

# LEČENJE BOLA UZROKOVANOG KARCINOMOM

**Autor:**

**Prof. dr Dragana Jovanović**

*Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,  
Klinika za pulmologiju Kliničkog centra Srbije*

**Priredio:**

**Prof. dr Predrag Stevanović, nosilac projekta**

*Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,  
Klinički bolnički centar “Dr D. Mišović- DEDINJE”*

# HEPMP

HIGHER EDUCATION PAIN MEDICINE PROJECT



Co-funded by the  
Erasmus+ Programme  
of the European Union



**“Strengthening Capacities for Higher Education of Pain Medicine in Western Balkan countries - HEPMP”**  
**(Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109/001 – 001))**

Одрицање од одговорности :

Овај пројекат је финансиран уз подршку Европске комисије .

Ова публикација одражава само ставове аутора, а Комисија се не може сматрати одговорном за сваку употребу која се може састојати од ин-формација садржаних у њој.

*Disclaimer*

*This project has been funded with support from the European Commission. This publication [communication] reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.*



# LEČENJE BOLA UZROKOVANOG KARCINOMOM

Prof. Dr Dragana Jovanović

**B**ol se definiše od strane Internacionalna asocijacija za proučavanje bola (IASP) kao „Neprijatan senzorni i emocionalni doživljaj, koji povezujemo sa postojećim ili mogućim oštećenjem tkiva ili opisujemo rečima koje odgovaraju tom oštećenju“. Po Albertu Švajceru bol je „Strašniji gospodar čovečanstva nego što je i sama smrt“. U vreme kada se utvrdi dijagnoza maligne bolesti oko 30-40% pacijenta ima prisutan bol kao symptom. U odmakloj fazi bolesti približno 70-80% onkoloških bolesnika oseća bolove, što znači da oko 12-13 miliona ljudi pati od hroničnog kancerškog bola, imajući u vidu procenu Svetske zdravstvene organizacije (SZO) da oko 17 miliona ljudi u svetu boluje od malignih bolesti. Ne treba zaboraviti da i mnogi drugi pacijenti koji boluju od drugih hroničnih bolesti takođe osećaju hronični bol. Isto tako, treba imati na umu da jak bol koji osećaju pacijenti, utiče i na članove njihovih porodica i na druge ljude iz njihovog okruženja. Stoga je jasno da lečenje bola predstavlja jedan od osnovnih problema i imperativa u današnjoj medicini.

Kontrola bolesti samim tim i bola bi trebalo da bude posebno prilagođena svakom pacijentu, uz poštovanje tri ključna principa:

1. Prepoznati patofiziologiju
2. Izvršiti procenu
3. Lečiti izlečivo, objasniti ono što nije.

## Patofiziologija bola

Bol kao subjektivni fenomen, postoji tek kad ga prepozna centralni nervni sistem, t ako da proces koji se dešava na periferiji, sam po sebi, ne znači bol. Proces doživljaja bola uključuje četiri faze:

**Transdukciju** – nociceptori prepoznaju bolnu draž na periferiji (pretvaranje energije koja je izazvala draž u električnu energiju samog receptora koja će dalje biti preneti);

**Transmisija** – „poruka“ se prenosi od receptora na periferiji do centralnog nervnog sistema ;

**Modulacija** – poruka se modifikuje kroz uticaj ekscitatornih i inhibitornih mehanizama;

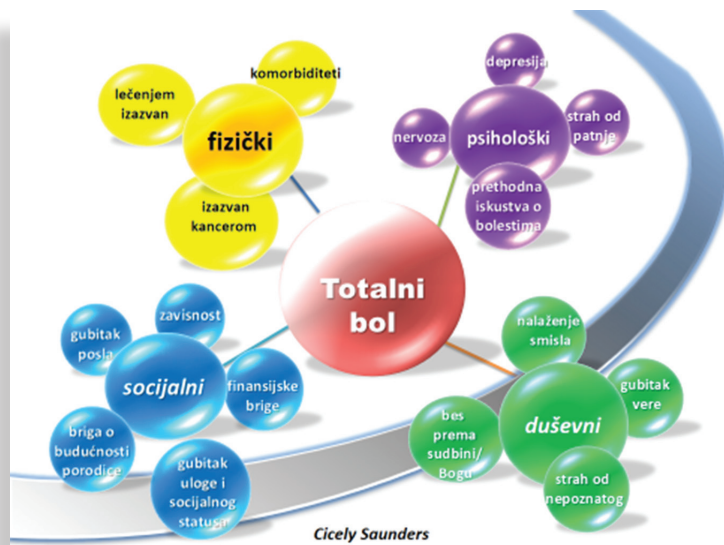
**Percepcija** – mozak prepoznaje nadražaj kao bolnu senzaciju.

Receptor je specijalizovani deo ćelije koji prepoznaje draž i odgovara na nju, i obično se nalazi na površini ćelijske membrane, mada ne uvek. Kada receptor prepozna draž ona se pomoću akcionog potencijala prenosi perifernim nervima i ascedentnim putevima duž kičmene moždine do centralnog nervnog sistema.

Međutim, pod uticajem aktivnosti drugih nervnih puteva, ascedentnih ili descendentnih, na prenos bolnih nadražaja, ova informacija može biti modifikovana (modulacija). Ceo proces se završava percepcijom – prepoznavanjem bola od strane viših centara u mozgu.

## Totalni bol

Kako mnogi faktori utiču na percepciju bola pored samog fiziološkog procesa uzrokovanog bolnim nadražajem, Sisi-li Sonders (Cicely Saunders) je ustanovila koncept „totalni bol” (Slika 1) koji podrazumeva i druge komponente koje doprinose percepciji bola kao što su socijalni, duhovni ili psihološki faktori.



Slika 1. Totalni bol

## Klasifikacija bola

Multidimenzionalni aspekt bola se ogleda i u mogućnosti nekoliko načina za klasifikaciju bola.

- ✓ Prema patofiziološkom mehanizmu nastanka, bol se klasifikuje kao nociceptivni i neuropatski bol.

**Nociceptivni bol** nastaje kao odgovor na draži sa kože, iz mišića ili kosti (somatski bol) ili unutrašnjih organa (visceralni bol).

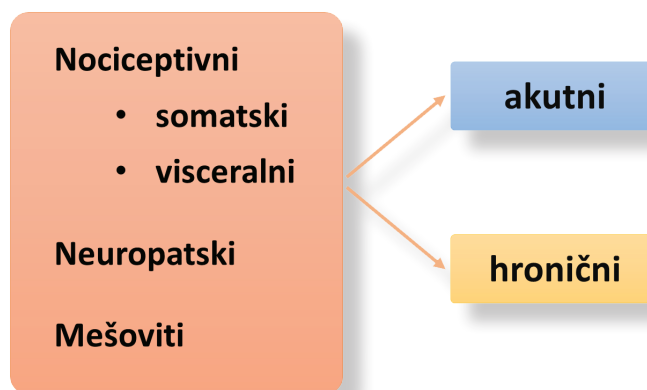
**Neuropatski bol** nastaje kao odgovor na oštećenje perifernog i/ili centralnog nervnog sistema.

- ✓ Zasnovan na vremenskom obrascu bol se klasifikuje kao akutni, hronični ili kao epizode “proboja bola”.

**Akutni bol** traje kratko i predstavlja zaštitni mehanizam koji nas upozorava na opasnost.

**Hronični bol** traje duže, obično 3 meseca ili duže, ali trajanje nije presudno jer je suština u tome da stalni bol dovodi do promena u centralnom nervnom sistemu koji ga zapravo razlikuje po svojoj prirodi od akutnog bola „dužeg trajanja”. Stoga se hronični bol posmatra kao nezavisna bolest.

Pored stalnog, hroničnog bola, u pacijenata kod kojih je postignut terapijski efekat, mogu se povremeno javiti iznenadne, kratkotrajne epizode pojačanog bola - „**proboj bola**”. Kada je uzrok poznat i može se predvideti (kao što je pokret) proboj bola se naziva **incidentni bol**, a onaj koji se javlja usled smanjene koncentracije analgetika u plazmi pred kraj intervala doziranja se zove bol na kraju doznog režima (**end-of-dose failure**) i predstavlja poseban tip proboja bola. Idiopatski proboj bola je nezavisan od stimulusa i nepoznate je geneze.

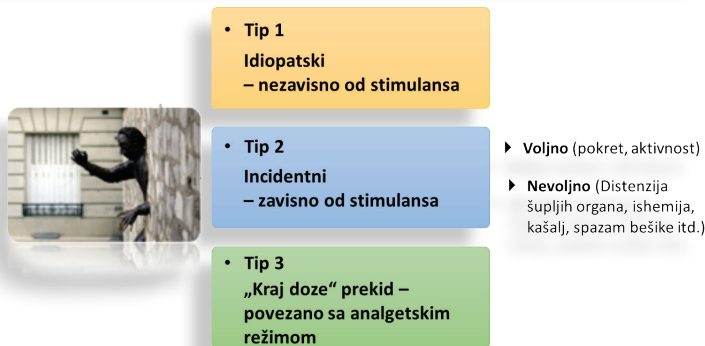


Slika 2. Tipovi bola



Slika 3. Klasifikacija kancerskog bola

Privremeno pogoršanje bola koji se javlja spontano ili u vezi sa nekim (ne) predvidivim okidačem kod pacijenta koji ima relativno stabilan i adekvatno kontrolisan osnovni bol.



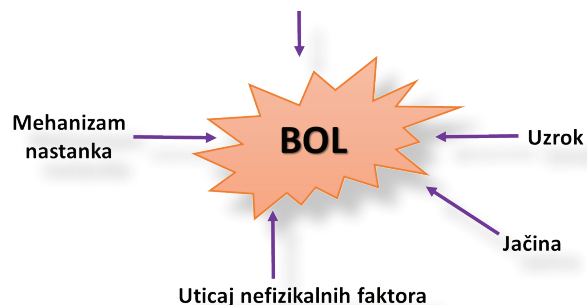
Slika 4. Proboj bola

## Procena bola

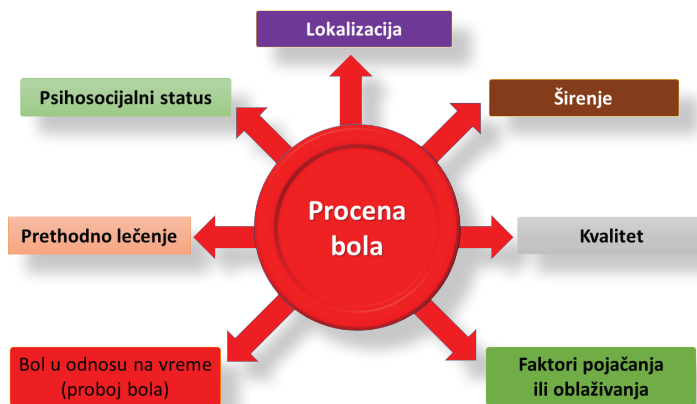
Lečenje bola mora započeti odgovarajućom procenom bola koja čini osnovu za kvalitetno lečenje. Tek posle kompletne procene u stanju smo da definišemo bolni sindrom i ponudimo odgovarajuću terapiju. Procena mora biti kontinuirana i mora se sprovoditi u redovnim vremenskim intervalima kao i u slučaju pogoršanja bola.

Kako je bol subjektivni fenomen, jedno od osnovnih pravila je da moramo verovati pacijentu.

Pacijent je taj koji procenjuje jačinu bola koji oseća. Tokom istraživanja došlo se do zaključka da profesionalci obično potcenjuju jačinu bola dok je članovi porodice pretenjuju.



Slika 5. Opšta procena bola



Slika 6. Inicijalna procena bola

Procena bola dakle uključuje: detaljnu anamnezu bola, fizikalni pregled, neurološki pregled, psihosocijalnu procenu, kao i ostala ispitivanja: rentgenografiju, scintigrafiju skeleta, CT, MRI, laboratorijske različite analize (ako je neophodno i ako je prikladno) itd.

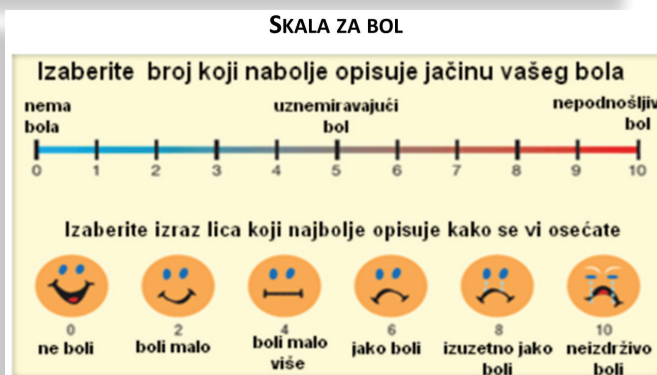
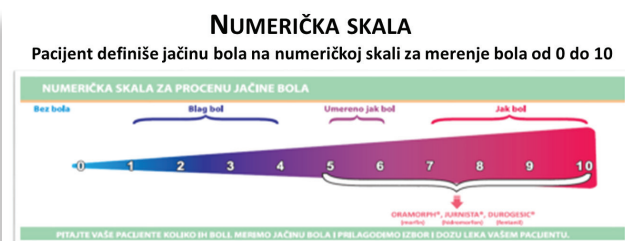
Važno je da se svako bolno mesto posebno proceni uključujući:

- ✓ početak i ponašanje u vremenu (akutni, hronični, proboj bola)
- ✓ jačinu bola (najčešće procenjavani parametar u kliničkoj praksi, utiče na izbor analgetika, način primene leka i hitnost intervencije)

- ✓ kvalitet bola (oštar, tup, žareći, paleći, ubadajući itd.)
- ✓ faktore koji pojačavaju/ublažavaju bol
- ✓ širenje bola (jasno ograničen, proširen, zrači u udaljene regije)
- ✓ uticaj na funkcionisanje pacijenta kao i efekat trenutne ili prethodne terapije.

Osnovni principi procene bola podrazumevaju:

1. Bolesnik sam treba da procenjuje vlastiti bol
2. Procenu bola treba sprovoditi redovno (bar jednom dnevno) –kancerski bol predstavlja **Peti Vitalni znak**
3. Pouzdana procena jačine bola pomaže u određivanju terapijskih intervencija kao i u praćenju efikasnosti primenjenog tretmana.



### VERBALNA SKALA

- |              |   |
|--------------|---|
| ✓ Bez bola   | 1 |
| ✓ Veoma blag | 2 |
| ✓ Blag       | 3 |
| ✓ Umeren     | 4 |
| ✓ Jak        | 5 |
| ✓ Veoma jak  | 6 |

### KOMBINOVANI UPITNIK

#### Visual Analogue Scale

Choose a Number from 0 to 10 That Best Describes Your Pain

No Pain 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Unbearable Pain

ASK PATIENTS ABOUT THEIR PAIN INTENSITY – LOCATION – ONSET – DURATION – VARIATION – QUALITY

---

#### "Faces" Pain Rating Scale

0 NO HURT 1 HURTS LITTLE BIT 2 HURTS LITTLE MORE 3 HURTS EVEN MORE 4 HURTS WHOLE LOT 5 HURTS WORST

---

#### Behavioral Observation Pain Rating Scale

Categories	Scoring		
	0	1	2
Face	No particular expression or smile; disinterested	Occasional grimace or frown, withdrawn	Frequent to constant frown, clenched jaw, quivering chin
Legs	No position or relaxed	Uneasy, restless, tense	Kicking, or legs drawn up
Activity	Lying quietly, normal position, moves easily	Squirming, shifting back and forth, tense	Arched, rigid, or jerking
Cry	No crying (awake or asleep)	Moans or whimpers, occasional complaint	Crying steadily, screams or sobs, frequent complaints
Consolability	Content, relaxed	Reassured by occasional touching, hugging, or talking to. Distractable	Difficult to console or comfort

Each of the five categories (F) Face; (L) Legs; (A) Activity; (C) Cry; (I) Consolability is scored from 0-2, which results in a total score between 0 and 10.

Slika 7. Skale jačine bola

Postoji nekoliko instrumenata koje možemo koristiti za procenu bola. Neke od njih kao što su unidimenzionalne skale (numerička skala, vizuelna analogna skala ili verbalna skala) koristimo u svakodnevnoj praksi da bi procenili jačinu bola, a neki drugi multidimenzionalni instrumenti (Brief Pain Inventory, McGill Pain Questionnaire) pružaju i dodatne korisne informacije, zbog čega se češće koriste u istraživanju. Pored ove procene, neophodna je i psihosocijalna procena svakog pacijenta. Najčešće se ipak u svakodnevnoj kliničkoj praksi koristi numerička skala.

Kombinovani upitnik predstavlja najpouzdaniji način ispitivanja bola, pošto svaka od skala ima svoje nedostatke. Kod pacijenata sa kognitivnim oštećenjem indikovano je praćenje ponašanja i nelagodnosti povezanih sa bolom da bi se procenilo prisustvo bola.

Intenzitet bola i ishod lečenja treba dakle redovno i dosledno da se procenjuju upotrebom vizuelne ili numeričke skale i pitanjem o najjačem bolu, a obavezno je razmotriti i proceniti sve komponente patnje kao što je psihosocijalni stres (procena totalnog bola je deo holističkog pristupa pacijentu).

## Lečenje bola

Cilj lečenja bola je ublažavanje bola koliko god je to moguće, mora se težiti da noć bude bez bola, dnevni odmor bez bola, ali i kretanje bez bola, što međutim nije uvek moguće.

Osnovni princip lečenja bola prema savremenim ESMO (*Evropsko Udruženje za Medicinsku Onkologiju*) preporukama podrazumeva da:

- Pacijent treba da bude informisan o bolu i terapiji bola i treba da bude ohrabren da aktivno učestvuje u njegovom rešavanju
- Početak bola treba da se prevenira lekovima primenjenim „po satu“, uzimajući u obzir poluživot, bioraspoloživost i trajanje dejstva različitih lekova.
- Analgetici za hroničan bol treba da se propisuju redovno a ne po potrebi.
- Oralna primena analgetika treba da bude prvi izbor.

**Farmakoterapija** čini osnovu lečenja hroničnog kancerskog bola. Sledeći osnovne principe primene lekova za lečenje bola, koje je ustanovila Svetska zdravstvena organizacija može se očekivati uspeh kod 80–90% pacijenata:

**“By the mouth” (na usta):** uvek kada je moguće analgetike treba davati na usta. Ovaj put je najjednostavniji i najprihvatljiviji za pacijente,

**“By the clock” (prema satnici):** lekove treba davati u redovnim vremenskim intervalima kako bi se održala terapijska koncentracija leka u plazmi i sprečila pojava bola,

**“By the ladder” (princip „stepenica”):** koristiti trostepeni princip stepenica SZO,

**“By the individual”,** uzeti u obzir individualne odlike i kontekst svakog pacijenta.

**“By the individual”,** uzeti u obzir individualne odlike i kontekst svakog pacijenta.

## Lekovi za terapiju kancerskog bola

1. Neopoidni analgetici
2. Opidni analgetici
3. Koanalgetici (adjuvansi)(ne daju se rutinski već se uvode u zavisnosti od specifičnih potreba pacijenata)
4. Lekovi za terapiju neželjenih dejstava analgetika

### OSNOVNI PRINCIPI PRIMENE LEKOVA

- „By the mouth“ - oralna primena lekova kada je moguće
- „By the clock“ - u pravilnim vremenskim razmacima, preventivno, ne po potrebi
- „By the ladder“ - poštovati princip stepenica SZO
- „By the individual“ - individualni pristup

*Obratiti pažnju na detalje*

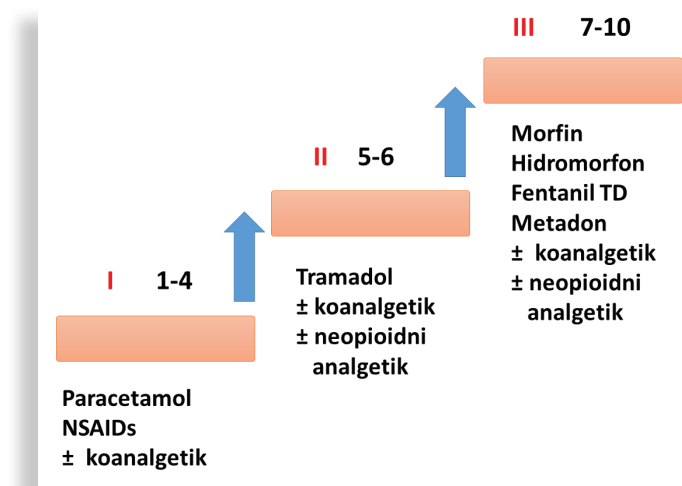
**Slika 8.** Principi primene lekova za bol

## Princip „stepenica” SZO

**1. stepenica:** za blagi bol (1–4/10 NRS) neopiodi su analgetici izbora. Njima se mogu dodati koanalgetici ako je potrebno.

**2. stepenica:** (umereno jak bol: 5–6/10 NRS): ukoliko lek prve stepenice ne može da ublaži bol, ili pacijent procenjuje bol kao umereno jak, onda se primenjuju slabi opiodi, u kombinaciji sa neopiodima i koanalgeticima, kada je to potrebno.

**3. stepenica:** jak bol ili bol koji je prethodno loše kontrolisan drugim lekovima, zahteva primanu jakih opioda. Jaki opiodi se takođe mogu kombinovati sa neopiodima i mogu im se dodavati koanalgetici.



Slika 9. Analgetske „stepenice” SZO

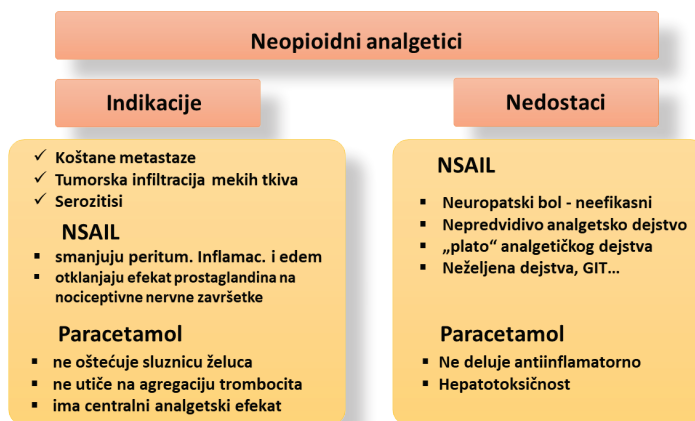
Jačina bola isključivo određuje kako ćemo započeti lečenje bola. Kao alternativa slabim opiodima mogu se dati male doze jakih opioda ali ova preporuka se ne nalazi u vodiču SZO već u savremenim ESMO preporukama (2018). Nije pokazano da se povećavaju neželjeni efekti primenom male doze jakih opioda umesto standardnog pristupa korakom 2 sa slabim opiodima.

## Neopiodni analgetici

*Paracetamol* deluje kao analgetik i antipiretik, ali ipak mehanizam njegovog delovanja nije potpuno jasan. Ne izaziva iritaciju želudačne sluzokože i ne utiče na agregaciju trombocita, ali je u većim dozama hepatotoksičan (preko 4 gr/24h ili kod dugotrajne primene u maksimalnoj dnevnoj dozi).

*Nesteroidni anti-inflamatorni lekovi (NSAIL)* su velika grupa lekova različitog hemijskog sastava koji svi deluju na isti način; analgetički, antipiretički i antiinflamatorno. Osnovni mehanizam dejstva se odvija putem inhibicije enzima ciklo-oksigenaze (obe varijante i Cox 1 i Cox 2) koji je važan za sintezu prostaglandina (dominantni medijatori zapaljenja, ali su uključeni i u mehanizme nastanka bola i povišene temperature). Iako ih na tržištu ima u različitim formulacijama, njihov analgetički efekat je nepredvidiv a primena ograničena zbog:

- efekta platoa: svaki od ovih lekova ima svoju maksimalnu dnevnu dozu koja se sme primenjivati, tako da se povećanjem doze iznad savetovane ne postigne bolji analgetički efekat, ali su neželjena dejstva jače ispoljena;
- neželjenih dejstava: gastrointestinalna toksičnost, inhibicija agregacije trombocita, retencija vode i soli, nefrotoksičnost i moguća preosetljivost na lekove.



Slika 10. Neopiodni analgetici



## Opioidni analgetici

Opioidi su osnovni lekovi za lečenje umereno jakog i jakog bola. Ostvaruju svoja dejstva vezivanjem za opioidne receptore ( $\mu$ -mu,  $\delta$ -delta i  $\kappa$ -kappa,) koji se nalaze u više regija mozga, kičmenoj moždini, ali i na periferiji. Na osnovu toga kako ispoljavaju svoje biološko dejstvo nakon vezivanja za opioidne receptore, svi opioidi se dele u četiri grupe:

1. *Agonisti*: vezivanjem za receptor izazivaju normalni biološki odgovor, ublažavanje bola (morfin, kodein, tramadol, metadon, fentanil, hidromorfon, diamorfin i oksikodon).
2. *Parcijalni agonisti*: vezivanjem za receptor oni takođe izazivaju normalni biološki odgovor ali imaju nisku aktivnost za vezivanje za receptor i zbog toga ispoljavaju „plato” efekat (buprenorfin).
3. *Mešoviti agonisti-antagonisti* deluju kao agonisti sa jednim podtipom receptora, a kao antagonisti sa drugim (pentazocin, butorfanol i tilidin). Ovi lekovi kada se primenjuju zajedno sa čistim agonistima mogu da umanje njihovu efikasnost i čak da dovedu do apstinencijalnog sindroma ako je pacijent u međuvremenu razvio fizičku zavisnost na opioide. Zbog toga lekovi iz ove grupe nisu podesni za lečenje jakog hroničnog bola.
4. *Antagonisti* (nalokson) se vezuju za sve podtipove receptora ali to vezivanje ne vodi ka ispoljavanju biološkog odgovora ali zato sprečava druge opioide da se vežu za receptore, što je veoma važno jer se ovi lekovi mogu koristiti u slučaju prekoračenja doze da se spreči toksičnost koja može ugroziti pacijenta.

### A. Opioidi za lečenje blagog i umerenog bola: „slabi” opioidi

Nazvani su slabim opioidima jer imaju gornju granicu efikasnosti. Primenjuju se za bolove jačine od 4-6 na numeričkoj skali za bol. Najčešće se kombinuju sa neopioidnim analgeticima, paracetamolom ili lekovima iz grupe NSAIL.

*Kodein* je godinama korišćen kao standardni slabi opioidni analgetik 2. stepenice. On je deset puta slabiji analgetik u odnosu na morfin, ali u većem stepenu dovodi do opstipacije. Maksimalna dnevna doza leka je 360 mg.

*Tramadol* ima dvostruki mehanizam dejstva: vezivanje za opioidne receptore i blokiranje presinaptičkog preuzimanja serotonina i noradrenalina. To ga čini korisnim lekom i kod neuropatskog bola. Njegova oralna bioraspodivnost je vrlo dobra (preko 90%) i primenjuje se u različitim formulacijama. Maksimalna dnevna doza leka je 400 mg. Preporučuje se oralni put, brzo se apsorbuje, deluje već posle 30 min, maksimum dejstva nastaje posle 1-2 sata, a dejstvo traje 5-6 sati. Terapiju započinjemo sa 50mg na 12h ili na 6h zavisno i od toga da li je dugodelujuća forma ili ne, a zatim se zavisno od jačine bola povećava. Kako je maksimalna dnevna doza leka 400 mg, ukoliko je neadekvatna analgezija sa maksimalnim dozama tramadola – 300-400mg, to zahteva da pacijent bude preveden na jake opioidne analgetike! Tramadol je pet puta (5x) slabiji od morfina.

### B. Opioidi za lečenje umereno jakog/jakog bola: „jaki” opioidi

#### Morfin

Morfin je opioid izbora SZO za lečenje umereno jakog/jakog bola. On je još uvek „zlatni standard” sa kojim se porede svi drugi opioidi. Ima jako analgetičko dejstvo i dostupan je u mnogim formulacijama. Njegove povoljne farmakološke osobine (brza apsorpcija bez obzira na način primene), brz metabolizam (uglavnom u jetri u neaktivni M-3-G i aktivni M-6-G metabolit) čine ga pogodnim za titriranje potrebne doze opioida. U jetri se morfin prevodi u glukuronat i izlučuje najvćim delom preko bubrega, a manjim delom preko žuči. Oštećenja jetre mogu značajno smanjiti metabolizam morfina što dovodi do povećanja njegove koncentracije u krvi. Morfin-6-glukuronid i sam ima analgetički efekat, što je od značaja kod hronične terapije ili poremećaja funkcije bubrega (kada je smanjeno izlučivanje ovog metabolita).

Morfin svoja dejstva ostvaruje delovanjem preko receptora i to:

- $OP_1$  (ranije  $\delta$ ) – nalaze se u CNSu, i imaju ulogu u analgeziji, pokretnosti gastrointestinalnog trakta, raspoloženju, ponašanju i regulaciji kardiovaskularnog sistema. Stimulacijom ovih receptora postiže se analgezija, usporava motilitet GITa, menja raspoloženje i ponašanje. Fiziološki se za  $OP_1$  receptore vezuju enkefalini.
- $OP_2$  (ranije  $\chi$ ) – nalaze se pre svega u kori velikog mozga i učestvuju u prenošenju signala za bol, regulisanju mokrenja i ishrane. Stimulacijom ovog tipa receptora dolazi do sprečavanja provođenja signala za bol, i poremećaja u mokrenju i ishrani. Fiziološki se za  $OP_2$  receptore vezuju dinorfini.
- $OP_3$  (ranije  $\mu$ ) – raspoređeni duž celog moždanog stabla, sa ulogom u regulaciji bola, disanja, krvotoka, peristaltike creva, raspoloženja, lučenja hormona i imunih funkcija. Fiziološki se za  $OP_3$  receptore vezuju endomorfini.

Za optimalno lečenje bola potrebne su dve formulacije: kratkododelujući morfin (IR, eng. *immediate release*, sa brzim otpuštanjem aktivne supstance) i dugodelujući morfin (SR, eng. *slow release*, sa sporim otpuštanjem aktivne supstance).

**Tabela 1.** Najčešće korišćeni oralni, brzo-oslobađajući  $\mu$ -opioidni agonisti

Lek	Približno ekvivalentne doze	Inicijalna doza (opioid naive)	Trajanje efekta (sati)
Hidromorfon	7.5 mg	2 - 4 mg oral svakih 3-4 sati	3 - 6
Metadon	20 mg	2.5 - 10 mg oral svakih 4-8 sati	3 - 4 inicijalno; Raste ponovnim uzimanjem
Morfin	30 mg	15 - 30 mg oral svakih 4 sata	3 - 6
Oksikodon	20 mg	5 - 15 mg oral svakih 4-6 sati	3 - 6
Oksimorfon	10-15 mg	5 - 10 mg oral svakih 4-6 sati	3 - 6

*Kratkododelujući morfin (IR)* je podesan za titriranje doze i kao lek za proboj bola. Dejstvo mu počinje već nakon 15-30 minuta (maksimalna koncentracija u plazmi) i traje približno 4 sata. Zato je potrebno da se ovaj oblik morfina uzima na svaka 4 sata.

Formulacija	Redovna doza	Opioid naive/stari pac/loš KI	Doza za proboj bola
IR	10 mg/4h	5 mg/q4h	10 mg pp

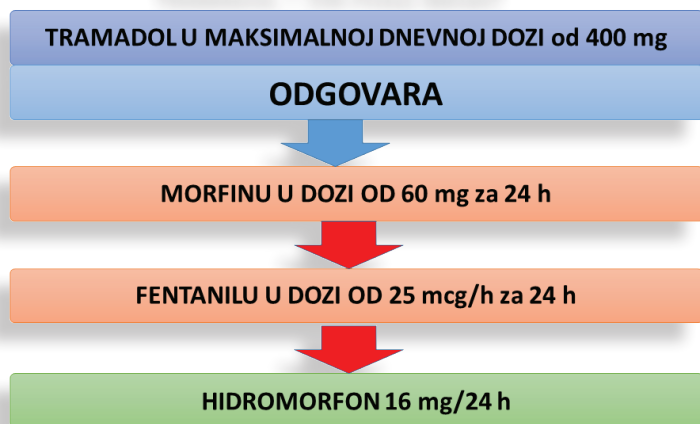
**Tabela 2.** Uobičajena početna doza kratkododeljućeg opioida

*Dugodelujuća forma (SR)* je pogodna za terapiju održavanja kod pacijenata sa stabilnim bolom i dobro definisanom dozom. Dejstvo počinje posle 60 minuta i traje 12 ili 24 sata (zavisno od formulacije).

Početna doza morfina zavisi od prethodno korišćene analgetičke terapije (da li je pacijent “opioid naive” ili je koristio slabe opioide), životne dobi i klirensa kreatinina.

Ne savetuje se započinjanje terapije dugodelujućim formama, ali je to moguće ako brzodelujuće forme nisu dostupne. Kada se postigne zadovoljavajući analgetički efekat titriranjem doze IR formama, pacijent se prevodi na primenu SR formi tako što se ukupno korišćena dnevna doza IR morfina prema ekvivalentskoj lestvici zameni odgovarajućom dozom SR forme preparata morfina.

**BOL KOJI SE POGORŠAVA:  
TRAMADOL – ŠTA POSLE NJEGA?**



**Slika 11.** Prelazak sa tramadola na jače opioide



1. Doza za „proboj bola“ iznosi 1/6 ukupne dnevne doze morfina.
2. Povećanje dnevne doze opioida mora da prati proporcionalno i povećanje doze koja se koristi za „proboj bola“.
3. Ukoliko pacijent ima više od 2 proboja bola za 24 sata, povećati dozu osnovnog leka.

**Slika 12.** Ekvivalentska lestvica opioidnih lekova

Ako primena leka nije moguća na usta postoje i drugi, alternativni, putevi primene morfina. Za subkutanu (sc), intravensku (iv) ili intramuskularnu primenu (ovaj put nije pogodan i ne preporučuje se zbog varijabilne bioraspodivnosti), doza koja je preporučena ili primenjivana na usta mora se podeliti sa 2 ili 3 tj. 1 mg dat sc ili iv potentan je kao 2-3 mg oralnog morfina. Ukoliko se lek primenjuje rektalno doza ovako primenjenog leka jednaka je dozi dobijenoj na usta.

U retkim slučajevima (do 5%) savetuje se spinalna primena leka (bilo da se izbegne velika doza leka ili snažna neželjena dejstva). Ako se lek primenjuje epiduralno oralna doza se deli približno sa 10, a ako se primenjuje intratekalno onda se doza deli čak sa 100. U situaciji kada postoji bolno oštećenje kože ili mukoze, morfin se može primeniti i lokalno.

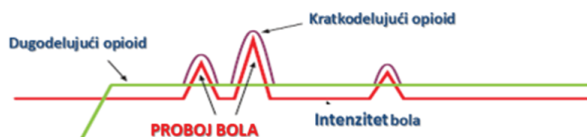
Dakle, odnos prosečne relativne jačine oralnog naspram iv morfina je između 1/2 i 1/3, a naspram sc morfina je između 1/2 i 1/3.

Za morfin i druge jake opioide („čiste“ agoniste) individualna titracija daje najbolje moguće rezultate uz najmanje izražena neželjena dejstva. Ne postoji pojedinačna standardna doza za morfin i druge jake opioide i doza se titrira prema jačini bola. Moguće je povećavati ili smanjivati dnevnu dozu za 30–50% u skladu sa jačinom bola. *Ne postoji maksimalna dnevna doza za jake opioide, već samo optimalna doza, a to je ona koja uspešno ublažava bol uz što manje neželjenih dejstava.*

Treba imati na umu da pored neuropatskog bola, koštani bol i bol usled povišenog intrakranijalnog pritiska se smatraju delimično rezistentnim na opioide, tj. komplikovanim bolom.

**Proboj bola.** I neočekivani i incidentni bol mogu se ublažiti primenom leka za „proboj“ bola, a u tu svrhu se mogu koristiti samo IR forme opioida, brzodelujući opioidi za lečenje proboga bola koji odgovara na opioide i za koji je optimizovana terapija kancerskog bola. Nijedna pojedinačna doza za proboj bola ne treba da bude veća od 1/6 dnevne doze opioida. Neophodno je predvideti ove lekove i propisati ih svakom pacijentu koji koristi jake opioide za lečenje hroničnog bola. Indikovana je i preventivna primena oralnih opioida 30min pre predviđenog proboga bola koji je izazvan poznatim stimulusima (incidentni bol). Transmukozni fentanil (oralni, bukalni, sublingvalni i intranazalni) ima ulogu kod proboga bola koji je nepredvidiv i koji ima brzi početak. Ako se kod pacijenta bol javlja pre isteka intervala doziranja leka koji koristi, *end-of-dose* proboj bola, u toj situaciji potrebno je ili povećati dozu opioida ili skratiti interval doziranja.

**Proboj bola je intenzivno iznenadno povećanje bola koje se javlja i pored primene lekova za kontrolu bola**



**Proboj bola – daje se još maksimalno 1/6 dnevne doze**

### Slika 13. Proboj bola

Povećanje dnevne doze opioida mora da prati proporcionalno i povećanje doze koja se koristi za “proboj bola”. Ukoliko pacijent ima više od 2 proboja bola za 24 sata, treba povećati dozu osnovnog leka.

Kod starih i/ili bolesnika sa lošim opštim stanjem, neophodne su mere opreza kod primene opioida, pa su stoga početne doze IR morfina duplo manje, 5mg/4h.

Neophodne mere opreza kod primene opioida podrazumevaju određena stanja i/ili oboljenja, a neka od najvažnijih su, pored starosti i/ili narušenog opšteg stanja (*Performance Status* – PS ili *Karnofsky index* –KI):

1. Oboljenja jetre i bubrega
2. Emfizem izolovan, HOBP, astma, pneumonija
3. Povrede glave –povišene koncentracije ugljen-dioksida,  $\text{CO}_2$  zbog depresije disanja usled povišenog intrakranijalnog pritiska u takvim situacijama
4. Alergijska reakcija
5. Interakcija sa drugim lekovima
  - a. Antihistaminici
  - b. Sedativi
  - c. Antiemetici
  - d. Meperidin i inhibitori MAO

Kod izražene insuficijencije jetre stoga treba smanjiti dozu morfina za 1.5-2 puta, kod hronične bubrežne insuficijencije (HBI) i 3 puta, a najbezbedniji lekovi za pacijente sa HBI u stadijumu 4 i 5 ( $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$ ) su fentanil i buprenorfin (transdermalno ili iv).

Ukoliko se ne postiže adekvatna analgezija (uprkos povećavanju doze opioida) ili ukoliko se jave neprihvatljivi neželjeni efekti, treba razmotriti primenu drugog opioida. Primena morfina, diamorfina i hidromorfona sc je jednostavna i efikasna i treba da bude prva alternativna opcija za pacijente kod kojih nije moguća oralna ili transdermalna primena. Kad je sc način primene kontraindikovano (periferni edem, poremećaj koagulacije, loša periferna cirkulacija i potreba za velikim volumenima i dozama), treba razmotriti primenu iv infuzije. Takođe, iv primena se savetuje za titraciju opioida kad je potrebno uspostaviti brzo kontrolu bola.

### Neželjena dejstva morfina i drugih opioida

Opioidi imaju brojna neželjena dejstva. Neki od mehanizama koji leže u osnovi ovih neželjenih dejstava su dobro poznati, ali neki nisu. Mogu se javljati povremeno (suva usta, urinarna retencija, znojenje, mioklonus ili svrab), inicijalno (mučnina i povraćanje, pospanost ili konfuzija) ili trajno kao što je opstipacija. Opstipacija predstavlja najozbiljnije neželjeno dejstvo, i zato se laksativi moraju propisati svim pacijentima koji dobijaju opioide. Bolje početi sa njima preventivno nego čekati da se opstipacija manifestuje. Antiemetici nisu potrebni svim pacijentima, a ako i postoji mučnina ona većinom prolazi za nekoliko dana tako da se antiemetici mogu primenjivati samo u prvih nekoliko dana.

Pojava i jačina neželjenih dejstava varira među opioidima. Zbog toga je nekada potrebno jedan opioid zameniti drugim sa različitim profilom da bi se neželjena dejstva izbegla ili ublažila. Ovaj postupak se zove **rotacija opioida**. Pored toga što se ovim postupkom postiže bolji balans između efikasnosti, sigurnosti i neželjenih dejstava leka, želja pacijenta da koristi drugi lek može da bude jedan od razloga

za ovaj postupak. Smernice za sprovođenje rotacije opioida porede doze novoizabranog leka sa dozom oralnog morfina, i bolje je koristiti manje lekova dobro nego više njih loše.

Dakle, principi tretiranja neželjenih efekata opioida podrazumevaju:

- Laksativi treba rutinski da se propisuju i za profilaksu i za tretman opstipacije uzrokovane opioidima;
- Treba razmotriti upotrebu naloksona (povezan sa oksikodonom) ili metilnaltreksona za kontrolu opstipacije uzrokovane opioidima (pokazano je da je naloksehol veoma efikasan kod opstipacije uzrokovane opioidima, ali do danas, nema posebnog iskustva sa populacijom pacijenata sa karcinomom);
- Metoklopramid i antidopaminergički lekovi se preporučuju za lečenje mučnine/povraćanja povezanih sa opioidima;
- Psihostimulansi (npr. metilfenidat) se savetuju u lečenju sedacije indukovane opioidima samo kad su pokušane sve druge metode (npr ako nije moguće racionalizovati sve lekove sa sedirajućim sporednim efektom);
- $\mu$  receptor antagonisti (npr nalokson) se moraju upotrebiti što pre u lečenju respiratorne depresije uzrokovane opioidima.

### *Alternativni jaki opioidi*

Kod nekih pacijenata morfin dovodi do teških neželjenih efekata i to je razlog zbog koga neki pacijenti ne žele ili ne smeju da ga uzimaju. U takvim slučajevima primenjuju se drugi alternativni opioidi. Neki od njih su slični morfinu, sa sličnom farmakokinetikom i sličnim profilom neželjenih dejstava, dok neki drugi imaju sasvim različit način delovanja, različite formulacije i neželjena dejstva što predstavlja prednost za primenu prilikom rotacije opioida.

### *Alternativni opioidi slični morfinu*

**Oksikodon** (kompletni agonista  $\mu, \kappa$  receptora): Ima visok stepen biorasploživosti nakon per os primene

(60–90%) i zato je potentniji od morfina kada se uzima na usta. Od neželjenih dejstava mučnina, sedacija i, delirijum su manje ispoljeni ali je opstipacija češća i ozbiljnija. 5 mg IR oksikodona po odgovara 7.5–10 mg IR Mo po.

**Diamorfin (heroin)** ( $\mu$  R agonista, kada se primeni oralno prekursor je morfina): bolje se rastvara od morfina zbog čega je pogodniji za sc i CSCI primenu od morfina, sa sličnim neželjenim dejstvima.

**Hidromorfon** (kompletni agonista  $\mu$  R sa profilom sličnim morfinu) - Oralna biorasploživost varira među pacijentima (30–40%). Metabolise se u jetri a izlučuje putem bubrega. Nema aktivne metabolite. Profil toksičnosti sličan morfinu ali redje izaziva kognitivna oštećenja. 7,5 do 10 puta je potentniji od morfina. Dostupan je i kao IR i kao SR oralna formulacija (u Srbiji samo kao SR, Tablete sa produženim oslobađanjem). Hidromorfon u terapiji kancerskog bola postiže dejstvo nakon 6-8 h, trajanje analgezije 24h, jednostavno doziranje 1x dnevno, a doza se može prilagođavati svaki dan.

Hidromorfon ima tu prednost što se otpušta (~80%) u debelom crevu, za razliku od IR morfina koji se primarno otpuštaju u gornjim delovima digestivnog trakta, pa na njegovu resorpciju ne utiče uzimanje hrane, pH niti motilitet creva.

### *Drugi alternativni jaki opioidi*

**Metadon** (agonista  $\mu, \delta$  opioidnih receptora, antagonist NMDA receptora, blokator presinaptičkog preuzimanja serotonina), hemijski je različit od morfina i zato uspostavlja analgeziju kod teških bolnih stanja koja drugi opioidi nisu u stanju da ublaže. Ima visoku oralna biorasploživost (80–85%) i jeftin je lek. Koristan je kod pacijenata sa neuropatskim i mešovitim bolom, kod bubrežne insuficijencije (nema aktivnih metabolita), kod pacijenata sa ozbiljnim neželjenim dejstvima izazvanim morfinom (opstipacija).

Negativna strana primene je akumulacija leka (poluvreme eliminacije varira od 8–12oh). Trajanje analgetičkog efekta je kratko (6–8–12 h). Komplikovan za rotaciju opioi-

da (posebno sa visokih doza Mo): potrebno iskustvo, dnevni kontakt sa pacijentom ili hospitalizacija pacijenta. Obično je dugotrajna titracija potrebne doze (do dve nedelje). Metadon je dostupan u Srbiji kao lek izbora za bolesti zavisnosti, ali se može propisati i kao analgetik, a sve više se koristi i u svetu u toj indikaciji.

**Fentanil** (snažan agonista  $\mu$  receptora u širokoj primeni u obliku injekcija kao perioperativni analgetik). S obzirom da je liposolubiln sa niskom molekularnom masom, najčešće se koristi u obliku transdermalnih, TD fentanil flastera, kada stvara rezervoare u potkožnom tkivu pa se iz ovih depoa lek polako resorbuje u sistemsku cirkulaciju. Indikovano je za terapiju umerenog do jakog, stabilnog bola procenjenog na NRS>5. Dejstvo TD fentanila nastupa za 17-18 h, a traje do 72 h. Posebno je koristan za primenu kod pacijenata koji ne mogu da gutaju (ili kod izraženog povraćanja), kod pacijenata sa izraženim neželjenim dejstvima nakon terapije morfinom ili kod onih koji ne žele da koriste morfin. Takođe se primenjuje kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.

Nije indikovano za upotrebu kod pacijenata preplavljenih bolom kojima je potrebna brza titracija, takođe, ne primenjuje se kod pacijenata koji pate od kaheksije jer mu je potrebno prisustvo potkožnog tkiva u kome stvara depoe pa u ovoj populaciji resorpcija nije pouzdana.

TD fentanil flasteri se jednostavno primenjuju, imaju dugotrajno dejstvo (do 72h), izazivaju manje opstipacije, sedacije, kognitivnih oštećenja i pogodni su za primenu kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Nedostaci ovakve formulacije su sporo puno dejstvo (tek posle 17-18h), doza se ne može brzo modifikovati. Kako lek stvara depo u potkožnom tkivu potrebno je da prođe i 12-24h nakon uklanjanja flastera kako bi koncentracija leka u plazmi opala za 50%. Ovo je posebno važno da se istakne kod ispoljavanja toksičnih efekata leka (prosečno vreme polueliminacije iz plazme je skoro 24 sata). Za proboj bola lek izbora je i kod primene fentanila, IR oralni morfin.

### Transdermalni fentanil – kada?

#### ✓ **Snažan agonist opioidnih receptora**

- neželjena dejstva morfina (mučnina, povraćanje, opstipacija, sedacija)
- simptomi i komplikacije maligne bolesti koji sprečavaju primenu morfina
- onemogućena primena opioida per os (disfagija, često povraćanje, mučnina)
- mehanička opstrukcija creva
- oštećenje bubrežne funkcije (uvek kod GF<30ml/min)

#### Slika 14. TD Fentanil

Treba naglasiti da TD fentanil flasteri nisu pogodni za pacijente koji se intenzivno znoje ili imaju povišenu telesnu temperaturu jer oba ova stanja mogu modifikovati količinu oslobođene aktivne supstance (mogu je smanjiti ili povećati).

**Rotacija opioida.** Rotacija opioida podrazumeva zamenu jednog opioida drugim ili promenu načina davanja leka sa ciljem unapređenja ishoda terapije. Glavni razlog za rotaciju opioida (*opioid rotation* - OR) je uspostavljanje boljeg balansa između efikasnosti, bezbedne upotrebe i neželjenih dejstava lekova, kao i pacijentovih sklonosti. Različiti opioidi imaju različite profile neželjenih dejstava i uvek je korisno zameniti jedan opioid drugim ukoliko pacijent ne može da toleriše neželjena dejstva, takođe i ukoliko se razvije insuficijencija nekog od organa koja može doprineti toksičnosti leka. Ponekad samo promena načina davanja leka može umanjiti neželjene efekte. Ukoliko pacijent ne može da guta, način davanja leka treba takođe promeniti. Samo kompletni agonisti  $\mu$  opioidnih receptora se mogu koristiti za rotaciju opioida, pritom reukovodeći se ekvianalgetskom lestvicom poređenja odnosa potentnosti ekvianalgetskih doza sa oralnim morfinom. Uvek kada hoćemo da rotiramo opioide, prvo moramo da uradimo odgovarajuću kliničku procenu i proverimo da li smo sigurni po pitanju dijagnoze, da li bol reaguje na primenu opioida, da li su adjuvantni analgetici pravilno korišćeni, ili da razmotrimo drugi način primene istog opioida. Ponekad dehidracija može pogoršati neželjena dejstva, dok odgovarajuća hidratacija može ublažiti neželjena dejstva. Ukoliko se razmatra mogućnost zamene jednog opioida drugim, uvek je neophodno upore-

diti očekivane prednosti sa mogućim nedostacima rotacije opioida.

Najvažnije prednosti rotacije opioida su bolja analgezija, smanjenje neželjenih dejstava i bolje pridržavanje pacijenta propisanoj terapiji. Mogući nedostaci su da se ne može unapred znati da li će rotacija opioida uticati na poboljšanje analgezije više nego na neželjene efekte i da li će doći do interakcije lekova. Istovremeno, ekvianalgetske doze nisu pouzdano određene i zato moramo primeniti principe sigurne rotacije opioida. Takođe, neke lekove kao što je metadon je teško rotirati i potrebno je veliko iskustvo da bi se to primenilo.

Tokom vremena svi pacijenti koji uzimaju opioide mogu razviti toleranciju na opioide, što znači da je neohodno povećati dozu kako bi se postigao isti analgetski efekat, a bez istovremnog povećanja nociceptivne draži. Ovaj kompleksni fenomen je najčešće vezan za  $\mu$  opioidne receptore i u takvoj kliničkoj situaciji korisno je pokušati sa rotacijom opioda ukoliko se bol ne može dovoljno ublažiti, ili se jave teška neželjena dejstva, s obzirom da postoje značajne individualne varijacije u odgovoru kako na analgetsku aktivnost i toksičnost (nepotpuna ukrštena tolerancija se može javiti kako na željeni analgetički efekat, tako i na neželjena dejstva). Ukrštena tolerancija se opisuje kao tolerancija na jedan opioid koja se istovremeno ispoljava i kao tolerancija na drugi opioid. Ukoliko je ukrštena tolerancija na analgetički učinak manja od ukrštene tolerancije na neželjena dejstva, rotacija opioida će biti klinički korisna. Izostanak odgovora na primenu jednog opioida ne znači da će odgovor izostati prilikom primene svih ostalih opioida. Odgovor na primenu opioida se može proceniti nakon primene najmanje dva opioida.

## Koanalgetici

Lekovi različitih grupa koji primarno ne pripadaju grupi analgetika ali koji svojim dejstvom mogu da ublaže bol u specifičnim situacijama predstavljaju koanalgetike. Obično se kombinuju sa analgeticima. Najčešće se koriste:

- kortikosteroidi – kod metastaza u mozgu, kompresije kičmene moždine, infiltracije mekih tkiva, distenzije kapsule jetre ili nervne kompresije,
- triciklični antidepresivi i antikonvulzivi – lekovi izbora kod neuropatskog bola,
- bisfosfonati – kod metastaza u kostima i
- spazmolitici – kod intestinalnih kolika.

Od ostalih postupaka koji mogu pomoći u lečenju hroničnog bola su palijativno specifično lečenje (palijativna zračna ili hemioterapija), TENS (transkutana električna stimulacija nerva), masaža, akupunktura, blokada nerava ili čak neurohirurško lečenje.

### KOANALGETICI

- ✓ **antidepresivi i/ili antikonvulzivi – kod neuropatskog bola**
- ✓ **bifosfonati – metastaze u kostima**
- ✓ **kortikosteroidi** – kod bolova usled povišenog intrakranijalnog pritiska, jakih koštanih bolova, bolova usled kompresije nervnih pleksusa ili kičmene moždine
- ✓ **Ostali** – alfa<sub>2</sub>-agonisti, lokalni anestetici, NMDA antagonisti, mišićni relaksanti, benzodiazepini i dr.

Slika 15. Adjuvantni analgetici

## Terapija neuropatskog bola – mesto tricikličnih antidepresiva i antikonvulziva

### Definicija i klasifikacija neuropatskog bola

Neuropatski bol je definisan kao „bol prouzrokovan ili izazvan primarnom lezijom ili disfunkcijom nervnog sistema“. To nije bol koji predstavlja uobičajen odgovor na bolne stimuluse, već uvek patološki bol. Potiče od oštećenja perifernog ili centralnog nervnog sistema i inicira i/ili održava aberantne signale centralnom nervnom sistemu. Neuropatski bol se javlja kod oko 40% pacijenata obolelih od raka.

## KLASIFIKACIJA NEUROPATSKOG BOLA

### ✓ Periferni neuropatski bol

lezija perifernih nerava i korenova kičmene moždine uključujući i senzorne neurone dorzalnih ganglija kičmene moždine – **Periferna neuropatija, mono ili polineuropatija**

### ✓ Centralni neuropatski bol

lezija mozga i kičmene moždine (i u spinotalamičkom ili talamokortikalnom putu) utiču na ključne talamičke funkcije – **Sindrom talamičkog bola**

## Uzajamno deluju!

### Slika 16. Podela neuropatskog bola

- ✓ 30% pacijenata ima 4 i više lokalizacija bola
- ✓ Različiti bolovi mogu imati različite uzroke, simptome i mehanizme nastanka
- ✓ **Neuropatska komponenta kancerkog bola nije u potpunosti poznata (40-50%)**
  - Jedan mehanizam može imati više mehanizama nastanka
  - Jedan mehanizam može dati više simptoma

### Slika 17. Neuropatski bol usled karcinoma

**Periferna neuropatija**, bilo da se radi o mono ili polineuropatiji, može biti izazvana kompresijom, povredom ili oštećenjem nerva. Kada je nerv priklješten tumorskom masom ili kolabiranim kičmenim pršljenom, obično su povređena sitna aferentna vlakna koja inervišu nerv (nervi nervorum). Povreda ili oštećenje nerva može nastati kao posledica presecanja usled traume ili hirurške intervencije, usled infiltracije perifernih nerava, korena nerava ili nervnih pleksusa (cervikalnog, brahijalnog, celijačnog ili lumbosakralnog pleksusa). Takođe, povreda može nastati usled infekcije herpesom (postherpetična neuralgija), AIDS-om, usled metaboličkih poremećaja (dijabetična neuropatija) ili kao posledica toksičnosti nekih lekova (upotreba neurotoksičnih lekova). Ovakav bol se distribuira po dermatomima.

**Centralni bol** može biti uzrokovan lezijom nastalom bilo gde u spinotalamičkom ili talamokortikalnom putu. To znači da lezije nastale u kičmenoj moždini, moždanom stablu i korteksu mogu uticati na kritične talamičke funkcije i prouzrokovati centralni bol. Obično je centralni bol (ili takozvani sindrom talamičkog bola) u vezi sa mijelopatijama kao što su siringomijelija, infarkt i multipla skleroza, ili sa kompresijom ili infiltracijom kičmene moždine. Takav bol se opisuje kao žareći, ili probadajući iako karakter bola može široko varirati. Obično je to konstantan bol sa tendencijom pojačanja tokom vremena. Bol kao posledica moždanog udara može se pojaviti tek nekoliko godina nakon moždanog udara. Pokreti, temperaturne promene ili drugi neodređeni stimulusi mogu pogoršati simptome. Patološke senzacije se obično osećaju u širem području od onog koje oslikava patološke promene u centralnom nervnom sistemu. Čini se da je gubitak inhibitornih uticaja na ekscitatorne puteve glavni mehanizam koji inicira centralni bol.

Poseban izazov predstavlja kontrola fantomskog bola i bola u patrljku koji nastaje nakon hirurške amputacije. Fantomski bol (ekstremiteta, dojke, anusa, mokraćne bešike) je stalni ili povremeni, tupi, sevajući, žareći ili pulsirajući bol nakon amputacije. Pacijent oseća bol u delu tela koji mu je amputiran. Bol je u manjoj meri prisutan kod pacijenata koji su pre amputacije kraće bili izloženi bolu i kod pacijenata koji nisu imali bolove dan pre amputacije. Bol u patrljku se javlja na mestu ožiljka, i može nastati i nekoliko meseci ili godina posle amputacije usled razvoja traumatskog neurinoma na mestu gde je nerv presečen.

## Klinička slika neuropatskog bola

Neuropatski bol je retko “samo” neuropatski, on je obično mešoviti nociceptivni i neuropatski bol sa istim fazama percepcije bola. Za razliku od nociceptivnog bola kod koga je nerv intaktan, kada je nerv oštećen, to dovodi do grupisanja natrijumovih kanala oko oštećene zone i nastanka ektopične aktivnosti. Ektopična aktivnost se širi na ganglione i pro-



uzrukuje otpuštanje različitih neurotransmitera i aminokiselina, kao što su glutamat i P supstanca. Oni predstavljaju deo centralnog ekscitatornog sistema koji izaziva perifernu ili centralnu senzitivaciju – kaskadu neurohemijskih i fizioloških promena u centralnom nervnom sistemu. Najvažnija činjenica u ovom procesu je da glutamat aktivira NMDA (N-metil-D- aspartat) receptore. Aktivacija ovih receptora pojačava i produžava osnovni odgovor na bolnu draž. Pored ovog ekscitatornog sistema postoji i centralni inhibitorni sistem uključen u modulaciju bola. Njega čine endogeni opioidni peptidi kao što su endorfini i enkefalni, serotonin, noradrenalin i GABA. I ekscitatorni i inhibitorni sistem moduliraju percepciju bola od strane viših moždanih centara. Pacijent obično opisuje bol kao stalne ili periodične epizode žarenja, ubadanja, neprijatnosti i utrnulosti.

### „Standardni“ kancerski neuropatski bol

- Direktna invazija ili oštećenje
- Paraneoplastične neuropatije

### „Novi“ tip neuropatskog bola vezan za malignitet

- **Post-hemioterapijski**  
(axonska degeneracija ili demijelinizacija)
- **Koštani bol**  
(inflamatorna i neuropatska komponenta)

**Slika 18.** Neuropatski bol kancerskog porekla

✓ Vrlo često počinje sa citostatskom terapijom i pojačava se kako se terapija ponavlja

#### ✓ Citostatiki koji vrlo često izazivaju neuropatski bol:

- **Platinski derivati:**  
Oxaliplatin, Cisplatin, Carboplatin
- **Taxani:** Paclitaxel, Docetaxel
- **Biljni alkaloidi:**  
Vincristin, Vinblastin, Vinorelbin

✓ **Senzomotorni (parestezije, hipo-, hiper i dizestezije, mišićna slabost, oštećena fina motorika ili hod) i autonomni poremećaji**

**Slika 19.** Hemioterapijom izazvan neuropatski bol

Prilikom pregleda moguće je ustanoviti abnormalne osećaje koji se spontano generišu (žarenje, probadanje, peckanje), koji uglavnom nisu bol u pravom smislu, već više osećaj neprijatnosti, npr. parestezija ili alodonija – lagani dodir pogoršava bol, tj. bol je prouzrokovan stimulusom koji inače ne izaziva bol. Ponekad je osećaj boli tako jak da pacijent ne može da trpi ni garderobu na svojoj koži. Moguće je ustanoviti fokalne neurološke defekte kao što su smanjenje/odsutnost osećaja, slabost, izmenjeni refleksi, ili čak promene u autonomnom sistemu kao što su kutana vazodilatacija, povišena temperatura kože, poremećaj znojenja.

**Savremena klinička klasifikacija neuropatskog kancerskog bola** jasno razdvaja nekoliko tipova ovog bola:

Manifestacije hemioterapijom izazvanog neuropatskog bola  
(*Chemotherapy induced peripheral neuropathy, CIPN*) –  
(senzorna, motorna, autonomni nervni sistem)

#### „Negativna“:

- ✓ Gubitak osećaja za dodir, ubod i vibracije
- ✓ **Senzorna ataxia:**  
Nestabilnost i sklonost padu

#### „Pozitivna“:

- ✓ Parestezije, distezije, neuropatski bol
- ✓ Mogu biti zahvaćeni i kranijalni nervi...
- ✓ ... kao i **autonomni n.sistem**

**Slika 20.** Manifestacije hemioterapijom izazvanog neuropatskog bola



**Slika 21.** CIPN

### Edukacija bolesnika o „malim“ ali korisnim intervencijama...farmakološka intervencija ipak potrebna

- ✓ Dobra osvetljenost prostora (naročito hodnici, stepenice...)
- ✓ Instalirati držače sa obe strane stepenica
- ✓ Skloniti male tepihe, staze
- ✓ Instalirati držače u tuš kabini, kadi
- ✓ Uvek obrisati prosutu vodu
- ✓ Koristiti nesalomljive tanjire i posuđe
- ✓ Koristiti specijalne rukavice pri hvatanju vrućih šerpi, tiganja,...
- ✓ Koristiti gumene rukavice za pranje sudova

Prevenција pada zbog mišićne slabosti, gubitka osećaja u stopalima, moguće pojave vrtoglavice...

Terapija neuropatskog bola!

Slika 22. Edukacija bolesnika

## Kontrola neuropatskog bola

Neuropatski bol je bol koji se najteže leči i samo kod 40–60% pacijenata se postiže delimično ublažavanje bola. Ovo je veoma jak bol i pri tom slabije reaguje na konvencionalne analgetike: NSAIL, opioide. Iz tog razloga prva linija lekova u terapiji ovog bola su lekovi klasifikovani kao koanalgetici, triciklični antidepresivi i antikonvulzivi. Oni pripadaju različitim grupama lekova kojima primarna indikacija nije bol, ali značajno ublažavaju bol u određenim slučajevima. Za kontrolu neuropatskog bola su dakle najkorisniji adjuvantni lekovi, antidepresivi ili antikonvulzivi, i obično se koriste u kombinaciji sa analgeticima.

✓ Lečenje neuropatskog bola je izuzetno teško i samo se kod 40-60% bolesnika postiže parcijalno okašanje tegoba

- ✓ Smanjenje jačine bola za najmanje 30%.
- ✓ Poboljšanje spavanja.
- ✓ Otklanjanje udružene depresije i anksioznosti.
- ✓ Poboljšanje kvaliteta života uključujući socijalno i emotivno funkcionisanje.

Slika 23. Ciljevi farmakološkog lečenja neuropatskog bola

**Triciklični antidepresivi** su bili prva grupa lekova koja se pokazala efikasnom u terapiji neuropatskog bola u placebo-kontrolisanim kliničkim studijama, a ovaj analgetski efekat je nezavisan od njihovog antidepresivnog dejstva. Mehanizam dejstva je potenciranje nishodnih inhibitornih puteva u kičmenoj moždini.

*Amitriptilin* -terapiju treba započeti veoma niskom dozom od 10mg pred spavanje i povećavati je tokom nekoliko dana do dnevne doze od 75mg (maksimalno u izuzetnim slučajevima do 150mg dnevno), jer je potrebno da prođe nekoliko dana da bi pacijent osetio olakšanje i da bi se bol ublažio. Ukoliko bol nije uminuo uprkos pravilnom titriranju doze, lek treba zameniti alternativnim. Neželjena dejstva kao što su sedacija, antiholinergični efekti, kardiovaskularna toksičnost ili interakcija sa opioidima mogu limitirati upotrebu ovog korisnog leka. Postoje i antidepresivi novije generacije, kao što su SSRI, ali su manje efikasni za kontrolu bola.

**Antikonvulzivi.** Mehanizam dejstva antikonvulziva je stabilizacija membrane i inhibicija ekscitativnog pražnjenja neurona, a široko primenjivani su:

- ✓ Gabapentin: titracija doze (od 300–1800 mg/dan-maksimalno do 3600mg)
- ✓ Pregabalin: titracija doze (od 150–600 mg/dan)

Najčešći neželjeni efekti antikonvulziva su sedacija, vrtoglavica, periferni edemi i dobijanje na težini, a naročito obazriva primena treba da bude kod bubrežne insuficijencije.

Pri upotrebi gabapentina važno je imati na umu neželjena dejstva poput pospanosti i vrtoglavice, kao i manje uobičajene gastroenteralne simptome ili blag periferni otok. Stoga je neophodno pažljivo titriranje doze. Početna terapija je 100–300 mg jednom do tri puta dnevno, povećavati za 100–300mg 3 puta dnevno na svakih 3–7 dana do 1800 mg, ili ako pacijent dobro podnosi lek, dnevna doza se može povećati do maksimalne doze od 3600mg/d, tj. 3x1200 mg dnevno ili “Extended-release” gabapentin 1800mg dva puta

dnevno. Glavna prednost gabapentina u odnosu na druge antikonvulzive je odsustvo značajnih interakcija sa drugim lekovima, osim sa antacidima.

Pregabalin treba početi sa 25 – 75 mg jednom dnevno, povećavati za 75 mg dnevno posle 3 do 7 dana, a zatim za 150mg svaka 3 do 7 dana do maksimalne doze od 2x300mg.

Opioidi se kombinuju sa Pregabalinom ili sa Gabapentinom u terapiji prve linije neuropatskog bola, prema savremenim preporukama za terapiju neuropatskog bola, jer se pokazalo da njihova kombinacija ispoljava aditivni ili sinergistički efekat. Pored dokazanog evidentnog efekta morfina, tramadol i metadon npr. deluju na neuropatski bol, ne samo kao agonisti opioidnih receptora, već i kao blokatori aktivnosti NMDA receptora, pa su zato i ovi lekovi korisni za kontrolu neuropatskog bola.

- ✓ Opioidi se kombinuju sa Pregabalinom ili sa Gabapentinom u terapiji prve linije neuropatskog bola
  - ✓ Kombinacija – aditivni ili sinergistički efekat
  - ✓ Analgetski efekat Pregabalina i Gabapentina je neosetljiv na opioidni antagonizam, tj. njihovo ponovljeno davanje ne dovodi do analgetičke tolerancije.
- ✓ Tolerancija na opioide ujedno se može prevenirati upravo primenom Pregabalina i Gabapentina

#### Slika 24. Terapija neuropatskog bola – mesto opioida

Kancerski neuropatski bol se dakle leči kombinacijom opioidne terapije, i antikonvulziva ili tricikličnih antidepresiva - **Gabapentin, pregabalin, duloksetin i triciklični antidepresivi (75mg/dnevno) se danas preporučuju kao jedini lekovi u prvoj liniji za neuropatski bol (ESMO preporuke 2018.).**

**Steroidi** su takođe korisni zbog mehanizma njihovog delovanja - ublažavanja inflamatorne senzitivizacije i edema. Najbolje je terapiju započeti dugodelujućim lekom, kao što je deksametazon, sa početnom dozom od 8mg, jednom dnevno ujutru, a po postizanju odgovora nakon nekoliko dana

1. **Antidepresivi**
2. **Antiepileptici**
3. **Opioidni analgetici**
4. **Topikalni lekovi**
5. **drugo:**
  - a) **novi th pristup:**  
kanabinoidi,  
botulinski toksin,  
NMDA antagonisti
  - b) **Dijetetski proizvodi:**  
α lipoiinska kiselina,  
benfotiamin
  - c) **Tapentadol (MOR-NRI)**

ANTIDEPRESIVI	TCAs (Amitriptyline) SSRIs (Fluoxetine) SNRIs (Venlafaxine, Duloxetine)
ANTIKONVULZIVI	Gabapentin Pregabalin Topiramate
OPIOIDNI ANALG.	Morfin Oksikodon Tramadol
TOPIKALNI LEKOWI	Capsaicin (0.075%) Lidocain patch (5%)
NMDA ANTAGON.	Dextrometorphan, Memantine
KANABINOIDI	Dronabinol (THC)

#### Slika 25. Lekovi za terapiju neuropatskog bola

dozu treba postepeno smanjivati na najmanju delotvornu. Ukoliko u roku od nekoliko dana ne dođe do ublažavanja bola, primenu leka treba obustaviti.

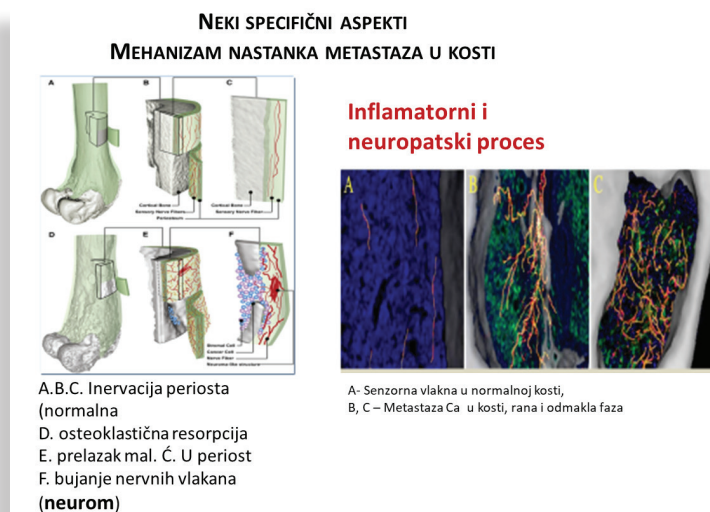
Veliki terapijski problem predstavljaju i različiti **bolni sindromi** među kojima su načešći oni vezani za koštane metastaze.

#### Bolni sindromi:

- ✓ Koštane metastaze
- ✓ Kompresija kičmene moždine
- ✓ Pleksopatije
- ✓ Periferne neuropatije
- ✓ Bol usled tumorskog zahvatanja jetre
- ✓ Bol usled tumorskog zahvatanja pankreasa
- ✓ Bol u maloj karlici
- ✓ Bol usled funkcionalnih poremećaja u GIT

## Koštani bol

Metastaze u kostima su jedan od najčešćih uzroka hroničnog bola. Tumor u kostima može uzrokovati bol direktnom invazijom kosti i aktivacijom lokalnih nociceptora ili kompresijom okolnih nerava, mekog tkiva ili vaskularnih struktura. Međutim, postoji i poseban razlog zašto su koštane metastaze toliko bolne. Naime sa infiltracijom pokosnice malignim ćelijama, dolazi do istovremog bujanja (senzornih) nervnih vlakana zbog čega se metastaza u kosti naziva **neurom**. Pokosnica je naročito osetljiva i na mehanička oštećenja. Pršljenovi su mesta na kojima se obično nalaze koštane metastaze, iako se metastaze mogu naći i u svim ostalim kostima. Metastaze u kostima se često javljaju na više mesta odjednom, iako pacijenti sa multiplim metastazama obično osećaju bol na samo pojedinim mestima. Bol usled metastatskog tumora se mora razlikovati od bola koji je posledica frakture kosti (povrede ili patološke frakture) ili fokalne osteonekroze.



Slika 26. Mehanizam nastanka metastaza u kosti

Bol usled koštanih metastaza pojačava se pri pokretu i često dovodi do smanjene pokretljivosti pacijenta. Ovo je posebno izraženo kada su metastaze u kostima koje nose

težinu tela. Nepokretnost pacijenta može dovesti do povećane reapsorpcije kostiju i poremećaja nivoa kalcijuma u plazmi. Visoki nivoi kalcijuma u plazmi uzrokuju mučninu i povraćanje. Dodatna komplikacija su frakture. Koštani bol se smatra delimično rezistentnim na terapiju opioidima. To znači da je potrebna primena adjuvantnih lekova i procedura, a poseban izazov predstavlja kontrola proboja bola koji se javlja kada je pacijent aktivan.

Neki maligni tumori daju značajno češće metastaze u kostima:

Komplikacije metastaza u kostima ima preko 50% bolesnika u periodu pre započinjanja specifične terapije ovih metastaza bisfosfonatima.

### Metastaze u koštanom sistemu:

značajan problem u onkoloških pacijenata

	Annual estimate new cases – US, x 1000 <sup>1</sup>	Incidence of bone metastases, % <sup>2</sup>	Median survival, month <sup>2-4</sup>
Myeloma	16	70-95	50-67
Renal	36	20-25	8-21
Melanoma	60	14-45	5-31
Bladder	63	40	9-20
Thyroid	26	60	49
Lung	173	30-40	17-33
Breast	213	65-75	18-24
Prostate	232	65-75	16-24

Slika 27. Metastaze u koštanom sistemu

### KOMPLIKACIJE KOŠTANIH METASTAZA – SCELETAL RELATED EVENTS (SRES)

1. Patološke frakture
2. Kompresija kičmene moždine
  - Urgentno stanje u onkologiji, najčešće karcinomi: dojka (20-30%), pluća (15%), prostata (10-15%) i m. mijelom (10-24%)
3. Hiperkalcemija izazvana tumorom
  - Vitalno ugrožavajuće stanje

**Bol: Najčešći simptom, značajno smanjuje QoL, nije uvek pouzdan indikator (oko 50% pac. bez bola dobije SRE)**

Slika 28. Komplikacije koštanih metastaza

## Koštani bol- terapija

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) su lekovi izbora kod koštanog bola, zbog zajedničkih karakteristika kao što su analgetičko, antipiretičko i antiinflamatorno dejstvo. Osnovni mehanizam dejstva je inhibicija enzima ciklo-oksigenaze 1 i 2 (COX 1 i COX 2) koji su važni za sintezu prostanglandina. Prostanglandini su dominantno medijatori inflamatornih procesa prisutnih pri koštanom bolu. Neželjena dejstva NSAIL o kojima se mora voditi računa su, kao što je već ranije navedeno: gastrointestinalna toksičnost, inhibicija agregacije trombocita, zadržavanje vode i soli, insuficijencija bubrega ili hipersenzitivnost.

Ne postoji dokaz da je jedan od NSAIL efektivniji od drugog, a ako je pacijentov bol neadekvatno kontrolisan i dostignuta maksimalna doza, onda se lek mora zameniti opioidima, u skladu sa principom stepenica SZO. Jednom kada se opioidi uvedu u terapiju, mora se predvideti i kratkodelujući opioid za proboj bola.

*Palijativna radioterapija* je uobičajen pristup za ublažavanje bola i prevenciju komplikacija ukoliko je bol posledica metastaza u kostima. Preporučuje se uvek kada su metastaze u kostima koje nose najveću težinu tela. Da li će terapija biti limitirana na "jednokratno" zračenje ili će se primeniti dugotrajniji protokol, zavisice od pacijentovog stanja i opšte prognoze.

### ✓ Ciljevi lečenja:

- Lečenje maligne metastatske bolesti
- Ojačati kosti
- Ublažiti/otkloniti simptome

### ✓ Terapijske opcije:

- Sistemska terapija (bisfosfonati...)
- Lokalna terapija (RT...)
- Simptomatska terapija (antidolorozna...KS)

#### Multidisciplinarno lečenje!

Integracija specifičnog lečenja sa bisfosfonatima uz lokalnu i sistemska terapiju i najbolju potporna negu

Slika 29. Terapijske opcije u lečenju koštanih metastaza

Svim pacijentima sa bolnim koštanim metastazama treba da se ponudi RT u jednoj dozi od 8Gy, pacijentima sa ponovnim koštanim bolom nakon prethodnog zračenja treba ponudito ponovno zračenje dozom od 8Gy, a stereotaksičnu RT (SBRT) treba razmotriti kod pacijenata sa oligometastatskom bolešću koji su dobrog opšteg stanja i sa dobrom kontrolom primarnog tumora.

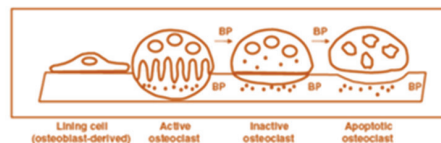
Kod kompresije kičmene moždine metastazom, rana dijagnoza i brza terapija su moćni prediktori ishoda. Većina pacijenata sa kompresijom kičmene moždine treba da dobi-je samo RT, a hirurgija treba da se razmotri kod odabranih slučajeva. Hipofrakcionisana RT, uključujući jednu dozu od 8Gy, može biti izbor dok produženi režimi RT mogu da se primene kod odabranih pacijenata sa kompresijom kičmene moždine sa dužim očekivanim preživljavanjem. Deksametazon treba da bude propisan pacijentima sa kompresijom kičmene moždine u dozi od 8-16mg dnevno.

**Bisfosfonati** inhibiraju osteoklastičnu aktivnost, smanjuju resorpciju kosti i na taj način smanjuju oštećenje kosti i komplikacije sa tim u vezi, uključujući koštani bol. Ovi lekovi nisu koanalgetici prvog izbora i kako je potrebno nekoliko nedelja da postignu svoju punu aktivnost, korist od njihove primene će imati samo pacijenti kod kojih je očekivano vreme preživljavanja duže. Denosumab je indikovano

### Sistemska terapija koštanih metastaza:

#### Bisfosfonati

- ✓ **Vežu se za osteoklaste i inhibirajući njihovu aktivnost usporavaju resorpciju i povećavaju mineralizaciju kosti**
  - Sprečavaju prelome kostiju
  - Preveniraju oštećenja kostiju
  - Poboljšavaju jačinu i densitet kostiju
- ✓ **Bisfosfonati su efikasna terapija za prevenciju i lečenje skeletnih komplikacija usled koštanih metastaza**



Slika 31. Sistemska terapija koštanih metastaza

kao alternativa bisfosfonatima za lečenje solidnih tumora i mijeloma kod pacijenata sa metastazama u kostima.

*Stroncijum* kao radionukleotid je koristan kada postoje multiple metastaze u kostima. To je radioaktivna supstanca koja emituje niske doze zračenja lokalno u kostima i na taj način kontroliše koštani bol.

*Ortopedska hirurgija* se koristi kada postoji kompresija kičmenog stuba koja može dovesti do kompresije kičmene moždine ili je neophodno uraditi imobilizaciju patološke frakture ili frakture nastale usled povrede.

### Povišeni intrakranijalni pritisak

Najčešći uzrok povišenog intrakranijalnog pritiska (posmatrano u okviru palijativne medicine) su primarni (benigni ili maligni) ili sekundarni tumori mozga, a osnovne kliničke karakteristike tumora mozga su glavobolja, mučnina i povraćanje, često epileptični napadi i fizički i mentalni poremećaji. Usled povišenog intrakranijalnog pritiska javlja se hronična glavobolja, intenzivnija ujutru i tokom kašljanja. Ukoliko specifična terapija ne da rezultate (hirurgija kad god je moguće, radioterapija ako je tumor osetljiv, hemioterapija), osnovni cilj je ublažavanje bola.

*Kortikosteroidi* su lekovi izbora, pritom je Deksa-metazon, sa početnom dozom 8–16mg jednom ili dva puta dnevno - uobičajena terapija. Kortikosteroidi smanjuju edem mozga i doprinose ublažavanju bola, istovremeno smanjujući propusnost krvno-moždane barijere. Opioidi takođe treba dati u skladu sa principima SZO.

Hipertoničan rastvor *manitola* izvlači vodu iz mozga, ali terapija manitolom nikada ne treba da traje duže od 3 do 4 dana zbog mogućeg povratnog efekta i ponovnog povećanja intrakranijalnog pritiska. Zbog toga je primena manitola korisna za kratotrajne, akutne intervencije, ali ne i za dugotrajnu terapiju i ne preporučuje se za pacijente u palijativnom zbrinjavanju.

### Literatura

1. Attal N, Crucci G, Baron R, Haanapää M, Hansson P, Jensen T.S, Nurmiko T. EFNS guidelines on pharmacology treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17(9): 1113-e88
2. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M & Ripamonti CI, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv149–iv174, 2018
3. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162–173.
4. Hanks G, Cherny NI, Fallon M. Opioid analgesic therapy. In: Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, editors. *Oxford textbook of Palliative Medicine*. New York: Oxford University Press; 2010. p.661–98
5. Kane CM, Mulvey MR, Wright S et al. Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: systematic review and meta-analysis. *Palliat Med* 2018; 32: 276–286
6. Priručnik za studente iz predmeta palijativna medicina. Razvoj palijativnog zbrinjavanja u Srbiji EuropeAid/129769/C/SER/RS. 2012.
7. Twycross R, Wilcock A, Stark-Toller C. *Symptom Management in Advanced Cancer*. Fourth ed. Palliativedrugs.com Ltd Nottingham; 2009