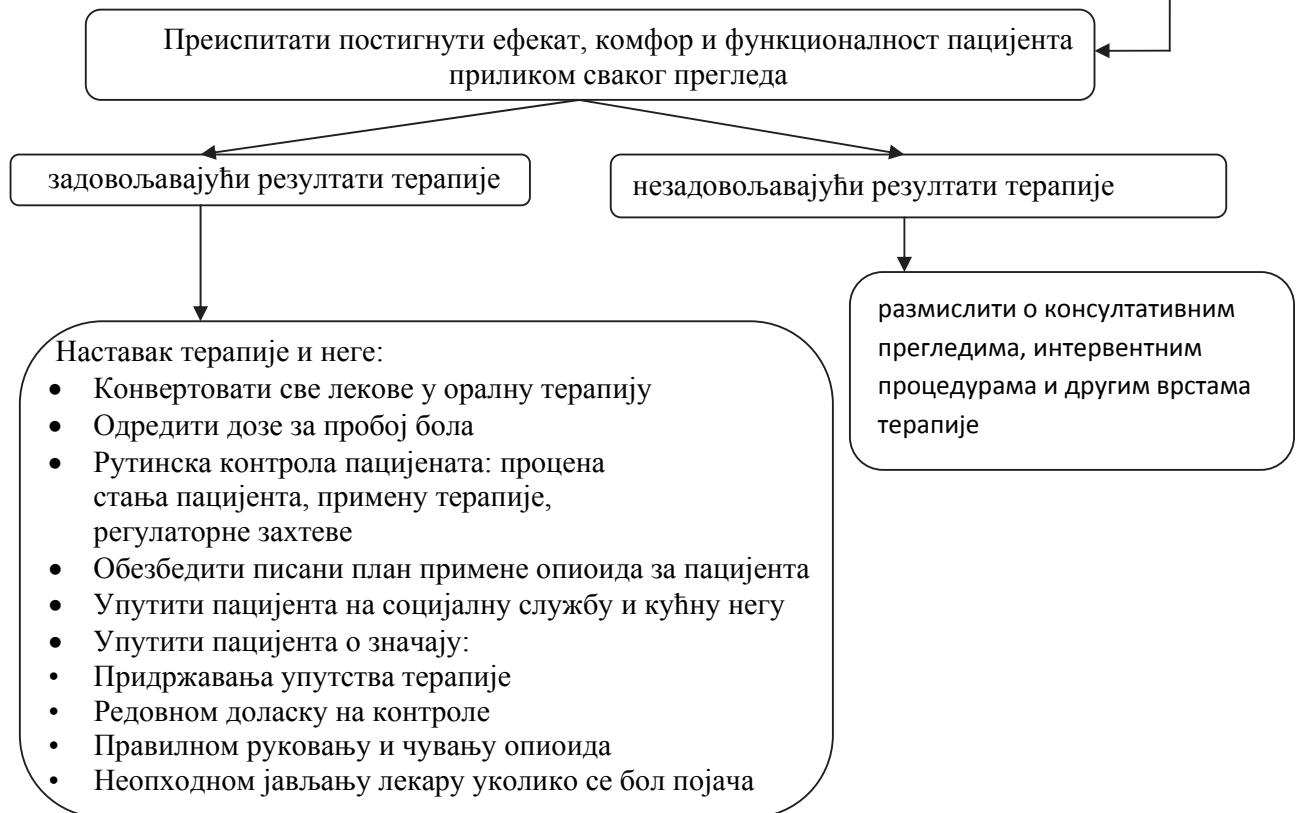


НС – интензитет бола према нумеричкој скали

Графикон 2: Брза титрација са ив краткоделујућим опиоидима за бол на $НС \geq 4$ [1a]⁶

| | |
|----------------------|---|
| За све јачине бола | 1. За хронични бол примењивати дозе по сатници и дозе у случају пробоја бола 2. Наставити са терапијом опстипације 3. Обезбедити психолошку потпору 4. Обезбедити едукацију пацијента и његове породице |
| Јак бол НС=7-10 | 1. Применити принципе описане за све јачине бола 2. Реевалуација титрације опиоида 3. Реевалуација радне дијагнозе и опсежно испитивање бола 4. Размотрити постојање специфичних болних синдрома 5. Реевалуирати да ли је потребна адјувантна аналгетска терапија |
| Умерен бол НС=4-6 | 1. Применити принципе описане за све јачине бола 2. Наставити са титрацијом опиоида 3. Размотрити постојање специфичних болних синдрома 4. Реевалуирати да ли је потребна адјувантна аналгетска терапија |
| Благ бол НС=1-3 | 1. Применити принципе описане за све јачине бола 2. Преиспитати и модификовати третман како би се смањили нежељени ефекти 3. Реевалуирати да ли је потребна адјувантна аналгетска терапија |

НС – интензитет бола према нумеричкој скали



Графикон 3: алгоритам наставка терапије⁶



НС – интензитет бола према нумеричкој скали

Графикон 4: терапија опиоид-толерант пацијената са оралним опиоидима за бол на $НС \geq 4$.⁶



ПЦА – пацијент контролисана аналгезија; НС – интензитет бола према нумеричкој скали

Графикон 5: терапија опиоид-толерант пацијената са ив болусом опиоида за бол на $НС \geq 4$.⁶

IV Опиофобија

Опиоидни аналгетици су кључни и незамењиви лекови за успешно отклањање умерено јаког и јаког канцерског бола.¹⁻⁵ Процењује се да умерено јак односно јак канцерски бол има око 2/3 оболелих од малигнух обољења.⁶ Орални морфин, хидроморфон и оксикодон имају сличну ефикасност и подношљивост и могу да се препоруче као јаки опиоиди прве линије.³

Опиофобија се дефинише као прекомерна забринутост за последице употребе опиоида у медицини.^{7,8} Ризик од опиоида процењује се као превелики у односу на терапијску корист што доводи до тога да се опиоиди не користе тамо где су индиковани (лечење бола и палијативно збрињавање). **Непрописивање опиоида једна је од највећих баријера за успешно лечење канцерског бола.**^{9,10} У пракси, опиофобија се најчешће односи на морфинофобију.

| | |
|-------------|--|
| Ниво доказа | Општа напомена |
| Б | Опиофобија је баријера за успешно лечење канцерског бола ^{9,10} |

УЧЕСТАЛОСТ ОПИОФОБИЈЕ

Опиофобија: здравствени радници. Истраживано је постојање опиофобије међу 374 здравствена радника (лекари и медицинске сестре). У истраживању је учествовало 128 лекара и 212 медицинских сестара који су одговарали на упитник од 5 питања о томе шта их забрињава везано за опиоиде. Нумеричка скала од 0 до 10 (1–4: блага забринутост; 5–10, умерено јака и јака забринутост) је коришћена да изрази ниво забринутости за развој зависности, толеранције, депресије дисања, других нежељених дејстава опиоида као и за рестрикције у прописима који регулишу опиоиде. У поређењу са лекарима, значајно већи број сестара изразио је умерено јаку и јаку забринутост за развој зависности ($p < 0.05$), толеранције ($p = 0.0003$), депресије дисања ($p < 0.05$), других нежељених дејстава опиоида ($p < 0.05$) као и за рестрикције у постојећим прописима ($p = 0.001$). Међу лекарима преовладава умерено јака и јака забринутост за рестрикције у постојећим прописима који регулишу прописивање опиоида. Ова забринутост се јавила значајно чешће у односу на друге разлоге забринутости.^{11, 12, 13, 14}

Опиофобија: лекари на специјализацији. Истраживање је обухватило 93 лекара на специјализацији на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Упитник се односио на то шта брине лекаре приликом прописивања и примене опиоида у клиничкој пракси (бојазан од развоја зависности, толеранције, депресије дисања, других нежељених дејстава опиоида као и на то колико их брину рестрикције у прописима који регулишу опиодне аналгетике). Лекари су били подељени у две групе (група А: мање од 5 година радног искуства, Б: од 5 до 10 година радног искуства). Резултати су показали да већина лекара на специјализацији (82/93, 88.17%), има бојазан приликом прописивања и примене опиоида, и то значајно више у групи са радним искуством мањим од 5 година ($p = 0.00478$). Група лекара са мање радног искуства (А) није пријавила бојазан од толеранције, док у групи са више радног искуства (Б) није било бојазни од депресије дисања. Група А пријавила је страх од депресије дисања (73.77%) и других нежељених дејстава опиоида (50.82%), док је група Б најчешће пријавила бојазан од рестрикција у прописима који регулишу опиоиде (85.71%) и од нежељених дејстава опиоида (47.62%). Резултати су показали и да је значајно мањи проценат лекара у групи А исказао бојазан од рестрикција у прописима који регулишу опиоиде ($p = 0.000004$).¹⁵

| | |
|-------------|--|
| Ниво доказа | Општа напомена |
| Б | Здравствене раднике брину рестриктивни прописи којима се контролише прописивање опиоида као наркотика. Такође их брину и развој зависности, толеранције, депресије дисања и нежељена дејства опиоида. Забринутост приликом прописивања опиоида већа је код лекара са мањим радним искуством. ^{11, 12, 13, 15} |

Опиофобија: пацијенти. У истраживању које је имало циљ да идентификује шта забрињава пацијенте у вези са опиоидним аналгетичима учествовало је 96 пацијената са дијагнозом малигне

болести и умерено јаким односно јаким канцерским болом ($\geq 5/10$) који раније нису били лечени опиоидима.^{16,17} Бележене су спонтане изјаве болесника када им је по први пут препоручен опиоидни аналгетик. Од укупног броја пацијената, највећи број (92.71%) је испољило неки вид опиофобије. Прикупљено је укупно 18 спонтаних изјава које су груписане у пет најзначајнијих категорија: страх од зависности (84.37%), страх од нежељених дејстава опиоида (58.32%), страх од толеранције (44.79%), страх да примена опиоида указује на терминалну фазу болести (34.38%) и предрасуда да прихватање терапије бола значи да је пацијент „слабић” јер не може да трпи бол (33.37%). У литератури је публикован мали број студија на малом броју пацијената које се баве ставовима болесника о опиоидним аналгетцима, посебно о морфину.¹⁸⁻²¹

| Ниво доказа | Општа напомена |
|-------------|---|
| Б | Пацијенте брине развој зависности, нежељена дејства опиоида и појава толеранције. Плаше се да примена опиоида указује на терминалну фазу болести. Предрасуда да је потребно трпети бол и да прихватање терапије јаким опиоидима значи да је пацијент „слабић” веома је заступљена. ¹⁶⁻²⁰ |
| Ц | Евалуација присуства опиофобије део је обавезне евалуације пацијента са болом. ⁴ |
| Ц | У тренутку када се отпочиње терапија морфином и алтернативним јаким опиоидима пацијенте би требало питати о томе шта их забрињава и понудити им информацију о ефикасности опиоидних аналгетика и њиховој безбедности када се употребљавају у лечењу канцерског бола. ² |
| Б | Пацијента треба информисати о канцерском болу и лековима против бола, охрабрити га да буде активан партнер у лечењу бола. ⁴ |

ЈАТРОГЕНА ЗАВИСНОСТ ОД ОПИОИДА

Комитет експерата Светске Здравствене организације утврдио је да опиоиди, када се користе за лечење перзистентног бола, изазивају физичку зависност (односно апстиненцијални синдром по терминологији СЗО) и толеранцију.²² Међутим, овај Комитет је 2006. године додатно разјаснио да су апстиненцијални синдром и толеранција очекиване физиолошке последице дејства опиоида и да саме по себи нису довољне за дијагнозу тзв. синдрома зависности. Наиме, према међународној класификацији болести, код болесника који се лече опиоидима дијагноза синдрома зависности може да се постави само ако болесник, осим толеранције и апстиненцијалног синдрома, задовољава бар још један од преостала четири критеријума, и то: неодољиву, сталну жељу да се ужива (користи) лек, губитак контроле коришћења лека, поремећај функционисања (укључујући ту и занемаривање других задовољстава и интересовања) уз стално коришћење лека без обзира на штетне последице по оболелог.

Према томе болесници који се лече опиоидима, који у анамнези немају злоупотребу алкохола или лекова, немају неодољиву сталну жељу да узимају лек и губитак контроле када је реч о његовом коришћењу, немају јатрогену зависност од опиоида. Ако се антинеопластичном терапијом отклони узрок бола или се јачина бола смањи, болесници не настављају да употребљавају опиоидне аналгетике. Бол, а не лек, ремети нормално функционисање, укључујући ту и занемаривање других задовољстава и интересовања, а отклањање бола враћа болесника нормалном животу. Употреба лека против бола нема штетне последице, напротив добра аналгезија побољшава квалитет живота болесника. Код болесника код којих бол није отклоњен, или због оправданог страха да ће се бол јавити ако се лек не обезбеди, јавља се заокупљеност захтевом за опиоидима. Ово понашање веома често се погрешно интерпретира као зависност од опиоида (тзв. псеудозависност). Када се успостави добра контрола бола и редовно снабдевање опиоидима, престаје и понашање карактеристично за псеудозависност.

Систематско претраживање и мета-анализа публикованих студија на пацијентима без злоупотребе супстанци у анамнези (17 студија, 3079 пацијената) који су били лечени опиоидима за хронични (≥ 6 месеци) неканцерски бол показало је да је опиоиде злоупотребљавало само 0.43% (3/685) пацијената, а да је синдром зависности развило свега 0.05% (1/2042).²³

| Ниво доказа | Општа напомена |
|-------------|--|
| А | Јатрогена зависност на опиоидне аналгетике и злоупотреба ових лекова када се користе у лечењу хроничног бола је екстремно ретка и не би смела да буде препрека за употребу опиоида у клиничкој пракси када је она индикувана јачином бола. ²³ |

ТОЛЕРАНЦИЈА

Толеранција подразумева смањење аналгетичког ефекта опиоида после понављаних давања одређене дозе тог лека. Толеранција на аналгетички ефект опиоида се не развија брзо. Потреба да се доза аналгетика повећа, најчешће је резултат појачања бола, а не праве фармаколошке толеранције (тзв. псеудотолеранција). До појачања бола најчешће долази због појачања болног надражаја (релапс или прогресија малигне болести) или због утицаја немедицинских фактора који утичу на болесниково живљење бола (према концепту тзв. тоталног бола то могу бити психолошки, социјални, спиритуални фактори). У случају псеудотолеранције, каузалном терапијом бола на холистички начин, уз учешће немедицинских и медицинских чланова тима, могуће је смањити јачину бола и повратити аналгетички ефект лека.

Толеранција на аналгетички ефект опиоида може да се превазиђе преласком са слабог на јак опиоид или повећањем дозе јаког опиоида. Јаки опиоиди немају тзв. максималну дозу и доза лека се може повећавати колико год је то потребно до престанка бола или до појаве нежељених дејстава која се не могу контролисати. Толеранција на јак опиоид може се такође превазићи преласком са једног јаког опиоида на други (тзв. ротација опиоида).

| Ниво доказа | Општа напомена |
|-------------|--|
| Ц | Толеранција на аналгетички ефект опиоида није препрека за примену ових лекова у пракси. Потребно је разликовати псеудотолеранцију од праве фармаколошке толеранције на лек. ²² |
| Ц | Апстиненцијални синдром и толеранција су очекиване физиолошке последице дејства лека и саме по себи нису довољне за дијагнозу тзв. синдрома зависности (у старој терминологији зависност од лекова или „адикција“). Болесници са канцерским болом једино зависе од терапијског учинка лека којим се бол ставља под контролу. ²² |

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ОПИОИДА

Употребу опиоида у пракси спречава и страх од могућих нежељених дејстава. Нежељена дејства опиоида добро су позната, могу да се спрече и контролишу према смерницама у одговарајућим водичима.²⁴

На већину нежељених дејстава развија се толеранција и она се спонтано повлаче током времена. Трајно нежељено дејство опиоида је опстипација. Нежељена дејства која лимитирају дозу јесу миоклонус и делиријум. Депресија дисања је потенцијално фатално нежељено дејство опиоида, али се на овај ефект брзо развија толеранција. Осим тога, бол се супротставља депресорном ефекту опиоида на дисање. Једино су болесници који никада раније нису били изложени опиоидима под ризиком да развију депресију дисања као и болесници са оштећеном функцијом бубрега.²⁵

| Ниво доказа | Општа напомена |
|-------------|--|
| Б | Депресија дисања је изузетно ретка када постоји умерено јак односно јак бол и када се доза опиоида пажљиво и индивидуално титрира у складу са препорукама за дозирање опиоидних аналгетика. ^{24,25} |

ДА ЛИ ПРИМЕНА ОПИОИДА СКРАЂУЈЕ ПРЕЖИВЉАВАЊЕ?

Недавно је објављена студија која је показала да рана интеграција палијативног збрињавања у онколошко лечење болесника са одмаклим карциномом плућа продужава преживљавање.^{4, 26, 27, 28}

| Ниво доказа | Општа напомена |
|-------------|--|
| А | Бојазан да ће примена опиоидних аналгетика довести до скраћења живота није оправдана и не сме да буде разлог да се болесницима ускрати лечење опиоидима. ²⁶ |

ДА ЛИ ЈЕ ПОТРЕБНО ТРПЕТИ БОЛ?

| Ниво доказа | Општа напомена |
|-------------|---|
| Ц | Дуготрајни неотклоњени бол нарушава све аспекте болесниковог квалитета живота и осим физикалних има и социјалне, психолошке, и духовне последице. Неотклоњени јак бол може да изазове жељу за самоубиством. ²⁹ |
| Ц | Отклањање хроничног канцерског бола је важан циљ у медицини. ⁵ |
| Ц | Не постоје медицински разлози за трпљење бола. ⁵ |

ПРАВНИ ОКВИР ЗА ПРОПИСИВАЊЕ ОПИОИДА

Опиоидни аналгетици као психоактивне супстанце подлежу међународној контроли према јединственој конвенцији Уједињених нација (УН) о наркотицима (1961, са амандманом из 1972).³⁰

| | |
|-------------|---|
| Ниво доказа | Општа напомена |
| Ц | Мере за спречавање злоупотребе наркотика треба да буду усаглашене са мерама које омогућавају доступност опиоида и приступ пацијената опиоидима за лечење бола и отклањање патње. ³⁰⁻³⁵ |

Опиофобија се дефинише као прекомерна забринутост за последице употребе опиоида у медицини. Болесницима се због опиофобије ускраћују опиоидни аналгетици као најефикаснији и најбезбеднији лекови за отклањање умерено јаког и јаког канцерског бола. Опиофобија је једна од највећих препрека за успешно лечење канцерског бола

V Неуропатска компонента хроничног бола малигне етиологије

Неуропатски бол (НБ) је бол који је инициран или узрокован примарном лезијом или дисфункцијом соматосензорног дела периферног (ПНС) или централног нервног система (ЦНС) и у односу на то се и дели на периферни или централни НБ.¹ Сматра се да периферни НБ постоји код око 19% оболелих са различитим малигнитетима, и да он може бити директна последица малигне болести или пак деловања токсичних супстанци (хемиотерапија).²⁻⁴ Показано је такође да је ефикасност фармаколошке терапије код пацијената са НБ малигне етиологије мања у поређењу са НБ у оквиру других обољења.⁴⁻⁵

Клинички се НБ манифестује присуством различитих сензитивних симптома и знакова и то најчешће у виду жарења, мравињања, боцкања, пробадања, осећаја хладноће или „струјног удара”, осећаја „обамрлости“ неког дела тела или неадекватног осећаја бола на дражи које нормално не индукују болни доживљај (алодинаја).¹⁻⁶ Овај тип бола је по правилу хроничног тока, интензиван је и изузетно слабо реагује на примену стандардне аналгетске терапије. Поред тога, врло често је удружен са различитим коморбидитетним стањима, као што су поремећај спавања, депресија, анксиозност и/или когнитивни поремећаји, што све заједно у значајној мери утиче на социјално и професионално функционисање оболелих и одражава се на њихов квалитет живота.⁷⁻¹³

На основу резултата дупло слепих, рандомизираних, плацебо контролираних студија које су до сада спроведене, радна група Европске федерације неуролошких друштава (European Federation of Neurological Societies - EFNS) дала је препоруке фармаколошке терапије НБ, које су дефинисане у водичу ЕФНС-а, а са циљем да се омогући лечење већине болних неуропатских стања.¹⁴⁻¹⁶

Фармаколошка терапија НБ малигне етиологије

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|--|------------------|
| A | Симптоматска терапија НБ малигне етиологије се базира на примени лекова из четири основне групе, а то су антидепресиви, антиконвулзиви, локални аналгетици и опиоиди. ^{4, 5, 13-16} | I |
| A | Лечење НБ малигне етиологије антидепресивима је ефикасно (амитриптилином, венлафаксином и дулоксетином). | I |
| A | Лечење НБ малигне етиологије антиконвулзивима је ефикасно (габапентин и прегабалин). | I |

Антидепресивни лекови

Антидепресиви су у до сада спроведеним студијама показали ефикасност у лечењу НБ малигне етиологије.⁴⁻⁵ Најчешће коришћени лекови из ове групе су **трициклични антидепресиви** – амитриптилин, нортриптилин и имипрамин. Доказано је да трициклични антидепресиви свој аналгетски ефекат остварују потпуно независно од антидепресивног деловања, што значи да подједнако

ефикасно утичу на смањење бола и код болесника са депресијом, као и код оних без присутног депресивног испољавања.¹⁷⁻¹⁸

Најзначајнији представник ове групе лекова је **амитриптилин**. Лечење амитриптилином се започиње малим дозама лека, од 10 до 25 мг увече, уз постепено титрирање дозе на 3–7 дана дозом 5–25 мг, до максимално ефикасне дозе која најчешће износи 75–150 мг на дан. Предност ове терапије је у томе што се она може давати једном дневно, најчешће у вечерњој дози и што омогућава истовремено лечење најчешће присутног коморбидитетног стања, депресије.^{10, 14-16} Међутим, при давању трицикличних антидепресива потребно је водити рачуна о присуству евентуалних контраиндикација за њихову примену, а то су пре свега кардиолошки поремећаји са присуством блокова у срчаном спровођењу.¹⁹

За лечење канцерског НБ користе се и антидепресиви новије генерације, селективни инхибитори преузимања серотонина и норадреналина, чији су представници венлафаксин и дулоксетин. И поред тога што је ефикасност ових лекова у терапији хроничног бола нешто мања у поређењу са трицикличним антидепресивима, њихова предност је у томе што имају нешто ређа и блажа нежељена дејства.⁴⁻⁵

У до сада спроведеним рандомизираним контролисаним студијама у лечењу пацијената са периферним НБ **венлафаксин** је показао значајнију ефикасност од плацеба. Терапија се започиње дозом 37,5–75 мг дневно уз постепено титрирање до терапијски ефикасне дозе која износи 150–225 мг на дан, при чему је максимална доза лека која се препоручује 375 мг дневно. Најчешћи нежељени ефекти при примени венлафаксина су артеријска хипертензија, ЕКГ промене, хипонатремија, узнемиреност, а нешто ређе и поремећаји гастроинтестиналног тракта.²⁰

У сличним рандомизираним, клинички контролисаним студијама у лечењу пацијената са периферним НБ, доказана је и ефикасност **дулоксетина**. Препоручене дозе дулоксетина су 60–120 мг на дан и за разлику од венлафаксина, примена овог лека је потпуно безбедна код болесника са удруженим кардиоваскуларним обољењима. Најчешћа нежељена дејства при примени дулоксетина су мучнина и повраћање, а нешто ређе и пораст јетриних ензима, поспаност и несвестица. Доказано је да венлафаксин и дулоксетин у значајној мери утичу и на поправљање расположења, депресију и несаницу, чиме директно побољшавају квалитет живота оболелих.^{21, 22}

Антиконвулзивни лекови

Из групе антиконвулзива лекови који су у до сада спроведеним рандомизираним контролисаним студијама показали значајну ефикасност у отклањању симптома НБ су лиганди алфа-2-делта субјединице волтажно зависних калцијумових канала.^{10, 14-16, 23-27}

Представници ове групе лекова су габапентин и прегабалин. Бројне рандомизираним, контролисане студије су потврдиле њихову ефикасност, због чега се препоручују као лекови прве линије у терапији периферног НБ различите етиологије, укључујући и канцерски.^{4, 5, 10, 14-16}

Терапија **габапентином** се започиње дозом од 300 мг дневно са постепеним титрирањем до максимално ефикасне дозе која износи 1200–3600 мг на дан.^{10, 14-16, 24}

Са друге стране, лечење **прегабалином** се може одмах започети терапијски ефикасном дозом лека од 150 мг, подељеном у две дневне дозе. При увођењу прегабалина нема потребе за титрирањем дозе, што омогућава да се у кратком временском периоду, већ унутар недељу дана, постигне значајан терапијски учинак у већине оболелих.¹⁴⁻¹⁶ С обзиром на то да је у поменутом, до сада спроведеним студијама показано да прегабалин има дозно зависан ефекат, у случајевима када се не постигне задовољавајући терапијски учинак саветује се повећање дозе лека на 300 мг дневно у периоду од недељу дана, а уколико и ова доза не доведе до значајне редукције бола, она се у наредних недељу дана може повисити до 600 мг дневно, што је и максимална препоручена доза лека.^{10, 14-16, 25-27}

Значајна предност прегабалина над габапантином је и веома повољна фармакокинетика.^{25, 26}

Прегабалин се показао као ефикасан и у лечењу пацијената са веома рефрактарним НБ, који није реаговао на терапију габапентином, трицикличним антидепресивима, као и осталим лековима друге или треће терапијске линије. Потврђено је да је код ових пацијената позитиван терапијски ефекат прегабалина био дуготрајан и да се одржавао у периоду дужем од 2 године.¹⁴⁻¹⁶

Поред овога, прегабалин је, као и габапентин, показао значајан степен ефикасности и у лечењу удружених коморбидних стања, као што су анксиозност, депресија и поремећај спавања.^{25–27} Најчешћи нежељени ефекти који се јављају у току терапије габапентином и прегабалином су слични и обухватају вртоглавицу, поспаност, главобољу, сувоћу уста, појаву периферних едема и повећање телесне тежине. Они су обично благог до умереног интензитета и ретко достижу такав степен да захтевају прекид примењене терапије.^{25–27}

У лечењу појединих пацијената са НБ малигне етиологије извесну ефикасност су показали и други лекови из групе антиконвулзива, као што су карбамазепин, валпроична киселина, фенитоин и др.^{4, 5, 28}

Локални аналгетици

Локални аналгетици, лидокин и капсаицин, препоручују се као терапија првог избора искључиво у лечењу локализованог канцерског НБ.^{14–16, 29, 30} Предност ове терапије је у томе што нема значајне системске респорције лека, нити системских нежељених ефеката.^{29–30}

У лечењу локализованог НБ *лидокаин* се користи у облику 5% лидокаинских фластера. За покривање болних подручја могу се користити до 4 фластера дневно са ефектом који се одржава у периоду од 18 до 24 часа.^{4, 29}

Капсаицин свој аналгетски ефекат остварује деловањем на ванилоидни рецептор (VR1) и доступан је као крем или гел са 0,075% и 8% концентрације активне супстанце. Доказано је да примена фластера са високом концентрацијом активне супстанце (8%) редукује НБ за око 40% након 60 минута, а позитиван терапијски учинак се одржава у периоду и до три месеца.³⁰

Опиоиди

Бројним студијама је доказано да су опиоиди лекови који веома ефикасно и брзо делују на НБ, због чега се посебно препоручују код пацијената са акутним НБ, као и у случајевима епизодичних егзарцербација јаког хроничног НБ. Они своју примену такође налазе и као додатна терапија током титрирања дозе неког другог лека првог избора. У терапији се најчешће користе *морфин, метадон, оксикодон, леворфанол, трамадол, трансдермални фентанил* и други.^{10, 14–16, 31}

Потребно је истаћи да се у свакодневној клиничкој пракси често срећемо са ситуацијом да хронични НБ није могуће купирати применом само једног лека, већ је рационална политерапија често потребна. Највећу ефикасност је показала комбинација антиконвулзива из групе лиганана волтажно зависних калцијумових канала, прегабалина и габапентина, са опиоидима и локалним аналгетикима, као и антидепресива са опиоидима и локалним аналгетикима. Међутим, при свакој комбинацији лекова потребно је имати у виду не само њихову ефикасност, већ и безбедност и толеранцију терапије.^{10, 14–16}

VI Адјувантни аналгетици (коаналгетици)

Адјувантни аналгетици (коаналгетици) представљају разнолику групу лекова чија основна примена није усмерена на бол, али имају клинички значајан аналгетски ефекат у специфичним болним стањима.¹ Њихово место у терапији канцерског бола је генерално усвојено на бази података из студија која су спроведена у неканцерској популацији и неколицини упоредних студија. У терапији канцерског бола комбинују се са примарним аналгетиком на свакој степеници аналгетичке лествице у циљу повећања терапијског ефекта, смањења нежељених дејстава, лечења придружених симптома и оптимизације функционалности, тј. квалитета живота.² У принципу, коаналгетици смањују интензитет бола, потрошњу опиоида и побољшавају терапијски индекс опиоида. За разлику од опиоидних аналгетика, коаналгетици имају своју максималну терапијску дозу, могу да изазову трајна оштећења органа и мање су флексибилни. Серумски ниво коаналгетика помаже при њиховој титрацији, што није случај са опиоидима.

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|---|------------------|
| Ц | Адјувантни аналгетици (коаналгетици) се у терапији канцерског бола комбинују са примарним аналгетиком на свакој степеници аналгетичке лествице у циљу повећања терапијског ефекта, смањења нежељених дејстава, лечења придружених симптома и оптимизације функционалности, тј. квалитета живота. ² | √ |

Примена коаналгетика у терапији канцерског бола

1. Оптимизовати опиоидну терапију пре увођења коаналгетика
2. Проценити потенцијалне предности и евентуалне нуспојаве планираних коаналгетика у односу на остале терапијске модалитете који се користе у случајевима слабог аналгетичког одговора на опиоиде, као што су опиоидна ротација, агресивнији третман нуспојава, промена начина апликације лека, инвазивна терапија, рехабилитациони и психолошки третман
3. Изабрати најприкладнији адјувантни аналгетик на основу свеобухватне процене пацијента, укључујући и доминантни тип бола као и постојеће коморбидитете и симптоме.
4. Прописати адјувант на основу фармаколошких особина, одобрених индикација у медицинској пракси, нежељених ефеката и интеракција са другим лековима
5. Адјувантни аналгетик са најбољим показатељем корисности треба применити као прву линију терапија
6. Избегавати истовремено увођење више коаналгетика
7. У већини случајева лечење започети са малим дозама, титрирати постепено према аналгетичком одговору и евентуалним нуспојавама
8. Учесталије процењивање ефикасности и подношљивости терапијског режима, прекинути са леком уколико није постигнуто очекивано смањење интензитета бола
9. Комбинација више адјувантних аналгетика је могућа само у посебно одабраним случајевима.

Подела адјувантних аналгетика

1. **вишенаменски** адјуванти (антидепресиви, кортикостероиди, $\alpha 2$ -адренергички агонисти, неуролептици) који се користе код разних болних синдрома
2. **специфични** адјувантни аналгетици који су прва терапијска линија за *неуропатски бол* (антиконвулзиви, локални анестетици, НМДА рецептор антагонисти), *за коштани бол* (бисфосфонати, радионуклиди, калцитонин) или *за бол код цревне опструкције* (октреотид, антихолинергици).

1. Вишенаменски адјувантни аналгетици

а. Антидепресиви *Трициклични антидепресиви*, ТЦА, као што су *амитриптилин*, *имипрамин*, *доксепин* и *хломипрамин* су атрактивни адјувантни лекови, код пацијената оболелих од карцинома, због њиховог позитивног ефекта на расположење и сан. Аналгетичка својства ТЦА су интензивно проучавана у различитим немалигним болним стањима. Постоје убедљиви докази за њихово аналгетичко својство и сматрају се првом линијом терапије за различите неуропатске болне синдроме.³ Иако постоји само мали број клиничких испитивања која вреднују ову групу лекова за канцерски бол, искуства подржавају њихов аналгетички ефекат и у малигним болним стањима. Оправдана је рана употреба антидепресива када је бол праћен депресијом, која је прилично честа појава код пацијената са узнапредовалим малигнитетом. Међутим, употреба ТЦА може бити ограничена код болесних и старијих особа због нуспојава које су сличне онима са опиоидима, и због озбиљних нежељених ефеката као што су ортостатска хипотензија, оштећење функције јетре и кардиотоксичност. ТЦА су контраиндиковани код пацијента са глаукомом и који су склони самоубиству.

Треба напоменути да *секундарни амини*, *десипрамин* и *нортриптилин*, имају мање антихолинергично дејство, боље се подносе него терцијарни амини, пожељнији су и у старијој популацији.

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|---|------------------|
| А | Антидепресиви се сматрају првом линијом терапије за различите неуропатске болне синдроме. | I |

б. Селективни инхибитори поновног преузимања серотонина/норадреналина, (ССРИ и СНРИ) (пароксетин, циталопрам, венлафаксин, дулоксетин) представљају групу антидепресивних лекова који су генерално безбеднији, имају мање нежељених ефеката него ТЦА, индиковани су код пацијената који су имали нежељене последице у току третмана са ТЦА. Постоје само ограничени подаци који говоре у прилог њиховог аналгетичког дејства код немалигног бола, а нема студија које се односе на канцерски бол изузев једне која је показала повољан ефекат код посттерапијског неуропатског бола код карцинома дојке.⁴

ц. Кортикостероиди поседују аналгетичка својства код разних синдрома канцерског бола, укључујући коштани бол, неуропатски бол настао од инфламације или компресије нервних структура, главобоља услед повишеног интракранијалног притиска, артралгија, бол услед опструкције шупљих органа или истезања органских капсула. Ефикасни су и код третмана бола и симптома насталих код метастатске компресије кичмене мождине. Сем тога, кортикостероиди побољшавају апетит, смањују мучнину и малаксалост и уопште повољно делују на укупан квалитет живота. На основу клиничког искуства примењују се два терапијска режима: – високе дозе (дексаметазон 100мг, затим 96мг на дан у 4 подељене дозе) се користе код компресије кичмене мождине или у епизодама акутног напада бола који се не може брзо купирати опиоидима; – мале дозе (дексаметазон 2–4 мг или преднизолон 5–10мг једном или два пута дневно) се примењују код пацијената у поодмаклој фази малигнитета који имају болове и поред оптималне дозе опиоида. Дуготрајна терапија кортикостероидима доводи до значајних нежељених дејстава, као што су имunosупресија, хипертензија, хипергликемија, асептична некроза, ГИ улкус и психозе. Код малигнитета корист терапије често превазилази потенцијални ризик од нежељених ефеката, посебно у случајевима централног нервног система. Широки емпиријски терапијски спектар кортикостероида је неприкладан за дефинисање смерница о ефикасном дозирању.^{5,6}

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|---|------------------|
| Ц | Кортикостероиди поседују аналгетичка својства код разних синдрома канцерског бола. | √ |

д. Алфа 2 адренергички агонисти – клонидин, тизанидин спадају у групу вишенаменских адјувантних аналгетика. Постојећи подаци о њима су врло оскудни, а потенцијал њихових нежељених дејстава (поспаност и хипотензија) је велик. Појединачне студије говоре у прилог томе да је интраспинална апликација клонидина довела до смањења интензитета бола, нарочито неуропатског, код пацијената са јаким канцерским болом који је био рефрактеран на опиоидну терапију.

е. Антагонисти НМДА рецептора. Све је већи број доказа о значају и улози антагониста НМДА рецептора у третману рефрактерног канцерског бола.¹⁵ *Кетамин* је ефикасан у субанестетичким дозама.¹⁶ Озбиљна психомиметичка нежељена дејства, укључујући халуцинације, ограничавају широку употребу кетамин (паралелно давање антипсихотика или бензодиазепина смањују настанак ових нуспојава). Кетамин се обично даје субкутано, а почетна доза од 0,1мг/кг/сат се може повећавати. Орални облик кетамин је моћнији коаналгетик и има повољнији профил нежељених ефеката од парентералног облика. Тренутно доступни подаци о осталим лековима из ове групе (*декстрометорфан, амантадин и мемантин*) су врло оскудни да би подржали њихово место у лечењу канцерског бола.

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|---|------------------|
| Б | Антагониста НМДА рецептора су ефикасни у третману рефрактерног канцерског бола. | √ |
| Б | Кетамин је ефикасан у субанестетичким дозама. | √ |
| Ц | Орални облик кетамин је моћнији коаналгетик и има повољнији профил нежељених ефеката од парентералног облика. | √ |

ф. Неуролептици (антипсихотици) Ограничени број испитивања говори у прилог аналгетичког дејства антипсихотика (*оланзапин*). Користе се у специфичним болним стањима (нарочито када је уз бол присутна главобоља, повреда нерава и узнемиреност) када изостаје ефекат конвенционалних фармаколошких модалитета. Неуролептици имају важну улогу у третману агитације, делиријума и мучнине, посебно код пацијената са малигнитетом.

2. Специфични адјувантни аналгетици

А. Неуропатски бол

Познато је да неуропатски бол слабије реагује на опиоиде што уједно не значи да је и отпоран на опиоиде и да се од њих треба одустати у терапијском модалитету. Напротив, терапија неуропатског бола код малигнитета подразумева неопиоиде и опиоидне аналгетике који се комбинују са адјувантним аналгетцима.⁷⁻⁸

а. Антиепилептици (антиконвулзиви) Велики број доказа потврђује да су антиконвулзиви као адјувантни аналгетици корисни у третману неуропатског бола.^{9,10} Широка употреба раније коришћених лекова из ове групе (*карбамазепин, фенитоин, валпроат и клоназепам*) је опала увођењем нових антиконвулзива као што су *габапентин, прегабалин и ламотригине*.^{11,12}

б. Локално анестетици спадају у други ред терапије резистентних облика неуропатског бола. Упркос негативним резултатима добијених рандомизованим контролисаним студијама који су спроведени код канцерског неуропатског бола, клиничка искуства оправдавају њихову употребу.^{13,14}

ц. Остали системски лекови: *баклофен, канабиноиди, бензодиазепини, психостимуланси* имају дугу историју у клиничкој пракси упркос недовољном броју студија. Примећена ефикасност као адјувантних аналгетика у третману канцерског бола заслужује даље проучавање. Клиничка искуства подржавају употребу *топичких третмана* као што су трансдермална формулација, фластери локалног анестетика – *лидокаина* и *капсаицин* крема (састојак љуте папричице). Први је одобрен у лечењу постхерпетичке неуралгије а други се показао ефикасним код канцерско-неуропатског бола насталог после хируршке интервенције (после мастектомије). 5% Лидокаински фластери се користе 12 часова дневно, мада њихов високи ниво безбедности дозвољава и три апликације за 24 часа. Капсаицинска крема (0,025% и 0,075%) се апликује 3–4 пута у току дана.

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|--|------------------|
| А | Неуропатски бол захтева третман неопиоидним и опиоидним лековима | Па |
| А | Пацијентима са неуропатским болом треба дати или трициклични антидепресив или антиконвулзант и мониторисати нежељене ефекте. | I |
| Ц | Код пацијента са неуропатским болом услед коштаних метастаза индикована је радиотерапија. | Па |

Б. Коштани бол

Коштани бол је учестала појава код карцинома. Радиотерапија је оправдана у случајевима када је бол локализован, када је рефрактеран на опиоидну терапију или када је бол последица патолошких фрактура. У случајевима дифузних, мултифолкалних коштаних промена, интензивни болови, било ноцицептивне или неуропатске природе представљају прави тераписки изазов. Поред основних аналгетика, према тростепеној аналгетичкој лествици СЗО, адјувантни аналгетици имају значајну улогу у мултимодалном фармакотерапијском приступу.

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|---|------------------|
| Ц | Калцитонин има аналгетски ефекат код коштаних метастаза. | |
| Б | Бифосфонати су део терапије хиперкалцијемije и превенције скелетних компликација, метастаза, везаних за поједине врсте карцинома. Такође је ефикасан у терапији коштаних метастаза. ¹⁸ | IIa |
| Ц | Код свих пацијента са болним коштаним метастазама треба да се спроведе једнодозна зрачна терапија. | I |
| | Неопходне су превентивне стоматолошке мере пре апликације бифосфоната. | I |
| | Дексаметазон у средњој дози се мора преписати пацијентима са метастатском компресијом кичмене мождине. | I |
| | Деносумаб се сматра као валидна алтернативна терапија бифосфонатима код пацијената са болом или без њега код коштаних метастаза солидних тумора. | I |
| Б | Октеотриди смањују желудачну, панкреасну и цревну секрецију. | I |

а. Калцитонин Иако је механизам аналгетичког дејства калцитонин непознат, раније се често укључивао у терапију коштаног и неуропатског бола. Систематски преглед рандомизованих двоструко слепих клиничких студија о процени ефикасности калцитонина у контроли метастатског коштаног бола не подржава његову употребу.¹⁷

б. Бифосфонати Бифосфонати су аналози неорганичког пирофосфата, инхибирају остеокласте и тиме смањују ресорпцију костију у различитим болним стањима. Они су део терапије хиперкалцијемije и превенције скелетних компликација, метастаза, везаних за поједине врсте карцинома.¹⁸ Постоји довољно доказа за њихов аналгетички ефекат код пацијената са коштаним болом због метастаза од солидних тумора и мултиплом мијеломом.¹⁸ Њихова употреба код пацијената са карциномом дојке довела је до побољшања квалитета живота у поређењу са пацијентима који их нису користили.²⁰ Прописивање бифосфоната не треба сматрати као алтернативу аналгетичкој терапији, и пре њихове апликације требало би спровести стоматолошке превентивне мере.²¹ Након прве интравенске инфузије бифосфоната може се појавити или интензивирати већ постојећи бол, при томе је неопходно повећати дозу базалног аналгетика. Најчешће коришћени бифосфонати су *памидронат*, *клодронат* и *золедронична киселина*.

Аналгетички ефекат *памидроната* потврђују студије спроведене код пацијената са карциномом дојке и мултиплим мијеломом. Смањење скелетних морбидитета (патолошких фрактура, потреба за зрачењем или оперативним захватом, компресија кичмене мождине, хиперкалцијемija) допуњују ефикасност и само је још један подстицај да се памидронат користи као адјувант.^{22, 23} Нежељена дејства, хипокалцијемija и грозница су пролазна. Ретко се јавља нефротоксичност, обично после брзе инфузије, може се применити и код пацијената са оштећеном бубрежном функцијом. Препоручена доза је 60–90мг ив током 2 сата на 3–4 недеље.

Золедронична киселина је нови бифосфонат који је два пута моћнији од памидроната. Студије потврђују да смањује скелетне компликације код карцинома дојке, простате и мултиплом мијеломом као и неких солидних тумора, укључујући и карцином плућа. Апликује се као ив болус 15–30мин у дози 4–8мг на 3 до 4 недеље.^{24, 25}

Подаци о аналгетичком ефекту *клодроната* су опречни, али су доказани у студијама спроведеним код карцинома простате и мултиплом мијеломом. Главна предност клодроната је добра орална биорасположивост. Орална доза је 1600мг/дан а и.в. 600–1500мг сваке 2–3 недеље.

ц. Деносумаб је нов терапијски модалитет. То су моноклонска антитела против рецептора активатора нуклеарног фактора каппа - Б лиганд (РАНКЛ), подгрупа тумор некрозе фактора. РАНКЛ инхибиција спречава развој и активацију остеокласта, што доводи до смањене ресорпције и повећане густине костију, као и смањење ризика од коштаних компликација код скелетних метастаза карцинома.²⁶ Његова примена у терапији бола је обећавајућа.

д. Радиофармаци Радионуклиди се апсорбују на местима коштаних промена. Могу бити ефикасни као монотерапија или као додатак конвенционалној зрачној терапији код коштаних метастаза.

Ц. Бол услед цревне опструкције

Третман симптома који су настали као последица опструкције црева код карцинома може бити изазован. Уколико хируршка декомпресија није изводљива, сем контроле бола, важно је терапију усмерити на друге симптоме као што су надимање, мучнина, повраћање. У ситуацијама када је употреба опиоида лимитирана због дозом изазване токсичности или пробојног бола, антихолинергици, соматостатину аналогни октреотид и кортикостероиди имају значајну улогу.

Антихолинергични лекови смањују мотилитет црева и интралуминалну секрецију и тиме олакшавају симптоме опстипације. Континуирана инфузија скополамина у дози од 60 мг дневно показала се ефикасном.²⁷

Октреотид инхибира лучење желудачних, панкреасних и цревних секрета и смањује мотилитет гастроинтестиналног тракта. Подаци добијени клиничким испитивањем малигне популације су врло оскудни, али ипак говоре у прилог ефикасности октреотида.²⁸

Симптоме цревне опструкције могу олакшати и *кортикостероиди*. Начин деловања је нејасан. Дексаметазон се користи у дози 8–60мг/дан, а метилпреднизолон у дози 30–50мг/дан. Дуготрајна терпија повећава ризик од перфорације црева.^{29,30}

Нажалост, при употреби већине адјувантних аналгетика код оболелих од малигне болести рурководимо се искључиво клиничким искуством или подацима клиничких истраживања спроведених претежно код немалигних обољења. Будуће студије које би се фокусирали на оболеле од малигних болести су преко потребне, прошириле би терапијску примену адјувантних аналгетика.

VII Фармаколошка супортивна терапија болесника са малигним болом

МУЧНИНА И ПОВРАЋАЊЕ

Мучнина се манифестује као непријатан субјективан осећај који настаје као резултат стимулације гастроинтерстиналног таракта, хеморецепторске зоне на бази четврте мождане коморе, вестибуларног апарата или коре мозга.

Повраћање је неуромишићни рефлекс који настаје као последица надражаја једног или више претходно наведених региона. Повраћање се може јавити без мучнине, а мучнина не доводи увек до повраћања. Оба симптома заједно или појединачно ремете квалитет пацијентовог живота и његове породице. Мучнина је чест симптом у одмаклој фази малигне болести.^{1, 2, 3}

Може бити акутна (након давања цитостатика, зрачења и сл.) и хронична (због присуства малигне болести, директно или индиректно преко њеног утицаја на организам, употребе лекова који нису цитостатици и из других разлога).

Већина лекова који су укључени у терапију акутне или хроничне мучнине доминатно блокирају неуротрансмитере који учествују у патофизиологији мучнине или рецепторска места на која ти неуротрансмитери делују.

Хроничну мучнину треба разликовати од акутне и одложене мучнине након примене антинеопластичне терапије (примене цитостатика и зрачења) и траје до седам дана.^{2–7,32–37}

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|---|------------------|
| Ц | Препоруке за нефармаколошку терапију | I |
| A | Препоруке за фармаколошку терапију 1–59 | IIa |

Табела 1: Фармаколошка терапија мучнине и повраћања¹⁰

| НАЈЧЕШЋИ УЗРОЦИ | КЛИНИЧКА СЛИКА | МЕСТО ДЕЛОВАЊА И ТЕРАПИЈА |
|--|--|---|
| <p>ХЕМИЈСКИ</p> <p>а) ЛЕКОВИ (опиоиди, стероиди, дигоксин, антибиотици, антиконвулзиви, цитостатици)</p> <p>б) БИОХЕМИЈСКИ (хиперкалцемија, уремиа, отказивање органа)</p> | <p>Симптоми нежељених дејстава лекова или основне болести са израженом мучнином.</p> <p>Мучнина обично није праћена повраћањем</p> | <p>Хеморецепторна зона ЦНС-а ДОПАМИН D₂ АНТАГОНИСТИ Фенотиазини</p> <ul style="list-style-type: none"> • Халоперидол • Прохлорперазин • Метотримепразин • Хлороперазин <p>Гастрокинетичи</p> <ul style="list-style-type: none"> • Метоклоперамид • Домперидоне <p>5HT₃ Антагонист</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ондансетрон • Метоклопрамид <p>XK₁ Антагонист</p> <ul style="list-style-type: none"> - Апрепитант |
| <p>ГАСТРОИНТЕРСТИНАЛНИ ТРАКТ – ВАГУС</p> <p>– Гастрична иритација (НСАЈ, стероиди, стрес, радиотерапија)</p> <p>– Опструкција (парцијална или комплетна)</p> <p>– Затвор</p> <p>– Гастрична стаза</p> <p>– Карциноматоза</p> <p>– Метастазе у јетри и дисфункција јетре и сл.</p> | <p>Епигастични бол, рефлукс, надимање, шуцање, губитак апетита.</p> <p>Повремена мучнина која се смањује након повраћања.</p> <p>Промене у мотилитету црева, бол се може јавити након оралног уноса хране.</p> <p>Повраћање може бити обилно са мирисом на фекалије.</p> | <p>Вагусни и симпатички аферентни нервни путеви ДОПАМИН D₂ АНТАГОНИСТИ Гастрокинетичи</p> <ul style="list-style-type: none"> • Метоклопрамид • Домперидоне <p>Фенотиазини</p> <ul style="list-style-type: none"> • Халоперидол • Прохлорперазин • Метотримепразин • Хлороперазин <p>Метотримепразин</p> <p>5X₄ Агонист</p> <ul style="list-style-type: none"> • Метоклопрамид <p>5HT₃ Антагонист</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ондансетрон • Метоклопрамид • Дексаметазон |
| <p>ЦНС</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Повећан интракранијални притисак 2. Страх, анксиозност, бол | <p>Главобоља</p> <p>Повраћање без мучнине</p> <p>Други клинички знаци повећаног интракранијалног притиска</p> | <p>ХИСТАМИН (X₁) РЕЦЕПТОРИ X₁ АНТАГОНИСТ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Метотримепразин - Дименхудинат <p>ОСТАЛО</p> <p>Дексаметазон</p> <p>Бензодиазепини</p> <p>Канабиноиди</p> <p>Релаксациона терапија</p> |
| <p>ВЕСТИБУЛАРНИ АПАРАТ</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Кинетозе ▪ Тумори малог мозга | <p>Мучнина и повраћање при покретима</p> | <p>ХИСТАМИН (X₁) РЕЦЕПТОРИ X₁ АНТАГОНИСТ</p> <ul style="list-style-type: none"> - Метотримепразин - Дименхудинат |

Нефармаколошки третман мучнине и повраћања одухвата:

- Модификацију утицаја околине: елиминација јаких мириса, дезодоранса и освеживача ваздуха.
- Добро одржавање хигијене усне дупље, нарочито након епизода повраћања.
- Акупунктура и акупресура – имају ограничен ефекат.
- Консултације социјалних радника, психотерапеута, радних терапеута.
- Редукцију анксиозности.

* препорука експерата, постоје докази да је процедура употребљива и корисна

ДИСПНЕЈА

Диспнеја се дефинише као непријатан осећај и тешкоћа при дисању. Пацијенти је често дефинишу као напор при дисању, недостатак ваздуха, гушење или плитко дисање. Чест је симптом у узнапредовалом карциному.

Бронходилататори. Дају се код бронхоспазма. Могу се ординирати помоћу инхалатора орално или парентерално. Треба их укинути ако нема симптоматског бенефита.

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|---|------------------|
| Ц | Примена кортикостероида ^{1,5,7,13,16,29} | IIa |
| A | Опиоиди ^{1-6,8-14,16,18,19,21,22,24,25,27,29,30,34,35} Препоручује се да код пацијената који нису лечени опиоидима. Терапија се почиње са 2–5мг краткоделујућег морфина на 6 сати. | I |
| Ц | Примена анксиолитика и неуролептика ^{1,2,4,6,7,10,13,14,16,17,19,25,29,34} | IIb |
| Б | Примена кисеоника ^{1,4,6,7,16,19,21,24,25,37} | IIa |

КАШАЉ

Акутни кашаљ физиолошки има две функције: да спречи улазак страног материјала у доње дисајне путеве и да одстрани секрет из плућа и бронхијалног стабла.

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|--|------------------|
| Ц | Примена антитусика и експекторанаса ^{1,2,3,5,10,12} | IIa |
| Б | Примена бронходилататора ^{38,39} | I |
| A | Примена опиоида ^{2,3,5,8,10,16,17} | I |
| Ц | Примена кортикостероида ^{4,19,20,21,26} | I |
| Ц | Примена локалних анестетика ^{19,20,21,22} | IIa |
| A | Примена хемотерапије ^{23,24,25,26} | I |
| Ц | Остале нефармаколошке процедуре ^{1,4,6,8,12} | IIa |

КАХЕКСИЈА

Према дефиницији, кахексија је комплексни метаболички синдром који се јавља у крајњим стадијумима туморске болести. Карактерише га губитак мишићне масе, са губитком масног ткива или без њега, губитак апетита. Туморска кахексија је у литератури позната и као синдром анорексије – кахексије.¹⁻⁷

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|---|------------------|
| Б | Примена кортикостероида ^{22,23,26,27,29,31,34} | II |
| Б | Примена прогестерона ^{22,23,26,27,29,31,33,34} | II |
| A | Примена прокинетика ^{22,31,34} | I |
| Ц | Примена нефармаколошких мера ^{21,27,31,40,42} | I |

ОПСТИПАЦИЈА

Опстипација означава успорено или отежано пражњење црева избацивањем малих количина тврде, суве столице, односно непотпуно и ретко избацивање фекалних маса које прати надутост трбуха. Изостанак столице од 72 сата сматра се опстипацијом.

Учесталост опстипације у палијативној нези је око 18%, са напредовањем болести повећава се учесталост опстипација тако да се у терминалним стадијумима опстипација јавља код преко 80% пацијената.¹⁻⁶

Третман опстипација

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|---|------------------|
| Ц | Општи ^{1,3,10-13,15,19,20} Препоручује се адекватан унос течности по могућству пер ос и то 2 л/дан. Препоручује се ревидирање исхране. Сагледати и третирати реверзибилне факторе који су могли да доведу до опстипације. Ако је стање пацијента тренутно задовољавајуће, али постоји могућност настанка опстипације, пацијенту треба објаснити значај и начине превенције опстипације. | IIa |
| Ц | Орални лекови ^{1,12,16,24} Препоручује се употреба оралних лаксатива ако је то могуће. Препоручује се ректални третман, ако постоји инпакција ректума фецесом или код непокретних болесника. Ако је ректум балониран или празан, не препоручују се ректални третмани. | IIa |
| Б | Комбинација стимулатора и омекшивача. ^{6, 7, 17} Сена 2–4 таблете или бисакодил 5–10 мг у комбинацији са докусат нагријумом 100мг два пута дневно. Најчешћи стимулатори: бисакодил, дантрон, сена гликозиди, натријум пикосуфат. Најчешћи омекшивачи: течни парафин, докусат натријум | I |
| Б | Осмотски лаксативи ^{5, 12, 17} Препоручују се код тешке опстипације или када комбинација А није дала жељене резултате. Препоручују се веће дозе у току три дана. Најчешћи осмотски лаксативи: магнезијум сулфат, лактулоза, манитол, сорбитол. | I |
| Б | КОМБИНАЦИЈА ОМЕКШИВАЧ/СТИМУЛАТОР ЗА ТЕРМИНАЛНЕ БОЛЕСНИКЕ ^{17, 23, 25, 32} Дантрон/полохамер 188 капсуле или суспензија пред спавање. | I |
| Б | РЕКТАЛНИ ^{5,11,32} Импакција ректума <u>меканим фецесом</u> : Бисокадил супозиторије Натријум цитратни или фосфатни клистир Импакција ректума <u>тврдим фецесом</u> Глисерол супозиторије као лубрикант/стимулант, затим третирати као импакцију меканим фецесом. Импакција ректума <u>веома тврдим фецесом</u> Клистир уљем од кикирикија преко ноћи а затим фосфатни клистир. | I |
| Ц | ПАРАПЛЕГИЧАРИ И ПАЦИЈЕНТИ ВЕЗАНИ ЗА КРЕВЕТ ^{11,17,23,25} Титрирати лаксатив или лоперамид како би столица била нормалне конзистенције. Препоручује се коришћење ректалних третмана сваких 1–3 дана како не би дошло до стварања аналних фисура. | I |
| Ц | УПОТРЕБА ОРАЛНИХ ОПИОИДА ^{1,12,17,19,23,24} Опстипација је често нежељено дејство код употребе оралних опијата и треба је превенирати коришћењем лаксатива при свакој примени опијата. Препоручује се примена бисакодила, лактулозе или цене. Не може се дати предност ниједном лаксативу. | I |
| А | УПОТРЕБА ТРАНСДЕРМАЛНИХ ОПИОИДА ^{25,28,31,32} Трансдермални опиоиди изазивају мању опстипацију од оралних, али их треба третирати као опстипацију код оралних опиоида. | I |

VIII Терапија хроничног бола малигне етиологије у посебним групама болесника

Специфичности терапије бола код старих

Хроничан бол је чест код старих особа. Скоро 80% старих са дијагнозом карцинома имају искуство бола током трајања болести.^{1,5} Остарелу популацију карактерише комплексна и мултифакторијална природа бола, неадекватно пријављивање бола, полиморбидитет, већа склоност за развојем нежељених дејстава лекова и компликације и нежељени догађаји услед дијагностичких и инвазивних процедура. У циљу избора ефективне фармакотерапије, неопходно је прецизно испитивање бола, рутинско и пажљиво испитивање бола код свих старих, да би се избегли превиди непријављеног бола или препознатог бола код особа са когнитивним умањењима. Интердисциплинарно испитивање и терапијски план је најбољи приступ.¹⁻⁴

Тренутна литература заснована на доказима не служи као оговарајући водич у многим ситуацијама које се уобичајено срећу у клиничкој пракси и када је потребно донети терапијску одлуку. Број контролисаних студија које укључују особе старости 75 година и више остаје и даље мали. Неке од препорука су засноване на основу клиничког искуства и консензуса чланова панела научника, као и на слабијим научним доказима. Испитивање и терапија бола код старих се значајно разликује у односу на млађе.¹

Најзначајнији показатељ бола је извештај самог пацијента, који мора да обухвата пацијентову процену интензитета бола, као и процену утицаја бола на дневно функционисање. Чак и пацијенти са благим до умерено когнитивним умањења могу да буду успешно испитани постављањем једноставних питања и мерних инструмената који обухватају скале бола. Постоје валидни мерни инструменти (као нпр. Мек Гил (Mc Gill) упитник о болу, кратки упитник о болу и др.) којима се брзо испитују веродостојни параметри бола (нпр. интензитет, квалитет бола, локализација и др.). Пацијенти који имају тешкоћу да процене интензитет бола према вербално презентованој нумеричкој 0–10 скали, могу да буду испитани применом других прихваћених валидних инструмената као нпр. вербално презентована дескриптивна скала јачине бола, скала лица и термометри бола.^{1,6-10}

Код старих са умереном до израженом деменцијом или са неспособношћу говора, испитивање се спроводи опсервацијом болног понашања (као нпр. изрази лица, вокализација, покрети тела, промене у међуљудским интеракцијама, промене менталног стања) и уз помоћ извештаја пружаоца неге.^{9,10}

Иако су старији пацијенти на вишем ризику за развој нежељених дејстава лекова, аналгетици и коаналгетици су сигурни и ефективни (делотворни) лекови, уколико се пажљиво ординирају, водећи рачуна о коморбидитету и другим факторима ризика.¹

Најмање инвазиван начин примене лека би требало да буде примењен.¹

Краткоделујући лекови са брзим почетком би требало да се примењују за јаке, епизодичне болове, обично по потреби. Примена лека „по потреби” се не препоручује код пацијената са когнитивним умањењем, већ примена лека по шеми, водећи рачуна о епизодама антиципаторног или инцидентног бола. Препоручује се примена дугоделујућих или препарата са постепеним ослобађањем према сатници за континуиран бол, уз обезбеђење краткоделујућих аналгетика са брзим почетком дејства за пробој бола.

Комбинацијом два и више лекова са комплементарним механизмима дејства (као нпр. адитивно и синергистичко дејство) може да се постигне веће ослобођење од бола уз мање нежељених дејстава у односу на високе дозе једног аналгетика.¹

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|--|------------------|
| A | Парацетамол (ацетаминофен) би требало да буде лек првог избора за хронични, посебно коштано- мишићни бол. ¹ | I |
| A | Апсолутна контраиндикација за примену парацетамола је тешка инсуфицијенција јетре. ¹ | I |
| B | Релативне контраиндикације и упозорења за примену парацетамола су инсуфицијенција јетре, хронична злоупотреба алкохола. ¹ | I |
| B | Максимална дневна препоручена доза парацетамола је 4гр/24часа. ¹ | I |
| A | Пролазно повећање аланин аминотрансферазе код остарелих пацијената који дуготрајно узимају парацетамол не указује на тешку јетрину инсуфицијенцију нити дисфункцију јетре. Потребно је избећи примену максималних доза. ^{11,12} | I |
| A | Неселективни антиинфламаторни антиреуматици (НСАИЛ) и КОХ-2инхибитори могу да буду ординирани код строго селектираних појединаца уз изузетну пажњу. ¹ | I |
| Ц | Избор пацијената код којих је индикована терапија НСАИЛ заснива се на ставовима да је терапијски успех изостао при примени других сигурнијих лекова. ¹ | I |
| B | Апсолутне контраиндикације за примену НСАИЛ су постојање активне болести пептичког улкуса, хронична бубрежна болест, срчана инсуфицијенција. ¹ | I |
| B | Релативне контраиндикације за примену НСАИЛ и упозорења су: хипертензија, налаз Хеликобактер пилори, историја болести пептичког улкуса, истовремена примена кортикостероида или инхибитора преузимања серотонина (антидепресиви групе ССРИ). ¹ | I |
| A | Остареле особе које узимају НСАИЛ требало би да узимају инхибиторе протонске пумпе у циљу заштите гастроинтестиналног тракта. ¹ | I |
| A | Пацијенти који узимају КОХ-2 селективне инхибиторе уз аспирин, требало би да узимају инхибиторе протонске пумпе у циљу заштите гастроинтестиналног тракта. ¹ | I |
| B | Пацијенти не би требало да узимају више од једног лека из групе НСАИЛ или КОХ-2 селективних инхибитора у циљу контроле бола. | I |
| B | Пацијенти који узимају аспирин у циљу профилаксе кардиоваскуларних догађаја, не би требало да узимају ибупрофен. | I I a |
| Ц | Сви пацијенти који узимају НСАИЛ и КОХ-2 селективне инхибиторе би требало рутински да буду прегледани у циљу превенције гастроинтестиналних нежељених дејстава, бубрежне токсичности, хипертензије, срчане инсуфицијенције и других лек-лек и лек-болест интеракција. ¹ | I |
| Ц | Сви пацијенти са умереним до јаког бола, функционалним умањењима и умањеним квалитетом живота због бола, кандидати су за терапију опиоидима. ¹ | I |
| Ц | Пацијенти са честим или континуираним дневним болом могу да буду лечени опиоидима према сатници у циљу постизања стабилне концентрације лека у крви. ¹ | I |

Процент старих који примају терапију НСАИЛ се хоспитализује због нежељених дејстава је 23,5%.¹³ Гастроинтестинална токсичност услед употребе НСАИЛ је дозно и временски зависна.¹⁴
¹⁵ Гастроинтестинална токсичност услед употребе НСАИЛ је повећана при истовременој примени малих доза аспирина.^{1, 16, 17}

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|---|------------------|
| Ц | Лекар би требало да предвиди, испита и идентификује могућа нежељена дејства услед примене опиоида. ¹ | I |
| В | У комбинованим препаратима са опиоидима не би требало да буду прекорачене максималне сигурне дозе парацетамола или НСАИЛ. ¹ | I |
| В | Када се прописују дугodelујући опиоиди, требало би предвидети, испитати и превенирати или лечити ситуације пробоја бола применом краткodelујућих препарата са непосредним ослобађањем. ¹ | I |
| Б | Само лекари који имају искуства са употребом и ризицима терапије метадоном, могу да започну и пажљиво титрирају метадон код старих. ¹ | I |
| Б | Пацијенти који примају опиоиде требало би често да буду контролисани са поновним испитивањем бола, постигнутих циљева терапије, појаве нежељених дејстава и сигурне и разумне употребе лека. ¹ | I |
| А | Сви пацијенти са неуропатским болом су кандидати за терапију коаналгетицима. ¹ | I |
| Б | Трициклични антидепресиви (као нпр. амитриптилин) би требало да се избегну код старих због већег ризика за развој нежељених дејстава. ¹ | I |
| Б | Коаналгетици могу да се примене самостално, али су њихова дејства појачана када се примењују у комбинованој терапији. ^{1,8} | I |
| В | Терапију би требало започети најнижом терапијски ефективном дозом и постепено повећавати у складу са терапијским одговором и нежељеним дејствима. ¹ | I |
| Ц | Адекватно терапијско испитивање би требало да се спроведе пре прекидања одређене примењене терапије која изгледа као да је неадекватна. ¹ | I |
| Б | Дуготрајна примена кортикостероида код старих би требало да буде само код пацијената са болом удруженим са инфламацијом или болом у костима због метастаза. ¹ | √ |

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|--|------------------|
| Б | Сви пацијенти са локализованим неуропатским болом су кандидати за локалну терапију лидокаинским фластером. ¹ | I |
| Б | Сви пацијенти са локализованим не-неуропатским болом могу да буду кандидати за терапију локално примењеним НСАИЛ. ^{1, 8, 18-20} | II a |
| Б | Други локално примењени лекови као нпр. капсаицин и ментол могу да се примене за региолналне болне синдроме. ¹ | II b |
| Б | Многи други лекови за специфичне болне синдроме захтевају пажњу и додатна истраживања за примену код старих (као нпр. глукозамин, хондроитин, канабиноиди, ботулинум токсин, алфа 2 адренергички агонисти, калцитонин, витамин Д, бисфосфонати, кетамин). ¹ | II b |

Препоручени лекови у терапији хроничног бола код старих према препорукама Америчког удружења геријатара (АГС).¹

*Доза започињања би требало да буде најнижа могућа терапијски ефективна доза код слабашних старих, са историјом сензитивности на централно делујуће лекове.

| Лек | Препоручена доза започињања* | Коментари |
|--|--|--|
| парацетамол | 325–500 мг на 4 сата или 500–1000 мг на 6 сати | Максимална доза 4 гр. Код пацијената са инсуфицијенцијом јетре или историјом злоупотребе алкохола, максималну дозу треба смањити за 50% до 75%. |
| целекоксиб | 100 мг дневно | Више дозе су удружене са већом инциденцом гастроинтестиналних и кардиоваскуларних нежељених дејстава. Старији пацијенти који истовремено узимају аспирин кардиопротективно, потребно је да истовремено примају препарате за заштиту ГИТ. |
| напроксен натријум | 220 мг два пута дневно | Неколико студија указује на мању кардиоваскуларну токсичност у односу на друге НСАИЛ. |
| ибупрофен | 200 мг три пута дневно | Истовремена примена са аспирином инхибира антиагрегациона дејства аспирина. |
| диклофенак натријум | 50 мг два пута дневно или 75 мг дневно таблета са продуженим ослобађањем | У односу на друге НСАИЛ, више изражени кардиоваскуларни ризици. |
| кеторолак | | Не препоручује се. Високо изражен потенцијал за ГИТ и реналну токсичност. Неодговарајући лек за дуготрајну примену. |
| трамадол | 12,5–25 мг на 4 до 6 сати | Двоструки механизам дејства: Ми-опиоидни агонист и инхибитор преузимања норадреналина и серотонина. Интензивно мотрити на појаву нежељених дејстава. Истовремена примена са селективним инхибиторима преузимања серотонина може да проузрокује серотонински синдром. |
| тапентадол (са брзим почетком дејства) | 50 мг на сваких 4 до 6 сати <i>пер ос</i> (еквивалентно са 10 мг оксикодона на сваких 4 до 6 сати <i>пер ос</i>) | Клинички налази указују на мању инциденцу гастроинтестиналних нежељених дејстава у односу на друге опиоиде. |
| тапентадол (са продуженим дејством) пацијенти који први пут узимају опиоиде (опиоид „наиве”) | Започети са 50 мг 2 пута дневно (на 12 сати); Титрирати у повећањима од 50 мг не чешће од 2 пута дневно на свака 3 дана до ефективне терапијске дозе. | Прелазак са препарата са брзим почетком дејства на препарат са продуженим дејством: Примењује се иста укупна дневна доза, али се дели на две еквивалентне дозе и примењује два пута дневно тј. на 12сати. Максимална дневна доза: 500 мг/дан. |
| тапентадол (са продуженим дејством) пацијенти који су већ на опиоидима | Започети са 50 мг и титрирати до ефективне дозе; титрирати у повећањима од 50 мг не чешће од 2 пута дневно, на свака 3 дана до ефективне терапијске дозе (нпр. 100 до 250 мг 2 пута дневно). | Не постоје адекватни подаци о пребацавању пацијената са других опиоида на тапентадол са продуженим ослобађањем. Максимална дневна доза: 500 мг/дан. |
| Оксикодон (краткоделујући) | 2,5 до 5 мг сваких 4 до 6 сати | Примењује се за акутан рекурентан, периодичан бол или пробој бол; Дневна доза препарата са непосредним ослобађањем је ограничена када се примењују фиксне дозне комбинације са парацетамолом или НСАИЛ. |
| Оксикодон (дугоделујући) | 10 мг сваких 12сати | Уводи се у терапију када се претходно одреди потребна дневна доза током примене краткоделујућег опиоида или као алтернатива неком другом дугоделујућем опиоиду у процесу ротације опиоида. Иако је индиковано дозирање на 12 сати, код неких пацијената ефективно аналгетско дејство траје 8 сати, док код других, изузетно слабашних, вулнерабилних остарелих пацијената дејство може да траје 12 до 24 сати. |

| | | |
|---|---|---|
| Морфин са непосредним ослобађањем - краткоделујући (морфин сулфат и морфин хидрохлорид) | 2,5 до 10 мг на 4 сата | Примењује се за периодичан бол, у фази титрације опиоида и за пробој бола. |
| Дугоделујући морфин – са постепеним ослобађањем | 15 мг сваких 8 до 24 сати | Уводи се у терапију када се одреди потребна дневна доза током примене краткоделујућег морфина или као алтернатива неком другом дугоделујућем опиоиду у процесу ротације опиоида. Токсични метаболити морфина могу да ограниче његову корисност код пацијената са реналном инсуфицијенцијом или када је потребна терапија високим дозама. |
| метадон | | Није препоручен као лек првог избора. Изражена интериндивидуална променљивост и дуг полуживот, као и нелинеарна еквиваленција доза када се прелази са једног на други опиоид. |
| фентанил трансдермално | 12,5* – 25 мцг/сат фластер мењати сваких 72 сата *ТД фентанил у дози од 12,5 мцг/сат није доступан на тржишту Републике Србије | Фентанил фластер у еквивалентној дози се уводи у терапију када се претходно одреди потребна дневна доза током примене краткоделујућег морфина или као алтернатива неком другом дугоделујућем опиоиду у процесу ротације опиоида. Максималано дејство првог фластера (прве дозе) се постиже кроз 18 до 24 сата. Трајање дејства је 3 дана, али може да варира од 48 до 96 сати. Успостављање равнотежног нивоа лека у крви понекада се постиже тек после промене 2 до 3 фластера. Ренална инсуфицијенција: када је клиренс креатинина мањи од 10мл/мин, доза би требало да се смањи 50% у односу на нормалну; када је клиренс креатинина 10–50 мл/мин: доза би требало да се смањи 75% у односу на нормалну. Не постоје специфичне препоруке за прилагођавање дозе код инсуфицијенције јетре, препоручена је најнижа доза. |
| хидроморфон (краткоделујући) | 1–2 мг сваких 3–4 сата | За пробој бола или за дозирање према сатници. |
| хидроморфон (дугоделујући) | 8 мг једанпут дневно (на 24 сата) | Уводи се у терапију када се претходно одреди потребна дневна доза током примене краткоделујућег морфина или као алтернатива неком другом дугоделујућем опиоиду у процесу ротације опиоида. |
| Трициклични антидепресиви (амитриптилин) | 10 мг увече | Код старих је изражен ризик од нежељених дејстава: антихолинергичка (вид, уринарни тракт, ГИТ), кардиоваскуларна дејства (ортостатска хипотензија, атриовентрикуларна блокада). Старе особе ретко када могу да толеришу дозе веће од 75–100 мг дневно. |
| дулоксетин | 20 мг дневно | Потребно праћење крвног притиска, вртоглавице, дејстава на когницију и меморију. Има бројне лек-лек интеракције. |
| венлафаксин | 37,5 мг дневно | Дозно повезано повећање крвног притиска и срчаног откуцаја. |
| карбамазепин | 100 мг дневно | Пратити нивое трансминаза (аспартат трансаминназа, аланин трансаминза), Мултипле лек-лек интеракције. |
| габапентин | 100 мг увече | Пратити: седација, атаксија, едем |
| прегабалин | 50 мг увече | Пратити: седација, атаксија, едем |
| ламотригин | 25 мг увече | Пратити: седација, атаксија, когниција |
| мексилетин | 150 мг два пута дневно | Пратити ЕКГ на почетку и после стабилизације дозе. Избећи примену код пацијената са блоком у спровођењу, брадиаритмијом. |
| кортикостероиди (преднизон, метилпреднизолон) | Пример: 5 мг пронизона дневно и смањивати што је могуће брже. | Применити најмању могућу терапијски ефективну дозу у циљу избегавања нежељених дејстава. |
| лидокаин локално (5%) | 1–3 фластера током 12 сати | могућа иритација коже |
| баклофен | 5 мг до три пута дневно | Пратити: мишићна слабост, функција уринарног тракта, когнитивна дејства, седација. Избећи нагло прекидање због надражаја централног нервног система. Стари ретко када могу да поднесу дозе веће од 30–40 мг по дану. |

| | | |
|------------|--|--|
| тизанидин | 2 мг до 3 пута дневно | Пратити: мишићна слабост, функција уринарног тракта, когнитивна дејства, седација, ортостатска хипотензија. Могуће бројне лек-лек интеракције. |
| клоназепам | 0,25–0,5 мг увече | Пратити: седација, меморија, комплетна крвна слика |
| дронабилон | 2,5 mg једанпут или два пута у току дана | Пратити: вртоглавица, сомноленција, когнитивна умањења, дисфорија. |

Терапија бола код особа са болестима зависности и ХИВ

Малигнитет може да се појави много чешће код особа са болестима зависности. Код таквих пацијената, примењује се принцип WHO терапијских степеница за терапију бола, уз упућивање пацијента да се лечи од болести зависности.²¹

У лечењу бола услед малигнитета, опиоиди никада не би требало да буду ускраћени уколико су потребни за ефективно ослобођење од бола због страха од болести зависности; али је потребно интензивно праћење пацијента и пажња при прописивању опиоида.

Пацијенти са ХИВ инфекцијом имају разнолика болна стања. WHO препоручује да бол удружен са ХИВ-ом буде агресивно лечен користећи модел лечења малигног бола. Код пацијента са ХИВ-ом, опиоиди никада не би требало да буду одбачени уколико су потребни за ефективно ослобођење од бола.^{22,23}

IX НЕФАРМАКОЛОШКИ ПРИСТУП КАНЦЕРСКОМ БОЛУ

МОДАЛИТЕТИ ФИЗИКАЛНЕ МЕДИЦИНЕ У ЛЕЧЕЊУ КАНЦЕРСКОГ БОЛА

Напредак медицине у дијагностици и лечењу карцинома повећао је стопу преживљавања оболелих пацијената. Док код неких пацијената лечење може да доведе до потпуног излечења, код других агресиван третман може да доведе до значајног физичког оштећења или инвалидитета. Да би се обезбедило брзо обнављање оптималне функције, треба укључити рану рехабилитацију кроз мултипле физикалне модалитете, радну терапију, протетичке и ортотичке апарате којима би се обезбедио благовремени и безбедни повратак пацијената активностима свакодневног живота. Сви напори савремене медицине окренути су максималној подршци како би се ублажио канцерски бол, обучио пацијент вештинама кретања и смањио инвалидитет како би се пружила шанса болеснику за достојанственим и квалитетнијим животом. Суштинска важност за успешан повратак пацијената оптималном функционисању је добра комуникација између онколога, хирурга, анестезиолога, невролога, физијатра и осталих чланова тима. Међутим, најважније за успех је лични интерес пацијента и способност да следи препоруке стручног тима.

Предрасуде и ранији ставови о контраиндикованој примени модалитета физикалне медицине у терапији болесника оболелих од карцинома су измењени.

Терапијски модалитети физикалне медицине који се у данашње време примењују како би се ублажио бол код пацијената оболелих од канцера су транскутана електрична нервна стимулација (ТЕНС), акупунктура, кинезитерапијски поступци и апликовање одговарајућих спиналних ортоза.

ТЕНС – Транскутана електрична нервна стимулација је неинвазивни облик електричне стимулације која се дуги низ година користи за лечење широког спектра болних стања. То је техника дражења периферних нервних влакана електричном струјом преко коже ради модулације и ублажавања бола.

Према Америчком Националном стандарду за транскутану електричну нервну стимулацију, примарна индикација за ТЕНС је ублажавање и менаџмент хроничног резистентног бола.

Према препорукама Британског удружења за бол и уз подршку Удружења палијативне медицине и Краљевског удружења лекара опште праксе у поновном системском прегледу литературе из јануара 2013. године установљено је да иако експерти сугеришу да ТЕНС има важну улогу, тренутно не постоје званичне смернице за коришћење ТЕНС-а код карциномског бола. Само две рандомизирани контролисани студије идентификовале су ТЕНС као терапију која доводи до смањења канцерског бола.

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|--|------------------|
| Б | За лечење хроничног бола након карцинома дојке ТЕНС се може користити као неинвазивна терапија у смањењу бола и побољшања квалитета живота. ¹ | IIa |
| Б | Примена ТЕНС-а слично акупунктури изазива аналгезију посредством ендорфина, примењује се на акупунктурне тачке и доводи до побољшања квалитета живота и смањује осећај замора код пацијената оболелих од карцинома. ² | IIa |
| А | Препоручује се примена транскутане електричне нервне стимулације у циљу редукације канцерског бола. ^{3,4} | |
| Ц | Нема локалне или системске компликације код примене ТЕНС-а. ТЕНС може безбедно да се користи код пацијената након мастектомије код карцинома дојке. ⁵ | IIa |
| Б | ТЕНС обезбеђује користан додаток у лечењу канцерског бола, посебно ако се користи као циљана терапија. ⁶ | IIa |
| Б | Нема разлике у аналгетском ефекту између високофреквентног и нискофреквентног ТЕНС-а. ⁷ | IIa |

Кохранова база података из 2012. године идентификовала је 137 РЦТ које обрађују ефективност ТЕНС – а у терапији канцерског бола. Две студије испуњавају критеријуме и препоручују примену транскутане електричне нервне стимулације у циљу редукације канцерског бола. Недостатак доказа захтева нове РЦТ.^{3,4}

Транскутана електрична нервна стимулација (ТЕНС) се пре свега користи за смањење бола и сматра се да активира нервна влакна и на тај начин модификује васкуларни отпор и локални проток крви. Нема локалне или системске компликације код примене ТЕНС-а. ТЕНС може безбедно да се користи код пацијената након мастектомије код карцинома дојке.⁵

ТЕНС обезбеђује користан додаток у лечењу канцерског бола, посебно ако се користи као циљана терапија.

Нема разлике у аналгетском ефекту између високофреквентног и нискофреквентног ТЕНС-а.⁷

ОРТОЗЕ ЗА КИЧМЕНИ СТУБ КОД БОЛНИХ СТАЊА ИЗАЗВАНИХ МЕТАСТАТСКИМ ТУМОРИМА

Многи пацијенти са метастатским туморима и компресијом кичмене мождине имају нелагодност због болних сензација и озбиљну нестабилност кичменог стуба. По многима једино решење је оперативна унутрашња фиксација јер приликом мобилизације може доћи до озбиљних последица и даљег колапса тела кичмених пршљенова. Тренутне смернице за позиционирање – брејсинг кичменог стуба и мобилизацију су контрадикторне.

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|--|------------------|
| Б | Адекватна спољашња стабилизација кичменог стуба уз радиотерапију је први избор у третману вертебралних метастаза код карцинома дојке. ⁹ | IIa |

Према Кохрановој анализи 1611 рандомизираних контролисаних студија анализирано је ортозање кичменог стуба, време мобилизације пацијената са метастатским компресивним туморима кичмене мождине и ефикасност спољашње стабилизације кичменог стуба на ублажавање болова и повећање квалитета живота. Ниједна студија није испунила улазни критеријум. Услед недостатка доказа неопходне су нове РЦТ у овој области.⁸

Постоји препорука да адекватна спољашња стабилизација кичменог стуба уз радиотерапију буде први избор у третману вертебралних метастаза код карцинома дојке. Заправо, уколико нису присутни озбиљни компресивни синдроми конзервативни третман је најбољи начин како би се пацијент ослободио јаког бола и обезбедио му већи комфор.⁹

КИНЕЗИТЕРАПИЈА

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|---|------------------|
| Б | Вежбе пре, за време и након завршетка терапије за канцер доводе до многобројних позитивних ефеката. ¹⁰⁻¹³ | Пб |
| Б | Интензитет бола је повезан са повећањем телесне масе и физичком неактивношћу. ¹⁰⁻¹³ | ✓ |
| А | Вежбе умереног, а након завршетка терапије и високог интензитета, пацијенти добро толеришу и није показана појава нежељених ефеката. ¹⁰⁻¹³ | |
| Б | Пацијенти са узнатредовалом болешћу и присуством коштаних метастаза могу се укључити у програм вежби мањег интензитета. ¹⁰⁻¹³ | ✓ |
| Б | Пацијенткиње са карциномом дојке на ендокриној терапији (ароматаза инхибиторни лекови), показују позитивне ефекте вежби на бол. ¹⁰⁻¹³ | Пб |

Вежбе пре, за време и након завршетка терапије за канцер доводе до многобројних позитивних ефеката. Показано је да пацијенти који вежбају имају бољи квалитет живота, мањи замор, депресију и бол.¹⁰⁻¹³

Епидемиолошко лонгитудинално истраживање спроведено код болесница са карциномом дојке указало је на повезаност бола са повећаном телесном масом и физичком неактивношћу.¹⁰⁻¹³

Врсте вежби које се најчешће примењују су: аеробне вежбе (шетња, бицикл, трака за ход, трчање), вежбе са отпором (тегови, траке, сопствена тежина), мешовите аеробне и са отпором, јога и таи чи. Ниједна од ових вежби за сада се није показана супериорнијом у односу на друге, али све треба да се спроведе одређеним интензитетом, трајањем и учесталашћу.¹⁰⁻¹³

Пре почетка вежби пацијенти морају бити прегледани од стране специјалиста рехабилитације. На тај начин се сваком пацијенту креира индивидуални програм у складу са његовим актуелним здравственим стањем, током болести, актуелним и спровденим терапијама, степеном утренираности и придруженим болестима. Показано је да се пацијенти у већој мери укључују, а затим и остају у различитим програмима вежби ако су вежбе препоручене и редовне контроле се спроведе од стране лекара.¹⁰⁻¹³

Посебну групу пацијената код које су показани позитивни ефекти вежби на бол чине пацијенткиње са карциномом дојке на ендокриној терапији (ароматаза инхибиторни лекови) код којих се често јављају артралгије и миалгије. Код ове групе пацијенткиња су показани краткотрајни позитивни ефекти хидрокинези терапије, као и аеробног и тренинга са отпором на смањење бола.¹⁰⁻¹³

АКУПУНКТУРА

Иако често примењивана у терапији канцерског бола, докази за њене ефекте заправо су малобројни.

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|--|------------------|
| Б | Показани су позитивни ефекти аурикуларне акупунктуре на смањење канцерског бола. ¹⁴⁻¹⁷ | Пб |
| Б | Удружено дејство акупунктуре и лекова је ефикасније у односу на изоловану примену лекова. ¹⁴⁻¹⁷ | Пб |
| Б | Поређењем ефекта акупунктуре и лекова није показан већи ефекат акупунктуре. ¹⁴⁻¹⁷ | Пб |
| Б | Акупунктура, примењена код артралгије пацијенткиња лечених ароматаза инхибиторним лековима због карцинома дојке, довела је до смањења бола. ¹⁴⁻¹⁷ | Пб |
| Б | Смањење бола и трњења показано је применом акупунктуре код периферних неуропатија изаваних хемотерапијом. ¹⁴⁻¹⁷ | Пб |

X Инвазивна терапија хроничног бола малигне етиологије

Терапија малигног бола је деликатан баланс на који утичу многи фактори као што су опште стање пацијента, фармаколошка терапија као и природа бола који је обично мешавина ноцицептивног и неуропатског бола.

Интервентна терапија малигног бола има специфичну улогу у оквиру целокупног третмана. До недавно је она коришћена као последње терапијско средство у терапији малигног бола, углавном због потенцијалних компликација, специјалне опреме и потребе за хоспитализацијом, али тренутно преовладава мишљење да се она може користити и у ранијим фазама терапије, наиме када се први пут почне са терапијом опиоидима.

Већина пацијената код којих је индикована интервентна терапија малигног бола спада у 3 опште категорије:

1. Највећа је група оних који нису постигли адекватну контролу бола са оралном или парентералном терапијом или су је постигли потпуно или делимично са неприхватљивим споредним ефектима.
2. Пацијенти са инцидентним болом, на пример они са коштаном метастазом који су комфорни при мировању, али не могу да се мобилишу јер то провоцира бол.
3. Пацијенти са неуропатским болом. Овај бол често слабо реагује на опиоиде, чак и у великој дози.

Интервентне технике малигног бола се могу класификовати у 2 главне категорије:

1. Интратекална/епидурална примена лека се користи код бола који не реагује на оралну, парентералну и трансдермалну фармаколошку терапију.
2. Специфични нервни блокови (привремени са локалним анестетиком или неуролитички) који су најефикаснији када је јасно дефинисана анатомска локација бола.

ЕПИДУРАЛНА И ИНТРАТЕКАЛНА ПРИМЕНА ЛЕКА

Епидурална и интратекална примена лека директно делује на рецепторе (μ -рецепторе у *substantia gelatinosa*) или на путеве за трансмисију бола у кичменој мождини.

Апликација се може урадити преко перкутаних катетера, тунелираних катетера или имплантираних програмираних пумпи.

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|----------------------------|------------------|
| | Интратекална примена лека. | I |
| | Епидурална примена лека. | IIa |

Подаци из литературе показују да морфин аплициран епидурално или путем субкутане инфузије има бољи аналгетски ефекат са мање споредних ефеката у поређењу са оралном применом.

Додатак локалног анестетика, α -2 адренергичког агониста (клонидин) или НМДА анатагониста (кетамин) у епидуралној инфузији значајно побољшава аналгетски ефекат епидуралног пута у односу на субкутани.

Спинална апликација опиоида резултира у смањеној укупној дози која је потребна за ефекат. Код епидуралног пута потребно је 20–40% системске дозе да би се постигао исти аналгетски ефекат, а код интратекалног само 10% системске дозе.

Интратекални пут има предности над епидуралним због мање проблема са катетером, мањих доза опиоида, мање споредних ефеката, боље аналгезије и смањеног ризика од инфекције.

Ако се очекује преживљавање пацијента дуже од 6 месеци, може се имплантирати интратекална пумпа али само после пробног привременог епидуралног или интратекалног катетера.

Епидурални и интратекални лекови

Најчешће су коришћени морфин, фентанил, бупивакаин, ропивакаин и клонидин.

Они се често мењају; уобичајена је мешавина морфина 1 мг/мл и бупивакаина 2–3 мг/мл. Интратекална инфузија почиње са 0.5–2 мл/сат са опцијом болуса од 0.1–0.3 мл сваких 20 минута. Због метаболита морфина (морфин-6 глукуронид и морфин-3 глукуронид) максимална доза морфина интратекално код дуготрајне терапије је 16 мг дневно. Прекомерне дозе могу такође проузроковати опиоид-индуковану хипералгезију. Ако се користи клонидин, дневна доза је 150–600 мцг/дан.

Споредни ефекти и компликације

Мука, уринарна ретенција, свраб и главобоље су чести споредни ефекти у иницијалној фази интратекалне апликације. Инфекција, механичка опструкција и фиброза су компликације везане за дуготрајну примену катетера (1–44%).

Контраиндикације за употребу епидуралног или интратекалног катетера

1. Повишени интракранијални притисак
2. Општа или локална инфекција на спиналном нивоу који кореспондира болној регији
3. Могућа туморска маса на нивоу инсерције
4. Хеморагична дијатеза
5. Алергијска реакција на лекове који ће се користити
6. Агитација или когнитивни поремећај пацијента који не сарађује
7. Логистички проблеми одржавања катетера и инфузије

ДРУГЕ ТЕРАПЕУТСКЕ ОПЦИЈЕ

Ако је спинална апликација контраиндикована или немогућа за одређеног пацијента, може доћи у обзир једноставнија, јефтинија и логистички одржива опција у болничким и кућним условима у виду интравенске или субкутане апликације опиоида.

ПЦА или аналгезија коју контролише сам пацијент је широко распрострањен вид аналгезије за не-малигни али и за малигни бол. Постоје једноставни, јефтини и једнократни ПЦА системи. Најчешће се користи морфин или фентанил. Уобичајено, доза морфина је 1 мг болус, на 5 минута. Субкутана примена је једноставнија од интравенске и сам пацијент (или старатељ) се може обучити да реши мање проблеме који могу настати (дислокација, инфекција, препознавање нуспојава).

ПЕРИФЕРНИ НЕРВНИ БЛОКОВИ

Периферни нервни блок и блок плексуса се може користити када се бол јави у дистрибуцији једног или више периферних нерава или када је бол проузрокован компликацијама као што су патолошка фрактура или васкуларна оклузија. Примена ове опције као главног третмана је ипак врло ретка и обично се користи као допуна системској аналгезији.

Употреба неуролитичких лекова (фенол, алкохол) на периферним нервима може довести често до неуритиса, који је сам по себи гори од оригиналног бола.

НЕУРОЛИТИЧКИ БЛОКОВИ

Неуролитички блокови се користе код пацијената са очекиваним кратким веком преживљавања јер и сам блок обично траје 3–6 месеци. Већина неуролитичних блокова циља симпатетички систем који има важну улогу у патогенези висцералног малигног бола. Зависно од анатомске структуре захваћене малигним процесом и дерматомске дистрибуције бола врши се блок одређеног сегмента симпатетичког система.

Дијагностички блок са локалним анестетиком претходи свим неуролитичким блоковима сем спиналног блока алкохолем за који не постоји добра дијагностичка процедура.

Мора се напоменути да успешан дијагностички (прогностички) блок не гарантује успешан неуролитички блок.

| Ниво доказа | Општа напомена | Степен препоруке |
|-------------|---|------------------|
| | Цервикална кордотомија | IIa |
| | Блок целијачног плексуса | I |
| | Горњи хипогастрички блок | IIa |
| | Ганглион импар блок | IIb |
| | Перкутана вертебропластика и кифопластика | I |

Цервикална кордотомија

Користи се за унилатерални малигни бол испод рамена или Ц5 дерматома као код Панкоаст тумора, плеуралног мезотелиома, захваћеног брахијалног плексуса или лумбарног плексуса.

Не користи се за абдоминални, висцерални бол, а најбоље резултате даје код неуропатског и инцидентног бола.

Кордотомија ствара лезију спиноталамичког тракта на нивоу Ц1-Ц2 са циљем смањења унилатералног бола испод дерматома Ц5. Лезија се изводи или алкохолном (највише 1–2 мл) или радиофреквентном енергијом под флуороскопском или ЦТ контролом.

Процедура је сложена и софистицирана и у западним земљама се изводи у малом броју центара.

Блок целијачног плексуса

Користи се код карцинома панкреаса. Мета-анализа 24 студије са 1145 пацијента из 1995 која је проценила ефикасност целијачног блока, показала је да је 89% пацијената имало смањење бола после 2 недеље, а 58% комплетну аналгезију. После 3 месеца, резултати су били слични, 90% и 56%. Недавне студије потврђују ефикасност блока, али не и независност од додатне употребе опиоида.

Блок се врши под флуороскопском или ЦТ контролом. Постоји неколико приступа: постериорни трансортални, паравертебрални (ретрокрурални) и трансдискални. Ниједан није супериоран у односу на други.

Компликације целијачног блока: пролазна хипотензија, диареа, парестезије, хематурија, пнеумоторакс, бол у рамену, спорадично параплегија. Важи као релативно безбедна процедура.

Алтернатива целијачном блоку је спланхнички блок који се изводи на нивоу Т11 у контрасту на Т12-Л1 за целијачни блок.

Горњи хипогастрички блок

Користи се код пелвичних канцера. Еваулиран је само у опсервационим студијама. Највећу је објавио Планкарте са сарадницима са 277 пацијената од којих је 51% имало задовољавајуће смањење бола.

Компликација билатералног блока може довести до сексуалне дисфункције код мушкараца. Описани су и случајеви неуропатије лумбарног плексуса са слабошћу флексорних мишића кука.

Ганглион Импар блок

Користи се за перинеални бол малигне етиологије. Специјалисти користе неуролизу доњих сакралних корена са страхом од могућег оштећења нерава који контролишу функцију бешике и ректума. Иако је блок описан давно, не постоје добре студије у задњих 20 година, већ само прикази случајева.

Перкутана вертебропластика и кифопластика

Користи се код вертебралних компресионих фрактура као последица метастаза. (мултипли мијелом, солидни тумори-дојка, простата итд).

Често их изводе спинални ортопеди. Компликације су ретке, али могу бити озбиљне.

Литература:

I Опште напомене и II. Дијагноза и процена интензитета бола

1. Clark CW, Ferrer-Brechner T, Janal MN, et al. The dimensions of pain: a multidimensional scaling comparison of cancer patients and healthy volunteers. *Pain* 1989;37:23–32.
2. Nicholas MK. When to refer to a pain clinic. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2004;18(4):613–629.
3. Augusto Caraceni, MD, Nathan Cherny, MBBS, FRACP, Robin Fainsinger, MD, Stein Kaasa, MD, Philippe Poulain, MD, Lukas Radbruch, MD, Franco De Conno, MD, Pain Measurement Tools and Methods in Clinical Research in Palliative Care: Recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *Journal of Pain and Symptom Management* Vol. 23 No. 3 March 2002:239-255.
4. Donald D. Price I, Bush FM, Long S, Harkins SW. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain* 1994;56:217-226.
5. Fraenkel L, Falzer P, Fried T, Kohler M, Peters E, Kerns R, Leventhal H. Measuring Pain Impact Versus Pain Severity Using a Numeric Rating Scale. *J Gen Intern Med* 2012;27(5):555-560.
6. Lund I, Lundeberg T, Sandberg L, Budh CN, Kowalski J, Svensson E. **Lack of interchangeability between visual analogue and verbal rating pain scales: a cross sectional description of pain etiology groups.** *BMC Medical Research Methodology* 2005, 5:31
7. Jensen MP, Turner JA, Roman JM. What is the maximum number of levels needed in pain intensity measurement? *Pain*, 58 (1994) 387-392.
8. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:1073-1093.

Други део референци се налази на веб-сајту.

III Опиоиди у терапији хроничног канцерског бола

1. Caraceni A, Weistein SM. Classification of cancer pain syndromes. *Oncology* 2001;15:1627:1640.
2. Hewitt DJ. The management of the pain in the oncology patient. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:819-846.
3. Butler SF, Fernandez K, Benoit c et al. Validation of the revised screener and opioid assessment for patients with pain. *J Pain* 2008;9:360-372.
4. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:409-16.
5. Hanks G, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay H i sur. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-93.
6. NCCN clinical practice guidelines in Oncology. Version 2.2013. NCCN org.
7. Persoli Gudelj M, Juretic A, Lončarić Katušin M. Smjernice za liječenje karcinomske boli odraslih. *Bol* 2001;1(2):2-14.
8. Mercadante S. Opioid titration in cancer pain: a critical review. *Eur J Pain* 2007;11:823-30.

IV Опиофобија

1. World Health Organization. *Cancer Pain Relief: With a Guide to Opioid Availability*. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.
2. NICE clinical guideline, 2012. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care in adults (guidance.nice.org.uk/cg140)
3. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence based ecommendations from EAPC. *Lancet Oncol.* 2012; 13: e58-8.
4. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2012;23 (Supplement 7): vii139–vii154
5. National Cancer Center Network (NCCN), *Adult Cancer Pain: NCCN pratice guidelines*. 2013:v.2 2013
6. Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18:1437-49.
7. Morgan JP. American opiophobia: Customary underutilization of opioid analgesics. In: Hill CS, Fields WS, eds. *Advances in Pain Research and Therapy*, Volume 11. vol. 11. New York, NY: Raven Press, 1989:181-189.
8. Bennett DS, Carr DB. Opiophobia as a barrier to the treatment of pain. *J Pain Palliat care Pharmacother.* 2002; 16 (1): 105-109

Други део референци се налази на веб-сајту.

V Неуропатска компонента хроничног бола малигне етиологије

1. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain – a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:95-106.
2. Velluci R. Heterogenity of Chronic Pain. *Clin Drug Investig* 2012;32 (suppl 1):3-10.
3. Fornasari D. Pain Mechanisms in Patients with Chronic Pain. *Clin J Drug Investig* 2012; 32(suppl 1): 45-52

4. Vadalouca A, Raptis E, Moka E, Zis P, Sykioti P, Siafaka I. Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comprehensive review of the current literature. *Pain Practice* 2012;12(3):219-251.
5. Piano V, Verhagen S, Schalkwijk A, Hekster Y, Kress H, Lanteri-Minet M, Burgers J, Treede RD, Engels Y, Vissers K. Treatment for neuropathic pain in patients with cancer: comparative analyses of recommendations in national clinical practice guidelines from European countries. *Pain Practice* 2013 [Epub ahead of print].
6. Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennet M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assesment. *Pain* 2011;152:14-27.
7. O'Smith BH, Torrence N, Bennet MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain* 2007;23:143-149.
8. O' Connor AB. Neuropathic pain: a review of the quality of life impact costs and cost-effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009;27:95-112.

Други део референци се налази на веб-сајту.

VI Адјувантни аналгетици (коаналгетици)

1. Wallenstein DJ, Portenoy RK. Nonopioid and adjuvant analgesics. In: Berger AM, Portenoy RK, Weissman DE. *Principles and practice of palliative care and supportive oncology*. New York: Lippincott, 2002.
2. Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 3. Clinical strategies to improve opioid responsiveness. *J Pain Symptom Manage* 21(4):338-54, 2001.
3. Watson CP. The treatment of neuropathic pain: antidepressants and opioids. *Clin J Pain*. 2000;16(Suppl 2):49-55.
4. Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002;6:17-24
5. Lussier D, Huske AG, Portenoy RK Adjuvant analgesics in cancer pain management *Oncologist* 9 (5):571-91, 2004
6. Wooldridge JE, Anderson CM, Perry MC Corticosteroids in advanced cancer *Oncologist* (2) 225-34, 2001
7. Portenoy RK, Forbes K, Lussier D et al. Difficult pain problems: an integrated approach. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N et al., eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine, Third Edition*. Oxford, England: Oxford University Press, 2003:438-458.
8. Manfredi PL, Gonzales GR, Sady R et al. Neuropathic pain in patients with cancer. *J Palliat Care* 2003;19:115-118.

Други део референци се налази на веб-сајту.

VII Фармаколошка супортивна терапија болесника са малигним болом

Мучнина и повраћање

1. Baines MJ. ABC of palliative care Nausea, vomiting, and intestinal obstruction. *BMJ*. 1997;315(7116):1148-1150.
2. Peroutka SJ, Snyder SH. Antiemetics: neurotransmitter receptor binding predicts therapeutic actions. *Lancet*. 1982;1(8273):658-659.
3. Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med*. 1993;329(24):1790-1796.
4. Bishop TF, Morrison RS. Geriatric palliative care – Part I: pain and symptom management. *Clin Geriatr*. 2007;15(1):25-32
5. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(1):58-69.
6. Stephenson J, Davies A. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2006;14(4):348-353
7. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care*. 1991;7(2):6-9.
8. Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, et al. The memorial symptom assessment scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *Eur J Cancer*. 1994;30A(9):1326-1336.

Други део референци се налази на веб-сајту.

Диспнеје

1. Leach R. Palliative medicine and non-malignant, end-stage respiratory disease. In: Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd ed. New York, New York: Oxford University Press Inc., New York; 2005. p. 895 - 916.
2. Gallagher R. Dyspnea. In: Downing GM, Wainwright W, editors. *Medical Care of the Dying*. Victoria, B.C. Canada: Victoria Hospice Society Learning Centre for Palliative Care; 2006. p. 365 - 75.
3. Chan K-S, Sham M, M. K., Tse DMW, Thorsen AB. Palliative medicine in malignant respiratory diseases. In: Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd ed. New York, New York: Oxford University Press Inc., New York; 2005. p. 587 - 618.
4. Gallagher R. An approach to dyspnea in advanced cancer. *Canadian Family Physician*. 2003 December 2003;49:1611 - 6.
5. Cox C. Non-pharmacological treatment of breathlessness. *Nursing Standard*. 2002 January 16, 2002;16(24):33 - 6.
6. Davis CL. ABC of palliative care: Breathlessness, cough, and other respiratory problems. *British Medical Journal*. 1997 October 1997;315:931 - 4.
7. Esper P, Heidrich D. Symptom Clusters in Advanced Illness. *Seminars in Oncology Nursing*. 2005 February 2005;21(1):20 - 8.
8. Kvale PA, Simoff M, Prakash UBS. Palliative care. *Chest* 2003 Jan; 123(1): Suppl: 284S-311S (216 ref). January 2003.

Други део референци се налази на веб-сајту.

КАШАЉ

1. Gallagher R. Cough in Terminal Care. In: Downing GM, Wainwright W, editors. *Medical Care of the Dying*. 4th ed. Victoria, B.C. Canada: Victoria Hospice Society Learning Centre for Palliative Care; 2006. p. 363 - 5.
2. Chan KS, Sham M, M. K., Tse DMW, Thorsen AB. Palliative medicine in malignant respiratory diseases. In: Doyle D, Xanks G, Cherny NI, Calman K, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd ed. New York, New York: Oxford University Press Inc., New York; 2005. p. 587 - 618.
3. Leach R. Palliative medicine and non-malignant, end-stage respiratory disease. In: Doyle D, Xanks G, Cherny NI, Calman K, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd ed. New York, New York: Oxford University Press Inc., New York; 2005. p. 895 - 916.
4. Esper P, Xeidrich D. Symptom Clusters in Advanced Illness. *Seminars in Oncology Nursing*. 2005 February 2005;21(1):20 - 8.
5. Kvale PA, Simoff M, Prakash UBS. Palliative care. *Chest* 2003 Jan; 123(1): Suppl: 284S-311S. January 2003.
6. Louie K, Bertolino M, Fainsinger R. Management of Intractable Cough. *Journal of Palliative Care*. 1992 1992;8(4):46 - 8.
7. Zylizc Z, Krajnik M. The use of antitussive drugs in terminally ill patients. *European Journal of Palliative Care* 2004 Nov-Dec; 11(6): 225-9.
8. Irwin RS, Baumann MX, Bolser DC, Boulet L-P, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and Management of Cough - Executive Summary. *Chest*. 2006 January 2006;129:1S - 23S.

Други део референци се налази на веб-сајту.

Кахексија

1. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008;27:5-15.
2. Doehner W, Anker SD. Cardiac cachexia in early literature: a review of research prior to Medline. *Int J Cardiol* 2002;85:7-14.
3. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2002 2: 826-871.
4. Argiles JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9 (Suppl 2): S39 -S50.
5. Fearon K, Barber M, Moses A. The cancer cachexia syndrome. *Surg Oncol Clin N Am* 2001;10:109-26.
6. Esper D, Harb W. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. *Nutr Clin Pract* 2005;20:369-76.
7. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, i sur. Cachexia: A new definition *Clinical Nutrition* (2008) 27, 793e799
8. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, i sur. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) 'cachexia-anorexia in chronic wasting diseases' and 'nutrition in geriatrics' *Clinical Nutrition* 29 (2010) 154-159

Други део референци се налази на веб-сајту.

ОПСТИПАЦИЈА

1. Carter B, Black F, Downing GM. Bowel Care - Constipation and Diarrhea. In: Downing GM, Wainwright W, editors. *Medical Care of the Dying*. Victoria, B.C. Canada: Victoria Hospice Society Learning Centre for Palliative Care; 2006. p. 341-62.
2. McMillan SC. Prevalence and severity of constipation in hospice patients with advanced cancer. *American Journal of Hospice and Palliative Care*. 2002 November/December 2002;19(6):426-30.
3. Tamayo AC, Diaz-Zuluaga PA. Management of opioid-induced bowel dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2004 June 19;12:613-8.
4. Choi YS, Billings A. Opioid Antagonists: A Review of Their Role in Palliative Care, Focusing on Use in Opioid-Related Constipation. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2002 July 2002;24(1):71-90.
5. Goodman ML, Low J, Wilkinson S. Constipation Management in Palliative Care: A Survey of Practices in the United Kingdom. *Journal of Pain & Symptom Management*. 2005 March 2005;29(3):238-44.
6. Sykes NP. An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with an advanced cancer. *Palliative Medicine*. 1996;10:135-44.
7. Fallon M, O'Neill B. ABC of palliative care: Constipation and diarrhoea. *British Medical Journal*. 1997 November 15;315:1293-6.
8. Waller A, Caroline NL. Diarrhea. *Handbook of Palliative Care in Cancer*. 2nd ed. Boston, MA; 2000. p. 223-9.

Други део референци се налази на веб-сајту.

VIII Терапија хроничног бола малигне етиологије у посебним групама болесника

1. AGS Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Special Article Pharmacological Management of Persistent Pain in Older persons. *American Geriatrics Society. JAGS*, 2009;57: 1331–1346.
2. Donald IP, Foy C. A longitudinal study of joint pain in older people. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1256–1260.
3. Helme RD, Gibson SJ. The epidemiology of pain in elderly people. *Clin Geriatr Med* 2001;17:417–431
4. Thomas E, Peat G, Harris L et al. The prevalence of pain and pain interference in a general population of older adults: Cross-sectional findings from the North Staffordshire Osteoarthritis Project (NorStOP). *Pain* 2004;110:361–368.

5. Rao A, Cohen HJ. Symptom management in the elderly cancer patient: Fatigue, pain, and depression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;32:150–157.
6. Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk DC, et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *Clin J Pain* 2007;23(1 Suppl):S1- 43.
7. Perry G.F. Special Article Chronic Pain Management in Older Adults: Special Considerations. *Journal of Pain and Symptom Management* 2009; 38 (2S): S4 – S14
8. Rastogi R, Meek DB. Management of chronic pain in elderly, frail patients: finding a suitable, personalized method of control. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 37–46. Published online 2013 January 16. doi: 10.2147/CIA.S30165

Други део референци се налази на веб-сајту.

IX Нефармаколошки приступ канцерском болу

1. Robb KA, Newham DJ, Williams JE. Transcutaneous electrical nerve stimulation vs. transcutaneous spinal electroanalgesia for chronic pain associated with breast cancer treatments. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Apr;33(4):410-9.
2. Gadsby, J.G., Franks, A., Jarvis, P., Dewhurst, F. (1997) Acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation (ALTENS) within palliative medicine: *Complementary Therapies in Medicine* Vol. 5, pp. 13-18.
3. Robb KA, Bennett MI, Johnson MI, Simpson KJ, Oxberry SG. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3)
4. Hurlow A, Bennett MI, Robb KA, Johnson MI, Simpson KH, Oxberry SG. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14.
5. Atalay C, Yilmaz KB The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on postmastectomy skin flap necrosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Oct;117(3):611-4.
6. Loh J, Gulati A. The Use of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) in a Major Cancer Center for the Treatment of Severe Cancer-Related Pain and Associated Disability. *Pain Med*. 2013 Feb 25.
7. Nnoaham KE, Kumbang J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3)
8. Lee SH, Cox KM, Grant R, Kennedy C, Kilbride L. Patient positioning (mobilisation) and bracing for pain relief and spinal stability in metastatic spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3

Други део референци се налази на веб-сајту.

X Инвазивна терапија хроничног бола малигне етиологије

1. Christo PJ, Mazloomdoost D. Interventional pain treatments for cancer pain. *Ann NY Acad SCI*. 2008;1138:299-328
2. Kalso E, Heiskanen T, Rantio M et al. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain* 1996;67: 443-449
3. Myers J, Chan V, Jarvis V et al. Intraspinal techniques for pain management in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2010; 18:137-149
4. Mercadante S. Problems of long-term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. *Pain*. 1999; 79: 1-13
5. Wyse JM, Carone M, Paquin SC et al. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic Ultrasound-guided Celiac Plexus Neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:3541-3546
6. Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic Celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 1995;80:290-295
7. Plancarte R, de Leon-Cassaola OA, El-Helaly M, Allende S, Lema MJ. Neurolytic superior hypogastric plexus block for chronic pelvic pain associated with cancer. *Reg Anesth*. 1997;22:562-568

