

ANALGETICI

nociceptivni bol posledica poznatog

uzroka:

mehaničkih

hemijskih

termičkih stimulusa

traume

praćen anksioznošću i povišenim

tonusom simpatikusa

ANALGETICI

neuropatski bol posledica:
strukturne i funkcionalne promene somatosenzornog
nervnog sistema

hiperalgezija i pojava bola nakon ekspozicije
nadražajima koji nisu bolni

neurotransmiteri koji inhibišu neuropatski bol:
GABA, noradrenalin, serotonin, glicin
neurotransmiteri koji stimulišu neuropatski bol:
glutamat, supstanca P, azot oksid



analgetici

klinički primeri neuropatskog bola:

postherpetična neuralgija

trigeminalna neuralgija

diabetesna neuropatija

postamputaciona neuropatija

centralni neuropatski bol

Grupe lekova u lečenju neuropatskog bola

1. Antidepresivi (duloksetin, amitriptilin)
2. Antikonvulzivi (karbamazepin, gabapentin, pregabalin)
3. Lokalni anestetici (lidokain, kapsaicin)
4. opioidi

ko-analgetici (antikonvulzivi i antidepresivi)

značaj ko-analgetika:

odlažu primenu opioidnih analgetika

postherpetična neuralgija:

antiepileptici: karbamazepin, gabapentin

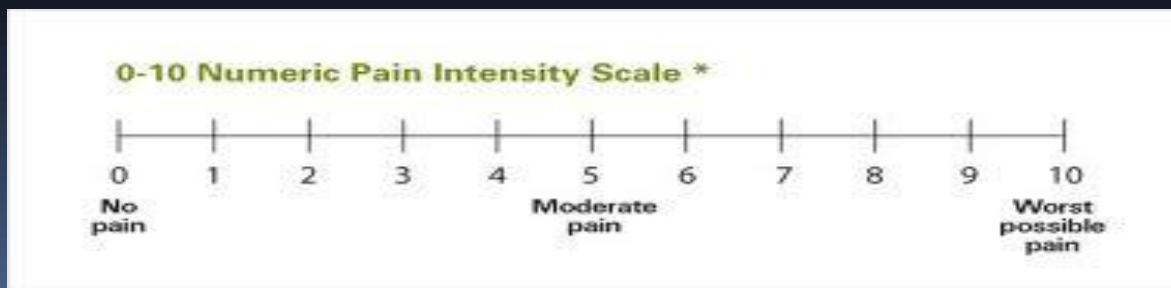
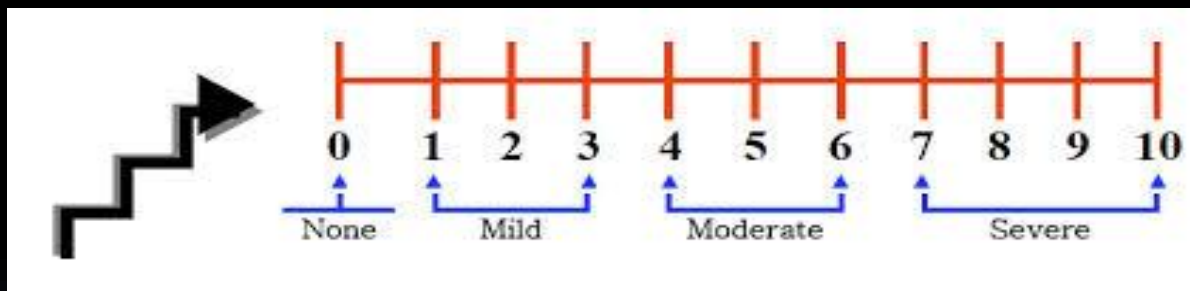
dijabetesna neuropatija:

pregabalin, duloksetin

Farmakoterapijski pristup u lečenju bola

Zasnovan na činjenici da je "bol sve ono što pacijent saopšti da je bol"

Samoprocena bola je zlatni standard za farmakoterapijski pristup u lečenju bola



Farmakoterapijski pristup u lečenju bola

vrednosti bola na NS 1 – 3 – blag bol:

neopioidni analgetik

paracetamol

acetil salicilna kiselina, ibuprofen

(ne zaboraviti pravilo: ND su proporcionalna jačini antiinflamatornog delovanja i jačini inhibicije ciklooksigenaze!)

Farmakoterapijski pristup u lečenju bola

Bol umerenog intenziteta (NS 4 – 6)

neopiodni analgetik

koanalgetik (ako je opravdano)

opiodni analgetik ("blagi opiodi" – oksikodon, tramadol)

jaki bolovi – NS 7 – 10

opiodni analgetici jakog intenziteta

1. za bolove koji su stalni – opiodi sa kontrolisanim oslobađanjem (fentanil flasteri)

Farmakoterapijski pristup u lečenju bola

2. za “proboj” bola – opioidi brzog delovanja:

remifentanil

morfin u obliku kapi, sirupa i rastvora

OPIJATNI ANALGETICI

Opijatni analgetici su egzogeni, a endorfini i enkefalini endogeni supstrat opijatnih receptora

mi (μ) receptori (beta endorfini)

spinalna analgezija

supraskinalna analgezija

depresija respiratornog centra

euforija

sedacija

fizička zavisnost (povećana osetljivost receptora na NA)

mioza

OPIJATNI ANALGETICI

kapa (κ) receptori (dinorfini)

spinalna analgezija

sedacija

mioza

disforija

neuroendokrini efekti (blokada osovine HHA: smanjenje nivoa kortizola, testosterona i estrogena)

povećano lučenje prolaktina

delta receptori (δ ; enkefalini)

spinalna analgezija

respiratorna depresija

usporenje motiliteta git-a (loperamid)

OPIJATNI ANALGETICI

sigma receptori (σ) nisu podtip opijatnih receptora,
ali na njih opiodi deluju (visoke doze)

konvulzije

halucinacije

hipertenzija

tahikardija

anksioznost

midrijaza

OPIJATNI ANALGETICI

Opijatni receptori su vezani za G protein

Snižavaju aktivnost cAMP

Otvaranje K kanala - hiperpolarizacija (influks K)

Blokada Ca kanala

Oslobađanje endogenih agonista opijatnih receptora

Inhibišu oslobađanje supstance P u senzornim neuronima

- Na opijatnim receptorima, lekovi mogu biti:
- Čisti agonisti: morfin, fentanil, petidin
- Parcijalni agonisti: nalorfin, pentazocin, buprenorfin
- Čisti antagonisti: nalokson i naltrekson

OPIJATNI ANALGETICI (OPIOIDNI, narkotički, jaki analgetici)

opijum sok *Papaver somniferum*

alkaloidi opijuma: MORFIN, KODEIN, papaverin,
noskapin

polusintetski derivati morfina: heroin

sintetski opioidi: metadon, pentazocin...

MORFIN

U molekulu 2 OH grupe - supstitucija (kodein-metilmorfin; heroin-diacetilmorfin)

-dobro se resorbuje iz potkožnog tkiva, dig. trakta

-efekt prvog prolaza, bioraspoloživost 25%

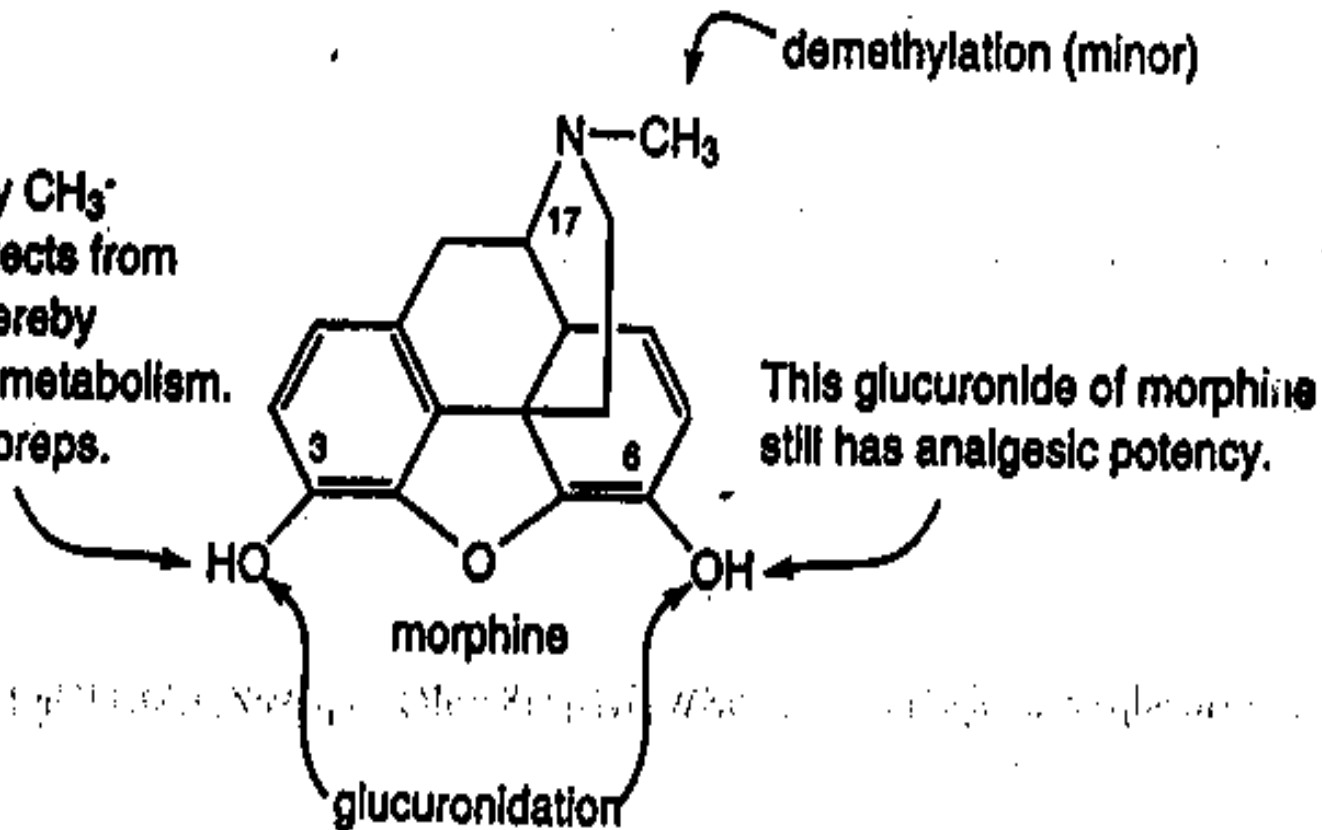
-slabije prolazi HEB od heroina, kodeina (opasnost kod dece, trudnica)

-metaboliše se u jetri, glukurokonjugacijom

eliminac. inaktivnih i aktivnih metabolita preko urina i žuči, $T_{1/2} = 2 \text{ h}$

različite farmaceutske formulacije omogućuju primenu 1 ili 2 puta dnevno!

Substitution of H by CH₃
(e.g., codeine) protects from
glucuronidation, thereby
reducing first-pass metabolism.
These can be oral preps.



kodein – dimetil morfin
heroin – diacetil morfin
morfin 3 glukuronid, morfin 6 glukuronid
metoksi grupa (OCH₃) u položaju 3 – oksikodon
nalorfin – alil grupa na N (17)

Farmakološka dejstva

Centralna:

Analgezija (povećan prag za percepciju bola, a ne dovodi do opšte depresije CNS-a)

Morfin i bol su međusobni antagonisti

Euforija – sedacija

depresija disanja (smanjena osetljivost na CO₂) i refleksa kašlja (folkodin, kodein, dekstrometorfan)

muka i povraćanje (centralnog i perifernog porekla)

mioza – tolerancija Ø

povećanje intrakranijalnog pritiska

Periferna:

spastička opstipacija u GIT-u i smanjenje sekrecije

spazam žučnih i mokraćnih puteva

retencija urina

bronhokonstrikcija, svrab (histamin)

vazodilatacija (histamin)

Posebne tehnike davanja:

Analgezija koju kontroliše bolesnik (PCA) – špric spojen sa pumpom i dozira je po potrebi sam bolesnik.

Podesiti vremenski interval kada sistem ne reaguje, maksimalna doza se ne može prekoračiti!

kombinacija sa antiemetikom!

Akutno trovanje morfinom:

-koma, depresija disanja, MIOZA

-Th: nalokson i simptomatska terapija

Hronično trovanje

Apstinencijalni sindrom: nesanica, razdražljivost, midrijaza, dijareja

Th: (specijalizovane ustanove) metadon, klonidin

Kodein (di-metil-morfin)

- oko 10% se metaboliše (demetilacija) u morfin

- antitusik (per os 30-60 mg/ 4-6h)

za suzbijanje blagog do umerenog bola (komb. analgetici)

zavisnost, pospanost, depresija disanja

bronhospazam, opstipacija

deca: konvulzije

Danas se kao antitusici koriste derivati opijata koji ne izazivaju zavisnost – folkodin, dekstrometorfan, noskapin!

metadon – sintetski opioid

analgetičko delovanje identično delovanju morfina
sporije se eliminiše iz organizma u odnosu na morfin

apstinencijalni sindrom posle prestanka upotrebe metadona
značajno blaži u odnosu na morfin i heroin:

Indikacije: bol i odvikavanje od hronične zloupotrebe opijata

U odnosu na morfin, metadon ima značajno manji potencijal
izazivanja sedacije nakon jednokratne primene.

Potencijalno kardiotoksičan - blokada K kanala!

fentanil (izrazito lipofilan) – transdermalni flaster sa trajnim otpuštanjem kod hroničnog bola (dejstvo oko 72 h)
analgetičko delovanje jače u odnosu na morfin
fentanil + droperidol = neuroleptanalgezija
rizik od hipotenzije značajno manji u odnosu na morfin!

derivati: sufentanil, alfentanil – epiduralna analgezija i PCA

remifentanil – postoperativna analgezija
i.v. – delovanje nastupa odmah; kratko $t_{1/2}$

Table 2. Incidence Rate (%) IV PCA Opioid Adverse Reactions Post-operative Orthopedic Patients (N = 254)

<i>Adverse Reaction</i>	<i>Morphine</i>	<i>Hydromorphone</i>	<i>Fentanyl</i>
Nausea/vomiting	31	33	18
Pruritus	16	10	3
Urinary retention	16	10	3
Sedation	8	9	1
Respiratory Depression	8	7	4
Headache	7	2	3
Confusion	5	1	0
Agitation	2	0	1
Hallucination	0	1	0
Nightmare	0	0	0
Monoclonus (muscle rigidity)	0	0	0

butorfanol (Moradol®)

agonist – antagonist, 5 puta jači od morfina (2 mg SPD)

retka zavisnost

petidin (meperidin)

slabiji analgetik od morfina

u manjoj meri izaziva spazam intestinalnog trakta, žučnih puteva i materice

ne izaziva miozu (zloupotreba!)

normeperidin – stimulacija CNS – a

analози meperidina – loperamid i difenoksilat

Visok % jonizacije pri fiziološkom pH – ne prolaze biološke membrane

Agonisti μ receptora git – a – inhibicija oslobađanja

Ach

tramadol

Agonista μ receptora

Blokira α_2 adrenergičke receptore

Sprečava ponovno preuzimanje serotonina

Inhibicija puteva koji prenose osećaj bola

U manjoj meri deprimira disanje

za umerene bolove

ND: opstipacija, mučnina

potenciranje efekata alkohola i ostalih CNS depresora!

ortostatska hipotenzija, suvoća usta

veće doze – halucinacija, konvulzije

oksikodon – u kombinaciji sa NSAID

M – CYP 2D6 (ND jače izražena kod insuficijencije jetre!)

indikacija: per os primena za lečenje hroničnog bola

OPIOIDNI ANTAGONISTI

N-supstituisani derivati morfina

kompetitivni antagonisti prevashodno μ receptora

Nalokson (parenteralno, dejstvo do 4 h) – derivat morfina; N – alil grupa, 3 C keto

nakon i.v. primene trenutni efekti

U fiksnim kombinacijama sa opioidima za per os primenu?

Naltrekson – ciklopropilmetil grupa na N, keto grupa na 3C atomu - per os, dejstvo do 48h

indikacije:

akutno trovanje opioidima (koma, sužene zenice, depresija disanja)

nalokson: urgentno 0.4-2.0 mg i.v. pp ponov. 5-10 min. max 10 mg

kod trovanja metadonom (dug $t_{1/2}$) 5 mg/h infuzija
brz metabolizam u jetri

nalokson – u fiksnim kombinacijama sa opijatima za per os primenu?

naltrekson: dejstvo i 10 h, per os 100-150 mg
za terapiju "održavanja" kod zavisnih osoba (opoidi i alkohol)

metilnaltrekson -

mi

Physical dependence

Euphoria

Analgesia (supraspinal)

Respiratory depression

kappa

Sedation

Analgesia (spinal)

Miosis

delta

analgesia (spinal & supraspinal)

release of **g**rowth **h**ormone

sigma

dysphoria (opposite of euphoria)

hallucination (both visual & auditory)

respiratory and vasomotor stimulation

mydriasis

Tolerance to morphine:

to:

nausea

analgesia

sedation

respiratory depression

cardiovascular

euphoric

not to:

miosis

constipation

Indikacije za primenu opioida

- suzbijanje najjačih bolova – nema platoa u analgetskom efektu (opekotine, teške frakture, infarkt miokarda, maligna oboljenja)
- analgezija u akušerstvu
- preoperativna priprema pacijenta
- lečenje postoperativnog bola
- akutni edem pluća
- neinfektivna dijareja, suv, nadražajni kašalj

Neželjena dejstva:

depresija disanja – ne javlja se kada su opiodi dozirani jačinom bola! (tramadol)

muka, povraćanje (antiemetici); 30% pacijenata koji dobijaju morfin – tolerancija

opstipacija (laksativi) – 80% pacijenata; ne razvija se tolerancija (meperidin i tramadol; lečenje - metilnaltrekson)

tolerancija (ukrštena, nishodna regulacija i smanjeno oslobađanje endogenih opijata)

povećan intrakranijalni pritisak, bronhijalna astma

zavisnost (psihička i fizička – apstinencijalni Sy)

apstinencijalni sindrom – maksimalni efekti 1-2 dana po prestanku; traju 5 – 10 dana; nepodnošljivi (klonidin, metadon)

hiperprolaktinemija –

sklonost ka infekcijama kod heroinskih zavisnika

stanja u kojima opijate ne bi trebalo davati:
kolike

SKALE ZA UTVRĐIVANJE BOLA

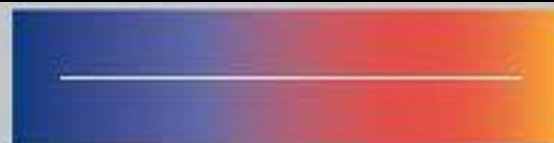
- jednostavna opisna skala

bez bola ... slab bol ... umereni ...
jak ... izrazito jak ... neizdrživ bol

- numerička



VAS - Vizualna analogija skala



Potpuno
odsustvo boli

Najjača
moguća bol

NRS - Numerička skala



slika 5

Opstipacija izazvana opioidima:

1. Nadražajni laksativi – infuz lišća Sene

Natrijum pikosulfat – bakterije ga hidrolizuju u aktivni oblik

Bisakodil

ND: grčevi, hipokalijemija!

2. Omekšivači stolice

Ulje kikirikija (klizma za očvrslu feces)

Tečni parafin

ND: iritacija analnog predela, poremećaj resorpcije liposolubilnih vitamina

Granulomi

3. Nesvarljivi šećeri i alkoholi – laktuloza, polietilenglikol