



Crna Gora

Ministarstvo zdravlja



# MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA HRONIČNOG KANCERSKOG BOLA

Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse

Podgorica | 2012.





Crna Gora

---

Ministarstvo zdravlja

# Medikamentozna terapija hroničnog kancerskog bola

Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse

Podgorica | 2012.

**Ministarstvo zdravlja**

Radna grupa za izradu i implementaciju kliničkih protokola i smjernica  
i razvoj sistema osiguranja kvaliteta

**Medikamentozna terapija hroničnog kancerskog bola**

Nacionalne smjernice dobre kliničke prakse

Radna grupa za izradu smjernica:

**Prof. dr Vladimir Todorović**

**Dr Ivana Durutović**

**Mr sci. dr Sanja Simović**

ISBN 0-00-00000-0

Tehnička priprema i dizajn: Aleksandar Klimović

Štampa: XXXXXXXXXX

Tiraž: XXXX primjeraka

© Ministarstvo zdravlja Crne Gore 2012.

# Uvodna riječ



Projekat unapređenja sistema zdravstva u Crnoj Gori, finansiran sredstvima Svjetske banke, obuhvata komponentu unapređenja kvaliteta zdravstvene zaštite, kao i izradu i implementaciju kliničkih smjernica i protokola.

Kliničke smjernice (vodiči dobre prakse) su sistematski razvijeni dokazi koji pomažu ljekarima i pacijentima u donošenju odluka o odgovarajućoj zdravstvenoj zaštiti u specifičnoj kliničkoj situaciji. Njihov cilj je ostvarivanje dobrobiti, kako za korisnike i pružaoce zdravstvene zaštite, tako i za zdravstveni sistem u cjelini.

Radna grupa za izradu kliničkih protokola i smjernica i razvoj sistema osiguranja kvaliteta je odabrala teme i imenovala radne grupe za izradu protokola i smjernica za bolesti i stanja koje su našoj zemlji od najvećeg, ne samo zdravstvenog nego i socijalno-ekonomskog značaja. Osnovni zadatak njihove izrade je predstavljanje najnovijih rezultata naučnih istraživanja u oblasti medicinskih nauka iz podataka dobijenih pretragom literature („evidence based medicine” - medicina zasnovana na dokazima), a u kontekstu specifičnosti zdravstvenog sistema Crne Gore, kako bi se obezbijedila njihova implementacija u našem sistemu zdravstvene zaštite.

Stručnu i tehničku podršku Radnoj grupi za izradu kliničkih protokola i smjernica i razvoj sistema osiguranja kvaliteta pružili su Ministarstvo zdravlja, Klinički centar Crne Gore i konsultanti Svjetske banke angažovani u okviru Projekta.

Inicijalno je pripremljeno dvanaest vodiča. Razvijanje novih i revidiranje postojećih predstavljaće kontinuiran proces, kako bi se obuhvatile različite oblasti medicine i zdravstvene zaštite, u skladu sa najnovijim naučnim saznanjima i dokazima.

Izrada nacionalnih vodiča u Crnoj Gori predstavlja pionirski posao, obavljen uz entuzijazam i posvećenost svih učesnika. Izražavam nadu da će smjernice svoj puni i pravi doprinos ostvariti onda kad zažive u svakodnevnoj praksi, čime će unaprijediti kvalitet zdravstvene zaštite i stvoriti uslove da njihovi ishodi budu korisni i isplativi. Na taj način približićemo se jednom od bazičnih ciljeva reforme sektora zdravstva da u fokusu uvijek bude pacijent i njegove potrebe.

**Ministar**

Doc.dr Miodrag Radunović

# Sadržaj

<b>1. Definicija kancerskog bola .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Incidenca kancerskog bola .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Uzroci kancerskog bola .....</b>	<b>8</b>
<b>4. Karakteristike kancerskog bola .....</b>	<b>10</b>
<b>5. Procjena bola .....</b>	<b>11</b>
<b>6. Principi terapije bola.....</b>	<b>12</b>
<b>7. Liječenje blagog hroničnog kancerskog bola .....</b>	<b>13</b>
<b>8. Liječenje umjerenog hroničnog kancerskog bola.....</b>	<b>13</b>
<b>9. Liječenje jakog hroničnog kancerskog bola .....</b>	<b>14</b>
<b>10. Neželjeni efekti.....</b>	<b>16</b>
<b>11. Bisfosfonati i bol u kostima .....</b>	<b>16</b>
<b>12. Tretman rezistentnog i neuropatskog bola .....</b>	<b>17</b>
<b>13. Literatura .....</b>	<b>18</b>

## Nivo dokaza

<b>A</b>	Dokazi iz meta-analiza multicentričnih, dobro dizajniranih kontrolisanih studija. Randomizovane studije sa niskim lažno pozitivnim i niskim lažno negativnim greškama (visoka pouzdanost studija).
<b>B</b>	Dokazi iz najmanje jedne, dobro dizajnirane eksperimentalne studije. Randomizovane studije sa visoko lažno pozitivnim i/ili negativnim greškama (niska pouzdanost studije).
<b>C</b>	Konsenzus eksperata.

## Stepen preporuke

<b>I</b>	Postoje dokazi da je određena procedura ili terapija upotrebljiva ili korisna.
<b>II</b>	Stanja gdje su mišljenja i dokazi suprotstavljeni.
<b>Ila</b>	Procjena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti.
<b>Ilb</b>	Primjenljivost je manje dokumentovana na osnovu dokaza.
<b>III</b>	Stanja za koje postoje dokazi ili generalno slaganje da procedura nije primjenljiva i u nekim slučajevima može biti štetna.
<b>IV</b>	Preporuka zasnovana na kliničkom iskustvu grupe koja je sačinila Vodič.

## *Sedare dolore, divinum opus est.*

### 1. Definicija kancerskog bola

- Bol je neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo udruženo sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (1).
- Bol je sve ono što pacijent kaže da ga boli (2).
- Bol je čest simptom kancera, ali ne i sinonim.

### 2. Incidenca kancerskog bola

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), 15 miliona ljudi boluje od malignih bolesti, a 2/3 pacijenata tokom svoje bolesti imaju bolove, to jest oko 10 miliona ljudi u svijetu u ovom času pati od hroničnog kancerskog bola (3).

Pregledom naučnih radova o prevalenci kancerskog bola (objavljenih od 1966. do 2005.) za različite tipove malignoma, došlo se do zaključka da je u jednakoj mjeri bol zastupljen kod pacijenata koji se aktivno liječe i kod onih u uznapredovaloj ili terminalnoj fazi bolesti. Pokazalo se da je prevalenca bola 64% kod pacijenata sa uznapredovalom, metastatskom ili terminalnom bolešću, 59% kod pacijenata u toku aktivnog liječenja i u 33% pacijenata nakon kurativnog tretmana (4).

Rezultati velikog evropskog istraživanja prevalencije i tretmana bola vezanog za kancer pokazali su da je bol prisutan u svim fazama kancera (ranom i metastatskom), te da kod značajnog broja pacijenata (od 56% do 82,3%) bol nije bio liječen adekvatno (5).

### 3. Uzroci kancerskog bola

Postoje različite podjele kancerskog bola. Prema *etiologiji*, kancerski bol može biti vezan za:

#### 1. **Direktno prisustvo tumora:**

- infiltracijakosti, mekih tkiva, visceralnih organa;
- zahvaćenost seroznih membrana;
- infiltracija ili pritisak na nervne strukture;
- opstrukcija ili infiltracija krvnih sudova.



## 2. Indirektno prisustvo tumora:

- paraneoplastični sindromi (neuropatije);
- dekubitus, opstipacija;
- drugo (postherpetična neuralgija kod infekcije Herpes zosterom zbog imunosupresije izazvane kancerom).

## 3. Bol izazvan liječenjem:

- akutni postoperativni bol ;
- posttorakotomijski, postmastektomijski sindrom, sindrom nakon disekcije vrata, sindrom fantomskog ekstremiteta;
- bol nakon zračne terapije (orofarigealni mukozitis i ezofagitis nakon zračenja tumora glave i vrata, postiradijacioni kolitis i proktokolitis, postiradijaciona fibroza brahijalnog i lumbalnog pleksusa);
- učinak hemioterapije (artralgija i mialgija nakon primjene gemcitabina i taksana, neuropatije izazvane solima platine, taksanima, vinka alkaloidima)(6).

## 4. Nekancerski uzroci:

- druga, istovremeno prisutna oboljenja.

Prema *patogenezi*, kancerski bol dijeli se na:

### 1. Nocioceptivni bol - nastaje nadražajem nocioceptivnih receptora štetnim dražima (vezanim za kancer) u somatskim strukturama i visceralnim organima. Dijeli se na:

- *somatski* (koža, sluzokoža, potkožno tkivo, kosti, mišići, zglobovi, tetive, fascije) i
- *visceralni* (srce, pluća, gastrointestinalni trakt, pankreas, jetra i žučna kesa, bubrezi i mokraćna bešika).

### 2. Neuropatski bol izazvan je lezijom ili disfunkcijom nervnog sistema.

Kao posljedica dugotrajnog, ponavljano i intenzivnog bolnog nadražaja dolazi do (i)reverzibilnog prilagođavanja nervnog sistema, koji sam po sebi postaje generator bola. Dijeli se na:

- *periferni* (mnogo češći) i
- *centralni*.

Najčešći neuropatski bol koji je posljedica lezije perifernog nerva je u vidu površinskog paljenja/žarenja sa gubitkom senzibiliteta u odgovarajućem dermatomu.

Suštinski je važna razlika između neuropatskog inocioptivnog bola, ne samo po mehanizmu (u nocioptivnom bolu je nervni sistem zdrav), već i po načinu liječenja.

## 4. Karakteristike kancerskog bola

### Kancerski bol je najčešće hroničan i progresivan.

Na terenu kancerskog bola mogu da se jave epizode proboja bola. **Proboj bola** je prolazna egzacerbacija bola, čija jačina probija kontrolu koja je uspostavljena postojećim analgeticima.

Proboji bola mogu biti:

1. *incidentni* - vezani za poznate stimulse (npr. pokrete), mogu se predvidjeti i prevenirati;
2. *spontani* - vezani za nepoznati stimulus, te se ne mogu prevenirati i predvidjeti;
3. proboj bola koji se *javlja pred kraj intervala doziranja lijeka*, što ukazuje da dozu analgetika treba povećati.

Tri su najčešća bolna sindroma u okviru kancerskog bola:

1. **Bol usljed metastaza u kostima** - u početku je tup, lokalizovan na mjestu metastaze i najjači noću. Sa napredovanjem metastaze bol se pojačava i postaje konstantan. Kasnije se mogu često javljati proboji bola jer pokreti kod metastaza u nosećim strukturama (kičmeni stub), čine ih nestabilnim, te je reakcija bol.
2. **Bol usljed zahvaćenosti visceralnih organa (sa ili bez pripadajućih seroza)** - takav je na primjer bol usljed rastezanja kapsule jetre, bol udružen sa karcinomom pankreasa, bol kod svake od ovih lokalizacija ima svoje posebne karakteristike.
3. **Bol usljed infiltracije i pritiska na periferne nerve** - u ovom sindromu bol prethodi neurološkom oštećenju i posljedica je najčešće zahvaćenosti cervikalnog, brahijalnog i lumbosakralnog pleksusa.

## 5. Procjena bola

Klinička procjena bola obuhvata:

### 1. Detaljnu anamnezu:

- lokalizacija,
- širenje,
- kvalitet,
- jačina,
- faktori koji ga pojačavaju ili ublažuju,
- ponašanje bola u vremenu, postojanje proboja bola,
- podaci o prethodnoj terapiji bola: lijekovi, doze, način primjene, šema davanja, efikasnost, neželjena dejstva,
- psihosocijalni status.

### 2. Fizikalni pregled, uključujući i neurološki pregled

### 3. Eventualna dodatna ispitivanja (laboratorijska, vizualizaciona)

U procjeni jačine bola služimo se različitim skalama:

- **numerička skala** (na numeričkoj skali od 0-10):
  - 0 - stanje bez bola,
  - 10 - najjači mogući bol

<b>Bez bola</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>Najjači bol</b>
-----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

Prema ovoj skali blagi bol je  $\leq 4$ ; umjereni bolod 5 do 6; jaki bol  $\geq 7$ .

- **verbalna skala** (bez bola, blag, umjereno jak, jak bol)

Verbalna skala

- **Bez bola**
- **Blag**
- **Umjereno jak**
- **Jak bol**

Pacijent, ukoliko je kompetentan i u stanju da komunicira, treba da bude osnovni procjenjivač svog bola.

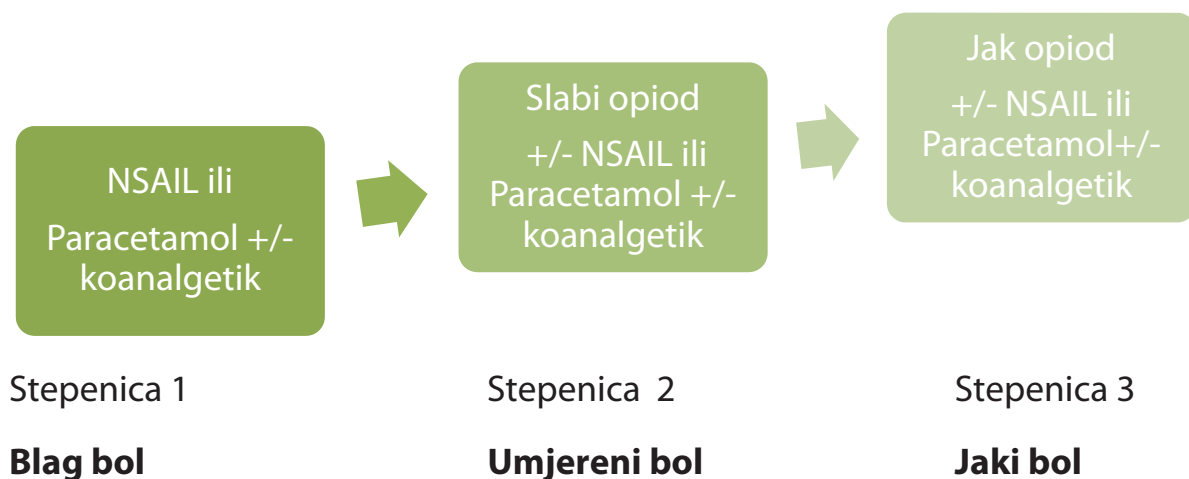
## 6. Principi terapije bola

Važno je upoznati pacijenta sa mogućom pojavom bola u bilo kojem stadijumu bolesti i uključiti ga u terapiju. Pacijentu treba objasniti da se primjena analgetičkih opioda ne smatra pristupom umirućem pacijentu, što bi trebalo da doprinese smanjenju opiofobije.

Za uspješno liječenje hroničnog kancerskog bola najbolje je slijediti principe Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), koji predstavljaju standard za sve druge pristupe.

1. Analgetike za liječenje hroničnog bola potrebno je prepisivati **u redovnim vremenskim intervalima**, a ne "po potrebi", kako bi se u plazmi održao potreban terapijski nivo lijeka koji sprečava pojavu proboja bola (**I,C**). Lijek se dodaje "po potrebi" samo za akutne proboje bola.
2. **Peroralni** put se preporučuje za sve analgetike, uključujući i morfin (**I,C**). S obzirom da će se lijekovi za terapiju hroničnog kancerskog bola koristiti u dužem vremenskom periodu, peroralna primjena podesna je i za pacijenta, i za porodicu, i za zdravstvene radnike. Uvođenje parenteralnog načina primjene lijekova treba razmotriti onda kada pacijent ne može da guta, kada povraća, u stanju je konfuzije ili onda kada je bol takvog intenziteta da se zahtijeva brzo povećavanje doza.
3. **Vrstu i dozu** analgetičkog lijeka određuje intenzitet bola, pri čemu je potrebno postići ravnotežu između oslobađanja od bola i neželjenih efekata lijeka (**I,C**).

Prihvaćeni princip u izboru analgetičkog lijeka u terapiji hroničnog kancerskog bola predstavlja **princip stepenica WHO (I,C)**.



4. Potreban je **individualizovani pristup** bolnom sindromu kod pacijenata sa kancerom.
5. Terapija bola najbolje se tretira ukoliko se **vodi računa o detaljima** stanja i primjene terapije.

Koanalgetici su: triciklični antidepresivi, antiepileptici, kortikosteroidi i bisfosfonati. Oni se primjenjuju u specifičnim situacijama, gdje priroda i intenzitet bola uslovljavaju njihovu primjenu.

## 7. Liječenje blagog hroničnog kancerskog bola

Paracetamol i/ili NSAIL su efikasni u terapiji blagog hroničnog kancerskog bola, a kao koanalgetik mogu se koristiti u liječenju i umjerenog i jakog bola (**I,A**). Nije dokazana superiornost u efikasnosti ili bezbjednosti primjene nijednog pojedinačnog NSAIL (7).

Pri primjeni ovih lijekova treba imati na umu i njihove potencijalne neželjene efekte.

Paracetamol je u preporučenim dozama minimalno toksičan, ali u dozama većim od 4 gr/dnevno može izazvati fatalnu hepatotoksičnost. Kod primjene NSAIL mogući neželjeni efekti su: gastrointestinalno krvarenje, uticaj na funkciju trombocita i bubrežna toksičnost.

U posebnom riziku od gastrointestinalnog krvarenja su pacijenti stariji od 60 godina, pušači, pacijenti sa ulkusnom bolešću, pacijenti koji su na istovremenoj terapiji kortikosteroidima, antikoagulantnim lijekovima, sa bubrežnom i srčanom insuficijencijom i oštećenjem jetre.

## 8. Liječenje umjerenog hroničnog kancerskog bola

Prema preporukama WHO i ESMO za liječenje umjerenog hroničnog kancerskog bola mogu se koristiti slabi opioidi (kao što su tramadol ili kodein) uz primjenu neopioidnih analgetika (**I,C**).

Alternativa primjeni slabih opioida je primjena malih doza jakih opioida u kombinaciji sa neopioidnim analgeticima.

Ovaj postulat u liječenju umjerenog kancerskog bola biće predmet randomizovanih kliničkih studija, budući da nema jasnog dokaza o efikasnosti slabih opioida, a određeni broj nekontrolisanih studija pokazuje da je efikasnost primjene druge stepenice liječenja ograničena na 30-40 dana, te da većina pacijenata nakon tog perioda zbog nedovoljne analgezije prelazi na treći stepenik liječenja.

## 9. Liječenje jakog hroničnog kancerskog bola

Jaki opiodi su kamen temeljac terapije jakog hroničnog kancerskog bola.

**Opioid prvog izbora za umjereno jake/jake bolove je morfin (I,C). Morfin je jedini opioidni analgetik na listi esencijalnih lijekova WHO za odrasle i djecu koji trpe bol (8).**

Za optimalno liječenje morfinom potrebne su dvije vrste formulacija:

1. **morfin sa brzim otpuštanjem aktivne supstance**, tzv. kratkodjelujući morfin (immediate release (IR) sirup, tablete, ampule): za **fazu titracije**;
2. **morfin sa sporim otpuštanjem aktivne supstance**, tzv. dugodjelujući morfin (slow release (SR)) za **održavanje analgetičkog efekta**.

Doza morfina mora se individualno titrirati kod svakog pacijenta ponaosob, tako da se postigne maksimum analgetičkog efekta uz minimum neželjenih dejstava. Optimalna doza morfina je doza koja otklanja bol bez pojave neprihvatljivih neželjenih dejstava.

Najjednostavniji i najsigurniji metod titriranja doze morfina je titriranje IR formulacijama morfina koje se daju na svaka četiri sata da bi se održao konstatni nivo analgezije **(I,C)**.

Početna doza oralnog morfina zavisi od toga da li je pacijent prethodno dobijao slabe opioide ili se po prvi put sreće sa opioidima (opioid naīve). Ako je pacijent prethodno dobijao slabe opioide, početna doza IR morfina je 10 mg u obliku rastvora ili tableta. Kod starijih pacijenata i pacijenata sa lošim funkcionalnim statusom početna doza IR morfina je manja i iznosi 5 mg.

Kod pacijenata koji ranije nijesu primali slabe opioide početna doza je 5 mg na svaka četiri sata.

Ukoliko pacijent dobro toleriše morfin, može se pred spavanje dati dvostruka doza morfina da bi se izbjeglo buđenje noću.

Kada se IR formulacijama morfina postigne zadovoljavajuća kontrola bola, razmotriti prebacivanje pacijenta na SR formulacije koje se daju na svakih 12h ili 24h u zavisnosti od formulacije (**I,A**).

Kada se pacijent prebacuje sa IR na SR morfin nema potrebe da se IR morfin daje istovremeno sa prvom dozom SR morfina (**I,B**) (9).

Svakom bolesniku koji se liječi morfinom moraju se obezbijediti doze morfina za proboj bola u obliku IR formulacija morfina. Doza morfina za proboj bola približno odgovara 1/6 dnevne doze morfina i ona se daje nezavisno od uobičajenih doza za dnevnu analgeziju (**I,C**). Ukoliko je potrebno više od četiri dnevne doze IR morfina za proboje bola (spontane), mora se razmotriti povećanje doze bazalnog morfina sa sporim otpuštanjem. Nova dnevna doza morfina dobija se sabiranjem redovnih doza, kao i doza za proboj bola (ne uračunavajući doze za incidentni bol).

Iako se preporučuje oralni način primjene kod pacijenata sa jakim bolom, u slučaju da pacijent treba odmah da bude oslobođen bola potrebna je subkutana ili intravenska primjena (**I,C**). Parenteralna primjena morfina može biti u obliku: subkutanih injekcija na četiri sata ili kontinuirane subkutane infuzije, intravenskih injekcija ili kontinuirane intravenske infuzije.

Ako se daje parenteralno, ekvivalentna doza približno odgovara jednoj trećini oralne doze, zbog toga što se parenteralnom primjenom zaobilazi metabolisanje morfina u jetri, čime se povećava bioraspoloživost. Kada prevodimo oralni morfin u parenteralni, dozu oralnog morfina dijelimo sa tri da bismo dobili sličan analgetički efekat, mada može biti potrebno prilagođavanje doze (**I,C**).

**Transdermalni fentanil** je efikasan kao alternativa oralnom morfinu, ali ga je najbolje koristiti kod bolesnika sa stabilizovanom dozom morfina (**I,A**).

Naročitu prednost ima kod bolesnika kod kojih nije moguća oralna primjena morfina kao alternativa potkožnim injekcijama morfina.

**Buprenorfin** je značajan kod pacijenata koji imaju oštećenje bubrega i na hroničnom su programu hemodijalize. Ovo iz razloga što se buprenorfin metaboliše preko jetre i nije potrebno prilagođavanje doze.

Kao alternativa oralnom morfinu, može se koristiti i *metadon*, međutim potrebno je da ga koriste ljekari sa velikim iskustvom, zbog velikih varijacija u trajanju dejstva i analgeziji.

**Spinalna analgezija** je potrebna samo malom procentu pacijenata sa kancerom (svega 1-2%), kod kojih je bol rezistentan na primjenu analgetika ili je primjena ograničena neželjenim efektima.

U slučaju oštećene bubrežne funkcije svi opioidi treba da se koriste sa oprezom i uz redukciju doze.



## 10. Neželjeni efekti

Mogući su brojni neželjeni efekti primjene opioidnih analgetika, kao što su:

- opstipacija,
- povraćanje,
- retencija urina,
- svrab,
- simptomi od strane CNS-a (pospanost, oštećenje poimanja, zbunjenost, halucinacije, mioklonički grčevi i, rijetko, opioidima uzrokovana hiperalgezija/alodinija).

U nekim slučajevima smanjenje doze opioidnog analgetika zna da redukuje i neželjene efekte, a smanjenje doze se može postići primjenom koanalgetika ili drugim pristupom bolu (npr. zračna terapija).

Može se djelovati terapijski i na neželjene efekte: upotrebom antiemetika za mučninu, laksativa za opstipaciju, anksiolitika za zbunjenost i psihostimulansa za pospanost.

Treba imati na umu da neželjeni efekti mogu biti i posljedica nakupljanja toksičnih metabolita opioidnog analgetika, te promjena analgetika drugim opioidnim analgetikom (tzv. switch) ili promjena načina primjene mogu dovesti do zadovoljavajuće analgezije bez neželjenih efekata. Izgleda da je ovaj patofiziološki mehanizam izuzetno važan kod CNS toksičnosti (posebno miokloničkih grčeva i opioidne hiperalgezije/alodinije) (10).

U slučaju teškog predoziranja opioidnim analgetikom, može se djelovati Naloxonom (intravenski).

Veoma je značajna uloga zračne terapije u terapiji bola uzrokovanog koštanim metastazama. Takođe je indikovana zračna terapija u kontroli bola kao posljedice pritiska tumora na nervne strukture ili bola uzrokovanog metastazama u mozgu.

## 11. Bisfosfonati i bol u kostima

Bol kao prateći simptom javlja se kod više od 75% pacijenata sa koštanim metastazama. Dokazana je uloga bisfosfonata u analgeziji kod pacijenata sa koštanim metastazama (11). Ipak, bisfosfonati nijesu zamjena za analgetike, čak mogu dovesti do prolaznog pojačanja bola prilikom prve primjene. Bisfosfonati se preporučuju za primjenu kod pacijenata kod kojih su vizuelnim metodama dokazane litičke lezije u kostima (**I,A**). Preporučuje se davanje bisfosfonata u trajanju od dvije godine, pa i u slučaju da se jave koštani događaji, ali to treba individualno procijeniti.



Intravenska primjena bisfosfonata je poželjna, naročito zbog pravilnosti primjene, ali i zbog bolje kontrole bolnog sindroma. Prije započinjanja primjene bisfosfonata potrebno je procijeniti bubrežnu funkciju, te u skladu sa eventualno smanjenom bubrežnom funkcijom prilagoditi primjenu bisfosfonata (doziranje i dužina aplikacije). Ozbiljniji neželjeni efekti koje pri primjeni bisfosfonata treba imati na umu iako su rijetki su: osteonekroza vilice, nefrotoksičnost, uveitis, osteomalacija i hipokalcemija.

## 12. Tretman rezistentnog i neuropatskog bola

Neuropatski bol ne reaguje na NSAIL, slabije reaguje na opioide i zahtijeva primjenu koanalgetika (**I,A**). Dokazano je da je patofiziološki mehanizam neuropatskog bola u osnovi isti kod pacijenata sa i bez kancera. Efikasnost u terapiji neuropatskog bola dokazana je za **triciklične antidepressive i antiepileptike** koji se mogu kombinovati sa neopiodnim i opioidnim analgeticima (12,13,14).

Od tricikličnih antidepressiva najbolje je dokazana efikasnost **amitriptilina** u terapiji neuropatskog bola. Treba imati na umu i brojna neželjena dejstva amitriptilina, koja mogu značajno uticati na njegovu primjenu: sedacija, antiholinergički efekti (suvoća usta, opstipacija, retencija mokraće, konfuzija) i uticaj na kardiovaskularni sistem (tahikardija, poremećaji ritma, ortostatska hipotenzija). Zbog izraženog sedativnog efekta ukupnu dozu amitriptilina treba dati uveče pred spavanje.

Iz grupe antikonvulziva najčešće se koriste **gabapentin i pregabalin**, dok primjenu karbamazepina, iako je efikasan, značajno ograničava pojava agranulocitoze, kao neželjenog efekta (14). Najčešća neželjena dejstva gabapentina su pospanost, vrtoglavica i periferni edemi.

**Kortikosteroide** treba koristiti u slučaju bola uzrokovanog pritiskom ili infiltracijom nervnih struktura (**I,C**). Deksametazon se preporučuje kao kortikosteroid izbora jer djeluje antiinflamatorno i antiedematozno, a nema mineralokortikoidno dejstvo. Preporučena je primjena intravenski, raspon doza (koje su empirijske) je od 8 mg do 32 mg (kompresija kičmene moždine). Nakon nedjelju dana početi postepeno smanjivati dozu na dozu održavanja.

Takođe je dokazana određena uloga parenteralnog lidokaina intravenski, kao i njegovog oralnog analoga meksiletina u terapiji neuropatskog bola (17).

## 13. Literatura

Konsultovani su slijedeći vodiči i monografije:

- WHO Guidelines: Cancer Pain relief (2nd edition), World Health Organization, Geneva, 1996.
- ESMO: Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi69–vi77, 2011.
- Bošnjak S, Beleslin D, Vučković-Dekić Lj. Farmakoterapija kancerskog bola. Monografije naučnih skupova AMN SLD, Serija B, Vol.1, Broj 1, 1-245, 2007.
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network- Clinical Practice Guidelines in Oncology-Adult Cancer Pain, Version 2, 2011.
- Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti: Palijativno zbrinjavanje onkoloških bolesnika. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Novembar 2004.
- The British Pain Society's: Cancer Pain Management. A perspective from the British Pain Society, supported by the Association for Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. January 2010.
- American Cancer Society: Pain Control: A Guide for Those With Cancer and Their Loved Ones. October 2010.
- Todorović V. Nacionalne preporuke za primjenu bisfosfonata kod metastatskih promjena na kostima. Ljekarska komora Crne Gore, 2010.

Ostala korišćena literatura:

1. IASP pain terminology. [http://www.iasp-pain/AM/Template.cfm?Section=GeneralResource\\_Links&Templates=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=3058](http://www.iasp-pain/AM/Template.cfm?Section=GeneralResource_Links&Templates=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=3058).
2. Twycross R, Wilcock A. Symptom management in advanced cancer. 3rd ed. Oxon (UK): Radcliffe Medical Press; 2001.
3. World Health Organization: National Cancer Control Programmes, Policies and Managerial Guidelines, Geneva, 2nd ed. 2002.

4. Van den Beuken-van Everdingen MHJ, De Rijke JM, Kessels AG et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437–1449.)
5. Breivik H, Cherny N, Collett F et al. Cancer-related pain: a pan European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009; 20:1420–1433.
6. Brannagan H, Weimer L. Acquired neuropathies. *MerriMerritt's Neurology*, 12th Edition. 2010 Lippincott Williams & Wilkins, p 821.
7. McNicol E, Strassels S, Gouds L, Lau J, Carr D. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD005180.
8. World Health Organization. Model List of Essential Drugs (EDL). Geneva: World Health Organization, 2007.
9. Hoskin PJ, Poulain P, Hanks GW. Controlled released morphine in cancer pain. Is a loading dose required when the formulation is changed? *Anaesthesia* 1989;44:897-901.
10. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine. An evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2542–2554.
11. Wog R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Syst Rev* 2002; 2: CD002068.
12. Tan P, Barry S, Reken S et al. Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 340: c1079.
13. Saarto T, Wiffen P. Antidepressants for neuropathic pain (Cochrane Review). *Cochrane Syst Rev* 2007; 2: CD002068.
14. Wiffen P, Mcquay H, Edwards J, Moore R. Gabapentin for acute and chronic pain (Cochrane Review). *Cochrane Syst Rev* 2005; 3: CD005452.
15. Wiffen P, Collins S, Mcquay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain (Cochrane Review). *Cochrane Syst Rev* 2005; 3: CD001133.
16. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Yaya Tur R, Maltoni M, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22:2909-17.
17. Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Syst Rev* 2005; 3: CD003345.

# Zabilješke

---

# Zabilješke

---

# Zabilješke

---





[www.mzd.gov.me](http://www.mzd.gov.me)