

Suportivno liječenje u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima

Močibob, Loris

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:170357>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Loris Močibob

**Suportivno liječenje u bolesnika s
hematološkim zloćudnim bolestima**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Loris Močibob

**Suportivna terapija u bolesnika s
hematološkim zloćudnim bolestima**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad rađen je na Zavodu za hematologiju, KB Dubrava i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Mentor: prof.dr.sc. Vlatko Pejša

Popis Kratica

5-HT3	serotonin
AIDS	sindrom stečene imunodeficijencije (engl. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
BMI	indeks tjelesne mase (engl. <i>body mass index</i>)
CRP	C- reaktivni protein
EPA	Eikozapentaenska kiselina (engl. <i>Eicosapentaenoic acid</i>)
ESA	stimulatori eritropoeze (engl. <i>Erythropoiesis-stimulating agents</i>)
G-CSF	granulocitni faktor rasta (engl. <i>Granulocyte-colony stimulating factor</i>)
GM-CSF	granulocitno-makrofagni faktor rasta (engl. <i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>)
IFN-γ	interferon gama
IL-1α	interleukin 1 alfa
IL-6	interleukin 6
KLL	kronična limfocitna leukemija
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
NK1R	neurokinin-1 receptor
TNF-α	čimbenik nekroze tumora alfa (engl. <i>Tumor necrosis factor alpha</i>)

Sadržaj:

1. Sažetak

2. Summary

3. Uvod.....1

4. Anemija.....2

4.1. Uvod.....2

4.2. Patofiziologija.....2

4.3. Klinička slika i dijagnoza.....3

4.4. Liječenje.....3

5. Neutropenija..... 6

5.1. Uvod.....6

5.2. Patofiziologija.....6

5.3. Klinička slika i dijagnoza.....7

5.4. Liječenje8

6. Anoreksija i kaheksija.....10

6.1. Uvod.....10

6.2. Patofiziologija.....10

6.3. Klinička slika.....11

6.4. Dijagnostika.....11

6.5. Liječenje.....12

7. Mučnina i povraćanje.....15

7.1. Uvod.....15

7.2. Patogeneza.....16

7.3. Klinička slika.....17

7.4. Liječenje.....	17
8. Litičke lezije kostiju.....	20
8.1. Uvod.....	20
8.2. Definicija.....	20
8.3. Klinička slika i dijagnoza.....	21
8.4. Liječenje.....	21
9. Bol.....	23
9.1. Uvod.....	23
9.2. Patofiziologija.....	23
9.3. Klinička slika.....	24
9.4. Dijagnostika.....	24
9.5. Liječenje.....	25
10. Zahvale.....	28
11. Literatura.....	29
12. Životopis.....	35

1. Sažetak

Suportivna terapija u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima

Loris Močibob

Način liječenja, čiji je cilj spriječiti, ali i liječiti komplikacije i nuspojave terapije koja se provodi za sprječavanje i liječenje komplikacija koje se javljaju u sklopu osnovne, tumorske bolesti, naziva se suportivna terapija. Bit suportivnog liječenja je unaprjeđenje kvalitete života. Kako bi se isto moglo i provesti potreban je holistički i multidisciplinarni pristup bolesniku, također, neophodna je i dobra suradnja s obitelji. Prioriteti suportivne terapije kod hematoloških zloćudnosti su liječenje mučnine i povraćanja, koje zajedničkim imenom nazivamo emezom, liječenje boli, kaheksije, hematoloških komplikacija poput anemije i neutropenije, te litičkih koštanih lezija. Jedna od bitnijih namjera suportivne terapije jest liječenje boli. Kako bi se bol dobro mogla liječiti potrebno je dobro odabrati lijek i prilagoditi doziranje lijeka ovisno karakteristikama samog pacijenta kako bi se kontrola boli omogućila tijekom cijelog dana. Osnovno načelo liječenja emeze jest prevencija. Emeza može biti uzrokovana osnovnom bolešću ili provedenom terapijom. Opažanje stanja uhranjenosti omogućuje nam lakše prepoznavanje bolesnika koji imaju povećan rizik za pojavu kaheksije i takvim pacijentima treba osigurati dostatan unos kalorija. Liječenje anemije je bitno jer ona ima negativan utjecaj na sve tjelesne sustave. Najčešći, ujedno i najznačajniji, simptom je osjećaj kroničnog umora što dodatno narušava kakvoću života.

Ključne riječi: bol, emeza, kaheksija, anemija, neutropenija

2. Summary

Supportive therapy in patients with hematological malignancies

Loris Močibob

Supportive therapy is a treatment method whose aim is not only to prevent, but also to minimize complications and relieve side-effects of drugs used to inhibit and diminish the complications which occur due to tumorous disease. The main goal of supportive therapy is to ameliorate the quality of life. A holistic and multidisciplinary approach to the patient is necessary and good cooperation with the patient's family is essential. The priorities of supportive treatment in hematological malignancies are the treatment of emesis, pain management, as well as treatment of cachexia and hematological complications such as anemia, neutropenia, and lytic bone lesions. One of the main purposes of supportive therapy is pain management. In order to treat the pain as well as possible, it is crucial to choose the drugs wisely and to accommodate the dosage depending on the patient characteristics. Also, it is very important to control the pain during the whole day. Prevention is the key in treating emesis. Emesis can be caused by the underlying illness or by treatment procedure. Nutritional status makes it possible to recognize patients with an increased risk of cachexia, so sufficient caloric intake should be provided to those patients. Treatment of anemia is imperative because of its negative effect on all of the systems in the human body. The most common, but also most notable, symptom is fatigue, which can additionally worsen the quality of life.

Keywords: pain, emesis, cachexia, anemia, neutropenia

3. Uvod

Humana medicina se po osnovnoj podjeli dijeli na preventivnu, kurativnu i palijativnu medicinu. Suportivna terapija spada u domenu palijativne skrbi i njen cilj je liječiti poteškoće koje se javljaju kao komplikacije osnovne bolesti ili liječenja iste. Takvo provođenje liječenja nije specifično za određenu bolest. Zloćudne bolesti jedan su od glavnih uzroka smrti modernoga svijeta. Različite zloćudnosti zahtijevaju različit pristup i različitu primjenu kurativnih lijekova, ali zajedno sa nekim kroničnim bolestima dijele iste poteškoće koje se javljaju i zahtijevaju liječenje tih simptoma koji jako smanjuju kvalitetu života bolesnika, njegove obitelji, ali može dovesti i do slabije prognoze pa čak i smrti. Ponekad su baš poteškoće koje se javljaju u sklopu osnovne bolesti prvi pokazatelj hematološke zloćudnosti (npr. kaheksija).

Značajnost liječenja simptoma povezanih s terapijom hematoloških zloćudnih bolesti leži i u suradljivosti bolesnika s provođenjem daljnjeg liječenja osnovne bolesti.

Stigma koju nosi hematološka zloćudna bolest može čovjeka učiniti anksioznim i depresivnim, stoga mu je osim farmakološke potpore potrebna i psihološka potpora.

Počeci moderne palijativne medicine vežu se uz gospođu Cicely Saunders i njeno osnivanje hospicija 1967. godine u Londonu. Otada se u svijetu palijativna medicina razvijala i postaje grana medicine ravnopravna svim drugima. U Hrvatskoj, nažalost, palijativnoj medicine nije bilo pridodano toliko pažnje kao u zapadnjačkom svijetu, ali se, malim i sigurnim korakom, razvija iz dana u dan.

Ovaj će pregledni članak opisati najučestalije simptome, njihovu patogenezu i kliničku sliku te mogućnosti liječenja.

4. Anemija

4.1. Uvod

Anemija je čest znak bolesti kod pacijenata oboljelih od hematoloških zloćudnih bolesti. Javljaju se autoimuna hemolitička anemija, izolirana aplazija crvene loze ili kombinirani oblici anemije kroničnih bolesti i anemija zbog manjka nutrijenata.

Najčešća anemija, koja je povezana sa zloćudnim bolestima, jest anemija kronične bolesti. Pojam anemije kronične bolesti odnosi se na blagu do umjereno tešku anemiju povezanu s kroničnim infektivnim i neinfektivnim bolestima te određenim zloćudnim bolestima (Kaushansky K, Prchal Josef, Press Oliver, & Caligiuri, 2015).

4.2. Patofiziologija

Anemije kod pacijenata oboljelih od hematoloških zloćudnih bolesti mogu biti uzrokovane samom bolesti, djelovanjem lijekova na koštanu srž ili lijekovima uzrokovane hemolize. Kod nastanka anemije kronične bolesti postoje tri podložna mehanizma. Prvi je poremećaj metabolizma željeza koji nastaje zbog povećane akumulacije samog željeza u makrofagima pod utjecajem citokina (IL-1 α , TNF- α , IFN- γ). Također, pod utjecajem IL-6 povećana je produkcija peptida hepcidina koji inhibira otpuštanje željeza iz makrofaga i smanjuje prijenos željeza iz enterocita u krv. Drugi je uzrok smanjena produkcija eritrocita. Finalno, kod anemije kronične bolesti skraćen je životni vijek eritrocita na otprilike 80 dana (normalno 120 dana)(Šamija i Nemet, 2010).

4.3. Klinička slika i dijagnoza

Simptomi anemije kronične bolesti najčešće su prikriveni simptomima osnovne bolesti. Umjerena anemija, odnosno kada vrijednost hemoglobina padne ispod 100 g/L, može dovesti do pogoršanja stanja kod postojeće ishemične bolesti srca ili respiratorne bolesti. Kod daljnjeg pada razine hemoglobina javljaju se umor, dispneja u naporu, vrtoglavica, glavobolja. U laboratorijskim testovima nađu se snižene koncentracije hemoglobina, dok se u razmazu periferne krvi najčešće nađu normocitni i normokromni eritrociti. Također, nalazi se smanjena razina željeza u krvi. Nadalje, razina transferina može biti blago snižena ili povišena što ovisi o tome je li anemija upalna ili zbog manjka željeza. Feritin je smanjene koncentracije, kod anemije zbog manjka željeza, ili povišen, kod anemije uzrokovane upalom. Rijetke su indikacije za biopsiju koštane srži kako bi se postavila dijagnoza anemije. Kod pregleda bioptata koštane srži analiziraju se sideroblasti i makrofazi koji nam daju informaciju o zalihamu željeza u krvi (Kaushansky K et al., 2015).

4.4. Liječenje

Kod terapije anemije kronične bolesti potrebno je liječiti osnovnu bolest koja je do nje i dovela. Nažalost, za izlječenje od zloćudnih bolesti treba mnogo vremena, a ponekad je i sama podložna bolest neizlječiva što otežava liječenje anemije. Ponekad je bitna kratkotrajna podrška razini hemoglobina u krvi. To se može postići davanjem preparata željeza, transfuzijama krvi ili primjenom eritropoetina i njegovih analoga. Po smjernicama kliničke bolnice „Dubrava“ transfuzija krvi se primjenjuje kao način liječenja anemije kod pada hemoglobina ispod 100 g/L kod pacijenata visoke dobi sa znakovima ugroženosti oksigenacije organa. Primjenjuje se i u liječenju kroničnih anemija kod pacijenata čiji je hemoglobin između 80 g/L i 100 g/L

koji imaju znakove hipoksije (npr. tahikardija, hipotenzija bez vidljivog krvarenja ili ishemija miokarda) (Živković *et al.*, 2013).

Primjena lijekova koji stimuliraju eritropoezu, eritropoetina i darbepoetina, pokazala se kao dobra metoda kojom se potiče porast razine hemoglobina i izbjegava se potreba za opetovanim transfuzijama krvi. Ti glikoproteini djeluju kao čimbenik stimulacije mitoze, ali i kao hormon u poticanju eritropoeze. Indikacije za primjenu *ESA (Erythropoiesis-stimulating agents)* su ne mijeloidne leukemije (npr. KLL) kod kojih je anemija zapravo posljedica kemoterapije. Anemija treba biti simptomatska ili razina hemoglobina treba biti ispod 100 g/L kako bi se započelo liječenje eritropoetinom. Preporučena početna doza eritropoetina je 100 do 150 i.j./kg i primjenjuje se najčešće subkutano triput tjedno. Može se dati i tjedna doza od 40,000 i.j./kg koja je podjednako efektivna u porastu razine hemoglobina i poboljšanju kvalitete života, ali prikladnija budući da se primjenjuje jednom tjedno. Darbepoetin ima dulje vrijeme polueliminacije te tako i produljeno djelovanje u organizmu pa se primjenjuje rjeđe od eritropoetina. Početna doza darbepoetina jest 2.25 µg/kg tjedno ili 500 µg svaka tri tjedna. Naravno, kao i kod eritropoetina primjena je najčešće subkutana. Ako nakon četiri tjedna terapije nemamo porast koncentracije hemoglobina možemo povećati dozu koju bi trebalo individualno primijeniti kod svakog bolesnika. Ne preporučuje se primjena stimulatora eritropoeze dulje od 8 tjedana ako nema nikakvog porasta koncentracije hemoglobina uz normalne razine željeza (Steensma & Loprinzi, 2014). Kod intravenske primjene tih lijekova može doći do hipertenzije i sindroma sličnog influenci. Ta se hipertenzija liječi diureticima i β-blokatorima ili vazodilatatorima, dok se doza eritropoetina smanjuje ili se prestaje s terapijom na određeno vrijeme ako je hipertenzija refrakтерна na lijekove. Od ostalih se nuspojava još spominju glavobolja i tromboembolija (Sieff, Negrin, & Tirnauer,

2016).

U pacijenata liječenih stimulatorima eritropoeze može doći do smanjenih rezervi željeza. Prema Europskom društvu za medicinsku onkologiju kod anemičnih pacijenata intravenska primjena željeza u kombinaciji sa stimulatorima eritropoeze dovodi do povećane koncentracije hemoglobina u odnosu na primjenu stimulatora eritropoeze bez primjene željeza ili sa suplementacijom željeza oralnim putem (Gafer-Gvili et al., 2013). Primjena željeza intravenski pokazala se superiornijom u odnosu na oralne preparate željeza. Preporučuju se intravenske primjene željezovo sukroze i niskomolekularnog željezo dekstrana u odnosu na viskomolekularno željezo dekstran koje može uzrokovati anafilaktičke reakcije (Goodnough, Nemeth, & Ganz, 2010). Najnovije studije pokazuju učinkovitost visokodoznih preparata željeza, a to su: karboksimaltoza i izomaltozid (Baird-Gunning & Bromley, 2016).

5. Neutropenija

5.1. Uvod

Jedna od posljedica samih bolesti, ali i liječenja zloćudnih hematoloških bolesti, poput akutnih leukemija, citotoksičnim lijekovima jest neutropenija. „Neutropenija označuje smanjenje apsolutnog broja neutrofila u perifernoj krvi“ (Damjanov, Jukić, Nola, 2011). Treba razlikovati neutropeniju od leukopenije, koja označuje snižen broj svih bijelih krvnih stanica, i granulocitopenije, koja označuje snižen broj svih granulocita. Pojam kada se u neutropeničnim pacijenata nalazi tjelesna temperatura iznad 38.3 °C ili temperatura viša od 38 °C održana više od sat vremena naziva se febrilna neutropenija. Ona je hitno stanje u onkologiji. Neutropenija je ozbiljna posljedica liječenja koja često rezultira hospitalizacijom, ali i većim rizikom za obolijevanjem od smrtonosnih infekcija (Lyman et al., 2010).

5.2. Patofiziologija

Veoma je širok spektar uzroka neutropenije. Uzroci mogu biti razne bolesti, poput već navedenih akutnih leukemija, koje potiskuju koštanu srž i onemogućuju stvaranje neutrofila, ali postoje i lijekovi koji imunosno posredovanim putem, odnosno, djeluju kao hapteni koji omogućuju stvaranje antitijela na neutrofile te tako i oštećuju iste (npr. penicilin) ili lijekove koji mogu inducirati apoptozu neutrofila (npr. klorzapin). Ovdje ćemo se fokusirati na kemoterapijom uzrokovanu neutropeniju. Ona je najčešće uzrokovana djelovanjem kemoterapeutika na prekursore bijelih krvnih stanica te tako onemogućuje nastanak stanica koje su nam potrebne za optimalno funkcioniranje organizma. Kod takvih djelovanja lijekova česti su i slučajevi

pancitopenije, odnosno smanjenog broja svih krvnih stanica. Neki od lijekova koji djeluju na taj način su doksorubicin, cisplatina, metotreksat (Bhatt & Saleem, 2004).

5.3. Klinička slika i dijagnoza

Neutropeniju simbolično možemo koristiti kao sinonim za imunodeficienciju. Manjak neutrofila znači i manja, odnosno, slabija obrana organizma od uzročnika bolesti. To nam govori kako pacijenti s neutropenijom imaju češće infekcije. Najčešći uzročnici bolesti koji uzrokuju infekcije su bakterije i gljive. Infekcije se, najčešće, javljaju nakon primjene kemoterapije, jer osim što je obrana organizma slabija postoji i olakšan prodor bakterija na oštećenim područjima organizma kao što su usna šupljina zbog mukozitisa. Ovisno o mjestu nastanka infekcije imat ćemo i određenu simptomatologiju. Najčešće se infekcije javljaju u, već spomenutoj, usnoj šupljini. Javljaju se bolovi i pregledom možemo ustanoviti, faringitis, ili ulceracije. Češće su infekcije kože koje se prezentiraju svrbežom, osipom, gnojnim apscesima. Infekcije se mogu javiti i bez pojave vrućice. Takav je slučaj pogotovo čest u odraslih koji u terapiji imaju kortikosteroide. Neki od znakova infekcije u takvih pacijenata mogu biti i hipotermija, hipotenzija, konfuzija ili opće pogoršanje stanja bolesnika (Bow & Marr, 2014).

Dijagnostika neutropenije se potvrđuje pregledom krvne slike koja nam ukazuje na snižene vrijednosti neutrofila. „Najvažnija je pretraga koštane srži, koja otkriva da li je stanje posljedica smanjenog stvaranja ili povećanog razaranja odnosno iskorištavanja (na temelju prosječne ili uvećane produkcije granulocita)“ (Ivančević et al., 2014).

5.4. Liječenje

Liječenje, odnosno prevencija, neutropenije provodi se primjenom čimbenika koji stimuliraju granulocitopoezu. Granulocitni čimbenik rasta (G-CSF) i granulocitno-makrofagni čimbenik rasta (GM-CSF), ujedno nazvani i mijeloidni čimbenici rasta, spadaju u glikoproteine koji poboljšavaju proliferaciju i diferencijaciju stanica mijeloidne loze. Primjena G-CSF-a rezultira porastom polimorfonuklearnih leukocita. Ti se lijekovi koriste kao profilaksa nastanka neutropenije (Sieff et al., 2016).

Primarna profilaksa način je terapije gdje se lijekovi primjenjuju kod prvog ciklusa kemoterapije i cilj je takve primjene lijekova onemogućiti nastanak neutropenije i njenih komplikacija. Održavanjem razine polimorfonukleara u krvi facilitirano je liječenje osnovne bolesti jer nije potrebno reducirati doze kemoterapeutika. Indicirano je provesti primarnu profilaksu kod pacijenata kod kojih se provodi kurativno liječenje. Sekundarna profilaksa je primjena lijekova kod bolesnika koji su imali febrilnu neutropeniju nakon prijašnjih ciklusa kemoterapije. Prijašnje epizode febrilne neutropenije nose veći rizik za ponovnu pojavu febrilne neutropenije koju sekundarna profilaksa prevenira. Sekundarna profilaksa također uključuje primjenu lijekova za brži oporavak neutropenije nastale nakon primjene kemoterapije. Predstavnicima stimulatora granulopoeze koji se koriste su filgrastim, pegfilgrastim (Larson, 2013). Preporučena dnevna doza filgrastima jest 5 µg/dan i daje se supkutano ili intravenski razrijeđen u 5%-tnoj otopini glukoze. Početna doza primjenjuje se najranije nakon 24 sata nakon provedenog ciklusa kemoterapije. Pripravci filgrastima primjenjuju se svakodnevno (almp.hr).

Pegfilgrastim je zapravo dugodjelujući čimbenik rasta koji se primjenjuje jednom u dozi od 6 mg. Također se primjenjuje najranije 24 sata nakon primitka kemoterapije ili barem 14 dana prije sljedećeg planiranog ciklusa (almp.hr). 2013. godine je odobren

i novi lijek, čija je djelatna tvar lipegfilgrastim, koji se nalazi i na Hrvatskom tržištu. Lijekovi se dobro toleriraju, ali su opisane i nuspojave poput reakcija na mjestu primjene, blagi ili umjereni bolovi u kostima i zglobovima te alergijske reakcije. Pokazalo se kako primjena ovih lijekova ne utječe na smrtnost, ali smanjuju duljinu trajanja neutropenije, samim time brži je oporavak, i smanjuje se uporaba antibiotika, odnosno antimikotika (Mhaskar et al., 2014).

6. Anoreksija i kaheksija

6.1. Uvod

Velik udio pacijenata koji boluje od zloćudne hematološke bolesti primjećuje gubitak tjelesne težine čak i prije postavljanja dijagnoze. Kod određenog udjela bolesnika javljaju se anoreksija i kaheksija kao posljedica oboljenja. Anoreksija kao simptom se opisuje kao gubitak apetita. Kaheksija je zapravo hiperkataboličko stanje koje se definira kao ubrzana razgradnja skeletnih mišićnih vlakana u sklopu kroničnog upalnog odgovora. Javlja se, osim u zloćudnim (ne samo hematološkim) oboljenjima, i kod AIDS-a, KOPB-a, kroničnih infekcija, reumatoidnog artritisa, zatajenja srca (Bruera, 2014).

U kaheksiji deteriorira normalna i svakodnevna funkcionalnost zbog pojačane razgradnje mišićnog tkiva što uvelike smanjuje kvalitetu života ne samo oboljelog već i njegove obitelji. Kako bi se poboljšao apetit koriste se razni oreksigeni lijekovi. Također postavlja se pitanje provedbe enteralne, odnosno parenteralne prehrane u bolesnika. Svakako kod tretiranja kaheksije treba imati na umu kako smanjeni apetit ili smanjeni kalorijski unos može biti povezan s ostalim poteškoćama koje se javljaju kod pacijenata oboljelih od hematoloških zloćudnosti kao što su mukozitis, bol, mučnina i povraćanje, depresija (Del Fabbro, Bruera, & Savarese, 2015).

6.2. Patogeneza

Kaheksija je uzrokovana citokinima koji se stvaraju od tumorskih stanica čije djelovanje može biti preko središnjeg živčanog sustava ili može doći do citokinima promijenjenih metaboličkih putova. Promijenjeni metabolički putovi praćeni su povećanim troškom energije pojačanom glukoneogenezom, ali smanjena je sinteza i

pojačan katabolizam masti i proteina. Faktor nekroze tumora (TNF) je jedan od glavnih citokina u patogenezi kaheksije. TNF suprimira djelovanje lipoprotein lipaze koja je neophodna za pohranu masti u tkiva. Interleukin-1 (IL-1) povišenjem razine triptofana može utjecati na kaheksiju budući da je triptofan prekursor serotonina. Serotonin i IL-1 imaju anoreksigeno djelovanje na hipotalamus čime smanjuju apetit (Mellstedt, 2007).

6.3. Klinička slika

Pacijent s hematološkom zloćudnom bolesti može gubiti težinu i prije postavljene dijagnoze zloćudne bolesti. Liječenjem osnovne bolesti kemoterapeutičima javlja se kahektični sindrom uzrokovan kemoterapijom i pogoršava bolesnikovo stanje daljnjim gubitkom težine. U razgovoru s pacijentom se može saznati o njegovom apetitu, psihičkom statusu pacijenta i promjenama koje mogu biti posljedica primjene lijekova kao što su kserostomija, mukozitis, promjena okusa, bol, povraćanje. Pregledom pacijenta mogu se uočiti dehidracija, slabiji nutritivni status, gubitak masnog tkiva i smanjenje skeletnih mišića čije su promjene najočitije u temporalnoj regiji, na deltoidima i na kvadricepsu. Ponekad se javljaju i edemi, posebice gležnja, ili ascites (Loprinzi, Jatoi, 2016).

6.4. Dijagnoza

Dijagnoza zloćudne kaheksije postavlja se teško budući da nemamo specifične pokazatelje bolesti. Svakako je dominantan znak gubitak težine i on govori u prilog kaheksije ako je nenamjerni gubitak tjelesne težine veći od 5% uobičajene težine u zadnjih 6 mjeseci. Indeks tjelesne mase (BMI) koji je manji od 20 pokazatelj je smanjenog nutritivnog statusa pacijenta. Manjak BMI-ja je taj što ne uzima u obzir

spol pa time i razliku u skeletu, muskulaturi i adipoznim razlikama. Mogu se mjeriti i ostale antropometrijski pokazatelji kao što su mjerenje opsega srednjeg dijela gornje trećine nadlaktice i nabor kože kaliperom (Del Fabbro et al., 2015).

Spomenuto je kako je kod kaheksije ubrzan katabolizam skeletnih mišića koji oslabljuju muskularnu funkciju organizma. Mjerenja uključuju test stiska šake, test šestominutnog hodanja, naizmjenični test sjedenja i ustajanja i mogu ukazivati na stupanj mišićne funkcije. Mjerenje upalnih markera (CRP) ili upalnih citokina također je solidan način utvrđivanja nastanka kaheksije (Laviano & Paldino, 2014).

6.5. Terapija

Terapija kaheksije neophodna je za poboljšanje svakodnevnog života bolesnika i njegove obitelji, smanjenje broja hospitalizacija, preveniranje daljnjih komplikacija i možebitne lošije prognoze u liječenju osnovne bolesti. U terapiji se koriste stimulatori apetita. Oreksigeno djelovanje pokazuju ω -3 masne kiseline, kortikosteroidi, analozi progesterona, kanabinoidi i serotonininski agonisti. Deksametazon, čiji mehanizam djelovanja nije poznat, se pokazao djelotvornim u olakšavanju anoreksije uzrokovane zloćudnom bolešću. Preporučuje se kratkotrajna stimulacija apetita deksametazonom jer dugotrajna primjena dovodi do težih nuspojava (npr. miopatija) (Loprinzi, Jatoi, 2016).

Megestrol-acetat analog je progesterona te kao i deksametazon poboljšava apetit. Maksimalna doza je 800 mg na dan i predstavlja najbolji omjer učinkovitosti i toksičnosti. Od nuspojava se najčešće javlja adrenalna supresija dok se kod primjena viših doza mogu pojaviti i dispneja, edemi, duboka venska tromboza. Tablete megestrol acetata se slabo apsorbiraju kad se uzima bez hrane. Dostupna je i oralna

nanokristalna formulacija (625 mg/ 5 mL) koja je pokazala bolju apsorpciju i bioraspoloživost (Ezeoke & Morley, 2015).

Kanabinoidi poput dronabinola pokazali su se korisni u liječenju gubitka teka i gubitku težine i već se koriste kao stimulatori apetita kod osoba oboljelih od AIDS-a. Primjena medicinskih pripravaka marihuane također se pokazala djelotvornom u stimulaciji apetita. Takvi pripravci djeluju povećavanjem razina hormona grelina i leptina koji stimuliraju unos hrane (Kramer, 2015).

Metoklopramid kao predstavnik prokinetičkih lijekova pojačavaju apetit bržim pražnjenjem želudca i tako umanjuju osjećaj sitosti (Šamija, Nemet, 2010).

Jedan od načina smanjenja gubitka na težini jest i suplementacija organizma aminokiselinama, L-karnitinom i eikozapentaenske kiseline. U suplementaciji oralnim putem pretežno se koriste „razgranate“ aminokiseline leucin, izoleucin i valin jer smanjuju katabolizam mišića i omogućuju inicijaciju sinteze proteina (Madeddu, Mantovani, Gramignano, & Macciò, 2015).

Eikozapentaenska kiselina (EPA) djeluje na kaheksiju inhibiranjem lipolize zbog anti-inflamatornog djelovanja i inhibira mobilizaciju lipida (Du et al., 2015).

Primjena oralnog suplementa L-karnitina obećavajući je način liječenja zloćudne kaheksije zbog svog metaboličkog, antioksidantnog i antimiopatskog djelovanja. L-karnitin olakšava transport dugolančanih masnih kiselina iz citosola u matriks mitohondrija za posljedičnu β -oksidaciju (Madeddu et al., 2015).

Navodi se i benefit suplementacije glutamina koji je, kao prekursor za sintezu nukleotida, važan pogotovo za stanice koje se brzo dijele i tako facilitira regeneraciju gastrointestinalne mukoze (Jatoi, Loprinzi, 2013).

Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije izdane 2007. godine preporučuju kao prvi izbor

primjenu visokoproteinske enteralne prehrane sa povišenim unosom EPA-e u dozi od 2,2 g/dan. Kao prva linija farmakoloških pripravaka za liječenje kaheksije spominje se megestrol-acetat. Također kombinacija ova dva načina terapije dobra je kombinacija za prevenciju i liječenje anoreksije i kaheksije. Napominje se kako je takav način terapije potrebno provesti u trajanju od 8 tjedana (Krznaric et al., 2007).

7. Mučnina i povraćanje

7.1. Uvod

Mučnina i povraćanje, koje zajedničkim imenom nazivamo emeza, česte su komplikacije osnovne bolesti (npr. zbog hiperkalcijemije), ali su i većinom prateći simptomi primjene kemoterapije ili suportivnih lijekova koji mogu uzrokovati opstipaciju (npr. opijati). Mučnina je neugodan osjećaj koji često prethodi povraćanju, ali može biti i samostalan simptom. Povraćanje je proces ekspulzije sadržaja koji se nalazi u gornjem dijelu probavnog sustava (Del Fabbro et al., 2015). Emezu dijelimo na akutnu emezu koja započinje odmah nakon početka terapije i traje do 24 sata, odgođenu emezu, koja se javlja nakon 24 sata ili više od početka terapije te traje nekoliko dana. Pojava ovih simptoma može uzrokovati dodatne tegobe poput kaheksije i anoreksije te jako narušava kvalitetu života bolesnika, ali i njihovih obitelji, zato treba dobro prevenirati emezu. (Gredelj Šimec & Planinc-Peraica, 2012).

Anticipatorna se emeza povezuje sa psihološkim karakteristikama osobe i iskustvima bolesnika, najviše sa lošom prevencijom emeze, te se češće javlja u mlađih osoba. Anticipatorna je emeza vrlo refrakтерна na klasične antiemetike (Ahrari, Chow, Goodall, & DeAngelis, 2017). Kemoterapeutike dijelimo po takozvanom emetogenom učinku u 4 skupine. To su lijekovi visokog (>90% bolesnika), umjerenog (30%-90%), niskog (10%) i minimalnog (<10%) rizika izazivanja emeze (Ettinger et al., 2015).

Table 2. Emetogenic risk of oral chemotherapeutic agents [5, 6]	
High (emesis risk, >90% without antiemetics)	
Hexamethylmelamine	Procarbazine
Moderate (emesis risk, 30%–90% without antiemetics)	
Cyclophosphamide	Temozolomide
Etoposide	Vinorelbine
Imatinib	
Low (emesis risk, 10%–30% without antiemetics)	
Capecitabine	Fludarabine
Minimal (emesis risk, <10% without antiemetics)	
Chlorambucil	Melphalan
Erlotinib	Methotrexate
Gefitinib	Sorafenib
Hydroxyurea	Sunitinib
L-Phenylalanine mustard	6-Thioguanine

Slika 1. Tablica koja prikazuje emetogeni potencijal oralnih kemoterapeutika. Preuzeto sa:

<http://theoncologist.alphamedpress.org/content/12/9/1143/T2.large.jpg> 18.5.2017.

7.2. Patogeneza

Mučnina i povraćanje regulirani su djelovanjem središnjeg živčanog sustava, a izazivaju ih impulsi koji dolaze iz sluznice probavnog sustava, ili podraživanjem centra za povraćanje u produljenoj moždini. Iz probavnog se sustava preko serotoninskih receptora i vagusa prenose impulsi u centar za povraćanje. Direktno djelovanje na kemoreceptorski centar za povraćanje u četvrtoj moždanoj komori imaju metaboliti koji mogu nastati u sklopu osnovne bolesti (hiperkalcijemija) ili to mogu biti lijekovi koji prolaze kroz krvno-moždanu barijeru. Dostatnim podraživanjem centra za povraćanje dolazi do kontrakcije ošita i trbušnih mišića što komprimira želudac i povisuje tlak u njemu te dovodi do izbacivanja sadržaja. (Kukolja Taradi S, Andreis I, 2012)

7.3. Klinička slika

Kod mučnine se javlja subjektivni osjećaj bolesnika koji se opisuje kao nagon na povraćanje. Povraćanje koje može biti praćeno mučninom, ali se može pojaviti i samostalno predstavlja izbacivanje želučanog sadržaja kroz usta zbog snažne kontrakcije trbušnih mišića i dijafragme. Može se i javiti nagon na povraćanje koji također ima kontrakcije trbušnih mišića, ali se razlikuje od povraćanja jer nema izbacivanja sadržaja (Del Fabbro et al., 2015). Posljedice povraćanja mogu biti ozbiljne, a uključuju otežani peroralni unos tekućine, hrane i lijekova, aspiracijska pneumonija, Mallory-Weiss sindrom te ruptura jednjaka. Također, mogu izazvati anksioznost i depresiju koji kasnije dovodi do anticipatorne emeze i završava smanjenom suradljivošću pacijenta (Gredelj Šimec & Planinc-Peraica, 2012).

7.4. Terapija

Dobra prevencija emeze antiemetikima, zapravo, je temelj optimalnog liječenja. Prevencija se primarno provodi serotoninskim antagonistima (antagonisti 5-HT₃ receptora), antagonistima neurokinin-1 receptora (NK1R), kortikosteroidima. Odabir optimalnih lijekova ovisi o kemoterapeutikima i njihovom emetogenom potencijalu (Del Fabbro et al., 2015). Kod primjene visokoemetogenih agenata, kao što je cisplatin u terapiji limfoma, preporučuje se kombinacija NK1R antagonista (npr. aprepitant), 5-HT₃ antagonista (npr. palonosetron), glukokortikoida (npr. deksametazon). Aprepitant se primjenjuje 3 dana, za razliku od ostalih NK1R koji se daju samo prvog dana. Palonosetron je zbog svog produljenog poluvijeka eliminacije prigodan jer ima produljeno djelovanje i uspješan je u prevenciji odgođene emeze. (Jordan, Sippel, & Schmoll, 2007). Kod umjereno emetogenih lijekova preporučuje se prevencija palonosetronom (ili granisetronom) i deksametazonom.

Kod lijekova niskog emetogenog učinka preporučuje se prevencija deksametazonom dok se kod lijekova minimalnog emetogenog potencijala ne preporučuje profilaksa antiemetikima. Od ostalih lijekova za liječenje emeze koriste se i antipsihotici (olanzapin), anksiolitici (lorazepam), kanabinoidi (dronabinol). (Hesketh, 2016).

Olanzapin je antipsihotik koji se pokazao dobrim izborom za liječenje takozvane „breakthrough“ emeze. To je tip mučnine i povraćanja koja se javlja nakon 5 dana od primjene kemoterapije i nakon primjene određene profilakse (Navari & M., 2015).

Dronabinol spada u skupinu kanabinoida i moderan je antiemetik. Njegov je aktivan sastojak delta-9-tetrahidrokanabinol i djeluje preko središnjeg živčanog sustava. Zbog svog jedinstvenog načina djelovanja može se uzeti u obzir, ali nema dovoljnih dokaza koji bi poduprli njegovo rutinsko korištenje, ali su neke studije pokazale da u kombinaciji s antagonistima receptora 5-HT3 predstavlja dobru preventivnu opciju. Također smatra se kao opcija u terapiji „breakthrough“ emeze i anticipatorne emeze. (May & Glode, 2016).

Anticipatorni je tip emeze tipično refraktoran na klasične antiemetike te se za terapiju koriste primarno benzodiazepini, ali i kanabinoidi. Od ostalih načina terapije anticipatorne emeze koriste se i određene psihološke tehnike kao što su sistemska desenzitizacija, hipnoza, vođena mentalna imaginacija. Koristi se i transkutana električna živčana stimulacija kojom se pojačava učinak farmakološke antiemetičke terapije. U alternativne metode liječenja refraktorne emeze spadaju i akupunktura i akupresura, biljni suplementi, poticanje optimističnog stava kod primjene terapije (Kamen et al., 2014).

Table 5. Antiemetic prevention based on emesis risk category (MASCC, ASCO, NCCN) [4–6]

Group	Recommendation							
	High		Moderate		Low		Minimal	
	Acute CINV	Delayed CINV	Acute CINV	Delayed CINV	Acute CINV	Delayed CINV	Acute CINV	Delayed CINV
MASCC	5-HT ₃ RA + dexamethasone + aprepitant	Dexamethasone + aprepitant	1. Anthracycline/ cyclophosphamide 5-HT ₃ RA + dexamethasone + aprepitant 2. Other than anthracycline/ cyclophosphamide 5-HT ₃ RA + dexamethasone	Aprepitant or dexamethasone Dexamethasone, 5-HT ₃ RA may be used as an alternative	Dexamethasone	^a	^a	^a
ASCO	5-HT ₃ RA + dexamethasone + aprepitant	Dexamethasone + aprepitant	1. Anthracycline/ cyclophosphamide 5-HT ₃ RA + dexamethasone + aprepitant 2. Other than anthracycline/ cyclophosphamide 5-HT ₃ RA + dexamethasone	Aprepitant Dexamethasone or a 5-HT ₃ RA	Dexamethasone	^a	^a	^a
NCCN	5-HT ₃ RA + dexamethasone + aprepitant ± lorazepam	Dexamethasone + aprepitant ± lorazepam	1. Anthracycline/ cyclophosphamide or in selected patients 5-HT ₃ RA + dexamethasone + aprepitant ± lorazepam 2. Other than anthracycline/ cyclophosphamide 5-HT ₃ RA + dexamethasone ± lorazepam	Aprepitant ± dexamethasone ± lorazepam Dexamethasone or 5-HT ₃ RA, both ± lorazepam	Dexamethasone ± Lorazepam or Prochlorperazine ± lorazepam or metoclopramide ± lorazepam or	^a	^a	^a

^aNo routine prophylaxis.
Abbreviations: 5-HT₃RA, 5-HT₃-receptor antagonist; ASCO, American Society of Clinical Oncology; CINV, chemotherapy-induced nausea and vomiting; MASCC, Multinational Association of Supportive Care in Cancer; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

Slika 1. Tablica koja prikazuje primjenu lijekova po smjernicama Američkog društva za kliničku onkologiju, multinacionalne asocijacije suportivne terapije zloćudnih bolesti i nacionalne sveobuhvatne mreže za rak i po emetogenom učinku lijekova čiji je cilj prevencija emeze.

Preuzeto sa: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/12/9/1143/T5.large.jpg> 18.5.2017.

8. Litičke lezije kostiju

8.1. Uvod

Litičke lezije kostiju česte su kod pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma. Opisuje se kako čak 20% pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma nema nikakvih simptoma, ali najčešće se očituje koštanom boli, upravo zbog litičkih lezija, što negativno utječe na kvalitetu života oboljelog pacijenta i zahtjeva dodatno liječenje (Kantarjian, Wolff, Koller 2016). Lijekovi koji se koriste u suportivnoj terapiji litičkih lezija nazivaju se bisfosfonati. Oni su zapravo analozi pirofosfata otporni na hidrolizu i djeluju najbolje u području resorpcije kostiju djelovanjem na osteoklaste. Točan mehanizam djelovanja je nepoznat (Trkulja V, Klarica M, Šalković-Perišić M, 2011).

8.2. Patogeneza

Multipli mijelom naziv je nekontrolirane proliferacije plazma stanica u koštanoj srži. Kako neoplazma progredira zahvaća skeletni sustav i uzrokuje osteopeniju i frakture kostiju koje zbog nefiziološkog nastanka frakture nazivamo patološkom (Fonseca & Jain, 2016). Stromalne stanice koštane srži u fiziološkom stanju luče osteoprotegerin. Osteoprotegerin onemogućuje aktivaciju osteoklasta. Budući da se kod multiplog mijeloma inhibira oslobađanje osteoprotegerina dolazi do pojačane aktivnosti osteoklasta što posljedično dovodi i do osteopenije, hiperkalcijemije, ali i patoloških fraktura (Webb & Edwards, 2014).

8.3. Klinička slika i dijagnoza

Zahvaćenost kostiju očituje se pojavom boli čime je onemogućeno obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Mogu se predstaviti i kao patološki prijelomi, koji se najčešće, u čak i do 70% pacijenata, javljaju na tijelima kralježaka. Nakon kralježaka prijelomi se javljaju na femuru, zdjelici, rebrima i humerusu (Webb & Edwards, 2014). Za dijagnostiku litičkih lezija potrebne su nam slikovne metode. Preporučuje se rendgen snimanje pacijenta kod kojeg se sumnja na litičke lezije. Rendgen snimanje koristi se i za praćenje bolesti. Također za dijagnozu se mogu koristiti kompjuterizirana tomografija, magnetska rezonanca i pozitronska emisijska tomografija. Te su metode detaljnije i njima se mogu uočiti diskretnije lezije kostiju (Lasocki, Gaillard, & Harrison, 2017).

8.4. Liječenje

Liječenje litičkih lezija provodi se primjenom već spomenutih bisfosfonata. Terapija se započinje u pacijenata bez koštanih lezija u kojih je dokazana osteopenija ili u simptomatskih pacijenata u kojih je dokazana barem jedna koštana lezija (Berenson, 2016). U usporedbi s placebom, bisfosfonati preveniraju patološke frakture, smanjena je zahvaćenost kostiju osnovnom bolesti i bolja je kontrola boli (Mhaskar et al., 2012). Zolendronat se primjenjuje intravenski u dozi od 4 mg i daje se u periodu od 15 minuta i ponavlja se svaka tri do četiri tjedna. Intravenski primijenjen pamidronat daje se u dozi od 90 mg kroz dva sata i ponavlja se kao i zolendronat svakih nekoliko tjedana. Alendronat (doze 10 mg i 70 mg), Risedronat (doze od 5 mg, 30 mg, 35 mg) i klodronat (doze 400 mg i 800 mg) primjeri su bisfosfonata koji se primjenjuju oralnim putem. Oralni se bisfosfonati uzimaju natašte s vodom jer hrana može utjecati na njihovu apsorpciju. Prije primjene bisfosfonata važno je znati

komorbiditete pacijenta kao što je zatajenje bubrega. Naime, bisfosfonati mogu uzrokovati nefrotski sindrom, zatajenje bubrega, hipokalcemiju i osteonekrozu čeljusti. Stoga se preporučuje provjera statusa bubrega i eventualan treba uputiti pacijenta na pregled stomatologa prije samog početka terapije, ali se preporučuje i praćenje funkcije bubrega kod primjene terapije. Bisfosfonati se primjenjuju dok god je njihova primjena potrebna ako se dobro toleriraju. Mogu se primjenjivati zajedno sa kemoterapijom (Berenson, 2016).

9. Bol

9.1. Uvod

Bol je kompleksan simptom koji zahvaća fizičku funkcionalnost, svakodnevnu aktivnost, psihičko i emocionalno stanje i socijalni život bolesnika. Osjećaj boli jedan je od najčešćih i najozbiljnijih simptoma koji se javljaju u sklopu malignih bolesti. Bol dijelimo na akutnu i kroničnu. Akutni bolovi, koji su jakog intenziteta i kratka trajanja, najčešće se opisuju kao iatrogeni povezani s dijagnostičkim postupcima ili liječenjem. Dok su kronični bolovi uglavnom pridruženi samoj zloćudnosti ili terapiji neoplazme. Također, kronični su bolovi najčešće dugotrajni i iscrpljujući (Russell K Portenoy & Dhingra, 2015). Primarni cilj palijativne medicine jest liječenje boli i pristupa boli kao kompleksnom problemu, kojeg se naziva „totalna bol“ sastavljenom od četiri sastavnice. To su fizička, psihička, socijalna i egzistencijalna (Gredelj Šimec & Planinc-Peraica, 2012).

9.2. Patogeneza

Bol dijelimo na nociceptivnu, neuropatsku i psihogenu.

Nociceptivna bol posljedica je stimulacija receptora boli (nociceptora) u perifernom živčanom sustavu čiji je cilj reagirati na štetne podražaje koji uzrokuju oštećenje tkiva. Podražaj se širi s receptora na živčana vlakna A- δ i C tipa koji dovode impulse do stražnjeg roga moždine i ascendentnim neuralnim putovima dolaze do talamusa i centara za bol. Ti štetni podražaji mogu biti mehanički, kemijski i termički. Dijeli se na somatsku i visceralnu. Somatska bol osjet je često oštre boli koji je dobro lokaliziran i dolazi od nociceptora koji se nalaze u koži, skeletnoj muskulaturi i kostima.

Visceralna bol često mukla te nije jasno lokalizirana i najčešće je grčevita tipa (von Gunten, 2011).

Neuropatska bol jest bol koja nastaje kao posljedica lezije ili bolesti koja zahvaća somatosenzorni sustav (Treede et al., 2008).

Psihogenoj boli nije poznat mehanizam nastanka (Gredelj Šimec & Planinc-Peraica, 2012).

9.3. Klinička slika

Klinička slika boli prilično je specifična i manifestira se kao osjećaj boli. Kao posljedica same bolesti očituje se bolni sindrom kosti, zglobova, mišića ili visceralna bol. Neuropatska bol može se očitovati pojedinim zahvaćanjem živca (mononeuropatija ili polineuropatija), zahvaćanjem plexusa. Bolni sindromi kao posljedica terapijskih postupaka obuhvaćaju bolnu osteonekrozu, kroničnu abdominalnu bol bolni limfedem i ostali (Davis, 2012).

9.4. Dijagnoza

Karcinomska se bol, kao subjektivan osjećaj, primarno razaznaje kod provedbe anamneze i razgovoru sa pacijentom. Svakako, poznavanjem osnovne bolesti bolesnika može olakšati razumijevanje nastanka boli. Ako pacijent primjerice boluje od multiplog mijeloma, a pacijent se žali na postojanje dobro lokalizirane oštne boli, vrlo je moguće da pacijent ima litičku leziju kostiju ili čak kompresivnu frakturu. Treba se utvrditi način pojavljivanja bola, pojačava li se ili smanjuje, je li kontinuirana, lokalizaciju, čimbenike koji pojačavaju ili smanjuju bol i kakav je karakter boli (Šamija, Nemet 2010). Jakost boli se zapravo procjenjuje primjenom skala i upitnika za bol. Također, skale za bol koje se koriste u provedbi terapije boli kako bi se mogao pratiti napredak liječenja tog ograničavajućeg simptoma. Neke skale koje se koriste su vizualno analogna skala i numerička skala. Neki od upitnika koji se koriste su kratki

McGill upitnik o boli, i gradacija kronične boli (Hawker, Mian, Kendzerska, & French, 2011).

9.5. Terapija

Osnovno načelo liječenja boli godinama zasnivalo se na takozvanoj ljestvici bola koja se sastoji od tri stepenice koje označavaju jakost boli. Prva stepenica označava blagu, druga umjerenu i treća stepenica označava tešku, žestoku bol. Liječenje boli i danas počinje liječenjem tog najnižeg stupnja boli. Danas preporuke govori da se po potrebi može preskočiti drugi stupanj ljestvice, odnosno liječenje umjerene boli, te da se odmah krene na liječenje jake boli opioidima kako bi se brže postigao zadovoljavajući stupanj analgezije. Takav se način liječenja naziva „analgetski lift“. Za bol koristimo neopiodne i opioidne analgetike, te adjuvante lijekove kao što su antidepressivi, antikonvulzivi, anksiolitici, bisfosfonati i ostali. Također koriste se i neke nefarmakološke metode liječenja boli kao što su blokada živčanih puteva, rizotomija, bihevioralna terapija i ostali (Golubović, Golubović, & Tokmadžić, 2011).

Prvi stupanj ljestvice koji označava blagu bol započinje se liječenjem neopiodnim analgeticima te adjuvantih lijekova. Najčešće se započinje uporabom paracetamola (Niscola, 2009). Od ostalih se lijekova koriste i metimazol te nesteroidni protuupalni lijekovi (Golubović et al., 2011).

Drugi stupanj ljestvice koji se odnosi na umjerenu bol liječi se slabijim opioidima ili kombinacijom slabih opioidna i neopiodnih analgetika te po potrebi adjuvantih lijekova. Slabiji opioidi kao što su kodein, hidrokodeon, tramadol koriste se primarno u liječenju umjerenije boli, no mogu se i koristiti za liječenje slabije boli ako ona ne reagira na terapiju neopiodnim analgeticima kao što su paracetamol ili nesteroidni protuupalni lijekovi (Kantarjian, Wolff, Koller 2016).

Treći stupanj boli odnosno jaka bol primarno se liječi jakim opioidima, ali se može i kombinirati sa lijekovima za liječenje prvog stupnja boli i adjuvantnih lijekova kako bi se postigao zadovoljavajući analgetički učinak. U skupinu jakih opioida spadaju morfin, koji je ujedno i zlatni standard u liječenju boli, te metadon, oksikodon i fentanil. Primjena opioida najčešća je oralnim putem, ali kako zbog nemogućnosti gutanja ili jakih nuspojava takve primjene kao što je emeza mogu se primijeniti i drugi načini primjene. Intravenska primjena koja je kompleksnija i invazivnija od oralne, ali ima brži učinak. Transdermalna primjena flasterima ugodna je za primjenu i dostupna je za fentanil i buprenorfin. Sublingvalna primjena također fentanila i buprenorfina pogodna je za pacijente sa mučninom i povraćanjem te disfagijom te se ujedno i izbjegava eliminacija zbog prolaska kroz jetru kod oralnog unosa (Mercadante, 2010). Kako opioidi, pogotovo jaki, mogu imati brojne neželjene nuspojave, kao što su mučnina i povraćanje, sedacija, opstipacija i druge, koristi se način liječenja nazvan „opioidna rotacija.“ To je strategija primjene opioidnih lijekova za liječenje boli kod koje se izmjenjuju opioidi u nadi poboljšanja kliničkog ishoda. Indikacije za takvu strategiju su bol koja ne reagira na agresivnu titraciju opioida, problemi s interakcijama lijekova, kod potreba primjene ostalih načina primjene lijekova. Pokazalo se kako se tako bolje postiže analgetski učinak te manja je pojavnost nuspojava (Fine, Portenoy, & Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation, 2009).

Od adjuvantnih lijekova već su obrađeni bisfosfonati koji pomažu u tretiranju koštane boli. Smatra se kako antidepresivi (npr. amitriptilin i nortriptilin) djeluju inhibicijom ponovne pohrane serotonina na krajevima živaca u moždini i mozgu i korisni su se pokazali u liječenju neuropatskih bolova, dok su antikonvulzivi (npr. fenitoin i

klonazepam) pogodni za liječenje pleksopatija i neuralgija (Kantarjian, Wolff, Koller 2016).

U liječenju kronične boli su se djelotvornim pokazali i kanabinoidi. Djeluju preko kanabinoidnih receptora i uzrokuje centralnu analgeziju. Obećavajuće djelovanje pokazali su dronabinol, nabilon, ajulemična kiselina (Russo, 2008). Od 2015. godine u Hrvatskoj je odobreno liječenje pripravcima medicinskog kanabisa i sintetskih kanabinoida poput dronabinola i nabilona za ublažavanje tegoba kod multiple skleroze, karcinoma, epilepsije i AIDS-a (kohom.com).

Od ostalih načina liječenja mogu se primijeniti kratkotrajne blokade živaca ili pleksusa primjenom lokalnih anestetika ili se kirurškim postupcima, poput rizotomije, može olakšati bol (Portenoy, 2011).

Psihološka potpora pacijentima također je bitan dio suportivne terapije u liječenju boli. Kod kronične bolesti nije rijetkost da se pojave dodatni simptomi, primjerice anksioznost i depresija, koji smanjuju kvalitetu života bolesnika. Stoga treba pacijentu omogućiti razne psihološke suportivne programe poput kognitivno-bihevioralne terapije, razgovori u psihološkim grupama podrške. Te se to može, također, ubrajati kao dobar adjuvant u liječenju boli farmakoterapijom (Thomas & Weiss, 2000).

10. Zahvale

Prije svega želim zahvaliti svojim roditeljima, Liviji i Danijelu, koji su mi nesebično omogućili bezbrižno studiranje i što su me podržavali u svim mojim odlukama i željama. Zahvaljujem i svojem najvećem uzoru, sestri Lindi, koja je uvijek bila uz mene kada je to bilo najpotrebnije.

Nadalje, zahvaljujem svojim vjernim pratiljama, Ivi i Luciji, koje su me trpjele šest godina i jer bez njih zasigurno ne bih bio ovdje gdje jesam.

Hvala mojim kolegama i prijateljima koji su sa mnom dijelili dobre i loše trenutke ovog puta i što su mi pomogli da očuvam svoje mentalno zdravlje.

Naposljetku zahvaljujem svome mentoru prof. dr. sc. Vlatku Pejši na odvojenom vremenu i pomoći koju mi je pružio potrebnu za pisanje ovoga rada.

11. Literatura

1. Ablin J, Ste-Marie P, Schäfer M, Häuser W, Fitzcharles MA (2016). „Medical use of cannabis products“ *Der Schmerz* 30 (1): 3-13.
2. Ahrari S, Chow R, Goodall S, DeAngelis C, (2017). „Anticipatory nausea:current landscape and future directions“ *Annals of Palliative Medicine* 6 (1): 1-2
3. Berenson J (2016) „The use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma“, dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/the-use-of-bisphosphonates-in-patients-with-multiple-myeloma> [preuzeto: 27.04.2017.]
4. Baird-Gunning J, Bromley J, (2016), „Correcting iron deficiency“ *Australian prescriber* 39 (6): 193-199
5. Bhatt V, Saleem A (2004). „Review:Drug-induced neutropenia-pathophysiology, clinical features, and management“ *Annals of clinical and laboratory science* 34 (2): 131-7
6. Borgelt L, Franson K, Nussbaum A, Wang G, (2013). „The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis“ *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug therapy* 33 (2): 195-209
7. Bow E, Marr K (2014) „Overview of neutropenic fever syndromes“, dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenic-fever-syndromes> [preuzeto: 27.04.2017]
8. Bruera E (2014) „Overview of managing common non-pain symptoms in palliative care“, dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-managing-common-non-pain-symptoms-in-palliative-care> [preuzeto: 27.04.2017.]

9. Damjanov I., Jukić S., Nola M. Patologija 3, Medicinska naklada, 2011
10. Davis M, (2012), „Drug management of Visceral Pain: Concepts from Basic Research“ *Pain Research and treatment* 2012: 1-18
11. Del Fabbro E, Bruera E, Savarese D, (2015) „Palliative care: Assessment and management of nausea and vomiting“, dostupno na:
<http://www.uptodate.com/contents/palliative-care-assessment-and-management-of-nausea-and-vomiting> [preuzeto: 27.04.2017.]
12. Du L, Yang Y, Wang Y, Xue C, Kurihara H, Takahashi K (2015) „EPA-enriched phospholipids ameliorate cancer-associated cachexia mainly via inhibiting lipolysis“ *Food & Function* 6 (12): 3652-62
13. Ettinger D, Berger M, Chair V, Barbour S, Bierman P, Dolan D, et al. (2015). „NCCN Guidelines Version 1.2015 Panel Members Antiemesis“
14. Ezeoke C, Morley J, (2015) „Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome“ *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 6 (4): 287-302
15. Fallon M, (2013), „Neuropathic pain in cancer“ *British Journal of Anaesthesia* 111 (1): 105-111
16. Fine P, Portenoy R, the Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid (2009) „Establishing best practices for opioid rotation: conclusions of an expert panel“. *Journal of pain and symptom management* 38 (3): 418-25
17. Fonesca R, Jain T, (2016) „Bone disease in Myeloma: The claws of CRAB“. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 22 (6): 1301-3

18. Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, Leibovici L, Vansteenkiste J, Gafter U, Shpilberg O, (2013) „Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia- systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials“ *Acta oncologica* 52 (1) 18-29
19. Golubović V, Golubović S, Tokmadžić V, (2011) „Recent advantages in cancer pain management“ *Periodicum Biologorum* 113 (2): 261-264
20. Goodnough L, Nemeth E, Ganz T, (2010) „Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis“ *Blood* 116 (23): 4754-4761
21. Gredelj Šimenc N, Planinc-Peraica A (2012) „Potporno liječenje bolesnika s hematološkim neoplazmama“ *Medix:specijalizirani medicinski dvomjesečnik* 18 (100)
22. Ivančević Ž, et al. (2014) „MSD priručnik dijagnostike i terapije“, drugo hrvatsko izdanje
23. Hawker G, Mian S, Kendzerska T, French M (2011) „Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF)“ *Arthritis care & Research* 63 (511): 5240-5252
24. Hesketh P, (2016) „Prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults“, dostupno na:
<https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting-in-adults> [preuzeto: 27.04.2017.]
25. Inui N, (2017) „Antiemetic therapy for non-anthracycline and cyclophosphamide moderately emetogenic chemotherapy“ *Medical Oncology* 34 (5): 77

26. Jordan K, Sippel C, Schmoll H, (2007) „Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations.“ *The oncologist* 12 (9) 1143-50
27. Kantarjian R, Wolff R „The MD Anderson Manual of Medical Oncology“, 3th ed McGraw-Hill Education, 2016
28. Kamen C, Tejani M, Chandwani K et al. (2014) „Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy“ *European journal of pharmacology* 722: 172-9
29. Kaushansky L, Lichtman M, Prchal J, et al. 9th ed McGraw-Hill Education 2015
30. Kramer J, (2015) „Medical marijuana for cancer“ *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 65 (2): 109-122
31. Krznarić Ž, Juretić A, Šamija M, et al. (2007) „Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije“ *Liječnički Vjesnik* 381-6
32. Kukolja Taradi S, Andreis I, Medicinska fiziologija, Medicinska naklada 2012
33. Larson R, (2013) „Use of granulocyte colony stimulating factors in adult patients with chemotherapy-induced neutropenia and conditions other than acute leukemia, myelodysplastic syndrome, and hematopoietic cell transplantation“, dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/use-of-granulocyte-colony-stimulating-factors-in-adult-patients-with-chemotherapy-induced-neutropenia-and-conditions-other-than-acute-leukemia-myelodysplastic-syndrome-and-hematopoietic-cell-transplantation> [preuzeto: 27.04.2017.]
34. Lasocki A, Gaillard F, Harrison S, (2017) „Multiple myeloma of the spine“ *The Neuroradiology Journal*

35. Laviano A, Paldino A, (2014) „Diagnosing cachexia“ *Clinical practice* 11 (1): 71-78
36. Loprinzi MC, Jatoi A (2016) „Pharmacologic management of cancer anorexia/cachexia“, dostupno na:
<http://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-management-of-cancer-anorexia-cachexia> [preuzeto: 27.04.2017.]
37. Lyman G, Michels S, Reynolds M et al. (2010) „Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia“ *Cancer* 116 (23): 5555-5563
38. Madeddu C, Mantovani G, Gramignano G, et al. (2015) „Advances in pharmacologic strategies for cancer cachexia“ *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 16 (14): 2163-2177
39. May M, Glode A, (2016) „Dronabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting unresponsive to antiemetics“ *Cancer management and research* 8:49-55
40. Mellstedt H, (2007) „Clinical signs and symptoms at diagnosis and its differential diagnosis“ *Annals of Oncology* 18 (1)
41. Mercadante S, (2010) „Management of cancer pain“ *Internal and Emergency Medicine* 5 (S1): 31-35
42. Mhaskar R, Clarck O, Lyman G, et al. (2014) „Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia“ *Cochrane Database of Systematic Reviews* 10
43. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al. (2012) „Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis“ *Cochrane Database of Systematic Reviews* 5

44. Mohamed M, (2016) „Two diagnoses from bone marrow biopsy: multiple myeloma and Paget's disease of bone“ *BMJ Case Reports*
45. Navari R, (2015) „Treatment of Breakthrough and refractory Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting“ *BioMed Research International* 1-6
46. Niscola P, (2009) „Effective pain management in hematological malignancies“ *Expert Review of Hematology* 2 (3): 219-222
47. Portenoy R, Dhingra L, (2015) „Overview of cancer pain syndromes“, dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-cancer-pain-syndromes> [preuzeto: 27.04.2017.]
48. Portenoy R, (2011) „Treatment of cancer pain“ *The Lancet* 377 (9784): 2236-47
49. Rashad N, Abdel-Rahman O, (2017) „Differential clinical pharmacology of rolapitant in delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV)“ *Drug design, development and therapy* 11:947-54
50. Russo E, (2008) „Cannabinoids in the management of difficult to treat pain“ *Therapeutics and clinical risk management* 4 (1) 245-59
51. Schrijvers D, (2011) „Management of anemia in cancer patients:transfusions“ *The oncologist* 16 (3): 12-8
52. Sieff C, Negrin R, Tirnauer J, (2016) „Introduction to recombinant hematopoietic growth factors“, dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/introduction-to-recombinant-hematopoietic-growth-factors> [preuzeto: 27.04.2017.]
53. Simone C, (2017) „Barriers to nausea management, end of life conversations, early palliative care interventions, and patient education“ *Annals of Palliative Medicine* 6(1)

54. Steensma D, Loprinzi C, (2014) „Role of erythropoiesis-stimulating agent in the treatment of anemia in patients with cancer“, dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/role-of-erythropoiesis-stimulating-agents-in-the-treatment-of-anemia-in-patients-with-cancer> [preuzeto: 27.04.2017.]
55. Šamija M, Nemet D, Medicinska naklada, 2010
56. Thomas E, Weiss S, (2000) „Nonpharmacological Interventions With Chronic Cancer Pain in Adults“ *Cancer Control* 7 (157)
57. Treede R, Jensen T, Campbell J, et al. (2008) „Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes“ *Neurology* 70 (18): 1630-35
58. Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M 11 izdanje, Medicinska naklada, 2011
59. Von Gunten C, (2011) „Pathophysiology of Pain in Cancer“ *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 33:12-18
60. Webb S, Edwards C, (2014) „Novel therapeutic targets in myeloma bone disease“ *British Journal of pharmacology* 171 (16): 3765-76
61. Wingard J, (2015) „Treatment of neutropenic fever syndromes in adults with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplant recipients (high-risk patients)“, dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-neutropenic-fever-syndromes-in-adults-with-hematologic-malignancies-and-hematopoietic-cell-transplant-recipients-high-risk-patients> [preuzeto: 27.04.2017.]
62. Yoodee J, Permsuwan U, Nimworapan M, (2017) „Efficacy and safety of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis“ *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 112: 113-25

63. Živković Z, et al. (2013) „Smjernice za transfuzijsko liječenje u KBD“ 1-21
64. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-06-01-519.pdf> [preuzeto: 15.05.2017.]
65. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-01-352.pdf> [preuzeto: 15.05.2017.]
66. <http://kohom.hr/mm/wp-content/uploads/Propisivanje-medicinskog-kanabisa-i-kanabinoida.pdf> [preuzeto: 22.05.2017]

12. Životopis

Ime i prezime: Loris Močibob

Datum i mjesto rođenja: 25.07.1992. Pula, Hrvatska

Obrazovanje:

2007.-2011. Pazinski kolegij klasična gimnazija

2011.- danas Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Aktivno se koristim engleskim, talijanskim i njemačkim jezikom.

Aktivnosti tijekom studija:

2016. Ljetna jednomjesečna praksa na odjelu hematologije, onkologije i palijativne medicine u Gochu, Njemačka

2017. Ljetna jednomjesečna praksa na odjelu opće interne medicine u Kazanu, Rusija