

# LEČENJE HRONIČNOG BOLA

Prof. Dr Radoslav Perunović  
KBC “Dr D. Mišović-Dedinje”  
Beograd

# Upotreba lekova

- NSAIDs (44%) su najčešće korišćeni lekovi
- Drugi često korišćeni lekovi su slabi opioidi (23%) i paracetamol (18%)

# Sa bolom se sreću različiti kliničari, ali retko specijalisti za bol

- Najčešće su konsultacije sa **lekarom OP**
  - Ortopedi i nešto manje reumatolozi i neurolozi takođe
  - Samo 23% pacijenata se sreće sa *“specijalistom za bol”*

# Leč enje kancerskog bola

# Modaliteti lečenja kancerskog bola

- Primarna terapija
- Radijaciona terapija
- Hemoterapija
- Imunoterapija
- Hirurgija
- Antibiotici
- Simptomatska terapija
- Farmakoterapija
- Intervencioni modaliteti
- Rehabilitacioni modaliteti
- Psihološki modaliteti
- Komplementarna i alternativna medicina

# **Lekovi u lečenju kancerskog bola**

- **Ne-opoidni analgetici**
- **Opioidni analgetici**
- **Adjuvantni analgetici**
- **Lekovi za lečenje analgetskih neželjenih efekata**

# OPŠTI PRINCIPI LEČENJA KANCERSKOG BOLA

**“By the mouth”** – oralno davanje lekova

**“By the clock”** – optimalni dozni interval na vreme

**“By the ladder”** - the WHO analgesic ladder

**“For the individual”** - individualna dozna titracija

**“Attention to detail”** – efikasnost, tolerantnost i detaljne instrukcije

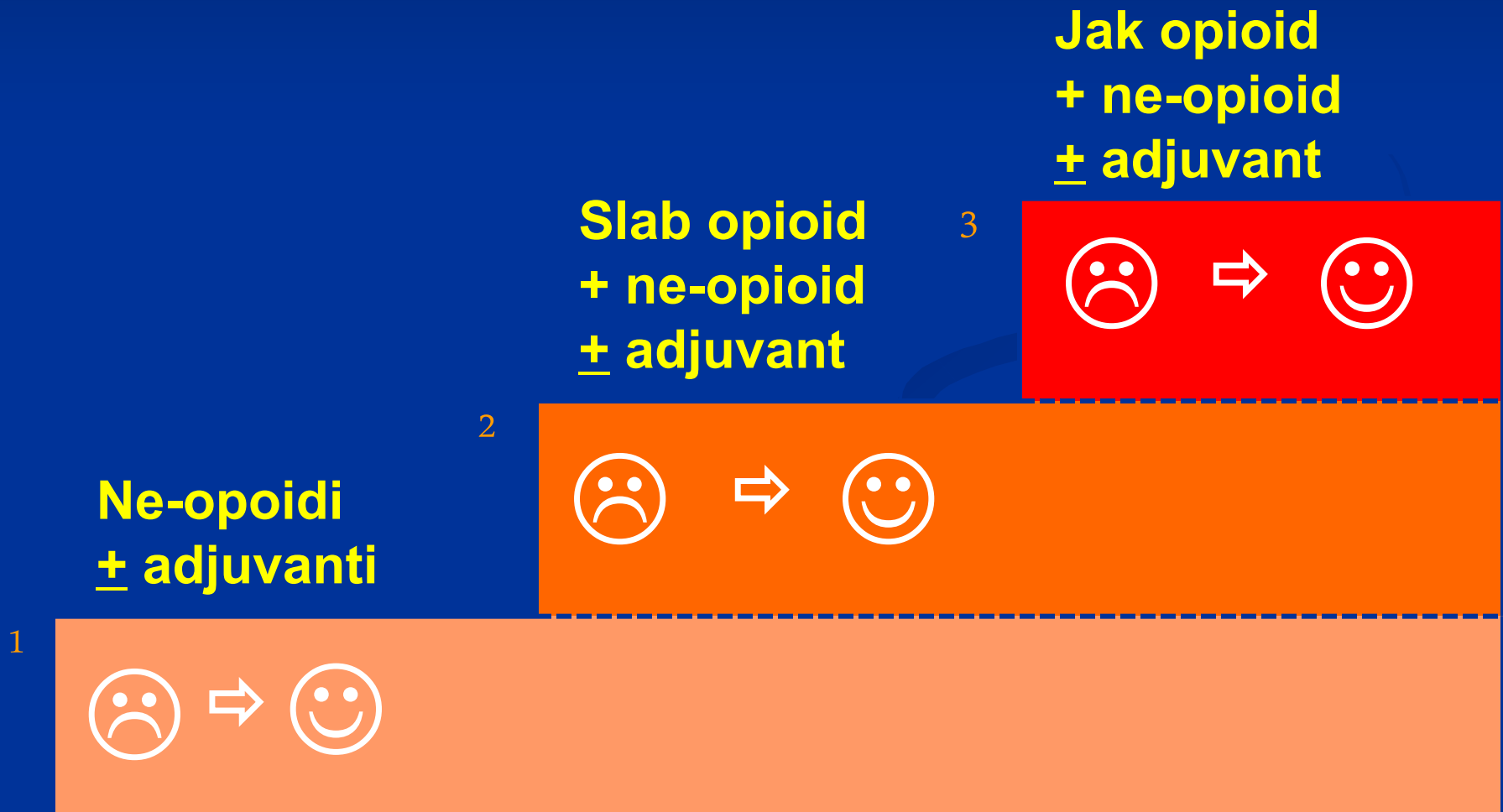
***UBLAŽENJE BOLA I DO 70-90% PACIJENATA SA  
KARCINOMOM***

# ORALNO UZIMANJE LEKOVA

- **Prikladno**
- **Ne invazivno, fleksibilno, komforno**
- **Sporiji početak dejstva, zahteva aktivno učešće pacijenata, saglasnost**



# The WHO analgesic ladder



# NE-OPIOIDNI ANALGETICI

## 1. NSAID

- Ne-slektivni (COX-1/ COX-2)
- COX 2 selektivni (“coxibs”)

## 2. PARACETAMOL

# OPIOIDI

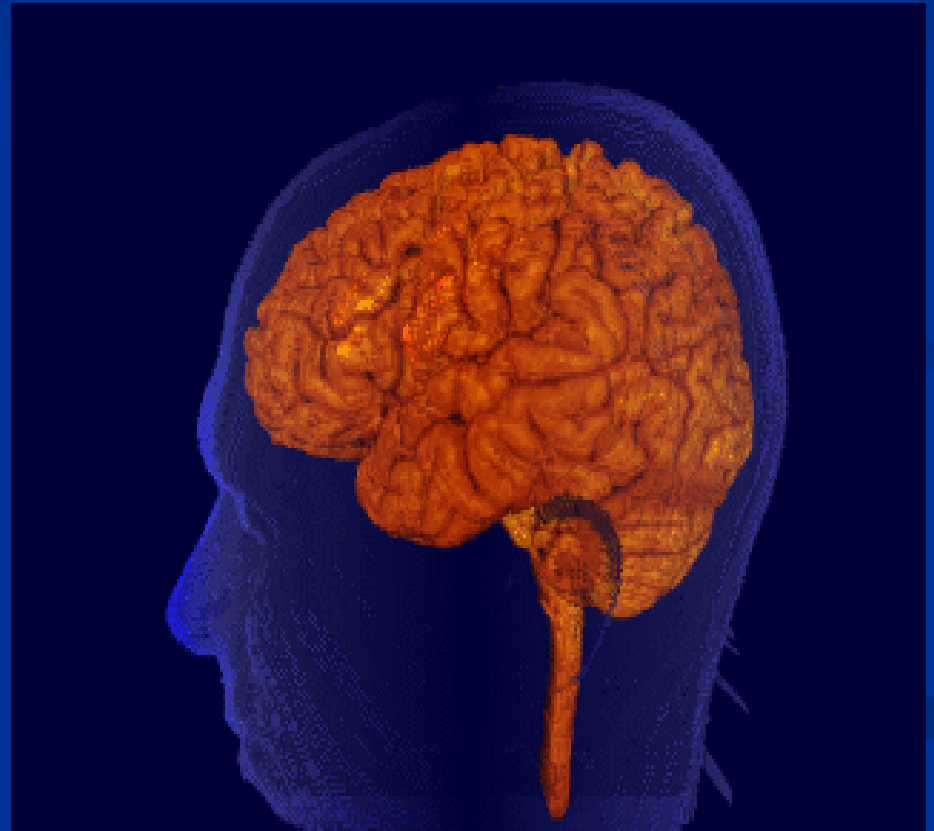
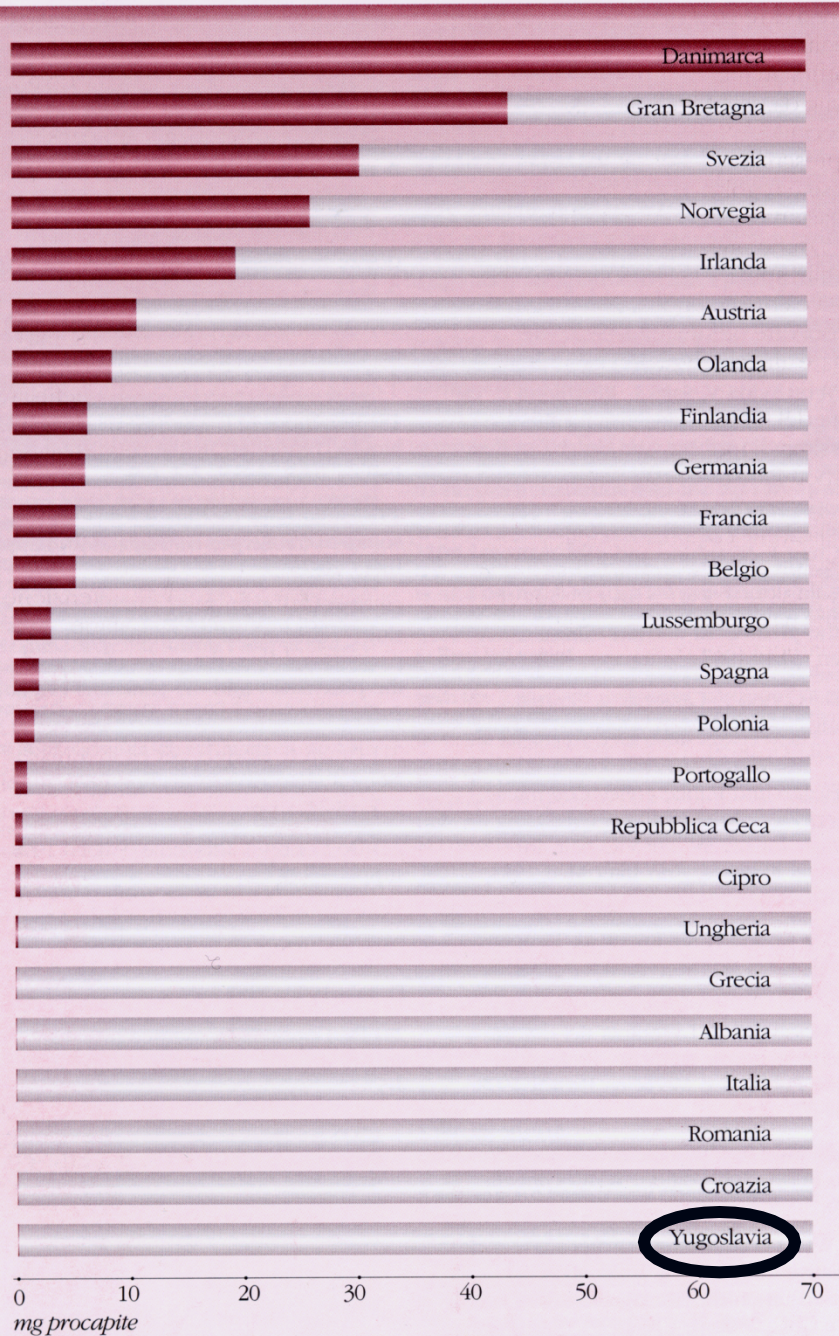


Figura 7  
Consumo di morfina nei diversi paesi europei, 1993<sup>22-24</sup>



WHO

Morphine consumption is considered an index of correct treatment of cancer pain

# Način dospeća leka do receptora

Farmakološko lečenje bola treba da je kontinuitet indirektnog i direktnog davanja leka.

## Indirektno (Sistemske) davanje leka



## Direktno davanje leka

Dospeće analgetika do receptora posle:

**Sistemske absorpcije**  
(oralna, bukalna, sublingvalna, intranazalna, rektalna)

**Formiranje depoa** za produženo i kontinuirano (transdermalno, intramuskularno, ili subkutano)

**Intravensko davanje** (direktno u krvne sudove)

Davanje leka u neuroaxis:

**U blizinu receptora** (epiduralno, subarahnoidalno, ili intraventrikularno)

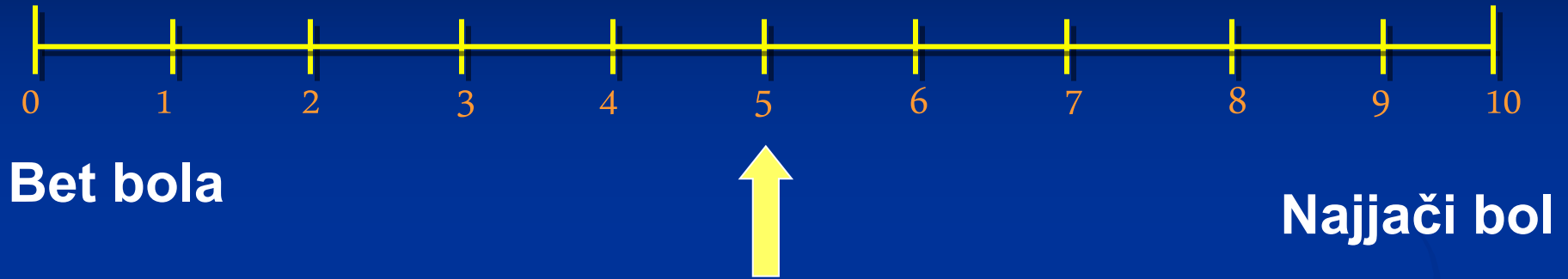
**Blizu ciljnog nervnog tkiva** (neuroablacija)

# Indirektno administriranje leka

- Oralno
- Intramuskularno
- Sublingvalno, bukalno-transmukozalno
- Transdermalno
- Inhalacijom
- Rektalno
- Vaginalno
- Subkutano
- Intravensko



# Numeric rating scale



Indikovani kada je bol  $\geq 5$

# Codein

- WHO esencijalni lek
- 1/2 potencije tramadola 1/10 potencije Mo
- Umeren bol, kašalj, diarrhea
- 30-60 mg PO, Q4-6h (max 240 mg/dan)
- Max dnevna doza!
- Nema ga u Srbiji



# Tramadol: “slab opioid”

- 2x jači od codeina, 5x slabiji od Mo
- Nociceptivni i neuropatski bol
- Za oralnu (SR, IR), parenteralnu i rektalnu upotrebu
- Max dnevna doza: 400 mg

# Jaki opioidi

## Čisti agonisti

Morphine  
Methadone  
Fentanyl TD  
Oxycodone  
Hydromorphone  
Oxymorphone  
Levorphanole

## Parcialni agonisti

Buprenorphine

## Mešani agonisti- antagonisti

~~Pentazocine  
Butorphanole~~

Umeren do jak bol ( $\geq 5$  NRS)

# ORALNI MORFIN

Dva tipa oralnih formula:

- **Brzo delujući (IR):**

kratko delujući Mo, Q4h

Na početku lečenja bola (titracija doze) i za “proboj bola”

**Sporo oslobađajući (SR):**

dugo-delujući Mo, Q12h, Q24h

Lečenje hroničnog bola

Za početak lečenja ako IR oblici nisu dostupni

Bioraspoloživost Morfina ide od **19%**  
**do 47%** .

Ova varijabilnost determiniše enormne  
inter-individualne varijacije u dozi  
potrebnoj za dovoljnu analgeziju

# Opioidi: način davanja

## Oralni:

Kratko-delujući (IR): 4-6h

Dugo-delujući (SR): 12-24h

Transmukozalni (lollipop, bukalne tablete)

## Rektalni

## Transdermalni

Subkutani (injekcije / infuzije)

Intravenski (injekcije/infuzija)

Intraspinalni (epiduralni, intratekalni)

PCA (intravenski/epiduralni)

*Intramuskularni način davanja se NE PREPORUČUJE*

# MORFIN

## Oralni vs alternativni način davanja

- Rektalno:oralno = 1:1
- SC\*, IV:oralno=1:2-3 (1 mg sc=2-3 mg p.o)
- Spinalni put (epiduralni 1/10 p.o, intratekalni 1/100 p.o)
- Topikalni način

\* SC inj., CSCI    \*\* IM put nije preporučljiv!!!

# Opiodi: doziranje

- Startna doza (*“start low, go slow”*)
- Individualna titracija doze (nema standardne doze)
- Slabi opiodi: max. doza
- Jaki opiodi (čisti agonisti): nema max. Već optimalne doze
- Regularne doze (*“by the clock”*) i doze za proboj bola

# Alternativni jaki opioidi

- Sličan analgetski efekat kao Mo
- Različita farmakokinetika, tolerabilnost i putevi administracije
- Promena jednog jakog opioida u drugi (switching)
- Dodatak jednog jakog opioida drugom (semi-switching)

**Cilj: bolji balans oslobađanja bola i toksičnosti**



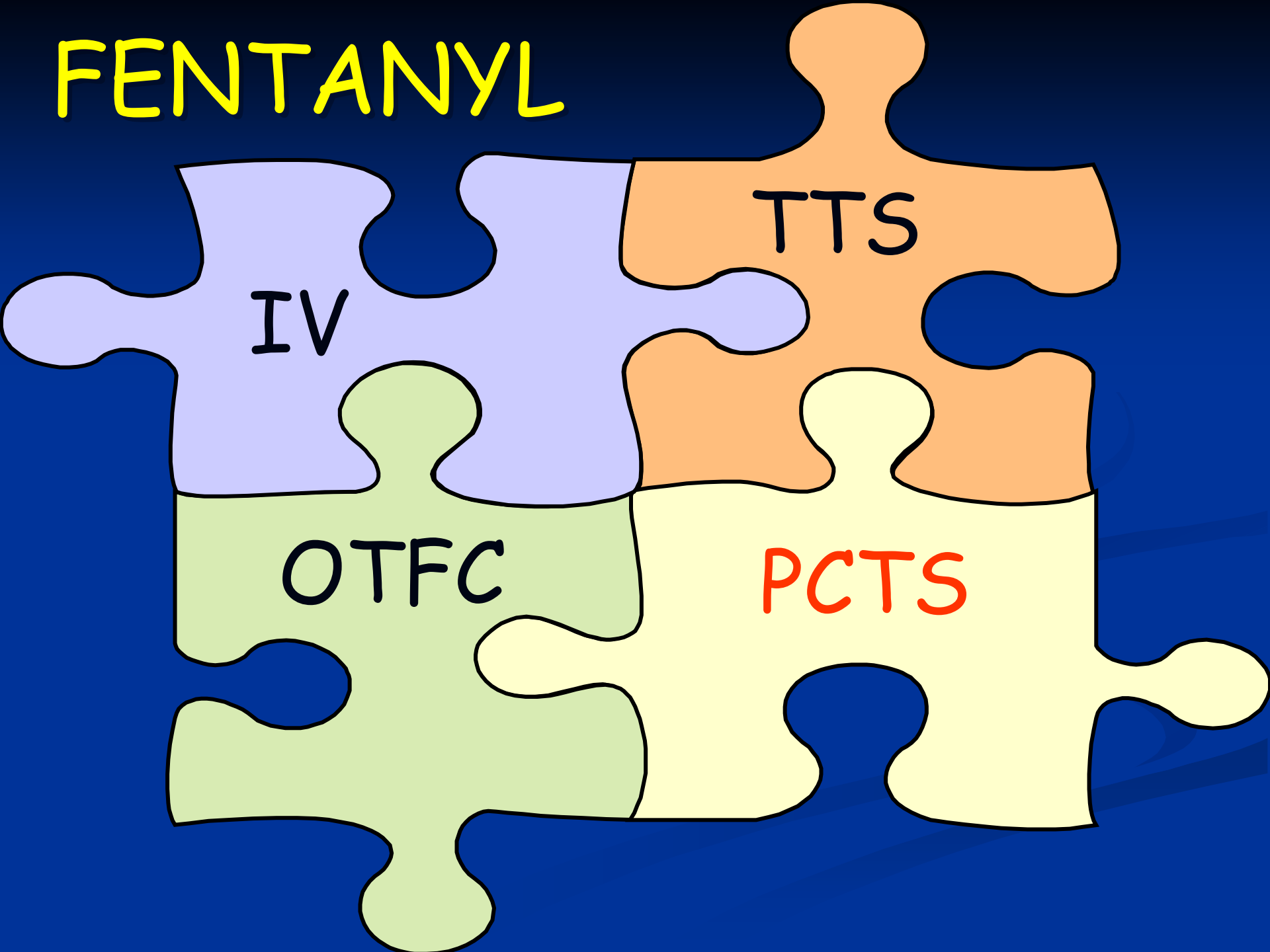
# FENTANYL

IV

TTS

OTFC

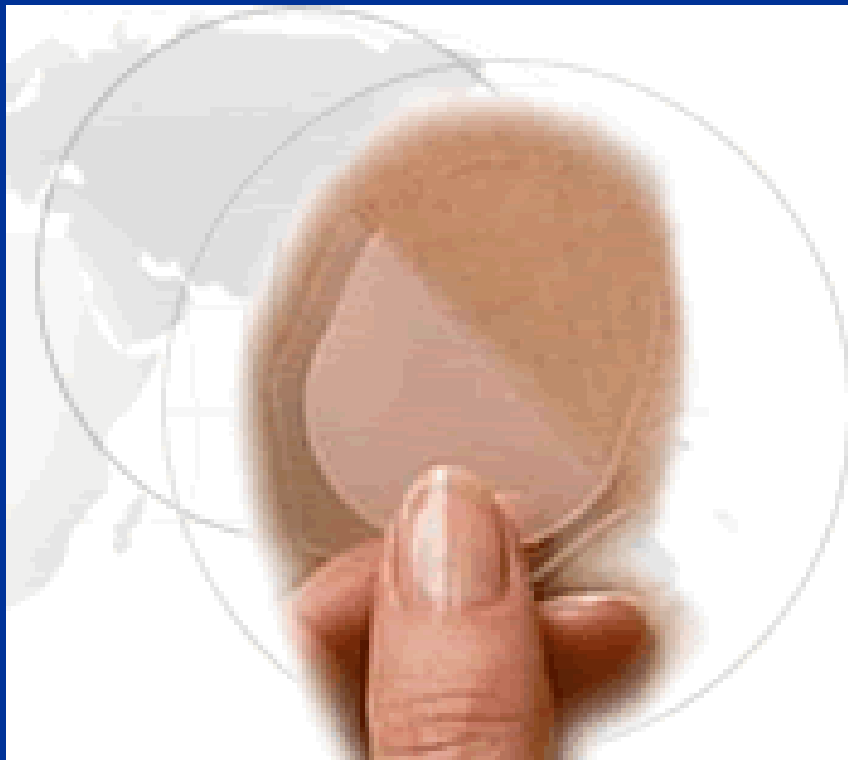
PCTS



# Morfin i alternativni opioidi za kancerski bol:

- ...
- **Transdermalni fentanyl** je efikasna alternativa oralnom Mo ali je najbolje sačuvati ga za pacijente čije potrebe za Mo su stabilne.
- Transdermalni fentanyl ima i specifične prednosti za pacijente ako ne mogu da uzimaju lek oralno, kao alternativa SC putu
- ...

# Fentanyl TTS



Transdermalni fentanyl.

Male molekulske težine

Liposolubilan

# Fentanyl patch

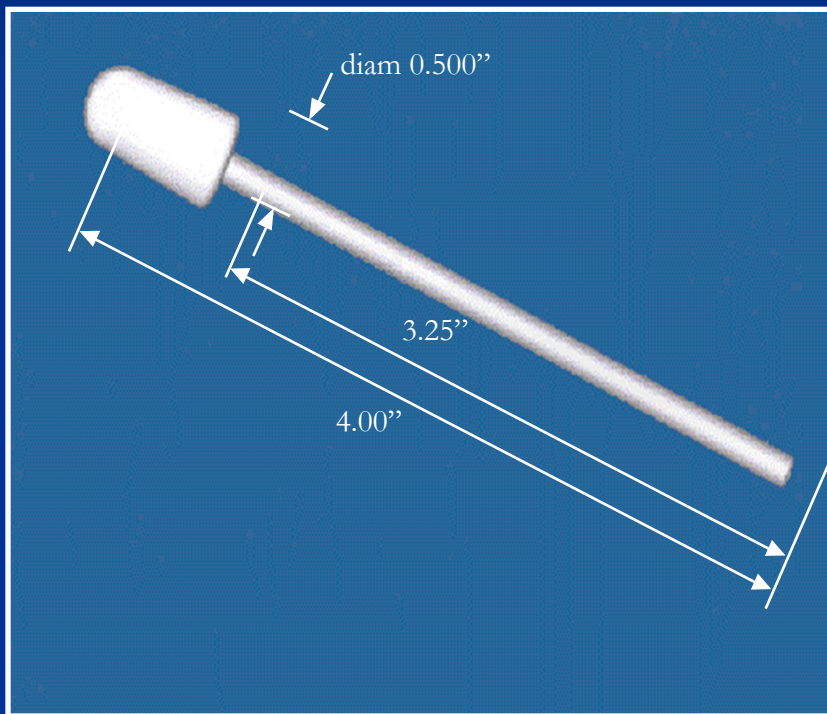
## Prednosti u odnosu na Mo:

- Duže dejstvo (48h-72h)
- Bolje se toleriše
- Može se koristiti umesto oralnih oblika
- Pogodnost upotrebe
- Bez aktivnih metabolita
- Nema podešavanja doza kod renalne i hepaticne insuficijencije

# Morfin i alternativni opioidi za kancerski bol:

- ...
- **Oralni transmukozalni fentanyl citrate (OTFC)** je efikasan za "proboj bola" kod ptc stabilizovanih sa regularnim Mo ili kao alternativni 3 korak opioida
- ...

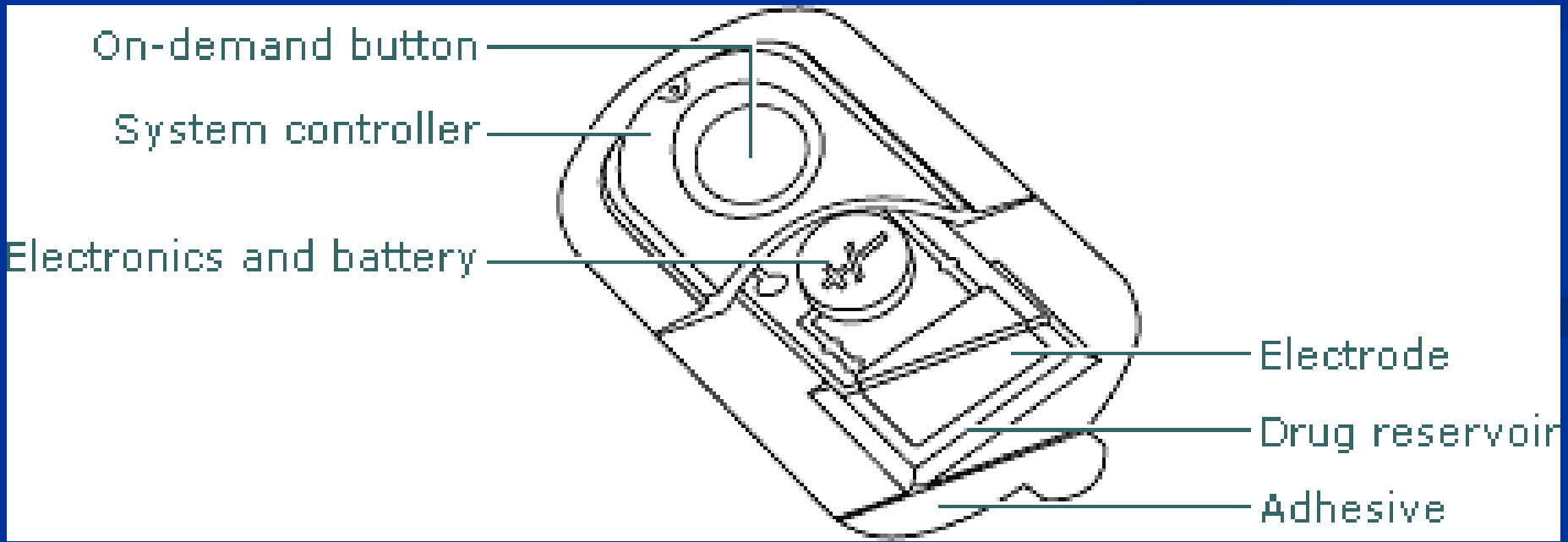
# Benefiti Oralnih Transmukozalnih Sistema



- Brz nastup dejstva
- Kontrolabilna doza-efekat
- Povećana sigurnost
- Upotrebljivost
- Ne-invazivno, ne-oštećuje
- Cost-effective

# Patient Controlled Transdermal Analgesia System (PCTS)

- Bazirano na elektrotransportu (E-TRANS® ALZA Corp.)
- Koristi jednosmernu struju niskog intenziteta da pokreće fentanyl kroz kožu u subkutani prostor



# Methadone

- Čist agonist  $\mu$  opioidnih receptora
- Antagonist NMDA receptora
- Presinaptički blokator serotonin re-uptake-a (pojačanje descendente inhibicije bola)



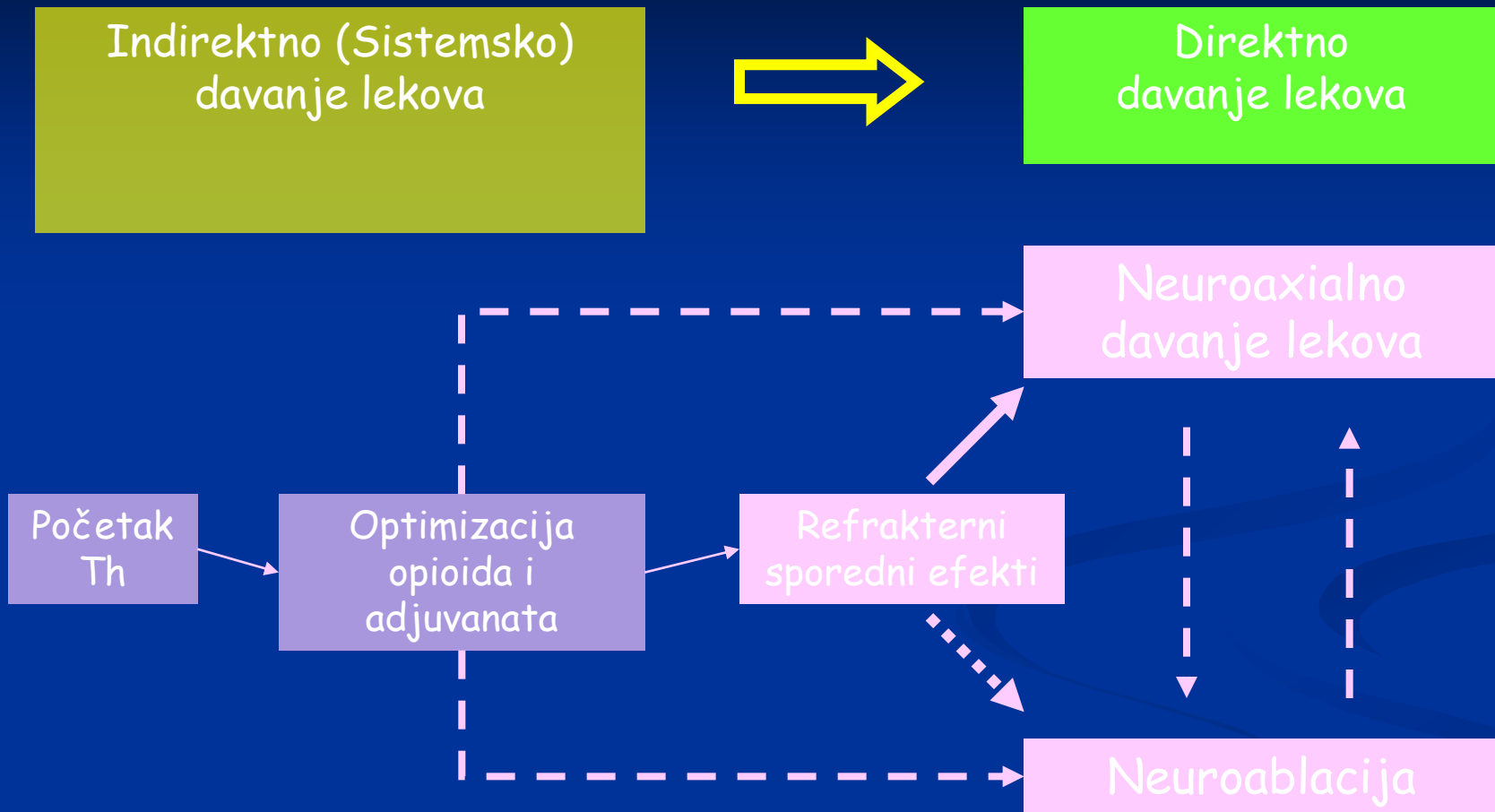
# METADON

- ***d-isomer*: Navodni NMDA-antagonist**
  - **Aktivan u neuropatskom bolu**
  - **Smanjuje Hiperalgheziju**

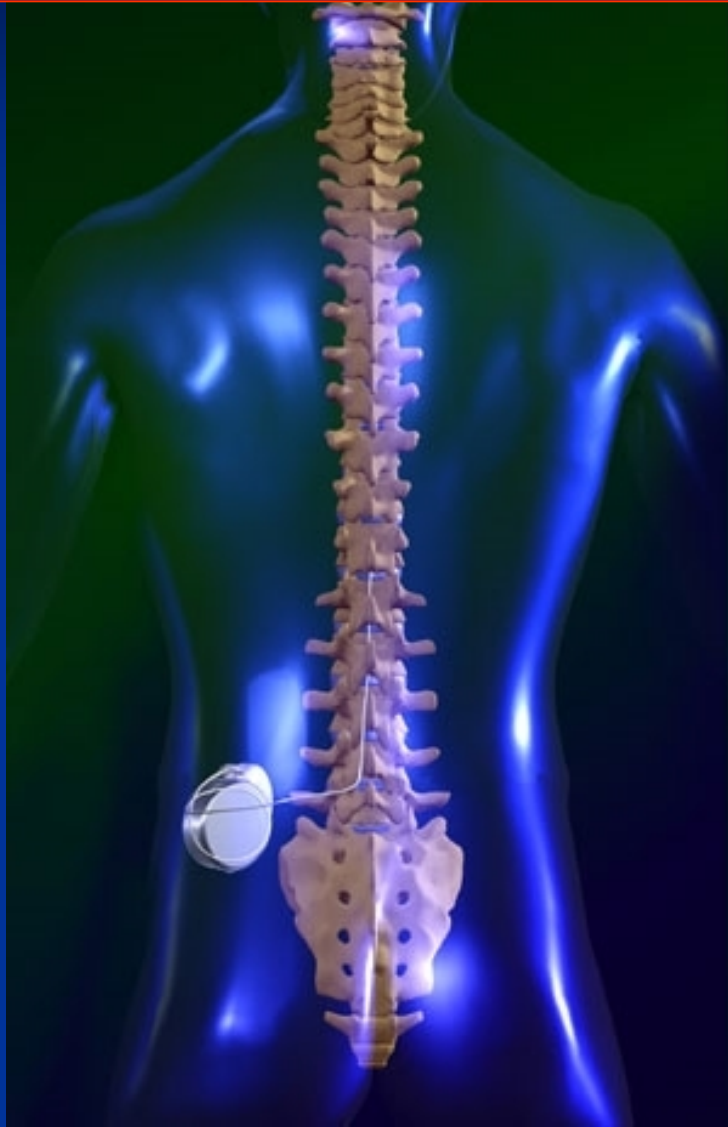
Inturrisi et al., Min Anest 2005; 71: 1435-7

- **Raspoloživ u 2 oblika**
  - **Injekcije** (10mg/ml)
  - **Oralni**

# Paradigma lečenja Ca bola



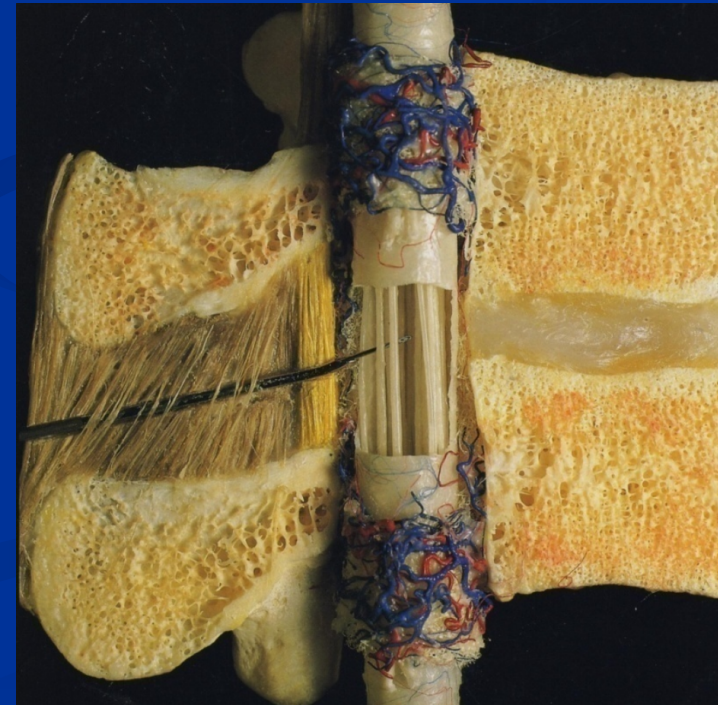
# Korak 4° INTERVENCIJE



- Spinalno davanje lekova

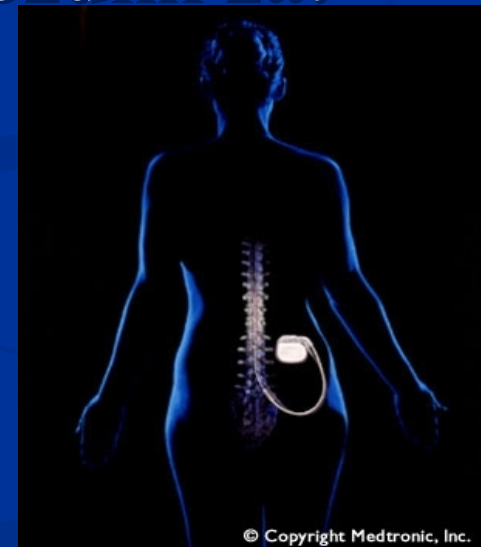
# NEUROAXIALNA TERAPIJA

- Insuficijencija konvencionalne farmakoterapije
- Slab odgovor na oralne/parenteralne opioide
- Sporedni efekti usled povećanja doze
  - Upotreba malih doza—  
morfina + lokalni anestetik + adjuvanti



# Intraspinalna Terapija

- Otkriće receptora u kičmenoj moždini za:
  - Opioide
  - Adrenergičke alpha agoniste
  - Alpha 2 agoniste ( Clonidine)
  - Serotonergike
  - GABA



# Potencijalne Prednosti Intratekalnog davanja Lekova za Nemaligni Bol

- Efikasnija kontrola bola i komfor
- Umanjenje sporednih efekata
- Smanjena potrošnja sistemskih lekova
- Poboljšan QoL, povećana produktivnost, vraćanje radne sposobnosti, i produžen QoL
- Dugotrajni ekonomski benefiti

# Intraspinalna Terapija

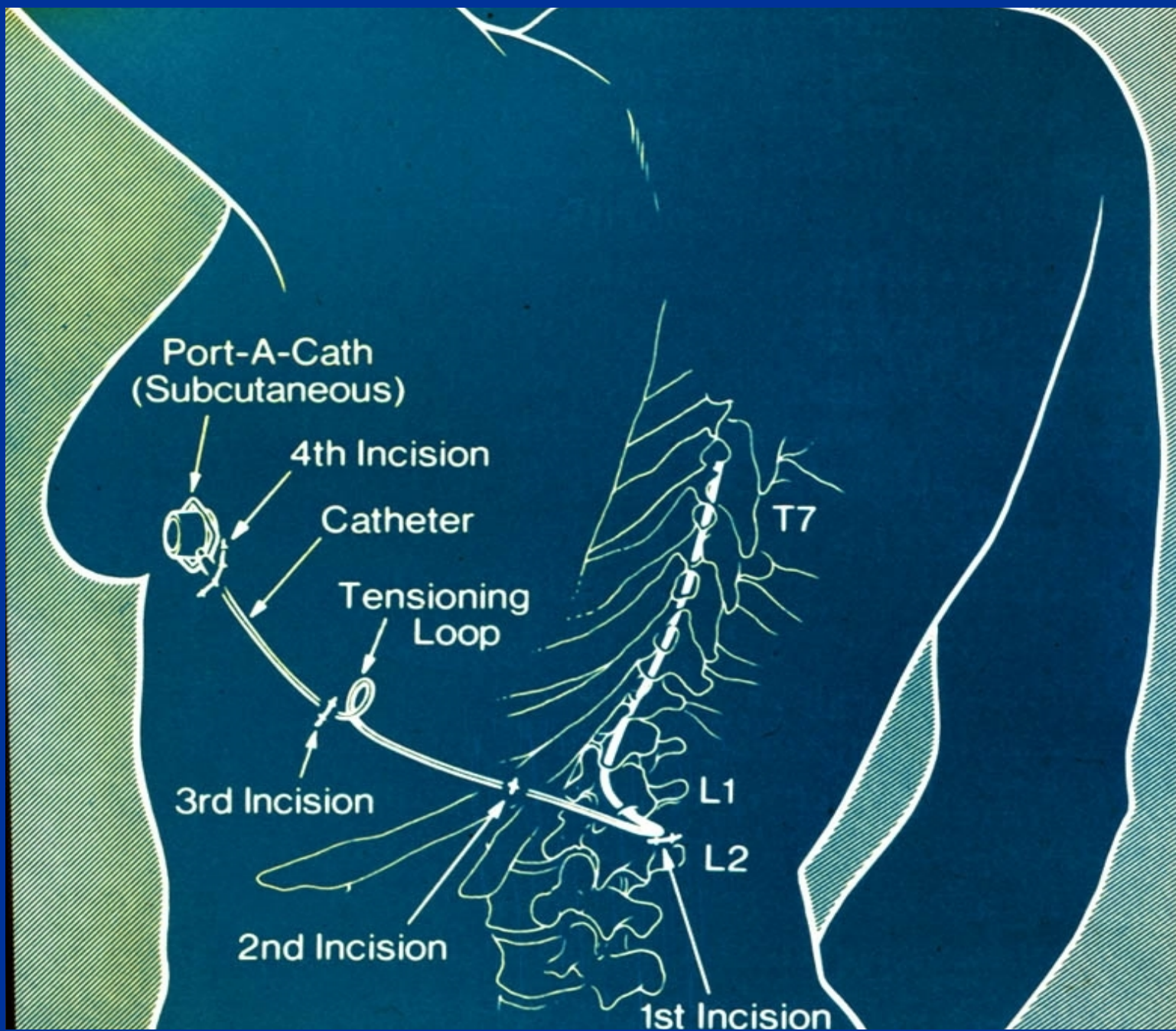
- Portali
  - Epiduralni i Intratekalni kateteri.
- Implantabilne Pumpe & Intratekalni kateteri

Omogućuju 10- 100 puta manju dozu sa povećanjem efikasnosti i značajnim smanjenjem sporednih efekata (sistemskih).



## *Implanti – Portali*





Port-A-Cath  
(Subcutaneous)

4th Incision

Catheter

Tensioning  
Loop

3rd Incision

2nd Incision

1st Incision

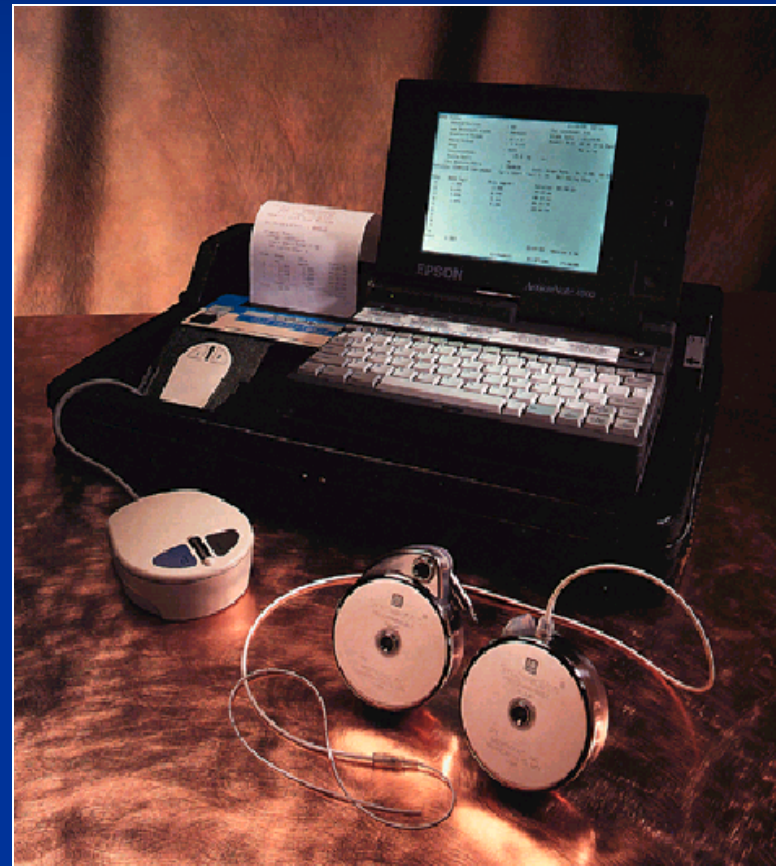
T7

L1

L2

# Intratekalna Pumpa

- **Kancerski bol, Neuropatski bol, Paralize**
- **Opioidi, Lokalni anestetici, Baklofen, Clonidin, Neostigmin, Gabapentin**
- **Dugoročno praćenje pacijenata sa odličnim rezultatima**





# HEPMP

HIGHER EDUCATION PAIN MEDICINE PROJECT

Strengthening Capacities for Higher Education of Pain Medicine in  
Western Balkan countries – HEPMP



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

**HVALA NA PAŽNJI !!!**