

# **PROBOJ BOLA (BTP) U UZNAPREDOVALOJ KARCINOMSKOJ BOLESTI**

Husić Samir  
Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli

Tuzla, novembar 2019 godine

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication 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"*

# “ISTORIJA” I DEFINICIJA BOLA



U Erbes - ovom papirusu iz 1500. godine p.n.e. stoji da je centar za bol smješten u srce,

Galen (130 - 200 godina n.e.) ukazuje na postojanje motornih i senzitivnih nerava, te centar za bol smješta u centralni nervni sistem.

Epikur (300. godine p.n.e.) bol smatrao i čulnim iskustvom, kao vid ili sluh, ali i osjećajem kao što su strah ili agresivnost.

Ibn Abdulah Ibn Sina - Avicena (980 - 1037) opisuje petnaest različitih kvaliteta bola i upotrebljava opijum kao metodu liječenja.

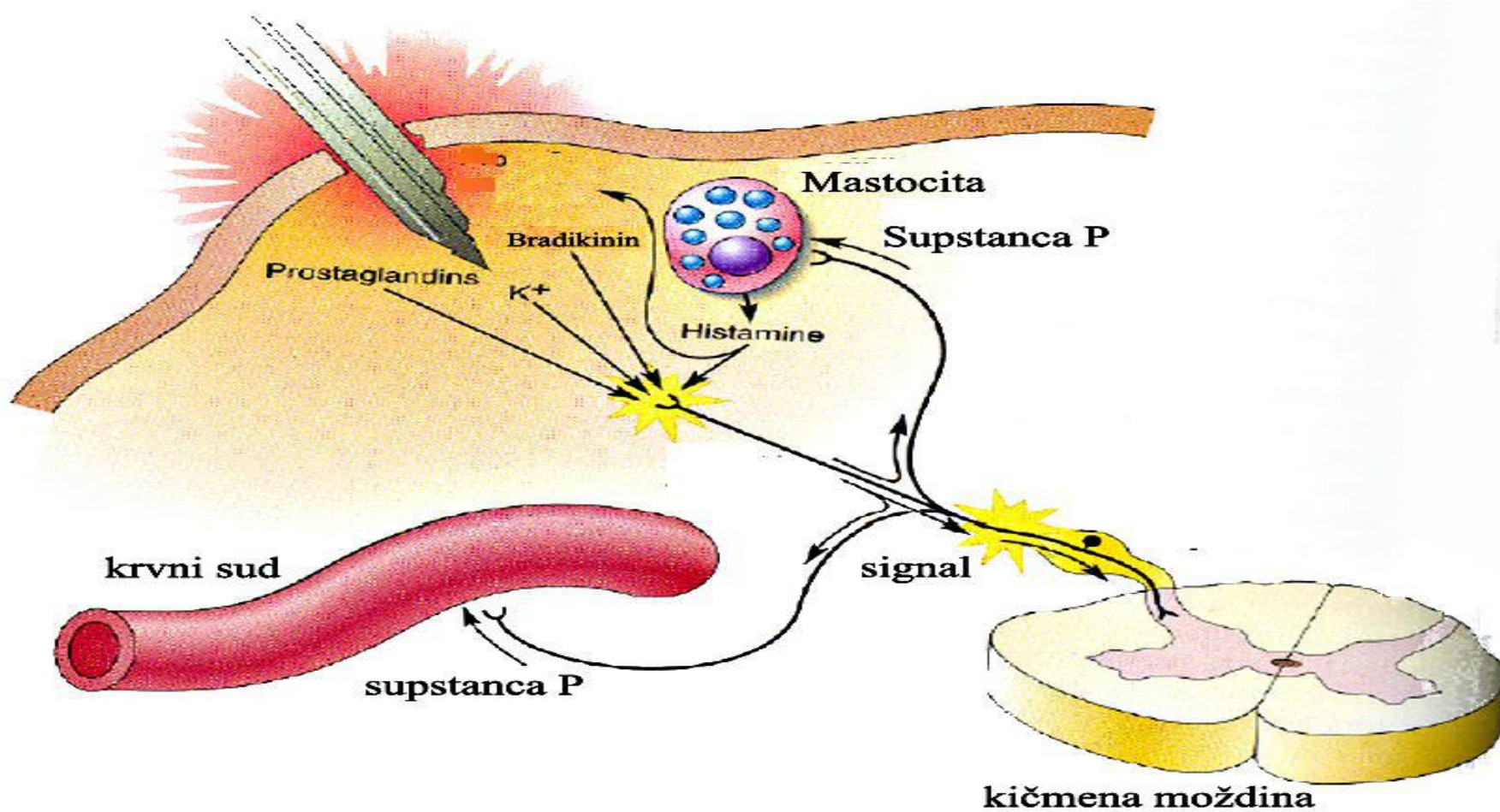
Malzack i Wall (1965) prezentiraju „ teoriju vrata“

„Bol je neugodno emocionalno i senzorno iskustvo povezano sa stvarnim ili prijetećim oštećenjem tkiva.“

## Nastanak boli

Nociceptori - receptori koji reaguju na štetne - bolne podražaje

- a) Mehanoreceptori - slobodni nervi završeci debelih A $\delta$  vlakana, brzinom od 4 - 40 m/s prenosi tzv. epikritička bol, oštra ubodno - sjekuća bol,
- b) Polimodalni nociceptori (za mehaničke, hemijske i termičke podražaje) - slobodni završeci C – vlakana, sporog provođenja 0,3 – 1 m/s, za prenos spore tzv. protopatske boli (mukla, žareća),
- c) 27% su tzv. tihi ili uspavani nociceptori koje aktiviraju inflamatorni procesi



# Vrste boli – prema mehanizmu nastanka

## 1. NOCIOCEPTIVNA

Površinska - kutana;

Duboka - tetive, mišić, kosti,  
vezivo, ovojnice,

Visceralna - tjelesne šupljine i  
unutrašnji organi.

## 2. NEUROPATSKA

Povreda ili oboljenje nerava:

Trauma ili kompresija tumorom,  
Inflamacije (herpes zoster),  
Metabolički poremećaji (dijabetes,  
alkohol),  
Vaskularnih poremećaji,  
Idiopatska (neuralgija  
trigeminusa).

**3. NESOMATSKA BOL:** psihički uzroci: emocionalni stres, pretjeranu sreću ili žalost, psihoze ili depresija.

## Karcinomska bol može biti uzrokovana

### Samim Tm (70%)

- A) **Nocioceptivna** - tm ćelije otpuštaju citokine, prostaglandine i faktor nekroze tumora alfa (TNF), proteolitske enzime i dr. algogene
- B) **Neuropatska** - kompresija živca tumorom ili metastazom,

### Liječenjem Tm (20%)

- A) **Kirurške intervencije** - oštećenje živaca ,
- B) **Kemoterapija** - oštećenje neurona i nociceptora.
- C) **Radioterapija** - fibroze tkiva, kompresija živca.

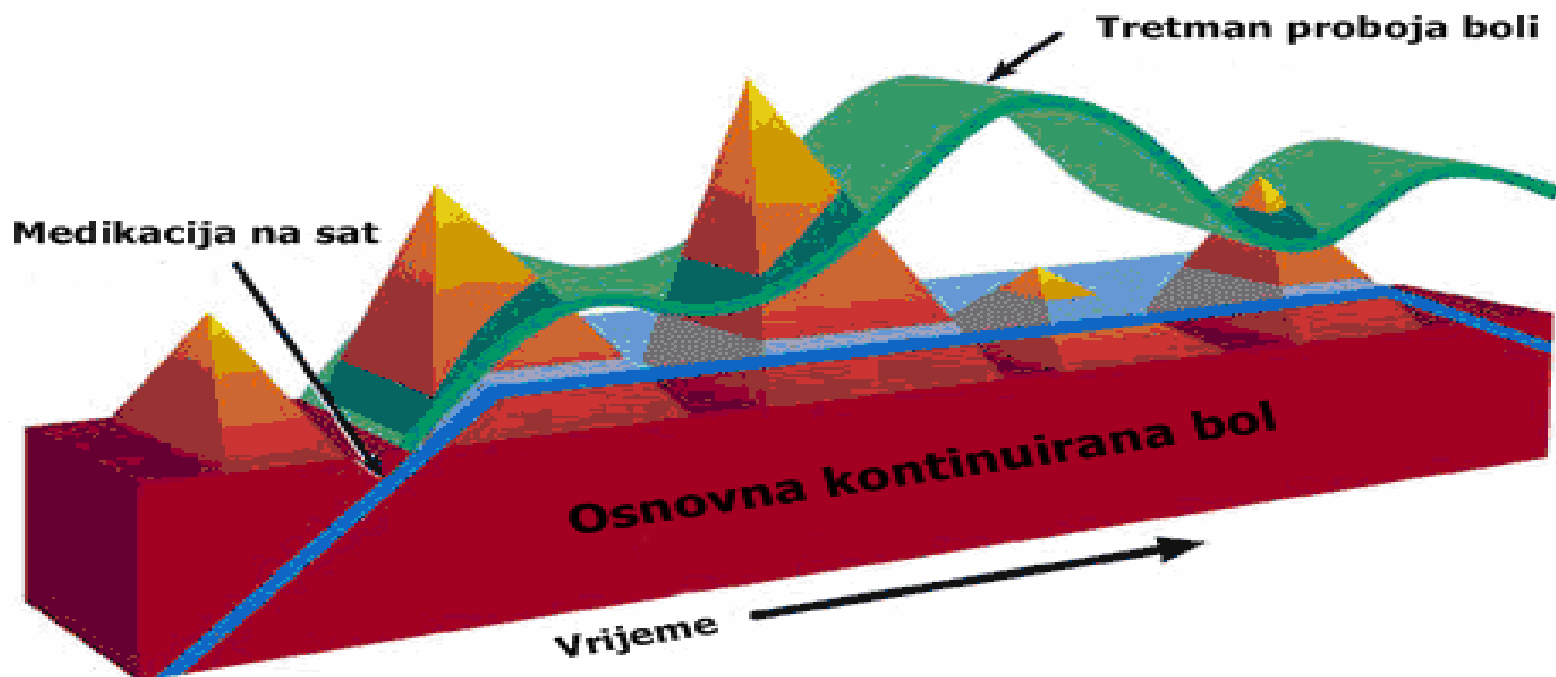
### Poremećajima vezanim za Tm (10%)

- A) Rastezanje crijeva i kapsule ispunjenih organa,
- B) Nagli gubitak na tjelesnoj težini, spazmi mišića,
- C) Imobilizacija, dekubitusi, limfedem itd.

- 30 - 40% pacijenata ima bol pri postavljanju dijagnoze karcinoma,
- 75 - 90% pacijenata ima bol u uznapredovaloj fazi bolesti.

## Probijajuća bol (breakthrough pain BTP)

..prolazna iznenadan bol, koja se javlja preko „osnovne“ boli u toku tretmana pacijenata opijatima



Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

# PROBIJAJUĆA BOL

- se opisuje kao podtip incidentne boli, koja se javlja preko „osnovne farmakološki tretirane hronične boli”,\*

Treba je razlikovati od:

- slabo kontrolirane osnovne boli, što je često uzrok pojave proboja bola (subdoziranje)
- boli u hitnim slučajevima (nova akutna bolest kod pacijenata sa Ca – npr. Ac infarct miokarda, appendicitis)
- Pojačanja osnovne hronične boli "crescendo boli“ npr nove meta sa novom bolnom stimulacijom – promjena “karaktera” bazalne boli,

Kada se dogodi probijajuća bol, osnovna (bazalna) bol je, po definiciji, relativno stabilna i pod kontrolom.

(\*Wincent i sar., 2003).

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication 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"*



# PROBIJAJUĆA BOL

Prema uzrocima BTP:

a) INCIDENTNA – (43 %) zbog: pokreta, kašljanja, sjedenja, distenzija šupljih organa, psihosocijalni stimulusi.

b) IDIOPATSKA – (27 %) javlja se spontano, nepoznat uzrok,

c) “BOL NA KRAJU DOZE” (17 - 30 %) nadekvatan analgetski tretman (subdoziranje analgetika ili predug dozni interval).

## Probijajuća bol (breakthrough pain BTP) OSOBINE

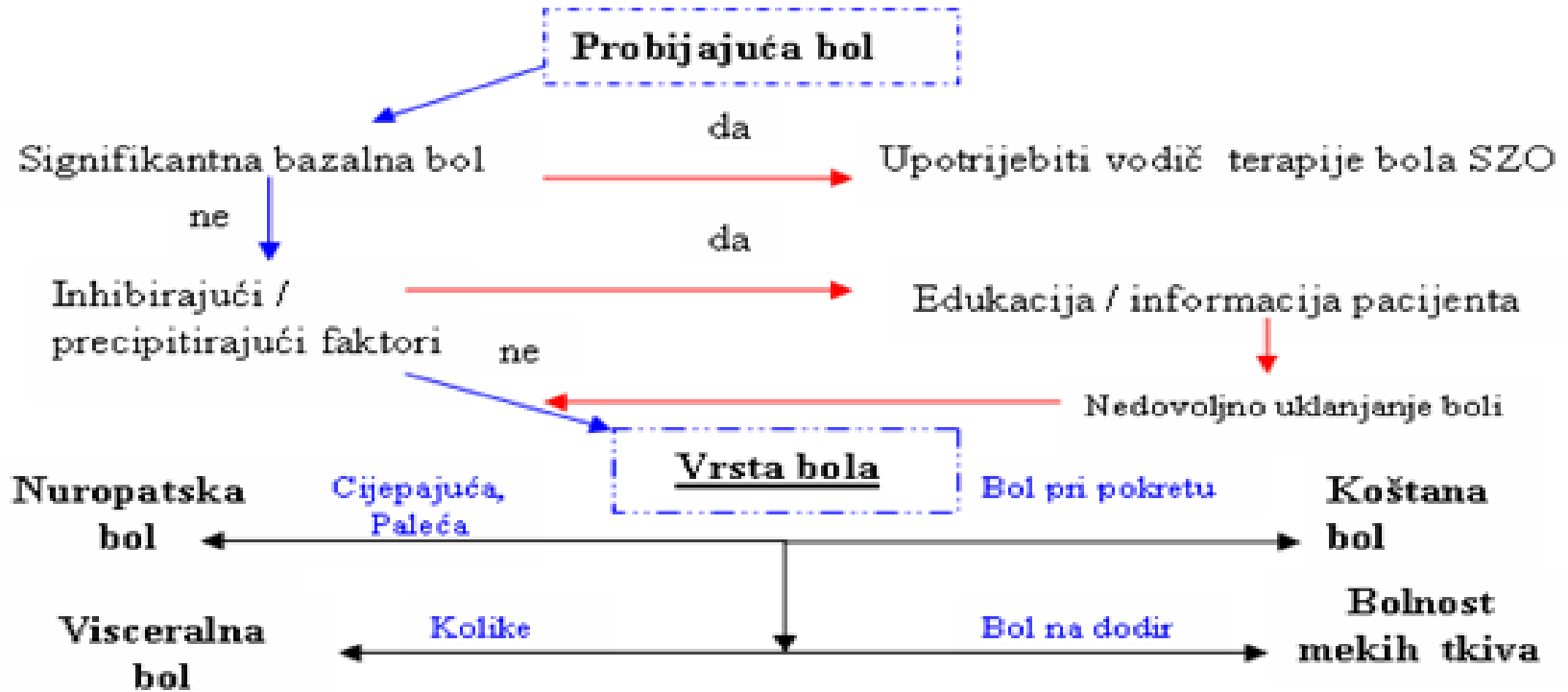
- brzog i paroksizmalnog početka < 3 min,
- intenziteta 7-10 po NRS skali,
- trajanje od 1- 60 min. (prosječno 15 i 30 min.),
- učestalost 4 - 7 bolnih epizoda/ dan (terminalni stadij bolesti).

Produženo okidanje u C-vlaknima oslobađa glutamat, aktivira N-metil-D-asparat (NMDA) receptore, izaziva preosjetljivost neurona leđne moždine, oslobađa dinorfin u kičmenoj moždine, nastaje **centralna senzitivizacija** (centralna aktivacija glija ćelija).

Periferna i centralna senzitivizacija povećavaju osjetljivost na bol - nebolne stimulacije (blagi dodir) su zamjećeni kao jaka bol (alodinija).

Najčešće je uzrok probijajuće boli vezan za koštanu boli (27 %), lokalnu tumorsku invaziju mekih tkiva (21 %) i sindrom brahijalnog plaksusa (9 %) (Wacnik i sar., 2000).

### Algoritam probijajuće boli (SZO)



Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

Identificirano je šest karakteristika koje su relevantne za razumijevanje BTP:

1. odnos probijajuće boli prema fiksnoj - dnevnoj dozi opijata;
2. vremenska obilježja BTP (dužina trajanja, vrijeme pojavljivanja);
3. uzrok pojave BTP,
4. moguću predvidljivost njene pojave;
5. patofiziologiju i
6. etiologiju BTP

(\*Portenoy i Hagen, 1990).

	<b>Bazalna karcinomska bol</b>	<b>Probijajuća bol</b>
<b>Početak</b>	Nagao ili postepeno nastajanje	<b>Neočekivan, naprasan, nepredvidiv</b>
<b>Trajanje</b>	Uporan, traje najmanje 12 sati dnevno	<b>Od nekoliko sekundi do nekoliko sati, prosječno oko 30 minuta</b>
<b>Osobine</b>	Tup, bolan, opor	<b>Oštar, sjevajući, zrači</b>
<b>Liječenje</b>	<b>Dugodjelujući opijati sa redovnim vremenskim uzimanjem</b>	<b>Hitna terapija, neposredno oslobađajući ili brzo djelujući opijati, uzimanja po potrebi</b>

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication 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"*

# BTP

- Po Partenoyu i Hagenu BTP po intenzitetu **mora biti jaka do neizdrživa** bol na osnovici hronične boli slabe ili srednje jačine (Portenoy i Hagen, 1990)
- Kod pacijenata koji intenzitet BTP ocijene ocjenom 7-10 po NRS (jaka do neizdrživa bol) takva bol se smatra **nekontrolisanom probijajućom boli**,
- više dnevnih proboja ocijenjenih nižim ocjenama intenziteta (5 – 6) se smatraju **kontrolisanim probojima boli**.

## ISTRAŽIVANJE (2011 GOD)

<b>EXPERIMENTALNA GRUPA (40 pacijenata)</b>	<b>KONTROLNA GRUPA (40 pacijenata)</b>
Transderalni FENTANIL (25µcg)	Oralni MORFIN ( 48 mg/ dan = 6x8 mg)
<b>KOŠTANE METASTAZE</b>	
20 pacijenata SA vs 20 pacijenata BEZ	20 pacijenata SA vs 20 pacijenata BEZ
Narednih dana tretmana praćeno je: <b>vrijeme, intenzitet, dužina trajanja i učestalost probijajuće boli</b>	
<b>Četvrtog dana</b> doza TD fentanila povećana na 50 µg/h ili <b>sedmog dana</b> na 50 µg/h ili 100 µg/h ako je prethodnog dana bilo <u>2 ili više proboja boli</u> koji su zahtijevali „spas dozu“.	<b>Četvrtog i sedmog dana</b> redovna doza oralnog morfina je povećavana za 50% ako je prethodnog dana bilo <u>2 ili više proboja bola</u> koji su zahtijevali „spas dozu“.
SVI PACIJENTI (80): - Ranije nisu koristili jake opijate; - Intenzitet bola iznad 7 po NRS; Proboji boli tretirani su sa 8 mg brzodjelujućeg morfina kao “spas dozom”	
<p>Uticaj proboja bola na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Kardiovaskularni sistem</b> pratili smo: <u>mjerenjem pulsa i krvnog pritiska</u> u toku same boli i jedan sat nakon “spas doze” oralnog morfina.</li> <li>- <b>Respiratornu funkciju</b> pratili smo: kontrolom broja respiracija, vrijednostima SpO2 izmjerenima pulsoksimetrom i vrijednostima pCO2 i pO2 – iz nalaza ABS-a iz kapilarne krvi, u toku BTP te jedan sat nakon “spas doze” oralnog morfina.</li> </ul>	

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication 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"

# Karakter bola po LANS skali

Pacijenti- grupa	Koštane metastaze	Vrsta boli		
		Nociceptivna (%)	Miješana (%)	Neuropatska (%)
Eksperimentalna	da	7 (8,0)	2 (2,5)	11 (13,8)
	ne	12 (15,0)	6 (7,5)	2 (2,5)
Kontrolna	da	8 (10,0)	7 (8,8)	5 (6,3)
	ne	12 (15,0)	5 (6,3)	3 (3,8)
Ukupno	da	15 (18,8) <sup>A</sup>	9 (11,3) <sup>B</sup>	16 (20,0) <sup>C</sup>
	ne	24 (30,0) <sup>D</sup>	11 (13,8) <sup>E</sup>	5 (6,3) <sup>F</sup>
$\Sigma$		39 (48,8) <sup>G</sup>	20 (25,0) <sup>H</sup>	21 (26,2) <sup>I</sup>

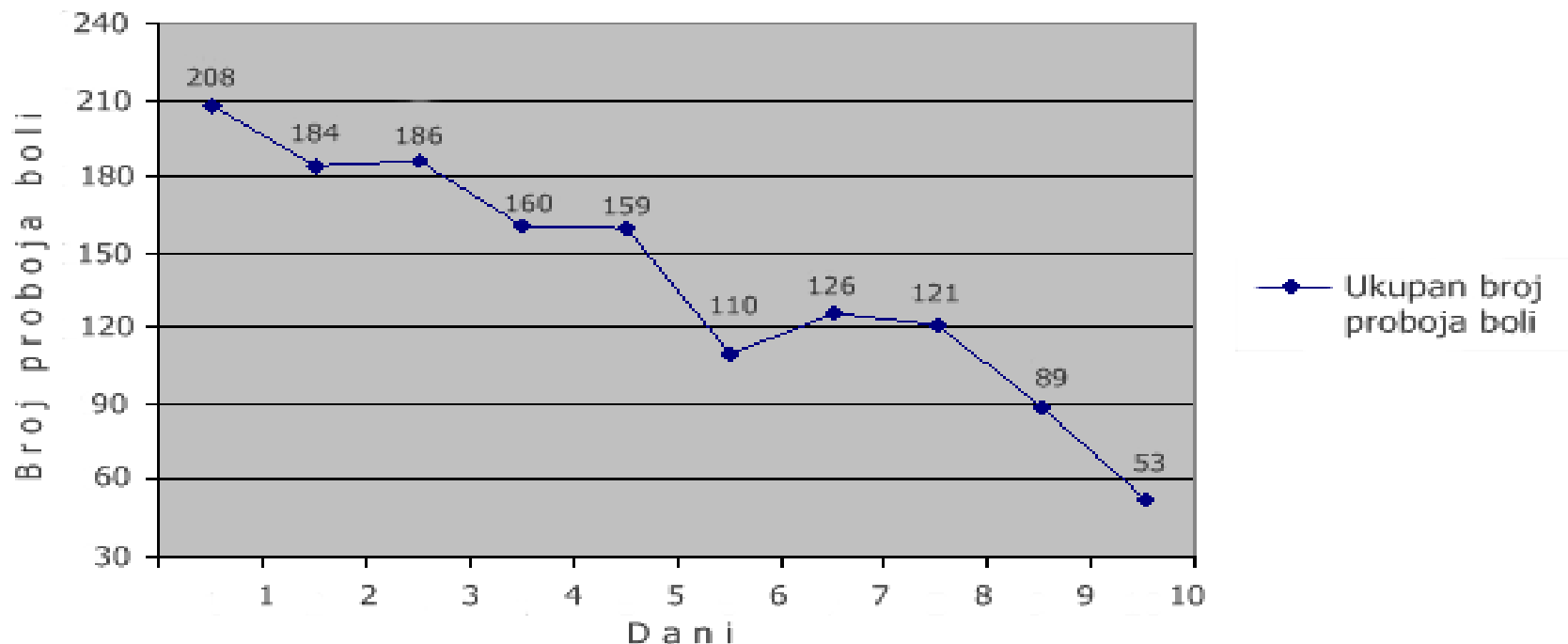
**Nocioceptivna bol dominantna - Clemens i Klaschik, 2007.**

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication 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"



# Broj BTP

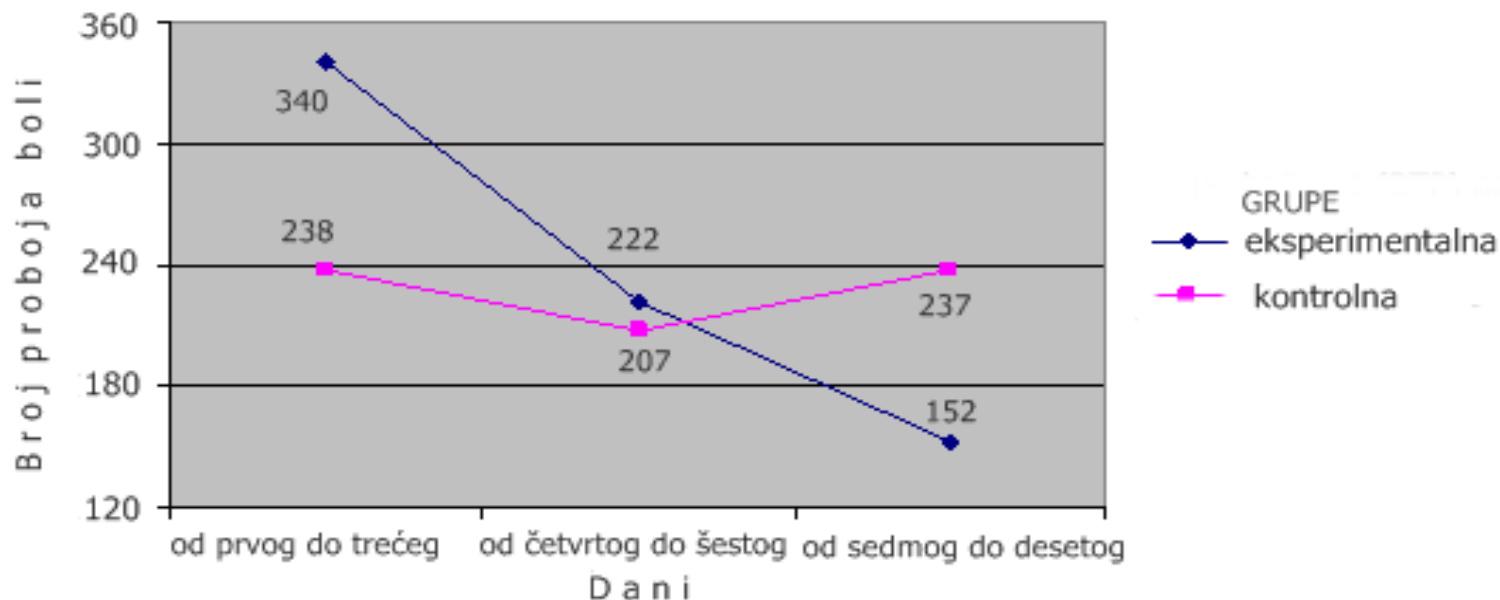


Ukupan broj proboja bola kod svih 80 pacijenata za 10 dana tretmana je iznosio 1396 (1,75 proboja boli po pacijentu dnevno).

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication 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"

# BTP po grupama

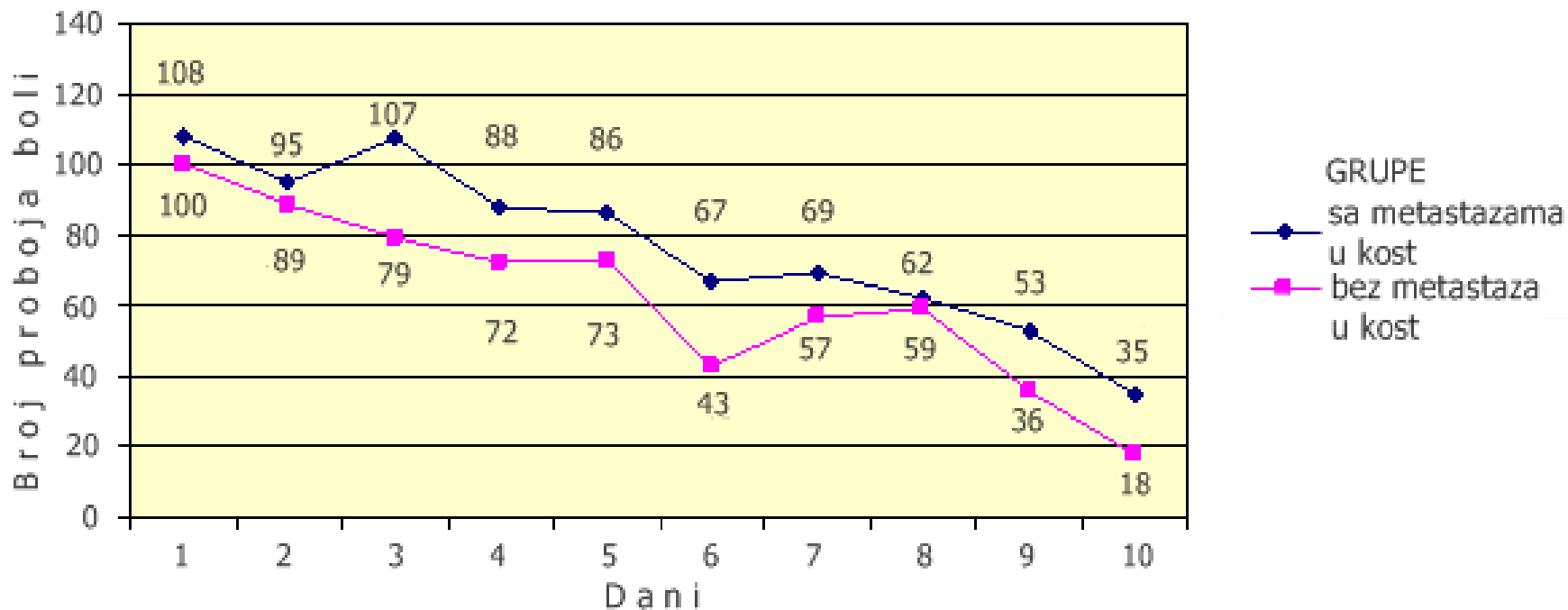


Dani	Eksperimentalna grupa (714)	Kontrolna grupa (682)	p
1 - 3	<b>340</b> (2,83 BTP/po pac./dan)	<b>238</b> (1,98 BTP/po pac./dan)	< 0,0001
4 - 6	<b>222</b> (1,85 BTP/po pac./dan)	<b>207</b> (1,73 BTP/po pac./dan)	= 0,46
7 - 10	<b>152</b> (0,5 BTP/po pac./dan)	<b>237</b> (1,48 BTP/po pac./dan)	< 0,0001

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication 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"

# Broj BTP (koštane metastaze)

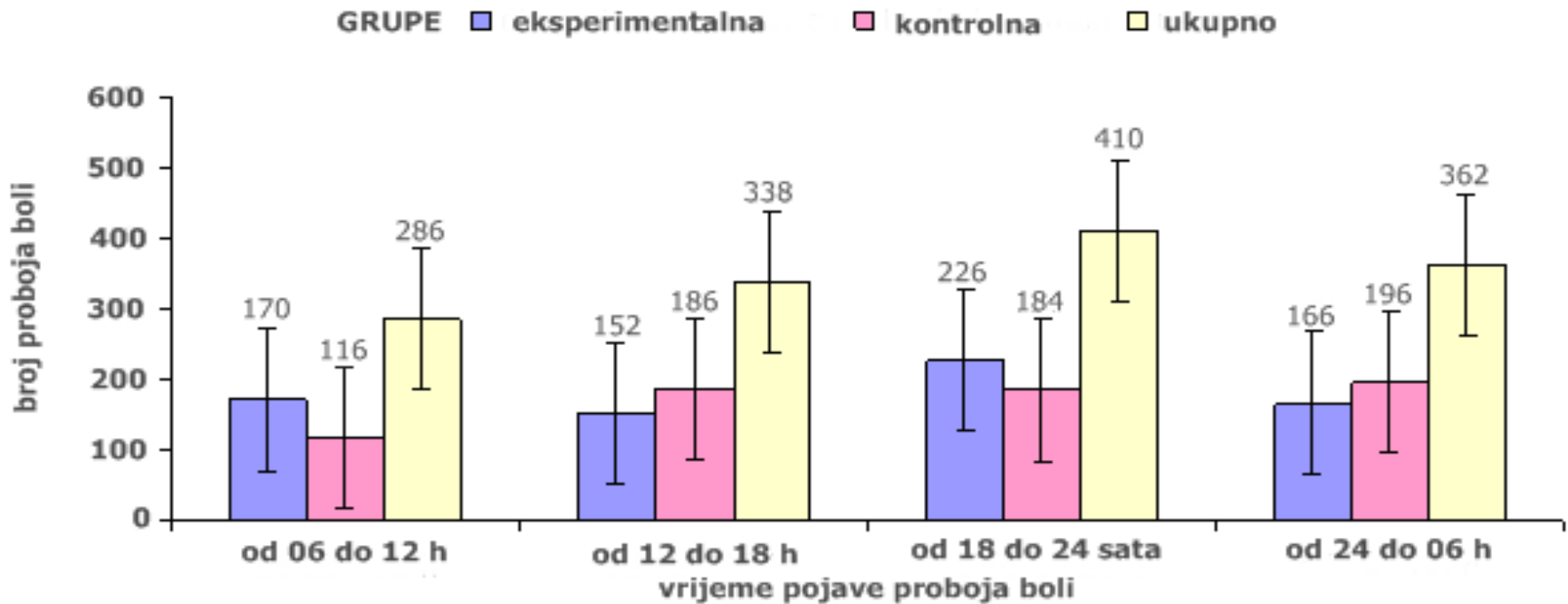


Sa koštanim metastazama	Bez koštanih metastaza	p	Ukupno
<b>770</b> (1,93 BTP/pac./dan)	<b>626</b> (1,57 BTP/ pac./dan)	<b>0,0002</b>	<b>1396</b> (1,7 BTP/pac./dan)

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication 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"

# Vrijeme pojave BTP



55,3% (772) BTP u večernjim i noćnim satima (od 18 – 06 sati)

44,7% (624) BTP registrovanih u dnevnim satima (od 06 – 18 sati)( $p < 0,0001$ )

**Najviše** - 29,37% (410) BTP zabilježeno je u vremenu od 18 do 24 sata

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication 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"

# Tretman BTP

- Proboj boli uzrokuje  **smanjenje zadovoljstva pacijenta**  terapijom bola i smanjenjem povjerenja u efikasnost medicinskog tretmana.
- Svako povećanje intenziteta ili pojave bola prije redovne doze opijata, treba pažljivo razmotriti, prateći moguće uzroke pojave BTcP kao i njegove karakteristike.
- Tretman proboja bola podrazumijeva korištenje dodatnih tzv. „spas doza“ opijata, koje treba evidentirati te ih narednog dana uključiti u korigovane doze redovne analgetske terapije.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication 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"*

# Tretman BTP

- Oralni opijatni preparati **kratkog dejstva** su preporučeni kao prva linija tretmana BTcP jer ih je jednostavno koristiti, te većina ljekara ima iskustvo u njihovoj upotrebi. Nedostatak tretmana oralnim opijatima je vezan za sporiji početak djelovanja, uz maksimalan učinak nakon 45 do 60 minuta.
- Sublingvalna aplikacija lijeka bi nesumljivo ubrzao njegovo dejstvo, ali, zbog hidrofilitnosti, morfij se loše resorbije kroz sluznicu usta te dejstvo tako unijetog morfija nije brže od oralnog.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication 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"*

# Tretman BTP

- Mnogo brži početka djelovanja se postiže primjenom preparata tipa oralnog transmukoznog fentanyl citrata, koji za 3 – 5 minuta prolazi kroz krvno moždanu barijeru, sa pikom dejstva za 20 – 40 minuta i ukupnim trajanjem 2 – 3 sata od primjene.
- Bolji efekti u tretmanu BTcP se postižu upotrebom fentanyla u obliku: sublingvalnih tableta, Intranasal Fentanyl Spray te Fentanyl buccal soluble film – FBSF.

# PRAVNI ASPEKTI LIJEČENJA BOLI

Pacijenti prepoznaju **odgovornost** ljekara u tretmanu bola (kao dijela liječenja).

U EU javljaju **tužbe** zbog:

1. neodgovarajućeg liječenja boli,
2. nuspojava,
3. subdoziranja/predožiranja,
4. komplikacija „invazivnih tehnika”,



Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication 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"*



# 21 VIJEK

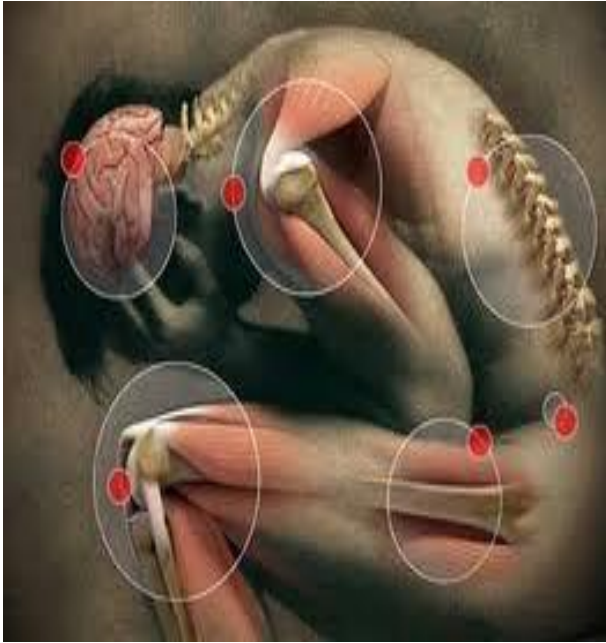
- 21 VIJEK- vijek krize morala, sustava vrijednosti, duhovne krize;
- vijek sile, prisile, ucjene, laži.
- Materijalistički pristup životu sa dominacijom pojma *IMATI* nad *BITI*;
- Finansijski interes farmaceutske industrije - liječenje “samo” lijekovima;



Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication 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"

# OSLOBAĐANJE OD BOLA JE ETIČKI IMPERATIV!



Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication 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"*