

# Farmakološko liječenje boli u djece s malignim bolestima

---

Roganović, Jelena; Radić Nišević, Jelena

Source / Izvornik: **Paediatrica Croatica, 2017, 61, 220 - 226**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:558919>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



## FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE BOLI U DJECE S MALIGNIM BOLESTIMA

JELENA ROGANOVIĆ, JELENA RADIĆ-NIŠEVIĆ\*

*Bol je čest simptom u djece s malignim bolestima. Etiopatogeneza maligne boli uključuje brojne čimbenike vezane uz neoplazmu te dijagnostičke i terapijske postupke. Kontrola boli je važna komponenta suvremene potporne terapije u pedijatrijskoj onkologiji. Liječenje je često kompleksno i zahtjeva holistički pristup, koji obuhvaća farmakološke i nefarmakološke postupke. Učinkovito farmakološko liječenje koristi strategiju u dva koraka. Paracetamol i ibuprofen su prvi izbor za blagu bol u djece starije od 3 mjeseca. Za umjerenu do jaku bol koriste se opioidi. Analgetike treba primjenjivati u regularnim vremenskim razmacima, najučinkovitijim i najjednostavnijim putem.*

Deskriptori: MALIGNNE BOLESTI, LIJEČENJE BOLI, DJECA

Neoplazma je značajan uzrok perzistentne boli u djece. Svjetska zdravstvena organizacija je izdala smjernice za globalnu primjenu principa liječenja boli i palijativne skrbi pedijatrijskih onkoloških bolesnika. Smjernice sadrže informacije o procjeni boli, primjeni analgetika i adjuvantnih lijekova te uporabi nefarmakoloških intervencija u djece s malignom boli (1).

### OSOBITOSTI BOLI U DJECE S MALIGNIM BOLESTIMA

U djece s malignim bolestima razlikuje se nekoliko kategorija boli: bol povezana s medicinskim postupcima, bol povezana s medularnom infiltracijom maligne bolesti, neuropatska bol, bol povezana s tumorima središnjeg živčanog sustava, bol u kostima, fantomska bol, visceralna bol i bol povezana transplantacijom koštane srži (TKS) (2).

### Bol povezana s medicinskim postupcima

Invazivne bolne procedure u djece s malignim bolestima uključuju dijagnostičke i terapijske intervencije, kao punkciju koštane srži, lumbalnu punkciju, biopsiju kosti, biopsiju tumora, venepunkcije i postavljanje centralnog venskog katetera. Postupci se kod postavljanja dijagnoze vrše u vrlo kratkom vremenu, pa osim fizičke boli često u djeteta uzrokuju strah i tjeskobu s većim rizikom pojačanog stresa kod budućih postupaka (3). Stoga kod djeteta s neoplazmom treba planirati već prvu invazivnu proceduru. U većini pedijatrijskih onkoloških centara je danas standard anestezija ili duboka sedacija propofolom te intravenska opća anestezija s brzim početkom i kratkim trajanjem. Dubina anestezije se lako može titrirati do dubokog stupnja sedacije ili opće anestezije i time eliminirati svjesnost, bolna stimulacija i zapamćivanje koje bi dijete iskusilo tijekom procedure (2). Lokalni anestetici se trebaju primijeniti i u slučaju blage ili umjerene sedacije ili anestezije propofolom tako da ukupna doza sedativa i hipnotika bude minimalna, a kontrola boli maksimalna. Obavezno se uključuju kognitivno-bihevioralne metode koje umanjuju anksioznost povezanu s bolnim postupkom. Djeci se objašnjavaju različiti postupci,

od čišćenje kože do bolnog ubrizgavanja lokalnog anestetika. Može se koristiti terapija relaksacijom i distrakcijske metode (glazba, film, pripovijedanje priče) (4, 5). Važna je prisutnost roditelja za vrijeme indukcije anestezije i prilikom buđenja.

Pedijatrijski onkološki bolesnici različito reaguju na bolne podražaje, ovisno o karakteru djeteta, uključujući dimenzije distrakcije i konverzijske upornosti (2). Obzirom da su djeca fizički i emotivno ovisna o roditeljima, na njihovo suočavanje s bolnim doživljajem značajno utječu stres, iskustvo suočavanja i ponašanje roditelja.

### Bol zbog infiltracije koštane srži

Akutne leukemije su najčešće pedijatrijske neoplazme. Brz rast leukemijskih stanica u koštanoj srži često uzrokuje difuznu bol u kostima. Klinička prezentacija boli ovisi o dobi djeteta. U vrlo male djece se najčešće opaža otežan hod ili šepanje, veća djeca se žale na neodređenu difuznu bol, a adolescenti često lokaliziraju bol u dugim kostima i leđima. Solidni tumori mogu metastazirati u koštanoj srži ili kosti i također se prezentirati šepanjem i lokaliziranom ili difuznom boli. Najučinkovitiji način kontrole boli

\*Klinički bolnički centar Rijeka  
Klinika za pedijatriju  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. sc. Jelena Roganović, prim., dr. med.  
Odjel za hematologiju i onkologiju  
Klinika za pedijatriju  
Klinički bolnički centar Rijeka  
51000 Rijeka, Istarska 43  
E-mail: roganovic.kbciri@gmail.com

zbog infiltracije koštane srži je liječenje primarne bolesti. Farmakoterapija uključuje primjenu parenteralnih opioida. Opioidni analgetici se daju putem bolusa ako je bol intermitentna, dok za kontinuiranu bol treba primijeniti analgeziju koju kontrolira bolesnik (engl. Patient-Controlled Analgesia, PCA). Često se koriste i adjuvantni analgetici, paracetamol i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), koji u kombinaciji s opioidima optimiziraju kontrolu boli i smanjuju nuspojave opioida (respiratorna depresija kod primjene visokih doza) (6). U bolesnika s trombocitopenijom, koja je česta kod infiltracije koštane srži, NSAIL se ne preporučuju zbog većeg rizika krvarenja. U ovim slučajevima je izvrsna alternativa analgezija s peroralnim celekoksibom.

#### Neuropatska bol

Djeca s malignim bolestima mogu imati neuropatsku bol iz brojnih razloga, uključujući kemoterapijom uzrokovanu perifernu neuropatiju (neurotoksičnost vinkristina i vinblastina), infekcije (postherpetična neuralgija, neuropatija zbog reaktivacije herpes zostera) te neuralnu kompresiju ili invaziju tumorom (na primjer pelvični mekotkivni sarkom sa slabošću donjih ekstremiteta, disfunkcijom mokraćnog mjehura i crijeva radi infiltracije sakralnih živaca) (7). Najučinkovitiji lijekovi za neuropatsku bol su triciklički antidepresivi (TCA) i antiepileptici (AE) (8). Opioidi se također mogu koristiti za tešku neuropatsku bol koja nije uspješno kupirana s TCA ili AE. Obzirom da je neuropatska bol općenito rezistentna na opioidne analgetike, prije uvođenja opioida treba povećati ukupnu preporučenu dnevnu dozu TCA i AE (9). U djece s vinkristinskom i vinblastinskom neuropatijom se uz farmakoterapiju preporuča fizikalna terapija zbog istovremeno prisutne motoričke slabosti.

#### Bol povezana s tumorima središnjeg živčanog sustava

Tumori središnjeg živčanog sustava su najčešći solidni tumori u djece. Djeca se obično prezentiraju glavoboljom zbog povećanog intrakranijalnog tlaka uslijed tumorske kompresije na okolno moždano tkivo ili mehaničke opstrukcije

cerebrospinalne tekućine. Za smanjenje intrakranijalnog tlaka, a time i liječenje glavobolje, koriste se različiti terapijski pristupi. Deksametazon se primjenjuje kao antiedematozna terapija u preoperativnom razdoblju i učinkovit je u ublažavanju glavobolje. Za tumore mozga koji su lokalno invazivni i bez metastatskog potencijala terapija izbora je kompletna kirurška ekstirpacija. Ukoliko se dijete žali na postoperativnu glavobolju, primjena NSAIL može se razmotriti 24 sata nakon operacije. Kod malignih tumora mozga s metastatskim potencijalom, nakon neurokirurškog zahvata provodi se kemoterapija i radioterapija. U slučaju inkompletne kirurške resekcije, glavobolja može perzistirati zbog ostatnog tumora. U ovim slučajevima su lijek izbora opioidi, uz koje se mogu koristiti benzodiazepini. Iako nemaju direktan analgetski učinak, benzodiazepini djeluju anksiolitički i miorelaksirajuće (smanjuju postoperativni cervikalni mišićni spazam nakon stražnje kraniotomije) te pospješuju spavanje (2, 10).

#### Bol povezana s primarnim malignim tumorom kosti

Primarni maligni tumori kosti, osteosarkom i Ewingov sarkom, su često praćeni bolovima uslijed izravne tumorske destrukcije normalne kosti i upale peritumorskog tkiva. Bol je najčešće vrlo jaka i zahtijeva primjenu opioida uz regionalnu anesteziju poput kontinuirane epiduralne analgezije i lokalnih anestetika, s ciljem smanjenja preosjetljivosti dorzalnog roga prije kirurške resekcije. Budući da tumori kosti imaju izraženu inflamatornu komponentu, učinkoviti su i NSAIL (2).

#### Fantomska bol

U liječenju djece i adolescenata s malignim tumorima kosti se najčešće koristi kombinacija kemoterapije, kirurškog zahvata i radioterapije. Kirurško liječenje uključuje "kirurgiju spašavanja" (resekciju tumora u bloku s okolnim zdravim tkivom, uz očuvanje zahvaćenog ekstremiteta) ili rjeđe amputaciju. Nakon amputacije se može pojaviti fantomska bol. Postoji više teorija o nastanku fantomske boli, koje uključuju korti-

kalnu reorganizaciju, spontanu električnu aktivnost amputiranog živčanog snopa i rast abnormalnih živčanih snopova (11). Čimbenici koji se dovode u vezu s fantomskom boli su dob bolesnika, razlog amputacije, bol prije kirurškog zahvata, vrijeme proteklo od zahvata, bol u bataljku i korištenje proteze. Budući da je učestalost fantomske boli povezana s učestalosti preoperativne boli u oboljelom ekstremitetu, izuzetno je važno učinkovito liječenje koštane boli prije amputacije (12). Preemptivna primjena AE može imati ulogu u sprječavanju fantomske boli (13). Odmah nakon amputacije treba započeti liječenje akutne postoperativne boli (kontinuirani blokovi perifernih živaca, kontinuirani blokovi pleksusa, epiduralni blokovi) radi smanjenja rizika razvoja kronične boli. Obzirom da dugotrajna primjena opioida obično nije učinkovita u fantomskoj boli, može se razmotriti postoperativna primjena AE ili TCA. Metode alternativne medicine za liječenje kronične fantomske boli uključuju hipnoterapiju, masažu i akupunkturu (14, 15).

#### Visceralna bol

Visceralna bol nastaje zbog tumorske invazije solidnog organa s rastezanjem kapsule, kompresije organa, opstrukcije šupljeg organa ili krvarenja u peritonealnu šupljinu. Bez obzira na etiologiju, važno je promptno započeti liječenje boli da bi se spriječila visceralna hiperalgezija koja nastaje zbog tumorske infiltracije ili kompresije celijačnog pleksusa s posljedičnom centralizacijom boli. Za visceralnu bol uslijed invazije organa s rastezanjem kapsule, primarna kontrola boli uključuje smanjenje veličine tumorske mase kirurški, kemoterapijom i/ili zračenjem. Kirurška resekcija visceralnog tumora je udružena sa značajnom postoperativnom boli. Blokovi regionalnih živaca i pleksusa se također primjenjuju u liječenju visceralne boli zbog tumorske invazije solidnih organa ili nervnih pleksusa. Visceralna bol može biti posljedica intestinalne opstrukcije tumorskom masom ili priraslicama nakon prethodnog kirurškog zahvata. Bol zbog opstrukcije crijeva zahtijeva mehaničko rješavanje distenzije, inicijalno nazogastričnom sondom, a definitivno

kirurškom resekcijom crijeva. Opioidi su učinkoviti u preoperativnom razdoblju, a osim analgetskog učinka smanjuju peristaltiku crijeva (2).

#### Bol povezana s transplantacijom koštane srži

Djeca koja se liječe TKS su visokorizična skupina za razvoj akutne i kronične boli. Etiologija akutne boli povezane s TKS uključuje mukozitis, reakciju presatka protiv primatelja (eng. GVHD - graft versus host disease) i infektivne komplikacije. Oralni mukozitis je česta komplikacija kemoterapije, a općenito je težeg stupnja i duljeg trajanja nakon TKS (16). U liječenju boli su učinkoviti opioidi u kontinuiranoj infuziji (38). Akutni GVHD se manifestira kožnim promjenama, disfunkcijom jetre i enteritisom. U akutnom gastrointestinalnom GVHD s grčevitim bolovima primjenjuju se opioidi koji djeluju analgetski i smanjuju hipermotilitet crijeva. Kronični GVHD se manifestira prvenstveno kožnim promjenama tipa sklerodermije udružene s otokom i smanjenom pokretljivošću zglobova. Često zahtijeva dugotrajno ambulantno liječenje budući da autoimuni proces može zahvatiti mišiće i druge organe s posljedičnom kroničnom neuropatskom boli. U liječenju kronične boli se koriste oralni opioidi, a u neuropatskoj boli AE ili TCA (2, 17).

#### FARMAKOTERAPIJA MALIGNI BOLI U DJECE

Medikamentozno liječenje boli u djece zahtijeva poznavanje razvojnih razlika u metabolizmu i učinkovitosti lijekova. Poluživot većine analgetika je dulji u novorođenčadi i mlađe dojenčadi zbog nezrelosti jetrene i bubrežne funkcije, koja se u dobi dojenčeta od 3 do 5 mjeseci približava vrijednostima u odraslih. Renalni klirens analgetika je često viši u predškolske djece nego u odraslih, dok je u nedonoščadi smanjen. Također postoje dobne razlike u sastavu krvi i proteina. Zbog smanjene koncentracije serumskih albumina i  $\alpha$ 1-glikoproteina, novorođenčad ima smanjeno vezanje nekih lijekova za proteine, što rezultira većom količinom slobodne farmakološki aktivne frakcije (2).

#### Nesteroidni protuupalni lijekovi

Paracetamol je najčešće korišten analgoantipiretik iz skupine NSAID, a primjenjuje se peroralno, rektalno i intravenski. Nema antitrombotične niti gastrointestinalne učinke drugih NSAID, što ga čini pogodnim za onkološke bolesnike, ali ima vrlo blago protuupalno djelovanje.

NSAID se vrlo često primjenjuju za liječenje boli i snižavanje temperature u djece. Koriste se i u kirurških bolesnika te smanjuju potrebu za opioidima, a time i nuspojave za 35 do 40% (2). NSAID su posebice korisni u liječenju koštane boli zbog metastaza. Antitrombotični učinci često ograničavaju njihovu primjenu u djece s trombocitopenijom. Druge nuspojave NSAID su rijetke, a uključuju gastritis s abdominalnim bolovima i krvarenjem, smanjenu glomerularnu filtraciju i disfunkciju jetre (18).

#### Opioidni analgetici

Opioidna analgezija u djece podrazumijeva primjenu tipičnih  $\mu$ -opioidnih agonista (npr. morfij i metadon), atipičnih opioidnih analgetika (npr. tramadol),  $\mu$ -opioidnih antagonista (npr. nalokson) u malim dozama za ublažavanje neželjenih nuspojava opioida, i N-metil-D-aspartat antagonist ketamin, koji može usporiti razvoj tolerancije na opioide. Opioidna monoterapija je vrlo učinkovita za umjerenu do jaku bol, ali učinkovitost može biti ograničena razvojem tolerancije i opioidne hiperanalgezije (19, 20). Odgovor na bilo koji opioid ovisi o primarnoj endogenoj toleranciji bolesnika i induciranoj sekundarnoj toleranciji. Nuspojave uključuju somnolenciju, opstipaciju, svrbež, mučninu, povraćanje, retenciju urina i pojačano znojenje. Izbor i način primjene opioida ovisi o potrebama i željama bolesnika te dostupnosti lijeka, a najčešće je peroralni, intravenski ili transdermalni (fentanyl). PCA je najučinkovitija metoda za intravensku primjenu opioida u pažljivo odabranih bolesnika.

Tramadol-hidroklorid je netipični opioid sa slabim afinitetom za  $\mu$ -opioidne receptore i slabom inhibitornom ak-

tivnosti ponovne pohrane serotonina i noradrenalina. Prednost je zanemariva respiratorna depresija (21). Radi straha od ovisnosti roditelji i zdravstveni radnici ponekad zaziru od upotrebe opioida u djece. Incidencija opioidne ovisnosti i zlouporabe u populaciji koja ih koristi u analgetske svrhe je približno jednaka onoj u općoj populaciji i iznosi 0,5% (22). Razvoj tolerancije i rizik od sindroma sustezanja nisu indikativni niti su sinonimi za ovisnost. Najučestaliji simptomi sustezanja u djece su znojenje, proljev, grčevi u trbuhu, nazalna kongestija, tjeskoba i nemir.

#### Lokalni anestetici

Lokalni anestetici su u djece u širokoj primjeni za topičku aplikaciju, vena-punkcije, pristup centralnom venskom kateteru, lumbalnu punkciju i epiduralnu analgeziju. Iako učinkoviti i sigurni, prekomjerna sistemska koncentracija može izazvati konvulzije, depresiju i aritmiju pa treba strogo voditi računa o maksimalnoj dozi. Intravenska primjena lidokaina je korisna za neuropatsku bol i refraktornu bol radi mukozitisa.

EMLA (Emla®, AstraZeneca), topička mješavina 2,5% lidokaina i 2,5% prilokaina, se često koristi za anesteziju neoštećene kože, obično prije vena-punkcije i lumbalne punkcije. Primjena je sigurna, ali u novorođenčadi može biti povezana s prilokain-induciranom methemoglobinemijom pa se zamjenjuje 5% lidokainskom kremom.

Lidokain je najčešće korišten lokalni anestetik za infiltraciju kože. Otopine nižih koncentracija (0,25 do 0,5%) su jednako učinkovite za infiltraciju kao i više koncentrirane otopine (1 i 2%), izazivaju slabiju bol na mjestu primjene i omogućuju primjenu većeg volumena bez dozezanja toksične doze. Neuropatska bol se može liječiti transdermalnom primjenom lidokaina tijekom 12 sati dnevno, ili intravenskom primjenom lidokaina u bolničkim uvjetima za refraktornu neuropatsku bol ili mukozitis nakon TKS (2).

### Nekonvencionalni analgetici

Nekonvencionalni analgetici su velika skupina lijekova proizvedena za druge indikacije, ali s dokazanim analgetskim djelovanjem. Uključuju neke antidepresive, antiepileptike i neurotropne lijekove. U onkologiji se najčešće primjenjuju za liječenje neuropatske boli.

### Antidepresivi

U djece s kroničnom boli najviše iskustva ima primjena TCA. Učinkovitost se zasniva na inhibiciji neurokemijskih putova uključenih u ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina te interferiranju s drugim neurotransmiterima uključenim u percepciju ili nervnu provodljivost boli. Budući da imaju sedativni učinak, učinkoviti su u poremećajima spavanja koji su česti u pedijatrijskih onkoloških bolesnika. Za liječenje boli su potrebne niže doze od onih za liječenje depresije. Nuspojave uključuju opstipaciju, ortostatsku hipotenziju, aritmiju, prirast tjelesne mase, disfunkciju jetre i suhoću ustiju. Prije početka liječenja je potrebna pažljiva kardijalna anamneza (2, 10).

### Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (duloksetin i venlafaksin) su učinkoviti u liječenju kronične neuropatske boli i drugih bolnih sindroma, budući da inhibiraju ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina ili povećavaju njihovo otpuštanje. Također mogu direktno blokirati receptore za bol. Imaju manje antikolinergičkih učinaka. Nuspojave uključuju gastrointestinalne smetnje, hiperhidrozu, vrtoglavicu i nemir. U djece su iskustva ograničena (2).

### Antiepileptici

Tradicionalni AE (karbamazepin, valproati) se koriste za ublažavanje kronične boli blokiranjem kalcijevih kanala u neuronima, čime se suprimira spontana električna aktivnost i uspostavlja normalan prag depolarizacije preosjetljivih

nociceptora, bez utjecaja na normalnu nervnu provodljivost. Osobito su korisni u bolesnika s poremećajem raspoloženja i neuropatskom boli. Karbamazepin je učinkovit u neuralgiji trigeminusa, a valproati u profilaksi migrene. Nuspojave uključuju gastrointestinalne smetnje, sedaciju, ataksiju, osip, anemiju i disfunkciju jetre. Karbamazepin ima uzak terapijski raspon i brojne interakcije s drugim lijekovima. Noviji AE se puno češće koriste u liječenju boli i manje su toksični. Najčešće se u liječenju kronične neuropatske boli primjenjuje gabapentin. Gabapentin povećava gabaminergičku transmisiju i smanjuje glutaminergičku transmisiju vezujući se za kalcijeve kanale, čime ostvaruje antineuralgički učinak te inhibira spontano i neprimjerenno izbijanje iz nociceptivnih vlakana. Pregabalin djeluje slično i ima manje nuspojave. Topiramata je učinkovitiji od tradicionalnih antikonvulziva u liječenju neuralgije trigeminusa i prevenciji migrene u odraslih, ali može uzrokovati kognitivnu disfunkciju i gubitak kratkotrajnog pamćenja (2, 10).

### Benzodiazepini

U djece i adolescenata s kroničnom boli mogu biti prisutni psihijatrijski komorbiditeti (depresija, anksioznost, poremećaji spavanja), što se objašnjava poremećajima serotoninske i noradrenergičke transmisije koji su zajednički u bolnim stanjima i psihijatrijskim bolestima. Psihološki faktori mogu negativno utjecati na djetetovu sposobnost suočavanja s boli. Benzodiazepini su anksiolitici koji također djeluju miorelaksirajuće. Osobito su prikladni kao adjuvantni lijekovi u akutnoj boli, smanjujući anksioznost koja pojačava percepciju boli i ometa spavanje. Benzodiazepini se općenito ne preporučuju za liječenje kronične boli, budući da nakon dulje uporabe izazivaju toleranciju. Nuspojave su sedacija, ataksija, depresija, pojačana bronhalna sekrecija i anemija. Ako se koriste nekoliko uzastopnih dana, dozu treba postepeno smanjivati kroz 2 ili više tjedna. Naglo ukidanje može uzrokovati nestabilnost autonomnog živčanog sustava, nesanicu, delirij i konvulzije (2, 23).

### Osnovni principi farmakološkog liječenja maligne boli u djece

Pravilna primjena analgetika se temelji na slijedećim načelima:

- primjena strategije u dva koraka (engl. two-step strategy),
- primjena u pravilnim vremenskim intervalima,
- odabir prikladnog puta primjene,
- individualiziran pristup.

Alati za procjenu boli najčešće uključuju vizualnu analognu skalu, numeričku i verbalnu skalu za bol te skalu bolnog lica. Ovi alati služe za monitoriranje doživljaja boli i terapijskog učinka. Reevaluaciju treba provoditi redovito (24).

### Strategija u dva koraka

Strategija u dva koraka podrazumijeva primjenu niskih doza jakih opioida za umjerenu bol (u usporedbi s konvencionalnom strategijom u tri koraka koja preporuča za umjerenu bol preporuča primjenu blagih opioida). U djece su rizici udruženi s primjenom jakih opioida prihvatljivi u usporedbi s rizikom neučinkovite kontrole boli na primjenu kodeina i tramadola.

*Prvi korak - blaga bol:* Paracetamol i ibuprofen su prvi izbor za blagu bol u djece starije od 3 mjeseca koja mogu peroralno uzimati lijekove, a u dojenčadi mlađe od 3 mjeseca je paracetamol jedini izbor. Ne preporučuju se drugi NSAIL kao alternativa ibuprofenu (Tablica 1).

*Drugi korak - umjerena do jaka bol:* Morfij je analgetski izbor za umjerenu i jaku bol. Kao alternativa morfiju (kada nije dostupan ili ima neprihvatljive nuspojave) se mogu razmotriti drugi jaki opioidi. Smjernice Svjetske zdravstvene organizacije za početne doze opioidnih analgetika za farmakološko liječenje boli u djece različitih dobnih skupina prikazane su na Tablici 2, 3 i 4. Rutinska rotacija jednog u drugi opioid se ne preporuča, nego se rotacija razmatra samo u slučaju neučinkovite kontrole boli ili kontinuiranih nuspojave (1, 25).

Tablica 1.

Neopioidni analgetici za kontrolu boli u novorođenčadi, dojenčadi i djece. Izvor: WHO smjernice za farmakološko liječenje perzistentne boli u djece (1).

Lijek	Doza (oralna primjena)			Maksimalna dnevna doza
	Novorođenčad (0-29 dana)	Dojenčad (30 dana - 3 mjeseca)	Dojenčad (3-12 mjeseci) i djeca (1-12 godina)	
Paracetamol	5-10 mg/kg svakih 6-8 sati <sup>1</sup>	10 mg/kg svakih 4-6 sati <sup>1</sup>	10-15 mg/kg svakih 4-6 sati <sup>1,2</sup>	Novorođenčad, dojenčad i djeca 4 doze/dan
Ibuprofen	-	-	5-10 mg/kg svakih 6-8 sati	Djeca: 40mg/kg/dan

<sup>1</sup>U pothranjene djece veća toksičnost pri standardnim dozama radi smanjenih razina prirodnog detoksikacijskog enzima glutationa

<sup>2</sup>Maksimalna pojedinačna doza 1g

Tablica 2

Početne doze opioidnih analgetika za novorođenčad. Izvor: WHO smjernice za farmakološka liječenja perzistentne boli u djece (1).

Lijek	Način primjene	Početna doza
Morfij	IV injekcija <sup>1</sup>	25-50 mcg/kg svakih 6 sati
	SC injekcija	
	IV infuzija	Početna IV doza <sup>1</sup> 25-50 mcg/kg, zatim 5-10 mcg/kg/sat 100 mcg/kg svakih 4 ili 6 sati
Fentanil	IV injekcija <sup>2</sup>	1-2 mcg/kg svaka 2-4 sata <sup>3</sup>
	IV infuzija <sup>2</sup>	Početna IV doza <sup>3</sup> 1-2 mcg/kg, zatim 0,5-1 mcg/kg/sat

<sup>1</sup>Spora intravenska primjena morfija kroz najmanje 5 minuta

<sup>2</sup>Intravenske doze fentanila za novorođenčad se temelje na liječenju akutne boli i sedaciji. Niže doze su potrebne za neventiliranu novorođenčad

<sup>3</sup>Spora intravenska primjena fentanila kroz 3-5 minuta

Primjena u pravilnim vremenskim intervalima

Davanje analgetika u regularnim intervalima, ovisno o farmakokinetici i formulaciji, je ključni princip liječenja perzistentne maligne boli u djece. Strogo se preporuča primjena analgetika u regularno propisanim intervalima, a ne "po potrebi". Pedijatrijski onkološki bolesnici većinom trpe stalnu bol i vrlo su rijetka stanja s intermitentnim i predvidivim epizodama boli. Uz regularnu primjenu analgetika, treba biti dostupna medikacija za probijajuću bol (kratkodjelujući opioidi) (25).

Tablica 3

Početne doze opioidnih analgetika za dojenčad (1 mjesec do 1 godina). Izvor: WHO smjernice za farmakološko liječenje perzistentne boli u djece (1).

Lijek	Način primjene	Početna doza
Morfij	Oralno (trenutno otpuštanje)	80-200 mcg/kg svaka 4 sata
	IV injekcija <sup>1</sup>	1-6 mjeseci: 100 mcg/kg svakih 6 sati 6-12 mjeseci: 100 mcg/kg svaka 4 sata (maksimalno 2,5 mg/dozi)
	SC injekcija	
	IV infuzija <sup>1</sup>	1-6 mjeseci: početna IV doza 50 mcg/kg, zatim 10-30 mcg/kg/sat 6-12 mjeseci: početna IV doza 100-200 mcg/kg, zatim 20-30 mcg/kg/sat
SC infuzija	1-3 mjeseca: 10 mcg/kg/sat 3-12 mjeseci: 20 mcg/kg/sat	
Fentanil <sup>2</sup>	IV injekcija	1-2 mcg/kg svaka 2-4 sata <sup>3</sup>
	IV infuzija	Početna IV doza 1-2 mcg/kg <sup>3</sup> , zatim 0,5-1 mcg/kg/sat
Oksikodon	Oralno (trenutno otpuštanje)	50-125 mcg/kg svaka 4 sata

<sup>1</sup>Spora intravenska primjena morfija kroz najmanje 5 minuta

<sup>2</sup>Intravenske fentanila za dojenčad se temelji na liječenju akutne boli i sedaciji

<sup>3</sup>Spora intravenska primjena fentanila kroz 3-5 minuta

Tablica 4

Početne doze opioidnih analgetika za djecu (1 do 12 godina). Izvor: WHO smjernice za farmakološko liječenje perzistentne boli u djece (1).

Lijek	Način primjene	Početna doza
Morfij	Oralno (trenutno otpuštanje)	1-2 godine: 200-400 mcg/kg svaka 4 sata 2-12 godina: 200-500 mcg/kg svaka 4 sata (maksimalno 5 mg)
	Oralno (produljeno otpuštanje)	200-800 mcg/kg svakih 12 sati
	IV injekcija <sup>1</sup>	1-2 godine: 100 mcg/kg svaka 4 sata 2-12 godina: 100-200 mcg/kg svaka 4 sata (maksimalno 2,5 mg)
	SC injekcija	
	IV infuzija	Početna IV doza: 100-200 mcg/kg <sup>1</sup> , zatim 20-30 mcg/kg/sat
Fentanil	IV injekcija	1-2 mcg/kg <sup>2</sup> , ponoviti svakih 30-60 minuta
	IV infuzija	Početna IV doza 1-2 mcg/kg <sup>2</sup> , zatim 1 mcg/kg/sat
Hidromorfon <sup>3</sup>	Oralno (trenutno otpuštanje)	30-80 mcg/kg svaka 3-4 sata (maksimalno 2 mg/dozi)
	IV injekcija <sup>4</sup> ili SC injekcija	15 mcg/kg svakih 3-6 sati
Metadon <sup>5</sup>	Oralno (trenutno otpuštanje)	100-200 mcg/kg svaka 4 sata za prve 2-3 doze, zatim svakih 6-12 sati (maksimalno 5 mg/dozi u početku) <sup>6</sup>
	IV injekcija <sup>7</sup> i SC injekcija	
Oksikodon	Oralno (trenutno otpuštanje)	125-200 mcg/kg svaka 4 sata (maksimalno 5 mg/dozi)
	Oralno (produljeno otpuštanje)	5 mg svakih 12 sati

<sup>1</sup>Spora intravenska primjena morfija kroz najmanje 5 minuta<sup>2</sup>Spora intravenska primjena fentanila kroz 3-5 minuta<sup>3</sup>Hidromorfon je jaki opioid i značajne su razlike između oralnog i intravenskog doziranja. Potreban je velik oprez kod konverzije jednog u drugi put primjene<sup>4</sup>Spora intravenska primjena hidromorfona kroz 2-3 minute<sup>5</sup>Zbog velikih individualnih varijacija u farmakokinetici, metadon trebaju pripisivati isključivo liječnici s iskustvom<sup>6</sup>Metadon treba u početku titrirati kao druge jake opioide. Može biti potrebno smanjiti dozu za 50% 2-3 dana nakon postignute učinkovite doze da se spriječe nuspojave uslijed akumulacije metadona. Nakon toga se doza povećava u jednodjelnim intervalima i maksimalno 50%<sup>7</sup>Spora intravenska primjena metadona kroz 3-5 minuta

### Prikladni način primjene

Analgetici se trebaju primijeniti na najučinkovitiji, najjednostavniji i najbezbolniji način. Za većinu pedijatrijskih bolesnika prednost ima peroralni unos. U slučaju nemogućnosti peroralnog unosa (mučnina, povraćanje, otežano gutanje, izrazita nesudrživost djeteta), primjenjuju se alternativni putovi: intravenski, subkutani i transdermalni. Odluka se temelji na kliničkoj procjeni i željama djeteta. Intramuskularna primjena je bolna i treba ju izbjegavati kad god je moguće. Rektalna primjena, zbog teško predviđive bioraspodjelivosti većine analgetika, ima u kliničkoj praksi ograničenu primjenu (2).

### Individualiziran pristup

Farmakološko liječenje boli treba prilagoditi individualnim djetetovim potrebama. Anamneza boli uključuje lokalizaciju, intenzitet, kvalitetu, vrije-

me javljanja i širenje boli, pogoršavajuće ili olakšavajuće čimbenike i prethodnu analgetsku terapiju. Također je važno poznavanje etiologije i tipa boli te učinak na bolesnika.

Pristup je započeti inicijalno niskim dozama, potom dozu titrirati do zadovoljavajućeg analgetskog učinka ili pojave neželjenih učinaka. Prikladna doza analgetika je ona doza koja omogućuje učinkovitu kontrolu boli između intervala davanja na sat, bez razvoja nuspojava koje se ne mogu kupirati. Ne postoji specifična ili maksimalna doza analgetika koja se može predvidjeti, već se prikladna doza određuje za svakog pojedinog bolesnika. Optimalan terapijski pristup, uz farmakoterapiju, uključuje edukaciju i psihološku podršku (2, 25).

### Skraćenice:

AE - antiepileptici

GVHD - reakcija presatka protiv primatelja (eng. graft versus host disease)

IV - intravenski

NSAIL - nesteroidni protuupalni lijekovi

PCA - analgezija koju kontrolira bolesnik (eng. Patient-Controlled Analgesia)

SC - subkutano

TCA - triciklički antidepressivi

TKS - transplantacija koštane srži

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija (World Health Organization)

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi\_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial rela-*

*tionships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

## LITERATURA

1. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. 2012. Dostupno na: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44540/1/9789241548120\\_Guidelines.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44540/1/9789241548120_Guidelines.pdf). (18. ožujka 2017.).
2. Krane EJ, Casillas J, Zeltzer LK. Pain and symptom management. U: Pizzo PA, Poplack DG, ed. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
3. Chen E, Zeltzer LK, Craske MG, Katz ER. Children's memories for painful cancer treatment procedures: implications for distress. Child Dev. 2000; 71: 933-47.
4. Lioffi C, White P, Hatira P. A randomized clinical trial of a brief hypnosis intervention to control venepuncture-related pain of paediatric cancer patients. Pain. 2009; 142: 255-63.
5. Avers L, Mathur A, Kamat D. Music therapy in pediatrics. Clin Pediatr. 2007; 46: 575-9.
6. Guindon J, Walczak JS, Beaulieu P. Recent advances in the pharmacological management of pain. Drugs. 2007; 67: 2121-33.
7. Ozyurek H, Turker H, Akbalik M, Bayrak AO, Ince H, Duru F. Pyridoxine and pyridostigmine treatment in vincristine-induced neuropathy. Pediatr Hematol Oncol. 2007; 24: 447-52.
8. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. MedGenMed. 2007; 9: 36.
9. Altier N, Dion D, Boulanger A, Choinière M. Management of chronic neuropathic pain with methadone: a review of 13 cases. Clin J Pain. 2005; 21: 364-9.
10. Mercadante S. Cancer pain management in children. Palliat Med. 2004; 18: 654-62.
11. Halbert J, Crotty M, Cameron ID. Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: a systematic review. Clin J Pain. 2002; 18: 84-92.
12. Giummarra MJ, Moseley GL. Phantom limb pain and bodily awareness: current concepts and future directions. Curr Opin Anaesthesiol. 2011; 24 (5): 524-31.
13. Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, Vimtrup AS, Keller J, Jensen TS. A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. Anesthesiology. 2006; 105: 1008-15.
14. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM et al. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. Arch Phys Med Rehabil. 2004; 85: 1-6.
15. Bradbrook D. Acupuncture treatment of phantom limb pain and phantom limb sensation in amputees. Acupunct Med. 2004; 22: 93-7.
16. Silverman S Jr. Diagnosis and management of oral mucositis. J Support Oncol. 2007; 5: 13-21.
17. Friedrichsdorf SJ, Finney D, Bergin M, Stevens M, Collins JJ. Breakthrough pain in children with cancer. J Pain Symptom Manage. 2007; 34: 209-16.
18. Ross SJ, Elgendy IY, Bavry AA. Cardiovascular safety and bleeding risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory medications in patients with cardiovascular disease. Curr Cardiol Rep. 2017; 19: 8.
19. Zernikow B, Smale H, Michel E, Hasan C, Jorch N, Andler W. Paediatric cancer pain management using the WHO analgesic ladder - results of a prospective analysis from 2265 treatment days during a quality improvement study. Eur J Pain. 2006; 10: 587-95.
20. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. Anesthesiology. 2006; 104: 570-87.
21. Payne KA, Roelofse JA, Shipton EA. Pharmacokinetics of oral tramadol drops for postoperative pain relief in children aged 4 to 7 years - a pilot study. Anesth Prog. 2002; 49: 109-12.
22. Bell K, Salmon A. Pain, physical dependence and pseudoaddiction: redefining addiction for 'nice' people? Int J Drug Policy. 2009; 20: 170-8.
23. Goldstein FJ. Adjuncts to opioid therapy. J Am Osteopath Assoc. 2002; 102 (9 Suppl 3): 15-21.
24. Cohen LL, Lemanek K, Blount RL et al. Evidence-based assessment of pediatric pain. J Pediatr Psychol. 2008; 33: 939-55.
25. Afshan G, Bashir K. Cancer pain in children: a two-step strategy. Anaesth Pain & Intensive Care 2014; 18: 106-10.

## Summary

### PHARMACOLOGIC TREATMENT OF PAIN IN CHILDREN WITH CANCER

J. Roganović, J. Radić-Nišević

*Pain is a common symptom in children with cancer. Etiopathogenesis of cancer pain includes numerous factors related to tumor as well as due to diagnostic and therapeutic procedures. Pain control is the essential component of the current supportive therapy in pediatric oncology. The treatment is often complex and requires holistic approach, including pharmacological and nonpharmacological methods. The two-step strategy is considered an effective pharmacologic treatment. Paracetamol and ibuprofen are first options for mild pain in children older than 3 months. For moderate to severe pain, opioids should be considered. Analgesics should be administered at regular intervals using the most effective and simplest route.*

Descriptors: CANCER DISEASES, PAIN MANAGEMENT, CHILDREN

Primljeno/Received: 10. 3. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 07. 4. 2017.