

Patofiziologija i liječenje onkološkog bola

Pathophysiology and treatment of oncologic pain

Renata Dobrila-Dintinjana^{1*}, Jelena Vukelić², Marijan Dintinjana³, Nenad Vanis⁴, Alen Ružić⁵,
Morana Brkljačić-Žagrović⁶, Sanja Pleština⁷, Zlatko Kolić⁸

¹Klinika za radioterapiju i onkologiju,
KBC Rijeka, Rijeka, Hrvatska

²Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju
glave i vrata, KBC Rijeka, Rijeka, Hrvatska

³Ordinacija opće medicine, Rijeka, Hrvatska

⁴Klinika za gastroenterologiju, KBC Sarajevo,
Sarajevo, Bosna i Hercegovina

⁵Zavod za kardiologiju, Klinika za internu
medicinu, KBC Rijeka, Rijeka, Hrvatska

⁶Poliklinika "Sv. Rok – M. D.",
Zagreb, Hrvatska

⁷Klinika za pulmologiju "Jordanovac",
KBC Zagreb, Hrvatska

⁸Klinika za neurokirurgiju, KBC Rijeka,
Hrvatska

Prispjelo: 22. 3. 2012.

Prihvaćeno: 8. 7. 2012.

Adresa za dopisivanje:

***Prof. dr. sc. Renata Dobrila-Dintinjana,
dr. med.**

Klinika za radioterapiju i onkologiju
Klinički bolnički centar Rijeka
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: renatadobrila@windowslive.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

Sažetak. Prema definiciji Međunarodnog udruženja za proučavanje bola (IASP), bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo, udruženo s aktualnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva, ili opisano u vrijeme takvog oštećenja. Ovisno o patofiziološkom mehanizmu koji dovodi do nastanka bola, bol možemo podijeliti na nociceptivnu, neuropatsku i inflamatornu. Karcinomski bol objedinjuje sva tri mehanizma. Nociceptivni bol nastaje podraživanjem nociceptora (slobodnih živčanih završetaka koji predstavljaju periferne receptore za bol). Neuropatski bol nastaje kao posljedica oštećenja perifernog ili središnjeg živčanog sustava, bez istodobnog podražaja nociceptora. Djelovanje analgezijskog sustava posredovano je putem endogenih opijata (encefalini, endorfini i dinorfini). Oni djeluju kao neurotransmiteri i neuromodulatori te vezivanjem za mi, kapa i delta opioidne receptore uzrokuju analgeziju. Maligni bol liječi se prema osnovnim načelima palijativne medicine, a to su brzo i djelotvorno uklanjanje bola, liječenje "totalnog" bola i plansko liječenje bola. Liječenje malignog bola uključuje farmakoterapijske pripravke, invazivne postupke i kognitivno-biheviorističke metode. Zlatni standard u liječenju malignog bola su opioidi. Morfij i njegovi agonisti široko se koriste u liječenju karcinomskog bola. Opstipacija, emeza, sedacija, konfuzija, halucinacije, retencija urina i vrtoglavica češće su nuspojave tijekom upotrebe opioida, dok je respiratorna depresija izuzetno rijetka nuspojava. Farmakoterapijskim pristupom, poštujući smjernice "trostupanjske ljestvice" ili "modela lifta" može se u preko 90 % bolesnika zadovoljavajuće liječiti bol. Liječenje intraktabilnog bola, liječenje bola u starijih bolesnika i male djece, opioidna rotacija, upotreba kortikosteroida, placebo u liječenju bola i brojna etička pitanja za sada još uvijek predstavljaju pravi izazov kako za istraživače, tako i za kliničare, doktore primarne zdravstvene zaštite i etičare.

Cljučne riječi: farmakoterapija, liječenje, maligni bol

Abstract. According to the definition of the International Association for the Study of Pain (IASP), pain is a noticeably uncomfortable and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described at the time of such damage. Pain can be divided into nociceptive, neuropathic and inflammatory. Cancer pain includes all three mechanisms. Nociceptive pain causes stimulation of nociceptors (free nerve endings that are peripheral pain receptors). Neuropathic pain occurs as a result of damage to the peripheral or central nervous system, without simultaneous stimulation of nociceptors. Effect of analgesic system is mediated through endogenous opiates (enkefalins, endorphins and dinorfins). They act as neurotransmitters and neuromodulators, causing analgesia through mu, kappa and delta opioid receptors. Malignant pain is treated according to basic principles of palliative medicine, and they are fast and effective pain management, treatment of "total" pain and pain treatment planning. Pharmacotherapeutic approach, respecting the Guidelines' "three stage ladder" or "model lift" in over 90% of patients may be sufficient to treat pain. The gold standard in the treatment of malignant pain are opioids. Morphine and its agonists are widely used in the treatment of cancer pain. Constipation, vomiting, sedation, confusion, hallucinations, urinary retention, dizziness and respiratory depression are side effects. Treatment of intractable pain, pain in the elderly and small children, opioid rotation, use of corticosteroids, placebo in the treatment of pain and a number of ethical questions for now is still a real challenge for researchers and for clinicians, primary care doctors and ethicists.

Key words: cancer pain, pharmacology, treatment

UVOD

Zahvaljujući napretku medicine životni vijek onkoloških bolesnika sve se više produžava i onkološke bolesnike se smatra kroničnim bolesnicima. No, kako se produžava trajanje života, tako se produžava i vrijeme trajanja bolesti, a time i trajanje distresne simptomatologije uzrokovane malignom bolesti. Bol je najučestaliji i jedan od najdistresnijih simptoma.

Prema definiciji Međunarodnog udruženja za proučavanje bola (IASP), koju je prihvatila Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo, udruženo s aktualnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisano u vrijeme takvog oštećenja¹. Bol spada u najstarije fenomene ljudskog života, a neugodan doživljaj bola ovisi o osobnoj percepciji bola koja je pod izrazitim utjecajem cijelog niza čimbenika (rasnih, kulturnih, lingvističkih i naročito religioznih)^{2,3}. Doživljaj bola je multidimenzionalan i izrazito subjektivan fenomen.

PATOFIZIOLOGIJA NASTANKA BOLA

Ovisno o patofiziološkom mehanizmu koji dovodi do nastanka bola, bol možemo podijeliti na nociptivnu, neuropatsku i inflamatornu⁴. Karcinomska bol objedinjuje sva tri mehanizma⁵.

Nociptivni bol nastaje podraživanjem nociptora (slobodnih živčanih završetaka koji predstavljaju periferne receptore za bol). Podražiti ih mogu kemijski, mehanički i toplinski podražaji⁶. Najznačajniji toplinski receptori su receptori iz porodice TRP (engl. *Transient receptor potential*)^{7,8}.

Podizanje temperature iznad 43 °C aktivira TRPV1 receptore (engl. *transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*), kao i vezivanje kapsaicina (ljutog sastojka čili paprike) i vezivanje alil izotiocijanata (sastojka senfa)⁹. Endogeni ligandi (niski pH, endokanabinoidni anandamid, N-arahidonil-dopamin) također aktiviraju TRPV1 receptore i time uzrokuju bolni podražaj žarećeg karaktera¹⁰. TRPV1 receptori, osim što sudjeluju u nastanku osjeta bola, odgovorni su i za regulaciju temperature tijela, te bi njihovo blokiranje uzrokovalo hipertermiju¹¹, stoga je mogućnost upotrebe antagonista TRPV 1 receptora u svrhu postizanja analgezije ograničena.

Osim antagonista TRPV1 receptora, istražuju se i agonisti TRPV1 receptora. Pretpostavlja se da

agonisti (kapsaicin!) dovode do dugotrajnog podraživanja receptora i tako desenzibiliziraju receptore i posljedično smanjuju osjet bola¹². Važnu ulogu u stvaranju osjeta bola imaju i TRPV2 (engl. *transient receptor potential cation channel subfamily V member 2*) i TRPV3 (engl. *transient receptor potential cation channel subfamily V member 3*) receptori. TRPV2 receptori aktiviraju se povišenjem temperature iznad 52 °C, a smješteni su u mozgu, leđnoj moždini i osjetnim ganglijima. TRPV3 receptori aktiviraju se na temperaturi od

Patofiziologija karcinomske bola izuzetno je kompleksna i još uvijek neistražena do kraja. Terapijske smjernice liječenja bola trebalo bi prilagođavati sukladno najnovijim patofiziološkim istraživanjima.

33 do 35 °C, a iznad te temperature pojačavaju odgovor ostalih receptora¹³.

Nociptore mogu pobuditi i kemijski podražaji koji uzrokuju oštećenje tkiva i dovode do otpuštanja brojnih upalnih čimbenika iz makrofaga, mastocita i neutrofila⁶. Od upalnih čimbenika valja izdvojiti lučenje histamina i bradikina, koji ne izazivaju osjet bola, nego pojačavaju učinak prostaglandina. Svi čimbenici upale dovode do nastanka vazodilatacije, posljedične pojačane propusnosti kapilara i nastanka edema. Edem mehanički podražuje nociptore i tako dolazi do isprepletanja mehanizma mehaničkih i kemijskih čimbenika koji podražuju nociptore⁶.

Nociptori se dijele na dvije vrste: mehaničke i polimodalne¹⁴. Mehanički imaju visok prag podražaja te odgovaraju na jake mehaničke podražaje. Njihove impulse provode vlakna tipa A, brzinom oko 20 m/s⁶. Vlakna su mijelizirana i služe provođenju brzog osjeta bola koji osjećamo kao dobro lokaliziran ubodni bol. Polimodalni receptori služe provođenju tupog i neoštro lokaliziranog osjeta bola⁶. Njihovi impulsi provode se vlaknima tipa C koja su nemijelinizirana, a njihova brzina provođenja 20 puta je sporija u odnosu na mijelinizirana vlakna.

Osjet bola se s periferije provodi vlaknima za bol koja ulaze u leđnu moždinu kroz spinalne ganglije i stražnje korijene spinalnih živaca. Ona završavaju u sinapsama dorzalne sive tvari koja čini neuron prvog reda. Siva tvar je podijeljena u 10 lami-

na. Vlakna tipa A i C završavaju u drugoj lamini koju zovemo *substantia gelatinosa*. Obje vrste vlakana postsinaptički prelaze ispred središnjeg kanala leđne moždine. Vlakna A tipa čine neospinotalamički put, dok vlakna C tipa čine paleospinotalamički put⁴⁻⁶.

Neospinotalamički put služi provođenju brzog i kratkog osjeta bola, dok paleospinotalamički put služi provođenju spore komponente bolnog podražaja. Oba puta završavaju u talamičkim jezgrama koje čine neurone drugog reda. Neospinotalamički put završava na ventroposterolateralnim talamičkim jezgrama, otkud se impuls prenosi na neurone trećeg reda, u somatosenzorno područje I i II parijetalnog korteksa. Neurone drugog reda u paleospinotalamičkom putu čine intralaminarne jezgre talamusa, odakle slijede difuzne kortikalne projekcije k frontalnom, temporalnom i parijetalnom moždanom području⁴⁻⁶.

Neuropatski bol nastaje kao posljedica oštećenja perifernog ili središnjeg živčanog sustava, bez istodobnog podražaja nociceptora¹⁵. Često je posljedica primjene neurotoksične kemoterapije.

Bol predstavlja subjektivan osjećaj, pa podražaj jednakog intenziteta može izazvati različitu jačinu bola u dvije osobe. Objašnjenje za to djelomično leži u sposobnosti mozga da aktivira analgezijski sustav, koji nadzire ulaz bolnih impulsa u živčani sustav. Analgezijski sustav počinje u sivoj tvari oko akvaedukta i periventrikularnih područja u mezencefalonu i gornjem dijelu ponsa⁴. Neuroni iz tog područja impuls šalju u veliku jezgru rafe i retikularnu paragigantocelularnu jezgru u lateralnom dijelu produljene moždine. Otud se impuls prenosi prema dolje do stražnjeg roga leđne moždine, gdje se nalazi kompleks za inhibiciju bola⁴.

Djelovanje analgezijskog sustava posredovano je putem endogenih opijata¹⁶. Od njih se izdvajaju: encefalini, endorfini i dinorfini. Oni djeluju kao neurotransmiteri i neuromodulatori te vezivanjem za mi, kapa i delta opioidne receptore uzrokuju analgeziju. Sva tri endogena opijata su razgradni produkti triju velikih bjelančevinskih molekula: proopiomelanokortina, proencefalina, prodinorfina⁶. Jedan od načina na koji encefalini postižu analgeziju je djelovanjem zajedno sa serotoninom⁶. Encefalini se prvotno oslobađaju u području velike jezgre rafe. Taj impuls podražuje lučenje serotonina iz vlakana koja počinju u jezgri

rafe, a završavaju u stražnjim rogovima leđne moždine. Lučenje serotonina u stražnjim rogovima leđne moždine potiče lokalne neurone na lučenje encefalina. Smatra se da encefalin izlučen na tom mjestu dovodi do presinaptičke i postsinaptičke inhibicije ulaznih vlakna za bol, tipa A i C. Osim navedenog načina, encefalini sudjeluju u analgeziji i tako što inhibiraju lučenje tvari P, koja je odgovorna za prenošenje bolnih impulsa s periferije u središnji živčani sustav¹⁷.

Tvar P je neuropeptid koji se otpušta sa živčanih završetaka osjetnih živaca u mozgu i leđnoj moždini¹⁸. Endogeni receptor za tvar P je NK1 (neurokinin 1) receptor, koji pripada skupini tahikinin receptora¹⁹. Veliki se napori ulažu u razvitak antagonista NK1 receptora, koji bi mogao igrati značajnu ulogu u terapiji bola. Dosadašnje spoznaje pokazale su da kapsaicin smanjuje lučenje tvari P²⁰. Nije poznat točan mehanizam kako do toga dolazi, ali pretpostavlja se da kapsaicin smanjuje broj vlakana tipa C ili podiže prag podražljivosti samog živčanog završetka²⁰.

Kako bismo što kvalitetnije liječili bolesnike, razvoj terapijskih smjernica trebao bi biti usklađen s novim saznanjima iz oblasti patofiziološkog mehanizma karcinomskog bola²¹.

PODJELA I EVALUACIJA MALIGNOG BOLA

Bol u bolesnika s malignom bolesti možemo podijeliti u bol izazvan samim tumorom (npr. bol zbog koštane metastaze), bol povezan s tumorom (bol u ruci zbog limfedema), bol uzrokovan antitumorskim liječenjem (mukozitis nakon kemoterapije) i bol nevezan uz samu malignu bolest (artritis, koronarna bolest)²². Istraživanja su potvrdila da čak 30 do 40 % bolesnika oboljelih od maligne bolesti trpe bolove već kod postavljanja dijagnoze. U bolesnika s uznapredovanom bolesti ta brojka raste na 75 do 90 %. Ipak, ako uzmemo u obzir podjelu malignog bola, jasno je da se bol javlja u 100 % bolesnika, jer gotovo svaki dijagnostički postupak, kao i najobičnije vađenje krvi, uzrokuje bol²³. Maligni bol liječi se prema osnovnim načelima paliativne medicine, a to su brzo i djelotvorno uklanjanje bola, liječenje "totalnog" bola i plansko liječenje bola. Liječenje malignog bola je kompleksno. Ono uključuje farmakoterapijske pripravke, invazivne postupke i kognitivno-biheviorističke metode²⁴. Temeljni principi primjene analgetika prema

Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) su: postupno uvođenje analgetika, trajna primjena te davanje analgetika u dozi dostatnoj da se bolesnika oslobodi bola. Farmakoterapijskim pristupom, poštujući smjernice "trostupanjske ljestvice" ili "modela lifta", može se u preko 90 % bolesnika zadovoljavajuće liječiti bol²⁵.

Kod bolesnika treba izbjegavati trajnu primjenu lijeka putem intramuskularnih i intravenoznih injekcija ili infuzija, jer takav način liječenja bola uzrokuje dodatni bol. Stoga 2 do 6 % bolesnika koristi aparate za trajnu supkutanu primjenu lijeka. Zadovoljavajući put unosa lijeka je "na usta", no lijekovi se mogu primijeniti i transdermalno, sublingvalno ili transrektalno²⁶. Studije su pokazale visoku suradljivost i zadovoljstvo bolesnika transdermalnom primjenom antidoloroznih lijekova. Onkološki bolesnici većim su dijelom starije životne dobi s mogućim poremećajima kognitivnih funkcija i lakše prihvaćaju transdermalnu primjenu lijeka, jer je najjednostavnija (promjena na 72/96 sati), nisu vezani uz sat i rjeđe razmišljaju o svojoj bolesti. Nadalje, navedena skupina bolesnika vrlo često ima više komorbidnih bolesti, radi kojih uzimaju često (pre)opsežnu terapiju "na usta". Transdermalna primjena antidolorozne terapije omogućava im da uzimaju manje lijekova "na usta" i manje opterećuju probavni sustav³.

Da bismo bol mogli pravilno liječiti, mora se učiniti njegova pravilna evaluacija. Potrebno je pažljivo uzeti anamnezu sadašnje bolesti s posebnim osvrtom na "anamnezu bola"; koliko i kako boli sada, koliko i kako je boljelo pred tjedan dana, mjesec dana, je li bol u pogoršanju ili je promijenjen karakter bola. Pitanja moraju biti ciljana i bolesnika treba poticati da govori o svom bolu²⁷.

Za razliku od bolesnika koji imaju nemaligni bol (npr. bol lokomotornog sustava), onkološki bolesnici skloni su zatajiti svoj bol. Razlozi su višestruki; smatraju da bol nije važan u usporedbi sa samom malignom bolesti, misle da moraju biti strpljivi, bolesnici katolici vjeruju da je patnja poželjna i "pročišćuje duh". No, najveći broj bolesnika zataji svoj bol iz straha od napredovanja osnovne bolesti. Na žalost, taj strah je opravdan. Pojava novog bola ili pogoršanje postojećeg bola u sklopu maligne bolesti u preko 40 % slučajeva znači i širenje osnovne bolesti (lokalni recidiv ili nova metastaza). Tijekom pregleda treba od bo-

lesnika tražiti da navede fizičke znakove bola (prisilan položaj, paziti na izraz lica, bljedilo, znojenje itd.). Tu je potreban dodatan oprez, jer bolesnici koji dulje vremena trpe bol ne moraju nužno imati i fizičke znakove bola²⁸.

Poznata je uzrečica "bol je ono što bolesnik kaže da boli". Ona je u skladu s činjenicom da je bol "posve osobno iskustvo". Također, poznata je činjenica da zdravstveno osoblje podcjenjuje bolesnikov bol. Studija s velikim brojem ispitanika pokazala je da medicinsko osoblje, neovisno o dijagnozi, podcjenjuje bolesnikov bol za oko 50 %. To znači da medicinsko osoblje procjenjuje bolesnikov bol 50 % slabijim no što on zaista jest²⁹. Ipak, potreban je oprez prilikom određivanja terapije prema jakosti bola koju iskaže bolesnik. Nužno je postaviti brojna pitanja i potpitanja i treba sa sigurnošću utvrditi da bolesnik ne svrstava neku drugu tegobu (npr. emezu) pod osjećaj bola. Ako bismo terapiju odredili isključivo prema iskazu bolesnika, mogli bismo izazvati brojne neželjene nuspojave³⁰.

Za relativno objektivno određivanje bola u kliničkoj praksi najčešće se služimo vizualno analognom ljestvicom (VAS), gdje na ravnoj crti koja je obilježena od 0 do 10 (0 predstavlja stanje bez bola, a 10 najjači mogući bol) bolesnik obilježi crticom jačinu svog bola, koju nakon toga mjerimo. Brojčana ljestvica već ima obilježeno od 1 do 10, svaki centimeter za određeni stupanj bola. U praksi se služimo VAS-om koji ima obilježene sve stupnjeve od 0 do 10³¹.

Bolesnici koji nisu u mogućnosti izraziti svoj bol na toj ljestvici, ili mala djeca, imaju na raspolaganju niz drugih opisnih pomagala za ocjenu svog bola. Komplikiraniji ali i realniji alati za prosudbu bola razni su upitnici (Wisconsin Brief Pain Questionnaire, McGill Brief Pain Inventory); velik broj njih daje podatke o trpljenju bola u prošlosti, kao i o kvaliteti života. Navedeni upitnici većinom se koriste na specijaliziranim odjelima za liječenje bola ili u studijske svrhe³².

LIJEČENJE MALIGNOG BOLA

Prošla su gotovo tri desetljeća otkad je ekspertna skupina Svjetske zdravstvene organizacije predložila lijekove za liječenje bola, kao i model "trostupanjske ljestvice" (slika 1).

Primjena odgovarajućih lijekova slijedeći precizne upute i model ljestvice pruža adekvatnu analgeziju u čak 90 % bolesnika³³. Liječenje počinje neopioidnim lijekovima (paracetamol, nesteroidni protuupalni lijekovi) uz dodatak koadjuvantnih lijekova (sedativi, anksiolitici, triciklički antidepresivi...)³⁴. Navedena skupina lijekova iskazuje tzv. "ceiling effect", odnosno krovni učinak, što znači da podizanje doze iznad određenog nivoa ne pruža dodatni učinak, a uzrokuje nuspojave. Inače su nuspojave

Zlatni standard u liječenju karcinomskog bola su morfij i njegovi agonisti. Usprkos napretku liječenja bola i dalje postoje brojna otvorena pitanja.

navedene skupine lijekova dosta česte, a među značajnije spadaju oštećenje bubrega, gastrointestinalna toksičnost, inhibicija agregacije trombocita, idiosinkrastične reakcije, kao i bronhospazam³⁵. Zlatni standard u liječenju malignog bola su opioidi. Njih dijelimo u agoniste, agoniste-antagoniste i antagoniste, ovisno o njihovoj interakciji s podtipovima receptora³⁶. Sami opioidni receptori μ , δ i κ najzastupljeniji su u periduktalnoj sivoj

tvari mozga i u leđnoj moždini. Agonisti ne iskazuju "krovni učinak" u analgetskom djelovanju.

Ako slijedimo trostupanjku ljestvicu SZO-a, za bol koji je umjeren do jak, kao drugi korak prepisujemo slabe opioide (kodein, dihidrokodein, hidrokodon, oksikodon, dekstropoksifen). Neovisno o patofiziološkom mehanizmu nastanka bola, bolesnicima koji iskazuju jaki bol (VAS 7-10) propisujemo jaki opioid – morfij^{36,37}.

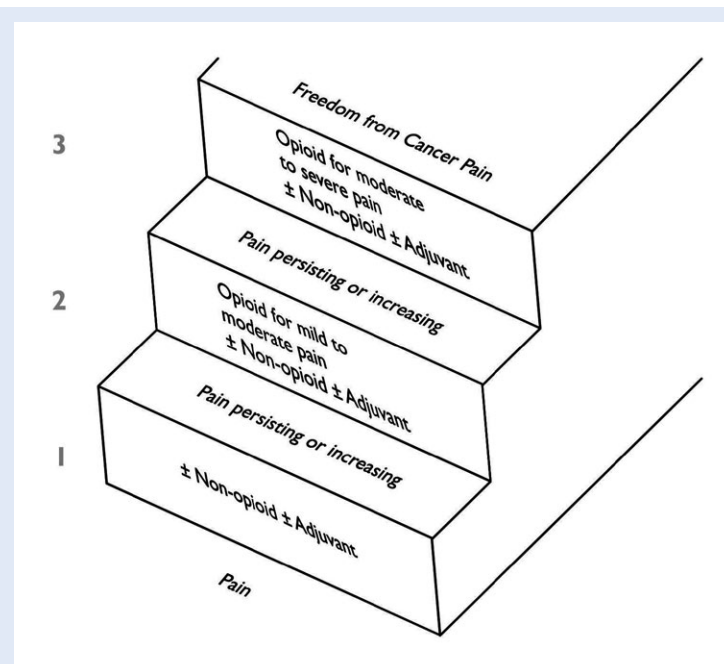
Morfij i njegovi agonisti (metadon, petidin, hidromorfon, levorfanol, oksikodon, oksimorfon, fentanil i fenazocin) široko se koriste u liječenju karcinomskog bola³⁷.

Već smo naveli da bolesnici daju prednost transdermalnoj upotrebi opijata, a studije su pokazale da im takva primjena podiže kvalitetu života. Ipak, najvažniji unos lijekova je unos "na usta". Opioidi se mogu davati i rektalno, epiduralno, intratekalno, intraventrikularno, sublingvalno i kroz kontinuiranu infuziju^{37,38}.

Opstipacija, emeza, sedacija, konfuzija, halucinacije, retencija urina i vrtoglavica su češće nuspojave tijekom upotrebe opioida, dok je, nasuprot raširenom mišljenju, respiratorna depresija izuzetno rijetka nuspojava u bolesnika s karcinomskim bolom u kojih je titracija opioidne terapije pažljivo provedena^{37,38}.

Pri dugotrajnom korištenju opioida najčešća je nuspojava konstipacija. Ona nastaje kao posljedica smanjivanja crijevne sekrecije i peristaltike. Prilikom prepisivanja opioida pravilno je odmah preporučiti i neki od laksativa. Ako laksativima ne uspijemo riješiti konstipaciju, preporučuje se upotreba metil-naltreksona, mi opioidnog antagonista, koji ne prolazi krvno moždanu barijeru i tako ne utječe na liječenje bola^{39,40}.

Emeza (mučnina i povraćanje) javljaju se u prvom tjednu korištenja terapije opioidima i to kod 30 do 50 % bolesnika u blažem obliku. U terapiji emeze koriste se antiemetici (metoklopramid, antihistaminici, haloperidol, klorpromazin, skopolamin i antagonisti 5-HT₃ receptora). Na početku liječenja možemo očekivati pojavu sedacije i kognitivne promjene. Navedene nuspojave su prolazna karakter. Iako je vrlo rijetka, depresija disanja je opasna pojava⁴¹. Opioidi dovode do smanjene osjetljivosti neurona u respiratornom centru na ugljični dioksid. Posljedica toga je usporenje disanja i povišenje koncentracije ugljičnog dioksida. Kako je



Slika 1. Algoritam liječenja kroničnog bola – trostupanjka ljestvica Svjetske zdravstvene organizacije (SZO)

Figure 1 Algorithm for the treatment of chronic pain – World Health Organization (WHO) pain scale

ugljični dioksid najjači vazodilatator, to dovodi do cerebralne vazodilatacije i povišenja intrakranijalnog tlaka. Ako se opioidi pravilno koriste, ova se nuspojava javlja izuzetno rijetko. Dugotrajna, kronična primjena opioida dovodi do razvoja tolerancije na učinke opioida na centar za disanje, pa su i bolesnici manje ugroženi od razvoja depresije disanja. Nalokson, opioidni antagonist, primijenjen parenteralno, promptno poništava učinke opioida^{41,42}.

Strah od navikavanja (adikcija, psihička ovisnost) vrlo je izražen i limitirajući čimbenik za upotrebu opioida³⁸. Studije koje su pratile bolesnike s opeklinama i karcinomom kroz dugo vremensko razdoblje utvrdile su da upotreba opioida u analgetske svrhe u bolesnika koji trpe bol ne dovodi do adikcije³⁸. Naravno, treba znati razlikovati razvoj tolerancije ili potrebu za većim dozama opijata zbog pogoršanja osnovne bolesti od adikcije, odnosno psihološke ovisnosti.

Prema trostupanjskoj ljestvici, osnovni analgetik kombinira se s koadjuvantnim lijekovima u cilju poboljšanja analgetskog učinka, smanjenja doze primarnog analgetika i bolje kontrole intraktabilnog bola⁴³. Koadjuvantni lijekovi su lijekovi iz raznih skupina (antikonvulzivi, antidepresivi, neuroleptici, kortikosteroidi itd.). Njihova upotreba naročito je važna u liječenju neuropatskog bola, koja za razliku od nociceptivne, slabije reagira na opijatske analgetike⁴⁴. Za liječenje neuropatskog bola u pravilu su potrebne više doze opijata i više koadjuvantnih lijekova.

Uvođenje trostupanjске ljestvice SZO-a u kliničku praksu donijelo je ogromnu dobrobit za bolesnike s malignom bolesti. Tijekom dva desetljeća upotrebe takvog načina liječenja bola postali su očiti i neki problemi. Određeni broj bolesnika ne uspijeva postići zadovoljavajuću razinu oslobođenja od bola bez invazivnih postupaka. Ostaje nejasno kada treba intervenirati s invazivnim postupkom i kako se takve postupke najbolje integrira u trostupanjšku ljestvicu? Treba li uvijek slijediti ljestvicu i gubimo li vrijeme u bolesnika koji trpe jaku bol slijedeći sva tri koraka ljestvice? Bol bi trebalo liječiti brzo i promptno, neovisno o etiologiji i sijelu bola^{45,46}.

Najmanje šest kontroliranih studija ukazalo je na činjenicu da male doze jakih opioida uspješno rješavaju i umjereni i jaki bol, praktički bez nus-

pojava, za razliku od primjene analgetika "prvog koraka" na ljestvici (NSAIDs) koji uzrokuju velik broj nuspojava s relativno nezadovoljavajućim analgetskim učinkom⁴⁶. Iste studije ukazale su također na potrebu integracije invazivnih postupaka već na samom početku liječenja bola, ne čekajući da se upotrijebe svi analgetici.

Na temelju tih istraživanja IASP je predložio model "lifta" umjesto modela trostupanjске ljestvice za učinkovitije liječenje bola uzrokovanog malignom bolesti⁴⁷. Liječenje slabog bola može se započeti neopioidnim analgeticima. Ako se bol ne kontrolira adekvatno, u terapiju treba uvesti male doze jakih opioida. Liječenje umjerenog bola treba započeti malim dozama jakih opioida, a liječenje jakog bola treba započeti adekvatnim dozama jakih opioida. Potrebna je brižljiva titracija doza i upotreba koadjuvantne analgezije. U slučaju procjene da je potreban invazivni zahvat u svrhu analgetskog učinka, treba ga odmah primijeniti⁴⁷. Očekivano, za sada ni model "lifta" nije uspio odgovoriti na sve izazove liječenja malignog bola. Liječenje intraktabilnog bola, liječenje bola u starijih bolesnika i male djece, pitanje opioidne rotacije, upotrebe kortikosteroida, placebo u liječenju bola i brojna etička pitanja za sada su izazov za istraživače, kliničare i doktore primarne zdravstvene zaštite.

LITERATURA

1. Raj PP. Taxonomy and classification of pain. *In*: Niv D, Kreitler S, Diego B, Lamberto A (eds). *The Handbook of Chronic Pain*. Nova Biomedical Books; 2007.
2. Eisenberger NI, Lieberman MD. Why it hurts to be left out: The neurocognitive overlap between physical and social pain. *In*: Williams KD, Forgas JP, von Hippel W (eds). *The social outcast: Ostracism, social exclusion, rejection, and bullying*. New York: Cambridge University Press, 2005;109–27.
3. Dobrila Dintinjana R, Dobrila M, Luzer J. Controversies and dilemmas in the treatment of malignant pain. *Period Biol* 2011;113:265–7.
4. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2006;598–609.
5. Regan JM, Peng P. Neurophysiology of cancer pain. *Cancer Control* 2000;7:111–9.
6. Gamulin S, Marušić M i suradnici. *Patofiziologija*. 4. izd., Zagreb: Medicinska naklada, 1998;323–41.
7. Clapham DE, Julius D, Montell C, Schultz G. International Union of Pharmacology. XLIX. Nomenclature and structure-function relationships of transient receptor potential channels. *Pharmacol Rev* 2005;57:427–50.
8. Vennekens R, Owsianik G, Nilius B. Vanilloid transient receptor potential cation channels: an overview. *Curr Pharm Des* 2008;14:18–31.

9. Everaerts W, Gees M, Alpizar YA, Farre R, Leten C, Apetrei A et al. The capsaicin receptor TRPV1 is a crucial mediator of the noxious effects of mustard oil. *Curr Biol* 2011;21:316-21.
10. Cortright DN, Szallasi A. Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. *Eur. J. Biochem.* 2004;271:1814-9.
11. Gavva NR, Bannon AW, Surapaneni S, Hovland DN Jr, Lehto SG, Gore A et al. The vanilloid receptor TRPV1 is tonically activated in vivo and involved in body temperature regulation. *J Neurosci* 2007;27:3366-74.
12. Knotkova H, Pappagallo M, Szallasi A. Capsaicin (TRPV1 Agonist) therapy for pain relief: farewell or revival?. *Clin J Pain* 2008;24:142-54.
13. Dhaka A, Viswanath V, Patapoutian A. Trp ion channels and temperature sensation. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:135-6.
14. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors-noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007;55:353-64.
15. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffi JW et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-5.
16. Holden JE, Jeong Y, Forrest JM. The endogenous opioid system and clinical pain management. *AACN Clin Issues* 2005;16:291-301.
17. Harrison S, Geppetti P. "Substance P". *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2001;33:555-76.
18. Datar P, Srivastava S, Coutinho E, Govil G. Substance P: structure, function, and therapeutics. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2004;4:75-103.
19. Gerard NP, Garraway LA, Eddy RL, Shows TB, Iijima H, Paquet JL et al. Human substance P receptor (NK-1): organization of the gene, chromosome localization, and functional expression of cDNA clones. *Biochemistry* 1991;30:10640-6.
20. Harrison S, Geppetti P. Substance P. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:555-76.
21. Burton AW, Hamid B. Current challenges in cancer pain management: does the WHO ladder approach still have relevance?. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:1501-2.
22. Marcus DA. Epidemiology of cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:231-4.
23. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *The Lancet* 2011;377:2236-47.
24. Schug SA, Auret K. Clinical pharmacology: Principles of analgesic drug management. *In: Sykes N, Bennett MI, Yuan CS (eds). Clinical pain management: Cancer pain.* London: Hodder Arnold, 2008;104-22.
25. World Health Organization. *Cancer pain relief: With a guide to opioid availability* (2nd ed). Geneva, 1986.
26. Atallah JN. Management of cancer pain. *In: Vadelu N, Urman RD, Hines RL (eds). Essentials of pain management.* New York: Springer, 2011;597-628.
27. Goldmana, Fragerg, Pomierto M. Pain and palliative care. *In: Schechter NL, Berde C B, Yaster M (eds). Pain in infants, children and adolescents.* Philadelphia: Williams and Wilkins, 2003;539-62.
28. Luzer J, Dobrila-Dintinjana R, Dobrila M. A dynig patient-how much analgesia? *Libri Oncol* 2009;37:47-50.
29. Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. *CA – A Cancer Journal for Clinicians* 2011;61:157-82.
30. Randall F. Ethical issues in cancer pain management. *In: Sykes N, Bennett MI, Yuan CS (eds). Clinical pain management: Cancer pain.* 2nd ed. London: Hodder Arnold, 2008;93-100.
31. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974;2:1127-31.
32. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM. Assessment of pain. *Br J Anaesth* 2008;101:17-24.
33. Zech DFJ, Grond S, Lynch, Hertel D, Lehman KA. Validation of World Health Organisation guidelines for cancer pain relief. A 10 year prospective study. *Pain* 1995;63:65-76.
34. Brooks PM, Day RO. Non-steroidal anti-inflammatory drugs – differences and similarities. *New England Journal of Medicine* 1991;324:1716-25.
35. Rawlins MD. Metabolic and adverse effects of drugs. *In: Cohen RD, Lewis B, Alberta KGMM, Denman AM (eds). The Metabolic and Molecular Basis of Acquired Disease.* London: Balliere Tindall, 1990;1149-66.
36. Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clinical Neuropharmacology* 1993;16:1-18.
37. Hoskin PJ, Hanks GW. Opioid agonist antagonist drug in acute and chronic pain states. *Drugs* 1991;41:326-44.
38. Kanner RM, Foley KM. Patterns of narcotic drug use in a cancer pain clinic. *Annals of the New York Academy of Science* 1981;62:161-72.
39. Kyle G. Methylnaltrexone: a subcutaneous treatment for opioid-induced constipation in palliative care patients. *Int J Palliat Nurs* 2009;15:533-40.
40. Guay DR. Methylnaltrexone methobromide: the first peripherally active, centrally inactive opioid receptor-antagonist. *Consult Pharm* 2009;24:210-26.
41. Ripamonti C. Management of dyspnea in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1999;7:233-43.
42. O'Mahoney S, Coyle N, Payne R. Current management of opioid-related side effects. *Oncology* 2001;15:61-82.
43. Cherny NI, Portenoy RK. Cancer pain: principles of assessment and syndromes. *In: Wall PD, Melzack R (eds). Textbook of Pain.* Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994:787-823.
44. Cherny NI, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Lapin J, Foley KM, Houde R et al. Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neuropathic or nociceptive mechanisms. *Neurology* 1994;44:857-61.
45. Payne R. Pharmacological management of bone pain in cancer patient. *Clinical Journal of Pain* 1989;5(Suppl 2):43-50.
46. De Oliveira R, dos Reis MP, Prado WA. The effects of early or late neurolytic sympathetic plexus block on the management of abdominal or pelvic cancer pain. *Pain* 2004;110:400-8.
47. Eisenberg E, Marinangeli F, Birkahahn J, Paladini A, Verrassi G. Time to modify the WHO analgesic ladder?. *Pain Clinical Updates* 2005;13:1-4.