

Republička stručna komisija za izradu
i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

PALIJATIVNO ZBRINJAVANJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

Nacionalni vodič za lekare
u primarnoj zdravstvenoj zaštiti



Novembar, 2004.



Projekat izrade Vodiča za kliničku praksu
Finansira Evropska unija i rukovodi
Evropska agencija za rekonstrukciju

PALIJATIVNO ZBRINJAVANJE TERMINALNO OBOLELIH ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

Nacionalni vodič za lekare opšte prakse
Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u
kliničkoj praksi

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Izdavač: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
CIBID – Centar za izdavačku, bibliotečku i informacionu delatnost
Za izdavača: Dragan Pantelić, Direktor CIBID-a

Tehnička priprema: Aleksandar Mandić

Štampa: Valjevo print

Tiraž: 3500, I izdanje

© Copyright Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

ISBN 86–7117–117–5

CIP – Katalogizacija u publikaciji

Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616.8–009. 7:616–006.04–052–083 (083.1)

PALIJATIVNO zbrinjavanje onkoloških bolesnika / (priredila) Radna grupa za izradu vodiča, rukovodilac Nataša Milićević). – 1. izd. – Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta, CIBID, 2004 (Valjevo: Valjevo print). – VII, 22 str.; tabele; 21 cm. – (Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj praksi / Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi)

Tiraž 3.000. – Bibliografija: str. 19–22.

ISBN 86–7117–117–5

1. Srbija. Ministarstvo zdravlja.

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju

a) Maligni tumori– Bol – Palijativna nega

– Uputstva

COBISS. SR-ID 118984460

UVODNA REČ

"Medicina koja se zasniva na dokazima je ona koja koristi najbolje dokaze koji su nam na raspolaganju, u zdravstvenoj zaštiti celokupnog stanovništva ili pojedinih njegovih grupa."

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije je, u želji da stvori jedan moderan sistem zdravstvene zaštite u kome bi pacijenti bili lečeni na jednak i za sada najbolji dokazani način, pokrenuo pisanje vodiča sa ciljem da standardizuje dijagnostičko–terapijske procedure.

Tim povodom je imenovana Republička stručna komisija za razvoj i implementaciju vodiča kliničke prakse. U njenom sastavu su profesori Medicinskog i Farmaceutskog fakulteta, predstavnici zdravstvenih ustanova (Domova zdravlja, bolnica i Kliničkih centara), medicinskih udruženja i drugih institucija sistema zdravstvene zaštite u Srbiji.

Da bi definisala način svog rada ova komisija je izradila dokument – Poslovník o radu RSK za vodiče.

Teme su birane u skladu sa rezultatima studije "Opterećenje bolestima u Srbiji" i iz oblasti u kojima postoje velike varijacije u lečenju, sve u cilju smanjenja stope morbiditeta i mortaliteta.

Rukovodioci radnih grupa za izradu vodiča su eksperti za određenu oblast, poznati široj stručnoj javnosti i predloženi od strane RSK. Oni su bili u obavezi da formiraju multidisciplinarni tim.

Svaki vodič je u svojoj radnoj verziji bio testiran u DZ Voždovac i DZ Zemun, a zatim u završnoj formi prezentovan ispred odgovarajuće sekcije SLD ili Udruženja, koji su zatim dali svoje stručno mišljenje u pismenoj formi. Tek nakon ovoga RSK je bila u mogućnosti da ozvaniči Nacionalni vodič.

Za tehničku pomoć u realizaciji ovog projekta, Evropska unija je preko Evropske agencije za rekonstrukciju, angažovala Crown Agents.

Želim da se zahvalim svima koji su učestvovali u ovom procesu, na entuzijazmu i velikom trudu, i da sve korisnike ohrabrim u primeni vodiča.

*Predsednik RSK za izradu i
implementaciju vodiča u kliničkoj praksi*

Beograd, Novembar 2004.

*Prof. dr Vera Popović
Profesor Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu*

Radna grupa za izradu vodiča

Rukovodilac:

Prim. dr Nataša Milićević,
liničko bolnički centar "Bežanijska kosa", Beograd
e-mail: nmilicevic@bkosa.edu.yu
tel: 011 3010786

Sekretar:

dr Jasmina Gutović,
Kliničko bolnički centar "Bežanijska kosa", Beograd

Članovi:

dr sci med. Snežana Bošnjak,
Institut za Onkologiju i Radiologiju Srbije, Beograd
Prim dr Dragana Nalić, *Dom zdravlja Voždovac, Beograd*

KLASIFIKACIJA PREPORUKA

Ovaj vodič je zasnovan na dokazima sa ciljem da pomogne lekarima u donošenju odluke o odgovarajućoj zdravstvenoj zaštiti.

Svaka preporuka, data u vodiču, je stepenovana rimskim brojevima (I, IIa, IIb, III) u zavisnosti od toga koji nivo dokaza je poslužio za klasifikaciju:

Nivo dokaza

- A** Dokazi iz meta analiza multicentričnih, dobro dizajniranih kontrolisanih studija. Randomizirane studije sa niskim lažno pozitivnim i niskim lažno negativnim greškama (visoka pouzdanost studija)
- B** Dokazi iz, najmanje jedne, dobro dizajnirane eksperimentalne studije. Randomizirane studije sa visoko lažno pozitivnim i/ili negativnim greškama (niska pouzdanost studije)
- C** Konsenzus eksperata

Stepen preporuke

- I** Postoje dokazi da je određena procedura ili terapija upotrebljiva ili korisna
- II** Stanja gde su mišljenja i dokazi suprotstavljeni
 - IIa** Procena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti
 - IIb** Primenljivost je manje dokumentovana na osnovu dokaza
- III** Stanja za koje postoje dokazi ili generalno slaganje da procedura nije primenljiva i u nekim slučajevima može biti štetna
- Preporuka zasnovana na kliničkom iskustvu grupe koja je sačinila vodič

SADRŽAJ

I. HRONIČNI KANCERSKI BOL	1
II. HRONIČNA MUČNINA	10
III. DISPNEJA	14
Literatura	19

I. HRONIČNI KANCERSKI BOL

Bol je jedan od najčešćih simptoma koji prati malignu bolest.

Definicije koje se najčešće koriste:

– "Bol je neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo udruženo sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva" (International Association for the Study of Pain).

– "Bol je sve ono što pacijent kaže da ga boli" (Dr Robert Twycross).

Zbog svoje zastupljenosti ali i uticaja na kvalitet življenja pacijenata dobra kontrola bola čini osnovu dobrog palijativnog zbrinjavanja onkoloških bolesnika.

Kancer i bol nisu sinonimi.

Prema podacima Svetske Zdravstve Organizacije (SZO) 15 miliona ljudi boluje od malignih bolesti a 2/3 pacijenata tokom svoje bolesti imaju bolove, tj. oko 10 miliona ljudi u svetu u ovom času pati od hroničnog kancerskog bola⁽⁸⁾.

Od onih pacijenata koji imaju bol, 80% pacijenata ima istovremeno više od dva, različita uzroka bola⁽¹⁴⁾.

UZROK BOLA

Uzroci bola kod malignih bolesti mogu biti različiti:

1. Direktno prisustvo tumora:

- infiltracije mekih tkiva, kosti, visceralnih organa
- infiltracija ili kompresija neuralnih struktura
- vaskularna opstrukcija ili infiltracija
- zahvaćenost seroznih membrana

2. Indirektno prisustvo tumora:

- paraneoplastični sindromi
- dekubitus, opstipacija
- drugo (postherpetična neuralgija)

3. Antineoplastična terapija:

- akutni postoperativni sindromi

- postradiacione promene
- učinak hemioterapije (vinka alkaloidi, taksani)

4. Nekancerski uzroci:

- druga, istovremeno prisutna oboljenja

Za uspešno lečenje bola neophodno je proceniti da li se radi o:

- nociceptivnom bolu izazvanom stimulacijom normalnih nervnih završetaka (somatski i visceralni bol),
- neuropatskom bolu izazvanom strukturnim (kompresija ili infiltracija nerva) ili funkcionalnim oštećenjem nerava u PNS ili CNS,
- mešovitom bolu.

Na percepciju bola pored samog fizičkog oštećenja, tj. bolnog nadražaja utiču i psihološki, socijalni i duhovni faktori. Svi ovi faktori zajedno dovode do ispoljavanja tzv. "totalnog bola".

Poznavanje i priznavanje koncepta "totalnog bola" je važno za uspešno lečenje hroničnog kancerskog bola.

PROCENA BOLA

Da bi bol uspešno lečili neophodna je njegova dobra procena⁽¹⁶⁾.

Klinička procena bola obuhvata:

1. detaljnu anamnezu:

- lokalizacija
- širenje
- kvalitet
- jačina
- faktori koji ga pojačavaju ili ublažuju
- ponašanje bola u vremenu, postojanje proboja bola ili incidentnog bola
- podaci o prethodnom lečenju bola: lekovi (lečen opioidima/nije lečen opioidima), doze, način primene, šema davanja, efikasnost, neželjena dejstva
- psihosocijalni status

2. fizikalni pregled, uključujući i neurološki pregled

3. eventualna dodatna ispitivanja (laboratorijska, vizualizaciona)

U proceni jačine bola služimo se različitim skalama⁽¹⁵⁾:

- numerička skala (na numeričkoj skali od 0–10; 0: stanje bez bola, 10: najjači mogući bol)
- verbalna skala (bez bola, blag, umereno jak, jak bol)

Pacijenti bi trebalo da imaju tačne informacije o svom bolu i mogućnostima njegovog lečenja.



Pacijent, ukoliko je kompetentan i u stanju da komunicira, treba da bude osnovni procenjivač svog bola⁽¹⁷⁾.

Svi lekari koji su uključeni u palijativno zbrinjavanje onkoloških bolesnika moraju biti obučeni za dobru procenu bola i upoznati sa principima njegovog lečenja

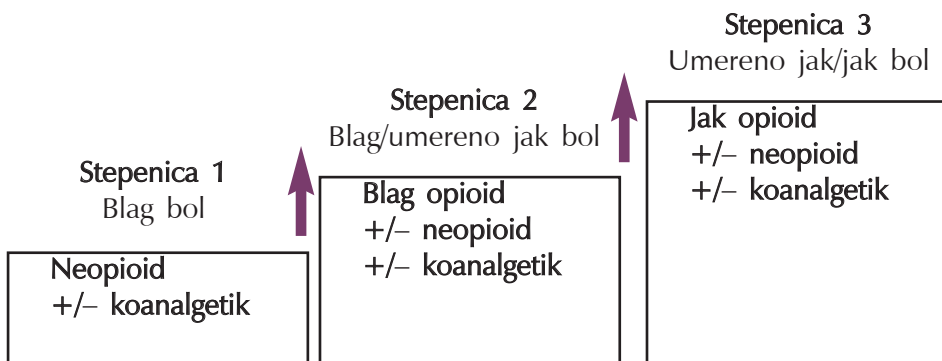
LEČENJE BOLA

Kauzalno lečenje bola (antineoplastično lečenje tumora) potrebno je sprovoditi kada god je to moguće i opravdano i ono nije predmet ovog vodiča.

Tokom specifičnog onkološkog lečenja antineoplastičnom terapijom ne sme se zanemarivati istovremena primena efikasnih analgetika.

Nivo dokaza	Principi farmakoterapije hroničnog kancerskog bola	Stepen preporuke
	Za uspešno lečenje najbolje je slediti principe lečenja hroničnog kancerskog bola koje preporučuje Svetska Zdravstvena Organizacija (SZO). Ova strategija predstavlja standard u odnosu na koji se mogu procenjivati svi drugi pristupi ^(9,18) .	

Nivo dokaza	Osnovno principi SZO u lečenju kancerskog bola	Stepen preporuke
C	1. Peroralni put se preporučuje za sve analgetike uključujući i morfin. S obzirom na to da se radi o hroničnoj primeni lekova, tokom dužeg vremenskog intervala ovakav način primene lekova je najpodesniji kako za pacijenta i porodicu tako i za članove zdravstvenog tima ⁽⁹⁾ .	I
C	2. Analgetike za lečenje hroničnog bola potrebno je prepisivati u redovnim vremenskim intervalima a ne "po potrebi", kako bi se u plazmi održao potreban terapijski nivo leka koji sprečava pojavu proboja bola. Lek se dodaje "po potrebi" samo za akutne proboje bola ^(9,18,19) .	I
C	3. Preporučuje se trostepeni "princip stepenica" SZO ⁽⁹⁾ .	











C	Procenjena jačina bola određuje izbor analgetika u skladu sa analgetičkim stepenicama SZO, a doza se titrira na osnovu redovne kontrole efekata lečenja ⁽⁹⁾ .	I
C	Ako se jačina bola pojačava prelazi se na sledeću analgetičku stepenicu, a postojeći lek se ne zamenjuje lekom iz iste analgetičke stepenice ⁽⁹⁾ .	I

Nivo dokaza	1. Stepenica SZO:Blagi bol	Stepen preporuke
A	<p>Za lečenje blagog bola preporučuju se nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) ili paracetamol u preporučenim dozama ukoliko ne postoje kontraindikacije za primenu ovih lekova^(9,20).</p> <p>Paracetamol je u preporučenim dozama minimalno toksičan, ali u dozama većim od 4 gr/dnevno može izazvati fatalnu hepatotoksičnost.</p> <p>Kada se primenjuju NSAIL neki pacijenti pokazuju veći rizik za gastrointestinalne toksične efekte od drugih⁽²¹⁾.</p> <p>Poseban rizik: pacijenti stariji od 60 godina, pušači, pacijenti sa ulkusnom bolešću, pacijenti koji su na istovremenaj terapiji kortikosteroidima, antikoagulantnim lekovima, sa bubrežnom i srčanom insuficijencijom i oštećenjem jetre.</p>	I
A	<p>Pacijenti koji pripadaju rizičnoj grupi za pojavu toksičnih efekata, a dobijaju neselektivne NSAIL treba istovremeno da dobijaju i omeprazol u dozi od 20mg, jednom dnevno⁽²²⁾.</p>	I

Nivo dokaza	2. Stepenica: blag do umereno jak bol	Stepen preporuke
C	<p>Za lečenje blagog do umereno jakog bola preporučuju se kodein⁽⁹⁾ ili tramadol⁽²³⁾.</p> <p>Ovim lekovima se mogu dodati NSAIL.</p>	I

Nivo dokaza	3. Stepenica: umereno jak/jak bol	Stepen preporuke
C	Ako analgetski efekt opioida za blag/umereno jak bol u preporučenoj dozi nije zadovoljavajući, bolesnika treba prevesti na III analgetsku stepenicu SZO ⁽⁹⁾ .	I
A	Svaki bolesnik sa umereno jakim / jakim bolom treba da bude lečen opioidnim analgetikom, bez obzira na tip bola ⁽²⁴⁾ .	I



Nivo dokaza	Smernice za primenu opoida u lečenju umereno jakog/jakog bola	Stepen preporuke
C	Opioid prvog izbora za umereno jake / jake bolove je morfin ^(9,25) .	I
C	Optimalni način primene morfina je oralni, kada god je to moguće ⁽²⁵⁾ .	I
C	<p>Za optimalno lečenje morfinom potrebne su dve vrste formulacija:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfin sa brzim otpuštanjem aktivne supstance, tzv. kratkodelujući morfin (immediate release (IR) sirup, tablete, ampule): za fazu titracije, 2. morfin sa sporim otpuštanjem aktivne supstance, tzv. dugodelujući morfin (slow release (SR)) za održavanje analgetičkog efekta⁽²⁵⁾. 	I
C	Doza morfina se mora individualno titrirati kod svakog pacijenta ponaosob tako da se postigne maksimum analgetičkog efekta uz minimum neželjenih dejstava. Optimalna doza morfina je doza koja otklanja bol bez pojave neprihvatljivih neželjenih dejstava ⁽²⁵⁾ .	I

	Najjednostavniji i najsigurniji metod titriranja doze morfina je titriranje IR formulacijama morfina koje se daju na svaka 4 sata da bi se održao konstatni nivo analgezije ⁽²⁵⁾ .	
	Kada se IR formulacijama morfina postigne zadovoljavajuća kontrola bola razmotriti prebacivanje pacijenta na SR formulacije koje se daju na svakih 12 sati ^(25,26) .	
	Kada se pacijent prebacuje sa IR na SR morfin nema potrebe da se IR morfin daje istovremeno sa prvom dozom SR morfina ⁽²⁷⁾ .	
	Svakom bolesniku koji se leči morfinom moraju se obezbediti doze morfina za probaj bola u obliku IR formulacija morfina. Doza morfina za probaj bola približno odgovara 1/6 dnevne doze morfina ⁽²⁵⁾ .	

*Inicijalna doza oralnog morfina**

Formulacija	Redovna doza	Stari i bolesnici sa lošim KI	Bolesnici sa bubrežnom insuficijencijom
IR	10mg /4h	5mg /4h	5mg po potrebi /2h
SR	30mg /12h	20mg /12h	5mg po potrebi /2h

**Ako je prethodno lečen opioidima iz druge stepenice (kodein, tramadol) u punim terapijskim dozama, ili nije bio lečen opioidima a jačina bola indikuje lečenje opioidima.*

	Kod bolesnika kod koga oralna primena opioida nije moguća, preporučuju se alternativni načini primene i to: rektalni, transdermalni i primena u vidu potkožnih injekcija (s.c.). Primena opioida u vidu intramuskularnih injekcija u lečenju hroničnog kancerskog bola se ne preporučuje ⁽²⁵⁾ .	
---	--	--

C	Ekvianalgetička doza morfina za parenteralnu primenu (u vidu potkožnih ili intravenskih injekcija) iznosi 1/2 –1/3 p.o. doze (tj. 20–30 mg morfina p.o. odgovara 10 mg morfina parenteralno) ⁽²⁵⁾ .	I
C	Kod malog procenta bolesnika koji se leče oralnim morfinom razvijaju se neprihvatljiva neželjena dejstva. Kod ovih bolesnika preporučuje se lečenje alternativnim opioidom ⁽²⁸⁾ .	I

Nivo dokaza	Alternativni opoidi	Stepen preporuke
A	Transdermalni fentanil je efikasan kao alternativa oralnom morfinu ali ga je najbolje koristiti kod bolesnika sa stabilizovanom dozom morfina. Naročitu prednost ima kod bolesnika kod kojih nije moguća oralna primena morfina kao alternativa potkožnim injekcijama morfina ⁽²⁹⁾ .	I
C	<p>Metadon je efikasan kao alternativa oralnom morfinu ali mu primenu otežavaju velike inter i intraindividualne varijacije u trajanju dejstva i relativnoj analgetičkoj efikasnosti. Preporučuje se da ga primenjuju samo lekari sa iskustvom u primeni metadona⁽³⁰⁾.</p> <p>Kod bolesnika koji se leče agonistima opioidnih receptora (morfin, metadon, transdermalni fentanil) kontraindikovana je primena mešovitih agonista-antagonista (butorfanol, pentazocin) jer postoji rizik od pogoršanja bola i razvoja apstinencijalnog sindroma.</p> <p>Spinalna (epiduralna ili intratekalna) primena opioidnih analgetika u kombinaciji sa lokalnim anestheticima ili klonidinom može da se razmotri kod bolesnika sa nedovoljnim analgetskim efektom ili neprihvatljivim neželjenim dejstvima uprkos optimalnoj primeni opioidnih analgetika u kombinaciji sa neopiodnim analgeticima⁽²⁵⁾.</p>	I

Nivo dokaza	Lečenje neželjenih dejstava opoida	Stepen preporuke
C	Opstipacija je često neželjeno dejstvo oralnog morfina i treba joj pristupiti profilaktički, propisivanjem laksativa pri svakoj primeni morfina ^(9,25,31) .	I
C	Preporučuje se primena bisakodila, laktuloze ili sene; ni jednom laksativu ne može se dati prednost u odnosu na druge ⁽²⁵⁾ .	I
A	U poređenju sa oralnim morfinom fentanil TD izaziva manju opstipaciju ⁽²⁹⁾ .	I
	Mučnina izazvana opioidima javlja se uglavnom u prvih 7–10 dana njihove primene i treba je lečiti prema smernicama za hroničnu mučninu ovog vodiča	

Nivo dokaza	Smernice za primenu koanalgetika	Stepen preporuke
	Opioidi nisu podjednako efikasni kod svih vrsta bolova, tj neke vrste bolova se bolje kontrolišu dodavanjem koanalgetika. Koanalgetici se mogu davati lekovima u sve tri stepenice SZO.	
A	Kod bolesnika sa neuropatskim bolom treba pokušati lečenje antidepresivima i / ili antikonvulzivima kao koanalgeticima ^(9,20) .	I
C	Kod bolova usled povišenog intrakranijalnog pritiska, jakih koštanih bolova, bolova usled kompresije ili infiltracije nervnih plexusa ili usled kompresije kičmene moždine treba pokušati lečenje kortikosteroidima kao koanalgeticima ^(9,25) .	I
A	Kod pacijenata sa multiplim mijelomom i pacijenata sa karcinomom dojke koji imaju bolove usled koštanih lezija / koštanih metastaza indikovano je lečenje bisfosfonatima kao koanalgeticima uz konvencionalne analgetičke pristupe ⁽³²⁾ .	I

II. HRONIČNA MUČNINA

Hronična mučnina je čest simptom u odmakloj fazi maligne bolesti i javlja se kod 70–90% obolelih. Definiše se kao mučnina koja traje duže od dve nedelje u odsustvu znakova za mehaničku opstrukciju creva. Treba je razlikovati od akutne i odložene mučnine posle primene antineoplastične terapije (hemioterapije i radioterapije) koja uobičajeno traje do 7 dana.

Uzroci hronične mučnine su mnogobrojni:

1. Direktno prisustvo tumora
 - gastrična staza
 - gastrična regurgitacija
 - mehanička opstrukcija creva
 - hepatomegalija
 - ascites
 - povišeni intrakranijalni pritisak
 - metabolički poremećaji (hiperkalcemija, hiponatremija, uremija)
 - bubrežna insuficijencija
2. Indirektno prisustvo tumora
 - opstipacija
 - febrilnost
 - anksioznost
 - bol
3. Lekovi
 - opioidi
 - nesteroidni antiinflamatorni lekovi–NSAIL
 - antibiotici
4. Pridružena oboljenja (nekancerski uzroci)
 - funkcionalna dispepsija
 - gastritis
 - peptički ulkus

Hronična mučnina posle primene antineoplastične terapije i usled kompletne inoperabilne mehaničke opstrukcije creva nisu predmet ovog vodiča.

Pristup bolesniku obuhvata:

- definisanje uzroka (vidi gore)
- procenu težine mučnine (na numeričkoj skali od 0–10: 0 – bez mučnine, 10 – najjača moguća mučnina)
- utvrđivanje prisustva i težine povraćanja (broj epizoda povraćanja /24h)
- utvrđivanje postojanja i težine opstipacije.

U cilju definisanja uzroka potrebno je načiniti sledeće pretrage:

- pregled očnog dna i po potrebi neurološki pregled radi utvrđivanja postojanja intrakranijalnih metastaza i znakova povišenog intrakranijalnog pritiska
- pregled usne duplje (postojanje kandidijaze u usnoj duplji)
- pregled abdomena (hepatomegalija, ascites, rigiditet muskulature, bolna osetljivost, crevna peristaltika)
- rektalni pregled (postojanje fekalne impakcije)
- laboratorijske analize: urea, kreatinin, elektroliti (kalcijum, kalijum, natrijum), bilirubin, transaminaze
- pregled lekova koje bolesnik prima

LEČENJE HRONIČNE MUČNINE

Lečenje je usmereno na kauzalno lečenje (kada je to moguće i kada je indikovano npr. lečenje hiperkalcemije ili opstipacije) i na lečenje simptoma.

Farmakoterapija je osnova lečenja. Prospektivne kliničke studije koje evaluiraju različite antiemetike ili porede jedan antiemetik u odnosu na drugi nedostaju.

Lečenje hronične mučnine zahteva redovnu primenu antiemetika po satnici, uz dodatne doze antiemetika po potrebi za slučaj pogoršanja mučnine.

Preporučuje se oralni put (p.o.) primene antiemetika. Primena antiemetika u vidu potkožnih (s.c.) ili intravenskih (i.v.) injekcija je neophodna ako mučnina perzistira ili su epizode povraćanja česte.

B	Metoklopramid se preporučuje kao antiemetik prvog izbora, bez obzira na uzrok hronične mučnine ⁽³³⁾ .	I
C	Metoklopramid je kontraindikovan kod potpune inoperabilne mehaničke opstrukcije creva. Zbog svog prokinetičkog dejstva, naročito se preporučuje kada je uzrok hronične mučnine gastrična staza ili gastrična regurgitacija (usled disfunkcije autonomnog nervnog sistema u odmakloj malignoj bolesti, hepatomegalije ili velike količine ascitesa u trbušnoj duplji) ⁽¹⁴⁾ .	I
A	Metoklopramid se daje u dozi od 10 mg (p.o., s.c., i.v.), na svakih 4–6h, u zavisnosti od težine simptoma. Pored redovnih, potrebno je po potrebi propisati i dodatne doze metoklopramida (10 mg) za slučajeve pogoršanja mučnine koje se mogu primenjivati u razmaku od najmanje 1h. Ako je metoklopramid u dozi 60 mg dnevno neefikasan, treba ga zameniti haloperidolom ⁽³⁴⁾ .	I
A	Kliničko ispitivanje efekta dodavanja deksametazona metoklopramidu, kod bolesnika sa hroničnom mučninom uprkos optimalnoj primeni metoklopramida (40–60mg/dnevno/48h), pokazalo je da: a) dodavanje deksametazona ne povećava efikasnost metoklopramida, b) potvrdilo je da je metoklopramid (40–60mg/dnevno) efikasan u otklanjanju hronične mučnine različitog uzroka (isključeni su bolesnici sa potpunom inoperabilnom mehaničkom opstrukcijom creva) ⁽³⁴⁾ .	I
C	Haloperidol se preporučuje kao antiemetik prvog izbora kod hronične mučnine izazvane metaboličkim poremećajima (hiperkalcemija, insuficijencija jetre ili bubrežna insuficijencija) ili lekovima, opioidima, u validnim udžbenicima palijativne medicine iako kliničke studije nedostaju ⁽¹⁴⁾ .	I

C	Nema prospektivnih kliničkih studija, niti validnih analiza retrospektivnih studija koje pokazuju prednost jednog antiemetika u odnosu na drugi u otklanjanju hronične mučnine izazvane opioidima, tako da se haloperidol i metoklopramid mogu ravno-pravno preporučiti za primenu u ovoj indikaciji ⁽³¹⁾ .	I
B	Pokazano je da je haloperidol efikasan u otklanjanju mučnine i povraćanja usled potpune inoperabilne mehaničke opstrukcije creva ⁽³⁵⁾ .	I
C	Deksametazon se preporučuje kao antiemetik prvog izbora kod hronične mučnine izazvane povišenim intrakranijalnim pritiskom u validnim udžbenicima palijativne medicine iako kliničke studije nedostaju ⁽¹⁴⁾ .	I
A	Kliničko ispitivanje efekta dodavanja deksametazona metoklopramidu, kod bolesnika sa hroničnom mučninom uprkos optimalnoj primeni metoklopramida, nije potvrdilo efikasnost deksametazona kao ko-antiemetika uz metoklopramid u lečenju hronične mučnine različitog uzroka ⁽³⁴⁾ .	III
C	Levomepromazin je antiemetik trećeg izbora koji se može preporučiti ako su metoklopramid i haloperidol neefikasni ⁽³⁴⁾ .	I

III. DISPNEJA

Dispneja se definiše kao "neprijatan osećaj teškoće pri disanju". Pacijenti je najčešće opisuju terminima kao što su napor pri disanju, nedostatak vazduha, gušenje ili plitko disanje. Dispneja je subjektivan osećaj i često nije praćena promenama u fizikalnom nalazu. Pojava i intezitet dispneje su u korelaciji sa tipom tumora, stadijumom bolesti i primenjenim lečenjem. Prema mnogobrojnim autorima, dispneja zajedno sa drugim parametrima predstavlja prognostički faktor preživljavanja⁽³⁷⁾.

Uzroci dispneje kod onkoloških bolesnika:

1. Direktno prisustvo tumora
 - Primarni tumor
 - ◆ *Opstrukcija bronha ili traheje*
 - ◆ *Infiltracija parenhima pluća*
 - ◆ *Medijastinalna opstrukcija (SVCS)*
 - ◆ *Zadebljanje pleure (mezoteliom)*
 - Metastaze
 - ◆ *Plućne metastaze*
 - ◆ *Pleuralni izliv*
 - ◆ *Perikardni izliv*
 - ◆ *Tumorska embolija*
 - ◆ *Lymphangitis carcinomatosa*
 - ◆ *Hepatomegalija, ascites*
 - ◆ *Metastaze u rebrima*
2. Indirektno prisustvo tumora
 - Anemija hronične bolesti
 - Kaheksija
 - Metabolička acidoza
 - Mišićna slabost
 - Pneumonija
 - Anksioznost
3. Antineoplastična terapija
 - Radioterapija: plućna fibroza
 - Hirurgija: pneumektomija, lobektomija, pneumotoraks
 - Hemioterapija: fibroza (bleomicin), kardiotoksičnost (antraciklini), anemija ili infekcija u toku mijelosupresije, retencija tečnosti (docetaksel, progestageni)

DIJAGNOZA

Kod pacijenata sa odmaklom malignom bolešću dispneja je često multifaktorijalna.

Za postavljanje dijagnoze neophodni su precizna anamneza i fizikalni nalaz. U otkrivanju uzroka dispneje mogu pomoći radiografski snimak pluća, gasne analize krvi i klasična krvna slika. Ne postoji saglasnost autora o koristi testova plućne funkcije, koji često nisu u korelaciji sa subjektivnim osećajem dispneje kod onkoloških bolesnika⁽³⁷⁾.

EVALUACIJA TEŽINE









U svakodnevnoj praksi za brzu procenu dispneje koristi se numerička skala (na numeričkoj skali od 0 do 10: 0 – bez dispneje, 10 – najteža moguća dispneja).

LEČENJE DISPNEJE

Kad god je moguće treba sprovesti kauzalno lečenje uzroka dispneje⁽³⁷⁾.

Farmakološko lečenje dispneje

1. OPIOIDI





	Opioidi, kada se primene peroralno ili parenteralno, efikasno otklanjanju subjektivan osećaj dispneje ⁽³⁸⁾ .	
	Nema dokaza o prednosti primene nebuliziranih opioida ⁽³⁸⁾ .	
	Subkutano primenjeni morfin u dozi za 50% većoj od regularne analgetske doze kod pacijenata koji su lečeni morfinom pokazao je značajno poboljšanje dispneje u odnosu na placebo ⁽³⁹⁾ .	
	Kasnije sprovedena studija ukazala je da i za 25 % uvećana doza morfina može biti dovoljna u lečenju dispneje kod pacijenata koji su lečeni morfinom ⁽⁴⁰⁾ .	

Morfin u lečenju dispneje kod bolesnika sa odmaklom malignom bolešću

Kod pacijenata koji nisu lečeni morfinom	Početi sa 2,5–5,0 mg kratkodelujućeg morfina na svaka 4 sata, p.o. ili s.c.
Ako je pacijent lečen blagim opioidom	Peroralni kratkodelujući morfin 5–10 mg na svaka 4 sata
Ako je pacijent lečen morfinom	Povećati regularnu analgetsku dozu morfina za 25–50%
Za proboj simptoma	Dati 10–20% dnevne doze u obliku kratkodelujućeg morfina

2. KORTIKOSTEROIDI

Nema randomizovanih kontrolisanih studija o efikasnosti kortikosteroida u lečenju dispneje kod terminalnih onkoloških bolesnika.

	Kortikosteroidi su korisni kod dispneje nastale usled karcinomatoznog limfangitisa, opstrukcije gornjih disajnih puteva, radijacionog pneumonitisa i sindroma gornje šuplje vene (SVCS) ⁽³⁷⁾ .	
	Često se koristi početna doza od 8 mg jednom dnevno, mada je po nekim autorima i 6 mg dnevno dovoljno. Ukoliko postoji subjektivno poboljšanje simptoma doza se može povećavati i do 10–12 mg dnevno. Ukoliko ne dođe do poboljšanja ili dođe do slabljenja efekta kortikosteroide postepeno ukidati ⁽⁷⁾ .	

3. KISEONIK

Rezultati primene kiseonika su i dalje kontraverzni. Njegova primena može da umani hipoksiju, ali stepen hipoksije kod pacijenata sa odmaklom malignom bolešću često nije u korelaciji sa težinom dispneje.

B	Postoje dokazi da je kiseonik efikasan u lečenju dispneje u terminalno obolelih onkoloških bolesnika ⁽⁴¹⁾ , ali i studije koje pokazuju da nema razlike u efikasnosti kiseonika i usmerenog vazduha u lečenju istih bolesnika (ventilator, hladan fen) ⁽⁴²⁾ .	IIa
C	Po nekim autorima indikacija za primenu kiseonika kod bolesnika sa odmaklom malignom bolešću je saturacija kiseonikom <90% ⁽⁴³⁾ .	IIb
	Kod nekih pacijenata kiseonik ima placebo efekat.	
B	Može se pokušati primena kiseonika. Ukoliko ne dovodi do subjektivnog poboljšanja simptoma treba ga obustaviti ⁽⁴²⁾ .	IIa

4. ANKSIOLITICI

Dispneja je u korelaciji sa anksioznošću kod pacijenata sa odmaklom malignom bolešću; multivarijantnom analizom dokazano je da je anksioznost faktor koji doprinosi pojavi i jačini simptoma u oko 10 % dispnoičnih bolesnika⁽⁴⁴⁾.

C	Nema studija o efikasnosti benzodiazepina u lečenju dispneje. Ne treba ih koristiti kao prvu liniju farmakoterapije dispneje, ali kod pacijenata kod kojih postoji anksioznost mogu se primeniti u standardnim dozama, čak i kao dodatak opioidima, bez opasnosti od depresije respiratornog centra ⁽⁴⁵⁾ .	IIb
----------	--	------------

5. BRONHODILATATORI

C

Kod izvesnog broja terminalno obolelih onkoloških bolesnika, bronhospazam je jedan od uzroka dispneje. Kod ovih bolesnika opravdana je primena bronhodilatatora⁽⁴⁶⁾.

Ila

LITERATURA

U izradi Vodiča za Palijativno zbrinjavanje onkoloških bolesnika korišćena je sledeća literatura:

I. Pretraživane su sledeće baze podataka:

1. MEDLINE
2. COCHRANE LIBRARY
3. DARE
4. NCI PDQ database

II. Konsultovani su sledeći vodiči:

5. EBM guidelines
6. National Guideline Cleringhouse, Control of pain in patients with cancer. A national clinical guideline, 2000. www.guideline.gov
7. PRODIGY Guidance – Palliative care – dyspnoea, 2004 <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Palliative%20care%20-%20dyspnoea>.
8. World Health Organization: National Cancer Control Programmes, Policies and Managerial Guidelines, Geneva, 2nd ed. 2002
9. WHO Guidelines: Cancer Pain relief (2nd edition), World Health Organization, Geneva ,1996.
10. WHO, Symptom relief in terminal illness, Geneva: WHO, 1998.
11. NCI: Cardiopulmonary Syndromes (PDQ^û), 2004 <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/cardiopulmonary/HealthProfessional/page2>
12. NCCN: National Comprehensive Cancer Network– Clinical Practice Guidelines in Oncology–Palliative Care,Version 1,2003.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Control of pain in patients with cancer. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland). (SIGN publication; no. 44).

III. Ostala korišćena literatura:

14. Twycross R, Wilcock A. Symptom management in advanced cancer. 3rd ed. Oxon (UK): Radcliffe Medical Press; 2001.
15. Twycross R. Pain relief in advanced cancer. London: Churchill Livingstone, 1994.
16. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann KA. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996;64:107–14
17. Grossman SA, Sheidler VR, Swedeen K, Mucenski J, Piantadosi S. Correlation of patient and caregiver ratings of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:53–7
18. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief a 10 year prospective study. *Pain* 1995;63:65–76
19. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987;59:850–6
20. McQuai H, Moore A. Bibliography and systematic reviews in cancer pain. A report to the NHS National Cancer Research and Development Programme, Oxford 1997.
21. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769–72
22. Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Petrillo M, Manzionna G, Montrone F, Caruso I. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAID treatment. A double blind placebo controlled study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;3:43–7.
23. Petzke F, Radbruch L, Sabatowski R, Karthaus M, Mertens A. Slow-release tramadol for treatment of chronic malignant pain—an open multicenter trial. *Support Care Cancer* 2000;9:48–54.
24. Cherny NI, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Lapin J, Foley KM, Houde R, et al. Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neuropathic or nociceptive mechanisms: a combined analysis of controlled, single-dose studies. *Neurology* 1994;44:856–61.
25. Morphine in cancer pain: modes of administration. Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *BMJ* 1996;312:823–6.
26. Gillette JF, Ferme C, Gehanno P, Mignot L, Schach R, Vignaux JR, Besner JG, Caille L, Belpomme D. Double blind cross-over clinical and pharmacokinetic comparison of oral morphine syrup and sustained release morphine capsules in patients with cancer related pain. *Clin Drug Invest* 1997; s ppl:1–6.

-
27. Hoskin PJ, Poulain P, Hanks GW. Controlled released morphine in cancer pain. Is a loading dose required when the formulation is changed? *Anaesthesia* 1989;44:897–901.
 28. de Stoutz ND, Bruera E, Suarez–Almazor M. Opioid rotation fot toxicity in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:378–84.
 29. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal Fentanyl versus sustained–release oral morphine in cancer pain:preference, efficacy and quality of life. The TTS–Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:254–61.
 30. De Conno F, Groff L, Brunelli C, Zecca E, Ventafridda V, Ripamonti C. Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *J Clin Oncol* 1996;14:2836–42.
 31. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine:an evidence based report. *J Clin Oncol* 2001;19:2542–54.
 32. Glover D, Lipton A, Keller A, Miller AA, Browning S, Fram RJ, et al. Intravenous pamidronat disodium treatment of bone metastases in patients with breast cancer. A dose–seeking study. *Cancer* 1994;74:2949–55.
 33. Bruera E, Seifert L, Watanabe S, et al.: Chronic nausea in advanced cancer patients: a retrospective assessment of a metoclopramide–based antiemetic regimen. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11(3):147–53,.
 34. Bruera E, Willey J,. Palmer JL, Moyano JR, Sala R, Rico MA, Bošnjak S, Bertolino M. Dexamethasone in addition to metoclopramide for refractory chronic nausea in patients with advanced cancer: a double blind multi–center study. 8th Congress of the European Association For Palliative Care, The Hague, The Netherlands, April 2–5, 2003 (Abstract #536).
 35. Critchley P, Plach N, Grantham M, et al.: Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2001;22(2):631–4.
 36. Twycross R. et al.:The use of low dose levomepromazine in the management of nausea and vomiting. *Progress in Pall Care* 1997;5:49–53.
 37. Ripamonti C, Fulfaro E, Bruera E. Dyspnoea in patients with advanced cancer: incidence, causes and treatments. *Cancer Treat Rev*, 1998;24:69–80.
 38. Jennings AL, Davies AN, Higgins JPT, Broadley K .Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness (Cochrane Review). From The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 39. Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C, et al. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Int Med* 1993;119:906–907.

-
40. Allard P, Lamontagne C, Bernard P, Tremblay C. How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 1997;17:256–265.
 41. Bruera E, de Stoutz N, Velasco-Leiva A, et al. Effects of oxygen on dyspnoea in hypoxaemic terminal cancer patients. *Lancet* 1993;342:13–14.
 42. Booth S, Kelly MJ, Cox NP, Adams L, Guz A. Does oxygen help dyspnea in patients with cancer? *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 May;153(5):1515–8.
 43. Ripamonti C, Fusco F. Respiratory problems in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2002;10:204–16.
 44. Dudgeon DJ, Lertzman M. Dyspnea in the advanced cancer patient. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:212–219.
 45. Thomas RJ, von Gunten CF. Management of dyspnea. *Journal of Supportive oncology*, 2003;1;23–34.
 46. Congleton J, Muers MF. The incidence of airflow obstruction in bronchial carcinoma, its relation to breathlessness, and response to bronchodilator therapy. *Respir Med* 1995;89:291–6.

