

2. decembar 2019.

KONTINUIRANA MEDICINSKA EDUKACIJA

Dom zdravlja: “Dr Milorad Mika Pavlović” Inđija

Terapija hroničnog kancerskog bola – opšti principi

Dr I. Palibrk

Centar za anesteziologiju i reanimatologiju

KC Srbije

Terapija hroničnog kancerskog bola – opšti principi

- Kod bolesnika koji ima malignu bolest javlja se tzv. **bolni sindrom**, koji se definiše kao veza između kognitivnih i psiho-socijalnih poremećaja, i određenih karakteristika bola sa specifičnim komplikacijama vezanim za osnovno oboljenje ili terapiju.

Terapija hroničnog kancerskog bola – opšti principi

- Bol uzrokovan malignim oboljenjem može biti **nociceptivni** (somatski i visceralan) ili **neuropatski**
- U vreme dijagnoze preko 50% bolesnika ima mešoviti nociceptivni-neuropatski bol

- Prevalenca neuropatskog bola kod bolesnika sa malignim oboljenjem je 19%.
- Kombinovani, mešani, (nococeptivni) bol je u 39,7%
- 50% bolesnika sa neuropatskim malignim bolom ima i visceralnu komponentu.

- Bol se često klasifikuje po svojoj patofiziološkom poreklu na dva velika tipa:
 - a) Nociceptivni
 - b) Neuropatski
 - c) Mešoviti

- Nociceptivni bol podrazumeva normalne neurološke bolne procese, koji se dešavaju kada se aktiviraju slobodni nervni završetci tkivnim oštećenjem ili zapaljenjem (inflamacijom).

Prema etiologiji bol se deli:

- a) Bol kao posledica razvoja malignog oboljenja
- b) Bol kao posledica antineoplastične terapije
- c) Postoperativni bol
- d) Bol kao posledica hemioterapije
- e) Bol kao posledica zračne terapije

Terapija hroničnog kancerskog bola – opšti principi

- Brojne studije podržavaju multidisciplinarni pristup lečenju kancerskog bola (Bonica)

Multidisciplinarni pristup zahteva interdisciplinarni tim i rad.

Tim sačinjavaju:

- lekari (neurolozi, fizijatri, hirurzi, onkolozi, farmakolozi, anesteziolozi, psihijatri, psiholozi...)
- medicinski tehničari
- fizioterapeuti
- sveštenici
- socijalni radnici
- državni službenici
- volonteri
- porodica

Multidisciplinarni pristup zahteva interdisciplinarni tim i rad.

Tim sačinjavaju:

- **lekari** (neurolozi, fizijatri, hirurzi, onkolozi, farmakolozi, anesteziolozi, psihijatri, psiholozi...)
- medicinski tehničari
- fizioterapeuti
- sveštenici
- socijalni radnici
- državni službenici
- volonteri
- porodica

Korišćene smernice

- WHO cancer pain relief guidelines
- ESMO clinical recommendations
- The IAHPC Manual of Palliative care 2nd edition
- Palijativno zbrinjavanje onkoloških bolesnika – nacionalni vodič za lekare

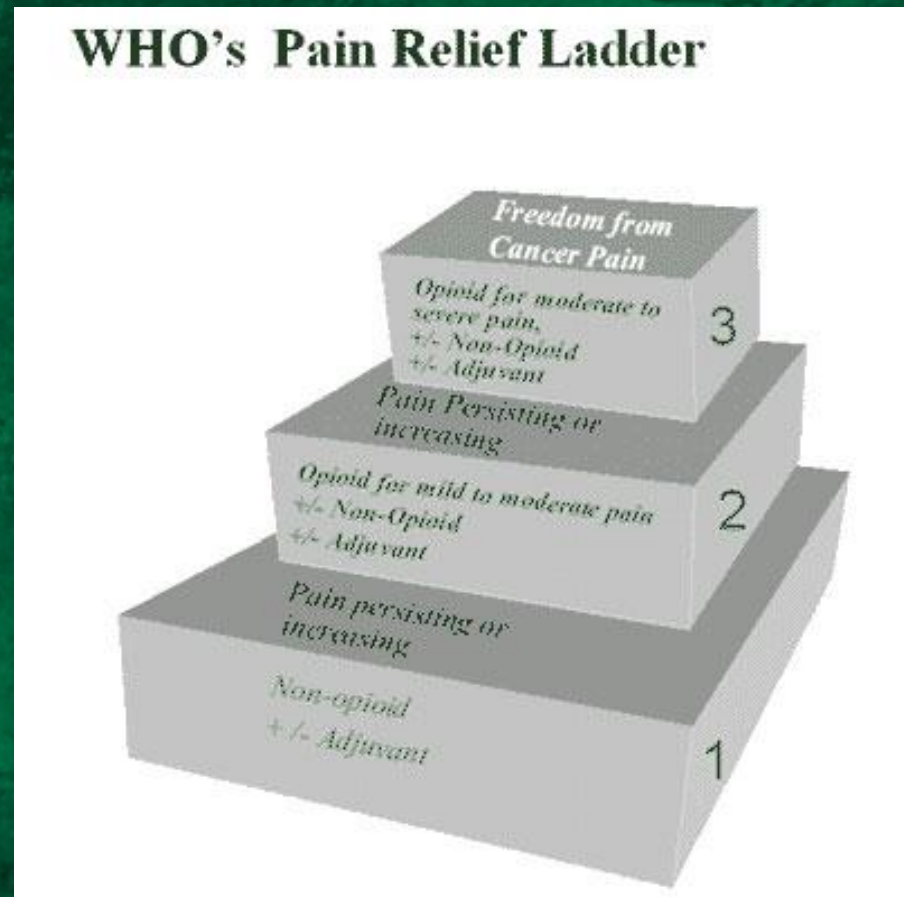
WHO – World Health Organisation

ESMO – European Society of Clinical Oncologists

IAHPC – International Association for Hospice and Palliative Care

SZO smernice

- Uvedene u praksu 1986
- Revidirane 1996
- Stepeničasti pristup
 - ◆ Blag bol
 - ◆ Umereno jak bol
 - ◆ Jak bol



Revizija SZO smernica?

- Analgetske stepenice – analgetski lift
- Lekovi II stepenice se evaluiraju (preskočiti je) u terapiji hroničnog kancerskog bola

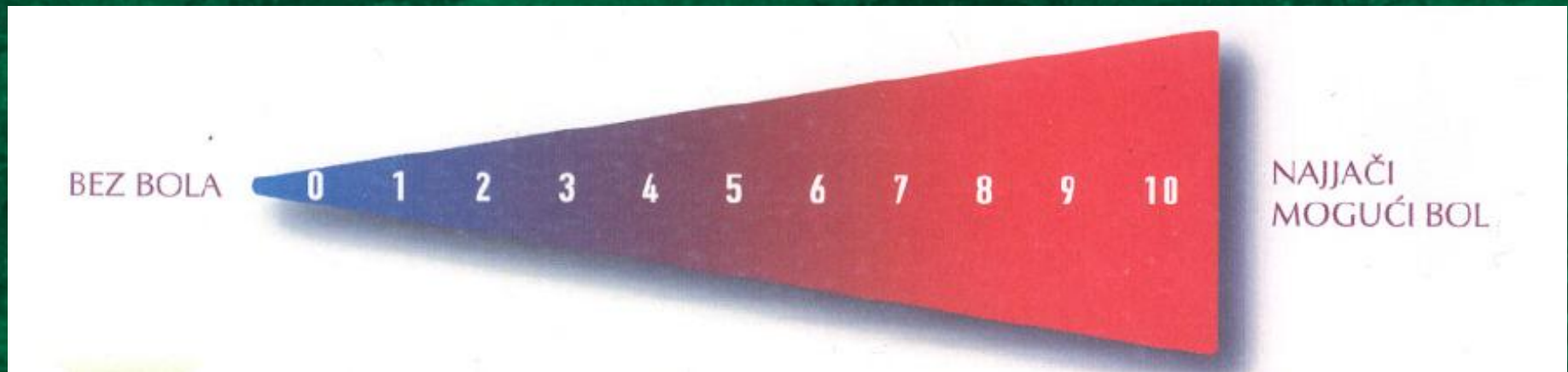
Osnovni principi

- “na usta”
- “po satnici”
- “po stepenici”
- “prema pacijentu”
- “pažnja na detalje”

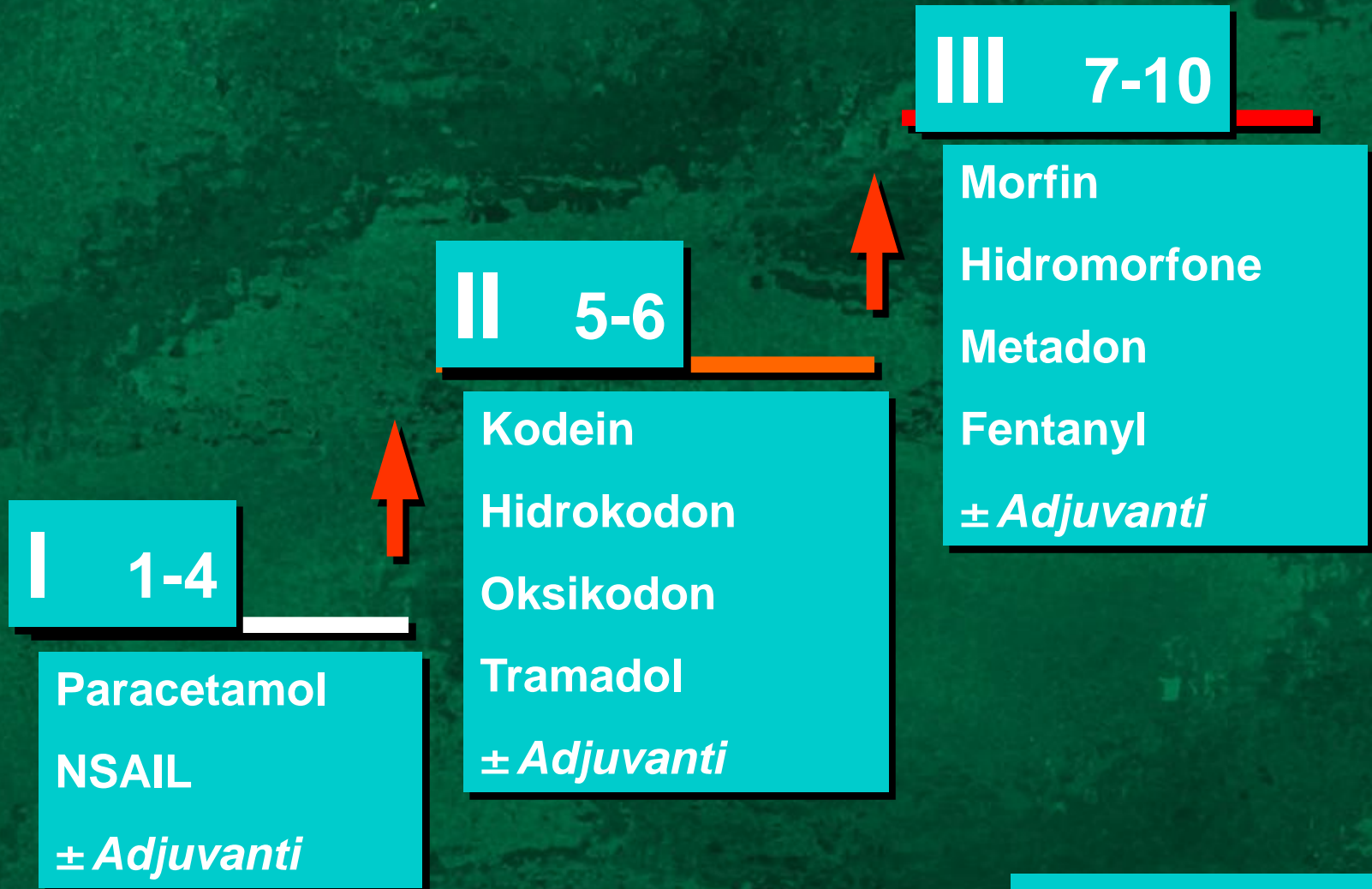
Analgetici

- I stepenica
 - ◆ NSAID i paracetamol
- II stepenica
 - ◆ slabi opioidi (kodein, tramadol)
- III stepenica
 - ◆ Jaki opioidi (morfin, hidromorfon, fentanil, metadon, oksikodon...)

Numerička skala za procenu intenziteta bola



Poređenje stepenica i intenziteta bola

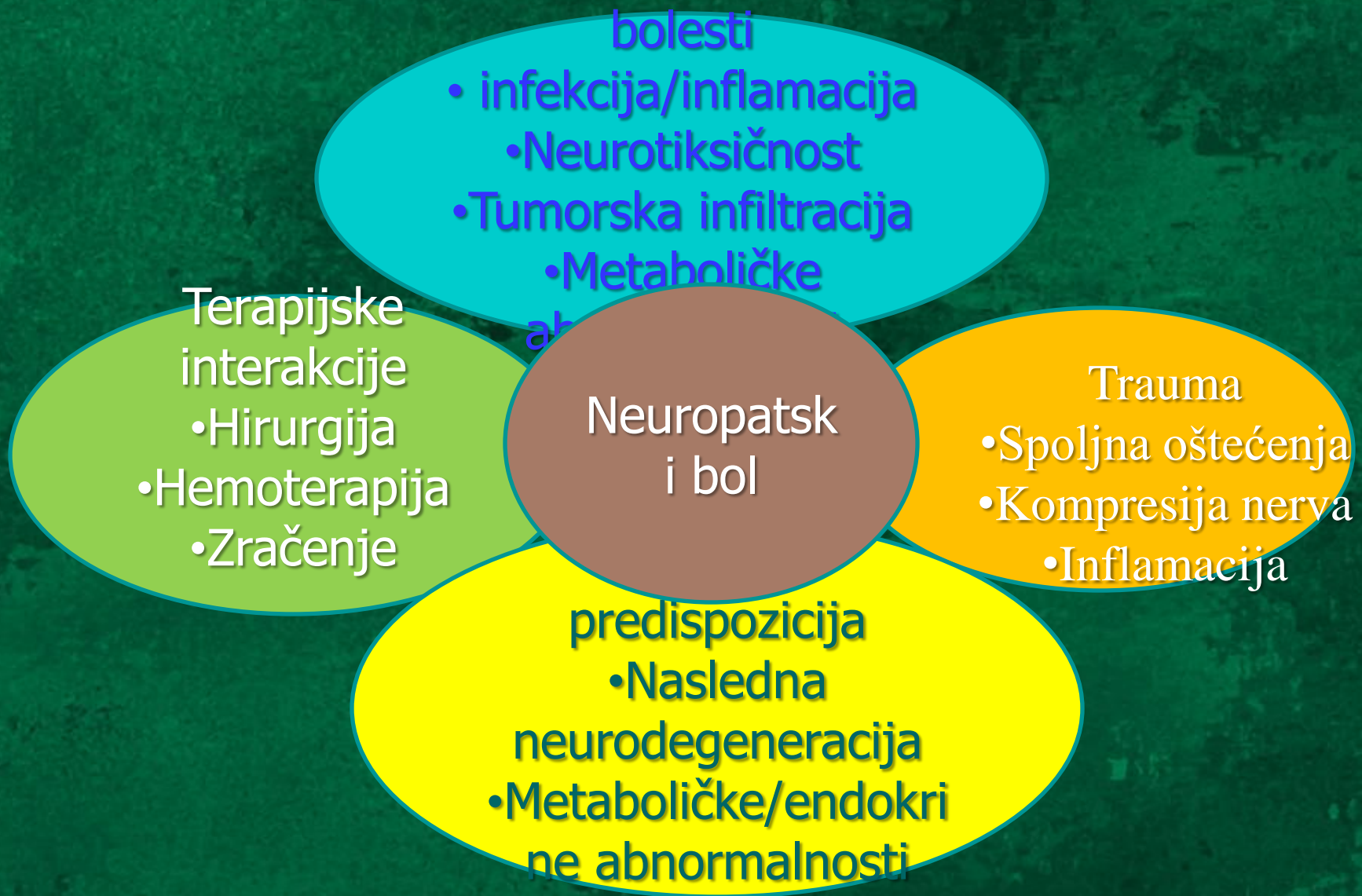


NEUROPATSKI BOL

- Neuropatskim bolom se označava bol uzrokovan lezijom perifernog ili/i centralnog nervnog sistema sa manifestacijama senzitivnih simptoma i znakova
- Prema novoj definiciji, neuropatski bol se javlja kao direktna posledica lezije ili bolesti koja oštećuje somatosenzorni sistem.

▶*Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain (NeuPSIG)

Uobičajeni uzroci neuropatskog bola



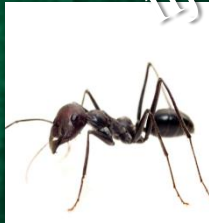
SIMPTOMI NEUROPATSKOG BOLA



bockanje



mravinja
nje



žarenje



paljenje



udari
struje probo
di



- hiperesteziya (pojačan osećaj dodira)
- hiperalgezija (pojačan osećaj na bolne draži)
- dizesteziya (spontane ili provocirane neprijatne abnormalne senzacije)
- alodiniya (izazivanje bola nebolnim dražima)

Management of cancer pain: ESMO Clinical RecommendationsL. Jost¹ & F. Roila²

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Department of Oncology, Kantonsspital, Bruderholz, Switzerland; ²Department of Medical Oncology, S. Maria della Misericordia Hospital, Perugia, Italy**Table 4.** Selected co-analgesics

Substance	Widely available forms and strengths	Activity	Sedation	Range of daily doses (mg)
Amitriptyline	Tablets 25–50 mg	Antidepressive	+++	50–200
Clomipramine	Tablets 10–75 mg	Antidepressive	(+)	50–200
Nortriptyline	Tablets 10–25 mg	Antidepressive	+	50–225
Fluoxetine	Tablets 20 mg	Antidepressive	+	20–80
Haloperidol	Drops, tablets, vials	Neuroleptic	+	3–20
Chlorpromazine	Drops, tablets, suppositories, vials	Neuroleptic	++	25–200
Carbamazepine	Tablets 200–400 mg	Antiepileptic	+	400–1600
Gabapentin	Tablets 200–300–400–800 mg	Antiepileptic	+	900–3600
Pregabalin	Tablets 25–50–75–100–150–200–300 mg	Antiepileptic	+	150–600

Preporuke za terapiju neuropatskog bola, prva linija, druga linija, posle druge linije

Neuropatski bol		
Prva linija	Druga linija	Posle druge linije
Gabapentin	Drugi antiepileptici Lamotrigin Karbamazepin Levetiracetam Okskarbazepin Tiagabin Topiramamat Zonisamid	Kapsaicin Klonidin Dekstrometopran Maksiletin
5% lidokainski pač Opioidni analgetici Tramadol hidrohlorid Triciklični antidepresivi Nortriptilin hidrohlorid Desipramin hidrohlorid	Drugi antidepresivi Paroksetin Citalopram Bupropion hidrohlorid Venlafaksin hidrohlorid	

Vadalouca A, Raptis E, Moka E, et al. Pharmacological Treatment of Neuropathic Cancer Pain:

A Comprehensive Review of the Current Literature. Pain Practice 2012;12(3):219-251.

IAHPC smernice

- Izabrati lek koji odgovara tipu bola
- Izabrati lek koji odgovara jačini bola
- Koristiti analgetičke stepenice
- Koristiti adjuvante
- Nikad ne koristiti placebo

Snaga placeba i Čarobnjak iz Oza



Bailar CJ. **The Powerful Placebo and the Wizard of Oz.** N Engl J Med 2001; 344:1630-32.

Osnovni principi primene analgetika

- Preporučiti adekvatnu dozu
- Titrirati dozu prema svakom pacijentu
- Preporučiti lek prema satnici a ne prema potrebi
- Dati instrukcije za primenu lekova za proboj bola
- Upozoriti na moguća neželjena dejstva
- Preporučiti što što je moguće jednostavniju primenu analgetika
- Koristiti oralni put gde god je to moguće
- Stalno evaluirati bol i terapiju bola

Rotacija opioida:

- Kod bolesnika sa hroničnim kancerskim bolom posle izvesnog vremena i pored povećanja doze opioida dešava se da nema smanjenja bola
- Umesto toga dolazi do ispoljavanja neželjenih efekata opioida

Rotacija opioida:

- Rotacija opioida dovodi do poboljšanja u više od 50% slučajeva
- Promena načina davanja opioida jedan je vid rotacije
- To je razlog zašto se u jednom trenutku sa neinvazivnog načina davanja opioida (oralni ili transdermalni) prelazi na invazivni ili obrnuto

Anesteziološke tehnike za terapiju kancerskog bola:

1. Subkutana analgezija

2. Intravaskularni kateter

3. Neuroaksijalna anestezija

a) Spinalni kateter

b) Epiduralni kateter

c) Interpleuralni kateter

d) Kontinuirani blok za gornje i donje ekstremitete

Analgezija koju može da kontroliše bolesnik (PCA)



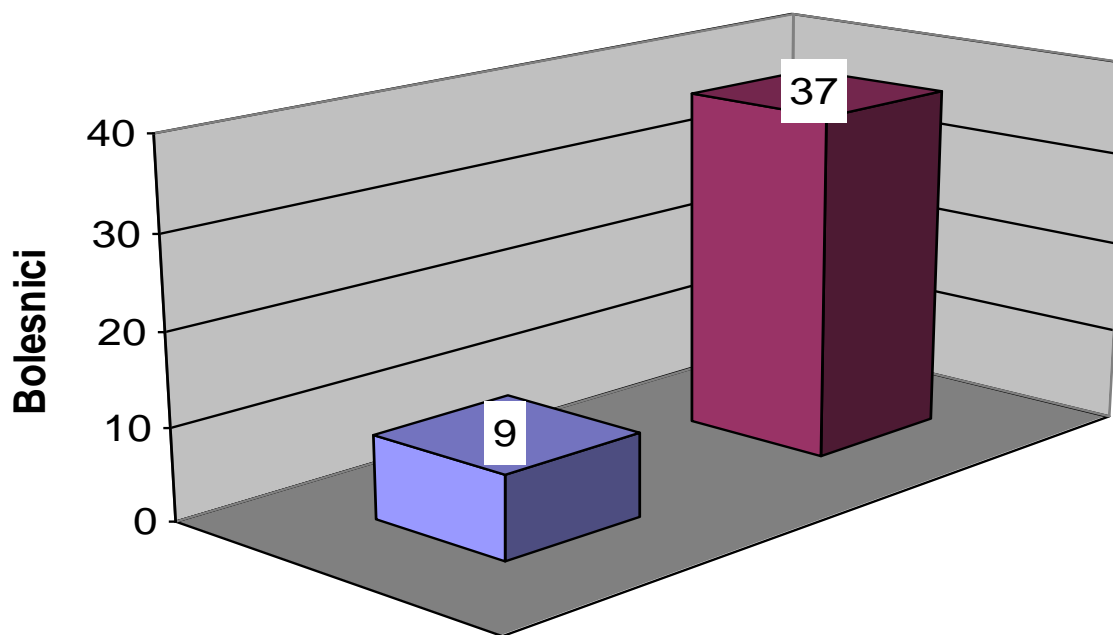
Electronic PCA device



Disposable PCA device

Naše iskustvo:

**Ambulanta za terapiju bola
Prve hirurške klinike u prvih devet meseci 2008.**



■ Hronični bol benigne etiol. ■ Hronični bol maligne etiol.

Hronični bol

Benigne etiologije

- VAS 7,3
- 2 bolesnika – Durogesic (bol u abd., bol u grudima)
- 2 bolesnika – Metadon (bol u grudima)

Maligne etiologije

- VAS 8
- 33 Durogesic + neki drugi opioid (Trodon, Metadon)+neki drugi analgetik
- 4 Trodon, Neurontin, Diprofos, Dexason

Osnovni rezultati 2009

	Svi	Ca pankreatis	Ostali
Intenzite bola prilikom prvog javljanja	$8 \pm 0,825$	$8 \pm 0,697$	$8 \pm 0,965$
Intenzitet bola prilikom kontrole	$5 \pm 1,564$	$5 \pm 1,475$	$4 \pm 1,215$
p	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,01$

Ove godine u terapiju su uključene Jurnista i Oramorf.

Pri prvom dolasku u ambulantu, bolesnici sa hroničnim bolom, maligne etiologije uglavnom dobijaju Durogesic flaster.

RAZLOZI

- Intenzitet bola visok
- Prethodna terapija nedovoljna
- Zahtev rodbine, hirurga
- Laka i efikasna primena
- Nemogućnost peroralnog unosa (obstrukcija, povraćanje, mučnina,...)
- Udaljenost od zdravstvenog centra
- Disciplinovanost i očekivanja bolesnika

Umesto zaključka

- Danas kada na tržištu imamo brojne analgetike nije opravdano da bolesnik i njegova porodica pate zbog neadekvatne terapije bola.



JURNISTA e-Conference



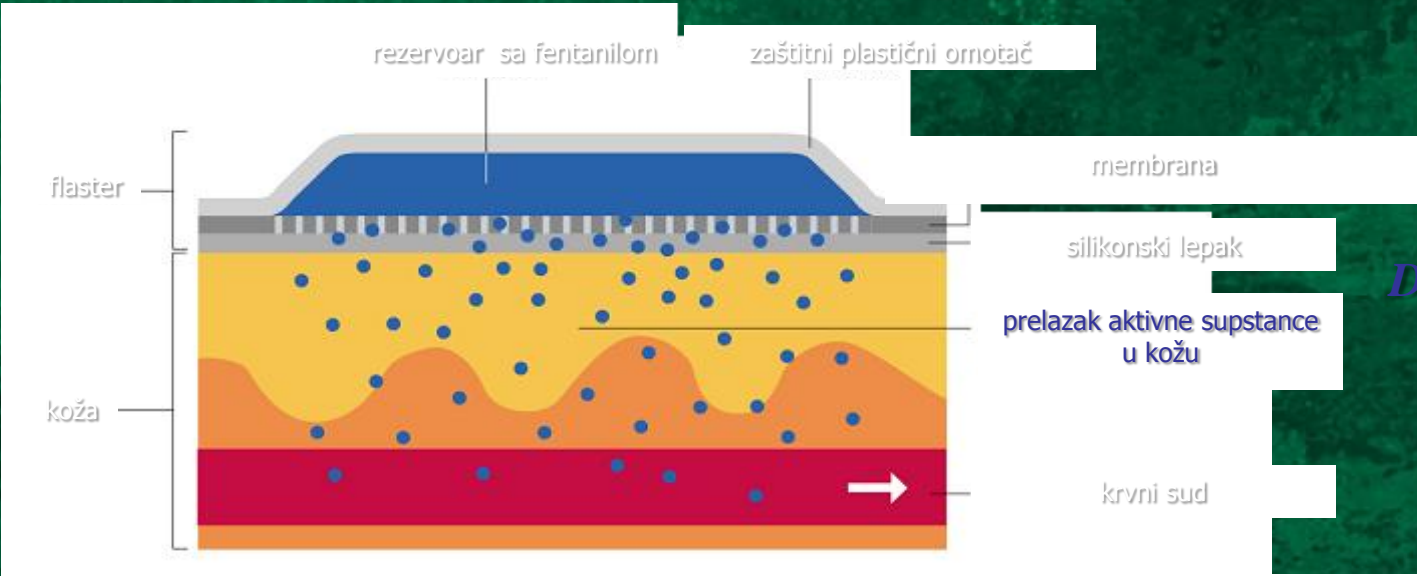
Durogesic[®]



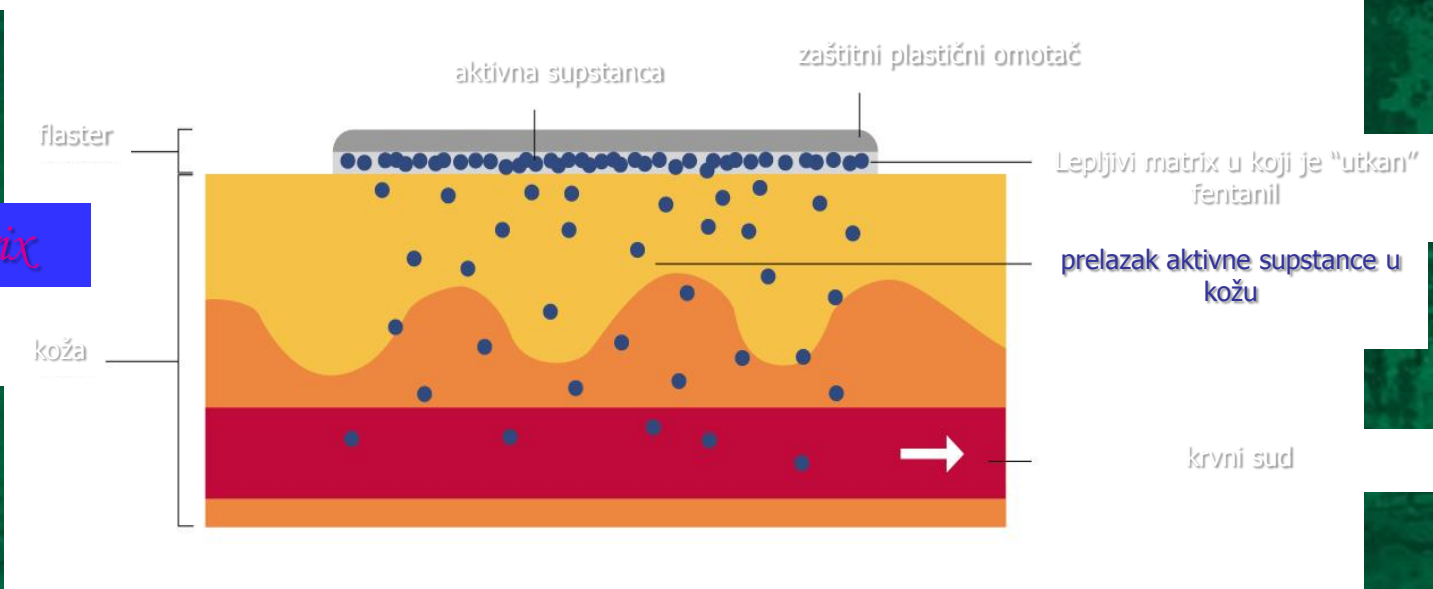
matrix

JANSSEN-CILAG

Uporedni prikaz strukture



Durogesic-rezervoar



Durogesic *matrix*

zaštitna plastična površina

51 μm

poliakrilni matrix adheziv sa fentanilom

48 μm

silikonska osnova sa S izrezom

76 μm



debljina < 0,1 mm

Poredjenje rezervoar vs. *matrix*



	Durogesic (rezervoar sistem)	Durogesic® <i>matrix</i>
struktura	rezervoar sa gelom 4 sloja	elastični matrix 2 sloja
veličina		
25 µg/h	18,7 cm ²	10,5 cm ²
50 µg/h	34 cm ²	21 cm ²
100 µg/h	57,0 cm ²	42 cm ²
adheziv	silikonski adheziv	poliakrilni adheziv

**Matrix je
manji**



proudly hosted on photobucket

DEMONSTRATOR
NO DRUG

DEMONSTRATOR
NO DRUG

DEMONSTRATOR
NO DRUG



Table 1: Oral Opioid Analgesic Equivalence Table(Adapted from Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids⁶)

Opioid	Equivalence to oral morphine 30 mg:	To convert to oral morphine equivalent multiply by:	To convert from oral morphine multiply by:
Morphine	30mg	1	1
Codeine *	200 mg	0.15	6.67
Oxycodone	20 mg	1.5	0.667
Hydromorphone	6 mg	5	0.2
Meperidine **	300 mg	0.1	10
Methadone	Morphine dose equivalence not reliably established.		
Tramadol *			
Transdermal fentanyl	60–134 mg morphine = 25 mcg/h 135–179 mg = 37.5 mcg/h 180–224 mg = 50 mcg/h 225–269 mg = 62 mcg/h 270–314 mg = 75 mcg/h 315–359 mg = 87 mcg/h 360–404 mg = 100 mcg/h	These estimates are conservative; therefore, DO NOT use these values for reverse conversion (e.g. fentanyl to morphine)	

*Codeine and tramadol are both prodrugs that are metabolized to active metabolites, and it is possible that someone who lacks the ability to metabolize them or is taking a drug which inhibits their metabolism may essentially be opioid naive. Direct conversion from codeine or tramadol to transdermal fentanyl is not recommended.

**Meperidine is not recommended for chronic pain.

Kako poboljšati terapiju neuropatske komponente malignog bola?

- Rano prepoznavanje
- Edukacija
- Dostupna terapija.

Prvi susret sa bolesnikom sa neuropatskom komponentom malignog bola, 2008.godina

- ZM 49 godina star, muzičar, komičar
- 2006. godine Dg. Ca recti, uradjena RRAI
- 2008. recidiv, Op. sec. Milles, (uvećane limfne žlezde u desnom ingvinumu oko krvnih sudova).
- Bol u maloj karlici.
- Bol duž desne noge, težina, žari, pulsira.

Terapija:

- Fentanilski flaster, stalno povećanje doze uz antidepresiv.
- Rezultat: slab, tako teći nikakav.
- Od prijatelja iz Austrije: pregabalin 75mg (dva puta dnevno); fentanilski flasteri su isključeni.
- Mnogo bolje, aktivan, radio kao edukator za korišćenje stoma.

Slučaj 2

- BN, star 70 godina
- Ca prostate, operisan, metastaze u kičmenom stubu, rebrima, sve traje već deset godina
- Bol se pojačava u nogama, ne može da stoji,žarenje. Može samo da leži.
- Ne može da spava
- Terapija: opiodi – vrlo malo smanjenje bola
- Pregabalin uz povećanje do 600mg, smanjuje intenzitet bola ali ne potpuno.
- Zračenje, prestaje bol u miru

Prikaz broj tri:

- Pacijentkinja stara 57 godina
- Bivši pušač
- Kašalj započeo u septembru
- Ro pulmo novembar 2016
- Ct grudnog koša decembar 2016
- Bronhoskopija , biopsija, mikrocelularni karcinom
- Bol u grudima
- Hemoterapija – smanjenje simptoma i bola
- Posle dva meseca – bol i otežano gutanje
- Bol u leđjima
- Zračenje- smanjenje bola
- Nova hemioterapija
- Problem sa gutanjem, ne može da guta čvrsto
- Scintigrafija i NMR, meta u kičmenom stubu

Terapija

- Analgetik (opioid, NSAID,antiepileptik,...)
- Antidepesiv
- Laksativ
- Antiemetik
- Preporuka za ishranu
- Antitusik