

SMJERNICE ZA LIJEČENJE KARCINOMSKE BOLI ODRASLIH

Prim. dr. Marijana Persoli – Gudelj, dr. med.
Prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.
Prim. dr. Mirjana Lončarić – Katušin, dr. med.
HDLB - HLZ

SADRŽAJ:

1. Anamneza i procjena boli

2. Opći principi liječenja karcinomske boli

- 2.1. WHO (World Health Organization) trostepena analgoscala
- 2.2. Opće preporuke za liječenje karcinomske boli

3. Neopiodni lijekovi i karcinomska bol

- 3.1. Paracetamoli i nesteroidni protuupalni lijekovi
- 3.2. Antikonvulzivi i antidepresivi
- 3.3. Ketamin

4. Opioidni lijekovi

- 4.1. Opći principi propisivanja opioidnog analgetika
- 4.2. Putevi unosa opioidnih analgetika
- 4.3. Izbor opioidnog analgetika
- 4.4. Opći principi za održavanje opioidne terapije
- 4.5. Titracija opioidnih analgetika
- 4.6. Konverzija opioidnih analgetika
- 4.7. Opioidna rotacija.
- 4.8. Opioidna hiperalgezija
- 4.9. Ukidanje terapije s jakim opioidom
- 4.10. Prevencija i liječenje opioidnih nuspojava

5. Probijajuća bol

- 5.1. Definicija i dijagnoza
- 5.2. Smjernice za liječenje probijajuće boli

6. Liječenje karcinomske boli – umirući bolesnik

- 6.1. Očekivano trajanje života: tjedni, dani, umirući pacijent
- 6.2. Totalna analgezija
- 6.3. Palijativna sedacija

7. Koštani sekundarizmi, bifosfonati i zračenje

- 7.1. Bifosfonati
- 7.2. Radioterapija

8. Invazivne metode liječenja karcinomske boli

UVOD

Bol u onkoloških bolesnika može nastati zbog više razloga, ali ona nastaje istim mehanizmima kao i u neonkoloških bolesnika. Bol je subjektivna senzacija i javlja se u nekoj mjeri pri bilo kakvom oštećenju tkiva te potiče reakcije s ciljem uklanjanja bolnog podražaja. U onkoloških bolesnika uzrok boli je najčešće posljedica promjena koje izaziva rast tumora i tumorskih presadnica. Rjeđe je uzrokovana liječenjem (nuspojave liječenja) ili disfunkcijom živčanog sustava (neuropatska bol). Kod onkoloških bolesnika, zbog naravi i proširenosti tumorske bolesti, bol je vrlo često kroničnoga tipa. Bol traje kroz duže vrijeme i uzrok se boli (uznapredovala tumorska bolest) ne može ukloniti. U takvim stanjima bol definitivno negativno mijenja molekularne procese i funkcioniranje živčanog sustava, odnosno kvalitetu života bolesnika.

Kliničke smjernice nude preporuke za dijagnostičke i terapijske postupke, lijekove i strategiju liječenja „prosječnog“ bolesnika od neke bolesti. Smjernice trebaju olakšati i liječnicima i bolesnicima odluku o dijagnostičkim pretragama, liječenju ili o strategiji liječenja. U središtu svake odluke mora biti dobrobit ili korisnost za bolesnika: izlječenje, produženje života uz poboljšanje ili očuvanje postojeće kvalitete života, smanjenje simptoma ili morbiditeta. Trebaju uzimati u obzir i moguće (kasnije) neželjene nuspojave. Smjernice sa svojim preporukama trebaju, s jedne strane, dovesti do poboljšanja kvalitete liječenja, a s druge strane, do isključenja ili smanjenja uporabe nedokazanih, neodgovarajućih i neracionalnih postupaka u kliničkoj praksi. Također, izravno ili neizravno promoviraju i racionalnu uporabu lijekova, opreme, odnosno i ljudskih i financijskih potencijala i izvora. Kliničke smjernice, idealno, sadržavaju „sve“ relevantne informacije o prevenciji, dijagnozi, liječenju, prognozi, nuspojavama, analizama troška i učinkovitosti, te svim drugim mogućnostima liječenja. Sve te informacije pomažu u rješavanju pojedinačnoga medicinskog problema. Kliničke smjernice definiraju preporuke koje se mogu primijeniti na većinu bolesnika, i biti prikladne u svim okolnostima, ali se odluka o njihovoj primjeni donosi za svakog individualnog bolesnika sukladno njegovim osobitostima.

Kako je cilj smjernica poboljšati kvalitetu liječenja (dobrobit pacijenta) biti će zasigurno situacije i stanja koje će prema smjernicama zahtijevati povećanje troškova liječenja i medicinskog zbrinjavanja. Također, neizbježni su i „sukobi“ moralno-etičkog karaktera između želje za pomoći pacijentima i nalaza stručno-znanstvenih dokaza o djelotvornosti i liječivosti neke bolesti prezentiranih u smjernicama. Primjenu i provođenje smjernica može ograničavati i dostupnost terapijskih modaliteta, aparature, liječnika i financijsko stanje zdravstvenog sustava ili društva ali ti parametri ne smiju biti isprika za odgađanje rada na smjernicama, na njihovom usvajanju ili za njihovo neprovođenje u praksi. Svako odgađanje može povećati „nered“, odnosno otežati usvajanje kvalitetnih postupaka i liječenje u kliničkoj praksi. Implementacija smjernica u kliničku praksu zahtijeva aktivan angažman stručnih društava. Nije dovoljno, primjerice, samo objaviti smjernice pa očekivati da će se one po nekom automatizmu automatski usvojiti. Za razliku od smjernica, klinički protokoli su više specifični i traže striktnije pridržavanje navedenih postupaka.

Temelj smjernica čine „dokazi“. Oni mogu biti mišljenja eksperata, konsenzus eksperata ali u današnje vrijeme „dokazi“ najčešće potječu iz publikacija, prvenstveno iz kliničko-znanstvenih časopisa (evidence-based medicine – medicina temeljena na dokazima). U prednosti su, a u smislu rangiranja objavljenih rezultata, oni rezultati koji potječu iz randomiziranih kliničkih studija, pogotovo ako su se oni potvrdili u više neovisnih studija. Manju „težinu“ imaju rezultati retrospektivnih kliničkih studija, prikaza studija na manjem broju bolesnika i bez kontrolne skupine ili prikazi pojedinačnih bolesnika, kongresna saopćenja i slično. Publicirani rezultati iz kliničko-znanstvenih časopisa koji imaju kvalitetne i stručno kompetentne recenzente su također u prednosti pred publikacijama iz časopisa koji

nemaju standardizirani sistem recenziranja. I kada se imaju rezultati kliničkih studija, opet u njihovoj interpretaciji mogu postojati razlike od strane i recenzenata i čitatelja. Također, treba se imati na umu da je medicina, povijesno gledana, empirijska struka gdje je prioritet bio kao i danas princip „ne škoditi pacijentu“. Stoga, postupci i lijekovi koji su se u prošlosti u kliničkoj praksi dokazali s prihvatljivim profilom nuspojava su, ukoliko nije bilo bolje alternative, usvojeni i postali „standardni“ (to ne znači da ne treba provoditi kritičke reanalize). Isto tako, neki postupci i lijekovi su usvojeni zbog dokazane evidentne učinkovitosti na inicijalno razmjerno (pre)malom broju bolesnika (primjerice, penicilin, vitamin B12, pojedini kemoterapijski protokoli, itd.). Tek u novije vrijeme, kao „standard“ liječenja ili smjernica postaju gore navedeni kriteriji rangiranja dokaza. Nadalje, i sistem i program edukacije na medicinskim fakultetima i kasniji programi doedukacije i specijalizacije moraju biti takvi da osposobe studente, odnosno kasnije liječnike da na temelju usvojenih spoznaja o bazičnim fiziološkim i patofiziološkim procesima imaju kvantum znanja koji bi im trebao omogućiti analitičko razmišljanje o liječenju bolesnika, odnosno donošenje medicinski primjerenih odluka u svakodnevnim situacijama kada se vrlo često nema vremena za odgađanje odluke o liječenju bolesnika ili za literaturnu provjeru. Navedeni primjeri upućuju na višeslojnost i složenost procesa na temelju kojih se u medicini stvaraju „standardizirani“ dijagnostički i terapijski postupci i strategija liječenja i da postoji stalna evolucija znanja, spoznaja i kriterija.

Kada se razmatraju kriteriji procjenjivanja kvalitete smjernice i rangiranja preporuka u smjernicama nema se jednoobraznog ili univerzalno prihvaćenog pristupa preporuka koje one sadrže. Imajući na umu ovo što je sažeto navedeno, jasno je da se pregledavanjem raznih smjernica može naići i na razne primjere rangiranja ili hijerarhije preporuka koje te smjernice sadrže. Obično postoji „više razina“ evidencije (hijerarhijske razine dokaza) s mogućim podskupinama u svakoj razini. Prednost ima dokaz s najvećom snagom. Snaga dokaza najviše ovisi o ustroju i kvaliteti provedenog istraživanja. Na višoj razini su randomizirane kliničke studije i analize tih studija (primjerice, meta-analize). Hijerarhijski se razine dokaza, najčešće razvrstavaju, u četiri skupine: A, B, C i D s mogućim daljnjim razvrstavanjem u podskupine. Po snazi preporuke na prvome mjestu je skupina „A“ (sustavni pregledi randomiziranih kliničkih studija i pojedinačni randomizirani klinički pokusi), a na zadnjemu je mjestu skupina „D“ (mišljenje stručnjaka, mišljenja prema literaturi, opća načela). Skupina „B“ se najčešće temelji na rezultatima retrospektivnih studija a skupina „C“ na prikazima niza studija.

1. Anamneza i procjena boli

Anamneza boli obuhvaća:

- Mjesto boli
- Intenzitet/težinu boli
- Širenje boli
- Vrijeme javljanja boli
- Kvalitetu boli
- Pogoršavajuće ili olakšavajuće čimbenike
- Etiologiju boli (karcinom, terapija karcinoma, drugi uzroci (dekubitus), nevezani za karcinom ili terapiju karcinoma
- Tip boli (nociceptivna, visceralna, neuropatska, kompleksni regionalni bolni sindrom)
- Prethodna analgetska terapija
- Značajna psihološka oboljenja (anksioznost/depresija)

Neophodno je poznavanje uzroka, tipa, težine boli i njen učinak na bolesnika: **D**

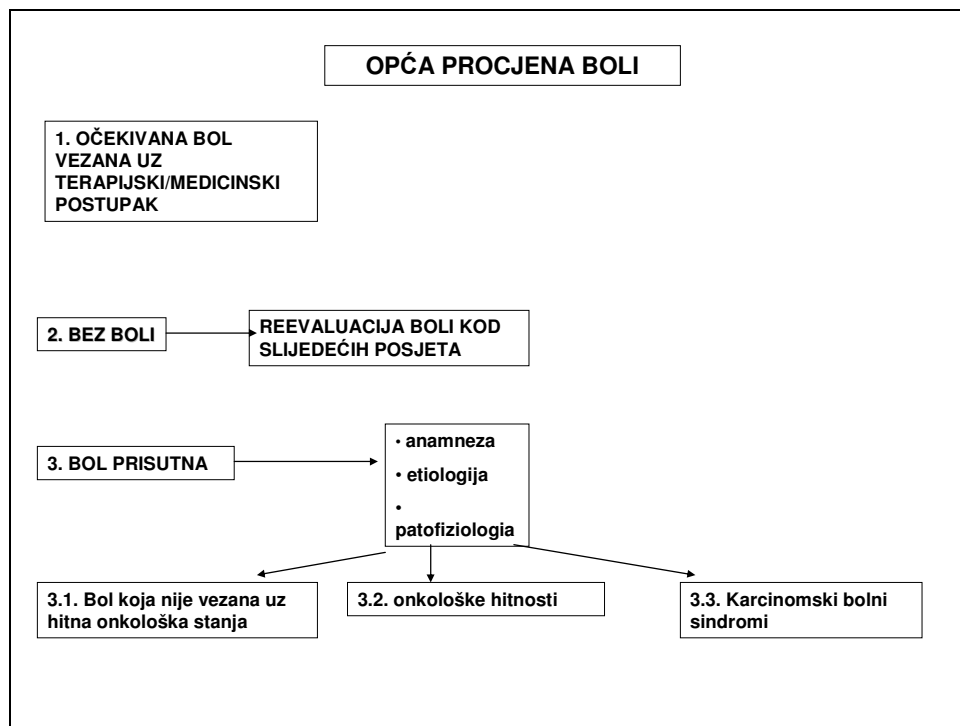
- Fizički učinak/manifestacije
- Funkcionalni učinak (interferencija sa dnevnom aktivnošću)
- Psihosocijalni učinak (anksioznost, interpersonalni odnosi)
- Duhovni učinak

Alati za procjenu boli:

Uključuju vizualnu analognu skalu, numeričku i verbalnu skalu za bol, po potrebu toplomjer za bol, ili skalu bolnog lica. Služe kao monitor terapijskog uspjeha i evaluacije boli. Procjenu valja činiti regularno, a najmanje dnevno ukoliko analgezija nije učinkovita. **D**

Opća procjena boli omogućuje razlikovanje podgrupa bolesnika oboljelih od karcinoma i određivanje terapijskog postupka. (slika 1).

Slika 1: Opća procjena boli



2. Opći principi liječenja karcinomske boli

Bolesnik mora dobiti informacije i upute o boli i njezinoj terapiji i preuzeti aktivnu ulogu u liječenju. **B**

2.1. WHO (World Health Organization) trostepena analgoscakala - Tablica 1.

Analgoscakala određuje terapiju prema intenzitetu boli i treba je slijediti kod određivanja terapije boli. U smislu „skale za mjerenje boli“ u uporabi je najčešće takozvana numerička skala (enlg. numerical rating scalce, NRS) **D**

Tablica 1: WHO analgoscakala

Stepenica	Jačina boli (NRS)	Analgetski izbor
1: blaga bol	< 3	Paracetamol /NSAIL
2: blaga do srednje jaka	3-6	Blagi opioid /+1
3: jaka bol	>6 – 10	Jaki opioidi + 1

Kritika WHO analgoscakale: korist slabih opioida u liječenju karcinomske boli, upitnost superiornosti u odnosu na NSAIL (nesteroidni protuupalni lijekovi).

Zaključak: kod onih kod kojih je prisutna brza progresija boli ili je potrebna brza titracija upitno je postupno prebacivanje sa prve na drugu stepenicu. (Tablica 2: analgetski lift)

Tablica 2: Analgetski lift

JAKINA BOLI	TERAPIJSKI POSTUPAK
BLAGA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ započeti neopioidnim analgetikom ▪ po potrebi niske doze jakih opioida (titracija na zahtjev bolesnika)
SREDNJE JAKA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ započeti niskim dozama jakih opioida + neopioidni analgetik
JAKA	jaki opioid + neopioidni analgetik

- primjena svih raspoloživih formacija jakih opioida adjuvante i invazivne procedure prema indikacijama koristiti kod svih jačina boli

2.2. Opće preporuke za liječenje karcinomske boli

- Bolesnik započinje sa stepenicom ovisno o procijenjenoj jačini boli, analgetici se uvode redom prema analgetskim stepenicama **B**
- Analgezija se daje u regularnim vremenskim intervalima ovisno o farmakokinetici izabranog analgetika i njegovoj formulaciji **D**
- Propisanu analgeziju prilagođavati razini trenutačne boli
- Medikacija za probijajuću bol mora biti dostupna (kratkodjelujući opioidi) **D**
- Ovisno o tipu boli adjuvantni lijekovi moraju biti primjenjeni na svim stepenicama
- oralno davanje analgetika
- davanje analgetika u regularno propisanim intervalima
- brzina prijelaza sa jedne na dugu stepenicu ovisiti će o duljini djelovanja pojedinih analgetika i jačini boli
- dva lijeka iz iste farmakološke skupine, te iste kinetike (npr. dugodjelujući opioid) ne mogu biti propisana zajedno
- adjuvantni analgetici kao koanalgetici mogu biti na indikaciju propisani na svakoj stepenici
- titracija opioidnog analgetika do željenog učinka
- kod terapije opioidnim analgeticima neophodna je prevencija nuspojava (zatvor, mučnina, povraćanje)
- kod uznapredovale bolesti valja preskočiti drugu stepenicu
- Cilj: VAS 3 ili manji, minimum nuspojava, poboljšanje kvalitete življenja
- O planiranom konceptu liječenja treba izvijestiti bolesnika, kontinuirana evaluacija prema individualnom kliničkom statusu svakog bolesnika

3. Neopioidni lijekovi i karcinomska bol

Neopioidni lijekovi mogu biti orimjenjeni na svim stepenicama. Sa opioidima upotreba im rezultira sinergističkim učinkom uzrokujući bolje liječenje boli i niže doze opioida sa manjom učestalosti nuspojava.

3.1 Paracetamol i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)

- Upotrebljavaju se na svim stepenicama ukoliko nisu kontraindicirani **A**

- Nema preporuke za optimalnu dozu NSAIL i COX – 2 inhibitora: treba propisati najmanju učinkovitu dozu u najkraćem periodu za kontrolu simptoma, a potrebu za dugotrajnom primjenom periodički revidirati
- Oprez kod bolesnika sa rizikom za razvoj renalne, gastrointestinalne (GI) i kardiotoksičnosti, nastanak trombocitopenije ili poremećaja zgrušavanja
- Bolesnici sa potencijalom za GI komplikacije trebaju primati misoprostol 800 mcg/dan , standardne doze inhibitora protonske pumpe ili dvostruku dozu H 2 blokatora kao farmakološku profilaksu. **A**
- Ukoliko su dva NSAIL davana u slijedu bez uspjeha, pokušati sa slijedećim
- Ibuprofen je udružen sa najnižim rizikom za nastanak GI krvarenja
- COX – 2 inhibitori imaju značajno niži rizik nastanka GI nuspojava
- Rizik za nastanak tromboembolijskih komplikacija diclofenaka od 150 mg/dan i ibuprofena 2400mg/dan istovjetan COX – 2 inhibitorima

Tablica: 3. Prediktori rizika za nastanak nuspojava kod upotreba NSAIL

NUSPOJAVA	PREDIKTOR
Bubrežna	>60 godina, kompromitiran volumni status, intersticijalni nefritis, papilarna nekroza, istovremena primjena drugog nefrotoksičnog lijeka
GI trakt	>60 godina, anamneza ulkusne bolesti, konzumacija alkohola, visoke doze NSAIL kroz duži period
Kardiovaskularna	Anamneza kardiovaskularnog oboljenja

3.2. Antikonvulzivi i antidepresivi

- Bolesnici sa neuropatskom boli trebaju imati triciklički antidepresiv ili antikonvulziv uz monitoring na nuspojave
- Prvi su izbor lijekova za bolesnika sa neuropatskom boli u korelaciji sa karcinomom
- Pomoć kod bolesnika sa polovičnim odgovorom na opioidnu terapiju
- Izbor lijeka diktirati će i prisutan komorbiditet i drugi ne bolni sindromi prisutni kod bolesnika
- razmisliti o optimalizaciji opioidnog režima prije njihovog uvođenja
- dati ih kod lošeg odgovora na primjenjenu opioidnu terapiju
- izbor adjuvantnog analgetika bazirati na procijeni bolesnika, komparaciji predominantnog tipa boli i pridruženih simptoma, te prisutnog komorbiditeta.
- propisati adjuvantni analgetik prema njegovim farmakološkim karakteristikama, indikacijskim područjima u liječenju boli, potencijalnim nuspojavama, i interakciji sa drugim lijekovima
- pristup je započeti inicijalno niskim dozama, potom dozu titrirati do zadovoljavajućeg analgetskog odgovora ili javljanju nuspojava
- U posebno odabrane grupe bolesnika moguća kombinacija adjuvantnih analgetika

3.4. Ketamin

Primjenjuje se kod nekontrolirane boli drugim terapijskim mjerama. Može biti indiciran kod neuropatske boli, ishemične boli ekstremiteta, i refraktorne karcinomske boli. Općenito se propisuje u kombinaciji sa jakim opioidima i smanjuje njihovu potrošnju za 30 - 50 %.

4. Opioidni lijekovi

4.1. Opći principi propisivanja opioidnog analgetika su:

- Prikladna doza opioidnog analgetika je ona doza koja omogućuje učinkovitu kontrolu boli između intervala davanja na sat, bez pojave nuspojava na koje ne možemo djelovati
- Doza koja je baza za povećanje doze opioidnog analgetika, je ukupna doza opioidnog analgetika primjenjenog u prethodna 24 sata
- Treba povećati dozu na sat i dozu na zahtjev (probijajuća bol), progresivno povećanje doze obično u korelaciji sa progresijom bolesti.
- Ukoliko bolesnik ima kombinaciju opioidni/neopioidni analgetik, razmisliti o prijelazu na čisti opioid ukoliko potreba za opioidom rezultira ekscencom dozom prethodne kombinacije
- Ukoliko bolesnik razvija neprihvatljive opioidne nuspojave, a VAS je < od 4 , razmisliti o smanjenu doze, tiracija za 25 %.
- Ukoliko je kontrola boli neučinkovita ili postoje kontinuirane nuspojave razmisliti o opioidnoj rotaciji
- Kod pretvaranja ili rotacije jednog opioid u drugi:
 - Doza koja se konvertira je ukupna količina opioida kojom je bol učinkovito kontrolirana tijekom protekla 24 sata
 - Izračunati ekvianalgetsku dozu novog opioidnog lijeka: prema preporukama za oralne i parenteralne ekvianalgetske doze

4.2. Putevi unosa opioidnih analgetika

- Za većinu bolesnika peroralni unos je preferiran, učinkovit i jednostavan
- Transdermalni, subkutani i intravenski obično se primjenjuju kod nemogućnosti peroralnog unosa (povraćanje, nemogućnost gutanja)
- Epiduralna i intratekalna primjena preporuča se kada su opioidi učinkoviti, ali je doza takva da dovodi do nastanka nuspojava unatoč rotaciji i optimalnoj upotrebi adjuvantnih analgetika
- Kod bolesnika sa stabilnom boli treba razmisliti o transdermalnoj primjeni opioida
- Moderene tehnologije omogućile su transdermalnu, oralnu transmukoznu i spinalnu primjenu. Prednost im je: povećana bioraspoloživost, redukcija nuspojava, i davanje prednosti od strane bolesnika
- Bukalna, sublingvalna i intranazalna primjena koristi se kod brzodjelujućih formulacija opioidnih analgetika, da bi se omogućila analgezija za probijajuću bol
- Epiduralna i intratekalna primjena sa ili bez lokalnog anestetika povećava učinkovitost, reducira nuspojave. Preporuča se kada jednostavniji načini aplikacije nisu učinkoviti.

4.3. Izbor opioidnog analgetika

Slabi opioidi koji se upotrebljavaju na drugoj stepenici analgoljestvice (skor 3 – 6) su: codein, tramadol/paracetamol fiksna kombinacija i tramadol. Mogu se kombinirati sa neopioidnim analgeticima i adjuvantima.

Na trećoj stepenica analgoskale koriste se jaki opioidni lijekovi. **D**

Tablica 4: Slabi i jaki opioidni analgetici raspoloživi u RH

SLABI OPIOID	JAKI OPIOID
Dihidrocodein	morfin
Tramadol	oksikodon
Tramadol + paracetamol	hidromorfon
	Transdermalni fentanyl
	Transdermalni buprenorfin

4.4. Opći principi za održavanje opioidne terapije:

- Kod kontinuirane boli dati propisanu medikaciju u regularnim intervalima, i propisati analgeziju za probijajuću bol
- Kratkodjelujuće opioidne analgetike konvertirati u dugodjelujuće formulacije kada je nakon titracije kontrola boli stabilna kroz 24 sata
- Omogućiti bolesniku dodatnu – rescue dozu propisivanjem kratkodjelujućih opioida
- Ona iznosi 10 – 20 % bazičnog opioidnog lijeka tijekom 24 sata
- Povećati dozu dugodjelujućeg opioidnog lijeka ukoliko bolesnik kontinuirano treba dodatnu dozu ili kada opioid na sat više nije učinkovit na kraju intervala davanja

4.5. Titracija opioidnih analgetika

Titracija je uvođenje jakog opioida u terapiju prema prethodnom opioidnom statusu oboljelog. Razlikujemo slijedeće grupe bolesnika:

1. opioidno naivni bolesnici
2. bolesnici na slabim opioidima bez analgetskog odgovora
3. bolesnici na jakim opioidima bez analgetskog odgovora
4. bolesnici koji trpe jake boli – potreba brze i učinkovite analgetske intervencije

Titracija se izvodi .

- a) ukoliko je skor boli jednak ili veći od 4
- b) nekontrolirana bol – cilj nije postignut

Titracija se izvodi sa :

- a) kratkodjelujućim peroralnim morfijem (tablica 5)
- b) titracija sa intravenskim morfijem (tablica 6)

Tablica 5: Titracija peroralnim morfijem

GRUPA	POČETNA DOZA	POSTUPAK
OPIOIDNO NAIVNI BOLESNICI	5-15 mg kratkodjelujućeg peroralnog morfija(MO) ili ekvivalent	Procjena učinkovitosti i nuspojava nakon 60minuta
BOLESNICI NA OPIOIDNOM ANALGETIKU	10 – 20 % (1/6) bazičnog opioidnog analgetika uzetog unutar zadnja 24 sata	Početnu dozu dodavati svakih 15 – 30 minuta. Ukupnu dnevnu dozu konvertirati u dugodjelujući peroralni MO ili ekvianalagetsku dozu drugog opioidnog analgetika

Tablica 6. Titracija intravenskim morfijem

GRUPA	POČETNA DOZA
OPIOIDNO NAIVINI BOLESNICI	2 – 5 mg i.v. MO ili ekvivalent
BOLESNICI NA OPIOIDNOM ANALGETIKU	10 – 20 % bazičnog opioidnog analgetika uzetog unutar zadnja 24 sata konvertirano u i.v. morfij

Terapijski pristup opioidno naivnim bolesnicima obzirom na jačinu boli prikazan je na tablici 7.

Tablica 7. Terapijski pristup opioidno naivnim bolesnicima

STEPENICA	POSTUPAK	DODATNI POSTUPAK
1: blaga bol	Paracetamol/NSAIL/kratkodjelujući opioid	<ul style="list-style-type: none"> • Prepoznati i liječiti nuspojave • Koanalgetici za specifične bolne sindrome • Edukacija bolesnika i obitelji • Psihosocijalna potpora • Optimalizacija nefarmakoloških intervencija • Reevaluacija boli i učinka terapije
2: blaga do srednje jaka	titracija kratkodjelujućim opioidom	
3: jaka bol	Brza titracija kratkodjelujućim opioidom	

4.6. Opioidi i ekvivalentske doze

Za rotaciju jednog opioida u drugi neophodno je poznavanje ekvivalentskih doza. Tablica 8 prikazuje konverziju jednog u drugi opioidni analgetik obzirom na pojedini opioidni analgetik i put unosa lijeka u organizam.

Tablica 8. Preporuke za konverziju opioidnih analgetika

KONVERZIJA PERORALNOG U PERORALNI OBLIK		
CODEIN	MORFIJ	:10
TRAMADOL	MORFIJ	:5
MORFIJ	OXYCODON	:2
MORFIJ	HYDROMORPHON	:7,5
KONVERZIJA ORALNOG U SUBKUTANI OBLIK		
MORFIJ	MORFIJ	:2
OXYCODONE	MORFIJ	Nema promjene
OSTALE KONVERZIJE		
S.C ILI I.M. MORFIJ	I.V. MORFIJ	Nema promjene
I.V. MORFIJ	ORALNI MORFIJ	X 2
ORALNO MORFIJ	I.M. MORFIJ	: 2

Tablica 9: Preporuke za konverziju oralnog morfija u transdermalni fentanyl

Oralni morfin (mg/dan)	TTS fentanyl ($\mu\text{g/h}$)
< 135	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

Tablica 10. Preporuke za konverziju oralni morfij transdermalni buprenorfin

MO mg	20	40	80	120	160	240
BUPRENORFIN mcg/h	8,75 (1/4)	17,5 1/2	35	52,5	70	105

Preporuka za uvođenje transdermalnog fentanyla kod bolesnika na jakom opioidu.

- Opioid kratkog djelovanja svaka 4 sata: TTS fentanyl : nastaviti još 12 sati po stavljanju prvog naljepka
- Peroralni opioid svakih 12/h: zadnja doza i prvo stavljanje TTS fentanyla istovremeno
- 24 h peroralni opioid: prvi TTS fentanyl 12 sati nakon zadnje doze

4.7. Opioidna rotacija.

Je zamjena jednog opioida drugim jakim

- ukoliko visokom dozom propisanog opioida ne postizemo željeni opioidni učinak (pojava tolerancije) **B**
- propisani opioid izaziva nuspojave koje značajno narušavaju kvalitetu života oboljelog. Odnosno nuspojave su rezistentne unatoč adekvatnom terapijskom pristupu.
- Kod rotacije dozu primjenjenog opioidnog lijeka smanjimo za polovinu ili 2/3 propisane, dozu konvertiramo u ekvivalentsku dozu novopropisanog dugodjelujućeg opioidnog analgetika.
- Novu dozu titrirati tijekom naredna 24 sata, kod neučinkovite analgezije ići na 100 % ekvivalentsku dozu ili uvećanu za 25 % ako je potrebno
- Kratkodjelujući morfij dodamo za titraciju i liječenje probijajuće boli.

4.8 Opioidna hiperalgezija

- je adaptacije u nociceptivnom sustavu, mehanizmi desenzitizacije i senzitivacije
- paroksizmalna osjetljivost na bolni podražaj
- pronociceptivni učinak opioidnih analgetika

Klinički je karakterizirana sa bezrazložnim smanjenjem opioidne učinkovitosti, promjenjenom kvalitetom i distribucijom boli. Povećavanje doze opioida povećava osjetljivost na bolni podražaj.

Mogući terapijski pristup:

- smanjivanje doze
- rotacija opioidnog analgetika
- kombinacija opioida i drugih lijekova (NSAIL)
- stabilizacija NMDA receptora (ketamin, deksrometorfan)
- male doze antagonista opioida

4.9. Ukidanje terapije s jakim opioidom

Opioidni lijekovi moraju se ukidati postupno:

- 50 % dnevne doze tijekom prva dva dana ukidanja
- 25 % manje svaka slijedeća dva dana do ekvivalentske dnevne doze od 30 mg morfija
- ekvivalentska dnevnu dozu od 30 mg morfija kroz naredna dva dana primijeniti
- ukinuti jaki opioid

4.10. Prevencija i liječenje opioidnih nuspojava

Bolesnici koji započinju sa opioidnom terapijom za srednje jaku ili jaku bol trebaju ukoliko se javi potreba primiti antiemetike. Radi prevencije konstipacije nužna je primjena stimulanata i laksativa.

Princip liječenja nuspojava opioidnim analgeticima prikazan je na tablici 11.

Tablica 11: Liječenje nuspojava opioidne terapije

NUSPOJAVA	POSTUPAK
Opstipacija	Laksativ Izmjena puta unosa
Mučnina i/ili povraćanje	Antiemetici rotacija
Sedacija	Rotacija Epiduralna/intratekalna primjena
Pruritus	Rotacija antihistaminici
Psihotropni simptomi	Rotacija haloperidol

5. Probijajuća bol

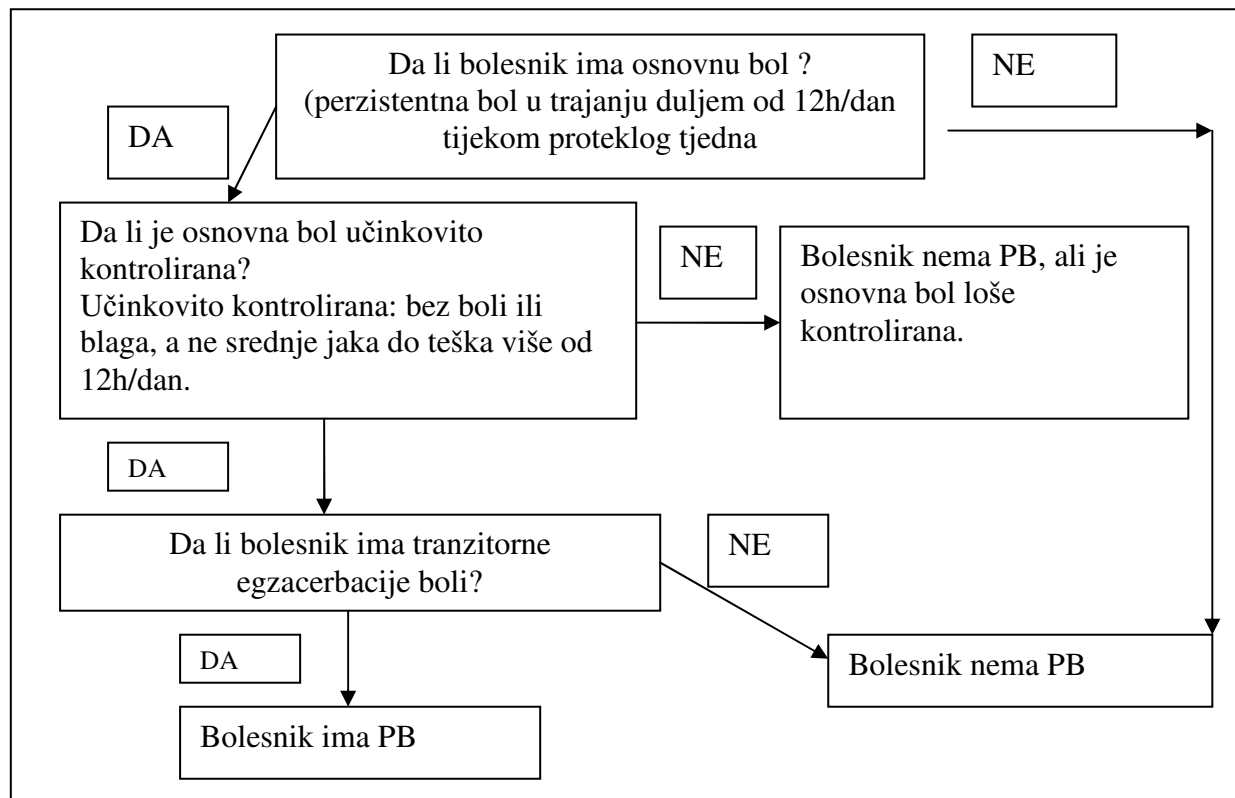
5.1. Definicija i dijagnoza

Pod probijajućom boli podrazumjevamo tranzitornu egzacerbaciju boli koja se pojavljuje ili spontano ili u relaciji sa specifičnim prediktibilnim ili neprediktibilnim trigerom, usprkos relativno stabilnoj i dobro kontroliranoj osnovnoj (pozadinskoj) boli.

Klasifikacija PB se bazira u odnosu na specifični događaj, pa razlikujemo (slika 1):

1. Spontana bol ("idiopatska") : javlja se neočekivano.
2. Incidentalna, očekivana (precipitirajuća ili u korelaciji sa kretanjem pokretima): bol je vezana uz specifične događaje i subklasificira se u tri kategorije:
 - Voljna incidentalna (očekivana): uzrokovana voljnim aktom (šetnja)
 - Ne- voljna očekivana: izazvana nevoljnim aktom (kašalj)
 - Proceduralna u korelaciji sa terapijskim postupkom

Slika 2: Algoritam za dijagnozu probijajuće boli



5.2 . Smjernice za liječenje probijajuće boli **D**

1. Bolesnike sa boli treba procijeniti na prisutstvo PB (D)
2. PB kod bolesnika mora biti specifično procijenjena (D)
3. Terapijski pristup PB mora biti individualiziran (D)
4. Treba razmotriti liječenje osnovnog uzroka boli (D)
5. Treba razmotriti izbjegavanje/liječenje precipitirajućih uzroka boli(D)
6. Treba razmotriti modifikaciju analgezije na sat za osnovnu bol (D)
7. Opioid su izbor za „spasonosnu medikaciju“ u liječenju PB (D)
8. Doza opioida „spasonosna doza“ mora biti određena na osnovi individualne titracije (D)
9. Nefarmakološke metode liječenja PB trebaju biti primjenjene (D)
10. Neopioidni analgetici mogu biti upotrebljeni za liječenje probijajuće boli (D)
11. Interventne tehnike mogu biti upotrebljene za liječenje probijajuće boli (D)
12. Reevaluacija bolesnika (D)

6.Liječenje karcinomske boli – umirući bolesnik

6.1.Očekivano trajanje života: tjedni, dani, umirući pacijent

- dozu opioida reducirati kod razvoja hipotenzije, respiratorne insuficijencije, smanjenja razine svijesti

- Održavati analgetsku terapiju optimalizacijom provodeći titraciju
- prepoznati i liječiti opioidom induciranu neurotoksičnost, osobito hiperalgeziju
- potrebu sa smanjenjem doze opioida činiti prema smjernicama, izbjegavajući sustezanje ili opioidnu krizu
- balansirana analgezija ovisno o razini smanjenja stanja svijesti u dogovoru sa bolesnikom
- modifikacija puta unosa na indicaciju, koristeći ekvianalgetske doze
- razmisliti o palijativnoj sedaciji, invazivnim tehnikama ili “totalnoj analgeziji” kod refraktorne boli

6.2.Totalna analgezija

Definira se kao stanje minimalne ili odsutne bolne percepcije u prisutnosti potentnog neuropatskog ili nociceptivnog bolnog stimulansa, a bez namjerene promjene stanja svijesti bolesnika. Terapijski cilj: kupiranje boli, ne sedacija, amnezija ili besvjesnost.

- Ketamin: najčešći izbor u subanestetskim dozama
- Bolus doza 0,1 mg/kg
- Nastaviti i.v. ili s.c. kontinuiranom infuzijom čija će doza biti određena trajanjem učinka bolus doze.
- Ukoliko bolesnik ima i opioidni analgetik: dozu smanjiti za 25 – 50 (titracija)
- Lidocain: mogući izbor :1-3 mg/kg bolus, kontinuirana infuzija 1-2 mg/kg/h

6.3.Palijativna sedacija

- potvrdi da bolesnik ima refraktorne simptome i da neminovno umire
- refraktorni simptomi: simptomi koji nisu adekvatno terapijski riješeni unatoč agresivnoj palijativnoj skrbi
- neminovna smrt: prognoza: sati – dani: potvrđena od najmanje 2 liječnika
- Dobiven informirani pristanak od bolesnika/skrbnika
- diskutiraj s bolesnikom o statusu, terapijskim ciljevima i prognozi
- objasni da je sedacija kontinuirana primjena lijekova koji će bolesnika učiniti besvjesnim
- objasni da je ona ukidanje životno prolongirajuće terapije i uskraćivanje CPR-
- odaberi prikladan plan sedacije prema bolesnikovom statusu i konkomitantnoj terapiji

Tablica 12: Izbor lijeka za palijativnu sedaciju

LJEK	NAČIN APLIKACIJE	DOZA	NAPOMENA
TIOPENTAL	i.v. infuzija	0,5 – 1 mg/kg/h	Nakon 1 mg/kg inicijalne doze
HALOPERIDOL	S.C/I.V. infuzija	10 mcg/kg/h	Nakon 0,5 – 5 mg inicijalne doze
DIAZEPAM	1.rektalno 2. i.v. inf.	1. 5 – 20 mg/4 sata 2. 1 -5 mg/h	2. Nakon 0,25 – 0,5 mg/kg inic. doze
MIDAZOLAM	S.C/I.V. infuzija	1 – 5 mg/h	Nakon 1 -5 mg inicijalne doze
PROPOFOL	i.v. infuzija	100 mg/h	Nakon 10 – 20 mg
KETAMIN	S.C/I.V. infuzija	0, 015 mg/kg/min	Nakon 0,1 mg/kg inicijalne doze

7. Koštani sekundarizmi, bifosfonati i zračenje

U kostima, od zloćudnih se tumora najčešće nalaze metastatski tumori (koštani sekundarizmi) drugih primarnih sijela. Nakon pluća i jetre, kosti su jedno od najčešćih mjesta gdje zloćudne bolesti metastaziraju. U najvećem dijelu se radi o sekundarizmima karcinoma dojke i prostate. Oni se javljaju u gotovo dvije trećine pacijenata oboljelih od ovih tumora. Također u visokom postotku, u oko 30-40% slučajeva, u kosti metastaziraju karcinomi pluća, bubrega, štitne žlijezde, a u manjem postotku i ostali tumori. Prognoza, odnosno preživljenje, nakon postavljanja dijagnoze ovisi o primarnom tumoru, te se kreće od 6 mjeseci za karcinom pluća, do nekoliko godina kod karcinoma prostate i dojke. Iako je pregradnja kosti kontinuirani cijeloživotni proces, u području razvoja metastaza dolazi do molekularnih međusobno stimulatornih međureakcija između zdravih stanica kosti (osteoklasta i osteoblasta) i zloćudnih tumorskih stanica. Izlučivanje citokina i faktora rasta iz tumorskih stanica mijenja aktivnost osteoklasta i osteoblasta, te o njihovoj funkciji i međusobnoj ravnoteži ovisi priroda lezije i radiološki nalaz.

Ovisno o ravnoteži aktivnosti osteoklasta (koji razgrađuju koštanu strukturu) i osteoblasta (koji izgrađuju kost), koštane metastaze mogu biti osteolitičke (ukoliko dolazi do lokaliziranog razora koštane strukture) ili osteoplastičke (lokalizirana sklerotična promjena kosti). Osteolitičke metastaze predstavljaju osobitu opasnost za nastanak „spontanih“ ili patoloških fraktura, stoga se moraju liječiti što prije.

Koštane metastaze mogu uzrokovati razne simptome i komplikacije (koštana zbivanja, engl. skeletal-related events, SRE). Prvi simptom pojave koštanih sekundarizama je najčešće bol, a njen karakter je različit. Bol je uzrokovana lokalnom destrukcijom kosti, pritiskom na krajeve živaca te otpuštanjem raznih upalnih medijatora, neuropeptida i citokina. Nejasna, difuzna, tupa bol se javlja kod gotovo svih koštanih metastaza bez obzira na njihovu lokaciju, dok pojava oštre probadajuće boli, naročito praćene ispadom funkcije pojedinog ekstremiteta ili razvojem neuroloških simptoma govori u prilog nastanka patološke frakture. Neurološki simptomi su posljedica patoloških fraktura s kompresijom na živčano tkivo. Najčešće se javljaju kod metastaza u kralješke s posljedičnim frakturama ili direktnim prodorom tumora u spinalni kanal i kompresijom medule. Od ostalih manifestacija koštanih metastaza najčešći je metabolički poremećaj razvoj hiperkalcemije. Komplikacije uzrokovane koštanim

metastazama znatno smanjuju kvalitetu života bolesnika i povećavaju troškove liječenja, stoga je važno, ukoliko je moguće, pravovremeno ih spriječiti i, što je moguće više, ublažiti.

Optimalno liječenje koštanih sekundarizama zahtjeva multidisciplinarni pristup. Kirurško liječenje, zračenje, te sistemsko liječenje se koriste bilo pojedinačno, bilo u kombinaciji.

7.1. Bifosfonati B

Sistemska terapija može biti usmjerena direktno na tumorske stanice ili na faktore koje izlučuju tumorske stanice, citokine i faktore rasta. Kemoterapija, biološki lijekovi i endokrina terapija imaju direktan antitumorski učinak, dok **bifosfonati** djeluju primarno na osteoklaste, pa smanjuju patološki povišenu koštanu razgradnju ili neravnotežu između aktivnosti osteoklasta i osteoblasta (primjerice, kod osteoporoze). Izbor antitumorskog liječenja ovisi o porijeklu i osobinama primarnog tumora, uznapređovalosti i kliničkoj prezentaciji bolesti i dostupnosti pojedinih terapijskih modaliteta. **Bifosfonati** su analozi pirofosfata koje izazivaju apoptozu osteoklasta. Postoje u peroralnom i parenteralnom obliku. Klodronat i ibandronat su se pokazali najučinkovitijim u peroralnoj primjeni, a zoledronična kiselina, pamidronat i ibandronat u parenteralnoj primjeni. Trenutačne su preporuke da se parenteralni bifosfonati uključuju u liječenje koštanih sekundarizama kod pacijenata sa multiplim mijelomom i karcinomom dojke od samog postavljanja dijagnoze nadalje. Također se smatra da koristi od liječenja imaju i pacijenti s karcinomom prostate, ali i s ostalim tumorima ako su kosti dominantno sijelo bolesti. Dozu bifosfonata treba prilagoditi funkciji bubrega, a obavezno je određivanje klirensa kreatinina prije primjene bifosfonata te praćenje tijekom liječenja, kao i odgovarajuća hidracija prije primjene samog lijeka. Denosumab je monoklonalno protutijelo koje se veže na RANK ligand (engl. Receptor Activator of Nuclear Factor-KappaBeta Ligand) i time inhibira aktivnost osteoklasta i resorpciju kosti. Nije još registriran u RH a u inozemstvu je registriran za liječenje osteoporoze i koštanih sekundarizama.

7.2. Radioterapija B

Zračenje uzrokuje lomove DNA i produkciju slobodnih radikala a time direktna i indirektna oštećenja stanica. Tumorske stanice, u usporedbi s normalnim stanicama, imaju razmjerno manju sposobnost popravka nastalih oštećenja, na čemu se temelji liječenje zračenjem. Oko polovica bolesnika oboljelih od maligne bolesti zahtijeva u nekoj fazi terapiju zračenjem. Uništavanjem tumorskih stanica, dolazi i do smanjenja ili ublažavanja tegoba koje su uzrokovane u bolesnika tumorskom kompresijom i infiltracijom.

Radioterapija tako, najčešće u slučaju koštanih ali i moždanih sekundarizama, ublažava bol. Sprečava daljni razvoj osteolitičkih i osteoplastičnih promjena, patoloških fraktura i poboljšava cijeljenje ukoliko je fraktura već prisutna. Antidolorozni učinak radioterapije nije proporcionalan veličini date doze. Nuspojave su načešće blagog karaktera, a kao česta nuspojava kod radioterapije područja kralježnice, može se javiti mučnina i povraćanje uzrokovani paralelnim ozračivanjem probavnog sustava ili edemom kralježnične moždine. Kako bi se to spriječilo, može se preventivno ordinirati antiedematozna terapija (npr. deksametazon) kod radioterapije kralježnice ili antiemetici (npr. ondansetron) kod radioterapije područja probavnog sustava. Provedene su brojne studije s različitim dozama i brojem frakcija, međutim ne postoji definitivni stav kakav bi bio optimalan tretman koštanih metastaza. U usporedbi sa zračenjem s radikalnom (kurativnom) namjerom i koje se najčešće primjenjuje kod nalaza nemetastatske bolesti, u bolesnika s tumorskim metastazama primjenjuje se, a zbog neizlječivosti bolesti, najčešće zračenje s palijativnom namjerom. Tada se primjenjuje razmjerno manji broj frakcija, a veličina pojedinačne doze ili frakcije zračenja je viša od onih koje se primjenjuju kod zračenja s radikalnom namjerom (tada su pojedinačne

doze ili frakcije zračenja obično 2 ili 1,8 Gy). Kod zračenja s paliјativnom namjerom koje se primjenjuje kod koštanih sekundarizama može se primjeniti jednokratno zračenje s 8Gy ili frakcionirana zračenje, primjerice, 20Gy/5 frakcija, 24 Gy/4 frakcije, 24Gy/6 frakcija, te 30Gy/10 frakcija. Dokazana je jednaka učinkovitost u smanjenju boli tijekom najmanje 12 mjeseci, uz napomenu da je kod korištenja jednokratnog zračenja s 8Gy veći broj reiradijacija i patoloških fraktura. Najnižom učinkovitom jednokratnom dozom se smatra doza od 8Gy, jer, u usporedbi s dozama od 6Gy i 4Gy, omogućava bolju kontrolu boli. Zbog navedenih razloga, krajnja odluka o dozi i broju frakcija ovisi i o izvedbenom stanju bolesnika (ECOG, Karnofsky), lokaciji koštanih sekundarizama te duljini očekivanog preživljenja. Kod bolesnika dobre prognoze i izvedbenog stanja i sa solitarnom metastazom kosti (što je čest slučaj npr. u bolesnica s karcinomom dojke) cilj radioterapije bi, osim smanjenja boli, trebao biti i bolja mineralizacija kosti, što se bolje postiže multifrakcioniranim zračenjem. Pri odluci o kombinaciji s kirurškim zahvatom, neki autori preporučuju prethodni profilaktički kirurški zahvat femura ukoliko je zbog metastaze kortikalis aksijalno zahvaćen u dužini većoj od 3 cm. Kod provođenja radioterapije treba uvijek imati na umu da zračenjem koštane srži koja aktivno proizvodi krvne stanice može doći do pogoršanja krvne slike i time negativnog utjecaja na ev. daljnju primjenu kemoterapije.

Poseban oblik radioterapije je sistemska primjena radioaktivnih izotopa (npr. fosfor-32, stroncij-89, samarium-153) koji se selektivno nakupljaju u područjima pojačane koštane pregradnje gdje svojim zračenjem kratkok dometa djeluju na metastaze.

8. Invazivne metode liječenja karcinomske boli

Većina indikacija obuhvaća: **B**

1. Bol koja se može učinkovito liječiti blokovima živaca kao primjena bloka celijačnog plexusa za gornji abdomen ili gornjeg hipogastričnog plexusa za donji, blokada interkostalnih živaca ili primjena blokova perifernih živaca
2. primjena invativnih tehnika kod nastanka netolarebilnih nuspojava.

Uobičajne procedure koje se mogu koristiti obuhvaćaju:

1. regionalne infuzije
 - epiduralna primjena
 - intratekalna primjena
 - izvođenje regionalnih blokova
2. perkutana vertebroplastika
3. neurodestruktivne procedure
4. neurostimulacijske procedure
5. radifrekventna ablacija

Literatura:

1. Ahmedzai SH, Gralla RJ, Dickenson AH. An introduction to current opinion in supportive and palliative care. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007;1:1-2.
2. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized double-blind study. *J Clin Oncol* 2004;22:185-92.
3. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, Kaasa S, Poulain P, Radbruch L, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:239-55.
4. Chang MC, Chang YC, Chiou JF, Tsou TS, Lin CC. Overcoming patient-related barriers to cancer pain management for home care patients. A pilot study. *Cancer Nurs* 2002;25:470-6.
5. Chow E. Update on radiation treatment for cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007;1:11-5.
6. Cohen MZ, Williams L, Knight P, Snider J, Hanzik K, Fisch MJ. Symptom masquerade: Understanding the meaning of symptoms. *Support Care Cancer* 2004;12:184-90.
7. Coleman RE, Lipton A, Roodman GD, Guise TA, Boyce BF, Brufsky AM, Clézardin P, Croucher PI, Gralow JR, Hadji P, Holen I, Mundy GR, Smith MR, Suva LJ. Metastasis and bone loss: advancing treatment and prevention. *Cancer Treat Rev* 2010;36:615-20.
8. Dahele M, Senan S. Radiation oncology: overview and recent advances. *J R Coll Physicians Edinb.* 2010;40:136-43; quiz 143-4.
9. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009;13:331-8.
10. Djulbegovic B, Coleman R, Stahel R, Singh D, Lyman G. Evidence-based oncology in cancer treatment reviews. *Cancer Treat Rev* 2003;29:45-50.
11. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1032-45.
12. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-51.
13. Eisenberg E, Marinangeli F, Birkhahm J, Paladín A, Varrassi G. Time to modify the WHO analgesic ladder? *Pain Clin Update* 2005;13:1-4.
14. Fairchild A, Goh P, Sinclair E, Barnes EA, Ghosh S, Danjoux C, Barbera L, Tsao M, Chow E. Has the pattern of practice in the prescription of radiotherapy for the palliation of

thoracic symptoms changed between 1999 and 2006 at the rapid response radiotherapy program? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:693-700.

15. Fairchild A, Harris K, Barnes E, Wong R, Lutz S, Bezjak A, Cheung P, Chow E. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008;26:4001-11.

16. Fairchild A, Barnes E, Ghosh S, Ben-Josef E, Roos D, Hartsell W, Holt T, Wu J, Janjan N, Chow E. International patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: evidence-based practice? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1501-10.

17. Galer B, Jensen M, Ma T, Davies P, Rowbotham M. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin J Pain* 2002;18:297-301.

18. García Rodríguez L, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal antiinflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-72.

19. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34.

20. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann K. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996;64:107-14.

21. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8.

22. Hanks G, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay H i sur. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-93.

23. Huić M. Medicina temeljena na dokazima. U: Marušić M, ur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Medicinska naklada, Zagreb, 2008, 4. izdanje, str. 218-32.

24. Huić M. Hijerarhijske razine dokaza. U: Marušić M, ur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Medicinska naklada, Zagreb, 2008, 4. izdanje, str. 279-81.

25. Juretić A. Patofiziologija maligne boli. U: Majerić-Kogler V, Juretić A, ur. Suvremeni pristup liječenju maligne boli. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 7-9.

26. Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002;2:60-5.

27. Kleeberg UR. Promoting palliative care is prerequisite to future integrity of a comprehensive humane medicine. *Onkologie* 2010;33:575-6.

28. Lin A, Ray ME. Targeted and systemic radiotherapy in the treatment of bone metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:669-75.
29. Lossignol DA, Dumitrescu C. Breakthrough pain: progress in management *Curr Opin Oncol* 2010;22:302-6.
30. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004;9:571-91.
31. Lutz ST, Chow EL, Hartsell WF, Konski AA. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer*. 2007;109:1462-70.
32. Lutz S, Lo SS, Chow E, Sahgal A, Hoskin P. Radiotherapy for metastatic bone disease: current standards and future prospectus. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:683-95.
33. Lutz S, Korytko T, Nguyen J, Khan L, Chow E, Corn B. Palliative radiotherapy: when is it worth it and when is it not? *Cancer J* 2010;16:473-82.
34. Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, Passardi A, Calpona S, Turriziani A, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer* 2005;13:888-94.
35. McNicol E, Strassel S, Goudas L, Lau J, Carr D. Nonsteroid antiinflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systemic review. *J Clin Oncol* 2004;22:1975-92
36. Manchikanti L, Datta S, Derby R, Wolfer LR, Benyamin RM, Hirsch JA; American Pain Society. A critical review of the American Pain Society clinical practice guidelines for interventional techniques: part 1. Diagnostic interventions. *Pain Physician* 2010;13:E141-74.
37. Marier J, Lor M, Potvin D, Dimarco M, Morelli G, Saedder E. Pharmacokinetics, tolerability, and performance of a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl relative to the commercially available reservoir formulation in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006;46:642-53.
38. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:409-16.
39. Mehrotra B. Bisphosphonates--role in cancer therapies. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:19-26.
40. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006;32:304-15.
41. Mercadante S. Opioid titration in cancer pain: a critical review. *Eur J Pain* 2007;11:823-30.
42. Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the world Health Organization analgesic ladder? *Cancer Control* 2000;7:149-56.

43. Pereira J, Lawlor P, Vigrano A, Dorgan M, Bruera E. Equianalgesic dose ratios for opioids: A critical review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:672-87.
44. Porta-Sales P, Gomez-Batiste X, Tuca-Rodriguez A, Madrid-Juan F, Espinosa-Rojas H, et al. WHO analgesic ladder – or lift? *Eur J Pall Care* 2003;10:105–9.
45. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273–81
46. Rades D, Schild SE, Abrahm JL. Treatment of painful bone metastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:220-9.
47. Rades D, Lange M, Veninga T, Stalpers LJ, Bajrovic A, Adamietz IA, Rudat V, Schild SE. Final results of a prospective study comparing the local control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:524-30.
48. Rogers MS, Todd CJ. The ‘right kind’ of pain: Talking about symptoms in outpatient oncology consultations. *Palliat Med* 2000;14:299-307.
49. Ross JR, Ridley J, Quigley C, Welsh KI. Clinical pharmacology and pharmacotherapy of opioid switching in cancer patients. *Oncologist* 2006;11:765-73
50. Stjernsward J, Colleau S, Ventafridda V. The World Health Organization Cancer Pain and Palliative Care Program. Past, present, and future. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:65-72.
51. Stockler M, Vardy J, Pillai A, Warr D. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J Clin Oncol* 2004;22:3389-94.
52. Šarić N, Juretić A, Bašić-Koretić M, Bišof V. Bifosfonati u liječenju bolesnika s rakom prostate. U: Šamija M i suradnici. *ur. Rak prostate-najvarijabilniji zloćudni tumor*. Zagreb: Medicinska naklada, 2010, str. 286-96.
53. Šarić N, Pućo K, Juretić A. Patološke frakture kostiju. U: Šamija M, Nemet D i sur, ur. *Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika*. Zagreb: Medicinska naklada; 2010, str. 294-8.
54. Šarić N, Pućo K, Juretić A. Bolni sindromi pri zloćudnoj bolesti. U: Jukić M, Majerić-Kogler V, Fingle M i sur, ur. *Bol – uzroci i liječenje*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 243-56.
55. Thariat J, Marcy PY, Lagrange JL. Trends in radiation therapy for the treatment of metastatic and oligometastatic disease in 2010. *Bull Cancer* 2010;97:1467-76.
56. Twycross R, Lickiss N. Pain control and the World Health Organization analgesic ladder. *JAMA* 1996;275:835. Comment on Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274:1870-3.

57. Vadalouca A, Moka E, Argyra E, Sikioti P, Siafaka I. Opioid rotation in patients with cancer: a review of the literature. *J Opioid Manag* 2008;4:213-50.
58. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Fossion E, Vermorken JB. Bisphosphonates in oncology: rising stars or fallen heroes. *Oncologist* 2009;14:181-91.
59. Vielvoye-Kerkmeer A, Mattern C, Uitendaal M. Transdermal fentanyl in opioid-naive cancer pain patients: an open trial using transdermal fentanyl for the treatment of chronic cancer pain in opioid-naive patients and a group using codeine. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:185-92.
60. Warfield CA. Controlled-release morphine tablets in patients with chronic cancer pain: a narrative review of controlled clinical trials. *Cancer* 1998;82:2299-306.
61. Wells N, Hepworth JT, Murphy BA, Wujcik D, Johnson R. Improving cancer pain management through patient and family education. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:344-56.
62. Yates P, Aranda S, Edwards H, Nash R, Skerman H, McCarthy A. Family caregivers' experiences and involvement with cancer pain management. *J Palliat Care* 2004;20:287-96.