



Univerzitet u Beogradu  
Fakultet veterinarske medicine

# Kontrola bola kod onkoloških pacijenata

Prof. dr Mirjana Milovanović

**Bol** je neprijatno senzorno iskustvo izazvano stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva, koje dovodi do progresivnih motornih ili vegetativnih reakcija, primorava životinju da nauči kako da izbegne bol, i može da izmeni ponašanje karakteristično za datu vrstu (*Zimmermann, 1986*).

Prema vremenu nastanka i dužini trajanja:  
akutan, subakutan, hroničan **bol**

Prema etiopatogenezi: inflamatorni, traumatski,  
neuropatski, kancerski **bol**

Prema jačini: slab, umeren, srednje jak, jak **bol**

Prema lokalizaciji: visceralan, somatski,  
neuropatski **bol**

**Kancerski bol:** hroničan, srednje jakog do jakog intenziteta.

30% tumora kod pasa i mačaka prati **bol !**

Maligni procesi primarno lokalizovani u:  
usnoj, nosnoj duplji, očima, skeletu, koži  
urogenitalnom, gastrointestinalnom sistemu.

**Bol** usled primene kauzalne terapije (hemioterapija, radiološka terapija)

**Postoperativni bol**

Prag **bola** je individualna kategorija, a zavisi i od starosti životinje.

Kako procenjujemo stepen kancerskog bola?

- Posmatranjem ponašanja životinje (tesna saradnja sa vlasnikom)
- Palpacijom tumorskog tkiva (ako je to izvodljivo)

# Farmakoterapija kancerskog bola

- Nesteroidni antiinflamatorni lekovi – NSAID
- Opioidni analgetici
- Glukokortikoidi
- Antikonvulzivni lekovi
- Antagonisti N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora
- Triciklični antidepresivi

**Nestandardni analgetici**

# Nesteroidni antiinflamatorni lekovi – NSAIL

- Derivati ***karboksilne kiseline*** sa predstavnicima:
  - Salicilne kiseline (salicilati)
  - Sirćetne kiseline (etodolak, diklofenak)
  - Propionske kiseline (ketoprofen, karprofen...)
  - Antranilne kiseline (meklofenaminska kiselina)
  - Nikotinske kiseline (flunikisn)
  
- Derivati ***enolinske kiseline*** sa predstavnicima:
  - Pirazolona (fenilbutazon, ramifenazon..)
  - Oksikama (piroksikam, meloksikam)
  - Koksiba (derakoksib firokoksib)

# Nesteroidni antiinflamatorni lekovi – NSAIL

Inhibitori aktivnosti ciklooksigenaze (COX-1/2)

Inhibitori sinteze prostaglandina (PG)



## Ciklooksigenaza COX-1



PG (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>)



•Regulacija važnih fizioloških procesa

## Ciklooksigenaza COX-3



PG u CNS-u

## Ciklooksigenaza COX-2



Prekomerna produkcija PG (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>)



- Produkcija bola
- Inhibicija apoptoze kancerske ćelije
- Podsticanje rasta i angiogeneze tumora
- Povećanje athezivnosti kancerskih ćelija za zdravo tkivo



# Prostaglandini- produkcija bola

**Prostaglandini** igraju važnu ulogu u perifernoj senzibilizaciji nociceptora, dovodeći do stanja **hiperalgezije**, (preterani odgovor na blag štetan stimulus), ili **alodinije** (bolan odgovor nakon ne-štetnog stimulusa).

**Prostaglandini** aktiviraju i  $\text{Na}^+$  jonske kanale u dorzalnom rogu kičmene moždine i izazvaju promene koje rezultiraju centralnom senzibilizacijom i uspostavljanjem stanja hroničnog bola.

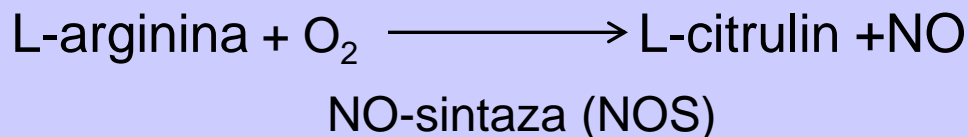
**Periferna i centralna senzibilizacija** su u osnovi geneze hroničnog kancrskog bolu.

# Nesteroidni antiinflamatorni lekovi – NSAIL

Inhibitori aktivnosti NO-sintaze

Inhibitori sinteze azotnog oksida (NO) 

NO- nestabilani slobodni radikal, sa biološkim poluvremenom od 6-60s



**NO-sintaza:** endotelna (eNOS), neuronska (nNOS), **inducibilna (iNOS)**

Aktivirani **konstitutivnih enzimi (eNOS, nNOS)** stvaraju malu količinu NO-a koji ima **fiziološki značaj** (vazodilatacija, inhibicija atezije i agregacije trombocita, stimulacija aktivnosti makrofaga, neurotransmisija....).

Aktivirana **inducibilna NOS (iNOS)** prouzrokuje hiperprodukciju NO-a ( $\approx 1000x$  >), koji ima **patofiziološki značaj** (maligna hipotenzija, **hiperalgezija**, citotoksični efekat peroksinitrita – slobodnih radikala koji nastaju u reakciji molekula NO-a sa  $\text{O}_2$ )

# Nesteroidni antiinflamatorni lekovi – NSAIL

## Predstavnici

### Neselektivni (COX-1/2) inhibitori

Karprofen \*

Ketoprofen

Meloksikam \*

Piroksikam

Etodolak\*

Aspirin

Tepoksalin

### Selektivni (COX-2) inhibitori

Derakoksib

Firokoksib

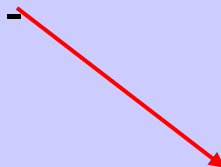
### ANALGO-ANTIPIRETIK

### Selektivni (COX-3) inhibitor

Paracetamol

---

\* - veća selektivnost inhibicije COX-2

LEK	PSI / DOZA (p.o.)	MAČKE / DOZA (p.o.)	NEŽELJENA DEJSTVA
Paracetamol (analgo- antipiretik)	10-15 mg/kg, na 8h, 5 dana. 5-10 mg/kg na 12h (duža primena) 10-15 mg/kg + 0,5-2 mg/kg kodeina na 12h	- 	Depresija, povraćanje, hemoglobinemija (pas)  Hepatotoksičnost (mačka) !!!
Karprofen* Ad us.vet.	2 mg/kg na 12h 4 mg/kg na 24h	- za otklanjanje akutnog bola jednokratno (i.m., s.c.)	GI poremećaji, nefropatija, hepatopatija, poremećaj koagulacije  Labrador retriver
Ketoprofen	2 mg/kg prvog dana, 1 mg/kg na 24h, tokom 5 dana 0,25 mg/kg na 24h do 30 dana	1 mg/kg na 24h, 5 dana	Ne davati pre i posle hrurških intervencija zbog mogućeg krvavljenja !!!

LEK	PSI / DOZA (p.o.)	MAČKE / DOZA (p.o.)	NEŽELJENA DEJSTVA
Meloksikam* Ad us.vet.	0,2 mg/kg, prvog dana, 0,1 mg/kg dnevno.	0,1 mg/kg, prvog dana, 0,05 mg/kg na 24h tokom 4 dana, a zatim 0,025 mg/kg na 24h ili 0,05 mg/kg na 48h.	Poremećaji GI sistema (ređe)
Piroksikam	0,3 mg/kg na 48h	1 mg/mački, na 24h tokom 7 dana, a zatim 1 mg/mački na 48h	Hemoragije-poseban oprez (mačke) !!!
Etodolak*	5-15 mg/kg na 24h	-	Povraćanje, dijareja, mišićna slabost (veoma retko)

LEK	PSI / DOZA (p.o.)	MAČKE / DOZA (p.o.)	NEŽELJENA DEJSTVA
Aspirin (acetilsalicilna kiselina)	10 mg/kg na 12h	10 mg/kg na 48h	Ne davati pre i posle hrurških intervencija zbog mogućeg krvavljenja !!!
Tepoksalin	10-20 mg/kg prvog dana, a zatim 10 mg/kg na 24h	-	Stalni vet. nadzor, povremeni prekid terapije.
Derakoksib	1-2 mg/kg na 24h	-	-
Firokoksib	5 mg/kg na 24h	-	-

**Neželjena dejstva NSAIL: gastritis, gastrointestinalne hemoragije i ulceracije**

Misoprostol 2-5 µg/kg, p.o., (psi, mačke) na 12h. (MicOne®)

Omeprazol 0,5-1 mg/kg, p.o. na 24h. (Omepral®); Pantoprazol 0,7-1 mg/kg, p.o. na 24h (Nolpaza®, Controloc®) **Ne davati i.m., s.c.!**



**Vakcinalni (injekcioni) tumor kože, kod mačke stare 10 godina**

# Opioidni analgetici

Agonisti opioidnih receptora ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ) u CNS-u, i na periferiji. Smanjuju ekscitabilnost neurona (hiperpolarizacija postsinaptičke membrane) i oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera, inhibiraju prliv  $\text{Ca}^{2+}$  u aferentne senzorne neurone, i aktiviraju silazne inhibitorne puteve.

## Prednosti:

- Efikasno otklanjaju **bol** jakog intenziteta

## Nedostaci:

- Kod mačaka moguća ekscitacija
- Povraćanje, sedacija, opstipacija, vagusna bradikardija, **respiratorna depresija!!!**
- Duža primena razvija toleranciju i fizičku zavisnost (!?)



LEK	PSI / DOZA (p.o.)	MAČKE / DOZA (p.o.)	NEŽELJENA DEJSTVA
Morfin	0,2-0,5 mg/kg, na 6-8h ili 0,5-3 mg/kg na 8-12h	0,2-0,5 mg/kg, 3 do 4 puta dnevno	Sedacija, opstipacija (pas) Ekscitacija (mačka)
Kodein	0,5-2 mg/kg na 8-12h	-	Sedacija, opstipacija (pas)
Fentanil	2-5 µg/kg/h - transdermalni flaster, dužina ekspozicije 12-36h, najduže 72h	25 µg/h, transdermalni flaster, dužina ekspozicije do 120h	Letargija, smanjen apetit, hipotermija



## **Transdermalni flasteri**

<https://www.dogbreedinfo.com/bruno/aclearbrunotplo1.htm>

LEK	PSI / DOZA (p.o.)	MAČKE / DOZA (p.o.)	NEŽELJENA DEJSTVA
Butorfanol (?) Ad us.vet. (?)	0,1-0,4 mg/kg (i.m., s.c., i.v.)	0,4 mg/kg s.c. 0,1 mg/kg i.v.	Sedacija (pas) Smirenost, veća privrženost vlasniku, midrijaza (mačka)
Buprenorfin Ad us.vet. (?)	0,02 mg/kg na 6-7h (sublingvalna tableta – ad us. med.)	0,02 mg/kg na 6-7h (sublingvalna tableta – ad us. med.)	Povraćanje, disforija (mačke) (veoma retko)
Tramadol  <b>Tapentadol-</b> opioidni analgetik u najavi!!!	4-5 mg/kg na 12h  Tramadol + paracetamol ili metamizol	1-2 mg/kg na 12h  Tramadol + NSAIL	U novije vreme dovodi se u pitanje analgetska efikasnost tramadola primenjenog p.o. kod pasa zbog nedovoljne biotransformacije (mala količina aktivnog metabolita)

(?) – na tržištu nije dostupan u formi tableta, već kao injekciona formulacija ili u obliku nazalnog spreja.



**Mirdrijaza i hipersalivacija nakon i.v. aplikacije hidromorfona**  
(Steagall V.P. (2022). *Journal of Feline Medicine and Surgery* 24, 4–30)

# Otklanjanje neželjenih efekata opioidnih analgetika

## Povraćanje, GI-refluks („bljuckanje“)

Maropitant (1mg/kg, s.c./i.v., 1x1 do 5 dana)

Metoklopramid (0,5mg/kg, s.c/i.m., sa ponavljanjima na 6-8h ako je potrebno)

## Respiratorna depresija

Nalokson (0,01-0,04mg/kg, i.v. na 2-3 minuda do otklanjanja respiratorne depresije). Preporuka je da se počne sa manjom dozom i da se titrira [npr. 1ml (0,04mg/ml) na 30 sek.] do postizanja punog efekta (vokalizacija ili prestanak disforije).

Reverzni efekat naloksona (0,4mg)

Nalokson	Morfin	Fentanil
	15mg	0,4mg

# Glukokortikoidi

Inhibiraju transkripciju gena za ciklooksigenaze, posebno COX-2, kao i iNOS, a time i sintezu PG i NO-a.

Ispoljavaju dobru analgetsku aktivnost kod kancera CNS-a, perifernih nerava i vezivnih tkiva.

LEK	PSI / DOZA (p.o.)	MAČKE / DOZA (p.o.)	NEŽELJENA DEJSTVA
Prednizolon (metilprednizolon)	0,25-1 mg/kg, na 12-24h 14 dana, a zatim u istoj dozi na 48h	0,25-0,5 mg/kg na 48h	Euforija (duža primena)

Rizik od neželjenih dejstava (gatritis, gastrointestinalne hemoragije i ulceracije). Misoprostol, omeprazol, pantoprazol 0,7-1 mg/kg, p.o. na 24h.

# Antikonvulzivni lekovi

Epilepsija i neuropatski bol imaju sličnu etiopatogenetsku osnovu.

- ✓ Kod neuropatskog bola dolazi do ponovljene stimulacije C-vlakana perifernih nerava što prouzrokuje progresivo povećanje električnih odgovora u zadnjim rogovima kičmene moždine- **nastaje centralna senzitivizacija.**
- ✓ Kod neuropatskog bola smanjuje se regulacija opioidnih receptora

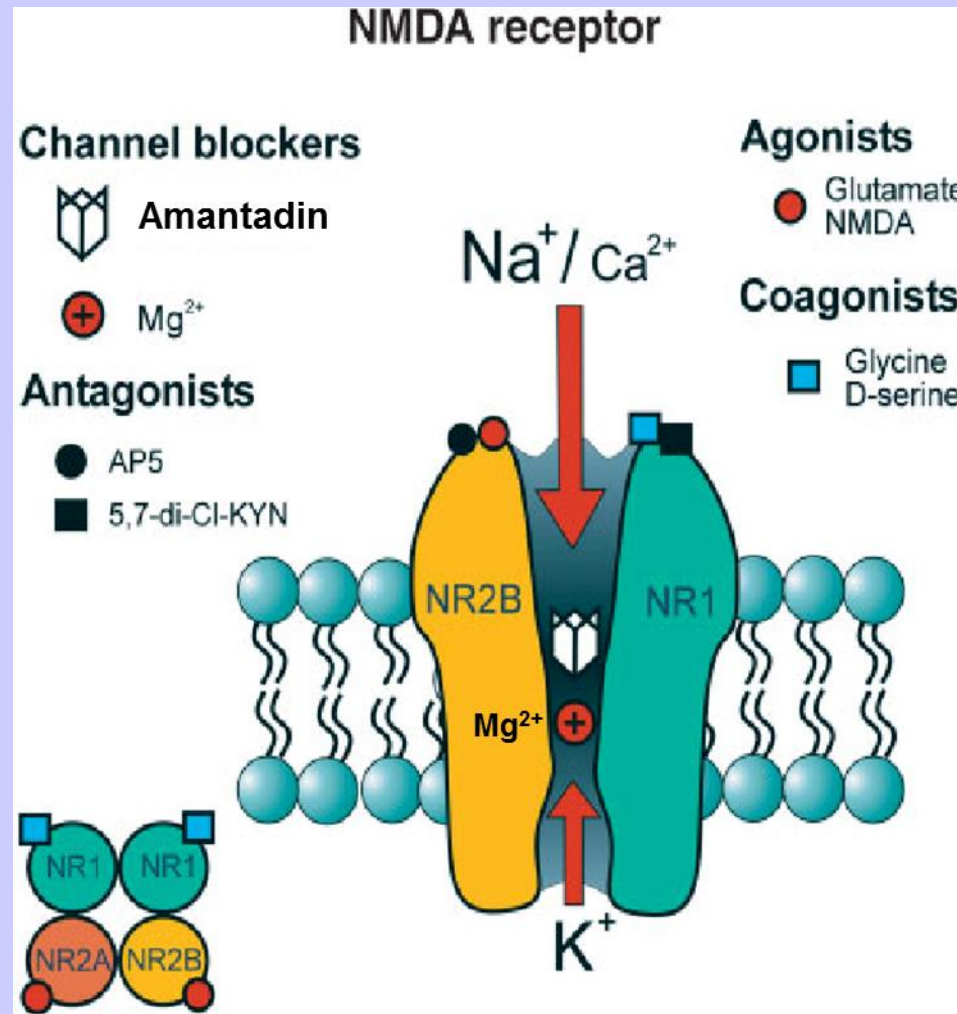
## Gabapentin – strukturni analog GABA-e

- Primenjuje se u lečenju epilepsije i neuropatskog bola kod ljudi i pasa

LEK	PSI / DOZA (p.o.)	MAČKE / DOZA (p.o.)	NEŽELJENA DEJSTVA
Gabapentin + NSAIL	3-10 mg/kg, 2 do 3 puta dnevno	1-4 mg/kg na 24h	Dozno zavisna sedacija i ataksija

# Antagonisti N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora

**NMDA** receptor je mesto vezivanja ekscitatornih aminokiselina (*glutamat, glicin*) u CNS-u.





# Antagonisti N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora

**Amantadin, ketamin, tiletamin, dekstrometorfan**

**Amantadin** – inhibiše oslobađanje Ach posredovano NMDA receptorima; povećava ekstracelularnu koncentraciju dopamina

• Primjenjuje se u lečenju Parkinsonizma, neželjenih ekstrapiramidalnih dejstva neuroleptika i influence tip A (prvobitna namena, 1969) kod ljudi.

**Amantadin blokira NMDA receptore i time zaustavlja razvoj centralne senzitivacije koja je ključna u genezi neuropatskog bola!**

LEK	PSI / DOZA (p.o.)	MAČKE / DOZA (p.o.)	NEŽELJENA DEJSTVA
Amantadin + NSAIL	4-5 mg/kg na 24h	3-5 mg/kg na 24h	Uznemirenost, dijareja (pas, mačka)
	dozu je poželjno deliti na dva davanja (na 12h). Moguća dugotrajna (višemesečna) primena leka		

# Triciklični antidepresivi

Inhibišu preuzimanje kateholamina i 5-HT u velikom mozgu. Imaju izraženo antiholinergičko, antihistaminsko,  $\alpha_1$ -adrenergičko i analgetičko dejstvo na neuropatski bola

**Amitriptilin**- primenjuje se u lečenju poremećaja ponašanja-depresije, neuropatskog bola kod traume, hroničnog pruritusa kod pasa i mačaka.

**Imipiramin** – za lečenje tegoba kod inkontinencije starih pasa.

LEK	PSI / DOZA (p.o.)	MAČKE / DOZA (p.o.)	NEŽELJENA DEJSTVA
Amitriptilin (+ NSAIL)	0,5-2 mg/kg na 24h, tokom 12 meseci	0,5-2 mg/kg na 24h, tokom 12 meseci	Pospanost, suvoća usta i očiju, pojačana žeđ, hipotenzija, nauzeja, smanjen apetit
Imipiramin	0,5-1 mg/kg na 8h	2,5-5 mg/kg na 12h	

# LEKOVI ZA TERAPIJU KANCERSKOG BOLA REGISTROVANI U SRBIJI (oralne formulacije)

LEK (generičko ime)	LEK - ad us. vet.	LEK - ad us. med.
Paracetamol	-	PANADOL, PARACETAMOL, FEBRICET... tabl., oralni rastvor, sirup, supozitorije
Karprofen	RIMADYL tabl. za žvakanje	-
Ketoprofen	<b>KetoProPig</b> rastvor za upotrebu u vodi za piće za svinje	DEXOMEN, KETONAL DUO, KETONAL FORTE tabl.
Meloksikam	RHEUMOCAM tabl. za žvakanje MELOXORAL oral. susp.	MOVALIS, MELOX tabl.

LEK (generičko ime)	LEK - ad us. vet.	LEK - ad us. med.
Piroksikam	-	REMOXICAM, ROXIKAM tabl.
Tepoksalin	ZUBRIN tabl.	-
Aspirin (acetilsalicilna kiselina)	-	ACETISAL, ANBOL, MIDOL... tabl.
Morfin	-	MORPHIN MERCK 2%, ORAMORPH oralne kapi, sirup
Kodein	-	KODEIN FOSFAT tabl.
Fentanil	-	DUROGESIC, FENTANYL- SANDOZ-MAT transdermalni flaster

LEK (generičko ime)	LEK - ad us. vet.	LEK - ad us. med.
Tramadol	Tralieve, Tramvetol – tab.za žvakanje*	TRAMADOL, TRODON, PROTRADON tabl., kapsule, oralne kapi, supozitorije
Amantadin	-	Pk-MERZ tabl.
Gabapentin	-	GABAGAMMA, GABANEURAL, GORDIUS, GABALEPT... tabl., kapsule
Amitriptilin	-	AMITRIPTYLINE tabl.
Prednizolon (metilprednizolon)	-	LEMOD, NIRYPAM tabl.

\*- Nije registrovano u Srbiji

## Literatura:

- 1) Mirjana Milovanović, M. Jovanović, Sonja Vučković, Milica Prostran (2010): **Farmakoterapija kancerskog bola kod pasa i mačaka**. Veterinarski Glasnik, Vol. 64 (3-4), str. 264-275.
- 2) Vitomir Ćupić i drugi: Farmakologija za studente veterinarske medicine. III izdanje, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu, 2019.
- 3) Flecknell P.A., Waterman-Person A: Pain Management in Animal. W.B.Saunders, 2000.
- 4) Withrow JS and Vail MD s. Small Animal Clinical Oncology. 4th ed., Saunders-Elsevier, London, 2007.
- 5) AGENCIJA ZA LEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA SRBIJE. <https://www.alims.gov.rs>
- 6) Treating cancer pain in dogs and cats. <http://veterinarymedicine.dvm360.com/treating-cancer-pain-dogs-and-cats?id=&sk=&date=&%0A%09%09%09&pageID=5>
- 7) McKensie B.: Is Tramadol an effective analgesic for dogs and cats?, 2018. <https://www.veterinarypracticenews.com/is-tramadol-an-effective-analgesic-for-dogs-and-cats/>
- 8) Giorgi M. (2012): Tramadol Vs. Tapentadol: Anew Horison in Pain Treatment? Am. J Animal Vet. Sci., 7 (1), 7-11.
- 9) Kogel et al. (2014): Characterisation of tramadol, morphine and tapentadol in an acute pain model in Beagle dogs. Vet. Anaesth. Analg., 41(3):297-304.
- 10) Steagall V.P. (2022). 2022 ISFM Consensus Guidelines on the Management of Acute Pain in Cats. Journal of Feline Medicine and Surgery 24, 4–30.