



# ***Bol***

Kratke činjenice o  
hroničnom nekancerskom i  
kancerskom bolu

*Samo za stručnu javnost*



KLASIFIKACIJA  
BOLA I  
MEHANIZMI  
NASTANKA BOLA

PROCENA BOLA  
I MERENJE

LEČENJE  
HRONIČNOG BOLA

PRAKTIČNI SAVETI

# Definicija bola

Bol je neprijatan senzorni i emocionalni doživljaj povezan sa aktuelnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili doživljaj, koji se opisuje rečima, koje odgovaraju tom oštećenju.

Bol je individualan i subjektivan doživljaj moduliran fiziološkim, psihološkim i drugim faktorima kao što je prethodno iskustvo, kultura, strah i anksioznost. U širem smislu „bol je sve ono što bolesnik kaže da ga boli“.

## KLASIFIKACIJA BOLA I MEHANIZMI NASTANKA BOLA

Bol se može klasifikovati na više načina, a najčešće, prema etiologiji (nekancerski, kancerski), lokalizaciji, ponašanju u vremenu (akutan i hroničan), jačini (blag, umereno jak, jak, neizdrživ), patogenezi (nociceptivan i neuropatski). Svetska zdravstvena organizacija (SZO) u saradnji sa IASP-om (International Association for the Study of Pain) i EFIC-om (European Federation of IASP chapters), 2001. godine usvajaju Deklaraciju kojom se akutan bol prepoznaje kao simptom, a hroničan kao bolest sama po sebi. Bez obzira o kojem bolu se radi, Deklaracija SZO u saradnji sa IASP-om iz 2004. godine, otklanjanje bola promoviše kao osnovno ljudsko pravo.

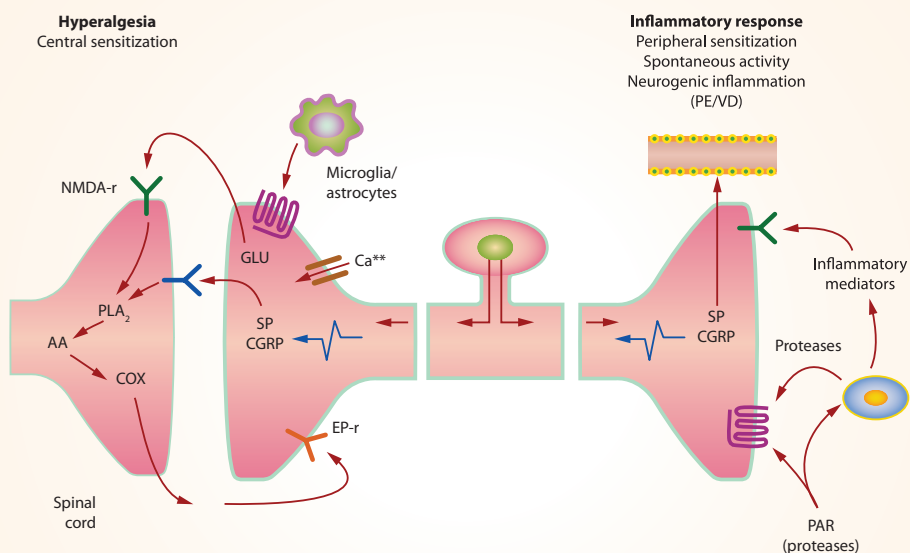
Montrealskom deklaracijom (2010) promoviše se da jednaka dostupnost zbrinjavanju bola predstavlja osnovno ljudsko pravo, odnosno, da lekovi i druga sredstva i metode za lečenje bola treba da su jednako dostupni i pristupačni svima kojima su potrebni. Otklanjanje bola predstavlja etički imperativ, a nedovoljnost njegovog lečenja je etički problem. IASP, 2004. godine usvaja koncept Svetske godine protiv bola i sa ciljem podizanja nivoa svesnosti, poboljšanja tretmana, edukacije i istraživanja, svaku godinu posvećuje određenom domenu bola.

### AKUTAN BOL

Akutan bol je simptom tkivnog oštećenja posle traume, operacije ili bolesti. Kod bolesnika sa malignitetom, akutan bol može nastati zbog neke dijagnostičke ili terapijske procedure, a ako je izazvan tumorom, ukazuje na komplikaciju maligne bolesti: opstrukcija šupljeg organa, krvarenje u tumoru, patološka fraktura vertebralnog pršljena. Akutan bol ima pozitivan smisao upozorenja i zaštite organizma.

Tkivnu traumu i inflamaciju prati oštećenje ćelija, koje dovodi do oslobađanja brojnih inflamatornih medijatora: bradikinin, histamin,  $H^+$ ,  $K^+$  jon, serotonin, citokini, oslobađanje fosfolipida iz zida ćelijske membrane i aktivacija puta arahidonske kiseline i produkcija prostaglandina, prostaciklina, tromboksana, leukotriena. Ovi inflamatorni medijatori stimulišu periferne nociceptore (nervni završeci mijelinskih A- $\delta$  i nemijelinskih C-vlakana). Njihova aktivacija dovodi do oslobađanja supstancije P (SP) i drugih peptida: CGRP (Calcitonin-Gen-Related-Peptide), NGF (Nerve-Growth Factor), NKA (neurokinin) i NO (azotni oksid), koji zajedno doprinose procesu inflamacije. Dinamički procesi nervnog i imunog sistema dovode do reakcije mastocita (degranulacijom se oslobađa histamin), makrofaga, limfocita, koji u reakciji sa medijatorima inflamacije, stvaraju „senzitivizirajuću supu“ proalgezičkih medijatora. Ove supstance indukuju vazodilataciju, ekstravazaciju plazma proteina, edem, dalju aktivaciju nociceptora i oslobađanje hemijskih medijatora (neurogena inflamacija). Simpatički nervni završeci, oslobađanjem noradrenalina, doprinose ovoj senzitivizaciji nociceptora. Sve zajedno sinergistički konvertuje nociceptore visokog praga u nociceptore niskog praga. Smanjuje se prag aktivacije i povećava odgovor nociceptora na stimuluse. *Periferna senzitivizacija* podrazumeva da nociceptori postaju osetljiviji, stižu niži prag nadražaja, povećavaju jačinu odgovora na bolne draži povećanjem frekvence pražnjenja i ispoljavaju spontanu aktivnost. Senzitivizacija nociceptora klinički se ispoljava primarnom hiperalgezijom u regionu oštećene kože. *Centralna senzitivizacija* indirektna je posledica tkivne traume i inflamacije (Slika 1). Ponavljana aktivacija C-nociceptora postepeno povećava frekvencu aktivacije neurona zadnjih rogova kičmene moždine (ZRKM) izazivajući fenomen vihora (engl. wind-up), fiziološki triger za centralnu senzitivizaciju. Povećano oslobađanje supstancije P iz aferentnih nervnih vlakana i indukovano osloba-

đanje EAK (ekscitatornih aminokiselina: glutamata i aspartata) aktiviraju AMPA i NMDA receptore na postsinaptičkoj membrani neurona ZRKM i dovode do progresivne ćelijske depolarizacije i još većeg oslobađanja glutamata i aktivacije NMDA receptora. Aktivacija NMDA receptora odgovorna je za nastanak centralne senzitivacije, ulazak  $Ca^{++}$  u postsinaptičke neurone ZRKM i povećanu ekscitaciju neurona što se klinički ispoljava kao:



Slika 1: Periferna i centralna senzitivacija

1. povećan odgovor na bolni stimulus (hiperalgezija);
2. doživljaj bola na draži, koje normalno ne izazivaju bol (alodinija);
3. prolongiran bol i posle bolne stimulacije (perzistentan bol), širenje bola izvan regije zahvaćenog tkiva (preneseni bol). Perzistentan bol sa nekontrolisanim oslobađanjem medijatora, uvećava neuroendokrini odgovor i doprinosi

poremećaju respiratorne funkcije, dizbalansu ekstracelularne tečnosti i elektrolita, povećanju aktivnosti simpatičkog nervnog sistema (ubrzana srčana frekvencija, aritmije), povećanoj aktivnosti adrenalnih glikokortikoida i hiperglikemije, povećanog katabolizma proteina, imunosupresije, infekcije, te progresivne disfunkcije organskih sistema.

Teško je razdvojiti uticaj same traume ili bolesti od uticaja akutnog bola zbog ovih na stres. Međutim, sigurno je da balansirana i individualno skrojena analgezija smanjuje odgovor organizma na stres i sprečava tranziciju akutnog u hroničan bol.

## HRONIČAN BOL

Za razliku od akutnog, hroničan bol traje duže nego što je očekivano vreme za tkivno ozdravljenje i rezoluciju bolesti. Hroničan bol traje najmanje 3 meseca i može biti hroničan nekancerski i hroničan kancerski.

*Hroničan nekancerski bol (HNKB)* je poseban zdravstveni entitet i nije povezan sa malignitetom. Predstavlja globalan zdravstveni problem nezavisan od nacionalnih i geografskih granica. Hroničan bol je multidimenzionalan fenomen, a pored fizičkih, prate ga psihosocijalne i ekonomske posledice. Hroničan bol ozbiljno narušava kvalitet života osobe, koja pati zbog bola, ali i osoba, koje se nalaze u okruženju. Umanjuje fizičko funkcionisanje i dovodi do slabljenja mišića i zglobova, supresije imunog sistema, povećane sklonosti ka infekcijama, poremećaja sna, anksioznosti i depresije. Iako hronični bol nije na SZO listi vodećih bolesti današnjeg sveta i vodećih uzroka mortaliteta, kliničari znaju da hronični bol može ubiti. Prevalencija hroničnog bola kod odrasle populacije u Evropi dostiže 19%, češće kod žena, nego kod muškaraca. Dominantan je bol u leđima (47%), zatim osteoartritis (40%) (koleno, kuk, rame), glavobolje (migrena) i neuropatski bol. Kod starije populacije hroničan bol je često podcenjen, nedovoljno tretiran

i pogrešno smatran njihovom sudbinom i prirodnom posledicom starenja. Prisutan je kod više od 50% starije populacije (osteoartritis, lumbosakralni bol, postherpetička neuralgija, dijabetična bolna polineuropatija, centralni neuropatski bol). Kvantifikovanje direktnih i indirektnih ekonomskih posledica hroničnog bola pokazuje da se troškovi društva u vezi sa hroničnim bolom grubo izjednačavaju sa troškovima, koji se odnose na maligne i kardiovaskularne bolesti. HNKB može nastati i tranzicijom akutnog u hronični bol (hronični posthirurški bol) ili je uzrokovan različitim hroničnim bolestima ili degenerativnim stanjima (hronični lumbosakralni bol, miofascijalni bol, fibromialgija, osteoartritis, glavobolje, centralni bol posle cerebrovaskularnog infarkta, fantomski bol, kompleksni regionalni bolni sindromi, hronični bol u abdomenu, hronični bol u grudima), a neretko je i nepoznate etiologije.

Dugotrajni, ponavljani i jaki bolni nadražaji dovode do reverzibilnih, a zatim i ireverzibilnih promena u perifernom i centralnom nervnom sistemu, koji za posledicu imaju izmenjen odgovor nervnog sistema na bolni nadražaj: senzitivacija perifernih nociceptora i spontano generisanje nervnih impulsa u perifernim aferentnim nervnim vlaknima te nastanak centralne senzitivacije. Centralna senzitivacija se ispoljava pojačanom aktivacijom neurona zadnjih rogova kičmene moždine (ZRKM) i olakšanom transmisijom bolnih nadražaja. Smatra se da hronični bol predstavlja hroničnu bolest nervnog sistema, jer u odgovoru na nadražaje, koje prima, nervni sistem menja strukturu i funkciju (plastičnost nervnog sistema). U procesu spinalne neuronalne hiperekscitabilnosti najvažniju ulogu ima glutamat, koja aktivira NMDA (*N-metil-D-aspartat*) receptor. Neadekvatno lečen, hronični bol prelazi u hronični bolni sindrom (HBS).

*Kancerski bol* je povezan sa malignitetom i može nastati u svim fazama maligne bolesti, progresivan je i hroničan sa epizodama pogoršanja. Kancerski bol je multikauzalan, multifokalan i dinamičan.

Većina pacijenata sa odmaklim malignitetom ima bar dva tipa bola različite etiologije. Oko 2/3 kancerskih bolesnika doživljavaju bol jakog intenziteta. Prevalencija kancerskog bola je 14 do 100%. Kancerski bol je uzrokovan tumorom direktno (tumorska infiltracija ili kompresija okolnih tkiva), antineoplastičnom terapijom, malignom bolešću indirektno (dekubitalne rane, virusne infekcije), pridruženom nemalignom bolešću (dijabetesna polineuropatija, glavobolje, reumatoidni artritis). Hronični kancerski bol ima epizode proboja bola, koje predstavljaju prolazno pogoršanje bola, čija jačina probija kontrolu bola, koja je uspostavljena postojećom analgetičkom terapijom. Proboj bola može biti incidentan, bol izazvan nekim stimulusom (napr. pokret) ili spontan, kada je stimulus, koji izaziva bol nepoznat, pa se proboj bola ne može predvideti, ni prevenirati. Proboj bola zahteva lečenje kratkododelujućim opioidnim analgetikom sa brzim otpuštanjem aktivne supstance.

### NOCICEPTIVAN BOL

Nastaje kao posledica aktivacije A-delta i C nociceptora pod dejstvom nociceptivnih draži (bolesti, povreda). Nociceptivan bol može biti:

- **Somatski bol** potiče iz kostiju, zglobova, mišića, vezivnog tkiva, kože, sluzokože. Ovaj tip bola je dobro lokalizovan i pogoršava se pri pokretu. Opisuje se kao tup, pulzirajući, nagrizajući.
- **Viseralni bol** potiče iz unutrašnjih organa (srce, pluća, gastrointestinalni trakt, pankreas, jetra, mokraćna bešika i dr.). Nejasno je lokalizovan i prenosi se na druga mesta. Opisuje se kao bol ubodnog karaktera, stezanje, grčenje. Udružen je sa opštim znacima: malaksalost, preznojavanje, mučnina, povraćanje.

### NEUROPATSKI BOL

Nije posledica stimulacije nociceptora, već je direktna posledica lezije ili bolesti somatosenzornog sistema (perifernog ili centralnog)

Neuropatski bol može biti **spontan**: kontinuiran (opisuje se kao pečenje, bockanje, kidanje, cepanje, mravinjanje) ili intermitentan (paroksizmalan) kao „udar struje“ i **izazvan (evociran)**: alodinija (doživljaj bola na stimulus, koji normalno ne izaziva bol) i hiperalgezija (pojačan odgovor na stimulus, koji je inače normalno bolan). Pored ovih pozitivnih simptoma i znakova, negativni simptomi i znaci su: senzorni gubitak i motorni deficit u oštećenoj regiji.

#### • Centralni neuropatski bol

Može nastati posle cerebrovaskularnog inzulata, kod multiple skleroze, siringomijelije ili kao posttraumatski spinalni bol.

#### • Periferni neuropatski bol

Fokalni: trigeminalna neuralgia, karpalni tunel sindrom, kompresivna radikulopatija, postherpetička neuralgia (PHN), posttraumatska neuralgija, tumorska kompresija ili infiltracija nerva, posttradijaciona pleksopatija (brahijalni ili lumbalni pleksus).

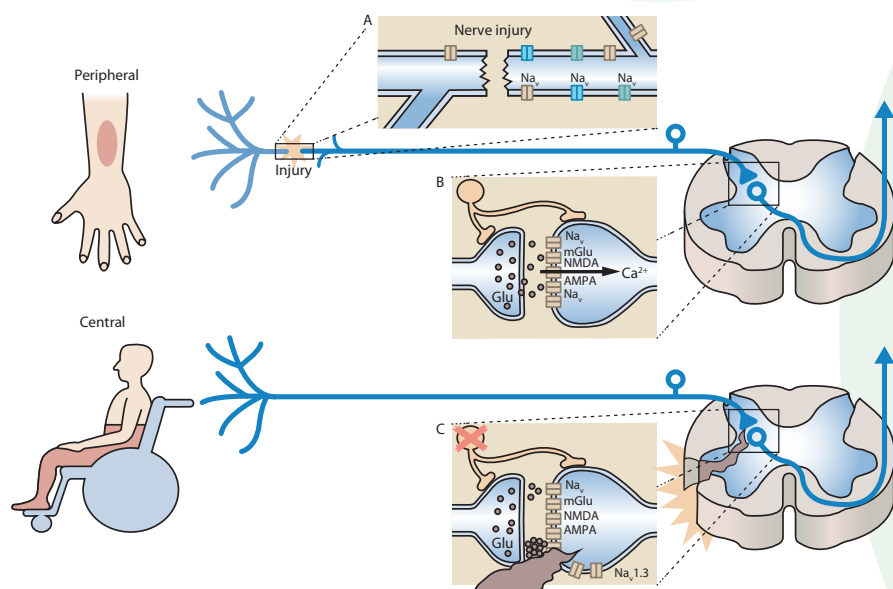
**Multifokalni:** bolna dijabetesna polineuropatija, hemioterapijom indukovana neuropatija.

**Simetrični:** bolna dijabetesna polineuropatija, alkoholna polineuropatija, toksična polineuropatija.

Mehanizmi neuropatskog bola (periferna nervna lezija i centralna nervna lezija) sa rezultirajućom centralnom senzitivacijom

### MEŠOVIT BOL

Obuhvata nociceptivni i neuropatski tip bola, koji se preklapaju: hroničan posthirurški bol, FBSS (Failed Back Surgery Syndrome), KRPS (Kompleksni Regionalni Bolni Sindrom).



Slika 2: Mehanizmi neuropatskog bola (periferna nervna lezija i centralna nervna lezija) sa rezultirajućom centralnom senzitivacijom

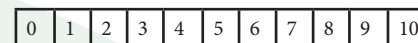
# Procena bola i merenje

Procena bola započinje anamnezom bola. Imajući u vidu da je bol subjektivni fenomen, samo pacijent može da saopšti gde boli, kako boli i koliko boli. Samo procena bola je zlatni standard. Podaci iz anamneze, odnose se na lokalizaciju, distribuciju, jačinu, kvalitet bola, ponašanje u vremenu, kao i na faktore, koji ga pogoršavaju ili olakšavaju. Bol je peti vitalni znak, a njegova jačina

je najvažnija karakteristika, te je jačinu bola potrebno redovno meriti, zajedno sa ostalim vitalnim znacima (puls, krvni pritisak, telesna temperatura, respiracije). Skor za jačinu bola se beleži kao sastavni deo medicinske dokumentacije. Bol, naročito kod maligniteta, nije statičan, te je neophodno njegovo reprocenjivanje tokom lečenja.

Za merenje jačine bola primenjuju se unidimenzionalne skale, najčešće, numerička skala (NRS) od 0-10 (0=nema bola; 10=najjači mogući bol), jer je bolesnici dobro razumeju. Bolesnik zaokruži broj, koji najbolje odgovara jačini njegovog bola. Skor od 1-3=blag bol; skor od 4-6=umereno jak bol; skor od 7-10=jak bol. Jačina bola preko 4 zahteva analgeziju, a jačina bola preko 7 predstavlja urgentno stanje.

## Numerička skala



nema bola

najjači mogući bol

U nekim slučajevima kada nije moguće dobiti pouzdanu informaciju samoprocenom (oštećenje svesti, kognitivni poremećaji, mala deca ili stariji pacijenti), koristi se skala izraza lica (od lica sa osmehom do lica sa suzama)

## Skala lica



**Vizuelna analogna skala (VAS)** je duž od 10 cm (levi kraj: nema bola; desni kraj: najjači mogući bol). Bolesnik markira jačinu svog bola, a razdaljina od 0 do bolesnikove oznake izmerena u cm označava VAS skor.

Vizuelna analogna skala



**Verbalna skala (VRS)** je lista deskriptora, kojima se opisuje stepen jačine bola, najčešće sa 4 deskriptora (bez bola, blag, umereno jak, jak bol).

Verbalna skala

Bez bola	blag	Umereno jak	jak
----------	------	-------------	-----

Imajući u vidu multidimenzionalne aspekte hroničnog bola, pacijentima se može pomoći sveobuhvatnom procenom i multidisciplinarnim tretmanom (engl. whole life approach). Pored pomenutih unidimenzionalnih skala, koriste se i multidimenzionalni upitnici: Kratak Upitnik o bolu (BPI), kojim se utvrđuje lokalizacija, jačina, otklanjanje bola, uticaj bola na svakodnevne aktivnosti, raspoloženje i zadovoljstvo životom; McGillov upitnik; PainDETECT, multidimenzionalna skrining alatka za procenu i prepoznavanje neuropatskog bola i dr. Kod osoba sa hroničnim bolnim sindromima, posebno onih sa malignitetom, značajna je procena i drugih simptoma: Edmotonska skala procene simptoma (ESAS), Memorijalna skala procene simptoma (MSAS).

Procena bola je integralni deo njegovog lečenja. Anamneza bola se dopunjava fizikalnim pregledom za procenu funkcionalnog oštećenja i psihosocijalnom procenom (holistički pristup). Dopunski dijagnostički pregledi (laboratorijski, MRI, CT, pregledi specijalista drugih struka) uvode se prema potrebi.

# Lečenje hroničnog bola

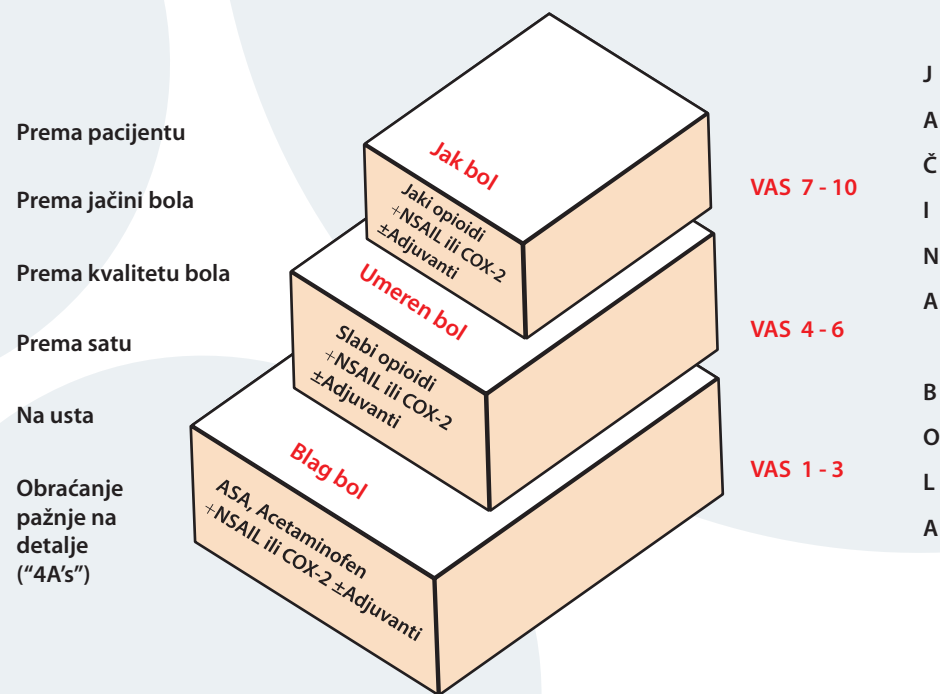
Kompleksnost i multidimensionalnost hroničnog bola kao biopsihosocijalnog fenomena, zahteva da i lečenje ima holistički pristup. Strategija je multidisciplinarna i multimodalna sa primenom farmakoloških i nefarmakoloških metoda, iako su prepreke adekvatnom

lečenju hroničnog bola brojne (nizak prioritet u društvu, ignorisanje od strane zdravstvenog sistema, neadekvatan nivo znanja i veština kod zdravstvenih radnika, opiofobija, nedostatak terapijskih vodiča, nedostatak analgetika i koanalgetika).

## FARMAKOLOŠKO LEČENJE

Farmakološko lečenje je integralni deo terapijskog pristupa i predstavlja kamen temeljac u lečenju hroničnog bola, kako kancerskog, tako i nekancerskog. Usmerava se prema kvantitetu i kvalitetu bola. Lečenje se sprovodi regularno (prema satu), ne prema potrebi i peroralno kad god je moguće. Upotreba skala za procenu jačine bola i određivanje nivoa jačine bola (lestvica jačine bola) treba da prethodi analgetičkom izboru na trostepenoj SZO analgetičkoj lestvici: neopioidni analgetici (paracetamol i NSAIL), slabi

opioidni analgetici i jaki opioidni analgetici. Svaka stepenica analgetičke lestvice podrazumeva primenu adjuvantnih analgetika (antidepresiva, antikonvulziva i drugih) ako za to prema kvalitetu bola postoje indikacije. Adekvatnom medikacijom bola i primenom analgetičke lestvice, kod više od 75% kancerskih pacijenata se može postići otklanjanje bola. Monitoring farmakoterapije podrazumeva praćenje 4 "A" (analgezija, aktivnosti dnevnog života, neželjeni efekti (engl. adverse effects), aberantno ponašanje (pogrešna upotreba, zloupotreba, odustajanje).



Slika3: Trostepena SZO analgetička lestvica

## NEOPIOIDNI ANALGETICI

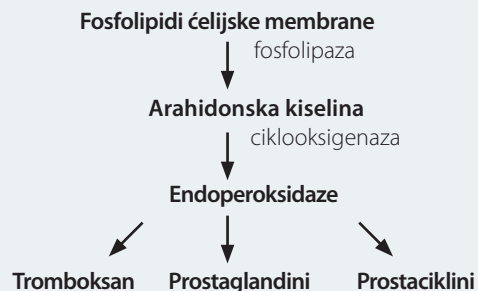
### Paracetamol (acetaminofen)

Analgetik prve stepenice, prva linija analgetičke terapije indikovana kod blagog/umerenog bola, prvenstveno somatskog porekla (mišičnoskeletni bol). Mehanizmi delovanja još uvek nisu sasvim jasni, ali se smatra da je efekat centralan (inhibicija COX-3 u mozgu, bez COX-1 i COX-2 efekata). Moguće dejstvo je i preko serotonin puteva i kanabinoidnog sistema, interakcija sa NMDA receptorima i NO sintetazom. Paracetamol ispoljava analgetičko i antipiretičko dejstvo. Nema antiinflamatorni efekat, ne inhibiše agregaciju trombocita i nema neželjenih dejstava na gastrointestinalni trakt, bubrege i kardiovaskularni sistem. Ordinira se peroralno svakih 4-6 h u maksimalnoj dozi 4-6 g/24h. Veće doze od maksimalne, predstavljaju rizik za oštećenja jetre. U odnosu na NSAIL, paracetamol kod starijih ima prednost. U starijoj osobi i osobi sa poremećajem funkcije jetre, maksimalna dnevna doza je 2g/24h. Putevi davanja su: PO, IV, PR. Kao korisna komponenta multimodalne analgezije, paracetamol se može kombinovati sa analgeticima druge i treće analgetičke stepenice, kao i sa koanalgeticima.

## NESTEROIDNI

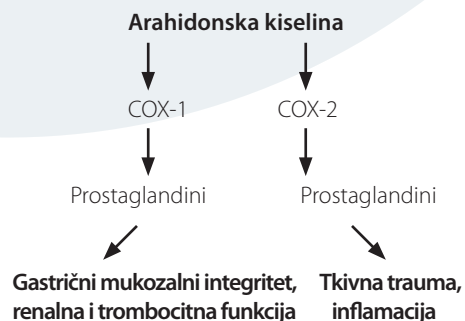
### ANTIINFLAMATORNI LEKOVI (NSAIL)

Analgetici prve i druge stepenice. Deluju antiinflamatorno, antipiretički i inhibitorno na agregaciju trombocita (inhibicija tromboksana A2 u trombocitima). Mehanizam dejstva NSAIL-a zasniva se na inhibiciji COX-1 i COX-2 enzima, koji kontrolišu sintezu prostaglandina



Slika4 :NSAIL inhibiraju ciklooksigenazu

Selektivni COX inhibitori (koksibi): celekoksib, etorikoksib, pretežno inhibiraju COX-2, dok neselektivni COX inhibitori: aspirin, ibuprofen, diklofenak, naproksen, indometacin, inhibiraju COX-1 i COX-2. Enzim COX-1 je primarno konstitutivan i prisutan u većini tkiva i odgovoran za sintezu prostaglandina, koji ima ulogu u fiziološkom funkcionisanju gastrične mukoze, renalnog krvnog protoka, kardiovaskularnog sistema, trombocita. COX-2 je normalno prisutan u tkivima mozga, bubrega, pluća, endotelu krvnih sudova, ali nastaje i indukcijom u sklopu zapaljenske reakcije, jer ga produkuju: makrofagi, monociti, sinoviociti, hondrociti, fibroblasti, osteoblasti, endotelijalne ćelije te utiče na sintezu proinflamatornih prostaglandina



Slika5: Aktivacija COX-1 i COX-2 izoenzima

NSAIL su indikovani kod blagog do umereno jakog bola, naročito somatskog porekla kada je inflamatorna komponenta osnova hroničnog bolnog procesa (mišičnoskeletni): reumatoidni artritis, osteoartritis, kancerski bol. NSAIL su raspoloživi u brojnim formulacijama za PO, PR, parenteralnu (IV, IM, TD) i lokalno primenjivanje). Nema dokaza da je jedan NSAIL efikasniji od drugog, kada se daje u ekvivalentnoj dozi i nema dokaza o različitoj efikasnosti u odnosu na put davanja. Maksimalna PO doza za *ibuprofen* je 1,2-2,4 g/24h, svakih 8 ili 12h, *diklofenak* PO 400-1200 mg/24h svakih 8 ili 12h, parenteralno 150 mg/24h svakih 12h, PR 50-100 mg/24h svakih 12h. *Ketorolak* se koristi parenteralno u dozi od 60-90 mg/24h svakih 8-12h ne duže od 5 dana kod odraslih, PO 40 mg/24h svakih 8-12h ne duže od 7 dana. Za razliku od opioidnih analgetika, NSAIL ispoljavaju gornju granicu efikasnosti (engl. *ceiling effect*), što znači da se povećanjem doze iznad maksimalne analgetičke, neće postići veće otklanjanje bola, već neželjeni efekti. Efikasnost NSAIL se može povećati dodavanjem slabog opioidnog analgetika (tramadola) sa značajnim poboljšanjem NNT broja (engl. *Number Needed to Treat*). Neželjena dejstva se najčešće ispoljavaju na gastrointestinalnom traktu (ulkusi i erozije želuca ili duodenuma), bubrezima i kardiovaskularnom sistemu, trombocitnoj funkciji (inhibicija agregacije trombocita i rizik od krvarenja). Rizik od pomenutih neželjenih efekata, naročito gastrointestinalnih, raste sa godinama starosti. Postoje dokazi da su koksibi terapijski podjednako efikasni kao konvencionalni NSAIL, ali imaju manje neželjenih gastrointestinalnih efekata i ne narušavaju funkciju trombocita. Neki koksibi za lečenje hroničnog bola su povučeni iz upotrebe zbog ozbiljnih kardiovaskularnih događaja: hipertenzije, kongestivne srčane insuficijencije, moždanog udara, infarkta miokarda, plućne tromboembolije. COX-2 selektivni inhibitori imaju prednost u lečenju akutnog bola, jer se

u odnosu na placebo, dešava manje krvarenja i manji efekat na zarastanje kosti. Kod starijih od 75 godina, rizik od pojave gastrointestinalnih neželjenih efekata je veći. Profilaktička primena inhibitora protonske pumpe i H-2 antagonista se preporučuje kod starijih i pacijenata, koji su prethodno bili na NSAIL tretmanu. NSAIL su u apotekama lako dostupni, jer se mogu izdati bez lekarskog recepta (engl. *over the counter, OTC*).

## OPIOIDNI ANALGETICI

Ovi analgetici se primenjuju za lečenje umereno jakog i jakog bola kao analgetici druge i treće stepenice (slabi i jaki opioidi). Opioidni analgetici su kamen temeljac u lečenju kancerskog, ali i u lečenju perzistentnog hroničnog nekancerskog bola umereno jakog i jakog intenziteta kod pažljivo selekcioniranih pacijenata (osteoartritis, hronični leđni bol, neuropatski bol). Opiofobija i opioignorancija ne mogu biti prepreka u lečenju hroničnog kancerskog i nekancerskog bola kada je upotreba opioidima indikovana jačinom bola.

„Evidence based“ znanja oko dugoročne upotrebe opioida kod HNKB (duže od 90 dana) su ograničena i slabog nivoa dokaza, jer se većina randomizovanih kliničkih studija u selekcioniranih pacijenata odnosi na kratkoročnu upotrebu opioida, koja je trajala od nekoliko dana do 3 meseca. Većina preporuka za efikasnu bezbednu kontrolu za HNKB, prosečnu dnevnu dozu morfina ili njegovog ekvivalenta u dugodelujućoj formulaciji, ograničavaju na 180-200 mg. Kratkodelujuće formulacije za titraciju ili proboj HNKB se ne preporučuju. Međutim, S70 vodič (2012), upotrebu opioida prema jačini bola, indikuje jednako, kako kod hroničnog kancerskog, tako i kod nekancerskog bola. Za preskripciju opioida kod HNKB, potreban je univerzalni oprez (Gourlay, 2005). Kod opioidne preskripcije, neophodni su: pažljiva selekcija pacijenata



i primena skrining testova za procenu rizika od upotrebe opioda (engl. *Opioid Risk Tool, ORT*), pisani potpisani informisani pristanak pacijenta, terapijska opiodna proba, monitoring (4<sub>„A”</sub>) i dokumentovanje opiodne preskripcije.

## SLABI OPIOIDI

*Tramadol* ima opiodno (vezivanje za mi, kapa i delta opiodne receptore u kičmenoj moždini) i neopiodno (inhibicija preuzimanja serotonina i noradrenalina u descendentnim inhibitorynim putevima za bol) analgetičko dejstvo. Efikasnost tramadola se povećava kombinacijom sa paracetamolom ili NSAID. Tramadol se daje PO, PR i parenteralno (IV, SC) u pojedinačnim dozama od 50-100 mg svakih 4-6h. Maksimalna analgetička doza je 400 mg/24h. Ako je ova analgezija kod bolesnika sa kancerskim bolom nedovoljna, prelazi se na jake opioide. Ekvianalgetičke dnevne doze su: morfin PO 60 mg, fentanil TD 25 mcg/h, hidromorfon PO 8 mg. Tramadol ispoljava lokalna anestetička svojstva slična lidokainu. Neki pacijenti sa genetskim deficitom enzima citohrom P450 3A4, pokazuju smanjen odgovor na ovaj lek. Poznate su interakcije tramadola sa oralnim antikoagulantima i antiepilepticima. Slično NSAID, tramadol ima gornju granicu efikasnosti, tako da povećanje doze iznad maksimalne analgetičke, ne maksimizira analgeziju, već, neželjene efekte: mučnina, povraćanje, suva usta, opstipacija, vrtoglavica, pospanost, zamor, znojenje.

## JAKI OPIOIDI

*Morfin* je „zlatni standard“ u lečenju umereno jakog i jakog kancerskog bola (jačina bola  $\geq 5/10$ ). Mehaniizam analgetičkog dejstva zasniva se na vezivanju za mi presinaptičke i postsinaptičke opiodne receptore na spinalnom nivou. Aktivacija presinaptičkih receptora zatvara voltažno zavisne kalcijumove kanale primarnih aferentnih neurona i smanjuje oslobađanje neurotransmitera u sinapsama u ZRKM. Vezivanje za postsinaptičke receptore na neuronima ZRKM, otvara kalijumove kanale i dovodi do

hiperpolarizacije (inhibicije) neurona u transmisiji bolnog nadražaja. Opioidi se vezuju i za supraspinalne opiodne receptore pojačavajući aktivnost u descendentnim inhibitorynim putevima mozga. Iz ovoga se vidi da jaki opioidi inhibiraju generisanje bolnih signala i transmisiju bolnih signala u više delove CNS. Periferni opiodni receptori se aktiviraju u području inflamatornog tkiva.

Za razliku od NSAID i slabih opioda, morfin i alternative morfinu nemaju gornju granicu efikasnosti, što znači da se doza opioda može povećavati dok se bol ne otkloni. Jaki opioidi nemaju maksimalnu, već optimalnu dozu, koja otklanja bol, a bez neprihvatljivih neželjenih efekata. Praksa pokazuje da se u lečenju kancerskog bola, zadovoljavajuća analgezija može postići sa manje od 300 mg PO morfina dnevno. Tradicionalan način za davanje morfina je peroralan u obliku dve formulacije: *kratkodelujuć morfin* sa brzim otpuštanjem (IR), koji se daje svaka 4h i *dugodelujuć morfin* sa sporim otpuštanjem (SR), koji se ordinira svakih 12h. Za brzo postizanje efekta, kada bolesnik ima jak bol, morfin se može primeniti SC ili IV. Spinalno se primenjuje kada na prethodne načine nije moguće postići zadovoljavajuću analgeziju. U praksi, morfin za IV primenu u dozi od 20 mg diluira se u 0,9% NaCl (1 ml=2 mg), te se bolus doza 0,1 mg/kg IV injicira polako. Jačina bola se procenjuje posle 10 minuta i po potrebi u 5 minutnim intervalima ordinira 1-2 mg do zadovoljavajuće analgezije. Morfin i drugi jaki opioidi, kada postoji oprema, mogu se davati intravenski, metodom PCA (engl. *Patient Controlled Analgesia*). Peroralnom morfinu od 10 mg, ekvianalgetičke doze su: IM i SC od 5 mg, IV od 3,3 mg, epiduralno od 1 mg i spinalno od 0,1 mg. U kombinaciji sa lokalnim anestetikom, morfin se daje intraartikularno, perineuralno, epiduralno, spinalno. Morfin se metaboliše u jetri u morfin-6-glukuronid, koji ima jak afinitet za opiodne receptore i deluje analgetički snažnije od samog morfina. Odgovoran je i za neke neželjene efekte (mučnina, sedacija i respiratorna depresija). Drugi

metabolit, morfin-3-glukuronid, nije analgetik, već, nagomilavanjem, ispoljava neurotoksične efekte (hiperalgezija, alodinija, mioklonus). U slučaju kompromitovane funkcije jetre, potrebno je ordinirati fentanil, koji nema aktivne metabolite i izlučuje se urinom. U lečenju kancerskog bola, morfin se uvodi titrirano sa IR morfinom PO u dozi 5 do 10 mg na 4 h tokom 2-3 dana. Doze za „proboj bola“ odgovaraju pojedinačnoj dozi, koja se već primenjuje svaka 4 h, odnosno, 1/6 ukupne dnevne doze morfina. Nova dnevna doza morfina, dobija se sabiranjem redovnih doza i doza za „proboj bola“. Srazmerno povećanju dnevne doze morfina, povećava se i doza morfina za „proboj bola“. Postizanjem zadovoljavajuće analgezije, pacijent se sa IR formulacije prevodi na SR formulaciju morfina ili ekvianalgetičku dozu alternative morfinu. Za lečenje „proboja bola“ koristi se 1/6 ukupne dnevne doze morfina u obliku IR formulacije morfina kada god je potrebno. Ako pacijent dnevno dobije više od 3 doze za „proboj bola“, potrebno je izračunati i povećati ukupnu dnevnu dozu morfina.

Najčešći neželjeni efekti morfina su: mučnina, povraćanje, sedacija, nesvestica, konfuzija. Respiratorna depresija je retka, jer se na ovaj efekat brzo razvija tolerancija, a bol se suprotstavlja depresornom efektu opioda na disanje. Opstipacija je trajno neželjeno dejstvo. Naloksonom se antagonizuju respiratorna depresija, ali i analgezija. U praksi, ampula naloksona od 0,4 mg/ml diluira se u fiziološkom rastvoru 1:10 i inicijalna doza od 0,2 mg ordinira se IV. Nakon 3 minuta, mogu se dodavati doze od 0,1 mg titrirano do željenog efekta. S obzirom na to da nalokson ima dejstvo 30-45 minuta, koje je kraće od dejstva opioda, ordinira se kao IV infuzija 25 ml/h (8 mg u 200 ml 0,9%NaCl). Kod prisutne pareze creva, primena opioda može biti odgovorna za nastanak akutne pseudoopstrukcije kolona (Ogilvie sindrom), koji predstavlja potencijalno opasnu komplikaciju. U sprečavanju fatalnog ishoda, neophodno je rano prepoznavanje simptoma i znakova, prekid daljeg

ordiniranja jakih opioda, uspostavljanje dobre hidracije i primena drugih konzervativnih tretmana. Imunosupresivni efekat kod dugoročne upotrebe opioda nije zanemarljiv.

*Fentanil* je sintetski opiodni analgetik, 50 puta jači od morfina. Analgetičko dejstvo najvećim delom ispoljava aktivacijom supraspinalnih mi opiodnih receptora. Za lečenje kancerskog bola, fentanil se koristi u formulaciji za transdermalnu (TD) primenu kao dugodelujuć u dozama od 25, 50, 75 i 100 mcg/h što odgovara ekvianalgetičkim dozama PO morfina od 60-240 mg /24h i PO hidromorfona od 8-48 mg/24h. Formulacije fentanila za transmukozalnu primenu (oralno, nazalno) kao kratkodelujuć fentanil služe za „proboj bola“. U lečenju akutnog bola, fentanil TD se ne koristi, jer njegovo analgetičko dejstvo nastupa tek posle 10-12h i traje 72h. Posle uklanjanja fentanilskog flastera, efekat se ispoljava još 12-24 h, jer se fentanil deponuje u koži. Neželjeni efekti su slični onima kod morfina, ali se TD fentanil bolje podnosi, ređe izaziva mučninu i povraćanje.

*Hidromorfon SR* je analog morfina, 5 puta jači od morfina. Analgetičko dejstvo najvećim delom ispoljava aktivacijom supraspinalnih mi opiodnih receptora i ima slične farmakokinetike i farmakodinamske osobine kao morfin. U prometu se nalazi u tabletama (8, 16 i 32 mg) za PO upotrebu kao dugodelujuća formulacija sa sporim otpuštanjem (SR) za lečenje umereno jakog i jakog kancerskog bola. Za postizanje optimalne analgezije, lečenje bola je potrebno započeti sa IR morfinom, pa prema dnevnoj potrošnji IR morfina i tabeli ekvianalgetičkih doza opiodnih analgetika izvršiti konverziju na odgovarajuću jednokratnu dnevnu dozu hidromorfona SR. Za lečenje „proboja bola“ koristi se IR formulacija morfina u izračunatoj dozi. U odnosu na morfin, hidromorfon ređe izaziva neželjene efekte. Metaboliše se u jetri u hidromorfon-3-glukuronid (H3G), neaktivan kao analgetik, koji se

izlučuje preko bubrega. Kod pacijenata sa slabošću bubrega, kumulacija ovog metabolita deluje ekscitirajuće na CNS. Kod slabosti jetre, povećana je bioraspoloživost hidromorfona.

*MOR-NRI tapentadol* je nova terapijska opcija za bol umereno jakog i jakog intenziteta. Predstavlja jedinstveni farmakološki profil centralno delujućeg analgetika, koji kombinuje dva mehanizma delovanja- mi (MOR) agonista i noradrenalin *reuptake inhibitor* (NRI). Aktivacija mi opioidnih receptora inhibira presinaptički aferentni input, a povećan nivo noradrenalina u sinaptičkoj pukotini aktivira  $\alpha$ -2 receptore i inhibira aktivnost. Analgetička potentnost je samo 2-3 puta niža od morfina. Za razliku od morfina, tolerancija je sporija, a gastrointestinalna podnošljivost bolja. Efikasan je kod akutnih i hroničnih bolnih stanja (nociceptivnog ili neuropatskog porekla) u obliku IR (immediate release) i PR (prolonged release) tableta, koje se ordiniraju dva puta dnevno (max. doza 600 mg/dn). Nema aktivnih metabolita, a potencijal za farmakokinetičke interakcije je nizak. Pogodan je kod starijih pacijenata.

## KOANALGETICI (ANALGETIČKI ADJUVANTI)

Primarna indikacija ovih lekova nije lečenje bola, ali je dokazano da deluju analgetički, najčešće na neuropatski bol, hroničnih glavobolja, mišićnoskeletnog i kancerskog bola. Ovi lekovi se mogu primeniti u svakoj stepenici SZO analgetičke lestvice i deo su multimodalnog terapijskog pristupa hroničnog bola, jer pomažu delovanje i smanjuju potrošnju primarnih analgetika. Koanalgetička medikacija treba da je individualno skrojena i stalno monitorisana. Nema dovoljno dokaza da u pogledu efikasnosti, jedan koanalgetik ima apsolutnu prednost nad drugim.

## ANTIDEPRESIVNI LEKOVI

Analgetičko dejstvo ispoljavaju modulacijom monoaminergičkih sistema (serotonergički, noradrenergički, dopaminergički) i prvenstveno su efikasni u tretmanu hroničnog neuropatskog bola. U odnosu na antidepresivno dejstvo, analgezija se postiže brže i sa manjim dozama. Analgezija nastaje i kod osoba bez depresije. Mogu da se koriste kao monoterapija ili kao kombinovana terapija sa analgeticima 1,2 i 3. stepenice i sa antikonvulzivima i drugim koanalgeticima. **Nije preporučljiva kombinacija dva ili više antidepresiva, a potreban je oprez pri kombinaciji tramadola sa TCA, SNRI ili SSRI (serotonin sindrom !).**

- *Triciklični antidepresivi* (TCA (amitriptilin, ciklobenzaprin, klomipramin)

Lekovi, koji analgetički efekat ispoljavaju inhibicijom preuzimanja serotonina i noradrenalina u nervne završetke nishodnih inhibitornih puteva za bol smanjujući centralnu senzitivaciju. Indikovani su kod neuropatskog bola, smanjuju depresiju i olakšavaju san. Amitriptilin se najčešće koristi u početnoj PO dozi 10-25 mg/dn 1-2h pre spavanja. Doza se može povećavati nedeljno za 10 mg/dn, tako da je doza za održavanje 50-150 mg/dn. Smanjuju potrebu za opioidima, te su korisni kod opioidnih zavisnika. Terapijsko ograničenje predstavljaju neželjeni efekti: sedacija, suvoća usta, pareza creva i kardiovaskularni efekti (aritmije). Amitriptilin je 1. terapijska linija kod postherpetičke neuralgije, bolne dijabetesne polineuropatije.

- *Inhibitori preuzimanja noradrenalina i serotonina (SNRI)* (venlafaksin, duloksetin) inhibiraju preuzimanje noradrenalina i serotonina u nervnim završcima nishodnih inhibitornih puteva za bol. Analgetički efekat ispoljavaju nezavisno od antidepresivnog. Kod pacijenata sa kardijalnim bolestima, sigurniji su izbor od TCA. Pored sedacije, mogući neželjeni efekti su: suvoća usta, mučnina, opstipacija, vrtoglavica. Najčešća indikacija: postherpetička neuralgija, bolna dijabetesna polineuropatija.

- *Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)* (fluoksetin, paroksetin) selektivno inhibišu preuzimanje serotonina u nervnim završcima nishodnih inhibitornih puteva za bol. Analgetička efikasnost SSRI posmatrana preko NNT vrednosti u poređenju sa SNRI je značajno manja (6,8 : 3,1). Ovi lekovi nemaju sedativne i antiholinergičke efekte i nisu kardiotoksični. Od neželjenih efekata, mogu se ispoljiti: mučnina, povraćanje, glavobolja.

Iz svega se može zaključiti da su u analgetičkom smislu, TCA efikasniji od SNRI, a TCA i SNRI efikasniji od SSRI.

## ANTIKONVULZIVNI LEKOVI

Pored osnovnog farmakološkog dejstva, ovi lekovi ispoljavaju analgetički i anksiolitički efekat posredstvom jonskih kanala. Indikovani su za lečenje hroničnog neuropatskog bola.

- *Gabapentin i pregabalin*, strukturno su analozi GABA, ali se ne vezuju za GABA receptore. Predstavljaju noviju generaciju antikonvulziva. Analgetičko dejstvo ispoljavaju inhibicijom voltažno zavisnih kalcijumovih kanala vezivanjem za  $\alpha$ 2δ podjedinicu u neuronima ZRKM. Tako blokiraju intracelularni in-fluks kalcijuma i sprečavaju oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera (glutamat) i aktivaciju NMDA receptora, koji su odgovorni za nastanak centralne senzitivacije. Farmakokinetika ovih lekova dosta je jednostavna, ne metabolišu se u organizmu i izlučuju nepromenjeni preko bubrega. Na tržištu su raspoloživi u oralnim formama: gabapentin od 100 i 300 mg, a pregabalin od 75 i 150 mg. Analgetički efekat je dozno zavisna i raspon doza za gabapentin je od 600 – 3600 mg/24h PO (3 dnevne doze), a za pregabalin od 150-600 mg/24h PO (2 dnevne doze). Doza gabapentina i pregabalina se titrira tako da se veća doza ordinira uveče. Indikovani su za lečenje hronične bolne dijabetesne polineuropatije i postherpetičke neuralgije kao monoterapija ili u kombinaciji sa amitriptilinom. Ne izazivaju hepatičku

enzimsku indukciju, te su neželjene interakcije sa drugim lekovima minimalne. Kombinacija sa koksibima daje efikasniju analgeziju, a sa opioidima, pojačavaju opioidnu analgeziju i smanjuju toleranciju na opioide. Neželjeni efekti su: sedacija, pospanost, vrtoglavica, mučnina.

- *Karbamazepin i oksakarbazepin*, ispoljavaju analgetički efekat blokadom voltažno zavisnih natrijumovih kanala i stabilizujući membrane aferentnih neurona inhibišu perifernu senzitivaciju i stvaranje ektopičnih impulsa u aferentnim A-delta i C vlaknima. Karbamazepin je raspoloživ u PO formi (tablete od 200 mg). Ordinira se titrirano sa početnom dozom od 100 do 200 mg/24h do doze održavanja od 600 -1200 mg/24h podeljeno u 3 doze sa većom dozom uveče. Prvi je terapijski izbor kod trigeminalne neuralgije. Pored neželjenih efekata: pospanost, vrtoglavica, mučnina, karbamazepin, indukcijom hepatičkih enzima stupa u interakcije sa drugim lekovima. Na primer, smanjuje efikasnost tramadola.
- *Oksakarbazepin* je raspoloživ za oralnu upotrebu (tablete od 300 mg). Po strukturi i analgetičkoj efikasnosti sličan je karbamazepinu, ali pokazuje bolju podnošljivost i manje interakcije sa drugim lekovima. Maksimalna doza je 1200-1400 mg/24h.

## KOANALGETICI ZA LOKALNU PRIMENU

Koanalgetici ove vrste se lokalno apliciraju na kožu bolnog mesta, pa sistemski neželjeni efekti i interakcije sa lekovima nedostaju. Kapsaicin 8% flaster aplicira se u trajanju od 60 minuta i daje prolongiranu redukciju bola tokom 12 nedelja. Deluje prvenstveno aktivacijom TRPV1 vaniloidnih receptora i sprečava presinaptičko oslobađanje supstance P.

## LOKALNI ANESTETICI (LA)

Kratkodelujući i dugodelujući LA izazivaju blokadu natrijumovih kanala u nervnim ćelijama i hiperpolarizacijom ćelijske membrane sprečavaju transmisiju impulsa. Putevi davanja su: lokalna aplikacija na kožu i sluzokožu, lokalna infiltracija, perineuralno, centralno neuroaksijalno, PO, IV. *Lokalni anestetici*

za lokalnu primenu apliciraju se direktno na kožu bolnog mesta u vidu gela, aerosola na sluzokožu, a najčešće, flastera (5% lidokain) i mogu olakšati hronični neuropatski bol (postherpetička neuralgija, bolna dijabetesna neuropatija). EMLA je eutektička mešavina lokalnih anestetika (25 mg prilokaina i 25 mg lidokaina) i može se postaviti kao flaster na kožu mesta gde izvodi bolna perkutana procedura (potrebno 30-60 minuta do adekvatnog efekta). *Oralni lokalni anestetik* (meksiletin) koristi se kao alternativno analgetičko sredstvo u dozi 450-750 mg/dn kod refraktnog hroničnog neuropatskog bola (bolna dijabetesna polineuropatija, bolne mononeuropatije). Terapijsku upotrebu ograničava potencijalni kardijalni rizik. *Intravenski lidokain* (IV infuzija lidokaina 1-5 mg/kg tokom 20-30 minuta otklanja neuropatski bol.

### MIŠIĆNI RELAKSANTI CENTRALNOG DEJSTVA

Ova heterogena grupa lekova indikovana je kod bolnih spasticiteta i neuropatskih bolnih stanja. *Tolperison* PO (150 mg x 3) nema sedativno dejstvo i može se kombinovati sa sedativima i anksioliticima. Deluje kao stabilizator ćelijske membrane, lokalno anestetički, a blokiranjem ulaska kalcijuma u ćeliju, sprečava oslobađanje neurotransmitera. Interakcije sa drugim lekovima su nepoznate. *Tizanidin* (*alfa-2-adrenergički agonista*) ima spinalni antinociceptivni efekat. Ordinira se PO 1-2 mg/dn uveče sa postepenim povećanjem doze, maksimalno 40 mg/dn. Sedacija je najčešći i dozno zavisani neželjeni efekat.

### BISFOSFONATI

Ovi lekovi (zolendronična kiselina, ibandronat, klodronat, pamidronat) inhibicijom resorpcije kosti pod dejstvom osteoklasta smanjuju destrukciju kosti i njene posledice. Zbog dokazane analgetičke efikasnosti indikovani su kod bolnih koštanih metastaza, ali i kod koštanih metastaza bez bola i kod multiplog mijeloma. Deo

su standardne terapije za hiperkalcemiju kod nekih kancera.

### ANTAGONISTI NMDA RECEPTORA

Ketamin se u subanestetičkim dozama za analgeziju može koristiti IV, IM, PO i SC kod odraslih i dece. Kao neselektivni NMDA receptor antagonist, vezivanjem za pomenute receptore na postsinaptičkoj membrani neurona ZRKM, ketamin inhibira centralnu senzitivizaciju. Upotrebljava se prvenstveno u lečenju hroničnog neuropatskog bola. Kao adjuvantni analgetik, smanjuje potrošnju opioida i pojavu opioidne tolerancije i opioidima izazvane hiperalgezije (OIH).

### ALFA-2-AGONISTI

Klonidin i deksmedetomidin su predstavnici ove farmakoterapijske grupe lekova, koji aktivacijom alfa-2-receptora u CNS vše modulaciju bola. Analgetičko i anksiolitičko dejstvo zasnovano je na aktivaciji descedentnih inhibitornih puteva, inhibiciji receptora u želatinoznoj supstanciji i smanjenjem oslobađanja supstancije P. Putevi davanja su: PO, IM, IV, TD, neuroaksijalni. Ovi koanalgetici deluju sinergistički sa opioidima i smanjuju njihovu potrebu i potrošnju. Iako ne izazivaju respiratornu depresiju, bradikardija i hipotenzija kao neželjeni efekti, često ograničavaju terapijsku primenu ovih lekova.

### KORTIKOSTEROIDI

Svojim antiinflamatornim i antiedematoznim dejstvom pomažu kod nekih tipova bola, najčešće kancerskog (koštani, neuropatski zbog tumorske infiltracije ili kompresije nerva). Iz ove grupe lekova, deksametazon je prvi terapijski izbor, jer mu nedostaje mineralokortikoidni efekat, a inhibicijom nociceptivnih inflamatornih medijatora deluje antiinflamatorno i antiedematozno. Ordinira se IV jednokratno dnevno u umerenoj dozi od 16 mg/dn ili visokoj dozi 36-96 mg/dn. IV doza tokom 2 nedelje se postepeno smanjuje.

### KANABINOIDI

Korisni su u tretmanu centralnog neuropatskog bola (multipla skleroza), jer aktivacijom kanabinoidnih receptora inhibiraju transmisiju bola u ZRKM. Medjutim, neželjeni efekti (pospanost, vrtoglavica, mučnina, euforija) ograničavaju njihovu terapijsku upotrebu. *Tetrahidrokanabinol* se ordinira kao oromukozalni sprej, a dronabinol peroralno.

### NEFARMAKOLOŠKO LEČENJE

U sklopu multidisciplinarnog zbrinjavanja hroničnog bola i koncepta multimodalne analgezije, za uspešno lečenje neophodno je da farmakološke pristupe prati i nefarmakološka podrška: fizioterapijske metode i metode kognitivno bihevioralne terapije (CBT). Cilj je postizanje i održavanje otklanjanja bola, minimizacija neželjenih efekata, anksioliza i rehabilitacija ovih pacijenata. Česta je primena metoda „zatvaranja vrata“ ZRKM: TENS, akupunktura. Neka ispitivanja dokazuju da se upotrebom metoda elektroterapije smanjuje ne samo subjektivni doživljaj bola, već i nivoi bioloških markera za bol i proinflamatornih citokina, a povećava nivo serum beta endorfina.

### MULTIMODALNA ANALGEZIJA

Fenomen hroničnog bola je kompleksan i multifaktorijalan, te je i njegovo lečenje kompleksno, a odnos između koristi i rizika može se poboljšati upotrebom dva ili više terapijskih pristupa (farmakoloških, nefarmakoloških i interventnih). Multimodalni pristup treba da je racionalan i individualan (engl. *“one size fits one”*), koji podrazumeva maksimiziranje analgezije, optimiziranje kvaliteta života i minimiziranje neželjenih efekata. Primenom više sredstava, aditivnim i potencirajućim sinergizmom, obezbeđuje se, kako superiornije otklanjanje bola, tako i manje neželjenih efekata. Multimodalna analgezija je strategija multidisciplinarnog zbrinjavanja pacijenata sa hroničnim bolom.

### ZAKLJUČAK

- Multifaktorijalna priroda hroničnog bola često se nedovoljno razume i zaboravlja pa se lečenje zasniva na ličnom iskustvu.
- Nedostatak komunikacije između lekara i pacijenta, lečenje bola, čini manje efikasnim.
- Procena bola je integralni deo njegovog zbrinjavanja. Lestvica jačine bola određuje vrstu analgetika.
- Farmakološki tretman je kamen temeljac u lečenju, ali individualno skrojen, racionalan i balansiran.
- Neadekvatan izbor analgetika, visoke doze ili neadekvatna kombinovana terapija mogu dovesti do neželjenih efekata.
- Neselektivni COX inhibitori i koksibi treba da se daju u najnižoj efektivnoj dozi i najkraće moguće vreme.
- Jaki opioidi kao monoterapija i kao kombinovana terapija razmatraju se kod bola jakog intenziteta.
- Opioidni analgetici nisu uvek najbolji, a NSAIL nisu uvek siguran analgetički izbor.
- Neuropatska komponenta bola mora biti procenjena, jer među lekarima postoji nedovoljan nivo svesnosti o prisustvu ovog bola, razlikama između nociceptivnog i neuropatskog bola i specifičnostima lečenja.
- Multimodalna analgezija podrazumeva primenu više analgetičkih sredstava i metoda, koje sinergistički obezbeđuju, kako superiorno otklanjanje bola, tako i manje neželjenih efekata. Primena nefarmakoloških metoda je integralni deo multimodalnog zbrinjavanja
- Poboljšanje znanja i veština kroz univerzalne edukacije dovešće do boljeg lečenja hroničnih bolnih stanja.

# Praktični saveti



## PRAKTIČNI SAVETI ZA LEČENJE PACIJENATA SA HRONIČNIM BOLOM

- Merenje bola je neophodno kao i merenje drugih vitalnih parametara, jer je bol 5-ti vitalni znak.
- Značajna je inicijalna procena bola pri prvoj viziti, slušajući bez prekidanja pacijentovu priču o svom bolu (lokalizacija, intenzitet i maksimalni intenzitet, kvalitet). Uvek tražiti od pacijenta da bol opiše svojim rečima.
- Mnogi pacijenti sa somatskim bolom imaju i neuropatsku komponentu bola (lumbosakralni bol, reumatoidni artritis).
- Neuropatski bol je često bolno stanje, koje se lako može prevideti.
- Procena prirode bola pomaže u njegovom lečenju.
- Redovno monitorisati uticaj lekova ili drugih intervencija na jačinu bola (0 do 10).
- Ne preporučivati ODMOR, već insistirati na održavanju aktivnosti.
- Ako pacijent ne odgovara na konvencionalne analgetike, razmotriti uvođenje koanalgetika zbog postojanja neuropatskog bola.
- HNKB za razliku od kancerskog ima duže terapijske horizonte. Cilj terapije nije stanje „bez bola“, nego poboljšanje funkcionalnog statusa i kvaliteta života. HNKB je najčešće stabilan ili sporo pogoršavajući, te nije potrebna brza promena strategije, a terapija „proboja bola“ je od manjeg značaja.
- Procena psihijatrijskog komorbiditeta je važna, jer pacijenti sa HNKB imaju 4x češće anksioznost i depresiju nego pacijenti bez bola. Bol je deprimirajući, a depresija može biti pogoršana bolom.
- Kao i svaka hronična bolest, hroničan bol zahteva edukaciju pacijenta i pristup, koji podrazumeva modifikaciju stila života, usvajanje metoda za podnošenje bola i prihvatanje farmakoloških i nefarmakoloških terapijskih metoda, konsultaciju specijalista za bol.
- Farmakoterapija treba da je zasnovana na do-

kazima da bi se izbegla polifarmacija i uvek podrazumeva reevaluciju tretmana. Korist NSAIL-a ograničena je gornjom granicom terapijske efikasnosti i rizikom od neželjenih efekata. Acetaminofen pokazuje blag-umeren analgetički efekat, a mali rizik od toksičnosti dozvoljava povećanje doze do 4g/dn. Opioidna analgezija kod HNKB ima indikacije kod pažljivo odabranih pacijenata koji imaju umereno jak/jak perzistentan bol. Antidepresanti, prvenstveno triciklični, primenjuju se kao prva terapijska linija kod neuropatskog bola i mogu biti primenjeni u svakoj stepenici analgetičke lestvice. Neuromodulirajuće analgetičko dejstvo ovih medikamenata, nezavisno je od antidepresivnog. Antikonvulzanti, naročito gabapentin i pregabalin primenjuju se u lečenju hroničnog bola, predominantno, neuropatskog. Lokalni tretmani (5% lidokainski flaster, kapsaicin) korisni su u lečenju fokalnih perifernih neuropatskih bolnih sindroma.

- Pored farmakoloških, podrazumevaju se i nefarmakološki pristupi (akupunktura, TENS, masaža) od kojih je najvažnija fizička aktivnost naročito kod hroničnog lumbosakralnog bola i fibromialgije. Uz to, ne zanemaruje se i psihoterapija.

## PRAKTIČNI SAVETI ZA PRESKRIPCiju NSAIL-A

- Odabrati, prepisati NSAIL i monitorisati terapijsku efikasnost i neželjene efekte. Prepisan NSAIL ne kombinovati sa drugim NSAIL ili aspirinom.
- NSAIL treba upotrebljavati najkraće moguće vreme i u najmanjoj efektivnoj dozi. Period od tri nedelje dovoljno je dug da se proceni efikasnost NSAIL i smanji inflamacija.
- Terapijska efikasnost različitih NSAIL je slična, ali neželjeni efekti među pojedinim NSAIL mogu varirati (celebrex je bezbedniji za gastrointestinalni trakt, nego konvencionalni NSAIL, ali ima veći kardiovaskularni rizik).
- Starije osobe upošte, a naročito osobe sa

hipertenzijom, srčanim problemima, GI ulkusom, bubrežnim problemima, imaju veći rizik od neželjenih efekata.

- Pacijentima sa srčanim bolestima i onima, koji zbog istih uzimaju aspirin, ne treba ordinirati NSAIL, jer se povećava rizik od neželjenih efekata.
- Oko 60% pacijenata sa somatskim bolom će odgovoriti na bilo koji NSAIL, ali su moguće varijabilnosti u individualnom odgovoru (farmakokinetičke razlike između NSAIL: apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija utiču na različit odgovor individua).
- Trudnice ne treba da uzimaju NSAIL, a apsolutno se izbegavaju poslednjih 12 nedelja trudnoće zbog rizika za fetus.

## PRAKTIČNI SAVETI ZA PRESKRIPCiju OPIOIDNIH ANALGETIKA

- Pre započinjanja preskripcije opioida kod pacijenata sa hroničnim/kancerskim bolom, objasniti pacijentu i porodici očekivane rezultate i moguće neželjene efekte.
- Oralni put je put izbora.
- Zbog individualnog odgovora na različite opioide, kod kancerskog bola neophodna je individualna titracija sa kratkododelujućim opioidnim formulacijama morfina ili morfinskog ekvivalenta 5-10 mg svakih 4 h.
- Kada se postigne zadovoljavajuća analgezija i izračuna ukupna dnevna doza, pacijent sa kancerskim bolom se konvertuje na dugododelujući morfin ili morfinski ekvivalent
- Kod pažljivo odabranih pacijenata sa hroničnim perzistentnim nekancerskim bolom umereno jakog i jakog intenziteta primenjivati jake opioide dugododelujućih formulacija (SR) u ograničenoj dozi 80-120-180 mg/24 h PO morfina. Kratkododelujuće (IR) opioide ne upotrebljavati ni za titraciju, niti za „proboj bola“.
- Kod hroničnog /kancerskog bola ne kombinovati dva dugododelujuća opioida.
- Kod pacijenata sa kancerskim bolom jakog in-

tenziteta prepisuju se jaki opioidi dugododelujućih (SR) formulacija u optimalnoj dozi (maksimalna doza ne postoji). Kratkododelujuće (IR) opioide upotrebljavati na početku terapije za titraciju i po potrebi za „proboj bola“ (1/6 ukupne doze PO morfina).

- Mučnina i povraćanje se razrešavaju unutar nekoliko dana od započinjanja terapije opioidima.
- Opstipacija je trajno neželjeno dejstvo, koje podrazumeva obaveznu preskripciju lekova za omekšavanje stolice.

## UDRUŽENJE ZA ISTRAŽIVANJE I TRETMAN BOLA SRBIJE

(UITBS) ([www.uitbs.org.rs](http://www.uitbs.org.rs)) je vodeća multidisciplinarna profesionalna organizacija u domenu medicine bola u Srbiji. UITBS je osnovan 2006. godine u Novom Sadu na interdisciplinarnom sastanku u Kliničkom centru Vojvodine, koji je organizovala Prof. Dr Miroslava Pjević, anesteziolog.

UITBS okuplja doktore medicine različitih specijalnosti, doktore stomatologije, psihologe, fizioterapeute, socijalne radnike, medicinske sestre i druge, koji imaju posebno interesovanje za dijagnostiku i tretman bola ili se bave istraživanjem bola. UITBS je stalni član i ogranak Međunarodne Asocijacije za bol (*The International Association for the Study of Pain, IASP*) i Evropske Federacije za bol (*European Federation of IASP chapters, EFIC*) i podržava programe i kampanje, koja ova društva promovišu.

UITBS ima cilj da podigne nivo svesnosti i znanja o bolu, poboljša edukaciju zdravstvenih profesionalaca u vezi sa bolom, unapredi zbrinjavanje pacijenata, koji pate zbog bola i da služi kao autoritativan resurs u vezi sa politikom, koja je povezana sa bolom i njegovim zbrinjavanjem.

# Literatura:

1. WHO's pain ladder- [www.who.int/cancer/palliative/painladder](http://www.who.int/cancer/palliative/painladder)
2. Bošnjak S, Beleslin DB, Vučković-Đekić Lj. Farmakoterapija kancerskog bola. Monografije naučnih skupova. Beograd: AMN SLD serija B, vol 1, broj 1, 2007.
3. Kalso E. Opioids for persistent non-cancer pain. *BMJ* 2005;330:156-7.
4. Portenoy RK, Lesage P. Management of Cancer Pain. *The Lancet* 1999;353:1695-1700.
5. Recommendations for appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain, 2010, The British Pain Society ([www.britishpainsociety.org](http://www.britishpainsociety.org))
6. Leung L. From ladder to platform: a new concept for pain management. *J Prim Health Care* 2012;4(3):254-8.
7. Practice Guidelines for Chronic Pain Management, 2010, the American Society of Anaesthesiologists. *Anesthesiology* 2010; 112:810-33.
8. Johnson M, Collett B, Lopes J.M.C. The Challenges of pain management in primary care: a pain –European survey. *Journal of Pain Research* 2013;6:393-401.
9. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Rolia F. Management of Cancer Pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 23 (supplement 7) 2012;139-154.
10. Kontinen VK. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents and Paracetamol. In: Lopes CJ, Raja S. Schmelz, eds. *PAIN 2008. An Updated Review. Refresher Course Syllabus*. Seattle: IASP Press;2008; p.205-15.
11. Sindrup SH. Clinical Pharmacology of Antiepileptics and Antidepressants in the Management of Neuropathic Pain. In: Lopes C.J, Raja S. Schmelz, eds. *PAIN 2008. An Updated Review. Refresher Course Syllabus*. Seattle: IASP Press;2008; p.217-223
12. Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennet M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P. and all. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011;152:14-27.
13. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, Kent JL, Krane EJ. and all. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:53-14. razumeju. Bolesnik zaokruži broj, koji najbolje odgovara jačini njegovog bola. Skor od 1-3=blag bol; skor od 4-6=umereno jak bol; skor od 7-10=jak bol. Jačina bola preko 4 zahteva analgeziju, a jačina bola preko 7 predstavlja urgentno stanje.



**Udruženje za Istraživanje i Tretman Bola Srbije**

Đorđa Nikšića Johana 30, 21000 Novi Sad

Telefon: 063 560 912

e-mail: [uitbs@sbb.rs](mailto:uitbs@sbb.rs)

[www.uitbs.org.rs](http://www.uitbs.org.rs)

**Autor:**

Prof. dr Miroslava Pjević, anesteziolog

Predsednica UITBS-a

Šef kabineta za terapiju hroničnog bola, Klinički centar Vojvodine Novi Sad

Oktobar 2013.

Štampanje podržala farmaceutska kompanija ACTAVIS



**Actavis d.o.o.** Đorđa Stanojevića 12, 11 070 Novi Beograd, Srbija

Tel: +381 11 20 99 300, Fax: +381 11 20 99 301

e-mail: [office@actavis.rs](mailto:office@actavis.rs), [www.actavis.rs](http://www.actavis.rs)