

Pristup liječenju boli uzrokovane malignim tumorom

Pleić, Ivor

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:507847>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-31**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivor Pleić

**Pristup liječenju boli uzrokovane malignim
tumorom**

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Dinka Tonkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Pokrate korištene u ovom radu

NSAIL – nesteroidni protuupalni lijekovi

COX-1 – ciklooksigenaza 1

COX-2 – ciklooksigenaza 2

SERT – transporter ponovne pohrane serotonina

NET – transporter ponovne pohrane noradrenalina

SNRI – inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

THC – tetrahidrokanabinol

CBD – kanabidiol

CB₁ – kanabinoidni receptor 1

CB₂ – kanabinoidni receptor 2

WDR neuroni – neuroni širokog dinamičkog raspona

RANKL – ligand receptora aktivatora nuklearnog faktora κB

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
2. Bol.....	2
2. 1. Podjela boli.....	2
2. 2. Nociceptivna bol.....	3
2. 3. Neuropatska bol.....	3
3. Specifičnosti boli uzrokovane malignim tumorom.....	5
4. Dijagnostika boli	6
4. 1. Jednodimenzionalne skale za ocjenu razine boli.....	6
4. 1. 1. Skale verbalne procjene	6
4. 1. 2. Skale numeričke procjene	7
4. 1. 3. Vizualno-analogne skale.....	7
4. 2. Multidimenzionalne skale	7
5. Liječenje boli uzrokovane malignim tumorima.....	8
5. 1. Farmakološko liječenje boli uzrokovane malignim tumorom	8
5. 1. 1. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) i paracetamol.....	9
5. 1. 2. Opioidni analgetici	10
5. 1. 3. Triciklički antidepresivi	12
5. 1. 4. Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI).....	13
5. 1. 5. Antiepileptici	13
5. 1. 6. Bisfosfonati.....	14
5. 1. 7. Kortikosteroidi.....	14
5. 1. 8. Kanabinoidi.....	15
5. 2. Neurokirurške metode liječenja boli uzrokovane malignim tumorom	16
5. 3. Radiološke metode liječenja boli uzrokovane malignim tumorom	16
5. 4. Komplementarne i integrativne metode liječenja boli uzrokovane malignim tumorom.....	17
5. 5. Terapijske opcije	17
6. Zaključak.....	20
Zahvale	21
Literatura	22
Životopis.....	27

Sažetak

Pristup liječenju boli uzrokovane malignim tumorom

Maligne bolesti jedan su od najčešćih uzroka kroničnih morbiditeta kako u razvijenim zemljama, tako i u zemljama u razvoju. Ne čudi, stoga, kako je bol uzrokovana malignitetima važan javnozdravstveni izazov i učestao razlog nerijetko dramatičnog i dugotrajnog smanjenja kvalitete života zahvaćenih. Bol koja se javlja u pacijenata oboljelih od malignih tumora je multifaktorijalnog podrijetla, proizlazeći istovremeno iz samog patološkog djelovanja tumorskog tkiva, ali i kao reakcija na dijagnostičke postupke, kirurško liječenje i redovno primjenjivane citostatike i radioterapiju čije antineoplastično djelovanje uzrokuje oštećenje perifernih senzornih živaca. Spomenute karakteristike čine kontroliranje tumorske boli kompleksnim problemom s kojim se susreće većina pacijenata oboljelih od malignih tumora, ali i brojni liječnici i druge vokacije koji toj problematici pristupaju sa stručne strane. Znanstveno-stručnim napretkom u posljednjem stoljeću, a posebice u posljednjih nekoliko desetljeća, ostvareni su izvanredni pomaci u savladavanju tog problema primjenom novih pristupa i lijekova, ali i uvođenjem raznih komplementarnih i integrativnih metoda u suvremene terapijske planove.

Ključne riječi: maligni tumori, liječenje boli

Summary

Approach to malignant tumor pain management

Malignancies are one of the leading causes of chronic morbidity in developed countries, as well as in developing countries. It comes as no surprise that cancer pain is a major public health challenge and a frequent cause of an often dramatic and long-term decrease in life quality of the affected. The origin of the pain found in cancer patients is multifactorial, arising concurrently from the pathological effect of the tumor tissue itself, but also as a reaction to diagnostic procedures, surgical treatment, and commonly used cytostatic agents and radiotherapy whose antineoplastic action damages peripheral sensory nerves. The mentioned characteristics make tumor pain management a complex problem encountered by most patients afflicted by malignancies, but also various medical doctors and other experts who approach the problematics from a professional aspect. Owing to scientific and professional progress during the last century, and especially in the last few decades, remarkable steps have been realized in overcoming the issue by implementing novel approaches and drugs, and also introducing various complementary and integrative methods in current therapeutic plans.

Keywords: malignancies, pain management

1. Uvod

Koncept boli je intrinzično subjektivan, a kako bi mogli pristupiti njegovom liječenju, potrebno ga je definirati i pokušati objektivizirati. Međunarodna udruga za proučavanje boli bol definira kao neugodno osjetilno i osjećajno iskustvo povezano sa, ili onim koje nalikuje na, aktualno ili moguće oštećenje tkiva. (1) Zbog neugodnosti koju izaziva, bol ima upozoravajuću ulogu na trenutno ili prijeteće oštećenje tkiva te daje signal osobi da ukloni izvor boli, to jest, oštećenja. Takvo shvaćanje boli svakako je relevantno u svakodnevnim aktivnostima, primjerice odmicanje dlana nakon doticanja vrućeg lonca ili zaustavljanje koraka pri osjetu boli izazvanim podležećim čavlom. S druge strane, bol uzrokovana malignim tumorima, iako može pacijenta uputiti traženju medicinske skrbi te na taj način u konačnici dovesti do rezolucije osjećaja boli, nesvrhovita je te nerijetko postaje prevladavajući simptom maligne bolesti (2) i zasebni sekundarni entitet, poglavito u liječenih pacijenata. (3) Maligni tumori mogu uzrokovati bol direktno kroz samu biologiju tumora i njegovog djelovanja, i indirektno kao posljedica dijagnostičkih i terapijskih postupaka koji se provode u svrhu liječenja maligne bolesti. (4,5) Zbog već spomenute subjektivne prirode doživljaja boli, ali i zbog složenosti patofiziologije boli u pacijenata oboljelih od malignih tumora, potrebna je individualizirana i fleksibilna terapija koja počiva na znanstveno utemeljenom pristupu. (3,6) Problematiku dodatnu komplicira i takozvana „breakthrough“ bol, karakterizirana iznenadnim nastankom, visokim intenzitetom i kratkim trajanjem, koja se nadovezuje na bazalnu razinu boli. (7)

U radu je napravljen pregled fiziologije boli s osobitostima koje donosi bol uzrokovana malignim tumorom, dijagnostika i kvantifikacija boli, te suvremene mogućnosti i pristup u liječenju takve boli.

2. Bol

2. 1. Podjela boli

Bol se može, ovisno o promatranom svojstvu, podijeliti na barem dva načina. U odnosu na vremensko trajanje boli, bol se uobičajeno dijeli na akutnu i kroničnu, od kojih je akutna bol bol u užem smislu ranije spomenute definicije. Kronična bol ponekad je prisutna i kad je uzrok uklonjen te kao takva postaje dijagnoza sama za sebe. Druga podjela počiva na činjenici da bol nastaje različitim mehanizmima i ponešto se razlikuje od autora do autora. Rad se vodi podjelom koju spominje i Međunarodna udruga za proučavanja boli koja razlikuje nociceptivnu, neuropatsku i nociplastičnu bol. (1,8)

Nociceptivna bol nastaje podraživanjem receptora za bol, nociceptora. Oni su rasprostranjeni posvuda po tijelu, a ovisno o tipu pripadajućeg živca, njihova aktivacija proizvest će osjećaj somatske ili visceralne boli.

Somatska bol dalje se dijeli na površinsku i duboku. Dok je površinska (ona koja zahvaća kožu) somatska bol oštra, a potom tupa, dubinska (ona koja zahvaća muskuloskeletni sustav) somatska bol tupa, pekuća je od početka.

S druge strane, visceralna bol obično se opisuje kao mukla, žareća, difuzna te se odražava u pripadajuće dermatome, takozvane Headove zone, ovisno o zahvaćenom unutarnjem organu.

Neuropatska bol je posljedica oštećenja neke od sastavnica perifernog ili centralnog živčanog sustava.

Nociplastična bol je razmjerno nov termin koji se pojavio radi potrebe za definiranjem stanja koja se ne mogu objasniti poznatim mehanizmima nociceptivne i neuropatske boli. Takva vrsta boli javlja se samostalno u okviru nekih prepoznatih stanja, poput fibromijalgije, ili u kombinaciji s već prisutnom nociceptivnom ili neuropatskom boli, primjerice u kronično bolnim leđima. Karakterizirana je multifokalnom boli jačeg karaktera nego što se bi dalo zaključiti temeljem supstrata. Često je prate drugi simptomi središnjeg živčanog sustava, poput umora, iscrpljenosti, i nestabilnog raspoloženja. (9)

Detaljnije će biti opisana nociceptivna i neuropatska bol koje se susreću u pacijenata oboljelih od malignih bolesti.

2. 2. Nociceptivna bol

Mjesto nastanka podražaja koji doživljavamo kao nociceptivnu bol nalazi se u slobodnim živčanim završecima A δ -vlakana i C-vlakana. Te slobodne završetke nazivamo još i nociceptori. Nociceptori A δ -vlakana nazivaju se mehanički nociceptori te oni odgovaraju na bolne podražaje uzrokovane mehaničkom silom. Kvaliteta tako nastale boli je oštra, štipajuća. Zbog velike brzine putovanja signala ovim vlaknima (4-40 m/s), nastaje gotovo istovremeno s podražajem. Nociceptori C-vlakana nazivaju se još i polimodalni nociceptori jer reagiraju na razne podražaje, poput toplinskog, mehaničkog i kemijskog. Brzina provođenja C-vlaknima znatno je sporija (0,3 – 1 m/s) te osjet boli nastaje s osjetnom odgodom. Nociceptori tako tvore prvi neuron osjetilnog puta boli. (10)

Nakon što podražaj nastane, aferentnim vlaknima putuje prema dorzalnom rogu kralježnične moždine u I, II i V Rexedov sloj, odnosno u slučaju boli s područja lica, aksonima pseudounipolarnih neurona *nervus trigeminus* pristižu do spinalne jezgre toga živca. Ondje tvore sinapse s drugim neuronom osjetilnog puta boli. Drugi neuroni ovog puta mogu biti specifično nocicepcijski projekcijski neuroni ili mogu tvoriti sinapse s aferentnim vlaknima mehanoreceptora pa takve neurone nazivamo neuroni širokog dinamičkog raspona, WDR neuroni. (10)

Aksoni drugih neurona osjetilnog puta boli tvore 4 uzlazna snopa od kojih je *tractus spinothalamicus lateralis* najznačajniji. Za prijenos osjeta boli s lica zaslužan je *tractus trigeminothalamicus lateralis*. Završno prekapčanje snopova događa se poglavito u talamusu, a dijelom u strukturama mezencefalona. Projekcije neurona talamusa završavaju topografski raspoređeni u moždanoj kori. (10)

2. 3. Neuropatska bol

Patogeneza neuropatske boli nije u potpunosti razjašnjena. Njen nastanak objašnjava se ektopičnim izbijanjem signala aferentnog osjetilnog živca. (11) Do ovog

fenomena dolazi zbog ozljede živca, pri čemu ozljedu mogu uzrokovati mehanički i metabolički čimbenici, toksini, upala. Osim zbog ozljeda, razlog ektopičnih izbijanja mogu biti i razne kanalopatije, poremećaji u kojem razni ionski kanali, često natrijski, imaju promijenjenu funkciju koja dovodi do hiperekscitabilnosti zahvaćenog živca.

Drugi mehanizam nastanka neuropatske boli tiče se promjena na razini središnjeg živčanog sustava. Centralna senzitivacija je pojava u kojoj posljedično na ektopična izbijanja na periferiji dolazi do indukcije neuronalne hiperekscitabilnosti na razini kralježnične moždine. (11) Podraživanjem mehanoreceptora, pripadajuća A β -vlakna putem sinapsi s WDR neuronima uzrokuju osjećaj boli. (11)

3. Specifičnosti boli uzrokovane malignim tumorom

Uzroci boli u pacijenata oboljelih od tumora brojni su i mogu poticati od samog tumora, ali i od postupaka poduzetih u svrhu dijagnoze i terapije tumora. Sistematizaciju bolnih sindroma uzrokovane malignim tumorom učinili su 2014. godine Esin i Yalcin. Oni bolne sindrome dijele na akutne i kronične. (12)

Biopsije suspektih tkiva, paracenteze, slučajne obstrukcije i perforacije u tijeku dijagnostičkih postupaka čest su uzrok akutne boli. Kemoterapija je nerijetko uzrok polineuropatija, glavobolja nakon intratekalne primjene kemoterapeutika, vazospazma i ishemije, mijalgija. Mukozitise, enteritise i mijelopatije uzrokuju i kemoterapija i radioterapija. (12)

Uzroci kronične boli u maligno oboljelih pacijenata, uz razloge dijagnostičkoterapeutske prirode, nastaju i zbog utjecaja samog tumorskog tkiva. Primarni malignomi i njihove metastaze mogu direktno pritiskati i invadirati živce, zbog koštanih metastaza pogodovati patološkim frakturama, obstruirati šuplje organe. Upalni odgovor i hipoksija okolnog tkiva česte su prateće pojave uz tumore. Osim proupalnih medijatora, tumorsko tkivo otpušta i razne algogene koji dalje pridonose boli. Brojni razlozi akutne maligne boli mogu se kronificirati pa tako primjerice može zaostati postradijacijski enteritis, osteoradionekroza, pleksopatije i bolovi nakon operativnih zahvata. Nisu neočekivani ni paraneoplastične senzorne neuropatije. (12)

4. Dijagnostika boli

Doživljaj boli interindividualno je različit pa tako ono što je neizdrživo jednom pacijentu može biti manja neugodnost drugome. (13,14) Ponekad se nalazi i različita tolerancija na bol iste osobe ovisno o širem kontekstu u kojem se osoba nalazi, primjerice trajanje boli, iščekivanje boli te emocionalno stanje u periodu trajanja boli. (13,15) Za potrebe kliničke prakse, razvijeno je niz dijagnostičkih pristupa, upitnika, alata za samoprijavu i skala za objektivizaciju i kvantifikaciju boli. Za dijagnostiku boli, svakako je važan i strukturirani pristup medicinskog profesionalca pacijentu. U tu svrhu osmišljene su brojne mnemotehnike za lakše prisjećanje ključnih aspekata boli u početnoj evaluaciji boli. Tako se utvrđuje kvaliteta boli, intenzitet, mjesto boli, trajanje boli, popuštanje uslijed određenih kretnji te je li pacijent poduzeo kakvu intervenciju kako bi si olakšao bol. (16)

4. 1. Jednodimenzionalne skale za ocjenu razine boli

Neke od prvih razvijenih metoda korištene u procjeni razine boli promatraju bol jednodimenzionalno kao različite stupnjeve istog modaliteta osjećaja. (17) Metode uključuju skale verbalne procjene, skale numeričke procjene, i vizualno-analogne skale. Prednosti ovakvih metoda su jednostavnost korištenja, brza procjena bola koju pacijent osjeća te odgovora na analgetsku terapiju. U svome radu, Melzack (18) kao najveću manjkavost jednodimenzionalnih skala za ocjenu razine bola ističe upravo promatranje boli isključivo kroz aspekt njenog intenziteta. Pri tome se zanemaruje kvaliteta boli, specifičnost neugode koju izazivaju pojedine vrste boli, prateće fenomene poput osjećaja grčenja i slično.

4. 1. 1. Skale verbalne procjene

Glavna karakteristika ovakvih skala su riječima definirane krajnje vrijednosti, poput „potpuni izostanak boli“ i „neizdrživa bol“, dok se između ta dva termina opisuju dodatni, najčešće njih 2 ili 4. (19) Ova skala pokazuje dobru korelaciju s ostalim alatima korištenim u procjeni bola. Specifični nedostaci ove metode su razmjerno mali broj mogućih odabira, potencijalno nejednaka razlika u razlici intenziteta bola u susljednim

terminima, te različita percepcija pojedinih pacijenata o značenju korištenih termina. (19)

4. 1. 2. Skale numeričke procjene

Ovakve skale karakteriziraju brojčane vrijednosti koje odgovaraju intenzitetu boli koje pacijent osjeća. Skale počinju znamenkom 0, koja označava izostanak boli, te obično završavaju znamenkom 10, 20 ili 100, koje označavaju neizdrživu bol. (19) Stupnjevi boli diskretne su varijable, prirodni brojevi, što je ujedno i manjak ove metode. Primjerice, ponekad pacijent bol koju osjeća želi procijeniti na skali od 0 do 10 razinom između 5 i 6, no to u ovakvoj vrsti skala nije moguće. Prednost ovakvog ocjenjivanja boli je posebna jednostavnost izvedbe tako da se može provesti i usmeno, a i korelacija s drugim tipovima procjene intenziteta boli je visoka. (19)

4. 1. 3. Vizualno-analogne skale

Vizualno-analoga skala sastavljena je dvije krajnje vrijednosti te dužine koja ih spaja. (19) Za razliku od numeričkih skala, u ovakvoj skali pacijent je slobodan označiti svoj intenzitet boli bilo gdje duž dužine, odnosno nije uvjetovan zadanim brojčanim vrijednostima. Ukoliko se uz dužinu dodaju opisni pojmovi za bol poput „blag“, „umjeren“ i „jak“, ili se umjesto pojmova dodaju znamenke, tada takvu skalu nazivamo skala grafičke procjene. (19)

4. 2. Multidimenzionalne skale

Postoji više multidimenzionalnih skala za procjenu boli, a možda najznačajnija od njih je McGillov upitnik o boli. Njime pacijent procjenjuje senzornu, afektivnu i evaluacijsku komponentu boli koju osjeća. Sastavljen je od tablica riječi koji se koriste za opis boli i njima pripadajućih vrijednosti. Na taj način dobiva se uvid ne samo u intenzitet pacijentove boli, već i drugih kvaliteta koju prati bol i njen doživljaj. (18)

Osim McGillovog upitnika o boli, često korišten alat za procjenu boli je i kratki inventar boli. Kroz njega se propituje intenzitet i lokalizacija boli u posljednja 24 sata, njen utjecaj na svakodnevno funkcioniranje pacijenta i općenito na raspoloženje i kvalitetu života. (20)

5. Liječenje boli uzrokovane malignim tumorima

Liječenje boli uzrokovane malignim tumorima složen je koncept koji obuhvaća više različitih, ali usko povezanih, specifičnih podvrsta boli vezane za malignome. Ovisno o duljini trajanja boli razlikujemo akutnu/subakutnu malignomsku bol i kroničnu bol. Akutna bol najčešće je uzrokovana primarnom bolesti, njenim relapsom ili metastatskim širenjem, ili dijagnostičkim i terapijskim postupcima provedenim u svrhu terapije malignog tumora. Kronična bol vezana je uz kasnije stadije maligne bolesti ili njene sekvele, a njeno je zbrinjavanje nerijetko palijativno. (21) Poseban obrazac boli koji se susreće u malignomom uzrokovanoj boli je i takozvana „breakthrough“ bol, odnosno iznenadan porast intenziteta boli oštrog karaktera koja se nadovezuje na bazalnu razinu boli koju pacijent osjeća kontinuirano. Ovakav obrazac vjerojatno je najčešći u pacijenata s aktivnom malignom bolešću. (21)

Zbog navedenih osobina, liječenje boli uzrokovane malignim tumorom često iziskuje multimodalan terapijski pristup koji može uključivati farmakološko liječenje raznim skupinama klasičnih analgetika i drugih adjuvantnih lijekova, blokade perifernih živaca i živčanih spletova, neuraksijalnu analgeziju, neurolize pojedinih živaca, te razne oblike komplementarnih i integrativnih metoda liječenja.

Naravno, inicijalno liječenje podrazumijeva i specifične korake poduzete u svrhu uklanjanja izvora boli, u ovom slučaju, malignog tumora. U tu svrhu, koristi se kemoterapija, operativni zahvati, hormonalna terapija te radioterapija.

5. 1. Farmakološko liječenje boli uzrokovane malignim tumorom

Farmakološko liječenje boli zasniva na smjernicama koje je razvila Svjetska zdravstvena organizacija. One se temelje na trostupanjskom pristupu primjene oralnih analgetika pri kojem je cilj postići zadovoljavajuću kontrolu boli s analgeticima što manje jačine. Liječenje se započinje primjenom nekog od neopioidnih analgetika, poput paracetamola ili ibuprofena, potom „slabih“ opioda, poput kodeina i tramadola, te, ako i dalje postoji potreba za analgezijom, „jakim“ opiodima, poput morfija, hidromorfona i oksikodona. Valja naglasiti da je ponekad opravdano početi s jakim

opioidom, što se temelji na procjeni pružatelja zdravstvene usluge i potrebama pacijenta.

Još jedna osobitost smjernica Svjetske zdravstvene organizacije jesu i tri principa koja, osim stupnjevitog pristupa primjene analgetika, uključuju i primjenu analgetika prema rasporedu, a ne tek kada se bol pojavi, te što je dulje moguća primjena analgetika *per os*. (22)

Vođenjem ovim pristupom, moguće je neinvazivno uspješno kontrolirati bol u većine pacijenata. (23)

5. 1. 1. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) i paracetamol

Skupinu nesteroidnih protuupalnih lijekova čine brojne aktivne tvari različite kemijske građe koji imaju iste ciljne molekule i mehanizam djelovanja. Nesteroidni protuupalni lijekovi uspješno prekidaju upalni odgovor i rezultirajuću bol blokirajući pretvorbu arahidonske kiseline u medijatore upale. Način na koji to postižu je inhibicija aktivnosti COX-1 i COX-2 izoenzima zaslužnih za pretvorbu arahidonske kiseline u prostaglandine, između ostalog i prostaglandin E₂, za kojeg se smatra da je ključan u formiranju upalnog odgovora. Najčešće primjenjivani NSAIL su preparati acetilsalicilne kiseline, ibuprofen, naproksen i diklofenak. Opažene nuspojave primjene NSAIL vrijedne isticanja svakako su povećana sklonost gastrointestinalnim krvarenjima i pogoršanje bubrežne funkcije.

Točan analgetski i antipiretski mehanizam djelovanja paracetamola još uvijek nije do kraja razriješen. Postoje dokazi da djeluje smanjujući dostupnost ključnih supstrata pri pretvorbi arahidonske kiseline u prostaglandine. (24) Osim toga, čini se da aktivni metabolit paracetamola, *p*-aminofenol, stvara s arahidonskom kiselinom spoj koji djeluje kao slabi agonist CB₁ i CB₂ receptora te da putem endokanabinoidnog sustava regulira osjećaj boli. (24) Ozbiljno nepoželjno djelovanje paracetamola je hepatotoksičnost koje se može očitovati i fulminantnim jetrenim zatajenjem.

Važno je istaknuti kako autori Cochrane preglednog rada iz 2017. (25) nisu pronašli dokaze visoke kvalitete koji bi poduprli ili opovrgnuli korist primjene NSAIL

samostalno ili u kombinaciji s opioidnim analgeticima pri liječenju maligne boli po trostupanjskom pristupu razvijenog od strane Svjetske zdravstvene organizacije.

U tablici 1. prikazane su analgetske i maksimalne dnevne doze odabranih NSAIL i paracetamola.

Tablica 1. Analgetske i maksimalne dnevne doze odabranih NSAIL i paracetamola		
Lijek	Analgetska doza (mg)	Maksimalna dnevna doza (mg)
aspirin	325-650	4000
diklofenak	50-100	200
indometacin	25-75	200
ibuprofen	200-800	3200
ketoprofen	25-75	300
paracetamol	500-1000	4000

Prilagođeno prema: Jukić M, Majerić-Kogler V, Fingler M i sur. Bol-uzroci i liječenje, 2011. (26)

5. 1. 2. Opioidni analgetici

Razni ekstrakti opijumskog maka, *Papaver somniferum*, koriste se već tisućljećima u liječenju boli. S obzirom na porijeklo, opioidni analgetici mogu se podijeliti na: 1. prirodno prisutne alkaloidne koji se nazivaju opijanima, poput morfija i kodeina, 2. polusintetske opioide koji se dobivaju kemijskom obradom prirodno prisutnih alkaloida, a ova skupina uključuje hidrokodon, oksikodon i hidromorfon, te 3. potpuno sintetske opioide poput fentanila i njemu srodnih molekula, tramadola, petidina i metadona.

Opioidni analgetici svoj učinak ostvaruju preko periferno i centralno, presinaptički i postsinaptički raspoređenih opioidnih receptora povezanih s G proteinima. Do danas su opisane tri vrste opioidnih receptora, μ , κ i δ .

μ -opioidni receptori sudjeluju u modulaciji odgovora na mehanički, kemijski i termalni podražaj. Uz modulaciju odgovora na toplinom izazvanu bol, κ -opioidni receptori moduliraju odgovor na kemijsku visceralnu bol. δ -opioidni receptori moduliraju odgovor na mehanički izazvanu bol i bol povezanu s upalom. (27)

Osim poželjne analgetske funkcije, podraživanje opioidnih receptora donosi brojne klinički relevantne nuspojave koje ponekad limitiraju uporabu opioida u analgeziji. Najčešća nuspojava uporabe opioida svakako je konstipacija na koju se u pravilu ne razvija tolerancija, to jest, pacijent može od nje patiti tijekom cijelog perioda opioidne terapije. Ovu nuspojavu potrebno je suzbijati aktivnim laksativima, poput bisakodila, laktuloze ili preparata sene, dok pasivni laksastivi nemaju učinka. (21) Sustavni pregled iz 2007. Beckera i sur. (28) pokazao je kako primjena metilnatreksona, koji ne prolazi krvnomoždanu barijeru te stoga antagonizira isključivo periferne μ -receptore, uz opioidnu terapiju pošteđuje pacijenta perifernih nuspojava dok istovremeno ne smanjuju njihovo analgetsko djelovanje. Nuspojava koja može neposredno ugroziti život je respiratorna depresija. Opioidi podražuju μ -receptore smještene u moždanom deblu te dovode do smanjenja frekvencije disanja. Rizik od ove nuspojave posebno je izražen u pacijenata koji paralelno s opioidima uzimaju i druge depresore središnjeg živčanog sustava, poput benzodiazepina i „Z-lijekova“. Od ostalih nuspojava valja spomenuti i svrbež, mučninu praćenu povraćanjem te prekomjernu sedaciju.

U tablici 2. prikazane su ekvianalgetske doze raznih opioida.

Tablica 2. Ekvianalgetske doze opioida	
Opioid	Oralna ekvianalgetska doza (mg)
Buprenorfin	0,3
Oksimorfon	1,5
Butorfanol	2
Hidromorfon	2
Oksikodon	7
Hidrokodeon	10
Morfij	10
Metadon	10-20
Tramadol	40
Propoksifen	43-45
Kodein	80
Meperidin	100
Izvor: Benzon, HT. Practical Management of Pain, (2014).	

5. 1. 3. Triciklički antidepresivi

Triciklički antidepresivi skupina su lijekova koji su donijeli revoluciju u liječenje kliničke depresije te su bili prva linija farmakološke terapije desetljećima dok ih nisu zamijenili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. Oni se i danas koriste kao druga linija liječenja kliničke depresije, a dodatne indikacije i *off-label* primjene uključuju liječenje raznih oblika neuropatske boli, poput postherpetične neuralgije, bolne dijabetičke neuropatije i drugih mononeuropatija i polineuropatija. (21)

Farmakodinamika tricikličkih antidepresiva kompleksna je i u nekim se svojstvima razlikuje od predstavnika do predstavnika. Tako je svima zajedničko da povećavaju koncentraciju serotonina i noradrenalina inhibirajući djelovanje njihovih pripadajućih transportera, SERT i NET. Također, opaženo je znatno antihistaminergično djelovanje, a u nekih predstavnika, poput trimipiramina, ovaj učinak je toliko snažan da neki autori smatraju ispravnim reklasificirati ih u antihistaminike. (29)

Vođena su brojna istraživanja koja pokušavaju odrediti ulogu tricikličkih antidepresiva u liječenju boli uzrokovanom malignim tumorom. Pregledni rad Magnija i sur. još 1987. (30) pokazao je izvrsno međudjelovanje metadona, kao opioidnog analgetika, i amitriptilina, kao tricikličkog antidepresive, u kupiranju boli te smanjenju nuspojava metadona. Pretpostavka je da triciklički antidepresivi olakšavaju emocionalnu komponentu boli, a drugi radovi uključeni u navedeni pregledni rad daju naslutiti da triciklički antidepresivi sami po sebi imaju analgetsko djelovanje. Važno je naglasiti kako su ispitanici uključeni u opisani rad ispunjavali kriterije za kliničku depresiju.

S druge strane, neka pojedinačna istraživanja došla su do zaključka da amitriptilin ima blag analgetski učinak, a pridonosi novim nuspojavama, te propituju njegovu uporabu kao adjuvantnog, koanalgetskog lijeka u terapiji maligne boli. (31)

Osim amitriptilina, u ranije spomenutom radu Magnija i sur. (30), klorpiramin i imipiramin se spominju kao lijekovi s uspješnim djelovanjem na olakšavanje maligne boli.

Zbog složenosti farmakodinamike tricikličkih antidepresiva i njihove potencijalne nuspojave su brojne. Zbog antimuskarinskog djelovanja mogu uzrokovati suhoću očiju

i ustiju, opstipaciju i retenciju urina. Antiadrenergičko djelovanje odgovorno je za ortostatsku hipotenziju. Antihistaminergička svojstva pridonose navednim nuspojavama te dodatno mogu uzrokovati letargiju i pospanost. (32)

5. 1. 4. Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)

Venlafaksin i duloksetin pripadaju skupini lijekova poznatih pod nazivom inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina. Njihova primarna indikacija je liječenje kliničke depresije. Kao i pojedini triciklički antidepressivi, koriste se kao koanalgetici u terapiji neuropatske maligne boli, uspješno ograničavajući doze opioida potrebne za olakšavanje boli te incidenciju nuspojava. (12) Venlafaksin ima dodatnu prednost jer uspješno olakšava simptome neurotoksičnosti uzrokovane oksaliplatinom, kemoterapeutikom korištenim u terapiji brojnih malignih tumora. (33)

Nuspojave SNRI uključuju glavobolju, suhoću očiju i ustiju, vrtoglavicu, opstipaciju, pretjerano znojenje, poremećaje sna, smanjenje libida i inapetenciju. (34)

5. 1. 5. Antiepileptici

Antiepileptici su raznolika grupa lijekova koji, kako im ime govori, imaju za cilj prevenciju epileptičnih napada. Lijekovi iz podskupine antiepileptika nazvani stabilizatori membrane moduliraju podražljivost nociceptora te su stoga korisni u liječenju neuropatske boli uzrokovane malignim tumorima. Predstavnici ove skupine su gabapentin, pregabalin i karbamazepin. I oni se koriste kao koanalgetici uz opioide te istodobna primjena ove dvije skupine lijekova može smanjiti doze opioida potrebne za adekvatno olakšavanje boli. (12)

Nuspojave pregabalina i gabapentina se djelomično preklapaju pa im je tako zajedničko da mogu uzrokovati vrtoglavicu, malaksalost, poremećaj ravnoteže, poremećaj u koncentraciji i pamćenju. Gabapentin još dodatno može uzrokovati probleme s govorom, vrućicu, povećan rizik od virusnih infekcija te mioklonus. Pregabalin češće uzrokuje suhoću očiju i ustiju, opstipaciju, debljanje i oticanje tkiva. (35)

Profil nuspojava karbamazepina uključuje mučninu i povraćanje, vrtoglavicu, pospanost, opstipaciju i suhoću očiju i ustiju. (36)

5. 1. 6. Bisfosfonati

Koštani sustav često je sijelo metastaza brojnih karcinoma, posebice karcinoma dojke i prostate, što reflektira njihovu visoku incidenciju i nerijetko protrahirani tijekom bolesti. (37) Tumorsko tkivo sposobno je agresivno remodelirati kost što izaziva bol. Kako bi se to remodeliranje smanjilo, u terapiju koštanih metastaza uvedeni su i bisfosfonati.

Bisfosfonati su lijekovi čija je primarna indikacija liječenje osteoporoze. Zbog sličnosti s pirofosfatom, bisfosfonati su sposobni inhibirati aktivnost osteoklasta, tako sprječavajući daljnje oštećenje koštanog tkiva, čime se prevenira bol i smanjuje rizik od patoloških fraktura u pacijenata s koštanim metastazama. (38) Terapija se uobičajeno provodi injekcijama zolendronata.

Iako ne spada u skupinu bisfosfonata, donesumab također inhibira osteoklaste. To je monoklonsko protutijelo koje svoj učinak ostvaruje vezanje za RANKL, protein ključan za sazrijevanje osteoklasta.

Parenteralna primjena bisfosfonata i donesumaba u pravilu izaziva minimalne nuspojave koje su uglavnom vezane za sam način primjene. Od specifičnih nuspojava pojavljuje se hipokalcemija, opstipacija, osteoartikularna bol te osteoradionekroza. (39)

5. 1. 7. Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su skupina lijekova s brojnim indikacijama. Svojevremeno im je da su potentni protuupalni lijekovi. Njihovo oponiranje upali dovodi do smanjenja edema uzorkovanog tumorom, čime se smanjuje pritisak na okolne strukture. Osim toga, zbog imunosupresije, smanjuju količine otpuštenih algogena. Čini se da mogu i direktno modulirati bol na razini oštećenih perifernih živaca, smanjujući njihovu aktivnost. (40)

Najčešće korišteni lijek iz ove skupine je deksametazon.

Obzirom na njihovo znatno imunosupresivno djelovanje, kortikosteroidi povećavaju rizik od infekcija i njihovog kompliciranog tijeka. Zbog mineralokortikoidnog djelovanja, kojeg deksametazon konkretno ne pokazuje, skloni su uzrokovati hipertenziju, hipernatremiju i hipokalemiju. Glukortikoidno djelovanje uzrok je povećanju inzulinske rezistencije i hiperglikemije. Pri kroničnoj terapiji nerijetko se susreću osteoporoza, adrenalna supresija i novonastali peptički ulkus. (41)

5. 1. 8. Kanabinoidi

Kanabinoidi su skupina kemijskih spojeva koji su prvotno izolirani iz indijske konoplje, *Cannabis sativa*. Kao i pripravci opijumskom maka, pripravci indijske konoplje koristili su se tisućljećima u liječenju različitih tegoba, između ostalog i u analgeziji. (42)

Prepoznata su dva receptora endogenih i egzogenih kanabinoida, receptor CB₁ i receptor CB₂. Receptori CB₁ nalaze se širom središnjeg i perifernog živčanog sustava, a njihova aktivacija dovodi do modulacije bolnog podražaja. (43) Receptori CB₂ nalaze se primarno u neneuralnim perifernim tkivima, a i oni su implicirani u modulaciju odgovora na bol, primjerice oslobađanjem β-endorfina iz keratinocita nakon aktivacije. (44)

Dva kanabinoida najčešće korištena u terapiji boli su THC i CBD. THC se daje u pripravcima gdje je on jedina aktivna tvar, dok se CBD daje u kombinaciji s THC u omjeru 1:1, pripravak poznat kao nabixsimol. Pregledni rad Blakea i sur. iz 2017. zaključio je kako pripravci kanabinoida mogu pomoći u olakšavanju boli (45), a čini se da, kao i ranije navedeni koanalgetici, mogu smanjiti potrebne doze opioida te reducirati težinu njihovih nuspojava. (46)

Potencijal kanabinoida kao lijekova korisnih u farmakoterapiji pacijenata oboljelih od malignih bolesti leži i u činjenici da su kanabinoidni receptori, a posebice receptori CB₁, raspoređeni i u enteralnom živčanom sustavu, ali i na adipocitima i hepatocitima. Pregledni rad Bellocchija i sur. ukazuje na ulogu endokanabinoidnog sustava u unosu hrane i energetske metabolizmu. Aktivacijom receptora CB₁ snažno se potiče unos hrane na razini *nucleus accumbens*, hipotalamusa i

gastrointestinalnog sustava. (47) Ovaj fenomen čini kanabinoide potencijalno iskoristivima u terapiji inapetencije, čestog simptoma maligno oboljelih pacijenata.

Nedostatak jednoznačnog odgovora o ulozi kanabinoida u terapiji boli uzrokovane malignim tumorom leži djelomično i u činjenici da je većina radova promatrala utjecaj kanabinoida na bol vezanu uz druga neuropatska stanja, poput multiple skleroze, kronične boli u leđima i boli povezane s HIV/AIDS bolesti, dok su istraživanja o ulozi kanabinoida u terapiji maligne boli razmjerno zapostavljena.

Najčešće nuspojave kanabinoida su tjeskoba, promjene kognitivnog statusa, produljeno vrijeme reakcije, depresija i simptomi psihoze (posebice u osoba sa sklonošću ovim psihijatrijskim poremećajima). (48)

5. 2. Neurokirurške metode liječenja boli uzrokovane malignim tumorom

Razvojem novih analgetika, primjenom raznih adjuvantnih, koanalgetskih lijekova i strukturiranim pristupom potreba za neurokirurškim intervencijama u liječenju maligne boli sve je manja. Ipak, neke od neuroablativnih metoda i dalje se koriste, posebice u terapiji refraktorne i rezistentne boli.

Posebice se ističu dvije metode, ovisno o lokalizaciji maligniteta. Tako se malignomska, somatska bol lokalizirana od dermatoma C5 naniže može kupirati kordotomijom, neurokirurškom metodom kojom se uništava *tractus spinothalamicus*. Kraniofacijalni malignomi koji uzrokuju bol mogu se neurokirurški liječiti postupkom koji se naziva trigeminalna traktotomija-nukleotomija pomoću koje se prekida nociceptivna signalizacije s područja glave. (49)

5. 3. Radiološke metode liječenja boli uzrokovane malignim tumorom

Radioterapija radi smanjenja boli u kostima provodi se u prisutnosti koštanih metastaza primarnog malignog tumora i to u pravilu kada je bol lokalizirana. Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije, preporuka je da se u tu svrhu koristi visokodozno zračenje u jednoj frakciji. (50) Istraživanja su pokazala da se na taj način može postići djelomično ili potpuno olakšanje boli u 70% pacijenata. (40)

5. 4. Komplementarne i integrativne metode liječenja boli uzrokovane malignim tumorom

Zbog povećanja svjesnosti kako bol nije jednodimenzionalno iskustvo i rastućeg znanstvenog potkrepljenja pojedinih komplementarnih i integrativnih metoda one su postale sve češći model terapije koje pacijenti traže, ali i koje su im liječnici voljni pružiti ili skloni uputiti pružateljima takvih usluga.

Maindet i sur. u svom preglednom članku iz 2019. (51) nabrajaju brojne takve metode koje su pokazale učinkovitost pozitivnog djelovanje na pojedine aspekte doživljaja iskustva boli. Tako primjerice za senzori-diskriminatornu dimenziju navode fizičku aktivnost, fizikalnu terapiju, jogu (u vidu poza, ali i drugih aspekata prakse, poput vježbi disanja), tai chi i akupunkturu kao modalitete koji su sposobni pridonijeti olakšanju boli. Za emocionalnu dimenziju navode učinkovitost suportivno-ekspresivne grupne terapije, hipnoze i terapije glazbom. Modalitet učinkovit na bihevioralnom nivou je *mindfulness* meditacija. Za kraj, kognitivna dimenzija boli može se modificirati kognitivno-bihevioralnom terapijom i općenito edukacijom o boli i njenom doživljaju, što može pomoći izravno ili kroz bolje pridržavanje režimu farmakološke terapije.

5. 5. Terapijske opcije

Iz iznesenog, moguće je zaključiti kako je liječenje boli uzrokovane malignim tumorima zahtjevan terapijski zadatak. Složenost patogeneze ovakve boli proizlazi iz individualnih osobitosti pacijenta, njegove ili njene dijagnoze, te, ako je to slučaj, odabranog oblika kurativne terapije.

Valja se ponovno osvrnuti na krovne smjernice liječenja maligne boli koju je donijela Svjetska zdravstvena organizacija. Inicijalno liječenje boli provodi se sukladno razini boli koju pacijent osjeća. (50) Lijekovi koji se prvi uvode pripadaju skupini NSAID. Često, oni sami nisu dovoljno za zadovoljavajuće kupiranje boli pa se terapiji dodaju slabi opiodi, u kombinaciji s NSAID ili samostalno. (50) Prednost davanja lijekova u kombinaciji leži u činjenici da su doze pojedinog lijeka potrebne za analgeziju tada manje nego što su ekvianalgetske doze svakog od lijekova za sebe. (52) Na kraju, ako se zadovoljavajuća analgezija ne uspije postići niti slabim opioidima, u terapiju se uvode jaki opiodi.

Obzirom da su NSAID učešćeno korišćeni lijekovi, a opioidi ključni u terapiji maligne boli, razvijene su brojne formulacije ovih analgetika. Uz uobičajene oralne pripravke, poput tableta i tekućina, brojni NSAID dolaze u obliku tekućina za injektiranje i čepića za rektalnu primjenu. Smjernice WHO preporučuju *per os* primjenu lijekova dokle god je to moguće. (50)

Što se tiče opioida, mogućnost njihove primjene još je raznolikija. Uz oralne pripravke, poput tableta i tekućina, i tekućina za injektiranje, pojedini opioidi, primarno fentanil, dolaze u formi pastila na štapiću koji su posebno korisni u prekidanju *breakthrough* boli. Nadalje, transdermalni flasteri fentanila vrlo su prihvatljiva opcija jer njihovo djelovanje traje i do tri dana što je u skladu s drugim stupom na kojem se temelje smjernice WHO koje preporučuju bazalnu razinu analgezije kroz cijeli dan. (50) Kako bi se to postiglo, Europsko društvo za medicinsku onkologiju preporuča početnu oralnu dozu od 5 mg morfinsulfata svaka 4 sata ili 10 mg morfinsulfata svaka 4 sata u slučaju da je pacijent prethodno tretiran slabijim opioidom. (53)

Još jedna mogućnost je i intratekalna primjena opioida, koja je u pravilu rezervirana za pacijente u kojih su već poduzete druge mjere u svrhu analgezije, no nisu zadovoljavajuće, ili u pacijenata koji imaju nepodnošljive nuspojave sistemske primjene lijekove. (54) Intratekalna primjena opioida obično se provodi putem pumpe koja se kirurškim putem implantira u pacijenta te se povezuje kateterom s intratekalnim prostorom. Ovisno o potrebama pacijenta, pumpe mogu kontinuirano isporučivati zadane količine lijeka ili isporuka može biti varijabilna, gdje se pacijentu ostavlja mogućnost primjene bolus doza. (54)

Kako bi se smanjile doze analgetika koje su potrebne za zadovoljavajuću analgeziju neuropatske boli, a samim time i incidencija nuspojava, u terapiju se mogu uvesti razni adjuvantni koanalgetici. Predstavnici ove skupine lijekova koji se trenutno koriste su triciklički antidepresivi, inhibitori ponovno pohrane serotonina i noradrenalina i antiepileptici. Doze ovih lijekova u ulozi koanalgetika u pravilu su manje nego za njihove primarne indikacije. (12)

Koštana bol u maligno oboljelih pacijenata čest je simptom i upućuju na diseminaciju bolesti u koštane strukture. Uz spomenute mehanizme boli, posebnost ovih metastaza je da je njihov rast ograničen čvrstim koštanim tkivo. Kako tumor raste, povećava se i pritisak na kost, što izaziva bol. (40) U ovakvim situacijama, na

raspolaganju stoje bisfosfonati i denosumab koji inhibiraju osteoklaste i sprječavaju remodeliranje kosti. Osim toga, lokalizirane metastaze mogu se pokušati uništiti radioterapijom. Primjena kortikosteroida može prekinuti upalni odgovor, smanjiti edem tkiva i pritisak na kosti, a vjerojatno i izravno smanjiti podraživanje perifernih senzornih živaca. (40)

U slučaju boli koja ne odgovara na ostale modalitete liječenja ili je malignitet neoperabilan, jedna od opcija su blokovi perifernih živaca i ganglija. (55) Ovisno o lokalizaciji i patogenezi boli, može se provesti blok *ganglion stellatum*, *ganglion sphenopalatinum*, *nervus glossopharyneus*, *plexus celiacus* i *plexus hypogastricus superior*.

U slučajevima refraktorne ili rezistentne boli, ostaje opcija uništavanja živčanih puteva odgovornih za prijenos osjeta boli. Tako za unilateralno smještene tumore ispod C5 dermatoma postoji opcija kordotomije, dok se za tumore glave i lice može provesti trigeminalna traktotomija-nukleotomija. (49)

Bez obzira na stadij maligne bolesti i već poduzetih kurativnih ili palijativnih procedura, u terapiju se mogu uključiti, no nikako samostalno primijenjivati, komplementarne i integrativne metode liječenje boli uzrokovane malignim tumorom. Čini se da one, makar ponekad nedovoljno istražene učinkovitosti, mogu pridonijet sveukupno boljem terapijskom ishodu, u vidu analgezije, nego same tradicionalne metode. (51)

6. Zaključak

Teško je dovoljno naglasiti važnost cjelovitog, dinamičnog pristupa dijagnostici i liječenju boli uzrokovane malignim tumorom. Odrednice poput dugog trajanja i nepredvidivosti tijeka maligne bolesti, složenosti patogeneze maligne boli, utjecaja na psihosocijalno funkcioniranje oboljele osobe te velike incidencije maligne boli zahtijevaju istovremeno znanstveno utemeljen pristup terapiji, ali i visoku razinu fleksibilnosti zbog posebnosti iskustva boli svakog pacijenta. Od neprocjenjive je važnosti uključiti pacijente u aktivno sudjelovanje u izradi terapijskog plana i prijavljivanju eventualnih promjena vezanih za njihov doživljaj boli. Pacijente također treba informirati o mogućnostima analgetske terapije i educirati ih o njihovim mogućim poželjnim i nepoželjnim učincima. Imajući na umu navedene terapijske opcije i protokole očigledno je da je maligna bol u većini slučajeva dostupna učinkovitoj terapiji i važno je da toga budu svjesni kako liječnici, tako i oboljeli. Obzirom na porast incidencije malignih bolesti u čitavom svijetu, za očekivati je da će ova problematika samo dodatno dobivati na značaju.

Zahvale

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Dinku Tonkoviću na pomoći pri izradi ovog rada.

Htio bih zahvaliti svojim vječitim partnericama u beli, Niki, Tini i Ivoni, na prvih 6 godina prijateljstva. Bez vas bi faks bio samo faks, Zagreb samo Zagreb.

Zahvaljujem dugogodišnjem cimeru Merkašu što je znao odabrati pravu poluzauzetu sobu i time sebi i meni priuštio kohabitaciju kakvoj sam se mogao samo nadati.

Zahvaljujem i ostalim ljudima koji su i ovaj period života bili uz mene, a i onima koji su tada postali dio njega.

Za kraj, posebno zahvaljujem svojoj obitelji, majci Renati i ocu Bruni, a osobito bratu Tvrtku, na bezuvjetnoj potpori otkad me ima. Hvala vam.

Literatura

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep;161(9):1976–82.
2. Neufeld NJ, Elnahal SM, Alvarez RH. Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact. *Future Oncol*. 2017 Apr;13(9):833–41.
3. Magee D, Bachtold S, Brown M, Farquhar-Smith P. Cancer pain: where are we now? *Pain Manag*. 2019 Jan 1;9(1):63–79.
4. LOHSE I, BROTHERS SP. Pathogenesis and Treatment of Pancreatic Cancer Related Pain. *Anticancer Res*. 2020 Apr;40(4):1789–96
5. Russo MM, Sundaramurthi T. An Overview of Cancer Pain: Epidemiology and Pathophysiology. *Semin Oncol Nurs*. 2019 Jun;35(3):223–8.
6. Deng G. Integrative Medicine Therapies for Pain Management in Cancer Patients. *Cancer J*. 2019 Oct;25(5):343–8.
7. Løhre ET, Thronæs M, Klepstad P. Breakthrough cancer pain in 2020. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2020 Jun;14(2):94–9.
8. Booker SQ, Herr KA. Assessment and Measurement of Pain in Adults in Later Life. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2016 Nov;32(4):677–92.
9. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *The Lancet*. 2021 May;397(10289):2098–110.
10. Judaš M., Kostović I. Temelji neuroznanosti, Prvo izdanje, Zagreb, Hrvatska; 1997.
11. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology*. 2010 Aug;9(8):807–19.
12. Esin E, Yalcin S. Neuropathic cancer pain: What we are dealing with? How to manage it? *Onco Targets Ther*. 2014 Apr 17;7:599–618.
13. Torensma B, Thomassen I, van Velzen M, In 't Veld BA. Pain Experience and Perception in the Obese Subject Systematic Review (Revised Version). *Obes Surg*. 2016 Mar;26(3):631–9.
14. Zhang M, Zhang Y, Li Z, Hu L, Kong Y. Sexism-Related Stigma Affects Pain Perception. *Neural Plast*. 2021;2021:6612456.

15. McIver TA, Kornelsen J, Stroman PW. Diversity in the emotional modulation of pain perception: An account of individual variability. *Eur J Pain*. 2018 Feb;22(2):319–32.
16. Fink RM, Gallagher E. Cancer Pain Assessment and Measurement. *Seminars in Oncology Nursing*. 2019 Jun;35(3):229–34.
17. Beecher, H.K. (1959). *Measurement of subjective responses: quantitative effects of drugs*. Oxford University Press.
18. Melzack R: The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods, *Pain* 1:277–299, 1975.
19. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J*. 2006 Jan;15(Suppl 1):S17–24.
20. Brief Pain Inventory (BPI) | MD Anderson Cancer Center [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: <https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/departments-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/brief-pain-inventory.html>
21. Benzon, HT. *Practical Management of Pain*, (2014).
22. World Health Organization. (1986). *Cancer pain relief*. World Health Organization.
23. Jacox A, Carr DB, Payne R. New Clinical-Practice Guidelines for the Management of Pain in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 1994 Mar 3;330(9):651–5.
24. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth*. 2008 Oct;18(10):915–21.
25. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, McNicol ED, Bell RF, Carr DB, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2017 Jul 12 [cited 2022 May 24];2020(2). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012638.pub2>
26. Jukić M, Majerić-Kogler V, Fingler M i sur. *Bol-uzroci i liječenje*, 2011.
27. Martin M, Matifas A, Maldonado R, Kieffer BL. Acute antinociceptive responses in single and combinatorial opioid receptor knockout mice: distinct mu, delta and kappa tones: Antinociception in opioid receptor knockout mice. *European Journal of Neuroscience*. 2003 Feb;17(4):701–8.

28. Becker G, Galandi D, Blum HE. Peripherally Acting Opioid Antagonists in the Treatment of Opiate-Related Constipation: A Systematic Review. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2007 Nov;34(5):547–65.
29. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated - PMC [Internet]. [cited 2022 May 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014120/>
30. Magni G, Conlon P, Arsie D. Tricyclic Antidepressants in the Treatment of Cancer Pain: A Review. *Pharmacopsychiatry*. 1987 Jul;20(04):160–4.
31. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Villari P, Casuccio A. Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori*. 2002 Jun;88(3):239–42.
32. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 4:4–11; discussion 12-13.
33. Durand JP, Deplanque G, Montheil V, Gornet JM, Scotte F, Mir O, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOF, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol*. 2012 Jan;23(1):200–5.
34. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*. 2016;85(5):270–88.
35. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin: *Clinical Pharmacokinetics*. 2010 Oct;49(10):661–9.
36. Pellock JM. Carbamazepine Side Effects in Children and Adults. *Epilepsia*. 1987 Dec;28(s3):S64–70.
37. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone metastases: an overview. *Oncol Rev* [Internet]. 2017 May 9 [cited 2022 Jun 1]; Available from: <https://www.oncologyreviews.org/site/article/view/321>
38. Zhu M, Liang R, Pan LH, Huang B, Qian W, Zhong JH, et al. Zoledronate for Metastatic Bone Disease and Pain: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Pain Med*. 2013 Feb;14(2):257–64.
39. Medicines and Healthcare Products Agency, Gov.uk 2014 [Accessed June 2019]. Bisphosphonates use and safety.
40. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wordliczek J. Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment. *IJMS*. 2019 Nov 30;20(23):6047.

41. Buchman AL. Side Effects of Corticosteroid Therapy: *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2001 Oct;33(4):289–94.
42. Mechoulam R. *Cannabinoids As Therapeutic Agents*. CRC Press; 2019. 292 p.
43. Clapper JR, Moreno-Sanz G, Russo R, Guijarro A, Vacondio F, Duranti A, et al. Anandamide suppresses pain initiation through a peripheral endocannabinoid mechanism. *Nat Neurosci*. 2010 Oct;13(10):1265–70.
44. Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, Albrecht PJ, Rice FL, Khodorova A, et al. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Feb 22;102(8):3093–8.
45. A selective review of medical cannabis in cancer pain management - Blake - *Annals of Palliative Medicine* [Internet]. [cited 2022 May 26]. Available from: <https://apm.amegroups.com/article/view/16199/18209>
46. Cannabis Reduces Opioid Dose in the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain - *ScienceDirect* [Internet]. [cited 2022 May 26]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392403001428>
47. Bellocchio L, Cervino C, Pasquali R, Pagotto U. The Endocannabinoid System and Energy Metabolism. *Journal of Neuroendocrinology*. 2008 Jun;20(6):850–7.
48. Cohen K, Weizman A, Weinstein A. Positive and Negative Effects of Cannabis and Cannabinoids on Health. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 May;105(5):1139–47.
49. Raslan AM, Burchiel KJ. Neurosurgical Advances in Cancer Pain Management. *Curr Pain Headache Rep*. 2010 Dec;14(6):477–82.
50. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
51. Maindet C, Burnod A, Minello C, George B, Allano G, Lemaire A. Strategies of complementary and integrative therapies in cancer-related pain—attaining exhaustive cancer pain management. *Support Care Cancer*. 2019 Aug;27(8):3119–32.
52. Raffa RB, Pergolizzi JV, Tallarida RJ. The Determination and Application of Fixed-Dose Analgesic Combinations for Treating Multimodal Pain. *The Journal of Pain*. 2010 Aug;11(8):701–9.

53. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018 Oct;29:iv166–91.
54. Bhatia G, Lau ME, Koury KM and Gulur P. Intrathecal Drug Delivery (ITDD) systems for cancer pain [version 4; peer review: 2 approved, 1 approved with reservations]. *F1000Research* 2014, **2**:96 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.2-96.v4>)
55. Minimally-invasive pain management techniques in palliative care - Yalamuru - *Annals of Palliative Medicine* [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: <https://apm.amegroups.com/article/view/76756/html>

Životopis

Rođen sam 14. 3. 1998. u Osijeku.

Pohađao sam Osnovnu školu „August Harambašić“ Donji Miholjac, a maturirao sam u Srednjoj školi Donji Miholjac. 2016. upisujem studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bio sam demonstrator pri Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju te Katedri za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju. Na 5. godini bio sam član vodstva Studentske sekcije za infektologiju, a potom na 6. godinu u vodstvu Studentske sekcije za radiologiju.