



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич
добре клиничке праксе

Хронични бол малигне етиологије

**Клинички водич 22/13
Београд, 2013.**

Израдила Републичка стручна
комисија за израду и
имплементацију водича
добре клиничке праксе



ИНСТИТУТ ЗА ЈАВНО ЗДРАВЉЕ СРБИЈЕ
„Др Милан Јовановић Батут”

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ
ПРАКСЕ ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ
И ЛЕЧЕЊЕ ХРОНИЧНОГ БОЛА
МАЛИГНЕ ЕТИОЛОГИЈЕ**

Пројекат израде националних водича добре клиничке праксе финансирао је пројекат Министарства здравља Републике Србије „Пружање унапређених услуга на локалном нивоу – DILS”

Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење хроничног бола малигне етиологије

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Издавач: Министарство здравља Републике Србије

Уредник: Проф. др Надежда Човичковић Штернић, председник Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Лектор: Марија Радовић

Техничка припрема: Агенција Формат, Београд

УВОДНА РЕЧ

Водичи добре клиничке праксе треба да унапреде квалитет здравствене заштите, допринесу унапређењу свих дијагностичких и терапијских процеса у медицини кроз побољшање шансе пацијената да оздраве и рехабилитију се на најбољи могући начин. Водичи представљају препоруке о одговарајућем третману и нези базираним на најбољој постојећој пракси. Иако помажу здравственим радницима у обављању посла, не могу представљати замену њихових знања, професионалних способности и индивидуалног приступа пацијентима.

Министарство здравља Републике Србије препознало је значај примене водича при дијагнози и лечењу пацијената, базираних на најадекватнијим примерима из теорије и праксе и оформило Републичку стручну комисију за израду и имплементацију националних водича добре клиничке праксе. У оквиру пројекта „Пружање унапређених услуга на локалном новоу – DILS“ у току 2013. године израђено је тринаест, а у оквиру пројекта „Унапређење рада службе за здравствену заштиту жена у области заштите репродуктивног здравља и планирања породице“ израђен је један национални водич, који треба да послужи здравственим радницима као олакшица у њиховом свакодневном раду.

Уверена сам да су водичи значајан путоказ у лечењу и нези пацијената, да ће бити корисни за даљи развој и изједначавање стандарда, и за едукацију здравствених радника. Сигурна сам да ће водичи имати утицаја и на побољшање комуникације између здравствених радника и пацијента, да ће их стручна јавност проучити и примењивати, а да ће корисницима здравствених услуга и широј јавности подићи ниво информисаности за одређене области у здравству.

Захваљујем свим колегама који су уложили труд и били ангажовани на изради водича, а посебну захвалност желим да изразим проф. др Надежди Човичковић Штернић као председнику Републичке стручне комисије, која је координирала комплетан рад свих укључених, као и руководиоцима радних група за поједине области: проф. др Елки Стефанов, проф. др Јелени Друловић, др сц. Славку Јанковићу – научном сараднику, проф. др Душици Лечић Тошевски, доц. др Ивану Палибрку, проф. др Марији Митић Миликић, проф. др Весни Бумбаширевић, проф. др Владимиру Пажину, проф. др Немањи Дамјанову, проф. др Бранислави Глишић, доц. др Владану Вукчевићу, др Ивици Младеновићу, проф. др Божи Трбојевићу и др сц. мед. Катарини Седлецки.

Министар здравља
Проф. др Славица Ђукић Дејановић

УВОДНА РЕЧ УРЕДНИКА

Национални водичи за дијагностику и лечење одређених болести заснивају се на принципима добре клиничке праксе и на медицини заснованој на доказима што и представља основни постулат. На тај начин се омогућава формирање јединственог дијагностичког и терапијског приступа болесницима широм Србије, обезбеђује се равноправност сваког болесника, односно могућност да добије исти третман без обзира на то да ли се лечи у мањем здравственом центру или у здравственој установи терцијерног нивоа заштите.

Осим тога, у садашњој преплављености бројним информацијама, лекару-практичару често представља проблем да изабере право решење, те водич треба да пружи сигурност правилног избора и најадекватнијег поступка у датим околностима.

Коначно, национални водичи представљају вид континуиране медицинске едукације која се обавља кроз процес имплементације лекарима са сва три нивоа здравствене заштите.

Национални водичи добре клиничке праксе представљају дело радних група и рецензената, састављених од најеминентнијих домаћих експерата за поједине медицинске области, номинованих од стране Републичке стручне комисије за израду и имплементацију националних водича добре клиничке праксе Министарства здравља Србије. Основни задатак радних група био је да уједине своју стручност, податке добијене претраживањем најсавременије литературе и да све то усагласе са социоекономском стварношћу у Србији и нашим здравственим системом, што свакако није био лак задатак.

Овакви типови националних водича добре клиничке праксе већ постоје у многим развијеним земљама (нпр. NICE и SIGN у Великој Британији).

Наши експерти су имали на располагању Водич за израду националних водича добре клиничке праксе који им је дао основне смернице о начину прикупљања и анализирања литературе, писања водича и посебно градацији нивоа доказа и степена препорука.

Најзад, национални водичи добре клиничке праксе немају обавезујући карактер; на савести сваког лекара је да у лечењу свог болесника примени оно што тренутно важи као најефикаснији дијагностички и терапијски принцип у свету.

Председник Републичке стручне комисије
за израду и имплементацију
водича добре клиничке праксе
Проф. др Надежда Човичковић Штернић

НИВОИ ДОКАЗА И СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКА

Ниво доказа А: докази из метаанализа мултицентричних, добро дизајнираних контролисаних студија. Рандомизоване студије са ниским лажно позитивним и ниским лажно негативним грешкама (висока поузданост студија)

Ниво доказа Б: докази из најмање једне добро дизајниране експерименталне студије. Рандомизоване студије са високо лажно позитивним или негативним грешкама (ниска поузданост студије)

Ниво доказа Ц: консензус експерата

ДКП (добра клиничка пракса): ниво доказа је заснован на неконтролисаним студијама или на искуству експерата који су учествовали или учествују у изради европских/светских водича

Степен препоруке I: постоје докази да је одређена процедура или терапија употребљива или корисна

Степен препоруке II: стања где су мишљења и докази супротстављени

Степен препоруке IIa: процена ставова/доказа је у корист употребљивости

Степен препоруке II b: примењивост је мање документована на основу доказа

Степен препоруке III: Стања за која постоје докази или генерално слагање да процедура није применљива и у неким случајевима може бити штетна

Степен препоруке IV: на основу неконтролисаних студија, појединачних случајева или експертског мишљења

√ : препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич

РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

Руководилац:

Доц. др Иван Палибрк,
Анестезиолог, Медицински факултет, Универзитет у Београду
Центар за анестезиологију и реаниматологију
Клинички центар Србије, Београд

Секретар:

Доц. др Небојша Лађевић,
Анестезиолог, Медицински факултет, Универзитет у Београду
Центар за анестезиологију и реаниматологију
Клинички центар Србије, Београд

Чланови радне групе:

Др Драгана Лаврнић,
Редовни професор, неуропсихијатар
Медицински факултет, Универзитет у Београду
Клиника за неурологију,
Клинички центар Србије, Београд

Др Ивана Баста,
Клинички асистент, неуролог
Медицински факултет, Универзитет у Београду
Клиника за неурологију,
Клинички центар Србије, Београд

Мр сц. мед. др Ержебет Патарица Хубер,
Анестезиолог, Шеф Одсека за терапију бола
Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица

Др сц. мед. Снежана Бошњак,
Научни саветник, клинички фармаколог
Клиника за медикалну онкологију
Одсек интензивне онколошке неге и супортивне онкологије
Институт за онкологију и радиологију Србије (ИОРС), Београд

Мр сц. мед. прим. др Лепа Б. Јовановић,
Клинички фармаколог, Одељење за ментално здравље са Одсеком за дијагностику и терапију хроничног бола.
Градски завод за геронтологију и палијативно збрињавање, Београд

Др Братислав Бранковић,
Анестезиолог, Институт за лечење и рехабилитацију „Нишка Бања“, Ниш

Мр сц. др Сања Томановић Вујадиновић,
Физијатар, Начелник одељења ране рехабилитације ургентних стања
Директор Клинике за физикалну медицину и рехабилитацију
Клинички центар Србије, Београд

Др Уна Недељковић,
Физијатар, Начелник одељења за терапију
Клиника за физикалну медицину и рехабилитацију
Клинички центар Србије, Београд

ФЦАРЦСИ, ДЕАА Др Жика Петровић, анестезиолог
Consultant in Anaesthesia and Pain Medicine, Medway NHS Foundation Trust, UK

Др Сандра Шипетић Грујичић,
Редовни професор епидемиолог, Институт за епидемиологију,
Медицински факултет, Универзитет у Београду

Др Гордана Драгутиновић,
Институт за јавно здравље „Др Милан Јовановић Батут“
Београд

Рецензенти:

Проф. др Невена Калезић,
Анестезиолог, Медицински факултет Универзитета у Београду
Центар за анестезиологију и реаниматологију, Клинички центар Србије, Београд

Доц. др Предраг Стевановић,
Анестезиолог, Медицински факултет Универзитета у Београду
Одељење анестезије и реанимације
КБЦ Бежанијска коса, Београд

Др Данијела Дукић,
Секретар Републичке стручне Комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, Центар за анализу, планирање и организацију здравствене заштите, Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“, Београд

САДРЖАЈ

I	Опште напомене	11
II	Дијагноза и процена интензитета бола.....	11
III	Опиоиди у терапији хроничног канцерског бола	13
IV	Опиофобија	21
V	Неуропатска компонента хроничног бола малигне етиологије	24
VI	Адјувантни аналгетици (коаналгетици)	26
VII	Фармаколошка супортивна терапија болесника са малигним болом	31
VIII	Терапија хроничног бола малигне етиологије у посебним групама болесника	35
IX	Нефармаколошки приступ канцерском болу	40
X	Инвазивна терапија хроничног бола малигне етиологије	43
XI	Литература	46

I Опште напомене

Бол је субјективно искуство које се описује коришћењем неколико различитих особина или карактеристика (квалитетом, локализацијом, интензитетом, емоционалним утицајем, променом понашања, учесталосту...). Иако препознајемо значај свих ових карактеристика и узимамо их у обзир када вршимо терапију хроничног бола малигне етиологије, његов интензитет је препознат и прихваћен као најважнија клиничка димензија доживљавања бола.¹

Бол је најчешћи и симптом који се најтеже подноси код болесника са узнапредовалим малигним или неким другим обољењем у терминалном стадијуму. Ослободити пацијента од бола је основа терапије и палијативне неге. То није лако и једноставно постићи ако томе додамо да је потребно избећи нежељене ефекте терапије бола и постићи да ова терапија буде доступна свима којима је потребна. Да би успех терапије био максималан, потребно је испунити низ задатака које бол поставља пред лекаре. Први је препознати бол као основни симптом болног синдрома. Потребно је идентификовати и друге симптоме на које можемо утицати а значајни су за пацијента; одредити оптималну терапијску стратегију за пацијента; бити свестан постојања низа баријера у спровођењу терапије и у њеном мониторингу.

Из овога проистиче да бол као симптом болног синдрома не може лечити један лекар или једна особа. Потврђено је да је мултидисциплинарни приступ лечењу бола много ефикаснији и да даје боље резултате. Овај модел је широко прихваћен и у овом водичу је примењен.²

У нашој земљи је бол код болесника са малигним обољењем дуго био запостављен. Сада је много боља ситуација, али је још веома много посла пред нама до циља да терапија хроничног бола малигне етиологије постане доступна свима којима је неопходна. Наши први кораци се односе на едукацију лекара као прве особе од које пацијент тражи помоћ. Потребно је и прилагодити правну регулативу, јер су без ње руке лекару везане и он не може обавити свој задатак на одговарајући начин.

Свесни чињенице да је терапија хроничног бола, како бенигне тако и малигне етиологије, код нас у зачетку, прва одредница нам је стварање једноставног водича који има задатак да ослободи и подстакне лекаре да се ухвате у коштац са болом. На тај начин они ће створити своја искуства, која ће даљим радом, коришћењем литературе, посећивањем стручних састанака надоградити.

II Дијагноза и процена интензитета бола

Као што је у уводу напоменуто, бол је субјективно искуство које може бити описано помоћу неколико различитих особина (квалитет, интензитет, нелагодност, учесталост, емоционални утицај...). Упркос свим овим атрибутима, доживљај интензитета бола је препознат и признат као најзначајнија клиничка димензија доживљавања бола. Како је бол субјективно искуство, субјективан осећај, нема валидних објективних метода за мерење његовог интензитета. На доживљај бола утичу и комплексна људска искуства са функционалним, емотивним и духовним компонентама. Лекари воле да имају одговарајуће водиче, оруђа за процену интензитета бола. То оруђе треба да им да податке о интензитету бола, понуђеним аналгетцима и додатним лековима и поступцима за терапију бола у односу на интензитет истог.

Из тих разлога развијају се једнодимензиона и вишедимензиона оруђа за процену јачине бола.

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
A	Једнодимензионе скале (VAS, VRS, NRS) се уобичајено користе у мерењу интензитета бола са подједнаким успехом. Избор скале зависи од њене практичности, знања и вештине корисника.	I
A	Нумеричка скала за процену интензитета бола је једноставна за примену. Користити је код првог прегледа и код контролних прегледа ради праћења делотворности терапије.	IIa
Ц	Терапију бола спроводити постепеним увођењем слабијих а потом јачих аналгетика.	√

Једнодимензиона оруђа за мерење интензитета бола обухватају:

1. Визуелно аналогну скалу – ВАС (Visual Analogue Scale (VAS)).
2. Вербалну скалу – ВС (Categorical Verbal Rating Scales (VRS)).
3. Нумеричку скалу – НС (Categorical Numerical Rating Scales (NRS)).

Ове три скале се уобичајено користе у мерењу интензитета бола са подједнаким успехом. Избор скале зависи од њене практичности, знања и вештине корисника.³

Нумеричка скала (НС) (0-5 или 0-10) за процену интензитета бола је једноставна за примену. Користити је код првог прегледа и код контролних прегледа ради праћења делотворности терапије.

Означена су два екстрема у опису интензитета бола, на пример од „Бола нема уопште“, до „Најјачи, најгори могући бол“. Нумеричка скала се често зове и визуелна нумеричка скала (VNRS/VNS), када је скала објашњена или приказана на папиру тако да одговара неком броју.

Бројне су студије испитивале различите скоринг системе, скале за процену интензитета бола. У зависности од студије до студије истицане су предности једне у односу на другу или пак међусобне сличности.

Експерименталним поређењем нумеричке скале (НС) са механичком визуелном аналогном скалом (МВАС), приказана је предност МВАС за процену интензитета бола и непријатности због болног надражаја. Вредности НС су биле више од МВАС. Међутим, НС је једноставнија за примену.⁴

НС има многе недостатке, не приказује све карактеристике бола које могу утицати на клиничку праксу. Такође, ови пацијенти дају веће вредности интензитету бола. Она је омогућила уношење интензитета бола као једног од виталних параметара. Ово је скала која и даље тражи испитивања, истраживања како би се повећали њен квалитет и ширина обухваћених симптома и општег стања болесника. Ова скала омогућава брзо започињање и праћење терапије, што је показано у студији са преко 100 испитаника.⁵

Важна је и чињеница да свака скала има своју вредност и да једна другу не може мењати. На пример, ВАС и вербална скала ВС (Verbal Rating Scale) се не могу поредити (Прилог 1). ВАС скала је подељена од 0 до 100, ВС има четири градације бола. Обе скале почињу степеном „без бола“ а завршавају се „најјачим могућим болом“. Веома је значајно то што нумеричким приказивањем бола можемо пратити и графички обрађивати резултате. На тај начин током наредних контролних прегледа можемо пратити успех терапије поредећи тренутну оцену интензитета бола са претходном.⁶

Скале и са мањим бројем нивоа обезбеђују довољан ниво осетљивости да пацијенти са хроничним болом могу описати интензитет свог бола. Коју унимодалну скалу користити за процену интензитета бола? Препорука је да се користи нумеричка скала. Разлози су следећи: има бољу усклађеност, осетљивост, лакша је за коришћење и применљивија је у односу на визуелну (VAS – Visual Analogue Scale) и вербалну (Verbal Rating Scale) скалу.^{7, 8}

Поред једнодимензионих, користе се и мултидимензиона оруђа за процену интензитета бола. Највише коришћена су:

1. Мек Гилов упитник за бол (Mc Gill Pain Questionnaire). Овај упитник користи велики број енглеских речи, што га сврстава у упитнике који се тешко могу користити у другим језичким подручјима.⁴
2. Кратки упитник за испитивање бола (The Brief Pain Inventory)
3. Картице за процену интензитета бола (The Memorial Pain Assessment Card)

Картице за процену интензитета бола се састоје од четири картице – картице за интензитет бола, картице која описује пратећи бол, картице која показује ослобађање од бола и картице расположења, пратеће симптоме према интензитету... Сматра се да је применљива једино на енглеском језичком подручју и то јој је недостатак. Постоје студије које истичу да се могу применити и на дру-

гим језицима. Због те језичке препреке препоручују се Мек Гилов упитник за бол и Кратки упитник за испитивање бола.^{3, 9, 10, 11}

Поређене су једнодимензионе скале: VAS, НС и VРС са вишедимензионим. Једнодимензионе скале су боље приказале интензитет бола за посматрани период, за разлику од мултидимензионих инструмената. Такође, једнодимензионе скале су боље корелирале са скалом ослобађања од бола него вишедимензионе.¹²

Само мултидимензионе скале могу описати и представити комплексност канцерског бола. За многе клиничке услове и радове процена интензитета бола је кључан водич у терапији. Тамо где на живот и активности болесника утичу и други елементи треба комбиновати процену интензитета бола са скалама где су и они узети у обзир.

Терапију бола спроводити постепеним увођењем слабијих, а потом јачих аналгетика.

Коришћење „аналгетских степеница (мердевина)“, које је прва увела Светска здравствена организација (СЗО), изузетно је корисно. Многи експерти у развијеним и неразвијеним земљама их користе као једно веома корисно оруђе које се примењује у терапији бола. „Степенице“ од три нивоа су одличан модел за почетника. Оне показују основу приступа терапији бола. Основне претпоставке су веома корисне и данас применљиве, али многе промене су потребне поготово на нивоу фармакотерапије. „Аналгетске мердевине“ Светске здравствене организације су изузетно клинички корисне, али за то нема доказа на нивоу препорука.¹³

„Аналгетске степенице“ се користе у свакодневном раду јер су погодне за рад лекара који почињу да се баве терапијом бола. Дају могућност да се постепено уводе лекови и контролишу успех и напредовања терапије. При томе ниво „мердевина“ један – благ бол (НС = 1–3), препоручује примену неопиоидних аналгетика и додатну терапију. Ниво два – умерен и благ бол (НС = 4–7), препоручује примену опиоида уз примену неопиоида и адјувантну терапију. На крају највиши ниво, ниво три (НС = 8–10) – препоручује јаке опиоиде за умерен и јак бол уз терапију неопиоидима и додатну терапију. У појединим случајевима постепени приступ има и недостатака јер треба доста времена да се интензитет бола смањи, односно да се дође до одговарајуће терапије. Тада се уместо „терапијских степеница“ може користити „терапијски (аналгетски) лифт“. Прескачемо степеницу два и врло брзо почињемо са применом јаким опиоида. Овакав приступ је могућ код искуснијих лекара који се баве терапијом бола. Као адекватна терапија се сматра она којом потпуно елиминишемо бол или када он постане благ, односно када се према НС скали смањи за 70% од почетне вредности.^{14, 15, 16, 17}

Важно је напоменути да терапија бола треба да је перорална колико је год могуће, а терапију титрирати према потребама пацијента. Користити аналгетске степенице и мултидисциплинарни приступ. Препоручује се комбиновање лекова као и коришћење адјувантне терапије. Не користити плацебо, а веома је значајно евалуирати бол и успех терапије.¹⁶

ПРИЛОГ 1. Приказ визуелне и вербалне скале

а) Визуелна скала (Visual analogue scale – VAS) обично се креће од 0 до 100. То је права линија са екстремним категоријама обележеним као код нумеричке скале. Раздаљина од „бола нема уопште“ до тачке на линији где болесник одређује интензитет свог бола је уједно и мера интензитета бола. Дужина линије може бити обележена или не.

„Којим интензитетом ви процењујете ваш тренутни бол?“

Бола нема уопште _____ Најгори могући бол

б) Вербална скала (Verbal rating scale – VRS). Одређено је неколико категорија интензитета бола, обично имају четири до седам категорија. Ова скала се назива и вербална скала бола (Verbal Pain Scale – VPS), вербална описна скала (Verbal Descriptor Scale – VDS), једноставна описна скала (Simple Descriptor Scale – SDS)

„Којим интензитетом ви процењујете ваш тренутни бол?”

- Без бола
- Благ бол
- Умерен бол
- Јак бол
- Екстремни бол
- Најгори могући бол

Прилог 2: Терапија бола према аналгетским степеницама

		Аналгетици	Лек избора	Алтернатива
Ниво 1	Бол	Неопиоиди ± адјувантна	НСАИД	парацетамол аспирин
Ниво 2	Бол постоји или се повећава	Слаби опиоиди ± неопиоиди ± адјувантна	кодеин	оксикодон трамадол
Ниво 3	Бол постоји или се повећава	Јаки опиоиди ± неопиоиди ± адјувантна	морфин	хидроморфон оксикодон фентанил

Литература:

1. Clark CW, Ferrer-Brechner T, Janal MN, et al. The dimensions of pain: a multidimensional scaling comparison of cancer patients and healthy volunteers. *Pain* 1989;37:23–32.
2. Nicholas MK. When to refer to a pain clinic. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2004;18(4):613–629.
3. Augusto Caraceni, MD, Nathan Cherny, MBBS, FRACP, Robin Fainsinger, MD, Stein Kaasa, MD, Philippe Poulain, MD, Lukas Radbruch, MD, Franco De Conno, MD, Pain Measurement Tools and Methods in Clinical Research in Palliative Care: Recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *Journal of Pain and Symptom Management* Vol. 23 No. 3 March 2002:239-255.
4. Donald D. Price I, Bush FM, Long S, Harkins SW. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain* 1994;56:217-226.
5. Fraenkel L, Falzer P, Fried T, Kohler M, Peters E, Kerns R, Leventhal H. Measuring Pain Impact Versus Pain Severity Using a Numeric Rating Scale. *J Gen Intern Med* 2012;27(5):555-560.
6. Lund I, Lundeberg T, Sandberg L, Budh CN, Kowalski J, Svensson E. Lack of interchangeability between visual analogue and verbal rating pain scales: a cross sectional description of pain etiology groups. *BMC Medical Research Methodology* 2005, 5:31
7. Jensen MP, Turner JA, Roman JM. What is the maximum number of levels needed in pain intensity measurement? *Pain*, 58 (1994) 387-392.
8. Hjerstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:1073-1093.

9. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire. *Anesthesiology* 2005; 103:199–202.
10. Portenoy PK, Thaler HT, Kornblith AB, McCarthy Lepore J, Friedlander-Klar H, Kiyasu E, Sobel K, Coyle N, Kemeny N, Norton L, Scher H. The Memorial Symptom Assessment Scale: an Instrument for the Evaluation of Symptom Prevalence, Characteristics and Distress. *Eur J Cancer* 1994; 30A(9): 1326-1336.
11. Contreras J, Valcárcel F, Domine M, Escobar Y. Sensitivity to change of the Spanish validated Memorial Pain Assessment Card in cancer patients. *Clin Transl Oncol* (2008) 10:654-659.
12. De Conno F, Caraceni A, Gamba A, Mariani L, Abbattista A, Brunelli C, La Mura A, Ventafridda V. Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods. *Pain* 1994;57:161-6.
13. Azevedo K, Ferreira SL, Kimura M, Teixeira MJ. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? *Support Care Cancer* (2006) 14: 1086–1093
14. Jadad AR, Browman GP. The WHO Analgesic Ladder for Cancer Pain Management Stepping Up the Quality of Its Evaluation. *JAMA* 1995;274(23):1870-3.
15. Moskovitz BL, Benson CJ, Patel AA, Chow W, Mody SH, McCarberg BH, Kim MS. Analgesic treatment for moderate-to-severe acute pain in the United States: patients' perspectives in the Physicians Partnering Against Pain (P3) survey. *J Opioid Manag.* 2011;7(4):277-86.
16. Doyle D, Woodruff R. The IAHPC Manual of Palliative Care 2nd Edition. Published by IAHPC Press ISBN 0-9758525-1-5. Available from: <http://www.hospicecare.com/iahpc-manual/IAHPCmanual.htm> (1 of 3) [3/5/2008 12:16:14 AM]
17. Time to Modify the WHO Analgesic Ladder? *Pain Clinical Updates* December 2005; Vol XIII (5). Available from > http://www.IASP-PAIN.ORG/AM/Template.cfm?Section=Clinical_Updates

III Опиоиди у терапији хроничног канцерског бола

Опиоиди су супстанце које имају активност као морфин, укључујући и агонисте и антагонисте као и природне и синтетске опиоидне пептиде. Можемо их поделити по пореклу на природне, полусинтетске и синтетске.

Опиоиди делују преко рецептора: МОП (ми), КОП (капа), ДОП (делта) и НОП (nociceptin orphanin FQ peptid receptor). Опиоиди могу деловати и другим механизмима као што су инхибиција преузимања серотонина и норадреналина, блокадом На канала и као антагонисти НМДА (N-methyl-D-aspartat).

Поред горње поделе, деле се и на слабе и јаке опиоиде. Слаби опиоиди су названи слаби јер имају горњу границу ефикасности, односно за њих постоји максимална дневна доза која се може применити и користе се за болове на НС скали од 5 до 6. Јаки опиоиди немају максималну дневну дозу и користе се за јаке болове, НС >6.¹⁻³

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
A	<p>Путеви уноса опиоидних аналгетика</p> <ul style="list-style-type: none"> – Као први избор препоручује се перорални унос. – Трансдермални, субкутани и интравенски се примењују код немогућности пероралног уноса (повраћање, немогућност гутања, операције гастроинтестиналног тракта) – Епидурална и интратекална примена се препоручује само уколико су опиоиди делотворни, али је доза таква да доводи до настанка нуспојава упркос ротацији и оптималној употреби адјувантних аналгетика. – Код болесника са стабилном јачином бола треба размислити о трансдермалној примени опиоида. – Букална, сублингвална и интраназална примена користи се код брзоделујућих формулација опиоидних аналгетика, да би се омогућила аналгезија за пробој бола. – Епидурална и интратекална примена са локалним анестетиком или без њега повећава ефекат и смањује нуспојаве, а препоручује се када једноставнији начини апликације нису делотворни. 	I
A	<p>Општи принципи прописивања опиоида:</p> <ul style="list-style-type: none"> – препоручује се узимање опиоида пероралним путем („на уста“); – препоручује се узимање „по сатници“ – у тачно одређено време без прескакања дозе; – препоручује се узимање оне дозе лека која омогућава контролу бола између интервала узимања лека на сат, без појаве нуспојава на које не можемо деловати; – препоручује се прописивање лека за сваког пацијента посебно у зависности од општег стања и интензитета бола; – опиоиди се уводе у терапију када су болови на НС скали > 4; – за болове НС = 4–6, прво се уводе у терапију слаби опиоиди који се комбинују са НСАИЛ; – уколико потреба за слабир опиоидима прелази максималне дневне дозе размислити о прелазу на јаке опиоиде; – за болове НС>6 уводе се јаки опиоиди⁴; – за болове који нису стални током дана прописују се опиоиди са умереним ослобађањем лека (4–6 сати); – за болове који су стални током дана (24 часа) прописују се или опиоиди са умереним ослобађањем лека или опиоиди са продуженим ослобађањем лека; – за пробој бола прописују се опиоиди са брзим дејством; – уколико болесник развија неприхватљиве опиоидне нуспојаве, а НС је < 4, размислити о смањењу дозе за 25%; – уколико је контрола бола лоша и постоје неприхватљиве опиоидне нуспојаве, размислити о ротацији опиоида. 	I
A	Користити оралне и парентералне еквивалентске дозе опиоида у односу на морфин у терапији хроничног канцерског бола ⁵ , табеле 1 и 2.	I

Табела 1: Оралне и парентералне дозе опиоида у терапији хроничног канцерског бола

Опиоидни агониста	Парентерална доза (ПД) у мг	Орална доза (ОД) у мг	Фактор ОД/ПД	Трајање дејства
Морфин	10	30	3	3–4 сата
Хидроморфон	1.5		5	2–3 сата
		8.0		24 сата
Леворфанол	2	4	2	3–6 сати
Оксикодон	-	15-20	-	3–5 сати
Хидрокодон	-	30-45	-	3–5 сати
Оксиморфон	1	10	10	3–6 сати
Кодеин	-	200	-	3–4 сата

Меперидин није препоручен због неуротоксичног метаболита мермеперидина. Мешовити агониста-антагониста опиоиди се не препоручују (пентазоцин, налбуфин, буторфанол). Метадон није препоручљив због свог дугог и варијабилног времена полуживота. Титрира се споро, на сваких 5–7 дана са дозом од 5мг. Конверзија између морфина и метадона спада у домен високо специјализованих клиника. У табели 3 су приказани аналгетици регистровани у Републици Србији.

Табела 2: препоручене дозе приликом конверзије између трансдермалног фентанила и морфина

Трансдермални фентанил мкг/сату	Морфин - ив или субкутани пут мг/дан	Морфин – орални пут мг/дан
12*	10	30
25	20	60
50	40	120
75	60	180
100	80	240

*није регистрован на тржишту Републике Србије

Табела 3: Опиоидни аналгетици у терапији хроничног бола регистровани у Републици Србији

Опиоид	Пут примене	Дозирање	Максимална дневна доза	Коментар
трамадол	орални; парентерални	на 6–12 сати	400 мг	Уколико је контрола бола на трамадолу незадовољавајућа, увести у терапију уместо њега јак опиоид: 200 мг трамадола/дан = 8 мг хидроморфона п.о/дан 300 мг трамадола/дан = 25 мкг/сат ТД фентанила
морфин	орални; парентерални	на 4 сата	јаки опиоиди немају максималну дневну дозу	На тржишту Републике Србије доступан је морфин са брзим дејством (у облику капи, сирупа, раствора и за парентералну употребу) који служи за титрацију и лечење пробоја бола. Базична аналгетска терапија стабилног хроничног бола мора бити дугоделујући опиоид.
хидроморфон	орални	на 24 сата	јаки опиоиди немају максималну дневну дозу	Једини орални дугоделујући опиоидни аналгетик на тржишту Републике Србије
фентанил	трансдермални	на 72 сата	јаки опиоиди немају максималну дневну дозу	ТД фентанил се примењује код немогућности пер ос уноса лека (повраћање, немогућност гутања, оперције ГИТ-а)
метадон	орални			Због свог дугог и варијабилног полувремена живота није препоручљив у терапији хроничног бола малигне етиологије.
тапентадол*	орални	краткоделујући: на 4–6 сати дугоделујући: на 12 сати	краткоделујући: 600–700мг дугоделујући: 500 мг	Клиничке студије указују на бољу подношљивост и мању инциденцу гастроинтестиналних нежељених дејстава у односу на друге опиоиде.

* у процесу регистрације

ПРИМЕНА ОПИОИДА У ТЕРАПИЈИ КАНЦЕРСКОГ БОЛА КОД ОДРАСЛИХ

I Бол који није повезан са хитним стањима у онкологији

- a. Опиоид-наиве пацијенти
- b. Опиоид-толерант пацијенти
- c. Болни догађаји и процедуре

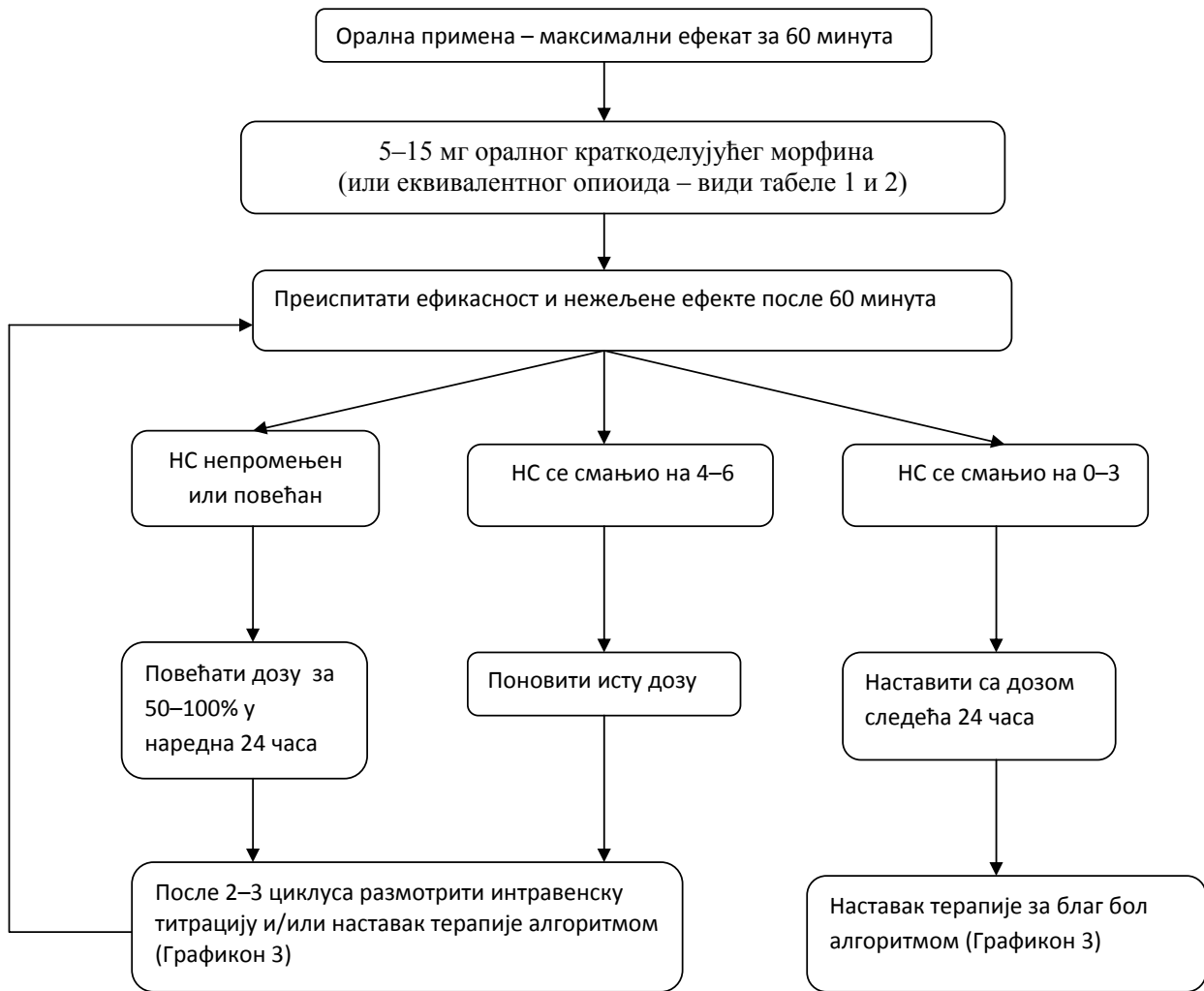
II Бол који је повезан са хитним стањима у онкологији

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
A	Ia. Опиоид-наиве пацијенти⁶ – То су пацијенти који не узимају хронично опиоидну аналгезију на дневној бази и нису развили значајну толеранцију – алгоритам терапије бола видети у табели 4.	I
A	Ib. Опиоид-толерант пацијенти⁶ – То су пацијенти који хронично узимају опиоидну аналгезију на дневној бази. ФДА дефинише толеранцију као употребу минимум 60 мг оралног морфина или 30 мг оралног оксикодона или 8 мг оралног хидроморфона свакодневно (или неког другог опиоида у еквивалентској дози) у трајању од минимум једне недеље – видети Графиконе 4 и 5.	I
	Ic. Болни догађаји и процедуре. Неопходно је антиципирати све болне процедуре и обезбедити аналгетску терапију и терапију анксиозности. Размотрити и употребу локалних анестетика	

Табела 4: Примена опиоида код опиоид-наиве пацијената

За све јачине бола	<ul style="list-style-type: none"> • Применити опште принципе прописивања опиоида • Антиципирати и третирати нежељене ефекте примене опиоида • Размотрити примену адјувантних аналгетика за специфична болна стања • Обезбедити психолошку потпору • Размотрити потребу за НСАИЛ и парацетамолом
Јак бол НС = 7–10	<ul style="list-style-type: none"> • Применити принципе описане за све јачине бола • Брза титрација са краткоделујућим опиоидима – видети Графиконе 1 и 2 • Започети са стимулацијом рада црева
Умерен бол НС = 4–6	<ul style="list-style-type: none"> • Применити принципе описане за све јачине бола • Титрација са краткоделујућим опиоидима – видети Графиконе 1 и 2 • Започети са стимулацијом рада црева
Благ бол НС = 1–3	<ul style="list-style-type: none"> • Применити принципе описане за све јачине бола • Размислити о титрацији са краткоделујућим опиоидима • Започети са стимулацијом рада црева

Графикон 1: Брза титрација са оралним краткоделујућим опиоидима за бол на $НС \geq 4$.⁶



НС – интензитет бола према нумеричкој скали

Графикон 2: Брза титрација са ив краткоделујућим опиоидима за бол на $НС \geq 4$ [Ia]⁶

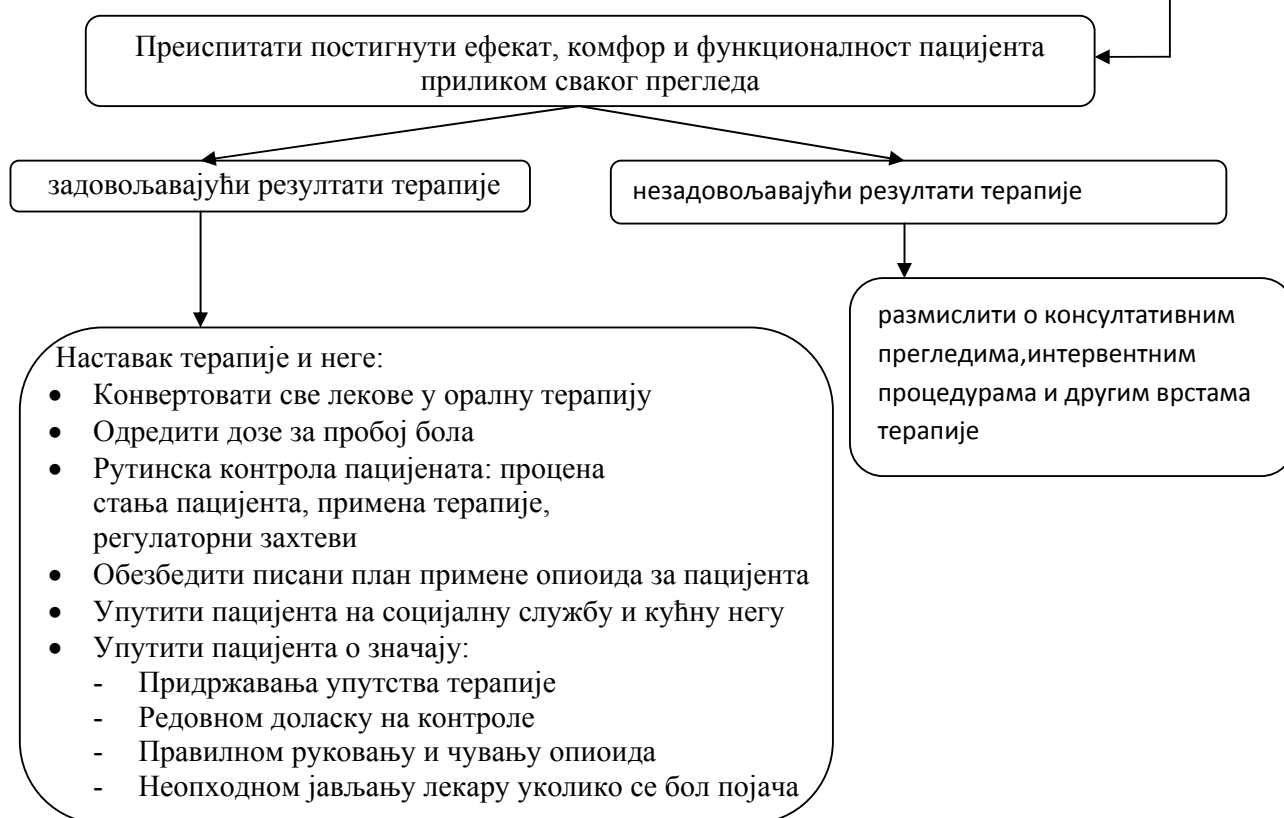


НС – интензитет бола према нумеричкој скали

Графикон 3: алгоритам наставка терапије⁶

За све јачине бола	<ul style="list-style-type: none"> • За хронични бол примењивати дозе по сатници и дозе у случају пробоја бола • Наставити са терапијом опстипације • Обезбедити психолошку потпору • Обезбедити едукацију пацијента и његове породице
Јак бол НС = 7–10	<ul style="list-style-type: none"> • Применити принципе описане за све јачине бола • Реевалуација титрације опиоида • Реевалуација радне дијагнозе и опсежно испитивање бола • Размотрити постојање специфичних болних синдрома • Реевалуирати да ли је потребна адјувантна аналгетска терапија
Умерен бол НС = 4–6	<ul style="list-style-type: none"> • Применити принципе описане за све јачине бола • Наставити са титрацијом опиоида • Размотрити постојање специфичних болних синдрома • Реевалуирати да ли је потребна адјувантна аналгетска терапија
Благ бол НС = 1–3	<ul style="list-style-type: none"> • Применити принципе описане за све јачине бола • Преиспитати и модификовати третман како би се смањили нежељени ефекти • Реевалуирати да ли је потребна адјувантна аналгетска терапија

НС – интензитет бола према нумеричкој скали

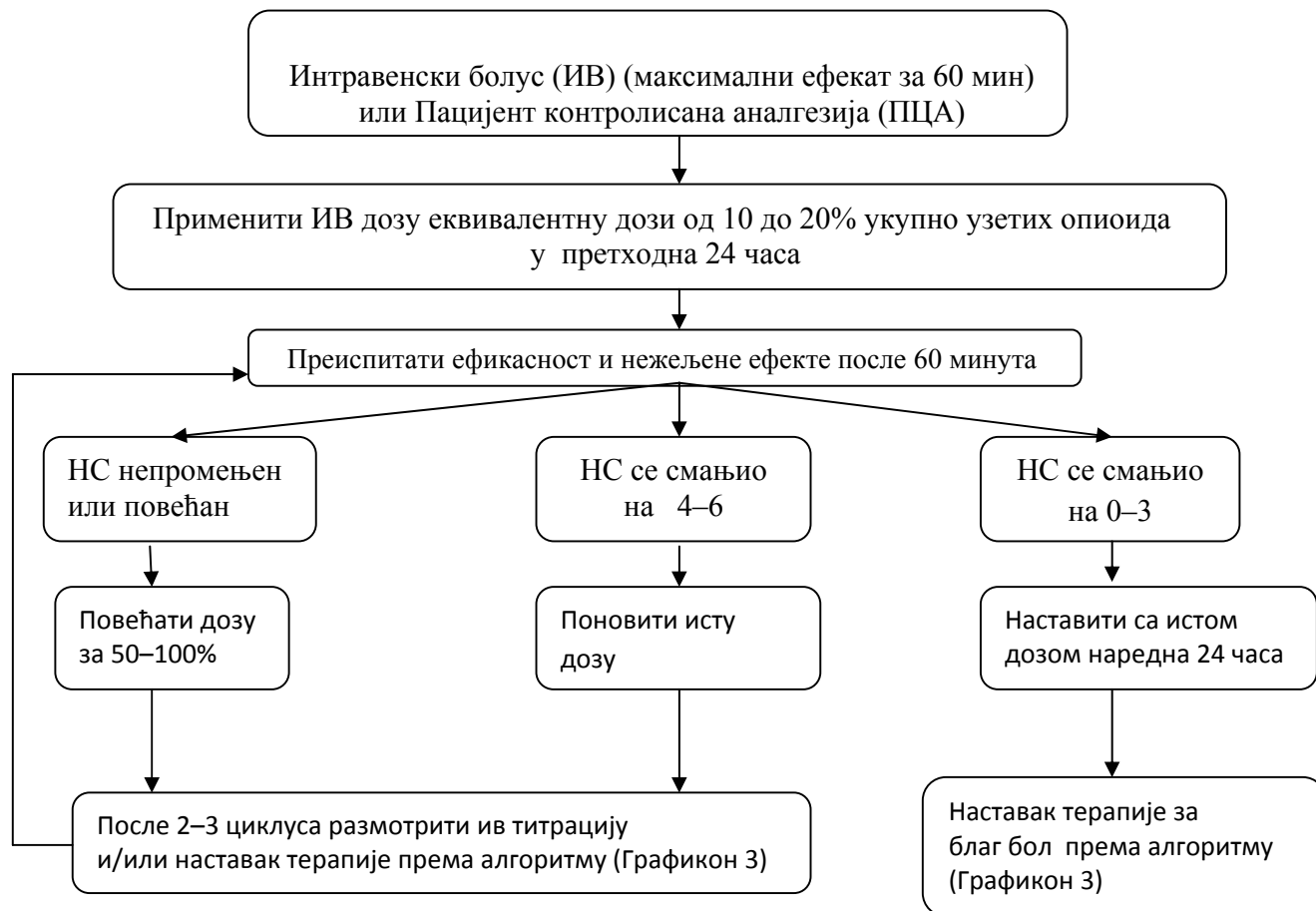


Графикон 4: терапија опиоид-толерант пацијената са оралним опиоидима за бол на $НС \geq 4$.⁶



НС – интензитет бола према нумеричкој скали

Графикон 5: терапија опиоид-толерант пацијента са ив болусом опиоида за бол на $НС \geq 4$.⁶



ПЦА – пацијент контролирана аналгезија

НС – интензитет бола према нумеричкој скали

2. Бол који је повезан са хитним стањима у онкологији

Односи се на фрактуре костију, епидуралне метастазе, лептоменингеалне метастазе, инфекцију, опструкцију или перфорацију органа (акутни абдомен...).

На стандардну терапију сада се примењује и додатна аналгетска терапија и специфична терапија хитних онколошких дешавања (хирургија, антибиотици, стероиди, зрачење...).

Ротација опиоида^{7,8}:

Представља замену једног јаког опиоида другим јаким опиоидом:

- уколико високом дозом прописаног опиоида не постижемо жељени опиоидни ефекат (појава толеранције),
- прописани опиоид изазива нежељене ефекте који значајно нарушавају квалитет живота пацијента или уколико су нежељени ефекти резистентни на примењену терапију,
- код ротације дозу примењеног опиоида смањимо за половину или 2/3 прописане, дозу конвертујемо у еквивалентску дозу новописаног дугоделујућег опиоида (Табела 5),
- нову дозу титрирамо током наредна 24 сата, код слабе аналгезије ићи на 100% еквивалентску дозу или увећану за 25% ако је потребно,
- краткodelујући морфин додајемо за титрацију и лечење пробоја бола.

Табела 5: Еквианалгетске дозе опиоида

ТРАМАДОЛ орално мг/дан	200	300	400														
МОРФИН орално мг/дан	30	40	50	60	75	80	95	100	120	160	180	200	210	240	280	300	320
ФЕНТАНИЛ мкт/сат трансдермално		25			50				75					100			125
ХИДРОМОРФОН мг/дан	8mg	16mg	24mg	32mg	40mg	48mg	56mg	64mg									

Литература:

1. Caraceni A, Weistein SM. Classification of cancer pain syndromes. *Oncology* 2001;15:1627:1640.
2. Hewitt DJ. The management of the pain in the oncology patient. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:819-846.
3. Butler SF, Fernandez K, Benoit c et al. Validation of the revised screener and opioid assessment for patients with pain. *J Pain* 2008;9:360-372.
4. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:409-16.
5. Hanks G, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay H i sur. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-93.
6. NCCN clinical practice guidelines in Oncology. Version 2.2013. NCCN org.
7. Persoli Gudelj M, Juretic A, Lončarić Katušin M. Smjernice za liječenje karcinomske boli odraslih. *Bol* 2001;1(2):2-14.
8. Mercadante S. Opioid titration in cancer pain: a critical review. *Eur J Pain* 2007;11:823-30.

IV Опиофобија

Опиоидни аналгетици су кључни и незамењиви лекови за успешно отклањање умерено јаког и јаког канцерског бола.¹⁻⁵ Процењује се да умерено јак односно јак канцерски бол има око 2/3 оболелих од малигнух обољења.⁶ Орални морфин, хидроморфон и оксикодон имају сличну ефикасност и подношљивост и могу да се препоруче као јаки опиоиди прве линије.³

Опиофобија се дефинише као прекомерна забринутост за последице употребе опиоида у медицини.^{7,8} Ризик од опиоида процењује се као превелики у односу на терапијску корист што доводи до тога да се опиоиди не користе тамо где су индиковани (лечење бола и палијативно збрињавање). **Непрописивање опиоида једна је од највећих баријера за успешно лечење канцерског бола.**^{9,10} У пракси, опиофобија се најчешће односи на морфинофобију.

Ниво доказа	Општа напомена
Б	Опиофобија је баријера за успешно лечење канцерског бола ^{9,10}

УЧЕСТАЛОСТ ОПИОФОБИЈЕ

Опиофобија: здравствени радници

Истраживано је постојање опиофобије међу 374 здравствена радника (лекари и медицинске сестре). У истраживању је учествовало 128 лекара и 212 медицинских сестара који су одговарали на упитник од 5 питања о томе шта их забрињава везано за опиоиде. Нумеричка скала од 0 до 10 (1–4: блага забринутост; 5–10, умерено јака и јака забринутост) је коришћена да изрази ниво забринутости за развој зависности, толеранције, депресије дисања, других нежељених дејстава опиоида

као и за рестрикције у прописима који регулишу опиоиде. У поређењу са лекарима, значајно већи број сестара изразио је умерено јаку и јаку забринутост за развој зависности ($p < 0.05$), толеранције ($p = 0.0003$), депресије дисања ($p < 0.05$), других нежељених дејстава опиоида ($p < 0.05$) као и за рестрикције у постојећим прописима ($p = 0.001$). Међу лекарима преовладава умерено јака и јака забринутост за рестрикције у постојећим прописима који регулишу прописивање опиоида. Ова забринутост се јавила значајно чешће у односу на друге разлоге забринутости.^{11, 12, 13, 14}

Опиофобија: лекари на специјализацији

Истраживање је обухватило 93 лекара на специјализацији на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Упитник се односио на то шта брине лекаре приликом прописивања и примене опиоида у клиничкој пракси (бојазан од развоја зависности, толеранције, депресије дисања, других нежељених дејстава опиоида као и на то колико их брину рестрикције у прописима који регулишу опиодне аналгетике). Лекари су подељени у две групе (група А: мање од 5 година радног искуства, Б: од 5 до 10 година радног искуства). Резултати су показали да већина лекара на специјализацији (82/93, 88,17%), има бојазан приликом прописивања и примене опиоида, и то значајно више у групи са радним искуством мањим од 5 година ($p = 0,00478$). Група лекара са мање радног искуства (А) није пријавила бојазан од толеранције, док у групи са више радног искуства (Б) није било бојазни од депресије дисања. Група А пријавила је страх од од депресије дисања (73,77%) и других нежељених дејстава опиоида (50,82%), док је група Б најчешће пријавила бојазан од рестрикција у прописима који регулишу опиоиде (85,71%) и од нежељених дејстава опиоида (47,62%). Резултати су показали и да је значајно мањи проценат лекара у групи А исказао бојазан од рестрикција у прописима који регулишу опиоиде ($p = 0,000004$).¹⁵

Ниво доказа	Општа напомена
Б	Здравствене раднике брину рестриktivни прописи којима се контролише прописивање опиоида као наркотика. Такође их брину и развој зависности, толеранције, депресије дисања и нежељена дејства опиоида. Забринутост приликом прописивања опиоида већа је код лекара са мањим радним искуством. ^{11, 12, 13, 15}

Опиофобија: пацијенти

У истраживању које је имало циљ да идентификује шта забрињава пацијенте у вези са опиоидним аналгетикима учествовало је 96 пацијената са дијагнозом малигне болести и умерено јаким односно јаким канцерским болом ($\geq 5/10$) који раније нису били лечени опиоидима.^{16, 17} Бележене су спонтане изјаве болесника када им је по први пут препоручен опиоидни аналгетик. Од укупног броја пацијената, највећи број (92,71%) је испољило неки вид опиофобије. Прикупљено је укупно 18 спонтаних изјава које су груписане у пет најзначајнијих категорија: страх од зависности (84,37%), страх од нежељених дејстава опиоида (58,32%), страх од толеранције (44,79%), страх да примена опиоида указује на терминалну фазу болести (34,38%) и предрасуда да прихватање терапије бола значи да је пацијент „слабић” јер не може да трпи бол (33,37%). У литератури је публикован мали број студија на малом броју пацијената, које се баве ставовима болесника о опиоидним аналгетикима, посебно о морфину.¹⁸⁻²¹

Ниво доказа	Општа напомена
Б	Пацијенте брине развој зависности, нежељена дејства опиоида и појава толеранције. Такође, плаше се да примена опиоида указује на терминалну фазу болести. Предрасуда да је потребно трпети бол и да прихватање терапије јаким опиоидима значи да је пацијент „слабић” веома је заступљена. ¹⁶⁻²⁰
Ц	Евалуација присуства опиофобије део је обавезне евалуације пацијента са болом. ⁴
Ц	У тренутку када се отпочиње терапија морфином и алтернативним јаким опиоидима пацијенте би требало питати о томе шта их забрињава и понудити им информацију о ефикасности опиоидних аналгетика и њиховој безбедности када се употребљавају у лечењу канцерског бола. ²
Б	Пацијента би требало информисати о канцерском болу и лековима против бола, охрабрити га да буде активан партнер у лечењу бола. ⁴

ЈАТРОГЕНА ЗАВИСНОСТ ОД ОПИОИДА

Комитет експерата Светске здравствене организације утврдио је да опиоиди, када се користе за лечење перзистентног бола, изазивају физичку зависност (односно апстиненцијални синдром по терминологији СЗО) и толеранцију.²² Међутим, овај Комитет је 2006. године додатно разјаснио да су апстиненцијални синдром и толеранција очекиване физиолошке последице дејства опиоида и да саме по себи нису довољне за дијагнозу тзв. синдрома зависности. Наиме, према међународној класификацији болести, код болесника који се лече опиоидима дијагноза синдрома зависности може да се постави само ако болесник, осим толеранције и апстиненцијалног синдрома, задовољава бар још један од преостала четири критеријума, и то: неодољиву, сталну жељу да се ужива (користи) лек, губитак контроле коришћења лека, поремећај функционисања (укључујући ту и занемаривање других задовољстава и интересовања) уз стално коришћење лека без обзира на штетне последице по оболелог.

Према томе, болесници који се лече опиоидима, који у анамнези немају злоупотребу алкохола или лекова немају неодољиву, сталну жељу да узимају лек и губитак контроле када је реч о његовом коришћењу, немају јатрогену зависност од опиоида. Ако се антинеопластичном терапијом отклони узрок бола или се јачина бола смањи, болесници не настављају да употребљавају опиоидне аналгетике. Бол, а не лек, ремети нормално функционисање, укључујући ту и занемаривање других задовољстава и интересовања, а отклањање бола враћа болесника нормалном животу. Употреба лека против бола нема штетне последице, напротив добра аналгезија побољшава квалитет живота болесника. Код болесника код којих бол није отклоњен, или због оправданог страха да ће се бол јавити ако се лек не обезбеди, јавља се заокупљеност захтевом за опиоидима. Ово понашање веома често се погрешно интерпретира као зависност од опиоида (тзв. псеудозависност). Када се успостави добра контрола бола и редовно снабдевање опиоидима, престаје и понашање карактеристично за псеудозависност.

Систематско претраживање и метаанализа публикованих студија на пацијентима без злоупотребе супстанци у анамнези (17 студија, 3079 пацијената) који су били лечени опиоидима за хронични (≥ 6 месеци) неканцерски бол показало је да је опиоиде злоупотребљавало само 0.43% (3/685) пацијената, а да је синдром зависности развило свега 0.05% (1/2042).²³

Ниво доказа	Општа напомена
A	Јатрогена зависност на опиоидне аналгетике и злоупотреба ових лекова када се користе у лечењу хроничног бола је екстремно ретка и не би смела да буде препрека за употребу опиоида у клиничкој пракси када је она индикована јачином бола. ²³

ТОЛЕРАНЦИЈА

Толеранција подразумева смањење аналгетичког ефекта опиоида после понављаних давања одређене дозе тог лека. Толеранција на аналгетички ефекат опиоида се не развија брзо. Потреба да се доза аналгетика повећа најчешће је резултат појачања бола, а не праве фармаколошке толеранције (тзв. псеудотолеранција). До појачања бола најчешће долази због појачања болног надражаја (релапс или прогресија малигне болести) или због утицаја немедицинских фактора који утичу на болесников доживљај бола (према концепту тзв. тоталног бола то могу бити психолошки, социјални, спиритуални фактори). У случају псеудотолеранције, каузалном терапијом бола на холистички начин, уз учешће немедицинских и медицинских чланова тима, могуће је смањити јачину бола и повратити аналгетички ефекат лека.

Толеранција на аналгетички ефекат опиоида може да се превазиђе преласком са слабог на јак опиоид или повећањем дозе јаког опиоида. Јаки опиоиди немају тзв. максималну дозу и доза лека се може повећавати колико год је то потребно до престанка бола или до појаве нежељених дејстава која се не могу контролисати. Толеранција на јак опиоид може се такође превазићи преласком са једног јаког опиоида на други (тзв. ротација опиоида).

Ниво доказа	Општа напомена
Ц	Толеранција на аналгетички ефекат опиоида није препрека за примену ових лекова у пракси. Потребно је разликовати псеудотолеранцију од праве фармаколошке толеранције на лек. ²²
Ц	Апстиненцијални синдром и толеранција су очекиване физиолошке последице дејства лека и саме по себи нису довољне за дијагнозу тзв. синдрома зависности (у старој терминологији зависност од лекова или „адикција”). Болесници са канцерским болом једино зависе од терапијског учинка лека којим се бол ставља под контролу. ²²

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ОПИОИДА

Употребу опиоида у пракси спречава и страх од могућих нежељених дејстава. Нежељена дејства опиоида добро су позната, могу да се спрече и контролишу према смерницама у одговарајућим водичима.²⁴

На већину нежељених дејстава развија се толеранција и она се спонтано повлаче током времена. Трајно нежељено дејство опиоида је опстипација. Нежељена дејства која лимитирају дозу јесу миоклонус и делиријум. Депресија дисања је потенцијално фатално нежељено дејство опиоида, али се на овај ефекат брзо развија толеранција. Осим тога, бол се супротставља депресорном ефекту опиоида на дисање. Једино су болесници који никада раније нису били изложени опиоидима под ризиком да развију депресију дисања као и болесници са оштећеном функцијом бубрега.²⁵

Ниво доказа	Општа напомена
Б	Депресија дисања је изузетно ретка када постоји умерено јак односно јак бол и када се доза опиоида пажљиво и индивидуално титрира у складу са препорукама за дозирање опиоидних аналгетика. ^{24,25}

ДА ЛИ ПРИМЕНА ОПИОИДА СКРАЋУЈЕ ПРЕЖИВЉАВАЊЕ?

Јаки опиоидни аналгетици (морфин и алтернативни јаки опиоиди) су индиковани у свим фазама малигне болести а не само у терминалној фази.⁴ Истраживање које је спроведено на 1.306 пацијената у 13 хоспис програма у САД показало је да нема доказа да примена опиоида скраћује преживљавање.²⁶ На овакав резултат указивале су и неке раније, мање студије.²⁷

Недавно је објављена студија која је показала да рана интеграција палијативног збрињавања у онколошком лечењу болесника са одмаклим карциномом плућа продужава преживљавање.²⁸

Ниво доказа	Општа напомена
А	Бојазан да ће примена опиоидних аналгетика довести до скраћења живота није оправдана и не сме да буде разлог да се болесницима ускрати лечење опиоидима. ²⁶

ДА ЛИ ЈЕ ПОТРЕБНО ТРПЕТИ БОЛ?

Ниво доказа	Општа напомена
Ц	Дуготрајни неотклоњени бол нарушава све аспекте болесниковог квалитета живота и осим физикалних има и социјалне, психолошке, и духовне последице. Неотклоњени јак бол може да изазове жељу за самоубиством. ²⁹
Ц	Отклањање хроничног канцерског бола је важан циљ у медицини. ⁵
Ц	Не постоје медицински разлози за трпљење бола. ⁵

ПРАВНИ ОКВИР ЗА ПРОПИСИВАЊЕ ОПИОИДА

Опиоидни аналгетици као психоактивне супстанце подлежу међународној контроли према Јединственој конвенцији Уједињених нација (УН) о наркотицима (1961, са амандманом из 1972).³⁰

Производњу, промет, прописивање и издавање наркотика регулишу посебни прописи. Јединствена конвенција УН указује на двојну обавезу земаља потписница да осигурају доступност наркотика у медицини за лечење бола и отклањање патње уз истовремено спречавање злоупотребе

наркотика и развој болести зависности. У Водичу за осигурање доступности и приступа опиоидима (2011) СЗО је прокламовала тзв. принцип *равнотеже* у контроли наркотика и дала је смернице владама за евалуацију националне политике контроле наркотика.³¹

Принцип „равнотеже“ каже да је јавно здравље најбоље заштићено када су мере за контролу злоупотребе усаглашене (тј. уравнотежене) са мерама које омогућавају да опиоиди буду доступни пацијентима којима су потребни. Евалуацијом би требало да се утврди да ли у националној политици контроле наркотика има неоправдано рестриктивних одредби које ометају здравствени систем да пружи услугу ефикасног лечења бола.³²

Водич СЗО даје и предлоге корективних мера за успостављање равнотеже у прописима. На крају, ускраћивање приступа опиоидима и неотклањање бола који је могуће отклонити супротно је основним етичким принципима у медицини (принцип чињења доброг и принцип ненаношења штете болеснику). Са гледишта људских права, став извештача УН о људским правима је да је право на доступност опиоида и отклањање бола део права на здравље и права да не будете подвргнути свирепим, нељудским или понижавајућим поступцима и кажњавању.³³

Ниво доказа	Општа напомена
Ц	Мере за спречавање злоупотребе наркотика треба да буду усаглашене са мерама које омогућавају доступност опиоида и приступ пацијената опиоидима за лечење бола и отклањање патње. ³¹

ЗАКЉУЧАК

Опиофобија се дефинише као прекомерна забринутост за последице употребе опиоида у медицини. Болесницима се због опиофобије ускраћују опиоидни аналгетици као најефикаснији и најбезбеднији лекови за отклањање умерено јаког и јаког канцерског бола. Опиофобија је једна од највећих препрека за успешно лечење канцерског бола

Литература:

1. World Health Organization. Cancer Pain Relief: With a Guide to Opioid Availability. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.
2. NICE clinical guideline, 2012. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care in adults (guidance.nice.org.uk/cg140)
3. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence based ecommendations from EAPC. Lancet Oncol. 2012; 13: e58-8.
4. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 2012;23 (Supplement 7): vii139–vii154
5. National Cancer Center Network (NCCN), Adult Cancer Pain: NCCN practice guidelines. 2013:v.2 2013
6. Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Ann Oncol 2007; 18:1437-49.
7. Morgan JP. American opiophobia: Customary underutilization of opioid analgesics. In: Hill CS, Fields WS, eds. Advances in Pain Research and Therapy, Volume 11. vol. 11. New York, NY: Raven Press, 1989:181-189.
8. Bennett DS, Carr DB. Opiophobia as a barrier to the treatment of pain. J Pain Palliat care Pharmacother. 2002; 16 (1): 105-109
9. International Narcotics Control Board. Report of the International Narcotics Control Board for 1995: Availability of Opiates for Medical Needs. New York. NY: United Nations; 1996. Available at <http://www.incb.org/pdf/e/ar/1995/suppl1en.pdf>
10. International Narcotics Control Board (2009) Report of the International Narcotics Control Board on Follow-up to the Twentieth Special Session of the General Assembly, 2008. United Nations,

New York .

11. Bosnjak S, Susnjar S, Dimitrijevic J. Barriers Relating To Knowledge And Attitudes About Opioids Among Healthcare Professionals In Serbia. *Support Care Cancer* (2010) 18 (Suppl 3):S 144
12. Cherny NI, Baselga J, de Conno F, Radbruch L. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPS Opioid Policy Initiative. *Ann Oncol* 2010; 21(3): 615-626
13. Wolfert MZ, Gilson AM, Dahl JL, Cleary JF. Opioid analgesics for pain control: Wisconsin physicians' knowledge, beliefs, attitudes, and prescribing practices. *Pain Med* 2010; 11(3): 425-434.
14. Bošnjak S, Šušnjar S, Dimitrijević J. Opiofobija: šta brine zdravstvene radnike. *Colorgafx*, Beograd, 2009
15. Dimitrijevic J, Bosnjak S, Susnjar S, Vujovic A. Concerns about opioids among young physicians at the University of Belgrade Medical School. *Support Care Cancer* (2013)21(Suppl1): S 160
16. Vujović A. Opiofobija kod pacijenata obolelih od malignih bolesti [disertacija]. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; 2013.
17. Bosnjak S, Dimitrijevic J, Bakic N et al. Reluctance to use morphine among patients at the Institute for Oncology and Radiology of Serbia. *Support Care Cancer* (2012) 20 (Suppl 1):S 101
18. Blanchard H and Batten B (1996) Designing and producing a patient leaflet on morphine. *European Journal of Palliative Care* 3 (3) 106–108
19. Bender JL, Hohenadel J, Wong J et al.(2008) What patients with cancer want to know about pain: a qualitative study. *Journal of Pain and Symptom Management* 35 (2) 177–187
20. Reid CM, Gooberman-Hill R, Hanks GW (2008) Opioid analgesics for cancer pain: symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer. *Annals of Oncology* 19 (1) 44–48
21. Bošnjak S, Bakić N, Dragičević M, Dimitrijević J. Opiofobija: šta plaši pacijente i porodicu. *Colorgafx*, Beograd, 2009
22. World Health Organization, Expert Committee on drug Dependence, 34th Report. Technical Report Series 942, Geneva 2006. ISBN 92-4-120942-9. Accessible at:http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_942_eng.pdf
23. Noble M, et al. Long-termopioid therapy for chronic non-cancer pain: a systematic review and meta – analysis of efficacy and safety. *Journal of Pain and Symptom Management* 2008;35:214-228.
24. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al. Strategies to Manage the Adverse Effects of Oral Morphine: An Evidence-Based Report. *J ClinOncol* 2001; 9:2542-54.
25. Clemens KE, Klaschik E. Effect of hydromorphone on ventilation in palliative care patients with dyspnea. *Support Care Cancer* 2008;16:93–99
26. Portenoy R, Sibirceva U, Smout R, Horn S, Connor S, Blum RH et al. Opioid use and survival at the end of life: a survey of a hospice population. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 532–4.
27. Sykes N.P. Morphine kills the pain, not the patient. *Lancet* 2007; 369: 1325-1326
28. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-42.
29. World Health Organization, Ensuring Balance in National Policies on Controlled Substances, Guidance for availability and accessibility of controlled medicines, World Health Organization, Geneva, 2011. ISBN 978 92 4 156417 5 Accessible at: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/guide_nocp_sanend/en/index.html
30. United Nations. Single Convention on Narcotic Drugs, 1961, as amended by the 1972 Protocol. (http://www.incb.org/pdf/e/conv/convention_1961_en.pdf; accessed 4 January 2011).
31. World Health Organization, Ensuring Balance in National Policies on Controlled Substances, Guidance for availability and accessibility of controlled medicines, World Health Organization, Geneva, 2011. ISBN 978 92 4 156417 5 Accessible at: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/guide_nocp_sanend/en/index.html

32. Bosnjak S, Maurer MA, Ryan KM, Leon MX, Madiye G. Improving the availability and accessibility of opioids for the treatment of pain: The International Pain Policy Fellowship. Support Care Cancer (2011) 19:1239–1247
33. Nowak M, Grover A. Letter of 10 December 2008 to the Commission on Narcotic Drugs from UN Special Rapporteurs 2008. <http://www.hrw.org/ru/news/2008/12/10/un-human-rights-experts-call-upon-cnd-support-harm-reduction>, accessed 4 January 2011).

V Неуропатска компонента хроничног бола малигне етиологије

Неуропатски бол (НБ) је бол који је инициран или узрокован примарном лезијом или дисфункцијом соматосензорног дела периферног (ПНС) или централног нервног система (ЦНС) и у односу на то се и дели на периферни или централни НБ.¹ Сматра се да периферни НБ постоји код око 19% оболелих са различитим малигнитетима, и да он може бити директна последица малигне болести или пак деловања токсичних супстанци (хемиотерапија). За њега је специфично да је код око половине оболелих удружен са ноцицептивним или висцералним болом.²⁻⁴ Показано је такође да је ефикасност фармаколошке терапије код пацијената са НБ малигне етиологије мања у поређењу са НБ у оквиру других обољења.⁴⁻⁵

Клинички се НБ манифестује присуством различитих сензитивних симптома и знакова и то најчешће у виду жарења, мравињања, боцкања, пробадања, осећаја хладноће или „струјног удара“, осећаја „обамрлости“ неког дела тела или неадекватног осећаја бола на дражи које нормално не индукују болни доживљај (алодинија).¹⁻⁶ Овај тип бола је по правилу хроничног тока, интензиван је и изузетно слабо реагује на примену стандардне аналгетске терапије. Поред тога, врло често је удружен са различитим коморбидитетним стањима, као што су поремећај спавања, депресија, анксиозност и/или когнитивни поремећаји, што све заједно у значајној мери утиче на социјално и професионално функционисање оболелих и одражава се на њихов квалитет живота.⁷⁻⁸

Када се узму у обзир све наведене карактеристике, јасно је да је лечење пацијената са канцерским болом, а посебно са неуропатском компонентом овог бола, веома комплексно, а да је ефикасност примењене терапије још увек испод задовољавајућег нивоа.⁴⁻⁵ До сада је већина клиничких студија које су испитивале ефикасност фармаколошке терапије НБ обухватала пацијенте са периферним НБ, као што су оболели од дијабетесне неуропатије (ДН) и постхерпетичне неуралгије (ПХН), док се веома мали број студија бавио лечењем пацијената са хроничним неуропатским болом малигне етиологије.⁹⁻¹³ На основу резултата душло слепих, рандомизираних, плацебо контролисаних студија које су до сада спроведене, Радна група Европске федерације неуролошких друштава (European Federation of Neurological Societies – EFNS) дала је препоруке фармаколошке терапије НБ, које су дефинисане у водичу ЕФНС-а, а са циљем да се омогући лечење већине болних неуропатских стања.¹⁴⁻¹⁶ Према смерницама водича за терапију НБ, први корак у лечењу пацијената са хроничним болним стањем јесте потврда присуства неуропатске компоненте бола, одређивање интензитета бола, а затим и евентуалног присуства коморбидитетних стања, јер се поједина од њих, као на пример депресија, анксиозност или поремећаји спавања могу ефикасно лечити упоредо са лечењем НБ. Насупрот овоме, примена терапије за НБ може утицати и на погоршање придружених болести, као нпр. кардиолошких или бубрежних обољења, када је потребно ревидирати избор и дозу лека који се користи у терапији НБ.^{10, 14-16}

Фармаколошка терапија НБ малигне етиологије

До сада је објављено укупно 18 радова у којима је испитивана ефикасност фармаколошке терапије НБ малигне етиологије, који су у 80% случајева приказивали резултате рандомизираних контролисаних студија, метаанализе, систематизоване ревијалне радове или ревијалне чланке. Важно је истаћи да се трећина ових истраживања може класификовати у студије са највишим нивоима доказа (35 рандомизираних контролисаних студија и 15 систематизованих ревијалних чланака).⁵

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
A	Симптоматска терапија НБ малигне етиологије се базира на примени лекова из четири основне групе, а то су антидепресиви, антиконвулзиви, локални аналгетици и опиоиди. ^{4, 5, 13–16}	I
A	Лечење НБ малигне етиологије антидепресивима је ефикасно (амитриптилином, венлафаксином и дулоксетином)	I
A	Лечење НБ малигне етиологије антиконвулзивима је ефикасно (габапентин и прегабалин)	I

Антидепресивни лекови

Антидепресиви су у до сада спроведеним студијама показали ефикасност у лечењу НБ малигне етиологије.^{4–5} Најчешће коришћени лекови из ове групе су **трициклични антидепресиви** – амитриптилин, нортриптилин и имипрамин. Ови лекови аналгетски ефекат остварују многобројним механизмима дејства, као што су инхибиција преузимања норадреналина и серотонина у нервне завршетке, модулација холинергичке и хистаминергичке активности, блокирање натријумових канала, стимулисање ендogene антиноцицептивне активности и смањење централне сензитизације. Доказано је да трициклични антидепресиви свој аналгетски ефекат остварују потпуно независно од антидепресивног деловања, што значи да подједнако ефикасно утичу на смањење бола и код болесника са депресијом, као и код оних без присутног депресивног испољавања.^{17–18}

Најзначајнији представник ове групе лекова је **амитриптилин**. Лечење амитриптилином се започиње малим дозама лека, од 10 до 25 мг увече, уз постепено титрирање дозе на 3–7 дана дозом од 5 до 25 мг, до максимално ефикасне дозе која најчешће износи 75–150 мг на дан. Предност ове терапије је у томе што се она може давати једном дневно, најчешће у вечерњој дози и што омогућава истовремено лечење најчешће присутног коморбидитетног стања, депресије. Оно што нас такође, често опредељује за избор амитриптилина у лечењу пацијената са НБ јесте и његова доступност када је цена у питању.^{10,14–16} Међутим, при давању трицикличних антидепресива потребно је водити рачуна о присуству евентуалних контраиндикација за њихову примену, а то су пре свега кардиолошки поремећаји са присуством блокова у срчаном спровођењу. Поред тога, ови лекови имају и значајан број нежељених дејстава, од којих су најзначајнији антихолинергични ефекти у смислу седације, конфузије, честих падова, поремећаја акомодације, ретенције урина, опстипације, ортостатске хипотензије и слично. Од изузетног је значаја нагласити и постојање повећаног ризика од изненадне срчане смрти при давању већих доза амитриптилина, изнад 100 мг, и то посебно у старијој популацији оболелих са присутним блоковима у срчаном спровођењу.¹⁹

За лечење канцерског НБ користе се и антидепресиви новије генерације, селективни инхибитори преузимања серотонина и норадреналина, чији су представници венлафаксин и дулоксетин. И поред тога што је ефикасност ових лекова у терапији хроничног бола нешто мања у поређењу са трицикличним антидепресивима, њихова предност је у томе што имају нешто ређа и блажа нежељена дејства.^{4–5}

У до сада спроведеним рандомизираним контролисаним студијама у лечењу пацијената са периферним НБ **венлафаксин** је показао значајнију ефикасност од плацеба. Терапија се започиње дозом 37,5–75 мг дневно уз постепено титрирање до терапијски ефикасне дозе која износи 150–225 мг на дан, при чему је максимална доза лека која се препоручује 375 мг дневно. Најчешћи нежељени ефекти при примени венлафаксина су артеријска хипертензија, ЕКГ промене, хипонатремија, узнемиреност, а нешто ређе и поремећаји гастроинтестиналног тракта.²⁰

У сличним рандомизираним, клинички контролисаним студијама у лечењу пацијената са периферним НБ, доказана је и ефикасност **дулоксетина**. Препоручене дозе дулоксетина су 60–120 мг на дан и за разлику од венлафаксина, примена овог лека је потпуно безбедна код болесника са удруженим кардиоваскуларним обољењима. Најчешћа нежељена дејства при примени дулоксетина су мучнина и повраћање, а нешто ређе и пораст јетриних ензима, поспаност и несвестица. Доказано је да венлафаксин и дулоксетин у значајној мери утичу и на поправљање расположења, депресију и несаницу, чиме директно побољшавају квалитет живота оболелих.^{21,22}

Антиконвулзивни лекови

Из групе антиконвулзива, лекови који су у до сада спроведеним рандомизираним контролисаним студијама показали значајну ефикасност у отклањању симптома НБ су лиганди алфа-2-делта субјединице волтажно зависних калцијумових канала.^{10,14–16,23–27}

Представници ове групе лекова су габапентин и прегабалин. Бројне рандомизирание, контролисане студије су потврдиле њихову ефикасност, због чега се препоручују као лекови прве линије у терапији периферног НБ различите етиологије, укључујући и канцерски.^{4,5,10,14–16}

Терапија **габапентином** се започиње дозом од 300 мг дневно са постепеним титрирањем до максимално ефикасне дозе која износи 1.200–3.600 мг на дан.^{10, 14–16, 24}

Са друге стране, лечење **прегабалином** се може одмах започети терапијски ефикасном дозом лека од 150 мг, подељеном у две дневне дозе. При увођењу прегабалина нема потребе за титрирањем дозе, што омогућава да се у кратком временском периоду, већ унутар недељу дана, постигне значајан терапијски учинак у већине оболелих.^{14–16} С обзиром на то да је у поменутом, до сада спроведеним студијама, показано да прегабалин има дозно зависан ефекат, у случајевима када се не постигне задовољавајући терапијски учинак саветује се повећање дозе лека на 300 мг дневно у периоду од недељу дана, а уколико и ова доза не доведе до значајне редукције бола, она се у наредних недељу дана може повисити до 600 мг дневно, што је и максимална препоручена доза лека.^{10, 14–16, 25–27}

Значајна предност прегабалина над габапентином је и веома повољна фармакокинетика која се огледа у брзом достизању потребног нивоа лека у плазми, добром подношењу лека, биорасположивости која је независна од дозе, одсуству интеракција са другим лековима и одсуству хепатичних нежељених ефеката. Једино данас познато стање где су код терапије прегабалином неопходне мере опреза је бубрежна инсуфицијенција. Потребно је истаћи да је лек могуће дати чак и у овим случајевима, уз придржавање јасних препорука о корекцији његове дозе у односу на степен бубрежне инсуфицијенције.^{25, 26}

Прегабалин се показао као ефикасан и у лечењу пацијената са веома рефрактарним НБ, који није реаговао на терапију габапентином, трицикличним антидепресивима, као и осталим лековима друге или треће терапијске линије. Потврђено је да је код ових пацијената позитиван терапијски ефекат прегабалина био дуготрајан и да се одржавао у периоду дужем од 2 године.^{14–16}

Поред овога прегабалин је, као и габапентин, показао значајан степен ефикасности и у лечењу удружених коморбидних стања, као што су анксиозност, депресија и поремећај спавања.^{25–27} Најчешћи нежељени ефекти који се јављају у току терапије габапентином и прегабалином су слични и обухватају вртоглавицу, поспаност, главобољу, сувоћу уста, појаву периферних едема и повећање телесне тежине. Они су обично благог до умереног интензитета и ретко достижу такав степен да захтевају прекид примењене терапије.^{25–27}

И поред сличне ефикасности и сличних нежељених ефеката терапије габапентином и прегабалином, прегабалин ипак има извесне предности на основу којих се по препорукама већине светских и европских водича данас издваја као лек прве терапијске линије у терапији НБ.^{14–16}

У лечењу појединих пацијената са НБ малигне етиологије извесну ефикасност су показали и други лекови из групе антиконвулзива, као што су карбамазепин, валпроична киселина, фенитоин и др.^{4,5,28}

Локални аналгетици

Локални аналгетици, лидокин и капсаицин, препоручују се као терапија првог избора искључиво у лечењу локализованог канцерског НБ.^{14–16,29,30} Предност ове терапије је у томе што нема значајне системске респорције лека, нити системских нежељених ефеката, па се стога ови препарати препоручују у лечењу старије популације оболелих са често присутним и другим обољењима која ограничавају примену осталих терапијских модалитета. Једини нежељени ефекат који се може јавити при примени локалних аналгетика је локална иритација коже на месту апликације.^{29–30}

У лечењу локализованог НБ **лидокаин** се користи у облику 5% лидокаинских фластера. За покривање болних подручја могу се користити до 4 фластера дневно са ефектом који се одржава у периоду од 18 до 24 часа.^{4,29}

Капсаицин свој аналгетски ефекат остварује деловањем на ванилоидни рецептор (ВР1) и доступан је као крем или гел са 0,075% и 8% концентрације активне супстанце. Доказано је да примена

фластера са високом концентрацијом активне супстанце (8%) редукује НБ за око 40% након 60 минута, а позитиван терапијски учинак се одржава у периоду и до три месеца.³⁰

Опиоиди

Бројним студијама је доказано да су опиоиди лекови који веома ефикасно и брзо делују на НБ, због чега се посебно препоручују код пацијената са акутним НБ, као и у случајевима епизодичних егзарцербација јаког хроничног НБ. Они своју примену такође налазе и као додатна терапија током титрирања дозе неког другог лека првог избора. У терапији се најчешће користе **морфин, метадон, оксикодон, леворфанол, трамадол, трансдермални фентанил** и други.^{10,14-16,31} Међутим, због бројних нежељених ефеката, који су чешћи него при давању трицикличних антидепресива и антиконвулзива, примена ових лекова је у свакодневном клиничком раду доста ограничена.

Данас постоји и јасно дефинисана стратегија за праћење ефикасности примењене терапије код свих пацијената са хроничним НБ. Уколико се након увођења иницијалне терапије постигне задовољавајуће умањење бола, са интензитетом мањим од 3 на скали бола, уз подношљиве нежељене ефекте, саветује се наставак започете терапије. Насупрот овоме, у ситуацијама када се после увођења иницијалне терапије у адекватној дози постигне парцијална контрола бола, са редукцијом бола за 2 или више подеока, али и даље интензитетом већим од 4 на скали бола, препоручује се додавање још једног лека из групе лекова првог терапијског избора. И коначно, у случајевима када је и поред довољно дугог периода лечења оптималном дозом иницијално започетог лека интензитет бола редукован за мање од 30%, саветује се обустава датог лека и прелазак на алтернативни лек првог терапијског избора.^{10,14-16}

Потребно је истаћи да се у свакодневној клиничкој пракси често срећемо са ситуацијом да хронични НБ није могуће купирати применом само једног лека, већ је рационална политерапија често потребна. Највећу ефикасност је показала комбинација антиконвулзива из групе лиганада волтажне зависних калцијумових канала, прегабалина и габапентина, са опиоидима и локалним аналгетикама, као и антидепресива са опиоидима и локалним аналгетикама. Међутим, при свакој комбинацији лекова потребно је имати у виду не само њихову ефикасност, већ и безбедност и толеранцију терапије. Потребно је водити рачуна о појави могућих адитивних нежељених дејстава, постојању интеракција између лекова, као и смањењу комплијансе.^{14-16,32} Неретко је у најтежим случајевима неопходан и мултидисциплинарни приступ, са укључивањем психијатара, радних терапеута, физијатара и др.^{10,14-16}

Литература:

1. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain – a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:95-106.
2. Velluci R. Heterogeneity of Chronic Pain. *Clin Drug Investig* 2012;32 (suppl 1):3-10.
3. Fornasari D. Pain Mechanisms in Patients with Chronic Pain. *Clin J Drug Investig* 2012; 32(suppl 1): 45-52
4. Vadalouca A, Raptis E, Moka E, Zis P, Sykioti P, Siafaka I. Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comprehensive review of the current literature. *Pain Practice* 2012;12(3):219-251.
5. Piano V, Verhagen S, Schalkwijk A, Hekster Y, Kress H, Lanteri-Minet M, Burgers J, Treede RD, Engels Y, Vissers K. Treatment for neuropathic pain in patients with cancer: comparative analyses of recommendations in national clinical practice guidelines from European countries. *Pain Practice* 2013 [Epub ahead of print].
6. Haanpa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennet M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assesment. *Pain* 2011;152:14-27.
7. O'Smith BH, Torrence N, Bennet MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain* 2007;23:143-149.
8. O' Connor AB. Neuropathic pain: a review of the quality of life impact costs and cost-effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009;27:95-112.

9. Breivik H, Chernz N, Collett B. Cancer-related pain: a pain European survey of prevalence, treatment, and patients attitudes. *Ann Oncol* 2009; 20 (8):1420-1433
10. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence based recommendations. *Pain* 2007;132:237-251.
11. Leon-Casasola O. New developments in the treatment algorithm for peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine* 2011;12:100-108.
12. Gaertner J, Schiessl C. Cancer pain management: what's new? *Curr Pain Headache Rep* 2013;17:328.
13. Piano V, Schalkwijk A, Burgers J, Verhagen S, Kress H, Hekster Y, Lanteri-Minet M, Engels Y, Vissers K. Guidelines for neuropathic pain management in patients with cancer: a European survey and comparison. *Pain Practice* 2013;13(5):349-357.
14. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13:1153-1169.
15. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jorum E, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assesment. *Eur J Neurol* 2004;11:153-162.
16. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-1123.
17. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Ther* 2005;96:399-409.
18. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD005454.
19. Degner D, Grohmann R, Kropp S, Ruther E, Bender S, Engel RR, et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(suppl1):S39-S45.
20. Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, Tuzcu AK, Tasdemir N, Yilmaz ME. The effect of venlafaxine HCL on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008;22:241-245.
21. Golstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Lyengar S. Duloxetine versus placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 116:109-118.
22. Gahimer J, Wernicke J, Yalcin I, Ossanna MJ, Wulster-Radcliffe M, Viktrup L. A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23983 subjects. *Curr Med Res Opin* 2007;23:175-184.
23. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005c;20:CD001133.
24. Wiffen P, McQuay H, Rees J, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;20:CD005452.
25. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults 2009;3:CD007076.
26. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-doseregiments. *Pain* 2005;115:254-263.
27. Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic medicine and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011;76:1-8.
28. Wiffen P, McQuay H, Moore R. Carbamazepine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005b;20:CD005451.
29. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Stergelwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009;27:1663-1676.
30. Noto C, Pappagallo M, Szallasi A. NGX-4010, a high-concentration capsaicin dermal patch for lasting relief of peripheral neuropathic pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:702-710.

31. Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. 2006;3:CD003726.
32. Gilron I, Baley JM, Tu D, Holdern DR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled cross over trial. Lancet 2009;374:1252-1261.

VI Адјувантни аналгетици (коаналгетици)

Адјувантни аналгетици (коаналгетици) представљају разнолику групу лекова чија основна примена није усмерена на бол, али имају клинички значајан аналгетски ефекат у специфичним болним стањима.¹ Њихово место у терапији канцерског бола је генерално усвојено на бази података из студија која су спроведена у неканцерској популацији и неколицини упоредних студија. У терапији канцерског бола комбинују се са примарним аналгетиком на свакој степености аналгетичке лествице у циљу повећања терапијског ефекта, смањења нежељених дејстава, лечења придружених симптома и оптимизације функционалности, тј. квалитета живота.² У принципу, коаналгетици смањују интензитет бола, потрошњу опиоида и побољшавају терапијски индекс опиоида. За разлику од опиоидних аналгетика, коаналгетици имају своју максималну терапијску дозу, могу да изазову трајна оштећења органа и мање су флескибилни. Серумски ниво коаналгетика помаже при њиховој титрацији, што није случај са опиоидима.

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
Ц	Адјувантни аналгетици (коаналгетици) се у терапији канцерског бола комбинују са примарним аналгетиком на свакој степености аналгетичке лествице у циљу повећања терапијског ефекта, смањења нежељених дејстава, лечења придружених симптома и оптимизације функционалности, тј. квалитета живота. ²	✓

Примена коаналгетика у терапији канцерског бола

1. Оптимизирати опиоидну терапију пре увођења коаналгетика.
2. Проценити потенцијалне предности и евентуалне нуспојаве планираних коаналгетика у односу на остале терапијске модалитете који се користе у случајевима слабог аналгетичког одговора на опиоиде, као што су опиоидна ротација, агресивнији третман нуспојава, промена начина апликације лека, инвазивна терапија, рехабилитациони и психолошки третман.
3. Изабрати најприкладнији адјувантни аналгетик на основу свеобухватне процене пацијента, укључујући и доминантни тип бола као и постојеће коморбидитете и симптоме.
4. Прописати адјувант на основу фармаколошких особина, одобрених индикација у медицинској пракси, нежељених ефеката и интеракција са другим лековима.
5. Адјувантни аналгетик са најбољим показатељем корисности треба применити као прву линију терапије.
6. Избегавати истовремено увођење више коаналгетика.
7. У већини случајева лечење започети са малим дозама, титрирати постепено према аналгетичком одговору и евентуалним нуспојавама.
8. Учесталије процењивање ефикасности и подношљивости терапијског режима, прекинути примењивање лека уколико није постигнуто очекивано смањење интензитета бола.
9. Комбинација више адјувантних аналгетика је могућа само у посебно одабраним случајевима.

Подела адјувантних аналгетика

1. **вишенаменски** адјуванти (антидепресиви, кортикостероиди, α 2-адренергички агонисти, неуролептици) који се користе код разних болних синдрома

2. **специфични** адјувантни аналгетици који су прва терапијска линија за *неуропатски бол* (антиконвулзиви, локални анестетици, НМДА рецептор антагонисти), *за коштани бол* (бисфосфонати, радионуклиди, калцитонин) или *за бол код цревне опструкције* (октреотид, антихолинергици).

1. Вишенаменски адјувантни аналгетици

а. Антидепресиви

Трициклични антидепресиви, ТЦА, као што су *амитриптилин, имипрамин, доксетин и хломипрамин* су атрактивни адјувантни лекови, код пацијената оболелих од карцинома, због њиховог позитивног ефекта на расположење и сан. Аналгетичка својства ТЦА су интензивно проучавани у различитим немалигним болним стањима. Постоје убедљиви докази за њихово аналгетичко својство и сматрају се првом линијом терапије за различите неуропатске болне синдроме.³ Иако постоји само мали број клиничких испитивања која вреднују ову групу лекова за канцерски бол, искуства подржавају њихов аналгетички ефекат и у малигним болним стањима. Оправдана је рана употреба антидепресива када је бол праћен депресијом, која је прилично честа појава код пацијената са узрапредовалим малигнитетом. Међутим, употреба ТЦА може бити ограничена код болесних и старијих особа због нуспојава које су сличне онима са опиоидима, и због озбиљних нежељених ефеката као што су ортостатска хипотензија, оштећење функције јетре и кардиотоксичност. ТЦА су контраиндиковани код пацијента са глаукомом и који су склони самоубиству.

Треба напоменути да *секундарни амини, десипрамин и нортриптилин*, имају мање антихолинергично дејство, боље се подносе него терцијарним амини, пожељнији су и у старијој популацији.

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
А	Антидепресиви се сматрају првом линијом терапије за различите неуропатске болне синдроме.	I

б. Селективни инхибитори поновног преузимања серотонина/норадреналина, (ССРИ и СНРИ) (*пароксетин, циталопрам, венлафаксин, дулоксетин*) представљају групу антидепресивних лекова који су генерално безбеднији, имају мање нежељених ефеката него ТЦА, индиковани су код пацијената који су имали нежељене последице у току третмана са ТЦА. Постоје само ограничени подаци који говоре у прилог њиховог аналгетичког дејства код немалигног бола, а нема студија које се односе на канцерски бол изузев једне која је показала повољан ефекат код посттерапијског неуропатског бола код карцинома дојке.⁴

ц. Кортикостероиди поседују аналгетичка својства код разних синдрома канцерског бола, укључујући коштани бол, неуропатски бол настао од инфламације или компресије нервних структура, главобоља услед повишеног интракранијалног притиска, артралгија, бол услед опструкције шупљих органа или истезања органских капсула. Ефикасни су и код третмана бола и симптома насталих код метастатске компресије кичмене мождине. Сем тога, кортикостероиди побољшавају апетит, смањују мучнину и малаксалост и уопште повољно делују на укупан квалитет живота. На основу клиничког искуства примењују се два терапијска режима: – високе дозе (дексаметазон 100 мг, затим 96 мг на дан у 4 подељене дозе) се користе код компресије кичмене мождине или у епизодама акутног напада бола који се не може брзо купирати опиоидима; – мале дозе (дексаметазон од 2 до 4мг или преднизолон 5–10мг једном или два пута дневно) се примењују код пацијената у поодмаклој фази малигнитета који имају болове и поред оптималне дозе опиоида. Дуготрајна терапија кортикостероидима доводи до значајних нежељених дејстава, као што су имunosупресија, хипертензија, хипергликемија, асептична некроза, ГИ улкус и психозе. Код малигнитета корист терапије често превазилази потенцијални ризик од нежељених ефеката, посебно у случајевима централног нервне система. Широки емпиријски терапијски спектар кортикостероида је неприкладан за дефинисање смерница о ефикасном дозирању.^{5, 6}

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
Ц	Кортикостероиди поседују аналгетичка својства код разних синдрома канцерског бола.	✓

д. Алфа 2 адренергички агонисти – *клонидин, тизанидин* спадају у групу вишенаменских адјувантних аналгетика. Постојећи подаци о њима су врло оскудни а потенцијал њихових нежељених дејстава (поспаност и хипотензија) је велик. Појединачне студије говоре у прилог да је интраспинална апликација клонидина довела до смањења интензитета бола, нарочито неуропатског, код пацијената са јаким канцерским болом који је био рефрактеран на опиоидну терапију.

е. Антагонисти НМДА рецептора

Све је већи број доказа о значају и улози антагониста НМДА рецептора у третману рефрактерног канцерског бола.¹⁵ *Кетамин* је ефикасан у субанестетичким дозама.¹⁶ Озбиљна психомиметичка нежељена дејства, укључујући халуцинације, ограничавају широку употребу кетамина (паралелно давање антипсихотика или бензодиазепина смањују настанак ових нуспојава). Кетамин се обично даје субкутано, почетна доза од 0,1 мг/кг/сат се може повећавати. Орални облик кетамина је моћнији коаналгетик и има повољнији профил нежељених ефеката од парентералног облика. Тренутно доступни подаци о осталим лековима из ове групе (*декстрометорфан, амантадин и мемантин*) су врло оскудни да би подржало њихово место у лечењу канцерског бола.

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
Б	Антагониста НМДА рецептора су ефикасни у третману рефрактерног канцерског бола.	✓
Б	Кетамин је ефикасан у субанестетичким дозама	✓
Ц	Орални облик кетамина је моћнији коаналгетик и има повољнији профил нежељених ефеката од парентералног облика.	✓

ф. Неуролептици (антипсихотици)

Ограничени број испитивања говори у прилог аналгетичког дејства антипсихотика (*оланзапин*). Користе се у специфичним болним стањима (нарочито када је уз бол присутна главобоља, повреда нерава и узнемиреност) када изостаје ефекат конвенционалних фармаколошких модалитета. Неуролептици имају важну улогу у третману агитације, делиријума и мучнине, посебно код пацијената са малигнитетом.

2 Специфични адјувантни аналгетици

А. Неуропатски бол

Познато је да неуропатски бол слабије реагује на опиоиде што уједно не значи да је и отпоран на опиоиде и да се од њих треба одустати у терапијском модалитету. Напротив, терапија неуропатског бола код малигнитета подразумева неопиоиде и опиоидне аналгетике који се комбинују са адјувантним аналгетичима.⁷⁻⁸

а. Антиепилептици (антиконвулзиви)

Велики број доказа потврђује да су антиконвулзиви као адјувантни аналгетици корисни у третману неуропатског бола.^{9, 10} Широка употреба раније коришћених лекова из ове групе (*карбамазепин, фенитоин, валпроат и клоназепам*) је опала увођењем нових антиконвулзива као што су *габапентин, прегабалин и ламотригине*.^{11,12}

б. Локално анестетици спадају у други ред терапије резистентних облика неуропатског бола. Упркос негативним резултатима добијених рандомизованим контролисаним студијама које су спроведене код канцерског неуропатског бола, клиничка искуства оправдавају њихову употребу.^{13, 14}

ц. Остали системски лекови: *баклофен, канабиноиди, бензодиазепини, психостимуланси* имају дугу историју у клиничкој пракси упркос недовољном броју студија. Примећена ефикасност као адјувантних аналгетика у третману канцерског бола заслужује даље проучавање. Клиничка искуства подржавају употребу *топичких третмана* као што су трансдермална формулација, фластери локалног анестетика – *лидокаина и капсаицин* крема (састојак љуте папричице). Први је одобрен у лечењу постхерпетичке неуралгије а други се показао ефикасним код канцерско-неуропатског бола насталог после хируршке интервенције (после мастектомија). Лидокаински фластери (5%) се користе 12 часова дневно, мада њихов високи ниво безбедности дозвољава и три апликације за 24 часа.

Капсаицинска крема (0,025% и 0,075%) се апликује 3–4 пута у току дана.

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
А	Неуропатски бол захтева третман са неопиоидним и опиоидним лековима.	Па
А	Пацијентима са неуропатским болом треба дати или трициклични антидепресив или антиконвулзант и мониторисати нежељене ефекте.	I
Ц	Код пацијента са неуропатским болом услед коштаних метастаза индикована је радиотерапија.	Па

Б. Коштани бол

Коштани бол је учестала појава код карцинома. Радиотерапија је оправдана у случајевима када је бол локализован, када је рефрактеран на опиоидну терапију или када је бол последица патолошких фрактура. У случајевима дифузних, мултифолкалних коштаних промена, интензивни болови, било ноцицептивне или неуропатске природе представљају прави терапијски изазов. Поред основних аналгетика, према тростепеној аналгетичкој лествици СЗО, адјувантни аналгетици имају значајну улогу у мултимодалном фармакотерапијском приступу.

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
Ц	Калцитонин има аналгетски ефекат код коштаних метастаза	
Б	Бифосфонати су део терапије хиперкалцијемije и превенције скелетних компликација, метастаза, везаних за поједине врсте карцинома. Такође је ефикасан у терапији коштаних метастаза. ¹⁸	Па
Ц	Код свих пацијента са болним коштаним метастазама треба да се спроведе једнодозна зрачна терапија.	I
	Неопходне су превентивне стоматолошке мере пре апликације бисфосфоната.	I
	Дексаметазон у средњој дози се мора преписати пацијентима са метастатском компресијом кичмене мождине.	I
	Деносумаб се сматра као валидна алтернативна терапија бисфосфонатима код пацијената са болом или без њега код коштаних метастаза солидних тумора.	I
Б	Октеотриди смањују желудачну, панкреасну и цревну секрецију.	I

а. Калцитонин

Иако је механизам аналгетичког дејства калцитонина непознат, раније се често укључивао у терапију коштаног и неуропатског бола. Систематски преглед рандомизованих двоструко слепих клиничких студија о процени ефикасности калцитонина у контроли метастатског коштаног бола не подржава његову употребу.¹⁷

б. Бисфосфонати

Бисфосфонати су аналози неорганског пирофосфата, инхибирају остеокласте и тиме смањују ресорпцију костију у различитим болним стањима. Они су део терапије хиперкалцијемije и превенције скелетних компликација, метастаза, везаних за поједине врсте карцинома.¹⁸ Постоји довољно доказа за њихов аналгетички ефекат код пацијената са коштаним болом због метастаза од солидних тумора и мултиплог мијелома.¹⁸ Њихова употреба код пацијената са карциномом дојке довела је до побољшања квалитета живота у поређењу са пацијентима који их нису користили.²⁰ Прописивање бисфосфоната не треба сматрати као алтернативу аналгетичкој терапији, и пре њихове апликације требало би спровести стоматолошке превентивне мере.²¹ Након прве интравенске инфузије бисфосфоната може се појавити или интензивирати већ постојећи бол, при томе је неопходно повећати дозу базалног аналгетика. Најчешће коришћени бисфосфонати су *памидронат*, *клодронат* и *золедронична киселина*.

Аналгетички ефекат *памидроната* потврђују студије спроведене код пацијената са карциномом дојке и мултиплим мијеломом. Смањење скелетних морбидитета (патолошких фрактура, потреба за

зрачењем или оперативним захватом, компресија кичмене мождине, хиперкалцијемија) допуњују ефикасност и само је још један подстицај да се памидронат користи као адјувант.^{22, 23} Нежељена дејства, хипокалцијемија и грозница су пролазна. Ретко се јавља нефротоксичност, обично после брзе инфузије, може се применити и код пацијената са оштећеном бубрежном функцијом. Препоручена доза је 60–90мг ив током 2 сата на 3–4 недеље.

Золедронична киселина је нови бисфосфонат који је два пута моћнији од памидроната. Студије потврђују да смањује скелетне компликације код карцинома дојке, простате и мултиплог мијелома као и неких солидних тумора, укључујући и карцином плућа. Апликује се као ив болус 15–30мин у дози од 4 до 8мг на 3–4 недеље.^{24, 25}

Подаци о аналгетичком ефекту *клодроната* су опречни али су доказани у студијама спроведеним код карцинома простате и мултиплом мијелому. Главна предност клодроната је добра орална биорасположивост. Орална доза је 1600мг/дан, а и.в. 600–1500мг сваке 2–3 недеље.

ц. Деносумаб

Деносумаб је нов терапијски модалитет. То су моноклонска антитела против рецептора активатора нуклеарног фактора каппа – Б лиганд (РАНКЛ), подгрупа тумор некрозе фактора. РАНКЛ инхибиција спречава развој и активацију остеокласта, што доводи до смањене ресорпције и повећане густине костију, као и смањење ризика од коштаних компликација код скелетних метастаза карцинома.²⁶ Његова примена у терапији бола је обећавајућа.

д. Радиофармаци

Радионуклиди се апсорбују на местима коштаних промена. Могу бити ефикасни као монотерапија или као додаток конвенционалној зрачној терапији код коштаних метастаза.

Ц. Бол услед цревне опструкције

Третман симптома који су настали као последица опструкције црева код карцинома може бити изазован. Уколико хируршка декомпресија није изводљива, сем контроле бола, важно је терапију усмерити на друге симптоме као што су надимање, мучнина, повраћање. У ситуацијама када је употреба опиоида лимитирана због дозом изазване токсичности или пробојног бола, антихолинергици, соматостатину аналогни октреотид и кортикостероиди имају значајну улогу.

Антихолинергични лекови смањују мотилитет црева и интралуминалну секрецију и тиме олакшавају симптоме опстипације. Континуирана инфузија скополамина у дози од 60мг дневно показала се ефикасном.²⁷

Октреотид инхибира лучење желудачних, панкреасних и цревних секрета и смањује мотилитет гастроинтестиналног тракта. Подаци добијени клиничким испитивањем малигне популације су врло оскудни али ипак говоре у прилог ефикасности октреотида.²⁸

Симптоме цревне опструкције могу олакшати и *кортикостероиди*. Начин деловања је нејасан. Дексаметазон се користи у дози 8–60мг/дан, а метилпреднизолон у дози 30–50мг/дан. Дуготрајна терапија повећава ризик од перфорације црева.^{29,30}

На жалост, при употреби већине адјувантних аналгетика код оболелих од малигнух болести, руководимо се искључиво клиничким искуством или подацима клиничких истраживања спроведених претежно код немалигнух обољења. Будуће студије које би се фокусирале на оболеле од малигнух болести су преко потребне, прошириле би терапијску примену адјувантних аналгетика.

Литература:

1. Wallenstein DJ, Portenoy RK. Nonopioid and adjuvant analgesics. In: Berger AM, Portenoy RK, Weissman DE. *Principles and practice of palliative care and supportive oncology*. New York: Lippincott, 2002.

2. Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 3. Clinical strategies to improve opioid responsiveness. *J Pain Symptom Manage* 21(4):338-54, 2001.
3. Watson CP. The treatment of neuropathic pain: antidepressants and opioids. *Clin J Pain*. 2000;16(Suppl 2):49-55.
4. Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002;6:17-24
5. Lussier D, Huske AG, Portenoy RK Adjuvant analgesics in cancer pain management *Oncologist* 9 (5):571-91, 2004
6. Wooldridge JE, Anderson CM, Perry MC Corticosteroids in advanced cancer *Oncologist* (2) 225-34, 2001
7. Portenoy RK, Forbes K, Lussier D et al. Difficult pain problems: an integrated approach. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N et al., eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, Third Edition. Oxford, England: Oxford University Press, 2003:438-458.
8. Manfredi PL, Gonzales GR, Sady R et al. Neuropathic pain in patients with cancer. *J Palliat Care* 2003;19:115-118.
9. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000;60:1029-1052.
10. Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002;59(suppl 2):S14-S17.
11. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al: Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized control trial for the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin. Oncol* 22(14):2909-17, 2004
12. Ross JR, Goller K, Hardy J et al: Gabapentin is effective in the treatment of cancer related neuropathic pain: a prospective, open label study: *J Palliat Med* 8(6):1118-26, 2005
13. Bruera E, Ripamonti C, Brenneis C et al. A randomized double-blind crossover trial of intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:138-140.
14. Ellemann K, Sjogren P, Banning AM et al. Trial of intravenous lidocaine on painful neuropathy in cancer patients. *Clin J Pain* 1989;5:291-294.
15. Jackson K, Ashby M, Martin P, et al: "Brust" ketamin for refractory cancer pain, an open-label audit of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 22(4):834-42, 2001
16. Lassignol DA, Obrols-Portis M, Body JJ: Successful use of ketamin for intractable cancer pain. *Support Care Cancer* 13(3):188-93, 2005
17. Martinez MJ, Roque M, Alonsou-Coello P, et al: Calcitonin for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev*(3).CD003223, 2003
18. Rodrigues P, Hering F, Campagnari JC: Use of bisphosphonats can dramatically improve pain in advanced hormone refractory prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 7(4):350-4, 2004
19. Ripamonti C, Maniezzo M, Campa T et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaws (ONJs) after implementation of dental preventive measure in solid tumors treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan, Italy. *Ann Oncol* 2009; 20: 137-145.
20. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR, et al.: Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 40 (11): 1704-12, 2004.
21. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009; 20: 117-120.
22. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 1996;335:1785-1791.
23. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;334:488-493.
24. Lipton A, Small E, Saad F et al. The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases

- skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 2002;20(suppl 2):45-54.
25. Rosen LS. Efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of bone metastases associated with lung cancer and other solid tumors. *Semin Oncol* 2002;29(suppl 21):28-32.
 26. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al.: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 361 (8): 745-55, 2009.
 27. Ripamonti C, Mercadante S, Groff L et al. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:23-34.
 28. Pisteveu-Gombaki K, Eleftheriadis N, Plataniotis GA, et al.: Octreotide for palliative treatment of hepatic metastases from non-neuroendocrine primary tumours: evaluation of quality of life using the EORTC QLQ-C30 questionnaire. *Palliat Med* 17 (3): 257-62, 2003.
 29. Farr WC. The use of corticosteroids for symptom management in terminally ill patients. *Am J Hosp Care* 1990;7:41-46.
 30. Fainsinger RL, Spachynski K, Hanson J et al. Symptom control in terminally ill patients with malignant bowel obstruction (MBO). *J Pain Symptom Manage* 1994;9:12-18.

VII Фармаколошка супортивна терапија болесника са малигним болом

Квалитет живота болесника са хроничним болом малигне етиологије је под великим утицајем основне болести као и примењене терапије. Терапија основног обољења је веома агресивна и може бити хемиотерапија, хемотерапија, радиотерапија, хируршка терапија. Свака терапијска процедура може дати бројне симптоме који утичу на квалитет живота пацијента. Најчешћи симптоми са којима се пацијент и његов лекар сусрећу су опстипација, кашаљ, кахексија, мучнина и повраћање и диспнеја.

МУЧНИНА И ПОВРАЋАЊЕ (ДЕФИНИЦИЈА)

Мучнина се манифестује као непријатан субјективан осећај који настаје као резултат стимулације гастроинтестиналног тракта, хеморецепторске зоне на бази четврте мождане коморе, вестибуларног апарата или коре мозга.

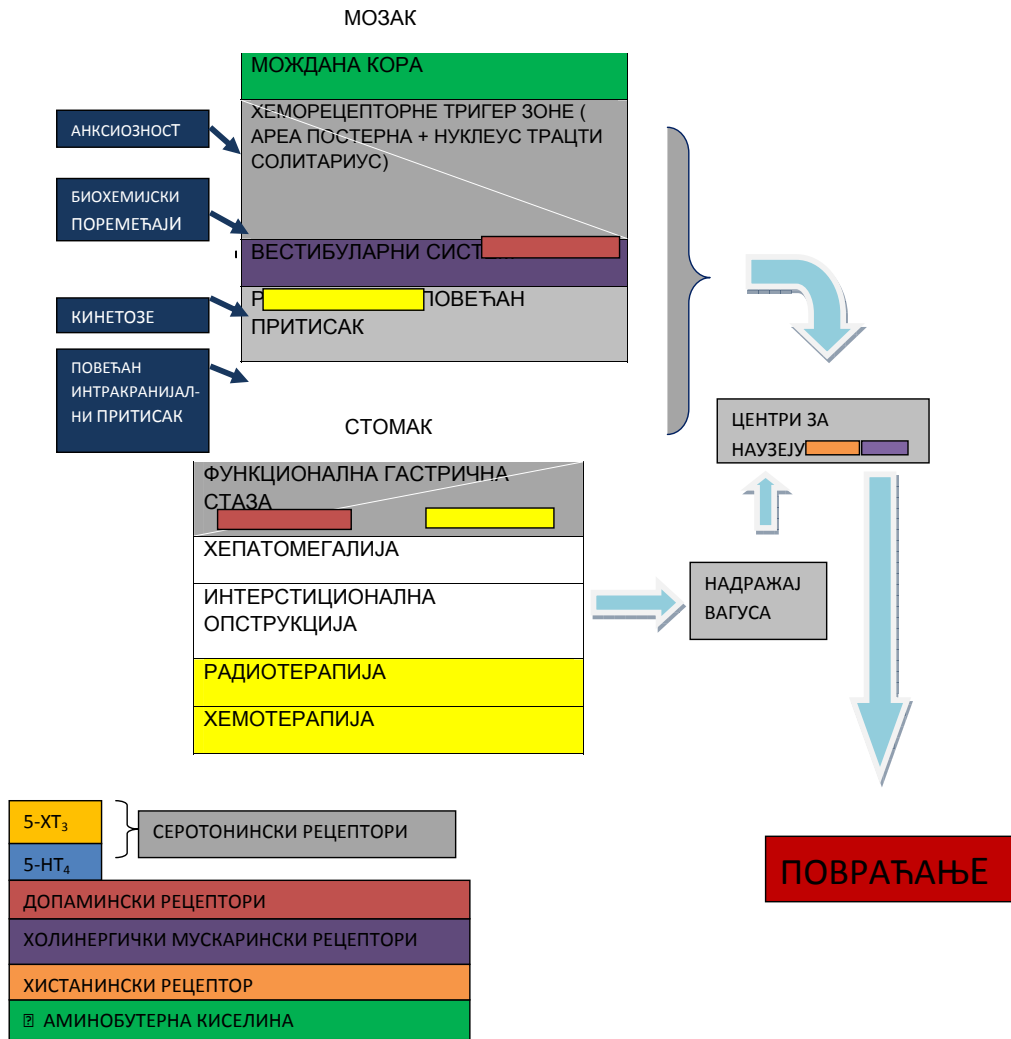
Повраћање је неуромишићни рефлекс који настаје као последица надражаја једног или више претходно наведених региона. Повраћање се може јавити без мучнине а мучнина не доводи увек до повраћања. Оба симптома заједно или појединачно ремете квалитет пацијентовог живота и његове породице.

Мучнина је чест симптом у одмаклој фази малигне болести. Може бити акутна (након давања цитостатика, зрачења и сл.) и хронична (због присуства малигне болести, директно или индиректно преко њеног утицаја на организам, употребе лекова који нису цитостатици и из других разлога).

Основу за разумевање и адекватну терапију мучнине и повраћања чини разумевање и схватање еметичких путева, неуротрансмитера и њихових рецептора укључених у ове патофизиолошке процесе^{1, 2, 3}. Разлог за то је што већина лекова који су укључени у терапију акутне или хроничне мучнине доминатно блокирају неуротрансмитере који учествују у патофизиологији мучнине или рецепторска места на које ти неуротрансмитери делују.

У доњем алгоритму су дати путеви и неуротрансмитери који учествују у патофизиологији мучнине и повраћања.

1 Peroutka SJ, Snyder SH. Antiemetics: neurotransmitter receptor binding predicts therapeutic actions. *Lancet*. 1982; 1(8273):658-659.
2 Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med*. 1993;329(24):1790-1796.
3 Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med*. 1993;329(24):1790-1796.



Хроничну мучнину треба разликовати од акутне и одложене мучнине након примене антинеопластичне терапије (примене цитостатика и зрачења) и траје до седам дана.

Најчешћи узроци хроничне мучнине су дати у Табели 1.

Табела 1: НАЈЧЕШЋИ УЗРОЦИ ХРОНИЧНЕ МУЧНИНЕ КОД КАРЦИНОМА

ДИРЕКТНО ПРИСУСТВО ТУМОРА	ГАСТРИЧНА СТАЗА
	ГАСТРИЧНА РЕГУРГИТАЦИЈА
	АСЦИТЕС
	ХЕПАТОМЕГАЛИЈА
	МЕТАБОЛИЧКИ ПОРЕМЕЋАЈИ
	МЕХАНИЧКА ОПСТРУКЦИЈА ЦРЕВА
ИНДИРЕКТНО ПРИСУСТВО ТУМОРА	БОЛ
	ФЕБРИНОСТ
	ОПСТИПАЦИЈА
	АНКСИОЗНОСТ
ЛЕКОВИ	ОПИОИДИ
	НСАИЛ
	АНТИБИОТИЦИ
НЕКАНЦЕРСКИ УЗРОЦИ	ПЕПТИЧКИ УЛЦУС
	ГАСТРИТИС
	ФУНКЦИОНАЛНА ДИСПЕСИЈА

Мучнина и повраћање се често јављају и након хемотерапије и зрачења. Ризик за настанак мучнине и повраћања након хемиотерапије или зрачења зависи од врсте хемиотерапије или површине која се зрачи. У табелама 2 и 3, дати су ризици за појаву мучнине и повраћања након хемиотерапија и зрачења.

Табела 2: ризици за појаву мучнине и повраћања након хемиотерапија и зрачења

ВИСОК	РИЗИК КОД ГОТОВО СВИХ ПАЦИЈЕНАТА >90%
УМЕРЕН	РИЗИК КОД 30% ДО 90%
НИЗАК	РИЗИК КОД 10% ДО 30%
МИНИМАЛАН	РИЗИК КОД МАЊЕ ОД 10%

Табела 3: ризици за појаву мучнине и повраћања након хемиотерапија и зрачења

НИВО РИЗИКА *		РЕГИЈА КОЈА СЕ ЗРАЧИ
ВИСОК		ТБИ Тотална ирадијација лимфних чворова
УМЕРЕН		Горњи абдомен УБИ ХБИ
НИЗАК	ТБИ- ирадијација целог тела	Кранијум, краниоспинална осовина Глава и врат, доњи торакални регион, карлица
	ХБИ- ирадијација половине тела,	
	УБИ – ирадијација горње половине тела	
МИНИМАЛАН		Екстремитети, дојка

Код конкомитантне хемио-радиотерапије превенција мучнине и повраћања се спроводи на основу водича за превенцију мучнине и повраћања код хемиотерапије одговарајућег еметогеног ризика, изузев у случајевима када је ниво еметогеног ризика већи за радиотерапију него за хемиотерапију.

Физиолошке промене као што су смањење бубрежне функције, промене у дистрибуцији телесне масти, као и промене у метаболизму јетре могу довести до повећања концентрације лекова и њихових метаболита у плазми и појаве њихових нежељених ефеката лекова. Потребно је и то имати у виду током терапије.⁴

Истраживање симптома мучнине је методолошки изазов из више разлога. Због постојања велике хетерогености у клиничком статусу, значајног коморбидитета, значајне разлике у студијском окружењу (пацијенти на одељењу, амбулантни пацијенти, пацијенти третирани од стране кућне неге). Постојања тенденције да мучнина и повраћање буду третирани као један ентитет, а и непостојања стандардинизованог метода за мерење мучнине.^{5, 6, 7, 8, 9, 10}

ПРИНЦИПИ ИЛИ СТАНДАРДИ У ЛЕЧЕЊУ/ТРЕМАНУ МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА

- ПРОЦЕНА МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА
- ДИЈАГНОЗА МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА
- ЕДУКАЦИЈА ПАЦИЈЕНТА И ЊЕГОВЕ ПОРОДИЦЕ

4 Bishop TF, Morrison RS. Geriatric palliative care – Part I: pain and symptom management. Clin Geriatr. 2007;15(1):25–32

5 Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. J Pain Symptom Manage. 2006;31(1):58–69

6 Stephenson J, Davies A. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. Support Care Cancer. 2006;14(4):348–353

7 Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. J Palliat Care. 1991;7(2):6–9.

8 Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, et al. The memorial symptom assessment scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. Eur J Cancer. 1994;30A(9):1326–1336

9 Melzack R, Rosberger Z, Hollingsworth ML, Thirlwell M. New approaches to measuring nausea. CMAJ. 1985;133(8):755–758
Sigurdardottir KR, Haugen DF. Prevalence of distressing symptoms in hospitalised patients on medical wards: a cross-sectional study. BMC Palliat Care. 2008;7:16.

10 Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ, et al Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. Support Care Cancer 2004;12:432-40

- НЕФАРМАКОЛОШКИ ТРЕТМАН МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА
- ФАРМАКОЛОШКИ ТРЕТМАН МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА

ПРОЦЕНА МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА

- Обухвата темељну процену узорка мучнине и повраћања, укључујући детаљну анамнезу, физикални преглед, увид у терапију, медицинску документацију, сагледавање психичког и социјалног статуса пацијента, упознавање са основном дијагнозом и коморбидитетима^{32, 33, 34, 36, 37}. Појам тегобе односи се на мучнину и повраћање.

ПОЧЕТАК

Када је почела мучнина/повраћање, колико дуго је/су трајала/ли последња, колико се често понављају, да ли је/су присутна све време?

УЗРОК

Шта доводи до тегоба, шта их ублажава а шта погоршава?

КВАЛИТЕТ

Шта пацијент осећа, може ли описати то?

УДРУЖЕНОСТ

Има ли мучнину без повраћања или је прати повраћање?

ИНТЕНЗИТЕТ

Колики је интензитет тегоба, (на скали од 0 до 10; 0 – без тегоба, 10 – неподношљиве тегобе) – сада – у најбољем случају – у најгорем случају – просечно

ТРЕТМАН

Које лекове и третмане пацијент уобичајно користи? Какве ефекте они имају? Има ли неких нуспојава лекова или третмана које користи?

РАЗУМЕВАЊЕ/УТИЦАЈ НА ПАЦИЈЕНТА

Шта пацијент мисли да је узрок његових тегоба? Како те тегобе утичу на њега и његову породицу?

ВРЕДНОСТИ

Који је његов циљ везано за тегобе? Који су добри а који прихватљиви нивои побољшања на скали од 1 до 10? Да ли постоје неки други погледи и осећања везана за тегобе која су важна за његову породицу?

ДИЈАГНОСИКА

Центар за повраћање стимулисан је различитим механизмима који укључују агенсе или процесе који изазивају стимулацију, путеве којима се она преноси, рецепторе на које делује и неуротрансмитере који посредују у стимулацији. (погледај табелу 1)

Дијагностиковање узрока мучнине и повраћања подразумева познавање и препознавање узрока и путева који доводе до ње, а који су обично мултифакторијални; механизма којима се врши стимулација центра за повраћање и лекове којима се може деловати на њих.

Дијагностика такође подразумева познавање и препознавање реверзибилних узрока мучнине и повраћања и механизме или лекове којима се они могу отклонити. (2, 5, 8–10, 12, 13, 16–19, 21–26)

У доњој табели приказани су најчешћи узроци мучнине, клиничка слика коју дају, место деловања и основни терапијски приступ.

* постоје метанализе о узоцима М/П постоје докази да је процедура употребљива и корисна

- 32 Yates R, Lyons M, Horstman A. Symptom control in advanced cancer. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2003 October 2003;16(10):40 -52.
- 33 Pan CX, Morrison SR, Ness J, Fugh-Berman A, Leipzig RM. Complementary and Alternative Medicine in the Management of Pain, Dyspnea, and Nausea and Vomiting Near the End of Life: A Systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1999 December 13, 1999;20(5):374 - 87.
- 34 Critchley P, Plach N, Grantham M, Marshall D, Taniguchi A, Latimer E. Efficacy of Haloperidol in the Treatment of Nausea and Vomiting in the Palliative Patient: A Systematic Review. *Journal of Pain and Symptom Management* 2001 August. 2001;22(2):631 - 4.
- 36 Currow DC, Coughlan M, Fardell B, Cooney NJ. Use of Ondansetron in Palliative Medicine. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1997 May 5, 1997;13(5):302 - 7.
- 37 de Kock I. Nausea and vomiting. In: MacDonald N, Oneschuk D, Hagen N, Doyle D, editors. *Palliative Medicine - A case based manual* 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc.; 2005.

НАЈЧЕШЋИ УЗРОЦИ	КЛИНИЧКА СЛИКА	МЕСТО ДЕЛОВАЊА И ТЕРАПИЈА
ХЕМИЈСКИ <ul style="list-style-type: none"> • ЛЕКОВИ (опиоиди, стероиди, дигохин, антибиотици, антиконвулзиви, цитостаици • БИОХЕМИЈСКИ (хиперкалцемија, уремиа, отказивање органа) 	<p>Симптоми нежељених дејстава лекова или основне болести са израженом мучнином.</p> <p>Мучнина обично није праћена повраћањем</p>	<p>Хеморецепторна зона ЦНС-а ДОПАМИН Д2 АНТАГОНИСТИ</p> <p>Фенотиазини</p> <ul style="list-style-type: none"> • Халоперидол • Прохлорперазин • Метотриметазин • Хлороперазин <p>Гастрокинетичи</p> <ul style="list-style-type: none"> • Метоклоперамид • Домперидон <p>5НТ₃ Антагонисти</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ондасетрон • Метоклопрамид <p>НК1 Антагонист</p> <ul style="list-style-type: none"> • Апрепитант
ГАСТРОИНТЕРСТИНАЛНИ ТРАКТ-ВАГУС <ul style="list-style-type: none"> • Гастрична иритација (НСАЛ, стероиди, стрес, радиотерапија • Опструкција (парцијална или комплетна) • Затвор • Гастрична стаза • Карциноматоза • Метастазе у јетри и дисфункција јетре и сл. 	<p>Епигастични бол, рефлукс, надимање, штучање, губитак апетита.</p> <p>Повремена мучнина која се смањује након повраћања.</p> <p>Промене у мотилитету црева, бол се може јавити након оралног уноса хране.</p> <p>Повраћање може бити обилно са мирисом на фекалије.</p>	<p>Вагусни и симпатички аферентни нервни путеви ДОПАМИН Д2 АНТАГОНИСТИ</p> <p>Гастрокинетичи</p> <ul style="list-style-type: none"> • Метоклопрамид • Домперидон <p>Фенотиазини</p> <ul style="list-style-type: none"> • Халоперидол • Прохлорперазин • Метотримепразин • Хлороперазин <p>Метотримепразин</p> <p>5Н4 Агонист</p> <ul style="list-style-type: none"> • Метоклоперамид <p>5НТ₃ Антагонист</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ондасетрон • Метоклопрамид • Дексаметазон
ЦНС <ul style="list-style-type: none"> • Повећан интракранијални притисак • Страх, анксиозност, бол 	<p>Главобоља</p> <p>Повраћање без мучнине</p> <p>Други клинички знаци повећаног интракранијалног притиска</p>	<p>ХИСТАМИН (Х₁) РЕЦЕПТОРИ Х1 АНТАГОНИСТ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Метотримепразин • Дименхидинат <p>ОСТАЛО</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дексаметазон • Бензодиазепини • Канабиноиди • Релаксациона терапија
ВЕСТИБУЛАРНИ АПАРАТ <ul style="list-style-type: none"> • Кинетозе • Тумори малог мозга 	<p>Мучнина и повраћање при покретима</p>	<p>ХИСТАМИН (Х₁) РЕЦЕПТОРИ Х1 АНТАГОНИСТ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Метотримепразин • Дименхидинат

НИВО ДОКАЗА Ц	НЕФАРМАКОЛОШКИ ТРЕТМАН	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
<p>Нефармаколошки третман мучнине и повраћања одухвата:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Модификацију утицаја околине: елиминација јаких мириса, дезодоранса и освеживача ваздуха. • Добро одржавање хигијене усне дупље, нарочито након епизода повраћања. • Акупунктура и акупресура – имају ограничен ефекат. • Консултације социјалних радника, психотерапеута, радних терапеута. • Редукцију анксиозности. <p>*преорука експерата, постоје докази да је процедура употребљива и корисна</p>		
<p>ФАРМАКОЛОШКИ ТРЕТМАН МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Мучнина је посредована са неколико неуротрансмitera од којих су најважнији серотонин 5HT₃, допамин D₂, ацетилхолин Ацх и хистамин Х₁ • Ефикасност антиеметика у узнапредовалим стадијумима карцинома сагледана је кроз 21 студију која је обухватила 2 системска прегледа, седам контролираних студија и 12 неконтролисаних студија.¹⁰ Новија систематска претраживања о мучнини и повраћању код пацијената са малигним обољењем и другим хроничним болестима обрађени су у девет студија¹¹. Тешкоће са којима се суочавамо у квалитету ових студија су мали узорак, висока стопа осипања студија, хетерогена група пацијената са узнапредовалом малигном болешћу. Ови проблеми су уобичајни у студијама палијативног лечења. • Када год је то могуће, мучнину треба каузално лечити (хиперкалцемија и други метаболички поремећаји); када није могуће треба лечити симптоме. Фармакотерапија је основна терапија. 		
<p>ПРИНЦИПИ КЛИНИЧКОГ ЗБРИЊАВАЊА</p>		
<p>Анализом наведених база података дошло се до структуралног приступа антиеметичкој терапији у клиничкој пракси^{10,12,13,14,15,16,17,18}. Основни клинички принципи дати су у табели 4.</p>		
<p>ТАБЕЛА 4. ОСНОВНИ КЛИНИЧКИ ПРИНЦИПИ ЗБРИЊАВАЊА МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • КЛИНИЧКА ПРОЦЕНА КОЈИ ЈЕ НАЈВЕРОВАТНИЈИ УЗРОК МУЧНИНЕ/ПОВРАЋАЊА • ИДЕНТИФИКОВАТИ ЕМЕТИЧКЕ ПУТЕВЕ ИЛИ ОКИДАЧЕ • ТРЕТИРАТИ РЕВЕЗИБИЛНЕ УЗРОКЕ (ХИПЕРЦАЛЦЕМИА) • ИДЕНТИФИКОВАТИ ВЕРОВАТАН НЕУРОТРАНСМИТЕР И/ ИЛИ РЕЦЕПТОР/Е УКЉУЧЕН У ЕМЕТИЧКЕ ПУТЕВЕ • ИЗАБРАТИ АНТИЕМЕТИК КОЈИ ЋЕ АНТАГОНИЗОВАТИ ИДЕНТИФИКОВАНЕ РЕЦЕПТОРЕ. • ПОВЕЋАВАТИ ДОЗУ ДО ПУНЕ ПРЕПОРУЧЕНЕ ДОЗЕ ПРЕ УКЉУЧИВАЊА ДРУГОГ АНТИЕМЕТИКА • АКО МУЧНИНА НИЈЕ КОНТРОЛИСАНА СПЕЦИФИЧНИМ АНТИЕМЕТИКОМ И ТРАЈЕ КОНТИНИУРАНО 48 ЧАСОВА, ТРЕБА ДОДАТИ ЈОШ ЈЕДАН АНТИЕМЕТИК ИЗ ДРУГЕ ГРУПЕ, АЛИ НЕ ПРЕКИДАТИ УПОТРЕБУ ИНИЦИЈАЛНОГ АНТИЕМЕТИКА • ДАТИ АНТИЕМЕТИК НА НАЧИН КОЈИ ОСИГУРАВА СИГУРНУ РЕСОРПЦИЈУ (НЕ ТРЕБА ДАТИ ОРАЛНО АКО ПАЦИЈЕНТ ЧЕСТО ПОВРАЋА) • ЛЕК ДАВАТИ РЕДОВНО, ТИТРИРАТИ ДОЗУ ДО ПУНЕ ПРЕПОРУЧЕНЕ, ПРАТИТИ СИМПТОМЕ, ПАЗИТИ ДА СЕ ЛЕК НЕ ПРЕДОЗИРА • КОРИСТИТИ НЕФАРМАКОЛОШКЕ МЕРЕ У КОМБИНАЦИЈИ СА ИЗАБРАНИМ АНТИЕМЕТИКОМ 		

- 10 Keeley PW Nausea and vomiting in people with cancer and other chronic diseases. Clin Evid (Online) 2009. January 13. pii:2406. (6 September 2010, date last accessed).
- 11 Keeley PW Nausea and vomiting in people with cancer and other chronic diseases. Clin Evid (Online) 2009. January 13. pii:2406. (6 September 2010, date last accessed).
- 12 Glare PA, Dunwoodie D, Clark K, et al. Treatment of nausea and vomiting in terminally ill cancer patients. Drugs 2008;68:2575-90.
- 13 Stephenson J, Davies. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. Support Care Cancer 2006;14:348-353.
- 14 Glare PA, Dunwoodie D, Clark K, et al. Treatment of nausea and vomiting in terminally ill cancer patients. Drugs 2008;68:2575-90.
- 15 Twycross R, Wilcock. Palliative Care Formulary 3. 3rd edn. Nottingham: Palliativedrugs.com Limited; 2007.
- 16 Twycross R, Back I. Nausea and vomiting in advanced cancer. Eur J Palliative Care 1998;5:39-44.
- 17 Wood GJ, Shega JW, Lynch B, et al. Management of intractable nausea and vomiting in patients at the end of life: 'I was feeling nauseous all of the time ... nothing was working. JAMA 2007;298:1196-207.
- 18 Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. In: Doyle D, Hanks G, Gherny N, Calman K, editors. Oxford Textbook of Palliative Medicine., 3rd edn. Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 459-68.

АКУТНА МУЧНИНА НАКОН ХЕМИОТЕРАПИЈЕ		
НИВО ДОКАЗА А	ПРЕВЕНЦИЈА МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА НАКОН ХЕМИОТЕРАПИЈЕ ВИСОКОГ ЕМЕТОГЕНОГ РИЗИКА	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
<ul style="list-style-type: none"> За превенцију акутне мучнине и повраћања након хемиотерапије високог еметогеног ризика користи се комбинација три лека: појединачне дозе антагониста 5ХТ3 рецептора и дексаметазона и апрепитанта или фосапрепитанта а који се даје пре хемиотерапије. <p>*докази из метаанализа рандомизованих студија; постоје докази да је процедура употребљива и корисна</p>		
А	ПРЕВЕНЦИЈА ОДЛОЖЕНЕ МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА НАКОН ХЕМИОТЕРАПИЈЕ ВИСОКОГ РИЗИКА	IIa
<ul style="list-style-type: none"> Код пацијената који се лече цисплатином и који су за превенцију акутне мучнине и повраћања примили комбинацију апрепитанта или фосапрепитантаи антагониста 5ХТ3 рецептора за превенцију одложене мучнине, саветује се комбинација дексаметазона и апрепитанта због њене супериорности у односу на монотерапију дексазоном. <p>*докази из рандомизованих студија, мишљења супротстављена</p>		
НИВО ДОКАЗА А	ПРЕВЕНЦИЈА МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА НАКОН ХЕМИОТЕРАПИЈЕ АНТРАЦИКЛИНОМ И ЦИКЛОФОСФАМИДОМ	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
<ul style="list-style-type: none"> Пацијенткиње које примају комбинацију лекова антрациклина са циклофосфамидом имају велики ризик за мучнину и повраћање. За превенцију акутне мучнине и повраћања препоручује се комбинација антагониста 5ХТ3 рецептора дексаметазона и апрепитанта која се даје пре хемиотерапије. <p>*докази у рандомизованих студија, постоје докази да је процедура употребљива и корисна.</p>		
НИВО ДОКАЗА Б	ПРЕВЕНЦИЈА МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА НАКОН УМЕРЕНО ЕМЕТОГЕНЕ ХЕМИОТЕРАПИЈЕ	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ IIa
<ul style="list-style-type: none"> Код пацијената са умереним еметогеним ризиком, а који не примају комбинацију лекова антрациклина са циклофосфамидом за превенцију мучнине и повраћања, препоручује се комбинација блокатора 5 ХТ рецептора и дексазона. <p>*експерименталне клиничке студије, степен поузданости умерен, мишљења експерта супротстављена</p> <ul style="list-style-type: none"> Препоручена доза дексаметазона за превенцију акутне мучнине и повраћања након умерено еметогене хемиотерапије је 8 мг интравенски у једној дози. 		
НИВО ДОКАЗА А	ПРЕВЕНЦИЈЕ ОДЛОЖЕНЕ МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА НАКОН УМЕРЕНО ЕМЕТОГЕНЕ ТЕРАПИЈЕ	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
<ul style="list-style-type: none"> Пацијенти који примају умерено еметогену хемиотерапију за коју се зна да је удружена са значајном инциденцом одложене мучнине и повраћања требало би да примају антиеметску профилаксу за одложену емезу. 		
НИВО ДОКАЗА А	ПРЕВЕНЦИЈА ОДЛОЖЕНЕ МУЧНИНЕ НАКОН ХЕМИОТЕРАПИЈА АНТРАЦИКЛИНИМ И ЦИКЛОФОСФАМИДОМ	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
<ul style="list-style-type: none"> Код пацијената који се лече хемиотерапијом која садржи комбинацију лекова антрациклина са циклофосфамидом, а који су за превенцију акутне мучнине и повраћања примили комбинацију апрепитанта (или фосапрепитанта), антагониста 5ХТ3 рецептора и дексаметазона, саветује се примена апрепитанта за превенцију одложене емезе. <p>*Експерименталне студије, клиничке студије, мишљења експерата супротстављена, степен сагласности умерен.</p>		
НИВО ДОКАЗА Ц	ПРЕВЕНЦИЈА ОДЛОЖЕНЕ МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА НАКОН ХЕМИОТЕРАПИЈЕ КОЈА НЕ САДРЖИ АНТРАЦИКЛИН И ЦИКЛОФОСФАМИД	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ IIb
<ul style="list-style-type: none"> Код пацијената који се лече умерено еметогеном хемиотерапијом (која не садржи комбинацију лекова антрациклина са циклофосфамидом), а који су за превенцију акутне мучнине и повраћања примили палоносетрон, саветује се вишедневна примена оралног дексаметазона за превенцију одложене мучнине и повраћања. <p>*Клиничке и експерименталне студије; мишљења експерата супротстављена;</p>		

НИВО ДОКАЗА Ц	ПРЕВЕНЦИЈА АКУТНЕ МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА НАКОН ХЕМИОТЕРАПИЈЕ НИСКОГ ЕТМОГЕНОГ РИЗИКА	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ IIб
	<ul style="list-style-type: none"> Код пацијената који примају лекове ниског еметогеног ризика предлаже се превенција једним леком, на пример дексаметазоном, антагонистом 5-ХТ3 рецептора или антагонистом допаминских рецептора (метоклопрамид) <p>* Не постоје дизајниране клиничке студије, постоје клиничка истраживања чија је поузданост мала, применљивост је мање документована на основу доказа, степен сагласности умерен.</p>	
НИВО ДОКАЗА Ц	ПРЕВЕНЦИЈА АКУТНЕ МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА НАКОН ХЕМИОТЕРАПИЈЕ НИСКОГ ЕТМОГЕНОГ РИЗИКА	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
	<ul style="list-style-type: none"> Рутинска примена антиеметика пре хемиотерапије код пацијената без анамнезе мучнине и повраћања није потребна. <p>*Не постоје добро дизајниране клиничке студије, закључак донет на основу клиничког искуства, постигнут висок степен сагласности)</p>	
НИВО ДОКАЗА Ц	ПРЕВЕНЦИЈА ХРОНИЧНЕ МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА НАКОН ХЕМИОТЕРАПИЈЕ НИСКОГ ЕТМОГЕНОГ РИЗИКА	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
	<ul style="list-style-type: none"> Рутинска примена антиеметика за превенцију одложене мучнине и повраћања након хемиотерапије ниског или минималног еметског ризика није потребна. <p>*Не постоје добро дизајниране клиничке студије, закључак донет на основу клиничког искуства, постигнут висок степен сагласности.</p>	
НИВО ДОКАЗА А	ПРЕВЕНЦИЈА МУЧНИНЕ НАКОН ТЕРАПИЈЕ ЦИСПЛАСТИНОМ	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
	<ul style="list-style-type: none"> Пацијенти који примају цисплатин током више дана треба да приме 5-ХТ3 антагонисте и дексаметазон за превенцију акутне мучнине и повраћања и дексаметазон за превенцију одложене мучнине и повраћања. <p>*постоје добро дизајниране рандомизоване студије, процедура је корисна, степен сагласности висок</p>	
НИВО ДОКАЗА А	ЛЕЧЕЊЕ АНТИЦИПАЦИОНЕ МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА БИХЕВИОРАЛНА ТЕРАПИЈА	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
	<ul style="list-style-type: none"> Бихевиоралне терапије, нарочито, тренинг за прогресивну релаксацију мишића, системска десензитизација и хипноза, могу се примењивати у циљу лечења антиципационе мучнине и повраћања <p>*Постоје добро дизајниране рандомизоване студије и метаанализе, степен сагласности да је препорука корисна – висок.</p>	
НИВО ДОКАЗА Ц	ЛЕЧЕЊЕ АНТИЦИПАЦИОНЕ МУЧНИНЕ И ПОВРАЋАЊА БЕНЗОДИАЗЕПИНИ	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ IIб
	<ul style="list-style-type: none"> Бензодиазепини су једини лекови који смањују учесталост појаве антиципационе мучнине и повраћања, али у понављаним циклусима хемиотерапије њихова ефикасност тежи се смањује. <p>*Постоје клиничке и експерименталне студије, мишљења експерата су супротстављена, постоји умерен степен сагласности.</p>	
НИВО ДОКАЗА А	ЛЕЧЕЊЕ МУЧНИНЕ НАКОН ЗРАЧЕЊА НИЗАК ЕМЕТОГЕНИ РИЗИК	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
	<ul style="list-style-type: none"> Пацијенти који се зраче високо еметогеном радиотерапијом требало би да примају антагонисте 5-ХТ3 рецептора уз дексаметазон. <p>*Постоје добро дизајниране рандомизоване студије, постоји висока сагласност експерата да је процедура корисна.</p> <ul style="list-style-type: none"> Пацијенти који се зраче умерено еметогеном радиотерапијом требало би да примају антагонисте 5-ХТ3 рецептора уз разматрање краткотрајне примене дексаметазона. <p>*Постоје добро дизајниране рандомизоване студије, постоји висока сагласност експерата да је процедура корисна.</p> <ul style="list-style-type: none"> Пацијенти који се зраче радиотерапијом ниског еметогеног ризика требало би да примају 5-ХТ3 антагонист као профилаксу или интервентну („rescue“) терапију. <p>*Постоје клиничке и експерименталне студије, степен сагласности да је терапија корисна је висок.</p>	

НИВО ДОКАЗА Ц	ЛЕЧЕЊЕ МУЧНИНЕ НАКОН ЗРАЧЕЊА МИНИМАЛНИ ЕМЕТОГЕНИ РИЗИК	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ IIб
<ul style="list-style-type: none"> Пацијенти који се зраче радиотерапијом минималног еметогеног ризика требало би да примају интервентну („rescue“) терапију – антагониста допаминских рецептора или антагониста 5-ХТ3 рецептора. <p>* Не постоје клиничке студије, закључак донет на основу клиничког искуства, степен сагласности да је терапија корисна је висок.</p>		

Лечење акутне мучнине након хемиотерапије	
ЕМОГЕНИ РИЗИК	АНТИЕМЕТИЦИ
Висок	5ХТ3 + ДЕХ + АПР
Антрациклин+Цикофосфамид АЦ	5ХТ3 + ДЕХ + АПР
Умерен (осим АЦ)	ПАЛО + ДЕХ
Низак	ДЕХ или 5ХТ3 или ДРА
Минималан	Без рутинске профилаксе

* Ако није доступан антагонист НК1 рецептора за АЦ хемиотерапију, палонсетрону се даје предност у односу на друге антагонисте 5-ХТ3 рецептора.

Лечење одложене мучнине након хемиотерапије	
ЕМЕТОГЕНИ РИЗИК	АНТИЕМЕТИЦИ
Висок	ДЕХ + АПР
Антрациклин+Циклофосфамид АЦ	АПР
Умерен (осим АЦ)	ДЕХ
Низак	Без рутинске профилаксе
Минималан	Без рутинске профилаксе

ХРОНИЧНА МУЧНИНА

ПРОКИНЕТИЦИ

Основни принципи третмана хроничне мучнине која није последица хемотерапије и радиотерапије дати су у табели 5. Приказане су: клиничка слика, могући узрок и препоручена терапија код хроничне мучнине у узнапредовалим стадијумима карцинома.^{1510, 1613, 1718} Метоклопрамид се препоручује код хроничне мучнине која није изазвана хемотерапијом или радиотерапијом. Контраиндикован је код потпуне иноперабилне механичке опструкције црева због прокинетичког дејства. Због прокинетичког дејства препоручује се када је узрок хроничне мучнине гастрична стаза или гастрична регургитација (услед дисфункције аутономног нервног система у одмаклој малигној болести или велике количине асцитеса у трбушној дупљи). Ако је метоклопрамид у дози од 60 мг дневно неефикасан, треба га заменити халоперидолом.

Три мале плацебо контролисани студије евалуирале су ефикасност метоклопрамида^{21,22,23}. Резултати су противуречни. Метоклопрамид је био супериоран у односу на плацебо у канцером изазваном диспептичном синдрому²¹, али није у опиоидима изазваној мучнини²². У шпанској студији левосупририд је био ефикаснији у односу на метоклопрамид²³. Метоклопрамид се препоручује као лек првог избора за хроничну мучнину (рандомизоване студије са противуречним резултатима, постоји сагласност експерата да је терапија корисна).

Контраиндикован је код потпуне опструкције црева због прокинетичког ефекта (консензус експерата, постоји висока сагласност да је укидање терапије корисно).

Доза метоклопрамида је 10 мг на 6 сати у зависности од тежине симптома. Може се дати пер ос, с.ц или и.в. У случају погоршања може се додати још 10 мг. Укупна дневна доза је 60 мг. Ако се са том дозом не постигну резултати, треба га заменити халоперидолом (постоје добро дизајниране рандомизоване студије, постоји висока сагласност експерата да је терапија корисна).

НИВО ДОКАЗА А	КОРТИКОСТЕРОИДИ	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
<ul style="list-style-type: none"> Клиничко испитивање ефекта додавања дексаметазона метоклопрамиду код хроничне мучнине, када је достигнута доза од 60 мг метоклопрамиду, показало је да дексаметазон не повећава ефикасност метоклопрамида. *добро дизајниране рандомизоване студије, постоји висока сагласност да је терапија ефикасна Дексаметазон се препоручује као антиеметик код хроничне мучнине изазване повећаним интракранијалним притиском. <p>*Не постоје проспективне студије, постоји консензус експерата, постоји висока сагласност да је терапија ефикасна.</p>		
НИВО ДОКАЗА Ц	ХАЛОПЕРИДОЛ	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
<ul style="list-style-type: none"> Халоперидол је фенотиазински препарат, спада у групу антипсихотика и антагонисата D₂ допаминских рецептора који се налазе у хеморецепторној зони у ареи пострени и нуклеусу трактусу солитариусу.³ Он има шири спектар дејства од других блокатора D₂ рецептора јер блокира и хистаминске, мускаринске серотонинергичне и алфа адренергичке рецепторе. Зато има и израженија нежељена дејства: седацију, хипотензију, екстрапирамидалне симптоме, продужење QT интервала на ЕКГ-у. Халоперидол се препоручује као антиеметик код хроничне мучнине изазване метаболичким поремећајима (хиперкалцемија, инсуфицијенција јетре или бубрега) или опиоидима. (Постоји консензус експерата и висока сагласност да је терапија ефикасна.) <p>*Нема проспективних клиничких студија нити валидних анализа ретроспективних студија које дају предност једном антиеметику у односу на други у отклањању хроничне мучнине изазване опиоидима тако да се и метоклопрамид и халоперидол могу равномерно препоручити за отклањање хроничне мучнине изазване опиоидима (консензус експерата, постоји висока сагласност да је терапија ефикасна).</p> <ul style="list-style-type: none"> Халоперидол је ефикасан у отклањању мучнине и повраћања код потпуне иноперабилне механичке опструкције црева. (Потврђено у рандомизованим студијама са контраверзним резултатима, постоји висока сагласност да је терапија ефикасна). Дозе халоперидола су од 0,5 до 2,5 мг дневно. Даје се на 6, 12, 24 сата. 		
НИВО ДОКАЗА Ц	ЛЕВОПРОМАЗИН	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
<ul style="list-style-type: none"> Левопромазин се примењује када су метоклопрамид и халоперидол неефикасни. <p>*Не постоје проспективне студије, постоји консензус експерата, постоји висока сагласност да је терапија ефикасна.</p>		

- ПРОХЛОРПЕРАСИН – Нема података о његовом антиеметичком деловању у узнапредовалом карциному. Има сигнификантно мање ефекте од великих доза метклопрамида.²⁴
- ХЛОРПРОМАЗИН – У великим контролисаним студијама даје боље ефекте у комбинацији са другим антиеметичима него самостално²⁵.
- ХАЛОПЕРИДОЛ – Нема контролисаних рандомизованих студија са халоперидолом осим код цревне опструкције.^{26, 27, 28}
- ОЛАНЗАПИН – Нема контролисаних рандомизованих студија са оланзапином за хроничну мучнину. Два рада са малим серијама болесника и субјективном проценом показују да је он изгледа ефикасан када други антиеметици нису.²⁹
- ЛЕВОПРОМАЗИН – Нема контролисаних рандомизованих студија о левопромазину у палијативном лечењу. У малим серијама он је успешно коришћен као лек прве линије код 12% пацијената. Два болесника су почели да га користе када нису реаговали на друге антиеметике.^{30, 31, 30, 31}

ХРОНИЧНО ЛЕЧЕЊЕ МУЧНИНЕ

КЛИНИЧКА СЛИКА	МОГУЋИ УЗРОК	ТРЕТМАН
<ul style="list-style-type: none"> • Повремено повраћање и мучнина • Губитак апетита • Повраћања у млазу или учестала мала повраћања флацидног стомака • Друга стања као што су синкопалне епизоде постурална хипотензија 	<p>Отежано или нарушено гастрично пражњење</p> <ul style="list-style-type: none"> • Узнапредовали локални тумор • (абдомен, панкреас, метастазе у јетри, изражен асцит) • Морфин, антихолинергици • Гастроентеростоме • Неуропатије (диабетес, алкохолизам, бубрежне болести, инфилтрација плексуса целиакус-а, паранеопластични синдроми) 	<p>Прокинетицки антиеметици</p> <ul style="list-style-type: none"> • Метоклопрамид • Домперидоне • Дексаметазон (екстерна компресија, туморска опструкција, дифузни гастрични тумор) • Инхибитори протонске пумпе (желудачна иритација, рефлукс)
дисфагија, бол, регургитација, кашаљ	<ul style="list-style-type: none"> • регургитација • опструкција/ • компресија езофагуса 	<ul style="list-style-type: none"> • дилатација, стент, ласер • дексаметазон
перзистентна мучнина са повременим повраћањем	<ul style="list-style-type: none"> • лекови/метаболички поремећаји • лекови (опиоиди, антибиотици, ссри антидепресиви, дигохин) • узнапредовала малигна болест • сепса • погоршање функције бубрега или јетре • хиперкалцемиа хипомагнезема хипонатремиа 	<ul style="list-style-type: none"> • халоперидол • метоклопрамид • левопромазин
<ul style="list-style-type: none"> • главобоља • укоченост врата 	<ul style="list-style-type: none"> • болести мозга • туморска компресија или иритација • повећан интракранијални притисак • анксиозност 	<ul style="list-style-type: none"> • циклизин • додати дексаметазон
<ul style="list-style-type: none"> • дискоординација покрета • вертиго, глувоћа, 	<ul style="list-style-type: none"> • вестибуларни систем • кинетозе • синдром можданог стабла 	<ul style="list-style-type: none"> • метоклопрамид и/или левопромазин • циклизине + халоперидол • додати дексаметазон

Литература:

1. Baines MJ. ABC of palliative care Nausea, vomiting, and intestinal obstruction. *BMJ*. 1997;315(7116):1148–1150.
2. Peroutka SJ, Snyder SH. Antiemetics: neurotransmitter receptor binding predicts therapeutic actions. *Lancet*. 1982;1(8273):658–659.
3. Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med*. 1993;329(24):1790–1796.
4. Bishop TF, Morrison RS. Geriatric palliative care – Part I: pain and symptom management. *Clin Geriatr*. 2007;15(1):25–32
5. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(1):58–69.
6. Stephenson J, Davies A. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2006;14(4):348–353
7. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care*. 1991;7(2):6–9.
8. Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, et al. The memorial symptom assessment scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *Eur J Cancer*. 1994;30A(9):1326–1336.
9. Melzack R, Rosberger Z, Hollingsworth ML, Thirlwell M. New approaches to measuring nausea. *CMAJ*. 1985;133(8):755–758 Sigurdardottir KR, Haugen DF. Prevalence of distressing symptoms in hospitalised patients on medical wards: a cross-sectional study. *BMC Palliat Care* . 2008;7:16.
10. Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ, et al Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. *Support Care Cancer* 2004;12:432-40
11. Keeley PW Nausea and vomiting in people with cancer and other chronic diseases. *Clin Evid (Online)* 2009. January 13. pii:2406. (6 September 2010, date last accessed).
12. Mannix KA Palliation of nausea and vomiting. *CME Cancer Med* 2002;1:18-22.
13. Stephenson J, Davies. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2006;14:348-353.
14. Glare PA, Dunwoodie D, Clark K, et al. Treatment of nausea and vomiting in terminally ill cancer patients. *Drugs* 2008;68:2575-90.
15. Twycross R. Wilcock . *Palliative Care Formulary* 3. 3rd edn. Nottingham: Palliativedrugs.com Limited; 2007.
16. Twycross R, Back I. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Eur J Palliative Care* 1998;5:39-44.
17. Wood GJ, Shega JW, Lynch B, et al. Management of intractable nausea and vomiting in patients at the end of life: ‘I was feeling nauseous all of the time ... nothing was working. *JAMA* 2007;298:1196-207.
18. Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. In: Doyle D, Hanks G, Gherny N, Calman K, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*,. 3rd edn. Oxford: Oxford University Press; 2005. p. 459-68.
19. Naeim, Arash, et al. “Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting.” *Journal of Clinical Oncology* 26.23 (2008): 3903-3910. Glare, Paul, et al. “Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer.” *Supportive Care in Cancer* 12.6 (2004): 432-440.
20. Kennett A. An open study of methotrimeprazine (levomepromazine) in the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2004; 13: 715-721
21. Bruera E, Belzile M, Neumann C, Harsanyi Z, Babul N, Darke A. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(6):427–435.
22. Hardy J, Daly S, McQuade B, et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p.o. with placebo and metoclopramide 10 mg t.d.s. p.o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients. *Support*

-
- Care Cancer. 2002;10(3):231–236.
23. Corli O, Cozzolino A, Battaiotto L. Effectiveness of levosulpiride versus metoclopramide for nausea and vomiting in advanced cancer patients: a double-blind, randomized, crossover study. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10(7):521–526.
 24. Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, et al. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 1981;305(16):905–909.
 25. Mystakidou K, Befon S, Lioffi C, Vlachos L. Comparison of the efficacy and safety of tropisetron, metoclopramide, and chlorpromazine in the treatment of emesis associated with far advanced cancer. *Cancer.* 1998;83(6):1214–1223.
 26. Perkins P, Dorman S. Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:CD006271.
 27. Critchley P, Plach N, Grantham M, et al. Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2001;22(2):631–634.
 28. Hardy JR, O’Shea A, White C, Gilshenan K, Welch L, Douglas C. The efficacy of haloperidol in the management of nausea and vomiting in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(1):111–116.
 29. Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, et al. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23(6):526–532.
 30. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist.* 2007;12(9):1143–1150.
 31. Wycross R, Bankby G, Hallowood J. The use of low-dose methotrimeprazine (levomepromazine) in the management of nausea and vomiting. *Prog Palliat Care.* 1997;5:49–53.
 32. Yates R, Lyons M, Horstman A. Symptom control in advanced cancer. *Journal of the American Academy of Physician Assistants.* 2003 October 2003;16(10):40 -52.
 33. Pan CX, Morrison SR, Ness J, Fugh-Berman A, Leipzig RM. Complementary and Alternative Medicine in the Management of Pain, Dyspnea, and Nausea and Vomiting Near the End of Life: A Systematic review. *Journal of Pain and Symptom. Management.* 1999 December 13, 1999;20(5):374 - 87.
 34. Critchley P, Plach N, Grantham M, Marshall D, Taniguchi A, Latimer E. Efficacy of Haloperidol in the Treatment of Nausea and Vomiting in the Palliative Patient: A Systematic Review. *Journal of Pain and Symptom Management* 2001 August. 2001;22(2):631 - 4.
 35. Tyler LS, Lipman AG. Nausea and Vomiting in Palliative Care. *Evidenced Based symptom Control in Palliative Care: Systematic Reviews and Validated Clinical Practice Guidelines for 15 Common Problems in Patients with Life Limiting Disease.* 2000;8(1):163 - 81.
 36. Currow DC, Coughlan M, Fardell B, Cooney NJ. Use of Ondansetron in Palliative Medicine. *Journal of Pain and Symptom Management.* 1997 May 5, 1997;13(5):302 - 7.
 37. de Kock I. Nausea and vomiting. In: MacDonald N, Oneschuk D, Hagen N, Doyle D, editors. *Palliative Medicine - A case based manual* 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc.; 2005.
 38. Downing M. Nausea and Vomiting. In: Downing GM, Wainwright W, editors. *Medical Care of the Dying.* 4th ed. Victoria, British Columbia, Canada: Victoria Hospice Society Learning Centre for Palliative Care; 2006. p. 317 - 33.
 39. Herndon CM, Jackson II KC, Hallin P, A. Management of Opioid Induced Gastrointestinal Effects in Patients Receiving. *Palliative Care. Pharmacotherapy.* 2002 February 2002;22(2):240 - 50.
 40. Yates R, Lyons M, Horstman A. Symptom control in advanced cancer. *Journal of the American Academy of Physician Assistants.* 2003 October 2003;16(10):40 -52.
 41. Rousseau P. Nonpain Symptom Management in the Dying Patient. *Hospital Physician.* 2002 Hospital Physician;38(2):51 - 6. Pan CX, Morrison SR,
 42. Ness J, Fugh-Berman A, Leipzig RM. Complementary and Alternative Medicine in the Management of Pain, Dyspnea, and Nausea and Vomiting Near the End of Life: A Systematic review. *Journal of Pain and Symptom. Management.* 1999 December 13, 1999;20(5):374 - 87.
 43. Tyler LS, Lipman AG. Nausea and Vomiting in Palliative Care. *Evidenced Based symptom Control*

- in Palliative Care: Systematic Reviews and Validated Clinical Practice Guidelines for 15 Common Problems in Patients with Life Limiting Disease. 2000;8(1):163 - 81.
44. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A Comparison of Symptom Prevalence in Far Advanced Cancer, AIDS, Heart Disease, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Renal Disease. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2005 June 13, 2005;31(1):58 - 69.
 45. Doorley J, Hobbs M. The use of Selective Serotonin Antagonists in the Palliation of Intractable Nausea. *Clinical Nurse Specialist: The Journal for Advanced Nursing Practice*. 2004 November/December 2004;18(6):282 - 4.
 46. Owens DA. Haloperidol as an Antiemetic. *Journal of Hospice and Palliative Nursing*. 2005 January/February 2005;7(1):7 - 8.
 47. Currow DC, Coughlan M, Fardell B, Cooney NJ. Use of Ondansetron in Palliative Medicine. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1997 May 5, 1997;13(5):302 - 7.
 49. 11. Critchley P, Plach N, Grantham M, Marshall D, Taniguchi A, Latimer E. Efficacy of Haloperidol in the Treatment of Nausea and Vomiting in the Palliative Patient: A Systematic Review. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2001 August 2001;22(2):631 - 4.
 52. 13. Wheeler MS. Palliative Care is more than Pain Management. *Home Healthcare Nurse*. 2004 April 2004;22(4):250 - 5.
 53. 14. Ladd LA. Nausea in Palliative Care. *Journal of Hospice and Palliative Nursing*. 1999 April - June 1999;1(2):67 - 70.
 54. 15. Haughney A. Nausea & Vomiting in End-Stage Cancer. *American Journal of Nursing*. 2004 November 2004;104(11):40 - 8.
 55. 16. Thompson I. The management of nausea and vomiting in palliative care. *Nursing Standard*. 2004 September 24, 2004;19(8):46 - 53.
 57. 17. Bentley A, Boyd K. Use of clinical pictures in the management of nausea and vomiting: a prospective audit. *Palliative Medicine*. 2001 May 2001;15(3):247 - 53.
 59. 18. Close H. Nausea and vomiting in terminally ill patients: towards a holistic approach. *Nurse Prescribing*. 2003 February 1,2003;1 (1):22 - 6.

КАШАЉ

Акутни кашаљ физиолошки има две функције: да спречи улазак страног материјала у доње дисајне путеве и да одстрани секрет из плућа и бронхијалног стабла.

Хронични кашаљ је чест симптом у пацијената са карциномом плућа. Сув надражајни кашаљ се јавља у >65%, а продуктивни кашаљ са искашљавањем у > 25% болесника и може значајно да ремети квалитет живота болесника. Кашаљ често може да представља главни симптом карцинома, нарочито карцинома бронха. Као и код диспнеје треба идентификовати узрок кашља и третирати га на адекватан начин. Нпр. инфекција, плеурална инфилтрација тумором и сл. Остале факторе који могу довести до кашља, коморбидитет, као што је рефлукс једњака, хронична опструктивна болест плућа, конгестивна срчана инсуфицијенција, употреба лекова (АЦЕ инхибитора) такође треба идентификовати и адекватно третирати.

Чак и када није могуће у потпуности сузбити кашаљ, његово стављање под контролу може значајно да побољша квалитет живота болесника са малигном болешћу. У узнапредовалим или терминалним стањима болести, када не постоји специфична антинеопластична терапија, кашаљ постаје велики проблем.

Први корак у третману кашља је процена. Она је темељ успешног третмана и подразумева добру анамнезу, клинички преглед, увид у медицинску документацију и терапије које је пацијент имао, које лекове тренутно узима, психосоцијали статус пацијента. Прегледом треба утврдити узрок кашља и његов утицај на квалитет живота пацијента.

најчешћа питања на која треба одговорити како би се направила добра процена ^{1-3,6-8,10-12}	
ПОЧЕТАК	Када су почели напади кашља, колико дуго траје последњи, колико често се понављају?
ПРОВОЦИРАЈУЋИ ФАКТОРИ	Шта обично изазива кашаљ, шта га појачава а шта смирује?
КВАЛИТЕТ	Како пацијент доживљава кашаљ, како га описује, да ли је кашаљ позициониран?
РЕГИЈА И ШИРЕЊЕ	Одакле долази кашаљ (горњи дисајни путеви, грудни кош...)? Где се шири?
ИНТЕНЗИТЕТ	Позиционирати интензитет кашља на нумеричкој скали од 0 до 10; где је 0 стање без кашља, 10 неиздрживи напади, најгори могући кашаљ – САДА, У НАЈБОЉЕМ СЛУЧАЈУ, У НАЈГОРЕМ СЛУЧАЈУ, ПРОСЕЧНО
ТРЕТМАН	Које лекове уобичајено узима, које третмане уобичајено има, какав је њихов ефекат, да ли се испољавају неки нежељени ефекти лекова које узима и терапије коју прима? Које је све лекове узимао до сада?
РАЗУМЕВАЊЕ /УТИЦАЈ НА ПАЦИЈЕНТА	Шта пацијент мисли да је узрок његовог кашља, како кашаљ утиче на њега и његову породицу?
ОЧЕКИВАЊА	Шта је циљ терапије, који су прихватљиви, а који оптимални резултати на нумеричкој скали од 1 до 10? Да ли постоје неки други погледи и осећања која су важна за породицу у вези са кашљем?

Третман хроничног кашља треба да обухвати препознавање и третирање реверзибилних узрока кад год је то могуће, као и препознавање главних узрока хроничног кашља и њихово третирање у зависности од стадијума болести.

Препознавање основне етиологије кашља од суштинске је важности за одређивање правилне терапије^{1-3,7-9,11-13}

У следећој табели дати су најчешћи узроци кашља и њихов третман у палијативној нези

УЗРОЦИ КАНЦЕРОМ ИЗАЗВАНОГ КАШЉА	ТРЕТМАН
Стридор услед опструкције дисајних путева	Дексаметазон 16 мг или преднизолон 60 мг, ако дексаметазон није доступан, консултовати онколога или специјалисту за плућне болести
Лимфангитис, прогресија болести	Консултовати онколога, размотрити употребу кортикостероида
Трахеоезофагијална фистула са аспирацијом (кашаљ након гутања)	Консултовати онколога – стентовање ако је могуће
Малигна ефузија плеуре	Размотрити могућност плеуралне дренаже (торакоцентеза или плеуродеза)
Пнеумонитис	Консултовати онколога, кортикостероиди
Пострадиационо оштећење плућа	Кортикостероиди
Опструкција вене цаве супериор	Радиотерапија, кортикостероиди
Узнапредовала болест са мултифакторијаним узроцима кашља	Опиоиди, кортикостероиди, симптоматска терапија
Тумором узрокована иритација дисајних путева	Радиотерапија, ласер третмани или електрокоагулациони третмани, самоександирајући стентови, кортикостероиди
ОСТАЛИ УЗРОЦИ КАШЉА	
Пушење	Одвикавање од пушења, дати савет ако је потребно.
Аспирација	Антибиотици ако постоје знаци инфекције, антисекретолитици, симптоматска терапија.
Гастро – езофагеални рефлукс	Инхибитори протонске пумпе, инхибитори H ₂ рецептора, прокинетици типа метоклоперарида
Инфекције	Антибиотици по антибиограму
АЦЕ инхибитори	Прекид узимања АЦЕ инхибитора и њихова адекватна замена
Синдром надражајног кашља из горњих дисајних путева	Назални спојеви: вазоконстриктори, кортикостероиди, антихистаминици
Хронична болест плућа, астма	Третирање хроничне болести (бронходилататори, антибиотици, кортикостероиди за сузбијање инфламације...) Консултација специјалисте за плућне болести.
Конгестивна срчана инсуфицијенција	Третирање конгестивне срчане инсуфицијенције, консултација кардиолога

Хронични кашаљ може бити узнемиријуће искуство како за пацијента тако и за породицу. Едукација пацијента у односу на етиологију и очекивања од третмана (лечења) један је од основних принципа за успешност терапије. Едукација везана за правилно дисање и могуће начине избацивања секрета такође је од суштинске важности.^{1,8,12,14,15}

МЕДИКАМЕНТОЗНИ ТРЕТМАН КАШЉА		
НИВО ДОКАЗА Ц	АНТИТУСИЦИ И ЕКСПЕКТОРАНСИ ^{1,2,3,5,10,12}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ IIa
<ul style="list-style-type: none"> Сузбијање благог непродуктивног кашља може се постићи класичним антитусицима Понекад чак и кашаљ резистентан на опиоиде добро реагује на антитусике на бази локалних анестетика. Експекторанси се такође могу успешно користити у терапији благог до умереног продуктивног кашља Не постоји посебна препорука ни за један антитусик или експекторанс 		
НИВО ДОКАЗА Б	БРОНХОДИЛАТАТОРИ ^{38,39}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
<ul style="list-style-type: none"> Бронхоспазам може често да изазове кашаљ уколико пацијент са карциномом има и хроничну опструктивну болест плућа као коморбидитет. Стандардни бронходилататори могу да значајно смање кашаљ 		
НИВО ПРЕПОРУКЕ А	ОПИОИДИ ^{2,3,5,8,10,16,17}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
<ul style="list-style-type: none"> Код узнапредовалог карцинома са мултифакторијалним кашљем, опиоиди су лекови прве линије у сузбијању кашља. У следећој табели дате су препоручене дозе опиоида код кашља 		
ЛЕК	ДОЗА	
Морфин	5мг у једној дози у комбинацији са ораморфом, ако је ефикасно дугоделујући морфин 5 – 10мг 2 пута дневно.	
Диаморфин	5–10 мг С.К /24 сата.	
Метадон	2 мг дневно (2мл раствора 1мг/мл) Метадон је моћан антитусик, потентнији од морфина и кодеина. Препоручује се узимање 2 сата пре одласка на спавање код упорног ноћног кашља.	
Кодеин	10–20 мг сваких 6 сати. Дневна доза не треба да прелази 120 мг.	
Дихидрокодеин	10 мг 3 пута дневно.	
Хидрокодон	5–10 мг сваких 4–6 сати. Максимална дневна доза 60 мг. Бољи антитусик него кодеин али лошији од морфина.	
Хидроморфон	1–2 мг сваких 4 сата пер ос.	
Оксикодон	5 мг сваких 4 сата.	
НИВО ДОКАЗА Ц	КОРТИКОСТЕРОИДИ ^{4,19,20,21,26}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
<ul style="list-style-type: none"> Нису нађене рандоминизоване дупло следе студије и метаанализе о давању стероида код кашља. Код неких стања као што је зрачна терапија кортикостероиди у високим дозама могу значајно смањити кашаљ. Препоручује се дексаметазон 4–8мг пер ос или и. в. или с. ц. у зависности од тежине и узрока. Треба избегавати њихову дугу употребу због повећаног ризика од миопатије. Препоручује се и употреба преднизолонa у дози 30 мг током две недеље 		
НИВО ДОКАЗА Ц	ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ ^{19, 20, 21, 22}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ IIa
<ul style="list-style-type: none"> Код надражајног кашља инхалатори са локалним анестетиком могу бити корисни. Инхалатор са лидокаином 5мл 0.2% раствора. Инхалатор са бупивакаином 5 мл 0.25% раствора. 		
НИВО ДОКАЗА А	ХЕМОТЕРАПИЈА ^{23,24,25,26}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
<ul style="list-style-type: none"> Хемотерапијски лекови као што су гемцитабин и базична хемотерапија цисплатином могу смањити кашаљ од 44-80% 		

НЕФАРМАКОЛОШКИ ТРЕТМАН		
НИВО ДОКАЗА Ц	ХИРУРШКИ ТРЕТМАН ^{35, 36, 37}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ IIa
<ul style="list-style-type: none"> Нису нађене системске студије које су се бавиле ефектом хируршке ресекције тумора на хронични кашаљ, али клиничко искуство указује да се кашаљ смањује након ресекције тумора. 		
НИВО ДОКАЗА А	РАДИОТЕРАПИЈА ^{40, 41}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
<ul style="list-style-type: none"> Постоје добро дизајниране студије које указују да палијативна зрачна терапија може значајно смањити хронични кашаљ 		
НИВО ДОКАЗА Б	ЕНДОБРОНХИЈАЛНЕ ПРОЦЕДУРЕ ^{27,28,29,30,31,32,33,34}	СТЕПЕН ПЕПОРУКЕ I
<ul style="list-style-type: none"> Ендобронхијалне ласерске и термокаутеризацијске процедуре најчешће су коришћене код диспнеје или хемоптоје, али је примећено да се хронични кашаљ након тих процедура смањује у 51–90% пацијената. 		
НИВО ДОКАЗА Ц	ОСТАЛЕ НЕФАРМАКОЛОШКЕ ПРОЦЕДУРЕ ^{1,4,6,8,12}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ IIa
<ul style="list-style-type: none"> Постављање болесника у положај за постуралну дренажу (положај је одређен сегментом плућа који желимо да дренирамо). Постуралну дренажу не треба користити код егзацербације хроничног бронхитиса. Избегавање пушења, хемијских иританата и иритирајућих или штетних гасова. Инхалација физиолошким раствором. Адекватна хидрација пацијената. Аспирација је индикована код <ol style="list-style-type: none"> перзистентног, фудројантног плућног едема аспирања бронхијалног секрета код пацијената са трахеостомом аспирација садржаја из уста и гоњих дисајних путева код потпуне опструкције једњака код присутног крварења у устима и хипофарингсу Спровести стратегију за спречавање анксиозности. 		

Литература:

- Gallagher R. Cough in Terminal Care. In: Downing GM, Wainwright W, editors. Medical Care of the Dying. 4th ed. Victoria, B.C.Canada: Victoria Hospice Society Learning Centre for Palliative Care; 2006. p. 363 - 5.
- Chan KS, Sham M, M. K., Tse DMW, Thorsen AB. Palliative medicine in malignant respiratory diseases. In: Doyle D, Xanks G,
- Cherny NI, Calman K, editors. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 3rd ed. New York, New York: Oxford University Press Inc.,New York; 2005. p. 587 - 618.
- Leach R. Palliative medicine and non-malignant, end-stage respiratory disease. In: Doyle D, Xanks G, Cherny NI, Calman K, editors. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 3rd ed. New York, New York: Oxford University Press Inc., New York; 2005.p. 895 - 916.
- Esper P, Xeidrich D. Symptom Clusters in Advanced Illness. Seminars in Oncology Nursing. 2005 February 2005;21(1):20 - 8.
- Kvale PA, Simoff M, Prakash UBS. Palliative care. Chest 2003 Jan; 123(1): Suppl: 284S-311S. January 2003.
- Louie K, Bertolino M, Fainsinger R. Management of Intractable Cough. Journal of Palliative Care. 1992 1992;8(4):46 - 8.
- Zylicz Z, Krajnik M. The use of antitussive drugs in terminally ill patients. European Journal of Palliative Care 2004 Nov-Dec; 11(6): 225-9.
- Irwin RS, Baumann MX, Bolser DC, Boulet L-P, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and Management of Cough - Executive Summary. Chest. 2006 January 2006;129:1S - 23S.
- Xolmes RL, Fadden CT. Evaluation of the Patient with Chronic Cough. American Family Physician. 2004 May 1, 2004;69(9):2159 - 66.
- Whiting N. Cough. In: MacDonald N, Oneschuk D, Xagen N, Doyle D, editors. Palliative Medicine

-
- A case based manual 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc.; 2005.
12. Sherman DW, Matzo ML, Coyne P, Ferrell BR, Penn BK. Teaching symptom management in end-of-life care: the didactic content and teaching strategies based on the end-of-life nursing education curriculum. *Journal for Nurses in Staff Development - JNSD*. 2004 May-Jun;20(3):103-15; quiz 16-7.
 13. Coyne PJ, Lyne ME, Watson AC. Symptom management in people with AIDS. *American Journal of Nursing*. 2002 Sep;102(9):48- 56; quiz 7.
 14. Dudgeon D. Dyspnoea. In: MacDonald N, Oneschuk D, Xagen N, Doyle D, editors. *Palliative Medicine - A case based manual 2nd ed*. New York: Oxford University Press Inc.; 2005.
 15. 14. McCool FD, Rosen MJ. Nonpharmacologic Airway Clearance Therapies: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006 January, 2006;129(Supplement):250 - 9. Registered Nurses' Association of Ontario. Nursing Best Practice Guideline: Nursing Care of Dyspnea: The 6th Vital Sign in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Nursing Best Practice Guidelines Program 2005; Available from: http://www.rnao.org/Storage/11/604_BPG_COPD.pdf
 16. Xomsi J, Walsh D, Nelson KA. Important drugs for cough in advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2001;19:565-74.
 17. Stein WM, Young KM. Nebulized morphine for paroxysmal cough and dyspnea in a nursing home resident with metastatic cancer. *The American Journal of Hospice and Palliative Care*. 1997 March/April 1997;14(2):52 - 6.
 18. Moroni M, Porta C, Gualtieri G, Nastasi G, Tinelli C. Inhaled sodium cromoglycate to treat advanced lung cancer patients. *British Journal of Cancer*. 1996;74(2):309-11.
 19. Dudgeon, DJ, Lertzman, M Dyspnea in the advanced cancer patient. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16, 212-219
 20. Ong, KC, Kor, AC, Chong, WF, et al Effects of inhaled furosemide on exertional dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169, 1028-1033
 21. Abratt, RP, Willcox, PA The effect of irradiation on lung function and perfusion in patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31, 915-919
 22. Abratt, RP, Willcox, PA The effect of irradiation on lung function and perfusion in patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31, 915-919
 23. Gogas, H, Lofts, FJ, Evans, TR, et al Outpatient treatment with epirubicin and oral etoposide in patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1997; 76, 639-642
 24. Hickish, TF, Smith, IE, Nicolson, MC, et al A pilot study of MVP (mitomycin-C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998; 77, 1966-1970
 25. White, SC, Lorigan, P, Middleton, MR, et al Randomized phase II study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine compared with single-agent carboplatin in patients with poor prognosis small cell lung carcinoma. *Cancer* 2001; 92, 601-608
 26. Luporini, G, Barni, S, Marchi, E, et al Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Respir J* 1998; 12, 97-101
 27. Anderson-James S, Marchant JM, Acworth JP, Turner C, Chang AB. Inhaled corticosteroids for subacute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2:CD008888. doi: 10.1002/14651858.CD008888.pub2. Review. PubMed PMID: 23450591.
 28. Hetzel, MR, Smith, SG Endoscopic palliation of tracheobronchial malignancies. *Thorax* 1991; 46, 325-333
 29. Cavaliere, S Nd-Yag laser resection of tracheobronchial lesions. *Panminerva Med* 1986; 28, 101-104
 30. Cavaliere, S, Foccoli, P, Farina, PL Nd:YAG laser bronchoscopy: a five-year experience with 1,396 applications in 1,000 patients. *Chest* 1988; 94, 15-21
 31. Cavaliere, S, Foccoli, P, Toninelli, C, et al Nd:YAG laser therapy in lung cancer: an 11-year experience with 2,253 applications in 1,585 patients. *J Bronchol* 1994; 1, 105-111
 32. Cavaliere, S, Venuta, F, Foccoli, P, et al Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients. *Chest* 1996; 110, 1536-1542

33. Lee, P, Kupeli, E, Mehta, AC Therapeutic bronchoscopy in lung cancer: laser therapy, electrocautery, brachytherapy, stents, and photodynamic therapy. *Clin Chest Med* 2002; 23, 241-256
34. Petrou, M, Kaplan, D, Goldstraw, P Bronchoscopic diathermy resection and stent insertion: a cost effective treatment for tracheobronchial obstruction. *Thorax* 1993; 48, 1156-1159
35. de Perrot, M, Fadel, E, Mercier, O, et al Long-term results after carinal resection for carcinoma: does the benefit warrant the risk? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131, 81-89
36. Pezzetta, E, Meyer, A, El Lamaa, Z, et al Left-sided modified Kergin carinoplasty as an alternative to carinal resection for centrally located non-small cell lung cancer pretreated by radiochemotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130, 1218-1219
37. Regnard, JF, Perrotin, C, Giovannetti, R, et al Resection for tumors with carinal involvement: technical aspects, results, and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 2005; 80, 1841-1846
38. Moroni, M, Porta, C, Gualtieri, G, et al Inhaled sodium cromoglycate to treat cough in advanced lung cancer patients. *Br J Cancer* 1996; 74, 309-311
39. Luporini, G, Barni, S, Marchi, E, et al Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Respir J* 1998; 12, 97-101
40. Medical Research Council Lung Cancer Working Party.. Inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC): a Medical Research Council randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions; report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1991; 63, 265-270
41. Medical Research Council Lung Cancer Working Party.. A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status. *Br J Cancer* 1992; 65, 934-941
42. Lehto J, Anttonen A, Sihvo E. [Treatment of dyspnea and other respiratory symptoms in palliative care]. *Duodecim*. 2013;129(4):395-402. Review. Finnish. PubMed PMID: 23484356.
43. Martí-Carvajal AJ, Conterno LO, Knight-Madden JM. Antibiotics for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;1:CD006110. doi: 10.1002/14651858.CD006110.pub3. Review. PubMed PMID: 23440803.
44. Sinopal'nikov AI, Kliachkina IL. [Cough: differential diagnosis and differentiated treatment]. *Ter Arkh*. 2012;84(8):95-102. Review. Russian. PubMed PMID: 22994100.

ДИСПНЕЈА

ДЕФИНИЦИЈА

- Диспнеја се дефинише као непријатан осећај и тешкоћа при дисању.
- Пацијенти је често дефинишу као напор при дисању, недостатак ваздуха, гушење или плитко дисање
- Чест је симптом у узнапредовалом карциному.
- То је субјективан осећај који често није праћен променама у физикалном налазу.
- Диспнеја заједно са другим параметрима према многим ауторима представља значајан прогностички фактор преживљавања у одмаклим фазама карцинома.

УЗРОЦИ ДИСПНЕЈЕ КОД БОЛЕСНИКА СА КАРЦИНОМОМ

1. ДИРЕКТНО ПРИСУСТВО ТУМОРА

ПРИМАРНИ ТУМОР

- ✓ Инфилтрација плућног паренхима
- ✓ Опструкција медијастинума
- ✓ Мезотелиом плеуре
- ✓ Опструкција бронха или трахеје

МЕТАСТАЗЕ

- ✓ Метастазе на плућима
- ✓ Плеурални излив
- ✓ Излив у перикарду
- ✓ Туморска емболија
- ✓ Линфитис карциноматоза
- ✓ Увећање јетре и асцит
- ✓ Метастазе у ребрима

2. ИНДИРЕКТНЕ ПОСЛЕДИЦЕ ПРИСУСТВА ТУМОРА

- Анемија
- Кахексија
- Мишићна слабост
- Упала плућа
- Анксиозност

3. АНТИНЕОПЛАСТИЧНА ТЕРАПИЈА

- Радијација: фиброза плућа
- Операције на плућима
- Токсичност лекова који се користе за хемиотерапију

ДИЈАГНОЗА ^{1,5,7,14,16,17,21,25,39,30}

Код пацијената са одмаклом малигном болешћу узрок диспнеје је мултифакторијалан, па су за постављање дијагнозе неопходни: добра и прецизна анамнеза, коректан клинички преглед, коришћење других дијагностичких метода и процедура као што су лабораторијске анализе, радиографски снимак плућа, гасне анализе и сл. За корисност тестова плућне функције не постоји сагласност аутора јер они често нису у колерацији са субјективним осећајем.

Диспнеје код болесника са карциномом

ПРОЦЕНА ^{1,3,9,10,12,19,21,25}

1. Разјаснити, ако је могуће, узроке диспнеје, пратеће симптоме и коморбидитет малигног обољења.
2. Сагледати (проверити) да ли је третман основне болести одговарајући, и урадити потребне консултације.
3. Сагледати реверзибилне узроке као што су: инфекције, плеуралне ефузије, анемије, аритмије, бронхоспазам или плућне емболије.
4. Проверити сатурацију периферне крви кисеоником, ако је доступан пулсни оксиметар.
5. Питати пацијента да оцени ниво стреса, анксиозности, као и интензитет симптома.
6. Сагледати пацијентове страхове, као и утицај диспнеје на функционалне способности и квалитет живота.
7. У свакодневној пракси за брзу процену диспнеје користи се нумеричка скала од 0 до 10, где је 0 стање без диспнеје, а 10 стање највеће могуће диспнеје.

ТРЕТМАН

- Препоручује се третирање реузбибилних узрока када год је то могуће.
- Ако је узок диспнеје стридор или синдром горње шупље вене, препоручује се хитна хоспитализација пацијента.
- Препоруке за медикаментозни третман дате су у табели испод.

МЕДИКАМЕНТОЗНИ ТРЕТМАН		
БРОНХОДИЛАТАТОРИ		
Бронходилататори		
<ul style="list-style-type: none"> • Дају се код бронхоспазма. Могу се ординирати помоћу инхалатора, орално или парентерално. • Треба их укинути ако нема симптоматског бенефита. 		
НИВО ДОКАЗА Ц	КОРТИКОСТЕРОИДИ ^{1-5,7,13,16,29}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ IIa
Кортикостероиди		
<ul style="list-style-type: none"> • Нема рандомизованих контролисаних студија о ефикасности кортикостерида у терминалним фазама малигне болести. • Кортикостероиди су корисни код опструкције дисајних путева, карциноматозног лимфогенитиса, радиационог пнеумонитиса и синдрома шупље вене. • Почине се са дозом од 8 мг једном дневно. Уколико постоји субјективно побољшање, доза се повећава до 16 мг дневно. Уколико дексаметазон није доступан, може се користити метилпреднизолон у дози од 60 мг. • Уколико изостане или дође до слабљења ефекта, треба их обуставити. 		
НИВО ДОКАЗА А	ОПИОИДИ ^{1-6,8-14,16,18,19,21,22,24,25,27,29,30,34,35}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
Опиоиди		
<ul style="list-style-type: none"> • Када се примене перорално или парентерално, опиоиди ефикасно отклањају субјективан осећај диспнеје. • Могу редуковати диспнеју, посебно у миру и терминалним стањима. • Треба их дати али се пацијент мора пратити и морају се пратити нусефекти. • Морфин примењен у 25% – већој дози од регуларне аналгетске код пацијената који су лечени морфином показао је значајно побољшање у односу на плацебо. • Препоручује се да код пацијената који нису лечени опиоидима терапија почне са 2–5мг краткоделујућег морфина на 6 сати. • Ако је пацијент лечен благим опиоидом, препоручује се краткоделујући морфин 5–10мг сваких 6 сати. • Ако је пацијент лечен морфином, препоручује се повећање регуларне дозе за 25%. • Код пролонгиране диспнеје препоручује се континуирана инфузија морфина (инфузине пумпе, перфузори). • Препоручује се употреба континуиране субкутане (СК) инфузије код умирућег пацијента. • Дозе су уобичајне, могу се кориговати ако је потребно. Препоручује се такође комбинација са мидазоламом СК или у инфузији. • Опиоиди друге линије, препоручују се када пацијент не може да толерише морфин због нежељених дејстава лека. <ul style="list-style-type: none"> -Хидроморфон 0,5–1мг на уста на сваких 4сата. - Оксикодон 5 мг на уста сваких 4 сата. Титрирати дозу. 		

НИВО ДОКАЗА Ц	АНКСИОЛИТИЦИ И НЕУРОЛЕПТИЦИ ^{1,2,4,6,7,10,13,14,16,17,19,25,29,34}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ IIб
Анксиолитици <ul style="list-style-type: none"> • Диспнеја је у колерацији са анксиозношћу. Мултиваријантном анализом је доказано да је код пацијената са одмаклом малигном болешћу анксиозност фактор који доприноси појави и интензитету симптома диспнеје у око 10% пацијената. • Нису пронађене студије о ефикасности бензодиазепна у лечењу диспнеје. • Препоручује се употреба бензодиазепина у стандардним дозама ако постоји анксиозност. • Препоручује се комбинација са опиоидима без опасности од депресије респираторног центра. Неуролептици <ul style="list-style-type: none"> • Неуролептици могу да буду користан адјуванс у терапији хроничне диспнеје. • Метхотримепразин: почетна доза 2,5–5мг/8сата пер ос. Почети са малим дозама и постепено титрирати до задовољавајућег одговора. За постизање ефекта могу бити потребне много веће дозе, и до 25мг/4 сата 		
НИВО ДОКАЗА Б	КИСЕОНИК ^{1,4,6,7,16,19,21,24,25,37}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ IIа
Кисеоник <ul style="list-style-type: none"> • Кисеоник треба давати опрезно, након добре процене како не би дошло до психолошке зависности. • Неки аутори сматрају да га треба дати ако је сатурација испод 90% . • Резултати примене кисеоника су контраверзни. Његова примена може да умањи хипоксију али степен хипоксије код пацијената са терминалним карциномом често није у корелацији са тежином диспнеје. • Постоје докази да је кисеоник ефикасан у лечењу диспнеје код терминалних стадијума карцинома, али и студије које показују да исти ефекат има и усмерени ваздух (вентилатор, хладан фен). • Уколико употреба кисеоника не доводи до побољшања, треба га обуставити. 		

НИВО ДОКАЗА Ц	НЕФАРМАКОЛОШКИ ТРЕТМАН ^{1,6,8,10,14,15,18,20,24}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ IIа
<ul style="list-style-type: none"> • Свеобухватна и мултидисциплинарана процена стања пацијента. • Унапређење функционалних могућности кроз едукацију за контролисано дисање. • Уколико постоји прогноза за дуже преживљавање, препоручује се сервис за подршку ако постоји. 		

Литература:

1. Leach R. Palliative medicine and non-malignant, end-stage respiratory disease. In: Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K, editors. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 3rd ed. New York, New York: Oxford University Press Inc., New York; 2005. p. 895 - 916.
2. Gallagher R. Dyspnea. In: Downing GM, Wainwright W, editors. Medical Care of the Dying. Victoria, B.C. Canada: Victoria Hospice Society Learning Centre for Palliative Care; 2006. p. 365 - 75.
3. Chan K-S, Sham M, M. K., Tse DMW, Thorsen AB. Palliative medicine in malignant respiratory diseases. In: Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K, editors. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 3rd ed. New York, New York: Oxford University Press Inc., New York; 2005. p. 587 - 618.
4. Gallagher R. An approach to dyspnea in advanced cancer. Canadian Family Physician. 2003 December 2003;49:1611 - 6.
5. Cox C. Non-pharmacological treatment of breathlessness. Nursing Standard. 2002 January 16, 2002;16(24):33 - 6.
6. Davis CL. ABC of palliative care: Breathlessness, cough, and other respiratory problems. British Medical Journal. 1997 October 1997;315:931 - 4.
7. Esper P, Heidrich D. Symptom Clusters in Advanced Illness. Seminars in Oncology Nursing. 2005 February 2005;21(1):20 - 8.
8. Kvale PA, Simoff M, Prakash UBS. Palliative care. Chest 2003 Jan; 123(1): Suppl: 284S-311S (216 ref). January 2003.
9. Dudgeon D. Managing dyspnea and cough. Hematology Oncology Clinics of North America. 2002;16:557 - 77.

10. ATS. Dyspnea. Mechanisms, assessment and management: a consensus statement of the American Thoracic Society. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. 1999 January 1, 1999;159(1):321 - 40.
11. Frozena C. Easing End-stage Respiratory Symptoms in Dying Patients. *Home Healthcare Nurse*. 1998 April 1998;16(4):256 - 60.
12. Winn PAS, Dentino AN. Quality palliative care in long-term care settings. *Journal of the American Medical Directors Association* 2004 May-Jun; 5(3): 197-206.
13. Jacobs LG. Managing respiratory symptoms at the end of life. *Clinics in Geriatric Medicine* 2003 Feb; 19(1): 225-39.
14. Wheeler MS. Palliative Care is more than Pain Management. *Home Healthcare Nurse*. 2004 April 2004;22(4):250 - 5.
15. Pan CX, Morrison SR, Ness J, Fugh-Berman A, Leipzig RM. Complementary and Alternative Medicine in the Management of Pain, Dyspnea, and Nausea and Vomiting Near the End of Life: A Systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1999 December 13, 1999;20(5):374 - 87.
16. Rousseau P. Nonpain symptom management in the dying patient. *Hospital Physician* 2002 Feb; 38(2): 51-6.
17. Dudgeon D. Physiological Changes and Clinical Correlations of Dyspnea in Cancer Outpatients. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2001 May 5 2001;21(5):373 - 9.
18. Abernethy AP, Currow DC, Frith P, Fazekas BS, Muir-Hugh A, Bui C. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *British Medical Journal*. 2003 September 6, 2003;327:523 - 8.
19. Ross DD, Alexander CS. Management of Common Symptoms in Terminally Ill Patients: Part II Constipation, Delirium and Dyspnea. *American Family Physician*. 2001 September 15, 2001;64(6):1019 – 26
20. Bredin M, Corner J, Krishnasamy M, Plant H, Bailey C, A'Hern R. Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. *British Medical Journal*. 1999 April 3, 1999;318:901 - 5.
21. Dudgeon D. Dyspnoea. In: MacDonald N, Oneschuk D, Hagen N, Doyle D, editors. *Palliative Medicine - A case based manual* 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc.; 2005.
22. LeGrand SB, Khawam EA, Walsh D, Rivera NI. What's new in therapeutics? Opioids, respiratory function, and dyspnea. *American Journal of Hospice and Palliative Care* 2003 Jan-Feb; 1p;20(1):57-61.
23. Sorenson HM. Dyspnea assessment. *Respiratory Care*. 2000 November 2000;45(11):1331 - 41.
24. ONS. Measuring Oncology Nursing Sensitive Patient Outcomes: Evidence-Based Summary Dyspnea. 2006 [cited May 2006]; Available from: <http://www.ons.org/outcomes/Clinical/pdf/DyspneaEvidenceSummary.pdf>
25. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Palliative Care. 2005 2005 [cited April 2005]; Version 2: Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/palliative.pdf
26. Gift AG, Narsavage G. Validity of the numerical rating scale as a measure of dyspnea. *American Journal of Critical Care*. 1998 May 1998;7(3):200 - 4.
27. Allard P, Lamontagne C, Bernard P, Tremblay C. How Effective are Supplementary Doses of Opioids for Dyspnea in Terminally Ill Cancer Patients? A Randomized Continuous Sequential Clinical Trial. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1999 April 1999;17(4):256 - 65.
28. Lewith GT, Prescott P, Davis CL. Can a standardized acupuncture technique palliate disabling breathlessness: a single-blind, placebo-controlled crossover study. *Chest* 2004 May; 125(5): 1783-90.
29. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marziniuk D, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease. *Canadian Respiratory Journal*. 2003 May/June 2003;10(Supplement A):11A - 33A.
30. Jennings AL, Davies AN, Higgins JPT, Bradley K. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness [Systematic Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(1).

31. British Columbia Medical Association, Guidelines and Protocols Advisory Committee. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). 2005 [cited July 31st, 2006]; Available from: <http://www.healthservices.gov.bc.ca/msp/protoguides/gps/copd.pdf>
32. British Columbia Medical Association, Guidelines and Protocols Advisory Committee. Heart Failure Care - Guidelines and Protocols. 2003 [cited July 31, 2006]; Available from: <http://www.healthservices.gov.bc.ca/msp/protoguides/gps/heartfailure.pdf>
33. Registered Nurses' Association of Ontario. Nursing Best Practice Guideline: Nursing Care of Dyspnea: The 6th Vital Sign in Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Nursing Best Practice Guidelines Program 2005 [cited 2006 July 31st, 2006]; Available from: http://www.rnao.org/Storage/11/604_BPG_COPD.pdf
34. Manning HL. Dyspnea treatment. *Respiratory Care*. 2000 November 2000;45(11):1342 - 50.
35. Jennings AL, Davies AN, Higgins JPT, Gibbs JSR, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax*. 2002 March 20, 2002;57(11):939 - 44.
36. Boyd K. Oral morphine as symptomatic treatment of dyspnoea in patients with advanced cancer. *Palliative Medicine*. 1997;11:277 - 81.
37. Booth S, Anderson H, Swannick M, Wade R, Kite S, Johnson M. The use of oxygen in the palliation of breathlessness. A report of the expert working group of the scientific committee of the association of palliative medicine. *Respiratory Medicine*. 2004 August 21, 2003;98:66 - 77.
38. Gallagher R, Roberts D. A systematic review of oxygen and airflow on relief of dyspnea at rest in patients with advanced disease of any cause. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*. 2004;18(4):3 - 15.
39. Fraser Health Authority. Home and Community Care, Community Respiratory Services, Home Oxygen Program, Guidelines. 2002 [cited July 13th, 2009]; Available from: <http://www.fraserhealth.ca/Services/HomeandCommunityCare/HomeOxygenProgram/Pages/default.aspx>.
40. Navigante AH, Leandro CA, Cerchietti MD, Castro MA, Lutteral MA, Cabalar ME. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 2006;31(1):38-47.
41. Naucek F, Alt-Epping B. Crisis in palliative care – a comprehensive approach. *Lancet Oncology* 2008;9:1086-91.
42. Booth S, Moosavi SH, Higginson IJ. The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. *Nature Clinical Practice Oncology* 2008;5(2):90-100.
43. Davis CL. ABC of palliative care: Breathlessness, cough and other respiratory problems. *British Medical Journal* 1997;315:931-4.
44. Twycross R, Wilcock A. *Hospice and Palliative Care Formulary USA 2nd Ed 2008*. www.palliativedrugs.com Oxford UK.
45. Man GC, Hsu K, Sproule BJ Effect of alprazolam on exercise and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1986;90:832-836.
46. Zakko SF, Seifert HA, Gross JB. A comparison of midazolam and diazepam for conscious sedation during colonoscopy in a prospective double-blind study. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999;49(6):684-9.
47. National Patient Safety Agency National Reporting and Learning Service Rapid Response report NPSA/2008/RRR011: Reducing risk of overdose with midazolam injection in adults December 9, 2008. [Cited March 9, 2009] Available from: <http://www.npsa.nhs.uk/nrls/alerts-and-directives/rapidrr/reducing-risk-of-overdose-with-midazolam-injection-in-adults/>.
48. Beh-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:2396-2404.
49. Beh-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM Author's reply to comment on Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(25):4226.

КАХЕКСИЈА

У лечењу болесника са туморском кахексијом неопходан је мултидисциплинарни приступ који подразумева рано и тачно постављање дијагнозе, оптималан онколошки приступ, дијететско саветовање уз избор специфичних додатака исхрани, спровођење физикалне терапије, санирење жаришта упале и лечење придружених стања као што су анксиозност, бол, депресија, диспнеа опстипација.

Према дефиницији, кахексија је комплексни метаболички синдром који се јавља у крајњим стадијумима малигне болести. Карактерише га губитак мишићне масе, са губитком масног ткива или без њега, губитак апетита^{19,20}. Туморска кахексија је у литератури позната и као синдром анорексије – кахексије^{21, 22, 23, 24, 25} Мада се могу срести и појмови саркопеније, малнутриције и пре-кахексије. Треба је разликовати од обичног гладовања, губитка мишићне масе повезаног са старењем, примарне депресије, малапсорпције и хипертиреозидизма⁵.

Пре-кахексија се повезује са хроничним болестима, и за последицу има телесне промене и нутритивне компликације и због тога је битно њено рано препознавање.²⁶ Из клиничке праксе добро је познат неповољан учинак анорексије и кахексије на лечење и клинички исход у болесника који болују од карцинома.²⁷ Такође, треба разматрати примену фармаколошки активних супстанци као што су еикозапентаенска киселина и мегестрол-ацетат за успоравање неповољних догађања у синдрому анорексије-кахексије.^{28, 29}

Кохексија је узрокована бројним метаболичким променама посредованим проинфламаторним цитокинима. Медијатори повезани с настанком кахексије су: ТНФ-алфа, интерлеукин-1 (ИЛ-1), интерлеукин-6 (ИЛ-6), интерферон-гама (ИФН- γ), које се стварају у мононуклеарима. Важну улогу у развоју кахексије имају молекули пореклом из туморских ћелија као што су фактор мобилизације липида (ЛМФ) и фактор индукције протеолизе (ПИФ). Фактор мобилизације липида стимулише хидролизу триглицерида у масном ткиву. Фактор индукције протеолизе активира НФ капаБ и СТАТ3 који стимулишу синтезу ИЛ-6, ИЛ-8, стимулише АТФ-убиквинтин протеолитички пут који је најважнији фактор разградње мишићне масе, стимулише синтезу протеина акутне фазе, нарочито Ц-реактивног протеина (ЦРП) и смањује синтезу осталих протеина у јетри. Активност цитокина на различите начине мења метаболичке путеве угљених хидрата, масти и беланчевина. Метаболички поремећаји у кахексији узрокују велики губитак масног ткива, а посебно мишићног (чак и до 80% свих телесних залиха). У синдрому туморске кахексије повећана је глуконеогенеза из аминокиселина, лактата и глицерола. Активиран је Коријев циклус, а инсулинска резистенција представља велик проблем. И метаболизам липида значајно је промењен. Повећана је липолиза, повећан је циклус глицерола и масних киселина, оксидација липида неинхибираних глукозом. Смањена је липогенеза као и активност липопротеин липазе. Несталан је пораст нивоа неесенцијалних масних киселина у плазми, као и пораст вредности липида у плазми. Промене метаболизма беланчевина од животног су значења у синдрому туморске кахексије. Повећан је мишићни катаболизам беланчевина. Такође је код једног броја болесника утврђено повећање базалног метаболизма за око 100 до 300 ккал дневно, зависно од врсте тумора, а то може довести до губитка од 1 кг телесне масе.

Канцерска прекахексија се дефинише као стање у коме постоје:

- ненамерни губитак телесне масе >5% телесне масе унутар 6 месеци,
- хронични системски запаљенски одговор, повећа ЦРП,^{12, 13}
- анорексија и симптоми повезани са анорексијом,
- интолеранција глукозе доказане ОГТТ-ом^{14,15}
- анемија,
- хипоалбуминемија.

Унос нутритијената испод 70% од просечних дневних потреба сматра се анорексијом.

Критеријуми за дијагнозу кахексије дати су у табели испод.

КРИТЕРИЈУМИ ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ МАЛИГНЕ КАХЕКСИЈЕ^{□7}

Губитак телесне масе од најмање 5% унутар 6 месеци, уз присуство малигне болести** уз додатно присутна бар још три критеријума из табеле

Смањење мишићне снаге

Слабост***

Анорексија****

Низак индекс немасне телесне масе#

Абнормални биохемијски параметри

- Повећан ЦРП (>5,0 мг/Л) ИЛ>4,0пг/мл
- Анемија <12 г/дл
- Ниски серумски албумини <3,2гр/дл

*Без едема.

**Уколико нема података о томе колики је био губитак тежине, довољан је податак да је БМИ<20.

***Слабост се дефинише као физички и / или ментални умор који настаје као последица напора или неспособности да се настави физичка активност у истом интензитету и обиму.

**** Смањеним уносом хране сматра се унос мањи од 20 ккал/кг телесне масе /дану или мање од 70% просечних дневних потреба у ккал, или слаб апетит.

Деpleција немасног ткива (просечни обим мишића надлактице <10% за пол и узраст, скелетни мишићни индекс ДХА у кг/м² <5,45 код жена и <7,2 код мушкараца).

УЗРОЦИ КАХЕКСИЈЕ 21,24,27,28,31,33	ПАТОФИЗИОЛОШКИ СУПСТРАТ	ТРЕТМАН
Продукти карцинома	Цитокини, тумор некротични фактор, интерлеукин 1, лептин	Мегастерол ацетат, нестроиди, аденозин трифосфат, кортикостероиди
Депресија или делиријум	Могу бити узрок кахексије или њена последица	Халоперидол, антидепресиви, савети, подршка.
Дисфагија	Тумори главе врата и једњака.	Ентерална исхрана (препоручује се гастростомом), стентовање ако је могуће, процена гутања, контрола бола.
Гастроинтерстинални тумори	Опструкција или затвор	Процена функције црева, донперидон, метоклопрамид, периферни антагонисти опијата, решавање опструкције
Малабсорбциони синдром	Масти и угљени хидрати се не ресорбују /метаболишу	Кортикостероиди, мегастерол ацетат, омега 3 масне киселине
Третман токсичним лековима, мукозитис, мучнина, повраћање	Хемиотрапија, Радиотерапија, други лекови	Третман према узроку (водич за мучнину и повраћање након хемо терапије, зрачења...).
Неконтролисани симптоми (бол, диспнеја, затвор хронична мучнина и повраћање)	Пацијенти са узнатредовалом малигном болешћу.	Симптоматска терапија која је усмерена на побољшање квалитета живота.
Ксеростомија	Инфекције, лоша орална хигијена, дехидратација, лекови.	Добра орална хигијена и исхрана, супституција пљувачке

ТЕРАПИЈСКИ ПРИСТУП

ПРОЦЕНА ^{21,23,24,27,28,32,34}

Треба сагледати реверзибилне узроке који могу довести до кахексије укључујући и наузеју

- бол
- дисфагија
- депресија
- диспесија
- наузеја
- повраћања
- затвор
- лекови
- горушица
- гастритис
- анксиозност

- Проблеми у усној дупљи: сува уста, проблеми са протезама у устима, улцерације, кандидјаза
- Мирисе – фистуле, инконтиненција, лезије које се могу јавити на кожи код неких типова тумора или након хемиотерапије, мириси током кувања и сл.
- Одложено пражњење желуца, осећај „пуног стомака“ након уношења мале количине хране и повраћање несварене хране могу да изазову мучнину, смање унос хране и доведу до кахексије

Треба сагледати статус пацијента у смислу тежине, БМИ, нутрициони статус.
Психолошки статус пацијента је такође веома важан.

Умор се обично повезује са анорексијом

ТРЕТМАН

ОПШТИ ТРЕТМАН ^{21,27,31,40,42}

НИВО ДОКАЗА
Ц

- Превенија и рано препознавање кахексије могу бити корисни
- Психолошка подршка, разговор са пацијентом су такође корисни

СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ
IIa

ТРЕТМАН ЛЕКОВИМА

Ограничени бенефит али може да побољша квалитет живота

НИВО ДОКАЗА

Б

КОРТИКОСТЕРОИДИ ^{22,23,26,27,29,31,34}

СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ

II

Кортикостероиди

- ✓ Основна улога им је у краткотрајном побољшању апетита
- ✓ Постигну брз ефекат који тежи ка смањивању након 3–4 недеље
- ✓ Могу смањити мучнину и побољшати опште стање
- ✓ Немају сигнификантни ефекат на нутрициони статус
- ✓ Почетна доза: орално дехаметазон 4 мг или преднизолон 30 мг ујутру. Уз кортикостероиде потребно је укључити и инхибиторе протонске пумпе
- ✓ Нежељени ефекти: ретенција течности, кандидијаза, миопатија, инсомнија, гастритис.

Ако након седам дана нема побољшања, треба престати са коришћењем. Ако помажу, дозу треба смањити до најниже ефективне: редовно пратити и укинути их ако нема значајнијег побољшања.

НИВО ДОКАЗА

Б

Прогестерони

- ✓ Повећавају апетит и доводе до повећања тежине код пацијената са карциномом
- ✓ Ефекат постижу за неколико недеља али је бенефит дужи него код стероида
- ✓ Адекватнији (прикладнији) су за пацијенте са дужом прогнозом
- ✓ Мегастрол ацетат – почетна доза 160мг дневно пер ос у току месец дана, након тога размотрити ефекат. Дозе се крећу 160 – 800мг. Нема доказа која доза је најоптималнија па је треба индивидуално прилагодити.
- ✓ Нуспојаве: мучнина, ретенција течности, повећан ризик од тромбоемболије.
- ✓ Ако се користе дуже од три недеље, дозе смањивати постепено (адренална супресија)

НИВО ДОКАЗА

А

Прокинетици

- ✓ Користе се код одложеног пражњења желуца, гастроптозе, мучнине

Метоклопрамид 10 мг или домперидон 10–20 мг (мањи дугорочни нежељени ефекти). Ординирати три пута дневно пола сата пре јела.

- II I
- Треба објаснити пацијенту важност и значај правилне исхране, негативне ефекте неузимања или одбијања хране
 - Треба објаснити пацијенту да постепено смањење уноса хране може бити природни део болести
 - Треба дати пацијенту информације и савете о исхрани у узнапредовалим стањима болести као и савете о начину исхране и терапији мучнине.

- II Ia
- Нутритивна пића су скупа, али могу помоћи код одређених пацијената након пажљиве процене нутриционог статуса, прогнозе и алтернативних опција.
 - Треба охрабрити пацијента да узима храну која му прија.
 - Пацијент треба да узима сочну храну коју може лако да прогута (супе, пудинг, нутритивна пића).
 - Пацијент треба да једе више пута дневно, а оброци треба да буду добро аранжирани у малим порцијама.
 - Треба се трудити да се много не разговара о храни, али да се сачува социјални аспект исхране код пацијента.

Литература:

1. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008;27:5-15.
2. Doehner W, Anker SD. Cardiac cachexia in early literature: a review of research prior to Medline. *Int J Cardiol* 2002;85:7-14.
3. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2002 2: 826-871.
4. Argiles JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9 (Suppl 2): S39 -S50.
5. Fearon K, Barber M, Moses A. The cancer cachexia syndrome. *Surg Oncol Clin N Am* 2001;10:109-26.
6. Esper D, Harb W. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. *Nutr Clin Pract* 2005;20:369-76.
7. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, i sur. Cachexia: A new definition *Clinical Nutrition* (2008) 27, 793e799
8. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, i sur. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) 'cachexia-anorexia in chronic wasting diseases' and 'nutrition in geriatrics' *Clinical Nutrition* 29 (2010) 154-159
9. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1345-1350.
10. van Bokhorst-de van der Schueren MA. Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9 (suppl 2):S74 -S83.
11. Krznarić Ž, Juretić A, Šamija M, Dobrila Dintinjana R, Vrdoljak E, Samaržija M, Kolaček S, Vrbanc D, Prgomet D, , Ivkić M, Zelić M. Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije. *Liječ Vjesn* 2007;129:381-386. 1
12. 2. Devaraj S, O'Keefe G, Jial I. Defining the proinflammatory phenotype using high sensitive C-reactive protein levels as the biomarker. *J Clin Endocr* 2005;90(8):4549-54.
13. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004;279(47):48487-90.
14. World Health Organization: Diabetes mellitus: report of a WHO study group. Geneva: World Health Organization; 1985. Tech.RepSer., no 727.
15. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:S43-8.
16. Wolfe RR. Control of muscle protein breakdown; effects of activity and nutritional states. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2001 Dec;11(Suppl.): S164e9.
17. Anker SD, Coats AJ. Cachexia in heart failure is bad for you. *Eur Heart J* 1998;19(2):191e3.

18. Mulligan K, Tai VW, Schambelan M. Cross-sectional and longitudinal evaluation of body composition in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997 May 1;15(1):43e8.
19. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Obesity paradox in patients on maintenance dialysis. *Contrib Nephrol* 2006;151:57e69.
20. Senior K. Why is progress in treatment of cancer cachexia so slow? Available from: <http://oncology.thelancet.com>; Vol 8 August 2007.
21. Canada: Victoria Hospice Society Learning Centre for Palliative Care; 2006. p. 301 - 6.
22. Walker P, Bruera E. Anorexia - Cachexia Syndrome. In: MacDonald N, Oneschuk D, Hagen N, Doyle D, editors. *Palliative Medicine - A case based manual* 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc.; 2005. p. 75 - 88.
23. Fainsinger RL, Pereira J. Clinical assessment and decision-making in cachexia and anorexia. In: Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd ed. New York, New York: Oxford University Press Inc., New York; 2005. p. 533 - 46.
24. Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, Barni S, Ardizzioia A, Brivio F, et al. Is There a Role for Melatonin in the Treatment of Neoplastic Cachexia? *European Journal of Cancer*. 1996 March 28, 1996;32A(8):1340 - 3.
25. Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R. Action of Oral Methylprednisolone in Terminal Cancer Patients: A Prospective Randomized Double-Blind Study. *Cancer Treatment Reports*. 1985 July/August 1985;69(7 - 8):751 - 4.
26. Salacz M. Megestrol Acetate for Cancer Anorexia Cachexia. Educational Material Details 2003 October 2003; Available from: <http://www.aahpm.org/cgi-bin/wkcg/view?status=A%20&search=256&id=504&offset=0&limit=25>
27. Syme A. Cachexia - Anorexia Syndrome. In: Downing GM, Wainwright W, editors. *Medical Care of the Dying*. Victoria, B.C. Canada: Victoria Hospice Society Learning Centre for Palliative Care; 2006. p. 307 - 10.
28. Strasser F. Nutrition. In: Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd ed. New York, New York: Oxford University Press Inc., New York; 2005. p. 520 - 33.
29. Tomiska M, Tomiskova M, Salajka F, Adam Z, Vorlicek J. Palliative treatment of cancer anorexia with oral suspension of megestrol acetate. *Neoplasma*. 2003 November 19, 2002;50(3):227 - 33.
30. McMillian DC, Wigmore SJ, Fearon KCH, O’Gorman P, Wright CE, McArdie CS. A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *British Journal of Cancer*. 1999 May 28, 1998;79(3/4):495 - 500.
31. Paolini CA. Symptoms Management at the End of Life. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2001 October 2001;101(10):609 - 15.
32. ONS. Measuring Oncology Nursing-Sensitive Patient Outcomes: Evidenced Based Summary: Nutritional Status. 2005 March 2005; Available from: <http://www.ons.org/outcomes/Clinical/pdf/NutritionOverview.pdf> <http://www.ons.org/outcomes/Clinical/pdf/NutritionSummary.pdf>
33. Yeomans WR. Hydration and Nutrition in Palliative Care. *The Canadian Journal of CME*. 1997 September 1997:111 - 5.
34. Bruera E, Swenney C. Pharmacological interventions in cachexia and anorexia. In: Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd ed. New York, New York: Oxford University Press Inc., New York; 2005. p. 552 - 60.
35. Milne AC, Potter J, Avenell A, Cheskin LJ. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *ACP Journal Club*. 2002 May/June 2003;138(3):59.
36. Regional Palliative Care Program Clinical Practice Guidelines. Home Parenteral Nutrition and Cancer - Selection Criteria,for Patients with Advanced Cancer 2002; Available from: <http://www.palliative.org/PC/ClinicalInfo/Clinical%20Practice%20Guidelines/PDF%20files/Home%20Parenteral.pdf>
37. Ersek M. Artificial Nutrition and Hydration: Clinical Issues. *Journal of Hospice and Palliative*

-
- Nursing. 2003 October -December 2003;5(4):221 - 30.
38. Skelly RH. Are we using percutaneous endoscopic gastrostomy appropriately in the elderly? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2002 2002;5:35 - 42.
 39. Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I, Korner U, Lindholm E. Palliative Nutritional Intervention in Addition to Cyclooxygenase and Erythropoietin Treatment for Patients with Malignant Disease: Effects on Survival, Metabolism, and Function. *Cancer*. 2004 May 1, 2004;100(9):1967 - 77.
 40. Cline D. Nutrition Issues and Tools for Palliative Care. *Home Healthcare Nurse*. 2006 January 2006;24(1):54 - 7.
 41. Agteresch H, J, Dagnelie PC, van der Gaast A, Stijnen T, Wilson JHP. Randomized Clinical Trial of Adenosine 5'-Triphosphate in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000 February 16, 2000;92(4):321 - 8.
 42. Davidson I, Richardson R. Dietary and nutritional aspects of palliative medicine. In: Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd ed. New York, New York: Oxford University Press Inc., New York; 2005. p. 546 - 52.
 43. Karetz RL. Parenteral Nutrition: Is it Oncologically Logical? *Journal of Clinical Oncology*. 1984 May 1984;2(5):534- 8.
 44. Barber M, McMillian DC, Preston T, Ross JA, Fearon KCH. Metabolic response to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clinical Science*. 2000 April 2000;98(Part 4):389-99.

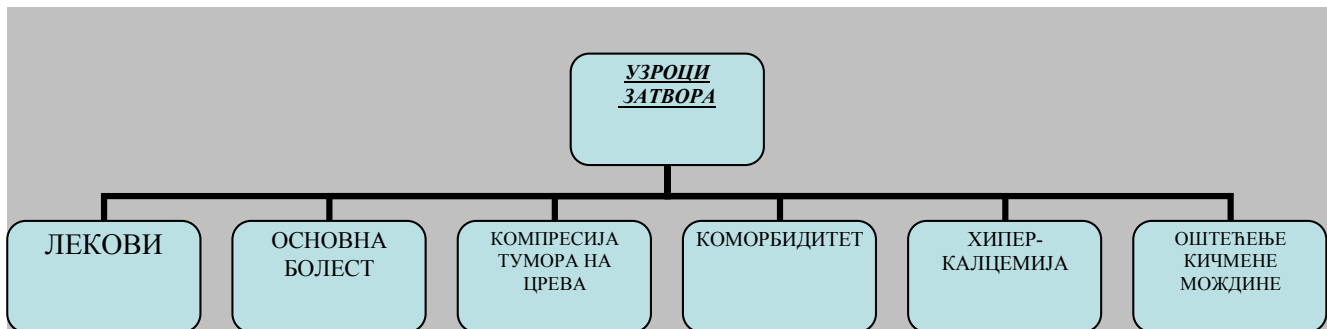
ОПСТИПАЦИЈА

Опстипација означава успорено или отежано пражњење црева избацивањем малих количина тврде, суве столице, односно непотпуно и ретко избацивање фекалних маса које прати надутост трбуха. Изостанак столице од 72 сата сматра се опстипацијом.

Учесталост опстипације у палијативној нези је око 18%. Са напредовањем болести повећава се и учесталост опстипације, тако да се у терминалним стадијумима јавља у преко 80% пацијената.¹⁻⁶

ПРОЦЕНА ^{1,2,7,9-11,13}

- Проценити начин пражњења црева и карактеристике столице (фреквенца и конзистенција столице, квалитет пасаже, присуство крви у столици, болне дефекације).
- Да ли пацијент узима лаксативе по потреби или редовно, врста, као и каква је њихова ефикасност.
- Проценити клиничке симптоме који могу имитирати опструкцију црева или интраабдоминалне болести.
 - Бол
 - Мучнина/повраћање
 - Надимање трбуха
 - Ретенција урина
- Узроци опстипације
 - Лекови: опиоиди, антихолинергици, антациди, диуретици, 5ХТ3 антагонисти
 - Последица основне болести: дехидратација, имобилизација, лоша исхрана, анорексија
 - Тумор у цревима или компресија тумора на црева
 - Коморбидитети: дијабетес, хипотиреодизам, дивертикулоза, аналне фисуре, хемороиди, Паркинсонова болест, хипокалемија
 - Хиперкалцемија
 - Оштећење кичмене мождине у лумбосакралном делу (метастазе), синдром кауде еквине
- Разјаснити узроке опстипације пре почетка терапије
 - Абноминални и ректални преглед су обавезни
 - Исључити опструкцију црева (нативна граfiја абдомена у стојећем ставу)



ТРЕТМАН		
НИВО ДОКАЗА Ц	ОПШТИ ^{1,3,10-13,15,19,20}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ IIa
Општи <ul style="list-style-type: none"> • Препоручује се адекватан унос течности по могућству пер ос и то 2 л/дан. • Препоручује се ревидирање исхране • Сагледати и третирати реверзибилне факторе који су могли да доведу до опстипације • Ако је стање пацијента тренутно задовољавајуће али постоји могућност настанка опстипације, пацијенту треба објаснити значај и начине превенције опстипације 		
НИВО ДОКАЗА Ц	ОРАЛНИ ЛЕКОВИ ^{1,12,16,24}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ IIa
Орални лекови <ul style="list-style-type: none"> • Препоручује се употреба оралних лаксатива, ако је то могуће • Препоручује се ректални третман ако постоји инпакција ректума фецесом или код непокретних болесника • Ако је ректум балониран или празан, не препоручују се ректални третмани. 		

НИВО ДОКАЗА Б	КОМБИНАЦИЈА СТИМУЛАТОРА И ОМЕКШИВАЧА ^{6,7,17}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
КОМБИНАЦИЈА А - Комбинација стимулатора и омекшивача <ul style="list-style-type: none"> • Сена 2–4 табл или бисакодил 5–10 мг у комбинацији са докусат натријумом 100мг два пута дневно • Најчешћи стимулатори: бисакодил, дантрон, сена гликозиди, натријум пикосуфат • Најчешћи омекшивачи: течни парафин, докусат натријум 		
НИВО ДОКАЗА Б	ОСМОТСКИ ЛАКСАТИВИ ^{5,12,17}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
КОМБИНАЦИЈА Б – осмотски лаксативи <ul style="list-style-type: none"> • Препоручују се код тешке опстипације или када комбинација А није дала жељене резултате • Препоручују се веће дозе у току три дана • Најчешћи осмотски лаксативи: магнезијум сулфат, лактулоза, манитол, сорбитол. 		
НИВО ДОКАЗА Б	КОМБИНАЦИЈА ОМЕКШИВАЧ/ СТИМУЛАТОР ЗА ТЕРМИНАЛНЕ БОЛЕСНИКЕ ^{17, 23,25,32}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
<ul style="list-style-type: none"> • Дантрон/полохамер 188 капсуле или суспензија пред спавање 		

ТРЕТМАН		
НИВО ДОКАЗА Б	РЕКТАЛНИ ^{5,11,32}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
ИМПАКЦИЈА РЕКТУМА МЕКАНИМ ФЕЦЕСОМ <ul style="list-style-type: none"> • Бисакодил супозиторије • Натријум цитратни или фосфатни клистир ИМАКЦИЈА РЕКТУМА ТВРДИМ ФЕЦЕСОМ <ul style="list-style-type: none"> • Глицерол супозиторије као лубрикант/стимулант, затим третирати као импакцију меканим фецсом ИМПАКЦИЈА РЕКТУМА ВЕОМА ТВРДИМ ФЕЦЕСОМ <ul style="list-style-type: none"> • Клистир уљем од кикирикија преко ноћи а затим фосфатни клистир 		
НИВО ДОКАЗА Ц	ПАРАПЛЕГИЧАРИ И ПАЦИЈЕНТИ ВЕЗАНИ ЗА КРЕВЕТ ^{11,17,23,25}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
<ul style="list-style-type: none"> • Титрирати лаксатив или лоперамид како би столица била нормалне конзисенције. • Препоручује се коришћење ректалних третмана сваких 1–3 дана како не би дошло до ставарања аналних фисура. 		
НИВО ДОКАЗА Ц	УПОТРЕБА ОРАЛНИХ ОПИОИДА ^{1,12,17,19,23,24}	СТЕПЕН ПРЕПОРУКЕ I
<ul style="list-style-type: none"> • Опстипација је често нежељењо дејство код употребе оралних опијата и треба је превенирати коришћењем лаксатива, при свакој примени опијата. • Препоручује се примена бисакодила, лактулозе или сене. Не може се дати предност ниједном лаксативу. 		
НИВО ДОКАЗА А	УПОТРЕБА ТРАНСДЕРМАЛНИХ ОПИОИДА ^{25,28,31,32}	СТЕПЕН ПРЕПОУКЕ I
<ul style="list-style-type: none"> • Трансдермални опиоиди изазивају мању опстипацију од оралних, али је треба третирати као опстипацију код оралних опиоида. 		

ОРАЛНИ ЛАКСАТИВ	ПОЧЕТНА ДОЗА	ВРЕМЕ ПОЧЕТКА ДЕЈСТВА	КОМЕНТАР
Бисокадил табл 5 мг	1–2 пута у току 24 сата у једној дози	6–12 часова	Може да изазове грчеве у стомаку
Сена таблете Сена раствор	2–4 пута током 24 часа у једној дози 5–10мл раствора у току 24 часа у једној дози	8–12 часова	Таблете могу бити тешке за гутање Може да изазове грчеве у стомаку
Дантрон/полохамер 188 капсуле Дантрон/полохамер 188 суспензија 1 апс=5мл суспензије	1–2 капс. у току 24 часа у једној дози 5–10мл суспензије у току 24 часа у једној дози	6–12 часова	Боји урин у црвено Лиценциран за употребу код терминалних пацијената Избегавати код инконтинентних пацијената због локалних кожных реакција и декубита.
Докусат натријум капс. 100мг	Два пута дневно	24–36 часова	Углавном омекшивач

РЕКТАЛНИ ПРЕПАРАТИ	ПОЧЕТНА ДОЗА	ВРЕМЕ ПОЧЕТКА ДЕЈСТВА	КОМЕНТАР
Бисокадил суп 10 мг	10мг	15–60 мин	Клизма мора бити у контакту са зидом црева да би била ефикасна.
Натријум цитрат микроклизир	1–2	30–60 мин	
Фосфатни клистир	1	15–30 мин	Клистир треба загрејати до телесне температуре. Може изазвати локалне реакције.
Глисерол супозиторије	1	15–30 мин	Комбинација иританта и омекшивача.
Клистир уљем од кикирикија	1	15–60 мин	Клистир треба загрејати до телесне температуре.

Прегледом база података пронађене су 130 рандомизоване контролисане студије о третману опстипације, а само десет о третману опстипације у палијативној нези и то код пацијената у терминалном стадијуму.
Препоруке су изведене на основу доступних рандомизованих студија, клиничких студија и консенсуса експерата.

Литература:

1. Carter B, Black F, Downing GM. Bowel Care - Constipation and Diarrhea. In: Downing GM, Wainwright W, editors. *Medical Care of the Dying*. Victoria, B.C. Canada: Victoria Hospice Society Learning Centre for Palliative Care; 2006. p. 341-62.
2. McMillan SC. Prevalence and severity of constipation in hospice patients with advanced cancer. *American Journal of Hospice and Palliative Care*. 2002 November/December 2002;19(6):426-30.
3. Tamayo AC, Diaz-Zuluaga PA. Management of opioid-induced bowel dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2004 June 19;12:613-8.
4. Choi YS, Billings A. Opioid Antagonists: A Review of Their Role in Palliative Care, Focusing on Use in Opioid-Related Constipation. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2002 July 2002;24(1):71-90.
5. Goodman ML, Low J, Wilkinson S. Constipation Management in Palliative Care: A Survey of Practices in the United Kingdom. *Journal of Pain & Symptom Management*. 2005 March 2005;29(3):238-44.
6. Sykes NP. An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with an advanced cancer. *Palliative Medicine*. 1996;10:135-44.
7. Fallon M, O'Neill B. ABC of palliative care: Constipation and diarrhoea. *British Medical Journal*. 1997 November 15;315:1293-6.
8. Waller A, Caroline NL. Diarrhea. *Handbook of Palliative Care in Cancer*. 2nd ed. Boston, MA; 2000. p. 223-9.
9. Goodman ML, Wilkinson S. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;1.
10. Paolini CA. Symptoms Management at the End of Life. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2001 October 2001;101(10):609 - 15.
11. Beckwith C. Evidence Based Symptom Control in Palliative Care: Constipation in Palliative Care Patients. *Evidence Based Symptom Control in Palliative Care: Systematic Reviews and Validated Clinical Practice Guidelines for 15 Common Problems in Patients with Life Limiting Disease*. 2000;8(1):47-57.
12. British Columbia Cancer Agency. Suggestions for dealing with constipation – draft Management of Constipation - draft. British Columbia Cancer Agency; 2006.
13. BC Cancer Agency Professional Practice Nursing. Telephone Consultation Protocol: Constipation. [cited 2006 August 2006]; Protocol]. Available from: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/Nursing/References/TelConsultProtocols/Constipation.htm>
14. BC Cancer Agency Professional Practice Nursing. Telephone Consultation Protocol: Diarrhea. [cited 2006 August 2006]; Protocol]. Available from: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/Nursing/References/TelConsultProtocols/Diarrhea.htm>
15. Esper P, Heidrich D. Symptom Clusters in Advanced Illness. *Seminars in Oncology Nursing*. 2005 February 2005;21(1):20 - 8.
16. Mancini IL, Hanson J, Neumann CM, Bruera E. Opioid Type and Other Clinical Predictors of Laxative Dose in Advanced Cancer Patients: A Retrospective Study. *Journal of Palliative Medicine*. 2000;3(1):49-56.
17. Capital Health Regional Palliative Care Program. Bowel Care Protocol for Palliative Care Patients. 2003 March 20, 2003 [cited 2006 April 2006]; Protocol]. Available from: <http://www.palliative.org/pc/clinicalinfo/Clinical%20Practice%20Guidelines/PDF%20files/Bowel%20Care%20in%20Palliative%20Care.pdf>
18. Cadd A, et al. Assessment and documentation of bowel care management in palliative care: incorporating patient preferences into the care regimen. *Journal of Clinical Nursing*. 2000;9:228-35.
19. Waller A, Caroline NL. Constipation. *Handbook of Palliative Care in Cancer*. 2nd ed. Boston, MA: Butterworth- Heinemann; 2000. p. 197-206.
20. Dean M, Harris JD, Regnard C, Hockley J. Constipation. *Symptom Relief in Palliative Care*.

- Oxford, United Kingdom: Radcliffe Publishing; 2006. p. 75-9.
21. Dean M, Harris JD, Regnard C, Hockley J. Diarrhea. Symptom Relief in Palliative Care. Oxford, United Kingdom: Radcliffe Publishing; 2006. p. 81-4.
 22. Wirz S, Klaschik E. Management of constipation in palliative care patients undergoing opioid therapy: Is polyethylene glycol an option? *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2005 October 2005;22(5):375-81.
 23. Ross DD, Alexander CS. Management of Common Symptoms in Terminally Ill Patients: Part II Constipation, Delirium and Dyspnea. *American Family Physician*. 2001 September 15, 2001;64(6):1019 - 26.
 24. Daeninck P, Crawford G. Constipation. In: MacDonald N, Oneschuk D, Hagen N, Doyle D, editors. *Palliative Medicine - A case based manual* 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc.; 2005. p. 201-11.
 25. Agra Y, Sacristan A, Gonzalez M, Ferrari M, Portugues A, Calvo MJ. Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids. *Journal of Pain & Symptom Management*. 1998 Jan;15(1):1-7.
 26. Hurdon V, Viola R, Schroder C. How Useful is Docusate in Patients at Risk for Constipation? A Systematic Review of the Evidence in the Chronically Ill. *Journal of Pain & Symptom Management*. 2000 February 2000;19(2):130-6.
 27. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C. et al. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliative Medicine* 2008;22; 796-807
 28. Miles CL, Goodman ML, Wilkinson S. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients (Systematic Review) 2006; Issue 4. The Cochrane Collaboration
 29. Sykes N. Constipation. *Oxford Textbook of Palliative Medicine* 3rd Edition 2004: 483-493
 30. Scottish Intercollegiate Guideline Network. *Control of pain in patients with cancer*. Edinburgh, 2008. SIGN Secretariat (SIGN 106)
 31. Goodman S, Wilkinson S. Constipation management in palliative care. *Journal Pain Symptom Management* 2005; 29:238-44
 32. Campbell T et al. The management of constipation in people with advanced cancer. *International Journal Advanced Nursing* 2001; 7(3): 110-119

VIII Терапија хроничног бола малигне етиологије у посебним групама болесника

Ослобођење од бола код особа које злоупотребљавају супстанце

Америчка академија медицине бола (ААПМ), Америчко удружење бола (АПС), и Америчко удружење медицине зависности (АСАМ) дефинишу зависност: „Зависност је примарно, хронична, неуробиолошка болест са генетским, психосоцијалним, и факторима окружења који сви утичу на њен развој и манифестације. Карактеришу је понашања која обухватају једну или више карактеристика: умањена контрола прекомерног коришћења лека, компулсивна примена лека, континуирана примена упркос штетним дејствима, и жудња за леком”^{1,2}

Сви лекови злоупотребе имају исту способност да активирају специфичне допаминергичке путеве у мозгу, познате као „центар награде”, покрећу мотивационе системе и понашања; што је генетски ограничено променама у интрацелуларном и физиолошком одговору на лекове^{1,3,4}

Алкохол је важан лек злоупотребе и зависности.

Многи лекови злоупотребе имају аналгетске карактеристике, укључујући депресоре централног нервног система (ЦНС); стимуланте ЦНС; НМДА антагонисте; алкохол у високим дозама и канабиноиди.^{1,5} Поједина медицинска стања појављују се много чешће код овог поремећаја, болести, употребе ових супстанци, као нпр. трауме, алкохолни или вирусни хепатити, езофагитис/гастритис, ХИВ, или кожни апсцеси и потребно је да се запазе и препознају.^{1,6-9}

Малигнитет може да се појави много чешће код особа са болестима зависности. Код таквих пацијената, примењује се принцип ВХО терапијских степеница за терапију бола, уз упућивање пацијента да се лечи од болести зависности.^{1(A, I)}

У лечењу бола услед малигнитета, опиоиди никада не би требало да буду ускраћени уколико су потребни за ефикасно ослобођење од бола због страха од болести зависности. Потребно интензивно праћење ових пацијента и пажња при прописивању опиоида.^{1(A, I)}

Пацијенти са ХИВ инфекцијом имају разнолика болна стања. СЗО препоручује да бол удружен са ХИВ-ом буде агресивно лечен користећи модел лечења малигног бола. Код пацијента са ХИВ-ом, опиоиди никада не би требало да буду одбачени уколико су потребни за ефективно ослобођење од бола.^{1, 10, 11 (A, I)}

Стратегије које могу да редукују ризик од активне зависности уколико су опиоиди или други лекови злоупотребљени у лечењу бола укључују: блиско праћење пацијента, прописивање одређене количине лека за лечење, тј. укључујући мање, много чешће прописивање; имати особу од поверења која чува и остварује рецепт по потреби; и користити формални уговор о лечењу када је то индиковано.^{1, 12(A, I)}

Генерално, препоручују се дугodelујући опиоиди и лекови који се узимају према шеми, сем у фази титрирања за акутни бол, иако ефикасност краткodelујућих у односу на дугodelујуће опиоиде код пацијената са зависношћу није показана.^{1(A, I)}

Код пацијената који су физички зависни од опиоида, било да се користе за лечење бола или агонисти у терапији зависности (терапија одржавања), избећи употребу агонист/антагониста и антагонисте опиоида.^{1(A, I)}

Парентерални и/или орални опиоидни аналгетици не би требало да буду обустављени уколико су потребни за контролу акутног бола. Пацијенти са толеранцијом на опиоиде захтевају више од уобичајених доза. Често на дуже време, за лечење акутног бола, неадекватне дозе опиоидних аналгетика за бол могу да провоцирају „drug seeking” понашања тј. релапс болести зависности.^{1, 13, 14(A, I)}

Приступу у лечењу малигног бола и хроничног бола код пацијената са зависношћу генерално прате принципе лечења малигног бола и хроничног бола: физичких модалитета, когнитивно-бихејвиоралних интервенција, инвазивних лечења, и применом неопиоидних и опиоидних лекова.^{1, 14, 15, 16(A, I)}

Нелечен бол може да покрене жудњу и повећа ризик и релапс активне зависности.

Акутни и хронични бол код пацијената на терапији одржавања опиоидним агонистима (метадонско одржавање) обухвата поставке да:^{1, 17 (A, I)}

1. Метадонско одржавање не обезбеђује потребну аналгезију за акутни бол, али би требало да се настави као основни ниво током лечења бола опиоидима.^{1,17}(A, I)
2. У овој групи пацијената толеранција на опиоиде је повишена и врло висока, па су и дозе опиоида потребне за аналгезију више од аналгетских доза које се ординирају особама које немају болест зависности, тј. ординирају се као додаток на основне опиоиде у терапији одржавања.^{1, 17, 18}(A, I)
3. Антагонисти или агонист-антагонист лекови ће произвести тренутни и болни апстиненцијални синдром и не би требало да буду коришћени.^{1,17}(A, I)
4. Када се метадон користи за аналгезију, дозирање је обично на сваких 6 до 8 сати, а не једанпут дневно како се користи за одржавање агонистима.^{1, 13, 17-19}(A, I)
5. Сублингвални бупренорфин, дугоделујући парцијални ми опиоидни агонист који се користи за терапију одржавања опиоидима, може значајно да умањи ефективност уобичајених јаких (чистих) ми опиоидних аналгетика. Пацијенти који су на одржавању бупренорфином имају специјалне потребе за лечење акутног бола.^{1, 20}(A, I)
6. Налтрексон, дугоделујући ми опиоидни антагонист, користи се у лечењу пацијента са алкохолизмом да умањи жудњу и код опиоидне зависности да помогне у превенцији релапса. Налоксон има продужен полуживот; на тај начин, пацијенти са акутним болом захтевају лечење које може да укључи прекидање налоксона, адјувантне терапије, регионалну блокаду и интензивно праћење дозирања високим дозама опиоида. Потенцијална рецепторска хиперсензитивност на ми опиоиде може да настане као последица наглог прекидања терапије налтрексоном, али клинички проблеми нису запажени.^{1, 21, 22}(A, I)

Литература:

1. Pain Relief in Substance Abuser. Core Curriculum for Professional Education in Pain. Charlton EJ (ed). IASP Press, Seattle, 2005: 229-236.
2. Savage SR, Covington EC, HEit HA, et al. Consensus document. Definitions related to the use of opioids for the treatment of pain. The American Academy of Pain Medicine, The American Pain Society, and the American Society of Addiction Medicine, 2002. Available at: www.asam.org/pain/definitions2.pdf.
3. Compton P, Gebhart GF. The neurophysiology of pain and interfaces with addiction. In: Graham AW, Schultz TK, May-Smith MF, Ries RR, Wilford BB (Eds). Principles of Addiction Medicine, 2003, pp 1385-1404.
4. Wise RA. Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. In: Graham AW, Schultz TK, May-Smith MF, Ries RR, Wilford BB (Eds). Principles of Addiction Medicine, 2003, pp 57 – 71.
5. Cichewicz DL. Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesic. Life Sci 2004; 73 (11): 1317-1324.
6. Jaffe JH. Opiates: clinical aspects. In: Lowinson J, Ruiz P, Millman R, Langrod J (Eds). Substance Abuse: A Comprehensive Text-book, 3rd ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins, 1997, pp 158-166.
7. Selwyn PA, Merino FS. Medical Complications and Treatment. In: Lowinson J, Ruiz P, Millman R, Langrod J (Eds). Substance Abuse: A Comprehensive Text-book, 3rd ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins, 1997, pp 597-628.
8. Blondell RD. Trauma case finding. In: Graham AW, Schultz TK, May-Smith MF, Ries RR, Wilford BB (Eds). Principles of Addiction Medicine, 3 rd ed. Chevy Chase, MD: American Society of Addiction Medicine, 2003, pp 349-359.
9. Saitz R. Medical and surgical complications of addiction. In: Graham AW, Schultz TK, May-Smith MF, Ries RR, Wilford BB (Eds). Principles of Addiction Medicine, 3 rd ed. Chevy Chase, MD: American Society of Addiction Medicine, 2003, pp 1027-1052.
10. Swica Y, Breitbart W. Treating pain in patients with AIDS and a history of substance abuse. Wwst J Med 2002; 176: 33-39.
11. Pohl MI. Pain in special population. In: Graham AW, Schultz TK, May-Smith MF, Ries RR,

- Wilford BB (Eds). Principles of Addiction Medicine, 3 rd ed. Chevy Chase, MD: American Society of Addiction Medicine, 2003, pp 1417-1419.
12. Joranson DE, Carrow GM, Ryan KM, et al. Pain management and prescription monitoring. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 231-238.
 13. Scimeca MM, Savage SR, Portenoy R, Lowinson J. Treatment of pain in methadone – maintained patients. *Mt Sinai J Med* 2000; 67 (5-6): 412-422.
 14. Savage SR. Principles of pain management in the addicted patient. In: Graham AW, Schultz TK, May-Smith MF, Ries RR, Wilford BB (Eds). Principles of Addiction Medicine, 3 rd ed. Chevy Chase, MD: American Society of Addiction Medicine, 2003, pp 1405 – 1416.
 15. Covinton EC, Kotz MK. Psychological approaches to the management of pain. In: Graham AW, Schultz TK, May-Smith MF, Ries RR, Wilford BB (Eds). Principles of Addiction Medicine, 3 rd ed. Chevy Chase, MD: American Society of Addiction Medicine, 2003, pp 1385 – 1404.
 16. Otis JAD. Non-opioid medications in the management of pain. In: Graham AW, Schultz TK, May-Smith MF, Ries RR, Wilford BB (Eds). Principles of Addiction Medicine, 3 rd ed. Chevy Chase, MD: American Society of Addiction Medicine, 2003, pp 1439-1449.
 17. Rosenblum A, Joseph H, Fong C, et al. Prevalence and characteristic of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential facilities. *JAMA* 2003; 289 (18): 2370-2378.
 18. Elizabeth C.H. Chronic and Acute Pain and Pain Management for Patients in Methadone Maintenance Treatment. *The American Journal on Addictions*, 22: 75–83, 2013 (DOI: 10.1111/j.1521-0391.2013.00308.x)
 19. Payte JR, Zweben JE, Martin J. Opioid maintenance treatment. In: Graham AW, Schultz TK, May-Smith MF, Ries RR, Wilford BB (Eds). Principles of Addiction Medicine, 3 rd ed. Chevy Chase, MD: American Society of Addiction Medicine, 2003, pp 751-766.
 20. Johnson RE, Strain EC, Amass L. Buprenorphine: how to use it right. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70: S59-S77.
 21. Leavitt SB. Naltrexone in the prevention of opioid relapse. *Addiction Treatment Forum* 2002; dostpno na: www.atforum.com
 22. Miotto K, McCann M, Basch J, Rawson R, Ling W. Naltrexone and dysphoria: fact and myth? *Am J Addict* 2002; 11: 151-160.

Специфичности терапије бола код старих

Хроничан бол је чест код старих особа.¹⁻⁴ Скоро 80% старих са дијагнозом карцинома имају искуство бола током трајања болести.^{1,5} Остарелу популацију карактерише комплексна и мултифакторијална природа бола, неадекватно пријављивање бола, полиморбидитет, већа склоност за развојем нежељених дејстава лекова и компликације и нежељени догађаји услед дијагностичких и инвазивних процедура.¹ У циљу избора ефективне фармакотерапије, неопходно је прецизно испитивање бола, рутинско и пажљиво испитивање бола код свих старих да би се избегли превиди непријављеног бола или препознатог бола код особа са когнитивним умањењима. Интердисциплинарно испитивање и терапијски план је најбољи приступ.¹

Тренутна литература заснована на доказима не служи као оговарајући водич у многим ситуацијама које се уобичајено срећу у клиничкој пракси и када је потребно донети терапијску одлуку. Број контролисаних студија које укључују особе старости 75 година и више остаје и даље мали. Неке од препорука су засноване на основу клиничког искуства и консензуса чланова панела научника, као и на слабом научним доказима.¹

Испитивање и терапија бола код старих се значајно разликује у односу на млађе.¹ Најзначајнији показатељ бола је извештај самог пацијента, који мора да обухвата пацијентову процену интензитета бола, као и процену утицаја бола на дневно функционисање. Чак и пацијенти са благим до умереним когнитивним умањењем могу да буду успешно испитани постављањем једноставних питања и мерних инструмената који обухватају скале бола.¹ Постоје валидни мерни инструменти (као нпр. McGill упитник о болу, Кратки упитник о болу и др.) којима се брзо испитују веродостојни пара-

метри бола (нпр. интензитет, квалитет бола, локализација и др.).^{6, 7, 8} Пацијенти који имају тешкоћу да процене интензитет бола према вербално презентованој Нумеричкој 0–10 скали могу да буду испитани применом других прихваћених валидних инструмената као нпр. вербално презентована дескриптивна скала јачине бола, скала лица и термометри бола.^{7–10}

Код старих са умереном до израженом деменцијом или са неспособношћу говора, испитивање се спроводи опсервацијом болног понашања (као нпр. изрази лица, вокализација, покрети тела, промене у међуљудским интеракцијама, промене менталног стања) и уз помоћ извештаја пружаоца неге.^{9, 10}

Иако су старији пацијенти на вишем ризику за развој нежељених дејстава лекова, аналгетици и коаналгетици су сигурни и ефикасни (делотворни) лекови, уколико се пажљиво ординирају, водећи рачуна о коморбидитету и другим факторима ризика. Испољен аналгетски ефекат, осетљивост и токсичност лека, фармакокинетске и фармакодинамске карактеристике лека се мењају у популацији старих услед самог процеса нормалног биолошког старења и утицаја постојећих болести.¹

Најмање инвазиван начин примене лека би требало да буде примењен. Препоручује се орални пут (пер ос) примене аналгетика. У ситуацији акутног, брзофлукутирајућег бола, интравенска примена лека обезбеђује брзи почетак и кратко трајање дејства, али је неопходно интензивно праћење и искуство у примени лекова на овај начин. Субкутана и интрамускуларна примена лека, услед бројних недостатака, мање су сигурни начини примене у односу на орални пут. Код особа које имају проблем са гутањем, основни начини примене лека су трансдермално, ректално, и орално трансмукозно.¹

Краткоделујући лекови са брзим почетком би требало да се примењују за јаке, епизодичне болове, обично по потреби. Примена лека „по потреби” се не препоручује код пацијената са когнитивним умањењем, већ примена лека по шеми водећи рачуна о епизодама антиципаторног или инцидентног бола. Препоручује се примена дугоделујућих или препарата са постепеним ослобађањем према сатници за континуиран бол, уз обезбеђење краткоделујућих аналгетика са брзим почетком дејства за пробој бола.¹

Комбинацијом два и више лекова са комплементарним механизмима дејства (као нпр. адитивно и синергистичко дејство) може да се постигне веће ослобођење од бола уз мање нежељених дејстава у односу на високе дозе једног аналгетика.¹

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
А	Парацетамол (ацетаминофен) би требало да буде лек првог избора за хронични, посебно коштано мишићни бол. ¹	I
А	Апсолутна контраиндикација за примену парацетамола је тешка инсуфицијенција јетре. ¹	I
Б	Релативне контраиндикације и упозорења за примену парацетамола су инсуфицијенција јетре, хронична злоупотреба алкохола. ¹	I
В	Максимална дневна препоручена доза парацетамола је 4 гр/24 часа. ¹	I
А	Пролазно повећање аланин аминотрансферазе код остарелих пацијената који дуготрајно узимају парацетамол не указује на тешку јетрину инсуфицијенцију нити дисфункцију јетре. Потребно је избећи примену максималних доза. ^{11, 12}	I
А	Неселективни антиинфламаторни антиреуматици (НСАИЛ) и КОХ-2инхибитори могу да буду ординирани код строго селектираних појединаца уз изузетну пажњу ¹	I
Ц	Избор пацијената код којих је индикована терапија НСАИЛ заснива се на ставовима да је терапијски успех изостао при примени других сигурнијих лекова. ¹	I
Б	Апсолутне контраиндикације за примену НСАИЛ су постојање активне болести пептичког улкуса, хронична бубрежна болест, срчана инсуфицијенција. ¹	I

Б	Релативне контраиндикације за примену НСАИЛ и упозорења су: хипертензија, налаз Хеликобактер пилори, историја болести пептичког улкуса, истовремена примена кортикостероида или инхибитора преузимања серотонина (антидепресиви групе ССРИ). ¹	I
А	Остареле особе које узимају НСАИЛ требало би да узимају инхибиторе протонске пумпе у циљу заштите гастроинтестиналног тракта. ¹	I
А	Пацијенти који узимају КОХ-2 селективне инхибиторе уз аспирин требало би да узимају ихтибиторе протонске пумпе у циљу заштите гастроинтестиналног тракта. ¹	I
Б	Пацијенти не би требало да узимају више од једног лека из групе НСАИЛ или КОХ-2 селективних инхибитора у циљу контроле бола.	I
Б	Пацијенти који узимају аспирин у циљу профилаксе кардиоваскуларних догађаја не би требало да узимају ибупрофен.	I I a
Ц	Сви пацијенти који узимају НСАИЛ и КОХ-2 селективне инхибиторе би требало рутински да буду прегледани у циљу превенције гастроинтестиналних нежељених дејстава, бубрежне токсичности, хипертензије, срчане инсуфицијенције и других лек-лек и лек-болест интеракција. ¹	I
Ц	Сви пацијенти са умереним до јаким болом, функционалним умањењима и умањеним квалитетом живота због бола су кандидати за терапију опиоидима. ¹	I
Ц	Пацијенти са честим или континуираним дневним болом могу да буду лечени опиоидима према сатници у циљу постизања стабилне концентрације лека у крви. ¹	I

Процент од 23,5% старих који примају терапију НСАИЛ се хоспитализује због нежељених дејстава.¹³ Гастроинтестинална токсичност услед употребе НСАИЛ је дозно и временски зависна.^{14,15} Гастроинтестинална токсичност услед употребе НСАИЛ је повећана при истовременој примени малих доза аспирина.^{1, 16, 17}

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
Ц	Лекар би требало да предвиди, испита и идентификује могућа нежељена дејства услед примене опиоида. ¹	I
В	У комбинованим препаратима са опиоидима не би требало да буду прекорачене максималне сигурне дозе парацетамола или НСАИЛ. ¹	I
В	Када се прописују дугodelујући опиоиди, требало би предвидети, испитати и превенирати или лечити ситуације пробоја бола применом краткодeлујућих препарата са непосредним ослобађањем. ¹	I
Б	Само лекари који имају искуства са употребом и ризицима терапије метадоном могу да започну и пажљиво титрирају метадон код старих. ¹	I
Б	Пацијенти који примају опиоиде требало би често да буду контролисани са поновним испитивањем бола, постигнутих циљева терапије, појаве нежељених дејстава и сигурне и разумне употребе лека. ¹	I
А	Сви пацијенти са неуропатским болом су кандидати за терапију коаналгетицима. ¹	I
Б	Трициклични антидепресиви (као нпр. амитриптилин) би требало да се избегну код старих због већег ризика за развој нежељених дејстава. ¹	I
Б	Коаналгетици могу да се примене самостално, али су њихова дејства појачана када се примењују у комбинованој терапији. ^{1,8}	I
В	Терапију би требало започети најнижом терапијски ефикасном дозом и постепено повећавати у складу са терапијским одговором и нежељеним дејствима. ¹	I
Ц	Адекватно терапијско испитивање би требало да се спроведе пре прекидања одређене примењене терапије која изгледа као да је неадекватна. ¹	I

Б	Дуготрајна примена кортикостероида код старих би требало да буде само код пацијената са болом удруженим са инфламацијом или болом у костима због метастаза. ¹	
---	--	--

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
Б	Сви пацијенти са локализованим неуропатским болом су кандидати за локалну терапију лидокаинским фластером. ¹	I
Б	Сви пацијенти са локализованим не-неуропатским болом могу да буду кандидати за терапију локално примењеним НСАИЛ. ^{1, 8, 18–20}	II a
Б	Други локално примењени лекови као нпр. капсаицин и ментол могу да се примене за регионалне болне синдроме. ¹	II b
Б	Многи други лекови за специфичне болне синдроме захтевају пажњу и додатна истраживања за примену код старих (као нпр. глукозамин, хондроитин, канабиноиди, ботулинум токсин, алфа 2 адренергички агонисти, калцитонин, витамин Д, бисфосфонати, кетамин). ¹	II b

Препоручени лекови у терапији хроничног бола код старих према препорукама Америчког удружења геријатара (АГС).¹

*Доза започињања би требало да буде најнижа могућа терапијски ефективна доза код слабашних старих, са историјом сензитивности на централно делујуће лекове.

Лек	Препоручена доза започињања*	Коментари
парацетамол	325–500 мг на 4 сата или 500–1000 мг на 6 сати	Максимална доза 4 гр. Код пацијената са инсуфицијенцијом јетре или историјом злоупотребе алкохола, максималну дозу треба смањити за 50% до 75%
целекоксиб	100 мг дневно	Више дозе су удружене са већом инциденцом гастроинтестиналних и кардиоваскуларних нежељених дејстава. Старији пацијенти који истовремено узимају аспирин кардиопротективно, потребно је да истовремено примају препарате за заштиту ГИТ.
напроксен натријум	220 мг два пута дневно	Неколико студија указује на мању кардиоваскуларну токсичност у односу на друге НСАИЛ
ибупрофен	200 мг три пута дневно	Истовремена примена са аспирином инхибира антиагрегациона дејства аспирина.
диклофенак натријум	50 мг два пута дневно или 75 мг дневно таблета са продуженим ослобађањем	У односу на друге НСАИЛ, више изражени кардиоваскуларни ризици.
кеторолак		Не препоручује се. Високо изражен потенцијал за ГИТ и реналну токсичност. Неодговарајући лек за дуготрајну примену.
трамадол	12,5–25 мг на 4 до 6 сати	Двоструки механизам дејства: Ми-опиоидни агонист и инхибитор преузимања норадреналина и серотонина. Интензивно мотрити на појаву нежељених дејстава. Истовремена примена са селективним инхибиторима преузимања серотонина може да проузрокује серотонински синдром.
тапентадол (са брзим почетком дејства)	50 мг на сваких 4 до 6 сати <i>per os</i> (еквивалентно са 10 мг оксикодона на сваких 4 до 6 сати <i>per os</i>)	Клинички налази указују на мању инциденцу гастроинтестиналних нежељених дејстава у односу на друге опиоиде.

тапентадол (са продуженим дејством) пацијенти који први пут узимају опиоиде (опиоид „наиве”)	Започети са 50 мг 2 пута дневно (на 12 сати); титрирати у повећањима од 50 мг не чешће од 2 пута дневно на свака 3 дана до ефективне терапијске дозе.	Прелазак са препарата са брзим почетком дејства на препарат са продуженим дејством: Примењује се иста укупна дневна доза, али се дели на две еквивалентне дозе и примењује два пута дневно, тј. на 12 сати. Максимална дневна доза: 500 мг/дан.
тапентадол (са продуженим дејством) пацијенти који су већ на опиоидима	Започети са 50 мг и титрирати до ефективне дозе; титрирати у повећањима од 50 мг не чешће од 2 пута дневно, на свака 3 дана до ефективне терапијске дозе (нпр. 100 до 250 мг 2 пута дневно).	Не постоје адекватни подаци о пребацивању пацијената са других опиоида на тапентадол са продуженим ослобађањем. Максимална дневна доза: 500 мг/дан.
Оксикодон (краткоделујући)	2,5 до 5 мг сваких 4 до 6 сати	Примењује се за акутан рекурентан, периодичан бол или пробој бол; Дневна доза препарата са непосредним ослобађањем је ограничена када се примењују фиксне дозне комбинације са парацетамолом или НСАИЛ.
Оксикодон (дугоделујући)	10 мг сваких 12 сати	Уводи се у терапију када се претходно одреди потребна дневна доза током примене краткоделујућег опиоида или као алтернатива неком другом дугоделујућем опиоиду у процесу ротације опиоида. Иако је индиковано дозирање на 12 сати, код неких пацијената ефективно аналгетско дејство траје 8 сати, док код других, изузетно слабашних, вулнерабилних остарелих пацијената дејство може да траје 12 до 24 сата.
Морфин са непосредним ослобађањем – краткоделујући (морфин сулфат и морфин хидрохлорид)	2,5 до 10 мг на 4 сати	Примењује се за периодичан бол, у фази титрације опиоида и за пробој бола.
Дугоделујући морфин – са постепеним ослобађањем	15 мг сваких 8 до 24 сати	Уводи се у терапију када се одреди потребна дневна доза током примене краткоделујућег морфина или као алтернатива неком другом дугоделујућем опиоиду у процесу ротације опиоида. Токсични метаболити морфина могу да ограниче његову корисност код пацијената са реналном инсуфицијенцијом или када је потребна терапија високим дозама.
метадон		Није препоручен као лек првог избора. Изражена интериндивидуална променљивост и дуг полуживот, као и нелинеарна еквиваленција доза када се прелази са једног на други опиоид.

фентанил трансдермално	12,5* – 25 мцг/сат фластер мењати свака 72 сата *ТД фентанил у дози од 12,5 мцг/сат није доступан на тржишту Републике Србије	Фентанил фластер у еквивалентној дози се уводи у терапију када се претходно одреди потребна дневна доза током примене краткоделујућег морфина или као алтернатива неком другом дугоделујућем опиоиду у процесу ротације опиоида. Максималано дејство првог фластера (прве дозе) се постиже кроз 18 до 24 сата. Трајање дејства је 3 дана, али може да варира од 48 до 96 сати. Успостављање равнотежног нивоа лека у крви понекада се постиже тек после промене 2 до 3 фластера. Ренална инсуфицијенција: када је клиренс креатинина мањи од 10мл/мин, доза би требало да се смањи 50% у односу на нормалну; када је клиренс креатинина 10–50 мл/мин: доза би требало да се смањи 75% у односу на нормалну. Не постоје специфичне препоруке за прилагођавање дозе код инсуфицијенције јетре, препоручена је најнижа доза.
хидроморфон (краткоделујући)	1–2 мг сваких 3–4 сата	За пробој бола или за дозирање према сатници.
хидроморфон (дугоделујући)	8 мг једанпут дневно (на 24 сата)	Уводи се у терапију када се претходно одреди потребна дневна доза током примене краткоделујућег морфина или као алтернатива неком другом дугоделујућем опиоиду у процесу ротације опиоида.
Трициклични антидепресиви (амитриптилин)	10 мг увече	Код старих је изражен ризик од нежељених дејстава: антихолинергичка (вид, уринарни тракт, ГИТ), кардиоваскуларна дејства (ортостатска хипотензија, атриовентрикуларна блокада). Старе особе ретко када могу да толеришу дозе веће од 75–100 мг дневно.
дулоксетин	20 мг дневно	Потребно праћење крвног притиска, вртоглавице, дејстава на когницију и меморију. Има бројне лек-лек интеракције.
венлафаксин	37,5 мг дневно	Дозно повезано повећање крвног притиска и срчаног откуцаја.
карбамазепин	100 мг дневно	Пратити нивое трансминаза (аспартат трансаминназа, аланин трансаминза), Мултипле лек-лек интеракције.
габапентин	100 мг увече	Пратити: седација, атаксија, едем
прегабалин	50 мг увече	Пратити: седација, атаксија, едем
ламотригин	25 мг увече	Пратити: седација, атаксија, когниција
мексилетин	150 мг два пута дневно	Пратити ЕКГ на почетку и после стабилизације дозе. Избећи примену код пацијената са блоком у спровођењу, брадиаритмијом.
кортикостероиди (преднизон, метилпреднизолон)	Пример: 5 мг пронизона дневно и смањивати што је могуће брже.	Применити најмању могућу терапијски ефективну дозу у циљу избегавања нежељених дејстава.
лидокаин локално (5%)	1 – 3 фластера током 12 часа	могућа иритација коже
баклофен	5 мг до три пута дневно	Пратити: мишићна слабост, функција уринарног тракта, когнитивна дејства, седација. Избећи нагло прекидање због надражаја централног нервног система. Стари ретко када могу да поднесу дозе веће од 30 до 40 мг по дану.
тизанидин	2 мг до три пута дневно	Пратити: мишићна слабост, функција уринарног тракта, когнитивна дејства, седација, ортостатска хипотензија. Могуће бројне лек-лек интеракције.
клоназепам	0,25–0,5 mg увече	Пратити: седација, меморија, комплетна крвна слика
дронабилон	2,5 мг једанпут или два пута у току дана	Пратити: вртоглавица, сомноленција, когнитивна умањења, дисфорија.

Примена код геријатријских болесника: Durogesic, фентанил фластер

Подаци студија о интравенском фентанилу указују да остарели пацијенти могу да имају редукован клиренс и продужен полуживот.

Остарели пацијенти могу да буду много осетљивији на дејство активне супстанце у односу на млађе одрасле.

У студији спроведеној на остарелим пацијентима којима је апликован Дуроджесик, фентанилски трансдермални фластер, показано је да се фармакокинетика фентанила не разликује значајно у поређењу са млађим одраслим особама, иако максималне („peak“) серумске концентрације имају тенденцију да буду ниже а средње време полуживота лека је било продужено за приближно 34 часа. У поменутој студији, Дуроджесик фластер 100 µg/h је био апликован на кожу, са спољне стране надлактице, групи здравих остарелих Азијата ≥ 65 година старости (N=21, просечне старости 71 година) и држан је 72 сата. Средње вредности C_{max} су биле приближно 8% ниже, а AUC_∞ приближно 7% више, у поређењу са појединцима 18 до 45 година старости. Индивидуалне разлике у AUC_∞ су биле веће код остарелих појединаца (58%), у односу на здраве млађе одрасле појединце старости 18–45 година (37%). Средње вредности полуживота су биле веће код појединаца старости ≥ 65 година (34.4 сата) у односу на појединце 18–45 година старости (23,5 сата).

Терапија бола код особа са болестима зависности и ХИВ

Малигнитет може да се појави много чешће код особа са болестима зависности. Код таквих пацијената, примењује се принцип WHO терапијских степеница за терапију бола, уз упућивање пацијента да се лечи од болести зависности.²¹

У лечењу бола услед малигнитета, опиоиди никада не би требало да буду ускраћени уколико су потребни за ефективно ослобођење од бола због страха од болести зависности; али је потребно интензивно праћење пацијента и пажња при прописивању опиоида.

Пацијенти са ХИВ инфекцијом имају разнолика болна стања. WHO препоручује да бол удружен са ХИВ-ом буде агресивно лечен користећи модел лечења малигног бола. Код пацијента са ХИВ, опиоиди никада не би требало да буду одбачени уколико су потребни за ефективно ослобођење од бола.^{22, 23}

ЛИТЕРАТУРА

1. AGS Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Special Article Pharmacological Management of Persistent Pain in Older persons. American Geriatrics Society. JAGS, 2009;57: 1331–1346.
2. Donald IP, Foy C. A longitudinal study of joint pain in older people. Rheumatology (Oxford) 2004;43:1256–1260.
3. Helme RD, Gibson SJ. The epidemiology of pain in elderly people. Clin Geriatr Med 2001;17:417–431
4. Thomas E, Peat G, Harris L et al. The prevalence of pain and pain interference in a general population of older adults: Cross-sectional findings from the North Staffordshire Osteoarthritis Project (NorStOP). Pain 2004;110:361–368.
5. Rao A, Cohen HJ. Symptom management in the elderly cancer patient: Fatigue, pain, and depression. J Natl Cancer Inst Monogr 2004;32: 150–157.
6. Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk DC, et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. Clin J Pain 2007;23(1 Suppl):S1- 43.
7. Perry G.F. Special Article Chronic Pain Management in Older Adults: Special Considerations. Journal of Pain and Symptom Management 2009; 38 (2S): S4 – S14
8. Rastogi R, Meek DB. Management of chronic pain in elderly, frail patients: finding a suitable, personalized method of control. Clin Interv Aging. 2013; 8: 37–46. Published online 2013 January 16. doi: 10.2147/CIA.S30165
9. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. AGS panel on persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc 2002;50(6 Suppl): S205-S224.

10. Pain in Older Adults. Core Curriculum for Professional Education in Pain. Charlton EJ (ed). IASP Press, Seattle, 2005: 217-220.
11. Kuffner EK, Temple AR, Cooper KMet al. Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2137–2148.
12. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:87–93.
13. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: A prospective study of 1756 patients. *Drug Saf* 2008;31:545–556.
14. Ofman JJ, Maclean CH, Straus WL et al. Meta-analysis of dyspepsia and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2003;49: 508–518.
15. Richy F, Bruyere O, Ethgen O et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: A consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis* 2004;63:759–766.
16. April P, Abeles M, BarafHet al. Does the acetyl group of aspirin contribute to the antiinflammatory efficacy of salicylic acid in the treatment of rheumatoid arthritis? *Semin Arthritis Rheum* 1990;19:20–28.
17. Cryer B, Goldschmiedt M, Redfern JS et al. Comparison of salsalate and aspirin on mucosal injury and gastroduodenal mucosal prostaglandins. *Gastroenterology* 1990;99:1616–1621.
18. Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: A randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:2002–2012.
19. Mason L, Moore RA, Edwards JE et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: Systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2004;5:28.
20. Mason L, Moore RA, Edwards JE et al. Systematic review of efficacy of topical rubefacients containing salicylates for the treatment of acute and chronic pain. *BMJ* 2004;328:995.

IX НЕФАРМАКОЛОШКИ ПРИСТУП КАНЦЕРСКОМ БОЛУ

МОДАЛИТЕТИ ФИЗИКАЛНЕ МЕДИЦИНЕ У ЛЕЧЕЊУ КАНЦЕРСКОГ БОЛА

Напредак медицине у дијагностици и лечењу карцинома повећао је стопу преживљавања оболелих пацијената. Док код неких пацијената лечење може да доведе до потпуног излечења, код других, агресиван третман може да доведе до значајног физичког оштећења или инвалидитета. Да би се обезбедило брзо обнављање оптималне функције, треба укључити рану рехабилитацију кроз мултипле физикалне модалитете, радну терапију, протетичке и ортотичке апарате којима би се обезбедио благовремени и безбедни повратак пацијената активностима свакодневног живота. Сви напори савремене медицине окренути су максималној подршци како би се ублажио канцерски бол, обучио пацијент вештинама кретања и смањио инвалидитет како би се пружио шанса болеснику за достојанственим и квалитетнијим животом. Суштинска важност за успешан повратак пацијената оптималном функционисању је добра комуникација између онколога, хирурга, анестезиолога, неуролога, физијатра и осталих чланова тима. Међутим, најважније за успех је лични интерес пацијента и способност да следи препоруке стручног тима.

Предрасуде и ранији ставови о контраиндикованој примени модалитета физикалне медицине у терапији болесника оболелих од карцинома су измењени.

Терапијски модалитети физикалне медицине који се у данашње време примењују како би се ублажио бол код пацијената оболелих од канцера су транскутана електрична нервна стимула-

ција (ТЕНС), акупунктура, кинезитерапијски поступци и апликовање одговарајућих спиналних ортоза.

ТЕНС – Транскутана електрична нервна стимулација је неинвазивни облик електричне стимулације која се дуги низ година користи у лечењу широког спектра болних стања. То је техника дражења периферних нервних влакана електричном струјом преко коже ради модулације и ублажавања бола.

Према Америчком Националном стандарду за транскутану електричну нервну стимулацију, примарна индикација за ТЕНС је ублажавање и менаџмент хроничног резистентног бола.

Према препорукама Британског удружења за бол и уз подршку Удружења палијативне медицине и Краљевског удружења лекара опште праксе у поновном системском прегледу литературе из јануара 2013. године установљено је да и ако експерти сугеришу да ТЕНС има важну улогу, тренутно не постоје званичне смернице за коришћење ТЕНС-а код карциномског бола. Само две рандомизирани контролисани студије идентификовале су ТЕНС као терапију која доводи до смањења канцерског бола.

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
Б	За лечење хроничног бола након карцинома дојке ТЕНС се може користити као неинвазивна терапија у смањењу бола и побољшања квалитета живота. ¹	Па
Б	Примена ТЕНС-а слично акупунктури изазива аналгезију посредством ендорфина, примењује се на акупунктурне тачке и доводи до побољшања квалитета живота и смањује осећај замора код пацијената оболелих од карцинома. ²	Па
А	Препоручује се примена транскутане електричне нервне стимулације у циљу редукције канцерског бола. ^{3,4}	
Ц	Нема локалне или системске компликације код примене ТЕНС-а. ТЕНС може безбедно да се користи код пацијената након мастектомије код карцинома дојке. ⁵	Па
Б	ТЕНС обезбеђује користан додаток у лечењу канцерског бола, посебно ако се користи као циљана терапија. ⁶	Па
Б	Нема разлике у аналгетском ефекту између високофреквентног и нискофреквентног ТЕНС-а. ⁷	Па

Кохранова база података из 2012. године идентификовала је 137 РЦТ које обрађују ефективност ТЕНС – а у терапији канцерског бола. Две студије испуњавају критеријуме и препоручују примену транскутане електричне нервне стимулације у циљу редукције канцерског бола. Недостатак доказа захтева нове РЦТ.^{3,4}

Транскутана електрична нервна стимулација (ТЕНС) се пре свега користи за смањење бола и сматра се да активира нервна влакна и на тај начин модификује васкуларни отпор и локални проток крви. Нема локалне или системске компликације код примене ТЕНС-а. ТЕНС може безбедно да се користи код пацијената након мастектомије код карцинома дојке.⁵ ТЕНС обезбеђује користан додаток у лечењу канцерског бола, посебно ако се користи као циљана терапија. Нема разлике у аналгетском ефекту између високофреквентног и нискофреквентног ТЕНС-а.⁷

ОРТОЗЕ ЗА КИЧМЕНИ СТУБ КОД БОЛНИХ СТАЊА ИЗАЗВАНИХ МЕТАСТАТСКИМ ТУМОРИМА

Многи пацијенти са метастатским туморима и компресијом кичмене мождине имају нелагодност због болних сензација и озбиљну нестабилност кичменог стуба. По многима једино решење је оперативна унутрашња фиксација јер приликом мобилизације може доћи до озбиљних последица и даљег колапса тела кичмених пршљенова. Тренутне смернице за позиционирање – брејсинг кичменог стуба и мобилизација су контрадикторне.

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
Б	Адекватна спољашња стабилизација кичменог стуба уз радиотерапију је први избор у третману вертебралних метастаза код карцинома дојке. ⁹	Па

Према Кохрановој анализи 1.611 рандомизираних контролисаних студија анализирано је орто- тисање кичменог стуба, време мобилизације пацијената са метастатским компресивним туморима кичмене мождине и ефикасност спољашње стабилизације кичменог стуба на ублажавање болова и повећање квалитета живота. Ниједна студија није испунила улазни критеријум. Услед недостатка доказа неопходне су нове РЦТ у овој области.⁸

Постоји препорука да је адекватна спољашња стабилизација кичменог стуба уз радиотерапију први избор у третману вертебралних метастаза код карцинома дојке. Заправо, уколико нису прису- тни озбиљни компресивни синдроми конзервативни третман је најбољи начин како би се пацијент ослободио жестоког бола и обезбедио већи комфор.⁹

КИНЕЗИТЕРАПИЈА

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
Б	Вежбе пре, за време и након завршетка терапије за канцер доводе до многобројних позитивних ефеката. ¹⁰⁻¹³	Пб
Б	Интензитет бола је повезан са повећањем телесне масе и физичком неактивношћу. ¹⁰⁻¹³	✓
А	Вежбе умереног, а након завршетка терапије и високог интензитета, пацијенти добро толеришу и није показана појава нежељених ефеката. ¹⁰⁻¹³	
Б	Пацијенти са узнапредовалом болешћу и присуством коштаних метастаза могу се укључити у програм вежби мањег интензитета. ¹⁰⁻¹³	✓
Б	Пацијенткиње са карциномом дојке на ендокриној терапији (ароматаза инхибиторни лекови), показују позитивне ефекте вежби на бол. ¹⁰⁻¹³	Пб

Вежбе пре, за време и након завршетка терапије за канцер доводе до многобројних позитивних ефеката. Показано је да пацијенти који вежбају имају бољи квалитет живота, мањи замор, депре- сију и бол.¹⁰⁻¹³

Епидемиолошко лонгитудинално истраживање спроведено код болесница са карциномом дојке указало је на повезаност бола са повећаном телесном масом и физичком неактивношћу.¹⁰⁻¹³

Врсте вежби које се најчешће примењују су: аеробне вежбе (шетња, бицикл, трака за ход, тр- чање), вежбе са отпором (тегови, траке, сопствена тежина), мешовите аеробне и са отпором, јога и таи чи. Ниједна од ових вежби за сада се није показана супериорнијом у односу на друге, али све треба да се спроведе одређеним интензитетом, трајањем и учесталосту.¹⁰⁻¹³

Пре почетка вежби пацијенти морају бити прегледани од стране специјалиста рехабилитације. На тај начин се сваком пацијенту креира индивидуални програм у складу са његовим актуелним здравственим стањем током болести, актуелним и спроведеним терапијама, степеном утренира- ности и придруженим болестима. Показано је да се пацијенти у већој мери укључују, а затим и остају у различитим програмима вежби ако су вежбе препоручене и редовне контроле се спроведе од стране лекара.¹⁰⁻¹³

Посебну групу пацијената код које су показани позитивни ефекти вежби на бол чине пацијент- киње са карциномом дојке на ендокриној терапији (ароматаза инхибиторни лекови) код којих се често јављају артралгије и миалгије. Код ове групе пацијенткиња су показани краткотрајни пози- тивни ефекти хидрокинези терапије, као и аеробног и тренинга са отпором на смањење бола.¹⁰⁻¹³

АКУПУНКТУРА

Иако често примењивана у терапији канцерског бола, докази за њене ефекте заправо су мало-бројни.

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
Б	Показани су позитивни ефекти аурикуларне акупунктуре на смањење канцерског бола. ¹⁴⁻¹⁷	Пб
Б	Удружено дејство акупунктуре и лекова је ефикасније у односу на изоловану примену лекова. ¹⁴⁻¹⁷	Пб
Б	Поређењем ефекта акупунктуре и лекова није показан већи ефекат акупунктуре. ¹⁴⁻¹⁷	Пб
Б	Акупунктура, примењена код артралгије пацијенткиња лечених ароматаза инхибиторним лековима због карцинома дојке, довела је до смањења бола. ¹⁴⁻¹⁷	Пб
Б	Смањење бола и трњења показано је применом акупунктуре код периферних неуропатија изаваних хемотерапијом. ¹⁴⁻¹⁷	Пб

Литература:

1. Robb KA, Newham DJ, Williams JE. Transcutaneous electrical nerve stimulation vs. transcutaneous spinal electroanalgesia for chronic pain associated with breast cancer treatments. *J Pain Symptom Manage.* 2007 Apr;33(4):410-9.
2. Gadsby, J.G., Franks, A., Jarvis, P., Dewhurst, F. (1997) Acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation (ALTENS) within palliative medicine: *Complementary Therapies in Medicine* Vol. 5, pp. 13-18.
3. Robb KA, Bennett MI, Johnson MI, Simpson KJ, Oxberry SG. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3)
4. Hurlow A, Bennett MI, Robb KA, Johnson MI, Simpson KH, Oxberry SG. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14.
5. Atalay C, Yilmaz KB The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on postmastectomy skin flap necrosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Oct;117(3):611-4.
6. Loh J, Gulati A. The Use of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) in a Major Cancer Center for the Treatment of Severe Cancer-Related Pain and Associated Disability. *Pain Med.* 2013 Feb 25.
7. Nnoaham KE, Kumbang J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3)
8. Lee SH, Cox KM, Grant R, Kennedy C, Kilbride L. Patient positioning (mobilisation) and bracing for pain relief and spinal stability in metastatic spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;3
9. Ippolito V, Micheletti E, Saccalani M, Barbera F, Tonoli S, Motta C. Radiotherapy and spinal brace: still first-choice treatment for vertebral metastases from breast cancer. *Chir Organi Mov.* 1998 Jan-Jun;83(1-2):177-83.
10. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, Snyder C. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;8:CD007566.
11. Speck R, Courneya KS, Masse L, Duval S, Schmitz K (2010) An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 4(2):87–100
12. Mustian KM, Sprod LK, Janelins M, Peppone LJ, Mohile S. Exercise Recommendations for Cancer-Related Fatigue. *Oncol Hematol Rev.* 2012;8(2):81-88.e, Cognitive Impairment, Sleep problems, Depression, Pain, Anxiety, and Physical Dysfunction: A Review.

13. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010;42:1409–26.
14. Paley CA, Johnson MI, Tashani OA, Bagnall AM. Acupuncture for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD007753.
15. Choi TY, Lee MS, Kim TH, Zaslowski C, Ernst E. Acupuncture for the treatment of cancer pain: a systematic review of randomised clinical trials. *Support Care Cancer*. 2012 Jun;20(6):1147-58.
16. Garcia MK, McQuade J, Haddad R, Patel S, Lee R, Yang P, Palmer JL, Cohen L. Systematic review of acupuncture in cancer care: a synthesis of the evidence. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1;31(7):952-60.
17. Schroeder S, Meyer-Hamme G, Epplée S. Acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a pilot study using neurography. *Acupunct Med*. 2012 Mar;30(1):4-7.

X Инвазивна терапија хроничног бола малигне етиологије

Терапија малигног бола је деликатан баланс на који утичу многи фактори као што су опште стање пацијента, фармаколошка терапија као и природа бола који је обично мешавина ноцицептивног и неуропатског бола.

Интервентна терапија малигног бола има специфичну улогу у оквиру целокупног третмана.¹ До недавно је она коришћена као последње терапијско средство у терапији малигног бола, углавном због потенцијалних компликација, специјалне опреме и потребе за хоспитализацијом, али тренутно преовладава мишљење да се она може користити и у ранијим фазама терапије, наиме када се први пут почне са терапијом опиоидима.

Већина пацијената код којих је индикована интервентна терапија малигног бола спада у 3 опште категорије:

1. Највећа је група оних који нису постигли адекватну контролу бола са оралном или парентералном терапијом или су је постигли потпуно или делимично са неприхватљивим споредним ефектима.
2. Пацијенти са инцидентним болом нпр. они са коштаном метастазом који су комфорни при мировању, али не могу да се мобилишу јер то провоцира бол.
3. Пацијенти са неуропатским болом. Овај бол често слабо реагује на опиоиде, чак и у великој дози.

Интервентне технике малигног бола се могу класификовати у 2 главне категорије:

1. Интратекална/епидурална примена лека се користи код бола који не реагује на оралну, парентералну и трансдермалну фармаколошку терапију.
2. Специфични нервни блокови (привремени са локалним анестетиком или неуролитички) који су најефикаснији када је јасно дефинисана анатомска локација бола.

ЕПИДУРАЛНА И ИНТРАТЕКАЛНА ПРИМЕНА ЛЕКА

Епидурална и интратекална примена лека директно делује на рецепторе (μ - рецепторе у субстантиа гелатиноса) или на путеве за трансмисију бола у кичменој моздини.

Апликација се може урадити преко перкутаних катетера, тунелираних катетера или имплантираних програмираних пумпи.

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
	Интратекална примена лека. ²	I
	Епидурална примена лека. ²	IIa

Подаци из литературе показују да морфин аплициран епидурално или путем субкутане инфузије има бољи аналгетски ефекат са мање споредних ефеката у поређењу са оралном применомⁱⁱ.

Додатак локалног анестетика, α -2 адренергичког агониста (клонидин) или НМДА анатагониста (кетамин) у епидуралној инфузији значајно побољшава аналгетски ефекат епидуралног пута у односу на субкутани.

Спинална апликација опиоида резултира у смањеној укупној дози која је потребна за ефекат. Код епидуралног пута потребно је 20–40% системске дозе да би се постигао исти аналгетски ефекат, а код интратекалног само 10% системске дозе.

Интратекални пут има предности над епидуралним због мање проблема са катетером, мањих доза опиоида, мање споредних ефеката, боље аналгезије и смањеног ризика од инфекције.

Ако се очекује преживљавање пацијента дуже од 6 месеци може се имплантирати интратекална пумпа али само после пробног привременог епидуралног или интратекалног катетера.

Епидурални и интратекални лекови

Најчешће су коришћени морфин, фентанил, бупивакаин, ропивакаин и клонидин.

Они се често мењају; уобичајена је мешавина морфина 1 мг/мл и бупивакаина 2–3 мг/мл. Интратекална инфузија почиње са 0.5–2 мл/сат са опцијом болуса од 0.1 до 0.3 мл сваких 20 минута. Због метаболита морфина (морфин-6 глукуронид и морфин-3 глукуронид) максимална доза морфина интратекално код дуготрајне терапије је 16 мг дневно. Прекомерне дозе могу такође проузроковати опиоид-индуковану хипералгезију. Ако се користи клонидин, дневна доза је 150–600 мцг/дан.

Споредни ефекти и компликације

Мука, уринарна ретенција, свраб и главобоље су чести споредни ефекти у иницијалној фази интратекалне апликације. Инфекција, механичка опструкција и фиброза су компликације везане за дуготрајну примену катетера (1-44%)ⁱⁱⁱ.

Контраиндикације за употребу епидуралног или интратекалног катетера

1. Повишени интракранијални притисак
2. Општа или локална инфекција на спиналном нивоу који кореспондира болној регији
3. Могућа туморска маса на нивоу инсерције
4. Хеморагична дијатеза
5. Алергијска реакција на лекове који ће се користити
6. Агитација или когнитивни поремећај пацијента који не сарађује
7. Логистички проблеми одржавања катетера и инфузије

ДРУГЕ ТЕРАПЕУТСКЕ ОПЦИЈЕ

Ако је спинална апликација контраиндикувана или немогућа за одређеног пацијента, може доћи у обзир једноставнија, јефтинија и логистички одржива опција у болничким и кућним условима у виду интравенске или субкутане апликације опиоида.

ПЦА или аналгезија коју контролише сам пацијент је широко распрострањен вид аналгезије за немалигни али и за малигни бол. Постоје једноставни, јефтини и једнократни ПЦА системи. Најчешће се користи морфин или фентанил. Уобичајено, доза морфина је 1 мг болус, на 5 минута. Субкутана примена је једноставнија од интравенске и сам пацијент (или старатељ) се може обучити да реши мање проблеме који могу настати (дислокација, инфекција, препознавање нуспојава).

ПЕРИФЕРНИ НЕРВНИ БЛОКОВИ

Периферни нервни блок и блок плексуса се може користити када се бол јави у дистрибуцији једног или више периферних нерава или када је бол проузрокован компликацијама као што су па-

толошка фрактура или васкуларна оклузија.⁴ Примена ове опције као главног третмана је ипак врло ретка и обично се користи као допуна системској аналгезији.

Употреба неуролитичких лекова (фенол, алкохол) на периферним нервима може довести често до неуритиса, који је сам по себи гори од оригиналног бола.

НЕУРОЛИТИЧКИ БЛОКОВИ

Неуролитички блокови се користе код пацијената са очекиваним кратким веком преживљавања јер и сам блок обично траје 3–6 месеци. Већина неуролитичких блокова циља симпатички систем који има важну улогу у патогенези висцералног малигног бола. Зависно од анатомске структуре захваћене малигним процесом и дерматомске дистрибуције бола врши се блок одређеног сегмента симпатичког система.

Дијагностички блок са локалним анестетиком претходи свим неуролитичким блоковима сем спиналног блока алкохолем за који не постоји добра дијагностичка процедура.

Мора се напоменути да успешан дијагностички (прогностички) блок не гарантује успешан неуролитички блок.

Ниво доказа	Општа напомена	Степен препоруке
	Цервикална кордотомија	Па
	Блок целијачног плексуса	I
	Горњи хипогастрички блок	Па
	Ганглион импар блок	IIб
	Перкутана вертебропластика и кифопластика	I

Цервикална кордотомија

Користи се за унилатерални малигни бол испод рамена или Ц5 дерматома као код Панкоаст тумора, плеуралног мезотелиома, захваћеног брахијалног плексуса или лумбалног плексуса.

Не користи се за абдоминални, висцерални бол, а најбоље резултате даје код неуропатског и инцидентног бола.

Кордотомија ствара лезију спиноталамичког тракта на нивоу Ц1-Ц2 са циљем смањења унилатералног бола испод дерматома Ц5. Лезија се изводи или алкохолем (највише 1–2 мл) или радиофреквентном енергијом под флуороскопском или ЦТ контролом.

Процедура је сложена и софистицирана и у западним земљама се изводи у малом броју центара.

Блок целијачног плексуса

Користи се код карцинома панкреаса. Мета-анализа 24 студије са 1145 пацијента из 1995^{iv} која је проценила ефикасност целијачног блока, показала је да је 89% пацијената имала смањење бола после 2 недеље, а 58% комплетну аналгезију. После 3 месеца, резултати су били слични, 90% и 56%. Недавне студије потврђују ефикасност блока, али не и независност од додатне употребе опиоида.

Блок се врши под флуороскопском или ЦТ контролом. Постоји неколико приступа: постериорни трансортални, паравертебрални (ретрокрурални) и трансдискални. Ниједан није супериоран у односу на други.

Компликације целијачног блока: пролазна хипотензија, дијареја, парестезије, хематурија, пнеумоторакс, бол у рамену, спорадично параплегија. Важи као релативно безбедна процедура.

Алтернатива целијачном блоку је спланхнички блок који се изводи на нивоу Т11 у контрасту на Т12-Л1 за целијачни блок.

Горњи хипогастрички блок

Користи се код пелвичних канцера. Евакуиран је само у опсервационим студијама. Највећу је објавио Планкарте са сарадницима⁵ са 277 пацијената од којих је 51% имало задовољавајуће смањење бола.

Компликација билатералног блока може довести до сексуалне дисфункције код мушкараца. Описани су и случајеви неуропатије лумбарног плексуса са слабошћу флексорних мишића кука.

Ганглион Импар блок

Користи се за перинеални бол малигне етиологије. Специјалисти користе неуролизу доњих сакралних корена са страхом од могућег оштећења нерава који контролишу функцију бешике и ректума. Иако је блок описан давно, не постоје добре студије у задњих 20 година, већ само прикази случајева.

Перкутана вертебропластика и кифопластика

Користи се код вертебралних компресионих фрактура као последица метастаза (мултипли мијелом, солидни тумори-дојка, простата итд).

Често их изводе спинални ортопеди. Компликације су ретке, али могу бити озбиљне.

- 1 Christo PJ, Mazloomdoost D. Interventional pain treatments for cancer pain. Ann NY Acad SCI. 2008;1138:299-328
- 2 Kalso E, Heiskanen T, Rantio M et al. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind crossover study. Pain 1996;67: 443-449
- 4 Mercadante S. Problems of long-term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. Pain. 1999; 79: 1-13
- 6 Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic Celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. Anesth Analg. 1995;80:290-295.
- 7 Plancarte R, de Leon-Cassaola OA, El-Helaly M, Allende S, Lema MJ. Neurolytic superior hypogastric plexus block for chronic pelvic pain associated with cancer. Reg Anesth. 1997;22:562-568