

KANCERSKI BOL - SPECIFIČNOSTI I LEČENJE

CANCER PAIN - SPECIFICITIES AND TREATMENT

Teodora Bagi¹
Bojan Bagi¹

¹ Opšta bolnica Subotica, Subotica, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Dr Teodora Bagi

Opšta Bolnica Subotica, Šandora Olaha 7, Subotica, Srbija

teodorasu@gmail.com

Sažetak

Kancerski bol je često prvi znak maligne bolesti. U vreme dijagnoze maligne bolesti oko 30-40% pacijenta ima bol, a u odmakloj fazi oko 70-80%, što dovodi do lošeg fizičkog i emocionalnog stanja bolesnika. Poboljšano preživljavanje dovodi do porasta prevalencije, bilo uz lečenje koje produžava život ili uz kurativni tretman, što dovodi do povećanog broja pacijenata koji ga doživljavaju. Za uspešno lečenje bola je neophodna dobra i detaljna procena bola. Neuropatski bol je definisan kao „bol izazvan primarnom lezijom ili disfunkcijom nervnog sistema“. Poseban oblik neuropatskog bola je neuropatski bol kancerskog porekla. Hemoterapijom indukovana periferna neuropatija (*Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy*, CIPN), predstavlja vrstu neuropatskog bola koji ima prepoznatljivu simptomatologiju, neizvesnu prognozu i ne može se prevenirati. Pacijenti se žale na pojavu bola u distalnim ka proksimalnijim delovima ekstremiteta, po rasporedu u vidu čarapa i rukavica, koji ima karakteristike trnjenja, žarenja, paljenja, električnih udara, utrnulosti, neosetljivosti ili preterane osetljivosti na dodir. U celini neuropatski bol osim bolne fizičke komponente hroničnog toka, utiče na emotivni doživljaj i uzrokuje generalizovani anksiozni poremećaj, a može dovesti i do depresije.

Ključne reči: kancerski bol, neuropatski bol, neuropatski bol kancerskog porekla, CIPN - hemoterapijom indukovana periferna neuropatija

Uvod

Kancerski bol je često prvi znak maligne bolesti. Može se javiti u svim fazama bolesti¹. Kod onkoloških bolesnika uzrok bola je najčešće posledica promena koje izaziva rast tumora i metastatskih lezija, ili nuspojava specifičnog lečenja ili disfunkcije nervnog sistema (neuropatski bol). Kod onkoloških bolesnika, zbog prirode i proširenosti maligne bolesti, bol je vrlo često hroničnog tipa, a uzrok bola (uznapredovala i/ili metastatska bolest) se ne može ukloniti, te bol definitivno negativno menja molekularne procese i funkcionisanje nervnog sistema, odnosno kvalitet života bolesnika².

U vreme postavljanja dijagnoze maligne bolesti oko 30-40% pacijenta ima bol kao simptom. U odmakloj fazi maligne bolesti oko 70-80% bolesnika ima bolove, što dovodi do lošeg fizičkog i emocionalnog stanja bolesnika. S obzirom na procenu Svetske zdravstvene organizacije (*World Health Organization*, WHO) da oko 17 miliona ljudi u svetu boluje od zloćudnih bolesti, oko 12-13 miliona ljudi ima hronični kancerski bol³.

Poboljšano preživljavanje dovodi do porasta prevalencije prisustva bola, bilo uz lečenje koje produžava život ili uz kurativni tretman, što dovodi do povećanog broja pacijenata koji doživljavaju bol⁴. Otprilike 5-10% od maligniteta imaju hroničan jak bol, koji znatno negativno utiče na svakodnevno funkcionisanje i smanjuje kvalitet života⁵.

Istovremeno, bol koji osećaju pacijenti, utiče i na članove njihovih porodica i na ljude iz njihovog okruženja. Sve navedeno upućuje na to da je lečenje bola jedan od osnovnih problema i imperativa u onkološkoj medicini³.

Klasifikacija kancerskog bola

Na osnovu vremenskog obrasca bol se klasifikuje kao akutni, hronični ili kao epizode „proboja bola“.

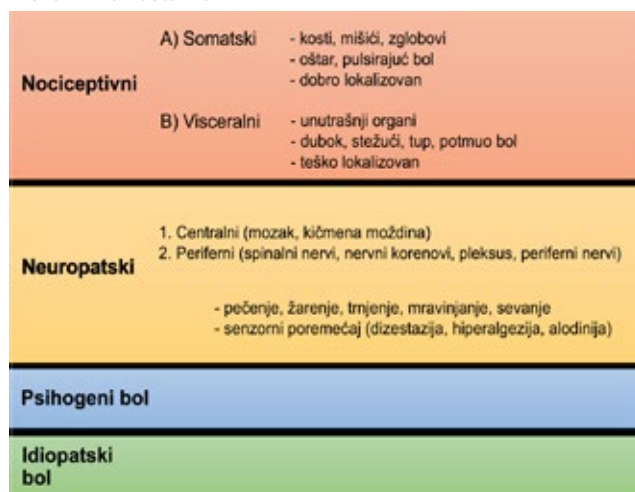
Akutni bol traje kratko i predstavlja zaštitni mehanizam koji nas upozorava na opasnost³. Može se javiti na početku bolesti ili u momentima relapsa osnovnog malignog oboljenja ili u momentima nastajanja komplikacija, kao subileus, patološki prelom kosti, kompresija kičmene moždine, posledica antitumorske terapije ili radioterapije itd. Izaziva strah i posledično hipertenziju, tahikardiju, prenojanje, paniku².

Hronični bol traje duže od tri meseca, ali osim trajanja, suština je da stalni bol dovodi do promena u centralnom nervnom sistemu, te se smatra nezavisnim oboljenjem³, a može da izazove depresiju, anoreksiju, asteniju (nemoć, slabost, iscrpljenost), poremećaj sna².

Kod pacijenata se hroničnim bolom mogu se povremeno javiti iznenadne, kratkotrajne epizode jakog bola, tzv. „proboj bola“, uprkos primeni adekvatnih analgetika. Idiopatski „proboj bola“, je nezavisan od stimulusa i nepoznate je geneze, a kada je uzrok proboja bola poznat i može se predvideti (npr. pokret), to se naziva incidentni bol. Bol koji se javlja usled smanjene koncentracije analgetika u plazmi pred kraj intervala doziranja, zove se bol na kraju doznog režima (*end-of-dose failure*) i predstavlja poseban tip proboja bola³.

Prema patofiziološkom mehanizmu nastanka, bol može biti nociceptivni i neuropatski. Nociceptivni bol nastaje kao odgovor na draži sa kože, iz mišića ili kosti (somatski bol) ili unutrašnjih organa (visceralni bol). Neuropatski bol nastaje kao odgovor na oštećenje perifernog i/ili centralnog nervnog sistema (slika 1).

Slika 1. Klasifikacija kancerskog bola prema patofiziološkom mehanizmu nastanka



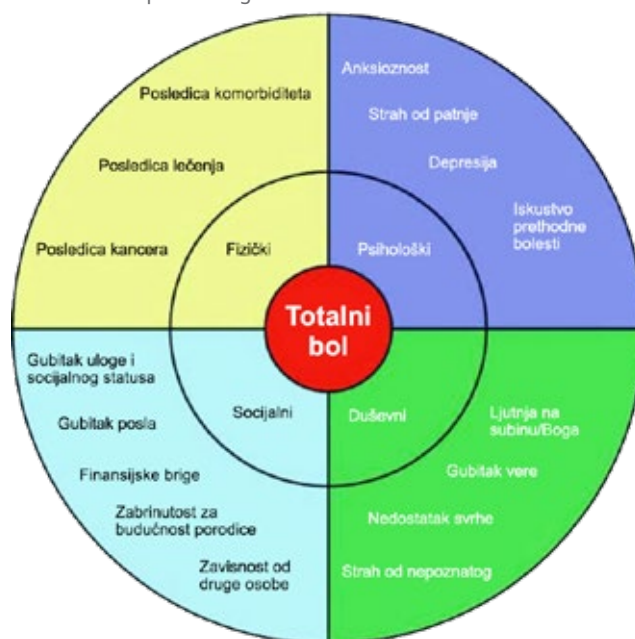
Pored samog fiziološkog procesa uzrokovnog bolnim nadražajem, mnogi drugi faktori utiču na percepciju bola, pa je tako je Cicely Saunders ustanovila koncept „totalni bol“ koji uključuje sagledavanje sledećih karakteristika bola, kao što su socijalni, duhovni ili psihološki faktori³ (slika 2).

Procena bola

Za uspešno lečenje bola je neophodna dobra i detaljna procena bola⁶. Najvažniji elementi kliničke procene bola su anamneza i fizikalni pregled (uključujući i neurološki). Po potrebi, mogu se sprovesti i dodatna ispitivanja (laboratorijske, vizualizacione, elektrodijagnostičke i druge metode)⁶.

Anamneza, uz prihvatanje aksioma principa analgetske terapije da je „bol sve ono što bolesnik kaže da boli“⁸ uključuje sagledavanje sledećih karakteristika bola: lokalizaciju, širenje, kvalitet, jačinu, faktore koji ga pojačavaju ili ublažavaju, ponavljanje bola, postojanje proboja bola ili incidentnog bola, podaci o prethodnom lečenju bola, lekove (lečenje opioidima/opioid naive, doze i način primene, šemu

Slika 2. Koncept totalnog bola



davanje, efikasnost i neželjena dejstva. Potrebno je saznati sve relevantne podatke u vezi bola određenog pacijenta: fizički učinak/manifestacije, funkcionalni učinak (interferencija sa dnevnom aktivnošću), psihosocijalni učinak (anksioznost, interpersonalni odnosi) i duhovni učinak².

U proceni jačine bola koriste se različite skale, među kojima su najčešće korišćene numerička skala (*Numeric Rating Scale*, NRS) i verbalna skala (*Verbal Rating Scale*, VRS). NRS gradiira bol stepenima od 0 do 10 (0 - stanje bez bola; 10 - najjači mogući bol), dok VRS koristi četiri opisa bola (bez bola, blag bol, umereno jak, jak bol).

Osnovni principi procene bola su da bolesnik sam treba da proceni intenzitet i karakter bola koji oseća i da procenu bola treba sprovesti redovno (bar jednom dnevno), jer pouzdana procena omogućuje izbor adekvatnih terapijskih intervencija, uz praćenje efikasnosti primenjenog tretmana.

Neuropatski bol

Neuropatski bol je definisan kao bol izazvan primarnom lezijom ili disfunkcijom nervnog sistema. Potiče od oštećenja perifernog ili centralnog nervnog sistema i inicira i održava aberantne signale u centralnom nervnom sistemu. Neuropatski bol se javlja kod oko 40% pacijenata obolelih od malignog tumora i predstavlja poseban oblik neuropatskog bola („neuropatski bol kancerskog porekla“). Oko 30% pacijenata sa hroničnim neuropatskim kancerskim bolom imaju četiri ili više lokalizacija bola. Pacijent obično opisuje bol kao stalne ili periodične epizode žarenja, ubadanja, neprijatnosti i utrnulosti.

Neuropatski bol je retko čisto neuropatski, već je obično mešoviti nociceptivni i neuropatski. Kod istog pacijenta različiti bolovi mogu imati različite uzroke i mehanizme nastanka i simptome. U oko polovini slučajeva kancerskog

bola nije poznata neuropatska komponenta. Za razliku od nociceptivnog bola, gde je živac intaktan, u slučaju kada je nerv oštećen, dolazi do grupisanja natrijumovih kanala oko oštećene zone i nastanka ektopične aktivnosti, što se širi na ganglione i prouzrokuje otpuštanje različitih neurotransmitera i aminokiselina npr. glutamat i P supstanca, koji su deo centralnog ekscitatornog sistema, te uzrokuju perfernu ili centralnu senzitivizaciju - kaskadu neurohemijskih i fizioloških promena u centralnom nervnom sistemu. Najvažniji faktor u ovom procesu senzitivizacije je da glutamat aktivira N-metil-D-aspartat receptore (*N-methyl-D-aspartate*, NMDA), što pojačava i produžava osnovni odgovor na bolnu draž. Pored ovog ekscitatornog sistema postoji i centralni inhibicioni sistem, koji je uključen u modulaciju bola. To su endogeni opioidni peptidi npr. endorfini i enkefalini, serotonin, noradrenalin i gama-aminobuterna kiselina (*Gamma-Aminobutyric Acid*, GABA). I ekscitatorni i inhibicioni sistem vrše modulaciju percepcije bola u višim moždanim centrima. Uz „standardni“ kancerski neuropatski bol (koji nastaje usled direktne invazije i oštećenja živca, kao i paraneoplastične neuropatije), postoji i „novi tip“ neuropatskog bola vezan za malignitet (posthemioterapijski zbog aksonске degeneracije ili demijelinizacije) - koštani bol sa inflamatornom i neuropatskom komponentom³.

Centralni bol može biti uzrokovan lezijama u kičmenoj moždini, moždanom stablu i korteksu, koje mogu uticati na kritične talamičke funkcije i prouzrokovati centralni bol, što je u vezi sa mijelopatijama (npr. siringomijelija, infarkt i multipla skleroza) ili sa kompresijom ili infiltracijom kičmene moždine. Gubitak inhibicionih uticaja na ekscitatorne puteve predstavlja glavni mehanizam koji uzrokuje centralni bol. Centralni bol se opisuje obično kao žareći, probadajući, kao konstantan bol sa tendencijom pojačanja tokom vremena. Pokreti, temperaturne promene ili drugi neodređeni stimuli mogu pogoršati simptome.

Periferna neuropatija može biti mono ili polineuropatija. Uzrokovana je kompresijom, povredom ili oštećenjem živca (kada je živac zahvaćen tumorskom masom ili je oštećenje živca posledica prekida nerva zbog traume ili hirurške intervencije. Do periferne neuropatije takođe može doći i usled infiltracije perifernih živaca, korena nerava ili plexusa - cervikalnog, brahijalnog, celijačnog ili lumbosakralnog, usled infekcije herpesom, kod AIDS, usled metaboličkih poremećaja, kao što je npr. dijabetična neuropatija. Ovakav bol se distribuira po dermatomima.

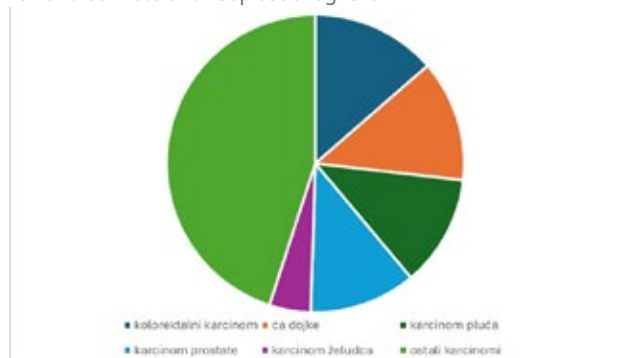
Hemioterapijom izazvan neuropatski bol (CIPN)

Hemioterapijom ili antikancerskom terapijom izazvan neuropatski bol je posebna vrsta kancerskog bola koja vrlo često počinje sa primenom specifične antitumorske terapije i pojačava se kako se terapija po ciklusima ponavlja. Incidenca CIPN zavisi od vrste primenjenog antineoplastičnog leka i od individualnih faktora rizika (slika 3). Citostatici koji

izazivaju neuropatski bol su platinski derivati (oksalilplatina, cisplatina i karboplatina), taksani (paklitaksel i docetaksel) i biljni alkaloidi (vinkristin, vinblastin i vinorelbin). Neurotoksičnost zavisi od vrste i doze (pojedinačne i kumulativne) leka, dužine ekspozicije tela - leku i kombinacije sa drugim lekovima⁷.

Individualni faktori rizika za razvoj CIPN su godine starosti pacijenta (češće kod pacijenata preko 75 godina) i prisustvo komorbiditeta (npr. *diabetes mellitus*, alkoholizam, bubrežna insuficijencija, deficit vitamina, hipotireoza, HIV infekcija, autoimuna reumatološka oboljenja itd.)¹². Konkurentna primena drugih neurotoksičnih susptanci ili preegzistirajuća neuropatija, takođe predstavljaju potencijalne faktore rizika za razvoj CIPN. Ispitivanje genetske predispozicije

Slika 3. Incidenca CIPN u različitim lokalizacijama maligne bolesti zavisno od vrste antineoplastičnog leka



nije dokazalo postojanje povezanosti sa većom incidencom pojave CIPN i nekog genetskog markera.

Kliničke karakteristike CIPN su rezultat senzorne aksonalne neuropatije sa ređim motornim i autonomnim oštećenjem⁷. Predominantno uzrokuje senzomotorne poremećaje - parestezije, hipo-, hiper- i disalgezije, mišićnu slabost, oštećen hod i finu motoriku uz autonomne poremećaje. Simptomi CIPN se javljaju tipično tokom prva dva meseca terapije, sa pojačavanjem tokom terapije i potom se stabilizuju posle završetka antineoplastične terapije. Paklitaksel- i oksaliplatin-indukovana akutna neurotoksičnost se pojačava posle prekida primene leka.

Na neke antineoplastične agense (npr. derivati platine, alkaloidi, taksani i talidomid), su tela neurona u ganglija-ma dorzalnih korena mnogo osetljiviji, te je nastala neurotoksičnost mnogo izraženija i ireverzibilna. U kliničkoj slici mogu biti prisutni simptomi poremećaja motornog sistema, ali je predominantno zahvaćena propriocepcija. Manifestacije CIPN se dele na „negativne“ i „pozitivne“ simptome. Negativne tegobe se mogu klinički ispoljiti kao gubitak osećaja za dodir, ubod i vibracije, senzorna ataksija, nestabilnost pri hodu i sklonost padu, a uzrokovane su trofičnom i vegetativnom disfunkcijom. Pozitivni simptomi su neuropatski bol, parestezije, dizestezije, žarenje i paljenje.

Veliki senzorni nervi su često zahvaćeni u CIPN, gde je toksičnost simetrična i zavisi od dužine živca (aksonopatija). Tipični klinički simptomi su predominantno senzorni.

Tabela 1. Oštećenje nerava uzrokovano hemioterapijskim agensom

Oštećenje	Primer	Minus/negativni simptomi	Plus/pozitivni simptomi
„debeli vlakna“	Cisplatin	Smanjen osećaj vibracije Smanjena propriocepcija	Peckanje Peckanje
„tanki vlakna“/distalni nervni završeci	Vinka-alkaloidi, Taxani, Thalidomid, Bortezomid	Smanjen osećaj za bol i temperaturu	Stalno žarenje, Lancirajući bol, Ubodni bol

Obično su to simptomi neuropatije: akralni bol i parestezija (kao ubodi iglicama, žarenje i paljenje), zajedno sa dizestezijom, alodinijom i hiperalgizijom. Senzorni gubitak se javlja obično po distribuciji čarapa i rukavica, vodeći do „minus“ simptoma npr. trnjenja, neadekvatnog osećaja blagog dodira, osećaja vibracije, hipoalgizije i propriocepcije (test zvučnom viljuškom) u kliničkom pregledu⁷.

Neuropatija malih vlakana se prezentuje zahvatanjem nervnih završetaka vlakana koja su zadužena za percepciju temperature i bola, npr. kod pacijenata lečenih sa vinka alkaloidima, taksanima, talidomidom i bortezomibom. Javlja se bolna senzacija žarenja stopala, lancirajući bol, što se lako potencira testom uboda iglom. Kliničkim pregledom možemo naći smanjen osećaj bola i temperature bolnih područja.

Zahvaćenost motornih vlakana, zajedno sa redukcijom ili odsustvom dubokih tetivnih refleksa i sa distalnom slabošću, atrofijom malih mišića stopala, tremorom i grčevima ili autonomnim ili kranijalnim nervnim simptomima, mnogo ređe se javljaju nego senzorna neuropatija. Zahvaćenost autonomnog nervnog sistema je tipična za oštećenja malih vlakana vinkristinom i sa bortezomibom, što može da uzrokuje abdominalni bol, konstipaciju, posturalnu hipotenziju, poremećaj funkcije mokraćne bešike, odloženo pražnjenje želuca i smanjenje varijabilnosti srčane frekvence.

Fizikalnim pregledom nalazi se abnormalnost osećaja koji se spontano generišu (žarenje, probadanje, peckanje), uglavnom nisu bol u pravom smislu, već neprijatan osećaj npr. parestezija ili alodinija tj. bol je prouzrokovan stimulusom koji inače ne izaziva bol, a ponekad je toliko izražen da pacijent ne može da trpi ni garderobu na svojoj koži. Moguće je ustanoviti fokalne neurološke defekte, kao što su smanjenje/odsutnost osećaja, slabost/izmenjeni refleksi, ili čak promene u autonomnom sistemu kao što su kutana vazodilatacija, povišena temperatura kože, poremećaj znojenja⁵ (tabela 1).

Zbog značaja CIPN razmatrane su različite mogućnosti njegove prevencije. Neke studije su pokazale da fizička aktivnost može biti korisna u prevenciji CIPN, a takođe i krio-terapija, posebno kod pacijentkinja sa karcinomom dojke⁸. Ispitivani su brojni farmakološki agensi (ALC, acetilcistein, alfa-lipoinna kiselina, amifostin, amitriptilin, Ca/Mg, kalmangafodipir, karbamazepin, DDTC (*Diethyldithiocarbamate*), glutation, Gosha-jinki-gan, minociklin, MR309, nimodipin, omega-3 masne kiseline, vitamin B, vitamin E, multivitamini), ali nije bilo ohrabrujućih rezultata, pa ne postoji preporuka za korišćenje ni jednog farmakološkog sredstva za prevenciju CIPN.

Osnovni principi lečenja kancerskog bola

Cilj analgetske terapije je ublažavanje bola koliko god je to moguće, što će dovesti do poboljšanja kvaliteta života. Prema stanovištu ESMO (*European Society for Medical Oncology*), osnovni principi analgetske terapije trebaju biti vođeni preporukama Svetske zdravstvene organizacije, uz napomenu da pacijent treba da je informisan o bolu i ohrabren da učestvuje aktivno u lečenju bola.

Farmakoterapija je osnova tretmana hroničnog kancerskog bola. WHO je ustanovila osnovne principe primene analgetika, te se može očekivati uspeh kod 80-90% pacijenata. Ti principi su sadržani u četiri osnovne preporuke:

1. uvek kada je moguće analgetike treba davati na usta (*by the mouth*) jer je ovaj put primene najjednostavniji i najprihvatljiviji za pacijente,
2. lekove treba uzimati u redovnim vremenskim intervalima, prema satnici (*by the clock*) kako bi se održala terapijska koncentracija leka u plazmi,
3. koristiti „princip stepenica WHO“, tj. postupnost u primeni lekova (*by the ladder*),
4. uzeti u obzir individualne karakteristike pacijenta, komorbiditete i druge lekove koje uzima (*by the individual*)³.

U lečenju kancerskog bola koriste se četiri grupe medikamentata: 1) neopoidni analgetici; 2) opoidni analgetici; 3) koanalgetici (adjuvansi) koji se ne daju rutinski već se uvode u zavisnosti od specifičnih potreba pacijenata i 4) lekovi za terapiju neželjenih dejstava analgetika. Kao koanalgetici se koriste kortikosteroidi (kod metastaza u mozgu, kompresije kičmene moždine, infiltracije mekih tkiva, distenzije kapsule jetre ili nervne kompresije), triciklični antidepresivi i anti-konvulzivi (lekovi izbora kod neuropskog bola), bisfosfonati (kod metastaza u kostima), spazmolitici (kod intestinalnih kolika) i dr.

Princip napred pomenutih „analgetskih stepenica“ WHO odnosi se na preporuke da se izbor analgetika bazira na intenzitetu bola. Prva stepenica (blagi bol: 1–4/10 *Numerical Rating Scale*, NRS) podrazumeva korišćenje neopoidnih analgetika, koji su prvi izbor, a njima se mogu dodati koanalgetici, ako je potrebno. Druga stepenica (umereno jak bol: 5–6/10 NRS): ako/kada lek prve stepenice ne može da ublaži bol, ili pacijent procenjuje bol kao umereno jak od početka, primenjuju se slabi opiodi, u kombinaciji sa neopoidima i koanalgeticima, po potrebi. Treća stepenica (jak bol ili bol koji je prethodno loše kontrolisan drugim lekovima) zahteva primenu jakih opioda, koji se takođe mogu kombinovati sa

neopiodima i koanalgeticima. Kod onih pacijenata kod kojih je prisutna brza progresija bola ili je potrebna brza titracija, postavlja se potreba korišćenja tzv. analgetskog lifta¹⁰.

Specifičnosti lečenja neuropatskog bola tipa CIPN

Farmakološki pristup, iako ima ograničenu efikasnost kod pacijenata sa CIPN, osnova je lečenja neuropatskog kancerskog bola. Kada pacijenti počinju da dobijaju tegobe tipa CIPN, terapijski pristupi su fokusirani da smanje ili prekinu neuropatski bol¹¹. Neuropatski bol je vrlo često uzrok pojave poremećaja sna i anksioznosti, a njihovo prisustvo pojačava bol i otežava analgetsku terapiju. U cilju smanjenja mogućnosti pojave centralne senzitivizacije, jako je bitno rano, na vreme početi sa terapijom bola. Preporučuje se korišćenje jednog leka u trajanju od dve nedelje, pre nego što se donese odluka o isključivanju tog leka iz terapije (zbog nedovoljne efikasnosti) i uvođenja novog leka¹².

Lekovi za oralnu upotrebu su uvek prvi izbor, iz napred navedenih razloga. Koriste se selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja (*reuptake*) serotoninina, antikonvulzivi, triciklični antidepresivi, opiodi, steroidi i dr¹³. Duloksetin je do sada jedini ispitivani lek iz grupe selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotoninina u CIPN u velikoj randomizovanoj studiji, gde je pokazao umerenu efikasnost i klinički benefit kod pacijenata sa bolnim CIPN. Kod 231 pacijenta sa CIPN, smanjenje bola u grupi sa duloksetinom je bilo kod većeg broja ispitanika nego sa placebo (59% vs 38%)¹⁴. Pozitivni efekat duloksetina je bio izraženiji kod pacijenata lečenih derivatima platine, nego lečenih taksanima. Zato je duloksetin lek preporuke za tretman neuropatskog bola¹⁴. Venlafaksin je pokazao pozitivan efekat u manjoj randomizovanoj studiji sa 48 ispitanika, te može da se razmotri za tretman neuropatskog bola¹⁵.

Antikonvulzanti i triciklični antidepresanti imaju manje dokazanu efikasnost. Bazirano na znanju u lečenju neuropatske pozitivne simptomatologije generalno, agensi koji stabilizuju membranu kao antikonvulzanti (pregabalin, gabapentin) i triciklični antidepresivi mogu imati ulogu u kontroli simptoma kod pacijenata sa CIPN¹⁶. Ovo može biti razuman izbor leka kada duloksetin nije dao efikasnost ili postoje kontraindikacije za primenu istog leka. Najčešći neželjeni efekti antikonvulziva su sedacija, vrtoglavica, periferni edemi i dobijanje na težini. Kod bolesnika sa bubrežnom

insuficijencijom potreban je poseban oprez prilikom primene ovih lekova³.

Pri upotrebi gabapentina važno je imati na umu neželjena dejstva poput pospanosti i vrtoglavice, kao i manje uobičajene gastroenteralne simptome ili blag periferni otok. Neželjeni efekti su retki uz pažljivu titraciju doze. Početna terapija je 100-300 mg, jednom do tri puta dnevno, sa povećavanjem za 100-300 mg, tri puta dnevno na svakih 3 do 7 dana do 1.800 mg ili ako pacijent dobro podnosi lek, dnevna doza se može povećati do maksimalne doze od 3.600 mg dnevno, tj. 3 puta po 1.200 mg¹⁷. Glavna prednost gabapentina u odnosu na druge antikonvulzive je odsustvo interakcija sa drugim lekovima, osim sa antacidima. Pregabalin treba početi sa uzimanjem u dozi 25-75 mg jednom dnevno, povećavati za 75 mg dnevno, posle 3 do 7 dana, a zatim za 150 mg svakih 3 do 7 dana do maksimalne doze od 2 puta po 300 mg¹⁸.

Opiodi se često kombinuju sa pregabalinom ili sa gabapentinom u terapiji prve linije neuropatskog bola, prema savremenim preporukama, jer se pokazalo da njihova kombinacija ispoljava aditivni ili sinergistički efekat. Pored dokazanog benefita efekta morfina, tramadol i metadon deluju na neuropatski bol, ne samo kao agonisti opioidnih receptora, već i kao blokatori aktivnosti NMDA receptora, pa su zato i ovi lekovi korisni za kontrolu neuropatskog bola.

Steroidi su korisni zbog mehanizma delovanja - ublažavanja inflamatorne senzitivizacije i edema. Preporučuje se primena deksametazona, glukokortikoida sa dugim dejstvom, u dozi od 8 mg jednom dnevno (ujutru). Po postizanju odgovora, dozu treba postepeno smanjivati do najmanje delotvorne doze. Ukoliko u roku od nekoliko dana ne dođe do ublažavanja bola, primenu leka treba obustaviti³.

Topikalne lokalne intervencije su indikovane zbog očekivanog efekta na mala vlakna i tako nastalu neurotoksičnost. Koriste se različite kreme (mentol), gelovi (baklofen, amitriptilin, ketamin), flasteri (kapsaicin). U jednoj studiji (faze II), 1% mentol krema je bila korišćena na zahvaćeno područje, i kod 31. od 38 pacijenata je pokazao značajno smanjenje bola sa minimalnom toksičnošću ($P < 0,001$)¹⁷. Iako nema dovoljno dokaza iz randomizovanih studija, topikalna primena mentola je preporučena zbog male cene leka i minimalnih neželjenih efekata. Gel sa sadržajem baklofen/amitriptilin/ketamin je pokazao nesignifikantno poboljšanje senzorne neuropatije u randomizovanoj studiji na

Tabela 2. Asistencija u svakodnevnom aktivnostima kod dominalnog senzornog oštećenja

Aktivnost svakodnevnog života	Poteškoće koje se dožive	Saveti i preporuke
Higijena tela	Četkica za zube, brijач, češalj	Električna četkica za zube, produžeci na češlju, električni brijач, specijalni držač za karmin
Oblačenje	Dugmad, rajsferšlus, obuvaž za cipele	Čičak trake, cipele na navlačenje, na rajsferšlusu posebni produžeci za držanje
Održavanje kuće	Poteškoće sa držanjem šolja i teškog posuđa	Specijalne stvari i alati za kuću npr. za pranje, kuvanje, šivenje; Uputiti pacijenta kod okupacionog terapeuta; Specijalne hvataljke na kućnim stvarima, držači i drške za hvatanje koje se ne klizaju
Prostor za rad	Poteškoće sa pisanjem, kucanjem npr. kompjuter, mobilni telefon itd.	Okupacioni terapeut za asistenciju u svakodnevnom aktivnostima; Specijalna tastatura

208 pacijenata¹⁸. Signifikantno poboljšanje je bilo samo u motornoj subskali, te se korišćenje ovog gela može uzeti u obzir. Kapsaicin 8% flasteri se najčešće koriste za lečenje neuropatskog bola, ali se mogu koristiti i za bol CIPN-geneze, iako još nema dovoljno dokaza u literaturi.

Nefarmakološki tretman se koristi kao dodatak farmakološkoj terapiji ili samostalna metoda lečenja kada farmakološka terapija nije efikasna i podrazumeva fizičku aktivnost, akupunkturu, elektrostimulaciju kože, stimulaciju

kičmene moždine, EEG-bazirani neurofeedback i dr. Tu spadaju i različite suportivne mere i tehnike u cilju prilagođavanja životnog i radnog okruženja pacijentovim potrebama, što podrazumeva i različite vrste asistencije kod svakodnevnih aktivnosti, u zavisnosti da li je dominantno motorno ili senzorno oštećenje¹² (tabela 2).

Zaključak

Iako su na raspolaganju brojne farmakološke supstance za lečenje neuropatskog bola, još uvek nema jasnih preporuka, koja je medikamentozna terapija najdelotvornija. Često se koristi trostruka kombinacija lekova i to triciklički antidepresivi, antikonvulzivi i lokalni anestetici, a ima i pacijenata kojima je potrebna hronična terapija opioidima uz navedenu kombinaciju lekova. Kancerski bol se može otkloniti ili držati pod kontrolom kod najvećeg broja pacijenata, u oko 90% slučajeva. Neophodni su veliko znanje i posvećenost lekara i medicinskog osoblja, uz podršku porodice i drugih bliskih osoba, kako bi lečenje kancerskog bola bilo uspešnije.

Abstract

Cancer pain is often the first sign of a malignant disease. At the time of the diagnosis of a malignant disease, about 30-40% of patients have pain, and at an advanced stage around 70-80%, which leads to a bad physical and emotional state of the patient. Improved survival leads to an increase in prevalence, either with life-prolonging or curative treatment, which leads to an increased number of patients who experience the pain. For successful pain treatment, it is important to have a good and detailed pain assessment. Neuropathic pain is defined as 'pain caused by a primary lesion or dysfunction of the nervous system'. A special form of neuropathic pain is neuropathic pain of cancer origin. CIPN is a chemotherapy-induced peripheral neuropathy, it is a type of neuropathic pain, it has a recognizable symptomatology, an uncertain prognosis and there is no prevention. Patients complain of pain in the distal to more proximal parts of the extremities, distributed in the form of socks and gloves, tingling, burning, electric shocks, numbness, insensitivity or excessive sensitivity to touch. In general, neuropathic pain, apart from the painful physical component of the chronic course, affects the emotional experience and causes a generalized anxiety disorder, and can also lead to depression.

Keywords: cancer pain, neuropathic pain, neuropathic pain of cancer origin, chemotherapy-induced peripheral neuropathy

Literatura

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. In: Adult cancer pain (version 2. 2019), [09/05/19], 2019. Available online: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf
2. Chapman EJ, Edwards Z, Boland JW, Maddocks M, Fettes L, Malia C, et al. Practice review: Evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer. *Palliat Med.* 2020 Apr;34(4):444-53.
3. Jovanović D. Treatment of pain caused by carcinoma "Strengthening Capacities for Higher Education of Pain Medicine in Western Balkan countries - HEPMP" (Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109/001 – 001)).
4. NHS. Scottish palliative care guidelines – pain management 2019. Available online: www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/pain/pain-management.aspx
5. Snijders RAH, Brom L, Theunissen M, van den Beuken-van Everdingen MHJ. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer 2022: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2023 Jan 18;15(3):591.
6. Paice JA, Bohlke K, Barton D, Craig DS, El-Jawahri A, Hershman DL, et al. Use of Opioids for Adults With Pain From Cancer or Cancer Treatment: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2023 Feb 1;41(4):914-30.
7. Drageset S, Austrheim G, Ellingsen S. Quality of life of women living with metastatic breast cancer and receiving palliative care: A systematic review. *Health Care Women Int.* 2021 Sep;42(7-9):1044-65.

8. Jacobs A, Lemoine A, Joshi GP, Van de Velde M, Bonnet F. PROSPECT Working Group collaborators#. PROSPECT guideline for oncological breast surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*. 2020 May;75(5):664-73.
9. Leppert W, Wordliczek J, Malec-Milewska M, Kocot-Kępska M, Woron J, Zajączkowska R, et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer patients with pain: recommendations of the Expert Group of the Polish Association for Palliative Care, Polish Association for the Study of Pain, and Polish Association of Clinical Oncology. *Palliative Medicine in Practice*. 2023;17(4), 187-207.
10. Crawford GB, Dzierżanowski T, Hauser K, Larkin P, Luque-Blanco AI, Murphy I, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Care of the adult cancer patient at the end of life: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open*. 2021 Aug;6(4):100225.
11. Makhoul SM, Pini S, Ahmed S, Bennett MI. Managing Pain in People with Cancer-a Systematic Review of the Attitudes and Knowledge of Professionals, Patients, Caregivers and Public. *J Cancer Educ*. 2020 Apr;35(2):214-40.
12. Drageset S, Austrheim G, Ellingsen S. Quality of life of women living with metastatic breast cancer and receiving palliative care: A systematic review. *Health Care Women Int*. 2021 Sep;42(7-9):1044-65.
13. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P, et al. ESMO Guidelines Committee. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1306-19.
14. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Apr 3;309(13):1359-67.
15. Habib AS, Kertai MD, Cooter M, Greenup RA, Hwang S. Risk factors for severe acute pain and persistent pain after surgery for breast cancer: a prospective observational study. *Reg Anesth Pain Med*. 2019 Feb;44(2):192-9.
16. Jordan K, Feyer P, Höller U, Link H, Wörmann B, Jahn F. Supportive Treatments for Patients with Cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Jul 10;114(27-28):481-7.
17. Glare P, Aubrey K, Gulati A, Lee YC, Moryl N, Overton S. Pharmacologic Management of Persistent Pain in Cancer Survivors. *Drugs*. 2022 Feb;82(3):275-91.
18. Cavaletti G, Marmiroli P. Pharmacotherapy options for managing chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Feb;19(2):113-21.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 08. 04. 2024.

Prihvaćeno: 19. 05. 2024.

Onlajn: 30. 06. 2024.