

Liječenje malignog bola

Therapy of cancer pain

Renata Dobrila-Dintinjana^{1*}, Jelena Vukelić², Sanja Pleština³, Arnela Redžović¹,
Marijan Dintinjana⁴

¹Klinika za radioterapiju i onkologiju,
KBC Rijeka, Rijeka

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

³Klinika za plućne bolesti KBC Zagreb,
Zagreb

⁴Ordinacija opće medicine dr. Marijan
Dintinjana, Rijeka

Primljeno: 11. 1. 2014.

Prihvaćeno: 22. 5. 2014.

Sažetak. Na ljestvici vodećih uzroka smrti maligne bolesti zauzimaju drugo mjesto. Napredak u medicini doveo je do duljeg preživljenja pacijenata s malignim bolestima, te je time karcinom postao kronična bolest. Bol je najneugodniji i najučestalije simptom koji spominju pacijenti s karcinomskim bolestima. Bol je subjektivan osjećaj, stoga veliku pažnju treba posvetiti adekvatnoj procjeni bola jer ona predstavlja temelj kvalitetnog liječenja malignog bola. U liječenju možemo koristiti farmakološke i nefarmakološke metode. Farmakološki pristup temelji se na modelu „trostepanjske analgoljestvice“, odnosno na njegovoj modifikaciji „modelu lifta“. Nefarmakološko liječenje uključuje psihosocijalne intervencije, fizikalnu terapiju, kemoterapiju, radioterapiju, anesteziološke, neurokirurške i kirurške postupke. Istraživanja dokazuju da unatoč postojanju velikog broja alata za kvalitetnu evaluaciju bola i smjernica o liječenju bola ono i dalje nije zadovoljavajuće jer 50 – 70 % ljudi s malignom bolesti trpi određeni stupanj bola. Cilj našeg svakodnevnog rada je to promijeniti i tako u praksu implementirati načela palijativne skrbi koja naglašavaju pravo svakog pacijenta na liječenje bola.

Glavne riječi: bol; farmakološko liječenje; procjena bola

Abstract. On a scale of leading causes of death malignant diseases take second place. Progress in medicine led to a longer survival of patients with malignant diseases, thereby making cancer a chronic disease. Pain is one of the most distressing and the most common symptoms reported by patients with malignant diseases. Since pain is a subjective feeling great attention should be paid to adequate assessment of pain because it is the basis of quality treatment for malignant pain. In the treatment pharmacological and non-pharmacological methods can be used. The pharmacological approach is performed according to the model of “three-step ladder”, or according to the modification of it which is known as “lift model”. Non-pharmacological treatment includes psychosocial interventions, physical therapy, chemotherapy, radiation therapy, anesthesiology, surgical and neurosurgical procedures. Researches show that despite the existence of a large number of tools for quality pain evaluation and guidelines for the pain treatment, it is still not satisfactory because 50-70% of people with malignant diseases suffer from some degree of pain. The goal of our daily work is to change that and to implement in daily practice the principles of palliative care, which stresses the right of every patient to treat the pain.

Key words: pain; pain assessment; pharmacotherapy

***Dopisni autor:**

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>

UVOD

Svakodnevno pratimo razvoj modernih dijagnostičkih metoda te liječenje preciznijim kirurškim postupcima, novim citostaticima i „pametnim lijekovima“. Sve navedeno dovodi do značajnog povećanja broja pacijenata s malignom bolesti i promjene našeg stanja svijesti. Pacijente koje smo do jučer svrstavali u grupu teško ili gotovo neizlječivih počeli smo promatrati i liječiti kao kronične pacijente. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZZZ) za 2012. godinu novotvorine zauzimaju drugo mjesto na ljestvici vodećih uzroka smrti, te je od navedene dijagnoze umrlo 13 940 osoba¹.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) predviđa da će incidencija karcinoma u svijetu u sljedećih 20 godina narasti za 50 % te da će do 2020. godišnje biti 15 milijuna novootkrivenih slučajeva². Unatoč iznimnom napretku koji je postignut u dijagnosticiranju i liječenju malignih bolesti, pacijenti i dalje maligne bolesti svrstavaju u kategoriju među najteže dijagnoze. Pacijenti različito doživljavaju malignu bolest, za neke je ona izvor privremenog stresa i napetosti, dok je za druge trajna životna kriza koja ih prati ostatak njihova života. Ipak, ono u čemu se svi pacijenti slažu jest da je bol najučestaliji i najneugodniji simptom maligne bolesti^{3,4}. Prema statističkim podacima Američkog društva za tumore (ACS) 50 – 70 % ljudi s malignom bolesti ima određeni stupanj bola koji se povećava s napredovanjem bolesti. Incidencija bola u uznapređovalom stadiju karcinoma iznosi do 80 %, a ako ovom bolu pribrojimo i bol uzrokovan našim dijagnostičko-terapijskim postupcima, incidencija se penje na 100 %, što znači da apsolutno svaki pacijent s malignom bolesti trpi bol⁵. Postoji čitav niz smjernica za liječenje bola (World Health Organization – WHO, Agency for Health Care Policy and Research – AHCPR i radne grupe Europskog udruženja za paliativnu skrb)⁶⁻⁸ koje navode da je učinkovito liječenje bola moguće provesti u 70 – 90 % pacijenata s malignim bolestima⁹. Nažalost, praksa je pokazala da se ono nedostavno sprovodi u čak 40 % takvih pacijenata¹⁰. Dulje trpljenje bolova podrazumijeva produljenje pacijentove patnje i bitno snižavanje kvalitete njegova života (engl. *quality of life*; QoL). WHO je prepoznao gorući problem u

liječenju pacijenata s malignim bolestima, stoga je u postupku antitumorskog liječenja terapiju karcinomskog bola postavio na četvrto mjesto (prevencija, rana detekcija, uspješno izlječenje, terapija bola) i time ukazao na njen značaj¹¹.

Paliativna medicina koja je usko vezana uz onkološke pacijente također je naglasila važnost terapije bola te je formirala osnovne principe (brzo i učinkovito liječenje bola, liječenje „totalnog bola“ i plansko liječenje bola) koji bi se trebali poštovati prilikom liječenja bola¹². Cilj je pacijentu pružiti

Bol je subjektivan osjećaj i najneugodniji i najučestaliji simptom koji navode pacijenti s karcinomskim bolesnima.

sveobuhvatno liječenje bola, od fizičke preko psihičke, socijalne i emotivne. Pristup u liječenju malignog bola je multimodalni i uključuje farmakoterapiju te kognitivne i biheioralne tehnike¹³.

PROCJENA KARCINOMSKOG BOLA

Ovisno o patofiziološkom mehanizmu koji dovodi do nastanka bola, bol možemo podijeliti na nociptivni, neuropatski i inflamatorni. Karcinomski bol može obuhvaćati sva tri mehanizma. Prvi korak u kvalitetnom liječenju karcinomskog bola je točna, detaljna i sustavna procjena karcinomskog bola. Neadekvatna procjena bola rezultira lošim i nezadovoljavajućim liječenjem bola¹⁴. Kod procjene karcinomskog bola bitno je koristiti se alatima koji su primjereni pacijentovoj dobi i njegovim kognitivnim sposobnostima.

Nužno je evidentirati lijekove koje pacijent uzima te kritično sagledati njihovu trenutnu učinkovitost, odnosno štetnost. Prilikom uzimanja anamneze i kod fizikalnog pregleda potrebno je uočiti ako postoje sindromi karcinomskog bola¹⁴. Karcinomski bol je nestabilan, promjenjiva karakter, pa je neophodno vršiti redovite procjene kako bi liječenje bola bilo prilagođeno intenzitetu bola. Preporuka je ispitati bol pri svakom kliničkom pregledu i bilježiti ga kao peti vitalni znak¹⁵. Anamneza bola obuhvaća sljedeće podatke: mjesto bola, intenzitet bola, širenje bola, vrijeme javljanja bola, kvalitetu bola, čimbenike koji pogoršavaju ili ublažuju intenzitet bola, etiologiju bola,

tip bola, podatke o prethodnoj analgetskoj terapiji i značajnim psihološkim oboljenjima¹⁶. Poželjno je da pacijent vodi dnevnik bola jer tako možemo najkvalitetnije pratiti učinkovitost terapije i evaluirati promjenu bola. U procjeni jačine bola koristimo skale intenziteta bola. Najčešće koristimo vizualnu analognu skalu (VAS), npr. linija dužine 10 cm s graničnicima, kao što su „nema bola” na lijevoj, te „jak bol” na desnoj strani; pacijent pokazuje mjesto na liniji koje najbolje predstavlja intenzitet bola, numeričku (npr. od 0 – 10) i verbalnu skalu za bol – npr. „nema bola”, „bol srednjeg intenziteta”, „umjereni bol”, „jaki bol”¹⁷. Uputnici za bol, Winsconsin Brief Pain Questionnaire, McGill Pain skala, daju uvid ne samo u tip i stupanj bola već i u kvalitetu života pacijenta, ali se oni rjeđe koriste u rutinskoj praksi¹⁸. Kada se radi o djeci, starijim pacijentima ili onima koji nisu u mogućnosti izraziti stupanj bola pomoću gore navedenih skala mogu se koristiti skale s izrazima lica poput Wong-Baker skale¹⁹. Tijekom pregleda pažnju treba obratiti i na fizičke znakove bola poput prisilnog položaja, izraza lica, znojenja i slično. Prilikom procjene bola pažnju treba pridati i trajanju bola jer pacijenti koje dulje vrijeme trpe bol ne moraju nužno i pokazivati fizičke znakove bola²⁰. Također, prilikom pregleda treba prepoznati postoje li kod pacijenta elementi anksioznosti i depresije jer navedena stanja znatno modeliraju percepciju bola²¹.

FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE BOLA

Temelji liječenja karcinomskog bola postavljeni su gotovo prije tri desetljeća, točnije 1986. godine. Tada je SZO predložio strategiju liječenja karcinomskog bola koja se temelji na modelu „trostupanske analgoljestvice”²². Prvi stupanj obuhvaća liječenje bola koji na VAS skali iznosi do 4 boda. U tu svrhu preporučuje se korištenje neopioida (antipiretika i nestereoidnih protuupalnih lijekova, NSAIL) i adjuvantnih lijekova. Drugi stupanj bola na VAS skali obuhvaća raspon od 4 do 7 bodova te se u navedenom slučaju preporučuje korištenje lijekova iz prvog stupnja uz dodatak slabih opioida (kodein, metadon, fentanil, sufentanil). Treći stupanj bola na VAS skali obuhvaća od 7 do 10 bodova te se u tom slučaju za liječenje bola preporučuje korištenje jakih opioida (morfin, hi-

dromorfin) i lijekova koji su navedeni u prva dva stupnja. Osim preporuke koje lijekove koristiti ovisno o jačini bola, model „trostupanske analgoljestvice” uključuje i sljedeće preporuke: oralno davanje lijekova kad god je moguće te primjena lijekova u pravilnim intervalima²³. Cilj liječenja karcinomskog bola je VAS ispod 3 boda, uz minimum nuspojava i poboljšanje kvalitete života. Unatoč početnom oduševljenju nakon uvođenja modela „trostupanske analgoljestvice” praksa je kroz dulji niz godina ukazala na neke od njenih nedostataka. Provedena su mnogobrojna istraživanja koja su donijela nove spoznaje o karcinomskom bolu te su ona poslužila kao objašnjenje zašto analgoljestvica nije uspjela zadržati korak sa svim novim spoznajama²⁴. Istraživanje Ahmedzaija i suradnika dokazalo je da primjena lijekova prema modelu „trostupanske analgoljestvice” nije uspjela kupirati bol u 10 – 20 % pacijenata s uznapredovalom tumorskom bolesti, posebice ako se radilo o neuropatskom bolu ili bolu koštana podrijetla²⁵. Kao rješenje bilo je predloženo modeliranje postojeće „trostupanske analgoljestvice” dodavanjem četvrte „intervencijske” stepenice²⁶. Ona bi uključivala primjenu blokova živaca, intratekalnu primjenu lijekova i ostale kirurške metode, a primjenjivala bi se u slučajevima kada opioidi i drugi lijekovi ne bi bili učinkoviti²⁷. Daljnjim istraživanjima spoznaje o bolu su se nadograđivale te su Nersesyan i suradnici predložili dodavanje i pete stepenice postojećoj analgoljestvici²⁸. Ona bi uključivala destruktivne postupke poput kordotomije, rizotomije i talamotomije te operativne zahvate na limbičkom sustavu. Primjena ovog vida liječenja dolazila bi u obzir isključivo u pacijenata s očekivanim trajanjem života do tri mjeseca. Nadalje, velika zamjerka „trostupanske analgoljestvice” je nedovoljno definiranje uloge NSAIL-a. Brojna provedena istraživanja dokazala su da male doze jakih opioida uspješno rješavaju umjeren i jak bol, praktički bez nuspojava, za razliku od NSAIL-a koji kod dugotrajne primjene nose niz nuspojava s relativno nezadovoljavajućom analgezijom²⁹. Također, još jedna negativna karakteristika NSAIL-a je njihov tzv. „krovni učinak” (tj. neovisno o povišanju doze lijeka, ne postiže se bolji učinak na analgezijsku, ali se povećava broj nuspojava). Temeljem provedenih istraživanja Međunarodno udruženje

za proučavanje bola (engl. *international association for the study of pain*; IASP) predložilo je „model lifta” umjesto postojećeg modela „trostupanjske analgoljestvice”²⁹. Osnovna razlika „modela lifta” u odnosu na „trostupanjsku analgoljestvicu” je „preskakanje ljestvica”, tj. preskripcija analgetika „prema jačini bola” odmah, a ne sljedeći stepenice ljestvice. Na taj način se često preskače drugi stupanj analgoljestvice te se omogućuje brža i bolja kontrola bola. Karcinomski bol je često brz i progresivan, te je primjena „modela lifta” naročito korisna u tim slučajevima. Očekivano, niti „model lifta” nije u potpunosti zadovoljio sve aspekte liječenja malignog bola, pa se željno očekuju rezultati novijih istraživanja i eventualni novi modeli koji će ponuditi bolje rješenje.

NEOPIOIDNI ANALGETICI

Prema „trostupanjskoj analgoljestvici” SZO-a liječenje karcinomskog bola treba započeti primjenom neopioidnih analgetika, poput paracetamola, NSAIL-a i COX-2 (engl. *cyclooxygenase*) inhibitora³⁰. Prvi lijek izbora kod blagog do srednje jakog bola je paracetamol. On djeluje kao antipiretik i analgetik, ali nema protuupalno djelovanje. Paracetamol se najčešće koristi za liječenje karcinomskog bola uz dodatak opioida. Prilikom propisivanja paracetamola pozornost treba obratiti na njegovu hepatotoksičnost te modelirati dozu lijeka ako se radi o pacijentu s bolestima jetre. Također, ako se radi o pacijentu s kroničnom bubrežnom insuficijencijom potrebno je prilagoditi dozu jer se paracetamol izlučuje putem bubrega³⁰. Njegova je prednost što ne izaziva gastrointestinalne komplikacije koje su česta nuspojava kod korištenja NSAIL-a.

NSAIL čine drugu skupinu lijekove koja se može koristiti kod blagog do srednje jakog bola. NSAIL su jaki analgetici, antipiretici i protuupalni agensi što ih čini lijekom izbora kod bolova mišićno koštanog podrijetla ili metastaza. Njihovo djelovanje posredovano je nespecifičnom blokadom ciklooksigenaze (COX), enzima koji posreduje sintezu prostanglandina iz arahidonske kiseline. Blokada uključuje oba izoenzima ciklooksigenaze (COX-1 i COX-2) te zato NSAIL mogu imati negativne učinke na sluznicu želuca i bubrega te mogu inhibirati funkciju trombocita. Njihova kronična upotreba povezuje se s mogućim nastankom vri-

jeda i posljedičnim krvarenjem³¹. Za sada ne postoje dokazi o superiornosti djelovanja i učinkovitosti jednog NSAIL-a nasuprot drugom³².

Prednost korištenja COX-2 inhibitora je u tome što oni rjeđe uzrokuju gastrointestinalne i hematološke nuspojave u odnosu na NSAIL. Oni djeluju blokirajući COX-2 izoenzim koji je odgovoran za nastanak upale i bola. COX-2 inhibitori pokazali su se učinkoviti u liječenju bola kod metastaza kosti³³. Jednako kao i kod NSAIL-a potreban je oprez kod pacijenata s bubrežnim zatajenjem³⁴.

Farmakološki pristup liječenja karcinomskog bola temelji se na modelu „trostupanjske analgoljestvice”, odnosno na njegovoj modifikaciji „modelu lifta”.

OPIOIDNI ANALGETICI

Opioidni analgetici dijele se na slabe i jake. Slabi opioidi (tramadol, kodein, dihidrokodein, hidrokodon, oksikodon) mogu se upotrebljavati samo kod umjerenog bola jer imaju maksimalno preporučenu dozu, nakon koje su štetni učinci izraženi od analgetskog učinka. Njihova upotreba nije zasigurno opravdana s obzirom na to da nema kontroliranih randomiziranih studija ili meta-analiza koje bi potvrdile dobrobit njihova korištenja uz neopioidne analgetike u odnosu na korištenje samo neopioidnih analgetika³⁵. Rezultati dosadašnjih istraživanja potvrdili su da nema značajne razlike u učinkovitosti neopioidnih analgetika i slabih opioida³⁶.

S obzirom na to da se slabi opioidi nisu pokazali superiornijima u odnosu na druge terapijske mogućnosti, nekoliko autora predložilo je preskakanje drugog stupnja SZO „analgoljestvice”³⁷⁻³⁹. Veći broj istraživanja o slabim opijatima proveden je na malom broju pacijenata te ona nisu bila dostatna za promjenu postojećeg algoritma SZO „analgoljestvice”, ali su definitivno ukazala na potrebu za daljnjim randomiziranim kontroliranim studijama koje će se baviti istom tematikom.

Jaki opioidi (morfin, metadon, oksikodon, hidromorfin, alfa fentanil, buprenorfin) se primjenjuju kod srednje jakog do jakog bola⁴⁰⁻⁴¹. Oni čine *zlatni standard* u liječenju malignog bola³⁰. Znatno bolje rezultate daju kod liječenja bola posredovanog nociceptivnim nego neuropatskim patofizio-

loškim mehanizmom. Opioidi svoj analgetski učinak postižu vežući se za μ opioidne receptore u središnjem živčanom sustavu. Njihova upotreba vezana je i uz neželjene učinke poput respiratorne depresije, sedacije, ovisnosti i tolerancije⁴². Karakteristika ove skupine lijekova je njihova individualna maksimalna doza; ona doza koja omogućuje dobru kontrolu bola, a ne izaziva nuspojave. Česte nuspojave su mučnina, povraćanje, opstipacija, sedacija, halucinacije i retencija urina. Sedacija i halucinacije se rješavaju titriranjem

U svakodnevni rad s onkološkim pacijentima treba implementirati načela palijativne skrbi koja naglašavaju pravo svakog pacijenta na liječenje bola.

doze opioida⁴³. Mučnina se javlja u 30 – 50 % pacijenata u prvom tjednu korištenja opioida, te se zbog toga preventivno preporučuje u terapiju uvesti metoklopramid⁴⁴. Opstipacija je česta i ustrajna nuspojava opioida, te je nužno već prilikom propisivanja opioida preporučiti korištenje i laksativa. Dugotrajno korištenje opioida može dovesti do pojave tolerancije i hiperalgezije²⁸. Eksperimentalna istraživanja ukazuju da bi obje nuspojave mogle biti povezane s N-metil D-aspartat (NMDA) receptorom koji posreduje promjene u središnjem živčanom sustavu⁴⁵. Tolerancija se rješava povišenjem doze opioida i po potrebi davanjem drugih lijekova, dok je za hiperalgezijski pristup usmjeren prema rotaciji opioida i zamjeni puta davanja lijeka. Unatoč uvriježenom mišljenju respiratorna depresija je izuzetno rijetka nuspojava ako je titracija opioidne terapije pažljivo provedena²⁰.

ADJUVANTNI ANALGETICI

Adjuvantni analgetici (kortikosteroidi, anskiolitici, antidepresivi, hipnotici, antiepileptici, NMDA antagonisti, bisfosfonati, kalcitonin, lokalni anestetici) lijekovi su koji primarno ne liječe bol, ali mogu imati analgetski učinak u određenim situacijama⁴⁶. Mogu se uvesti na svim stupnjevima „analgoljestvice“, a odluka o korištenju određene skupine lijekova ovisi o tipu bola i o prevladavajućim simptomima⁴⁷. Neuropatski bol slabo reagira na terapiju opioidima te je potvrđeno da dodatak

tricikličkih antidepresiva ili antiepileptika uvelike može pomoći⁴⁸. Primijećeno je da depresija pojačava bol te stoga pravovremenim uvođenjem antidepresiva popravljamo pacijentovo raspoloženje i kvalitetu sna te time pridonosimo kvalitetnijem liječenju. Kortikosteroidi reduciraju edem i upalu te stabiliziraju živčane membrane. Oni se učestalo koriste kao adjuvantna terapija za bol u kostima, kod neuropatskog bola koji nastaje kao posljedica infiltracije i kompresije živčanih struktura te kod bola zbog opstrukcije šupljih organa⁴⁷. Oni također ublažavaju mučninu i poboljšavaju apetit⁴⁹. Prilikom propisivanja bilo kojeg od adjuvantnih analgetika treba odvagati njihovu korist imajući na umu potencijalne nuspojave i interakcije s postojećom terapijom.

NEFARMAKOLOŠKE METODE LIJEČENJA KARCINOMSKOG BOLA

Nefarmakološke metode liječenja karcinomskog bola obuhvaćaju psihosocijalne intervencije, fizikalnu terapiju, kemoterapiju, radioterapiju, anesteziološke, neurokirurške i kirurške postupke¹¹. Od značajnijih psihosocijalnih intervencija potrebno je izdvojiti programe za liječenje bola koji se temelje na kognitivnim i bihevioralnim principima²³. Njihov cilj je sveobuhvatno poboljšanje kvalitete pacijentova života sagledavajući fizičku, psihičku, emocionalnu i socijalnu dimenziju svakog pacijenta ponaosob. Liječenje bola nije njihov primarni cilj no postoje dokazi o smanjenju bola nakon uvođenja ovog vida liječenja⁵⁰. Fizikalna terapija se najviše koristi za rješavanje problema vezanih uz smanjenu pokretnost ili nepokretnost pacijenta. Vježbe treba prilagoditi pacijentovoj dobi, komorbiditetima i njegovom trenutnom zdravstvenom stanju^{51,52}. Radioterapija se najčešće koristi za bol uzrokovan koštanim metastazama. Radioterapija dovodi do smanjenje tumora i manjeg lučenja kemijskih medijatora bola. Istraživanja su dokazala da primjena radioterapije kod koštanog bola dovodi do potpunog nestanka bola u 27 % pacijenata i do 50 %-tnog smanjenja bola u 42 % pacijenata⁵³. Anesteziološko liječenje bola obuhvaća blokadu perifernih živaca neuromodulacijom i neuroliksom, blokadu autonomnog živčanog sustava i epiduralnu analgezijsku.

ZAKLJUČAK

Unatoč velikom napretku koji je postignut u ranom dijagnosticanju i znatno uspješnijem liječenju karcinoma statistički podaci pokazuju da je liječenje bola kao jednog od najtežih simptoma koji prati malignu bolest nadasve nezadovoljavajuće. Razvijen je velik broj alata i smjernica koji pruža kvalitetnu evaluaciju i liječenje bola, ali ipak kao glavne prepreke u kvalitetnom liječenju karcinomskog bola od strane djelatnika zdravstvene skrbi ističu se slaba procjena bola i nedovoljno slijeđenje smjernica. Drugi dio problema leži u činjenici da se velik broj pacijenata ne žali na bol i prihvaća je kao sastavni dio karcinomske bolesti, umanjuje svoje tegobe i tako negira postojanje bolesti i nerado uzima terapiju protiv bola zbog još uvijek ponekad prisutnog straha od ovisnosti o lijekovima. Liječenje malignog bola treba započeti u najkraćem mogućem roku, s naglaskom na odgovarajućoj dozi lijekova. Maligni bol je dinamična karaktera te se ne smije zanemariti redovita korekcija terapije. Bol je najneugodniji simptom za pacijente s malignom bolesti, stoga mu moramo posvetiti znatno veću pažnju nego smo to činili do sada. Istraživanja su dokazala da bol možemo uspješno riješiti u 90 % slučajeva, ali to činimo samo u 50 % slučajeva. Brojke oboljelih od karcinoma svake su godine sve veće, no s druge strane brojke govore u prilog i znatno duljem preživljenju takvih pacijenata. Karcinom je, dakle, postao kronična bolest u čijem liječenju ne smijemo zanemariti niti jedan simptom. Ipak, s obzirom na to da pacijenti još uvijek bol prijavljuju kao najčešći simptom, pred nama je težak zadatak. Moramo se dodatno posvetiti boljem i kvalitetnijem prepoznavanju bola te uvođenju smjernica o liječenju bola u svakodnevnu praksu kako bismo na vrijeme pomogli pacijentu i oslobodili ga bola ili ga barem umanjili.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Izješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2012. godini [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. c2012 [cited 2014 Jan 11]. Available from: http://http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/umrli_20121.pdf
- Frankish H. 15 million new cancer cases per year by 2020, says WHO. *Lancet* 2003;361:1278.
- Valdimarsdóttir U, Helgason AR, Fürst CJ, Adolffsson J, Steineck G. The unrecognized cost of cancer patients' unrelieved symptoms: a nationwide follow-up of their surviving partners. *Br J Cancer* 2002;86:1540-5.
- Winslow M, Seymour J, Clark D. Stories of cancer pain: a historical perspective. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29:22-31.
- Pharo GH, Zhou L. Pharmacologic Management of Cancer Pain. *JAOA* 2005;105:S21-8.
- Larue F, Fontaine A, Colleau SM. Underestimation and undertreatment of pain in HIV disease: multicentre study. *BMJ* 1997;4:314-23.
- Ulmer JF. An exploratory study of pain, coping, and depressed mood following burn injury. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:148-57.
- Breitbart W, Passik S, McDonald MV, Rosenfeld B, Smith M, Kaim M et al. Patient-related barriers to pain management in ambulatory AIDS patients. *Pain* 1998;76: 9-16.
- Ward SE, Carlson-Dakes K, Hughes SH, Kwekkeboom KL, Donovan HS. The impact on quality of life of patient-related barriers to pain management. *Res Nurs Health* 1998 21:405-13.
- Frich LM, Borgbjerg FM. Pain and pain treatment in AIDS patients: a longitudinal study. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:339-47.
- Persoli-Gudelj M, Lončarić-Katušin M, Šamija M. Bol u onkoloških bolesnika. In: Šamija M, Nemet D (eds). *Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika*. Zagreb: Medicinska naklada, 2010.
- Luzer J, Dobrila-Dintinjana R, Dintinjana M. A dynig patient-how much analgesia? *Libri Oncol* 2009;30:147-50.
- Herr K, Titler MG, Schilling ML, Marsh JL, Xie X, Arderly D et al. Evidence based assessment of acute pain in older adults: current nursing practices and perceived barriers. *Clinical Journal of Pain* 2004;2:331-40.
- Globalna godina borbe protiv karcinomskog bola listopad 2008-listopad 2009 [Internet]. Zagreb (Hrvatska): Hrvatsko društvo za liječenje bola Hrvatskog liječničkog zbora. c2008 [cited 2015 Jan 11]. Available from: http://www.hdlb.org/wp-content/uploads/2012/01/Godina_karcinom_bol.pdf
- Benedetti C, Brock C, Cleeland C, Coyle N, Dubé JE, Ferrel B et al. 2000. NCCN practice guidelines for cancer pain. *Oncology* 2000;14:135-50.
- Persoli M, Juretić A, Lončarić-Katušin M. Smjernice za liječenje karcinomskog bola odraslih. *Bol* 011;2:2-14.
- Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, Kaasa S, Poulain P, Radbruch L et al. The Steering Committee of the EAPC Research Network. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:239-55.
- Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM. Assessment of pain. *Br J Anaesth* 2008;101:17-24.
- Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988;14:9-17.
- Dobrila-Dintinjana R, Vukelić J, Dintinjana M, Vanis N, Ružić A, Brkljačić-Žagrović M et al. Patofiziologija i lije-

- čenje onkološkog bola. *Medicina Fluminensis* 2012;48: 278-84.
21. Turk DC, Monarch ES, Williams AD. Cancer patients in pain: considerations for assessing the whole person. *Hematol Oncol Clin NorthAm* 2002;16:511-25.
 22. World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. Geneva: World Health Organization, 1986.
 23. *Cancer Pain Management* [Internet]. London: The British Pain Society – Cancer Pain Management, Inc. 2010-13 [cited 2015 Jan 11]. Available from: http://www.britishpainsociety.org/book_cancer_pain.pdf
 24. Meldrum M. The ladder and the clock: cancer pain and public policy at the end of the twentieth century. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:41-54.
 25. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:254-61.
 26. Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? *Cancer Control* 2000;7:149-56.
 27. Vadalouca A, Moka E, Argyra E, Sikioti P, Siafaka I. Opioid rotation in patients with cancer: a review of the literature. *J Opioid Manag* 2008;4:213-50.
 28. Nersesyan H, Slavin KV. Current approach to cancer pain management: Availability and implications of different treatment options. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:381-400.
 29. Eisenberg E, Marinangeli F, Birkahahn J, Paladini A, Verrassi G. Time to modify the WHO analgesic ladder? *Pain Clinical Updates* 2005;13:1-4.
 30. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2011;22:69-77.
 31. Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. 55th edition. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2007.
 32. McNicol E, Strassels S, Gouds L, Lau J, Carr D. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD005180.
 33. Haegerstam GAT. Pathophysiology of bone pain: A review. *Acta Orthop Scand* 2001;72:308-17.
 34. Morales E, Mucksavage JJ. Cyclooxygenase-2 inhibitor-associated acute renal failure: case report with rofecoxib and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2002;22:1317-21.
 35. Eisenberg E, Berkey C, Carr DB, Mosteller F, Chalmers C. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994;12:2756-65.
 36. Goudas L, Carr DB, Bloch R, Balk E, Ioannidis JP, Terrin N et al. Management of Cancer Pain: Summary. *In: Agency for Healthcare Research and Quality. Bethesda: Evidence Report/Technology Assessment, 1998- 2005.*
 37. 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.
 38. Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, Passardi A, Calpona S, Turriziani A et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer* 2005;13:888-94.
 39. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Aielli F, Adile C, Fico-rella C. Low morphine doses in opioid-naïve cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 2006;31: 242-7.
 40. Ripamonti C, Bandieri E. Cancer pain. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;70:145-9.
 41. Ripamonti C, Bareggi C. Pharmacology of opioid analgesia: clinical principles. *In: Bruera E, Portenoy RK (eds). Cancer Pain. Assessment and Management*. Cambridge: Cambridge University Press, 2010;11:195-9.
 42. Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. *In: Hardman JG and Limbrid E (eds). Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th edition. New York: McGraw-Hill Professional, 2001;569-619.
 43. Chapman SL, Byas-Smith MG, Reed BA. Effects of intermediate- and long-term use of opioids on cognition in patients with chronic pain. *Clin J Pain* 2002;18:S83-90.
 44. Woolf CJ. Nociceptors – noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007;55:353-64.
 45. Alvarez V, Arttamangkul S, Williams JT. A RAVE about opioid withdrawal. *Neuron* 2001;32:761-63.
 46. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician* 2010;56:514-7.
 47. Lussier D, Pappagallo M. 10 most commonly asked questions about the use of opioids for chronic pain. *The Neurologist* 2004;10:221-4.
 48. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:449-58.
 49. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer* 2001;9:386-9.
 50. Guzman J, Esmail R, Karjalainen K, Irvin E, Bombardier C. Multidisciplinary rehabilitation for chronic low back pain: systematic review. *British Medical Journal* 2001; 322:511-6.
 51. Douglas E. Exercise in cancer patients. *Physical Therapy Reviews* 2005;10:71-88.
 52. Stevinson C, Lawlor DA, Fox KR. Exercise interventions for cancer patients: a systematic review of controlled trials. *Cancer Causes Control* 2004;15:1035-56.
 53. McQuay HJ, Collins S, Carroll D. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD001793.