

Originalni rad

RETROSPEKTIVNA ANALIZA PROPISIVANJA OPIOIDNIH ANALGETIKA U KABINETU ZA TERAPIJU BOLA KLINIČKOG CENTRA SRBIJE (PROPISANE DOZE OPIOIDNIH ANALGETIKA)

Jelena Jovičić¹, Ana Mimić¹, Ljubiša Volaš¹, Branka Gvozdić¹, Tatjana Brkić¹, Branka Terzić¹, Aleksandra Garić¹, Nebojša Lađević^{1,2}

¹Klinika za urologiju, Centar za anesteziju i reanimaciju, Klinički Centar Srbije

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Sažetak

Uvod: Hronični bol predstavlja bol u trajanju od najmanje 3 meseca ili bol čije trajanje prevazilazi očekivani period reparacije tkiva. Predstavlja globalan zdravstveni problem, multidimenzionalnu pojavu koju pored fizičke prate psihosocijalne i ekonomske komponente. Opioidni analgetici se primenjuju za lečenje umereno jakog do jakog bola, malignog ili nemalignog porekla. **Metode:** Sprovedena je retrospektivna kohortna studija, koja je obuhvatila sve pacijente prvi put pregledane u Kabinetu za terapiju bola Kliničkog centra Srbije, tokom prvih osam meseci 2014. i 2015. godine. Podaci o izvršenim pregledima su dobijeni iz ambulantnog protokola Kabineta. Sve doze opioida su preračunavane u miligrame morfina (mg MED), prema tabeli o ekvivalentskim dozama. **Rezultati:** Od 232 pregledana pacijenta u 2014. godini, opioidnu terapiju je dobilo 63,3% sa nemaligim i 90,7% pacijenta sa malignim bolom. Od 558 pregledanih pacijenata u 2015. godini, opioidnu terapiju je dobilo 32,08% sa nemaligim i 65,92% sa malignim bolom. Uporednom analizom ova dva vremenska perioda, utvrđena je razlika u zastupljenosti nemalignog bola, distribuciji vrste bola među polovima, propisivanju opioida grupi sa nemaligim bolom, bez razlike u propisanoj količini analgetika. **Diskusija:** Prosečna propisana dnevna doza opioidnog analgetika u terapiji nemalignog bola, u Kabinetu za terapiju bola KCS, nije veća od preporučenih u vodećim smernicama. **Zaključak:** Prilikom propisivanja ove vrste terapije, neophodno je da lekar predoči pacijentu sve potencijalne korisne, ali i neželjene efekte ove terapije u odnosu na druge medikamente i/ili invazivne procedure.

Ključne reči: hroničan kancerski bol; hroničan nekancerski bol; opioidni analgetici

Autor za korespondenciju: dr Jelena Jovičić, Klinika za urologiju, Centar za anesteziju i reanimaciju, Klinički centar Srbije, Resavska 51, 11000 Beograd, Srbija, Telefon: 064 554 94 56, E-mail: jovicicjelena@ymail.com

Original article

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF OPIOID ANALGESICS PRESCRIPTION IN OUTPATIENT PAIN CLINIC IN CLINICAL CENTRE OF SERBIA (PRESCRIBED DOSES OF OPIOID ANALGESICS)

Jelena Jovičić¹, Ana Mimić¹, Ljubiša Volaš¹, Branka Gvozdić¹, Tatjana Brkić¹, Branka Terzić¹, Aleksandra Garić¹, Nebojša Lađević^{1,2}

¹Centre of Anaesthesia and Resuscitation, Urology Hospital, Clinical Centre of Serbia

²School of Medicine, Belgrade University

Summary

Introduction: Chronic pain is typically defined as pain lasting longer than 3 months or beyond the expected period of healing. **Methods:** the global health issue followed by psychosocial and economic costs. Opioid analgesics are still the inevitable part of chronic pain treatment. The retrospective cohort study included all patients examined during the first 8 months in 2014. and 2015. Opioid doses were calculated in morphine equivalent doses. **Results:** In 2014. the total of 232 patients were examined. Among cancer pain patients, 90.7% of them received opioids. To sixty three percent of patients suffering from non-cancer pain the opioid therapy had been prescribed. During the same period in 2015 the total of 558 patients were examined. Opioid therapy had been prescribed to 32.08% of patients suffering from non-cancer pain while opioid treatment received 65.92% of patients diagnosed with cancer pain. We found significant difference between number of examined non-cancer patients in 2014. and 2015. as well as gender difference between cancer and non-cancer pain. Opioids were more frequently prescribed to cancer patients but there is no difference in average amount of opioids prescribed for the type of pain. **Discussion:** Average prescribed daily dose of opioids in our cohort were less than maximum recommended. **Conclusion:** The physician and the patient should discuss the potential benefits and harms of opioid analgesics compared to those of other drugs and/or non-invasive procedures.

Key words: chronic cancer pain; chronic non-cancer pain; opioid analgesics

Corresponding author: dr Jelena Jovičić, Urology Hospital, Centre of Anaesthesia and Resuscitation, Clinical Centre of Serbia, Resavska 51, 11000 Belgrade, Serbia, Telephone: 064 554 94 56, E-mail: jovicicjelena@ymail.com

Uvod

Hronični bol predstavlja bol u trajanju od najmanje 3 meseca ili bol koji trajanjem prevazilazi očekivani period reparacije oštećenog tkiva¹. Poslednjih decenija predstavlja globalan zdravstveni problem, multidimenzionalnu pojavu koju pored fizičke prate psihosocijalne i ekonomske komponente². Ozbiljno narušava kvalitet života osobe, kao i bliskih ljudi iz njenog okruženja. Prema podacima epidemioloških studija, oko 20% adultne evropske populacije i oko 50 miliona Amerikanaca pati od hroničnog bola različite etiologije³. Kvantifikovanje ekonomskih posledica hroničnog bola pokazuje da se troškovi društva za hronični bol izjednačavaju sa troškovima koji se odnose na kardiovaskularne bolesti⁴.

Dugotrajni, ponavljani, jaki bolni nadražaji dovode do reverzibilnih, a potom ireverzibilnih promena u perifernom i centralnom nervnom sistemu, koji kao posledicu imaju izmenjen odgovor nervnog sistema na bolni nadražaj: periferna i centralna senzitivizacija⁵.

Terapija hroničnog bola podrazumeva multidisciplinarnost i saradnju različitih specijalista medicine: fizijatera, psihologa, neurologa, specijalista za terapiju bola. Farmakološko lečenje je integralni deo lečenja hroničnog bola, usmerava se prema kvalitetu i kvantitetu bola, sprovodi se regularno, peroralno, kada god je to moguće. Upotreba skala za procenu jačine bola prethodi analgetičkom izboru na trostepenoj analgetičkoj lestvici Svetske zdravstvene organizacije (SZO). Monitoring farmakoterapije podrazumeva praćenje protokola 4A (analgezija, aktivnost, adverse effect – neželjeni efekti, aberantno ponašanje). Opioidni analgetici se primenjuju za lečenje umereno jakog do jakog bola, kao analgetici druge i treće stepenice. Oni su ključni element u lečenju malignog i perzistentnog, nemalignog, umereno jakog do jakog bola, kod pažljivo odabranih pacijenata^{6,7}.

U Kliničkom Centru Srbije, od 2010. godine, postoji Kabinet za terapiju bola, koji je radio kao ambulanta za terapiju bola, a u kojem rade anesteziolozi sa Klinike za urologiju i Klinike za digestivnu hirurgiju KCS. U njemu se leče pacijenti sa hroničnim bolom maligne ili nemaligne etiologije. Od juna 2015. godine, modalitet rada u Kabinet za terapiju bola je unapređen i povećan je kapacitetima za prijem i lečenje pacijenata, a značajno su unapređeni terapijski modaliteti lečenja.

Cilj ove studije je analiza propisivanja opioidnih analgetika u prvih osam meseci 2015. godine i poređenje sa istim periodom 2014. godine.

Metod

Sprovedena je retrospektivna kohortna studija, koja je obuhvatila sve pacijente pregledane u Kabinetu za terapiju bola Kliničkog centra Srbije, tokom prvih osam meseci 2014. i 2015. godine.

Podaci o izvršenim pregledima dobijeni su iz ambulantnog protokola Kabineta, koji je popunjavao u toku svakog pregleda, od strane lekara i medicinske sestre. Uključene su sledeće varijable:

1. pol pacijenta
2. starost
3. dijagnoza (hronični maligni i hronični nemaligni bol)
4. primenjena terapija.

Sve prijemne dijagnoze podelili smo u dve grupe, u odnosu na to da li je bol porekla maligne bolesti ili se radi o bolu primarno nemaligne etiologije.

U Kabinetu je propisivana terapija u vidu konvencionalnog medikamentoznog tretmana i/ili interventnih procedura. U medikamentoznom tretmanu terapije bola primenjeni su:

1. opioidni analgetici (jaki i slabi, u svojim formulacijama: transdermalni fentanil, hidromorfon, tramadol, kapi morfina)
2. neopiodni analgetici (NSAIL, caffetin, acetaminophen, kombinovani analgetici)
3. koanalgetici: antidepresivi (triciklični, SSRI), antiepileptici (blokatori natrijumovih kanala – karbamazepin i kalcijumovih kanala – pregabalin i gabapentin), topikalna sredstva, kortikosteroidi, vitaminski preparati.

Sve doze opioida su preračunavane u miligrame morfina (mg MED), prema tabeli o ekvivalentnim dozama, za svakog pacijenta.

Statistička analiza prikupljenog materijala obuhvatila je metode deskriptivne statistike (procentualna zastupljenost, prosečne vrednosti, medijana, vrednosti standardne devijacije) za sve varijable. Poređenja podataka su izvršena primenom statističkih testova, χ^2 -testa i t-testa, a statistička razlika je iskazana kao značajna ($p < 0,05$) ili visoko značajna ($p < 0,01$).

Rezultati

Retrospektivna studija obuhvatila je 558 pacijenata pregledanih 2015. godine i 232 pacijenta pregledana 2014. godine. Distribucija pacijenata po polu,

starosti, dijagnozama i primijenjenom medikamentoznom tretmanu prikazana je u tabeli 1.

Pacijenti pregledani u prvih osam meseci 2014. godine su bili prosečne starosti 68,29 godina, dok je

Tabela 1. Deskripcija demografskih varijabli

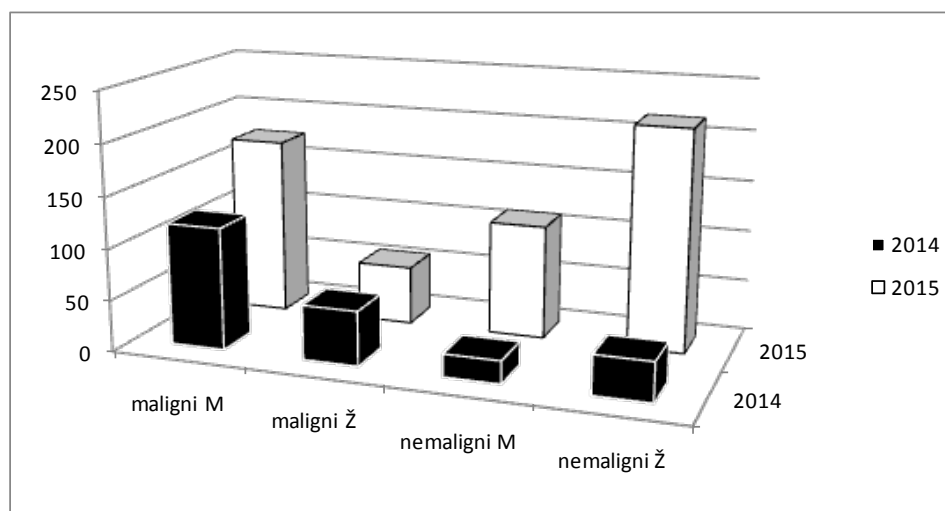
Varijable	2014.	2015.	* $p < 0,01$
Broj pacijenata (N)	N = 232	N = 558*	$p < 0,01$
Pol pacijenata (M – muški, Ž – ženski)	M = 141 Ž = 91	M = 285 Ž = 273*	$p < 0,01$
Prosečna starost	68,29	68,28	
Dijagnoza (m – maligni bol, n – nemaligni bol)	m = 172 (74,14%) n = 60 (25,86%)	m = 231 (41,39%) n = 327 (58,61%)*	$p < 0,01$

U Kabinetu, tokom prvih osam meseci 2014. godine, pregledana su 172 pacijenta sa malignim bolom, dok ih je sa nemalignim bolom bilo 60. U 2015. godini je zastupljenost vrste bola drugačija: maligni bol je bio zastupljen kod 231 pacijenta, a nemaligni kod 327 pacijenata. Primenom X^2 -testa, nije nađena statistički značajna razlika u zastupljenosti malignog bola u 2014. i 2015. godini, dok je zastupljenost nemalignog bola među godinama visoko statistički značajna. Od 232 pregledana pacijenta 2014. godine, 172 je bilo sa malignim bolom (119 muškog pola – 69,18% i 53 ženskog pola – 30,81%), a 60 sa nemalignim bolom (22 muškog pola – 36,66%, 38 ženskog pola – 63,33%). Primenom statističke analize (X^2 -testa), utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike u zastupljenosti malignog bola među polovima. Tokom 2015. godine, od 558 pregledanih pacijenata, 231 je imao maligni bol (174 muškog pola – 75,32%, 57 ženskog pola – 24,67%). Nemaligni bol je imalo 327 pregledanih pacijenata (111 muškog pola – 33,94%, 216 ženskog pola – 66,05%). Primenom X^2 -testa, utvrđena je visoko statistički značajna razlika u zastupljenosti malignog i nemalignog bola među polovima. (Grafikon 1)

prosečna starost pacijenata pregledanih u 2015. godini 68,28 godina. Kada se analizira učestalost dijagnoza po starosnim grupama (20–39, 40–59, 60–79), primećuje se najveća učestalost pacijenata u grupi od 60–79 godina. U 2014. godini, među pregledanima u toj starosnoj grupi nema statistički značajne razlike u distribuciji između polova, ali je maligni bol statistički značajno više zastupljen ($p < 0,01$), dok u istoj starosnoj grupi, pregledanoj 2015. godine, nije detektovana statistički značajna razlika, ni u odnosu na pol ni u odnosu na dijagnozu.

Od ukupno 232 pregledana pacijenta u 2014. godini, njih 83,6% (194) dobilo je opioidnu terapiju, od toga 90,7% (156) njih sa malignim bolom i 63,3% (36) pacijenata sa nemalignim bolom ($p < 0,05$). Od 194 pacijenta koji su primili opioide, 64,4% su bili pacijenti muškog pola, a 35,57% ženskog pola. Primenom X^2 -testa, nije nađena povezanost u propisivanju opioida prema polu pacijenta. Tokom prvih 8 meseci 2015. godine, od 558 pregledanih pacijenata, kod njih 55,7% (311) je propisana terapija opioidnim analgeticima, od čega njih 205 (65,9%) sa malignim bolom i 106 (34,08%) sa nemalignim bolom. Od 311 pacijenata, kojima je te

Grafikon 1. Distribucija dijagnoza po polu



godine bila propisana opioidna terapija, bilo je 63,7% muškog i 36,3% ženskog pola. Primenom statističkog analitičkog metoda, nije utvrđena povezanost u propisivanju opioida, vrste bola i pola pacijenta.

U 2014. godini, prosečna propisana količina opioida, izražena u miligrame morfina (mg MED), za maligni bol bila je 112,91 mg, dok je za nemaligni 26,55 mg. Primenom t-testa, nađena je statistički značajna razlika u propisanoj količini opioida prema vrsti bola ($p < 0,05$). U 2015. godini, prosečna propisana količina opioida kod malignog bola je 120,61 mg, a kod nemalignog 54,43 mg, te primenom statističkog metoda, nije nađena značajna razlika u propisanoj količini opioida prema vrsti bola ($p > 0,05$). Ukupna prosečna propisana količina opioida se ne razlikuje u ova dva vremenska perioda (98,99 mg / 98,05 mg). Distribucija pacijenata koji su primili opioidne analgetike, kao i prosečne propisane doze opioidnih analgetika, izražene preko ekvivalentskih doza morfina po starosnim grupama, prikazana je u tabeli 2.

Tabela 2. Pacijenti sa malignim i nemalignim bolom i prosečno propisane doze opioidnih analgetika po starosnim grupama.

	2014.		2015.	
Starost (godine)	Broj pacijenata	Doza (mg MED)	Broj pacijenata	Doza (mg MED)
20–39	m = 0 n = 1	m = 0 n = 20	m = 1 n = 6	m = 40 n = 93,33
40–59	m = 26 n = 7	m = 78,27 n = 31,43	m = 36 n = 21	m = 123,61 n = 70,95
60–79	m = 106 n = 18	m = 12,26 n = 45,62	m = 150 n = 63	m = 92,06 n = 45,62
80–99	m = 23 n = 10	m = 76,19 n = 33	m = 24 n = 15	m = 80 n = 40

m – maligni bol; n – nemaligni bol

Najveći broj pacijenta, kojima je propisana opioidna terapija, spada u starosnu grupu od 60–79 godina, u oba vremenska perioda. Međutim, najveće prosečne doze opioidnih analgetika propisane su pacijentima starosti od 40–59 godina (78,27 mg i 123,31 mg).

Najčešće propisivani analgetici pacijentima sa malignim bolom, pregledanim 2014. godine, bili su: transdermalni fentanyl (48,1%), hydromorphone (27,8%), tramadol (22,7%). Slična proporcija održala se i u 2015. godine, sa i dalje najčešće propisanim transdermalnim fentanylom (48,7%), zatim tramadolom (24,7%) i hydromorphonom (23,2%).

Primenom statističkog analitičkog metoda, nije nađena statistički značajna razlika u ova dva vre-

menska perioda, u odnosu na ukupan broj pacijenata sa hroničnim malignim bolom, niti u njihovoj polnoj strukturi, niti u prosečnoj potrošnji opioida ($p > 0,05$). U 2015. godini, u odnosu na prethodnu godinu, zapaženo je da maligni bol imaju prosečno mlađi pacijenti (64,52 prema 58,22 godine starosti).

U 2014. godini, od pregledanih 60 pacijenata sa nemalignim bolom, 22 osobe su muškog pola i 38 ženskog pola. Trideset šest pacijenata je dobilo opioidni analgetik u tretmanu bola (60%), od čega 11 muškaraca i 25 žena, prosečne starosti 67,67 godina. Najčešće je propisivan tramadol (68,57%), potom transdermalni fentanyl (27,1%).

U 2015. godini, od 327 pregledanih pacijenata sa nemalignim bolom, 111 ih je muškog, a 216 ženskog pola. Njih 106 (32,42%) dobilo je opioidni analgetik, od čega 48 je muškaraca i 58 žena, prosečne starosti 64,04 godine. Najzastupljenija formulacija opioidnog analgetika je tramadol (42,44%), a zatim transdermalni fentanyl (34,40%) i hydromorphone

(18%). Uporednom statističkom analizom, nađena je visoko statistički značajna razlika u distribuciji pacijenata sa nemalignim bolom, koji su primili opioidni analgetik u terapiji ($p < 0,01$). Takođe, postoji statistički značajna razlika u polnoj strukturi i ukupnoj prosečnoj potrošnji opioidnih analgetika ($p < 0,05$).

Diskusija

Iako je primarno Ambulanta za terapiju bola Kliničkog Centra Srbije formirana u cilju tretmana hroničnog kancerskog bola^{8,9}, u njoj su se lečili i pacijenti sa hroničnim bolom nekancerskog porekla. Poveća-

njem kapaciteta i formiranjem Kabineta za terapiju bola, došlo je do skoro dvostrukog porasta broja pacijenata u prvih osam meseci 2015. godine, u poređenju sa istim periodom 2014. Najveći porast je upravo na račun pacijenata sa hroničnim bolom nemaligne etiologije, što govori u prilog činjenici da je hronični nemaligni bol i dalje veliki zdravstveni problem, kako u našoj zemlji tako i u celom svetu.¹⁰

Prema nalazima brojnih evropskih studija, hronični bol je češći kod žena. Epidemiološke i kliničke studije pokazuju da kod osoba ženskog pola postoji povišeni rizik od nastanka hroničnog bola¹¹. Veća učestalost pacijenata muškog pola u našoj kohorti može se objasniti činjenicom da su u Ambulantu za terapiju bola primarno bili upućivani pacijenti sa malignitetima porekla urogenitalnog i digestivnog sistema. Povećanjem kapaciteta i transformacijom u Kabinet, primećuje se statistički značajan porast broja pacijenata ženskog pola, od kojih je većina patila od hroničnog nekancerskog bola.

Prosečna starost ispitanika bila je oko 68 godina i najveći broj pacijenata pripadao je starosnoj grupi od 60–79 godina, što je u skladu sa nalazima drugih autora¹². Međutim, kada analiziramo prosečne količine propisanih opioida, grupi sredovečnih (40–59) propisana je statistički značajno najveća količina opioidnih analgetika u oba vremenska perioda, u odnosu na druge starosne grupe. To govori u prilog nalazu Rustoena i kolega, da iako je učestalost hroničnog bola najveća kod pacijenata starije životne dobi, njegov intenzitet je upravo najjači kod sredovečnih pacijenata¹².

Opioidni analgetici i dalje predstavljaju okosnicu medikamentoznog tretmana hroničnog bola. Prema zvaničnim vodičima, i dalje predstavljaju lekove prvog izbora u lečenju akutnog i hroničnog kancerskog bola, ali i relevantnu komponentu u pristupu hroničnom nemalignom bolu^{13,14}. Naša retrospektivna kohortna studija pokazuje da je najvećem broju pacijenata sa dijagnozom malignog bola bio propisan opioidni analgetik (90,7% i 65,9%), u skladu sa važećim preporukama¹⁵ i u odgovarajućoj prosečnoj dozi. Međutim, u odnosu na formulaciju opioidnog analgetika, primećeno je najčešće propisivanje fentanyl-skog transdermalnog flastera, iako prema zvaničnim preporukama oralni put davanja leka ima prioritet, a druge oblike treba koristiti samo kod pacijenata kojima je oralni unos kompromitovan. Usled nedostatka detaljnijih podataka o pacijentima, obzirom da se radi o retrospektivnoj analizi podataka iz protokola Kabineta, ne možemo sa sigurnošću znati da li je zaista bio tako veliki broj pacijenata kojima je jedino transdermalni lek mogao i biti propisan ili su po sredi

drugi razlozi (propisivanje po inerciji, pacijenti kojima je od ranije bila propisana ta terapija, rotacija opioida, itd.).

Analizom propisivanja opioidnih analgetika kod pacijenata sa hroničnim nemalignim bolom, opioidni analgetik u 2014. je dobilo 63,33% pacijenata, a u 2015. godini njih 34,08%. Prosečna propisana dnevna doza opioidnog analgetika bila je znatno manja nego kod pacijenata sa malignitetom. U 2014. primenjena prosečna doza opioida je 26,5 mg MED, a u 2015. je 54,43 mg MED. Po navodima Jane Ballantyn i kolega, bezbedna dnevna doza opioida za nemaligni bol, koja ne stvara zavisnost, je 180 mg MED, a bezbedan period primene je period do 32 nedelje.

Prema nalazima brojnih studija, koje su proučavale propisivanje opioidnih analgetika kod nemalignog bola, oni su češće propisivani pacijentima ženskog pola. U epidemiološkoj studiji Eriksena i kolega pokazano je da je veća učestalost ove terapije kod žena i to mlađih od 45 godina¹⁶. Slično je i u našoj studiji. Pacijentima ženskog pola sa dijagnozom nemalignog hroničnog bola češće je propisivana opioidna terapija. U odnosu na godine života, u 2015. godini najčešće je prepisivana mlađim pacientkinjama, prosečne starosti 44,5 godine, dok je u 2014. godini prosečna starost žena kojima je propisivan opioidni analgetik bila 70 godina. Uzimajući u obzir statistički značajno manji broj pacijenata sa nemalignim hroničnim bolom 2014. godine u odnosu na 2015. godinu, može se zaključiti da su naši rezultati slični kao u studiji Eriksena¹⁷.

Zaključak

Dosadašnji način propisivanja opioidnih analgetika u Kabinetu za terapiju bola Kliničkog Centra Srbije je u skladu sa vodećim preporukama, kako u terapiji malignog tako i nemalignog bola. Prosečne propisane doze ne prevazilaze preporučene maksimume.

Prilikom propisivanja ove vrste terapije, neophodno je da lekar predoči pacijentu sve potencijalne korisne, ali i neželjene efekte ove terapije u odnosu na druge medikamente i/ili invazivne terapijske procedure.

Literatura

1. Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised). IASP 2011.
2. Gureje O. Persistent pain and well-being; World Health Organisation Study in Primary Care. JAMA 1998;280:147–51.

3. Van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *British Journal of Anaesthesia* 2013;111(1):13–18 .
4. Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in UK. *Pain* 2000;84:95–103.
5. Latremolier A, Woolf C. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain* 2009;10(9):895–926.
6. Stein C, Reinecke H, Sorgatz H. Opioid use in chronic noncancer pain: guidelines revisited. *Curr Opin anaesthesiol* 2010;23:98–601.
7. Attal N, Cruccu G, Barron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:113–e98.