

Farmakoterapija bola

Prvi korak kod izbora analgetika predstavlja prepoznavanje izvora (porekla) bola. Osnovna podela je na emocionalnu i senzornu komponentu. Dok je emocionalni bol uzrokovan potencijalnim oštećenjem tkiva, senzorni bol je provociran stvarnim oštećenjem tkiva. Senzorni bol se dalje deli na nociceptivan bol, koji može biti somatski i visceralni, i neuropatski bol – pozitivan i negativan. Nociceptivni bol je posledica aktivacije nociceptivnih receptora usled stvarnog oštećenja ne-nervnog tkiva poznatim uzrokom (mehanički, termički, hemijski stimulus, trauma), dok je neuropatski bol uzrokovan strukturnim ili funkcionalnim promenama somatosenzornog neurona (npr. trigeminalna neuralgija, dijabetesna neuropatija, postherpetična neuralgija...). Somatski nociceptivni bol pokazuje dobar odgovor na primenu nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), dok se visceralni nociceptivni bol uglavnom drži pod kontrolom primenom opioidnih analgetika. Neuropatski bol sa pozitivnim simptomima se leči primenom antikonvulziva, dok se kod neuropatskog bola sa negativnom simptomatologijom uspešno primenjuju antidepresivi. Emocionalni bol se drži pod kontrolom primenom anksiolitika, antidepresiva i antipsihotika.

Da bi se pristupilo lečenju bola tj. odabiru najboljeg leka, neophodno je, uz pomoć različitih skala (npr. numerička skala (NS): 0 – bez bola, 1-3: blag bol, 4-6: umeren bol, 7-10: jak bol), izvršiti samoprocenu intenziteta bola. Stepeničasti pristup analgetičke lestvice Svetske zdravstvene organizacije predstavlja eskalacionu strategiju od slabih ka jakim analgeticima u terapiji bola. Dobar terapijski odgovor će se postići primenom neopiodnih analgetika (npr. paracetamol, acetilsalicilna kiselina, ibuprofen) ukoliko je u pitanju bol blagog intenziteta (NS: 1-3). U slučaju bola umerenog intenziteta (NS: 4-6) opravdana je primena “blagih opioda” (npr. oksikodon, tramadol) ± neopiodinih analgetika ± koanalgetika. Za bolove označene ocenom od 7-10 na NS neophodna je primena opioidnih analgetika jakog intenziteta (npr. morfin, fentanil) ± neopiodinih analgetika ± koanalgetika.

NSAIL poseduju antiinflamatorni, analgetički i antipiretički učinak (acetilsalicilna kiselina ima i antiagregaciono delovanje). Mehanizam delovanja NSAIL podrazumeva inhibiciju enzima ciklooksigenaze. Dok je ciklooksigenaza 1 – COX-1 (konstitutivna) odgovorna za sintezu zaštitnih prostaglandina (npr. oblažu sluznicu gastrointestinalnog trakta i štite je od štetnih uticaja, održavaju jačinu glomerularne filtracije i protok krvi kroz bubrege) i tromboksana

A₂, ciklooksigenaza 2 - COX-2 (inducibilna – stimulisana patološkim promenama) je odgovorna za sintezu prostaglandina koji dovode do osećaja bola, visoke temperature i zapaljenja. Prema svom delovanju na ove enzime, većina NSAIL je neselektivna, pri čemu ih acetilsalicilna kiselina ireverzibilno inhibiše. Međutim, registrovani su predstavnici koji selektivno inhibišu samo COX-2 i time ostvaruju svoju glavnu prednost u terapiji – ne ispoljavaju štetna delovanja na nivou gastrointestinalnog trakta. Takođe, paracetamol delujući na COX-3 koja se nalazi u CNS-u, primenjuje se samo kao analgetik i antipiretik, ne ispoljava protivupalne učinke, niti delovanje na trombocite, ali i ne dovodi do tipičnih neželjenih delovanja NSAIL od strane gastrointestinalnog trakta. Osnovna podela NSAIL je sledeća: acetilsalicilna kiselina, paracetamol, derivati propionske kiseline (ibuprofen, ketoprofen, naproksen), derivati sirćetne kiseline (diklofenak, ketorolak), pirazoloni (metamizol, propifenazon), selektivni inhibitori COX-2: meloksikam (u manjoj meri inhibiše COX-1 u poređenju sa neselektivnim inhibitorima) i koksibi (celekoksib i etorikoksib) koji deluju samo na COX-2.

Grubo gledajući, neželjena delovanja NSAIL prema glavnim organskim sistemima se mogu podeliti na ona od strane gastrointestinalnog trakta (dispepsija, krvarenje, ulceracije... usled inhibicije COX-1 i ↓PGE₂), na nivou bubrega (retencija vode i natrijuma, hipertenzija, povećano opterećenje srčanog mišića... usled inhibicije COX-1 i COX-2 te ↓PGE₂ i ↓PGI₂) i od strane kardiovaskularnog sistema (šlog i infarkt miokarda prvenstveno usled inhibicije COX-2 te ↓PGI₂, kao i povećanje sklonosti ka krvarenju usled inhibitornog delovanja na COX-1 te ↓tromboksana A₂). Sa ciljem zaštite od pomenutih neželjenih delovanja na nivou gastrointestinalnog trakta, NSAIL se primenjuju zajedno sa inhibitorima protonske pumpe (20-40 mg, 1/dan). NSAIL, takođe, smanjuju učinke lekova u terapiji bolesti kardiovaskularnog sistema – ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih receptora i diuretika. Kod pacijenata sa kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim rizikom NSAIL treba primenjivati u najnižim terapijskim dozama, tokom najkraćeg vremenskog perioda. Iako paracetamol, delujući na COX-3 u CNS-u, neće dovesti do nastanka poremećaja od strane gastrointestinalnog trakta, uzet u višim dozama može biti hepatotoksičan (metabolit N-acetil-p-benzokinonimin). Prethodno zdrave osobe koje su akutno uzele >150 mg/kg (deca) tj. >7,5g (odrasli) paracetamola, pod rizikom su za razvoj akutne toksičnosti. Rano prepoznavanje znakova trovanja je ključno u ovom slučaju, jer je prognoza bolja ukoliko se antidot (N-acetilcistein, Fluimucil®, donor sulfhidrilnih grupa)

aplikuje unutar 8h od ingestije potencijalno toksične doze paracetamola, prema odgovarajućem protokolu ustanove. Metamizol je najčešći uzročnik agranulocitoze u poređenju sa drugim analgeticima. Može izazvati i kombinovane diskrazije krvi, kao i druge ozbiljne imunske bolesti. Agranulocitoza izazvana metamizolom je najčešće posledica primene leka kao monosupstance, međutim opisani su i slučajevi agranulocitoze fiksnim kombinacijama lekova koje sadrže metamizol. Pored genskih faktora rizika, značajna je i istovremena primena metamizola i drugih lekova, naročito analgetika i spazmolitika. Potencijalni faktori rizika su i: alergije na lekove, bronhijalna astma, alergijski rinitis i ekcem. Primena acetilsalicilne kiseline je kontraindikovana kod dece mlađe od 16 godine zbog rizika od nastanka teškog oštećenja jetre i centralnog nervnog sistema (Rey-ev sindrom), usled primene acetilsalicilne kiseline za snižavanje telesne temperature kod dece koja boluju od virusnih oboljenja. Takođe, acetilsalicilna kiselina može da uzrokuje iznenadan bronhospazam i da indukuje dispneju, napade astme, rinitis, angioedem, urtikariju, osip ili neku drugu reakciju preosetljivosti kod osetljivih bolesnika. Izuzev paracetamola, NSAIL ne bi trebalo primenjivati tokom trudnoće (malformacije ploda i prevremeno zatvaranje *ductus arteriosus*-a).

Opioidi ispoljavaju svoje delovanje delujući na opioidne receptore (μ -mi, δ -delta, κ -kapa). Endorfini, dinorfini i enkefalini predstavljaju endogene supstance koje se vezuju za ove receptore. Efekti stimulacije opioidnih receptora su: analgezija, depresija disanja, sedacija, euforija (i disforija), mioza, smanjenje pokretljivosti i grč glatkih mišića unutrašnjih organa. Što se tiče egzogenih supstanci tj. lekova, oni mogu delovati na navedene receptore ili kao agonisti (vezivanjem za receptor ostvaruju odgovor, npr. morfin), antagonisti (vezivanjem za receptor ne ostvaruju biološki odgovor već sprečavaju vezivanje drugih opioida, npr. nalokson) tj. agonisti-antagonisti (deluju kao agonisti na jednom podtipu receptora tj. predstavljaju antagoniste za drugi podtip receptora, npr. buprenorfin-pacijalni agonist).

Morfin, koji predstavlja zlatni standard za terapiju jakog bola, se dobro resorbuje (bez obrzira na način primene), podleže efektu prvog prolaska kroz jetru (što mu umanjuje biološku raspoloživost), metaboliše se u jetri, a izlučuje urinom i putem žuči, sa poluvremenom eliminacije oko 2h. Međutim, različite farmaceutske formulacije morfina omogućavaju njegovu primenu i 1-2 puta na dan. Tako se za optimalnu terapiju bola savetuje primena 2 formulacije za *per os* primenu: kratkodelujućeg morfina (*immediate release*, sa brzim oslobađanjem lekovite

supstance i delovanjem 3-6h) pogodnog za titriranje doze i kontrolu “proboja” bola, kao i dugodelujućeg morfina (*extended release*, sa delovanjem 12-24h) pogodnog za terapiju održavanja kod pacijenata sa stabilnim bolom i dobro izregulisanom dozom. Ako morfin nije moguće primeniti *per os*, dostupni su i drugi načini za njegovo aplikovanje (npr. s.c., i.v.). Što se tiče doziranja morfina, individualnom titracijom tj. podešavanjem doze se postiže najbolja kontrola bola. Imajući u vidu da je bol fiziološki antagonist opioidnih lekova, pri opravdanoj primeni opioida i njihovom doziranju spram jačine bola, respiratorna depresija (kao najteže neželjeno delovanje opioida) se neće javiti. Optimalna doza za “jake” opioide je ona koja uspešno drži bol pod kontrolom uz što manje neželjenih delovanja. Ukoliko se, uprkos povećanju doze morfina, ne postiže zadovoljavajuća kontrola bola ili se javljaju neželjeni efekti koji značajno umanjuju kvalitet života pacijenta, opravdano je razmotriti primenu drugog opioida (tzv. rotacija opioida).

Fentanil takođe predstavlja snažnog agonistu opioidnih receptora, međutim ispoljava analgetičko delovanje znatno jače u poređenju sa morfinom. Izrazito je liposolubilna što onemogućava njegovu *per os* primenu (podleže efektu prvog prolaska kroz jetru koji mu značajno umanjuje oralnu biološku raspoloživost), ali, sa druge strane, omogućava njegovu primenu u obliku transdermalnog flastera. Indikovana je za kontrolu jakog postojanog hroničnog bola i delovanje mu traje do 72h. Analozni fentanila (sulfentanil, alfentanil i remifentanil) se primenjuju intravenski za obezboljavanje tokom različitih anestetičkih i hirurških procedura, i ostvaruju delovanje koje je znatno kraće u poređenju sa dužinom delovanja fentanila.

Kodein je prirodni alkaloid koji poseduje slabije analgetsko delovanje u poređenju sa morfinom i zato pripada 2. stepenicu u terapiji bola. Zastupljen je u kombinovanim preparatima sa neopioidnim analgeticima. Primenjuje se i kao antitusik. Međutim, kao antitusik se češće primenjuje folkodin, polusintetski derivat opioida, jer za razliku od kodeina nema analgetičko delovanje niti izaziva zavisnost. Oksikodon predstavlja polusintetski derivat morfina i primenjuje se *per os* za lečenje umerenog do jakog bola. Biološka raspoloživost mu je veća nakon *per os* primene u poređenju sa morfinom, tako da je potentniji od morfina kada se primenjuje *per os*. Metadon je sintetski opioid, čije analgetsko delovanje odgovara analgetskom delovanju morfina. Poluvreme eliminacije metadona je dugo (nekoliko sati do nekoliko dana), sporije se eliminiše iz organizma, te daje apstinencijalni sindrom koji je blaži u odnosu na isti kod primene heroina. Iz

tog razloga, kao i zbog jednostavnog doziranja/titriranja u obliku kapi za *per os* primenu, metadon se prvenstveno koristi u sklopu supstitucione terapije zavisnika od opijata. Petidin (meperidin) je slabiji analgetik od morfina, koji je strukturno sličan atropinu što mu omogućava da u manjoj meri izaziva spazam intestinalnog trakta, žučnih puteva i materice. Analog meperidina je loperamid koji je našao široku primenu kod neinfektivne dijareje. Nalokson i naltrekson predstavljaju opioidni antagoniste. Dok se nalokson prvenstveno primenjuje kod akutnog trovanja heroinom, koje karakteriše specifični trijas – mioza, koma i depresija disanja, naltrekson je našao svoju upotrebu u *per os* obliku kod sprečavanja ponovne zloupotrebe opijata i alkohola. Pored opioidnog delovanja, tramadol inhibira preuzimanje serotonina i noradrenalina u kičmenoj moždini i tako povećava aktivnost descendnog inhibitornog puta (što ga čini korisnim lekom i u terapiji neuropatskog bola). Primenjuje se za uklanjanje umereno jakog bola (2. stepenica). Ako maksimalna dnevna doza tramadola (400 mg) nije dovoljna za otklanjanje bola, neophodno je preći na sledeću stepenicu tj. primenu jakog opioida. Buprenorfin je parcijalni agonist opioidnih receptora što mu osigurava bolji bezbedonosni profil (manje izražena neželjena delovanja) u poređenju sa punim agonistima opioidnih receptora.

Respiratorna depresija, najteže neželjeno delovanje kod primene opioidnih analgetika se neće javiti ukoliko se opiodi doziraju spram jačine bola. Opstipacija predstavlja neželjeno delovanje opioida na koje se ne razvija tolerancija. Lekovi 1. izbora kod hronične opstipacije su sredstva koja povećavaju zapreminu crevnog sadržaja – nesvarljiva vlakna. Takođe, može se razmotriti i primena metilnaltreksona u ublažavanju opstipacije usled primene opioida. U slučaju pojave mučnine i povraćanja savetuje se uvođenje antiemetika (antidopaminske supstance). Primena opioidnih analgetika je povezana i sa razvojem zavisnosti i tolerancije. Zbog širenja krvnih sudova moždanih ovojnica, morfin dovodi i do povećanja intrakranijalnog pritiska. Usled povećanja lučenja prolaktina, kod žena dolazi do amenoreje, a kod muškaraca do impotencije i ginekomastije. Morfin, usled oslobađanja histamina, može prouzrokovati bronhospazam.

Uzimajući u obzir terapiju neuropatskog bola, savetuje se primena kako antidepresiva (starijih predstavnika – triciklični antidepresivi i novijih SNRI antidepresiva - duloksetin), kao i antikonzulziva (karbamazepin, pregabalin, gabapentin). Kada se triciklični antidepresivi primenjuju u terapiji neuropatskog bola, savetuje se primena sekundarnih amina (nortriptilina i desipramina), dok se tercijerni amini (amitriptilin i imipramin) primenjuju ukoliko izostane

povoljan terapijski odgovor na prethodno pomenute lekove. Triciklični antidepresivi predstavljaju lekove male terapijske širine, pri čemu je posebno potrebno obratiti pažnju na njihovu kardiotsičnost i mogućnost potenciranja aritmija (proširuju QRS kompleks, produžavaju QT interval). Takođe, usled blokade adrenergičkih alfa 1 receptora dovode do vazodilatacije tj. ortostatske hipotenzije, dok je blokada muskarinskih receptora odgovorna za nastanak brojnih antiholinergičkih neželjenih delovanja (suvoća usta, problem sa vidom, retencija urina, opstipacija). Duloksetin, inhibitor ponovnog preuzimanja noradrenalina i serotonina, se dobro podnosi u uobičajenim terapijskim dozama i daje lakšu kliničku sliku u uslovima predoziranja u poređenju sa tricikličnim antidepresivima. Dodatna indikacija za primenu antikonvulziva pregabalina je dijabetesna neuropatija, dok se upotreba gabapentina savetuje kod postherpetične neuralgije. Njihova primena je povezana sa blagim neželjenim delovanjima. Karbamazepin se uglavnom primenjuje u terapiji trigeminalne neuralgije. U uslovima predoziranja daje tešku kliničku sliku koja podrazumeva poremećaj svesti od somnolencije do kome sa fluktuacijama, nistagmus, dizartrija, ataksija, konvulzije, kardiotsičnost i respiratorna depresija.

Literatura:

Rašković A, Samojlik I. Farmakologija sa toksikologijom za studente zdravstvene nege, medicinske rehabilitacije i radiološke tehnologije. Medicinski fakultet, Novi Sad, 2021.

Samojlik I, Mikov M. Farmakologija sa toksikologijom za studente stomatologije. Medicinski fakultet, Novi Sad, 2022.

Jovanović D. Lečenje bola uzrokovanog karcinomom. Strengthening Capacities for Higher Education of Pain Medicine in Western Balkan Countries – HEPMP. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2017.

Čeleketić D, et al. Agranulocitoza izazvana metamizolom i terapija granulocitnim faktorom rasta. Vojnosanitetski pregled 2005; 62(1): 79-82.

Dragišić-Dokmanović B, et al. Od bola do leka. NČ urgent medic halo 194 2015; 21(3): 232-245.

Schug SA, et al. Recent advances in the pharmacological management of acute and chronic pain. Ann Paliat Med 2014; 3(4): 263-275.

Kim KH, et al. All about pain pharmacology. Korean J Pain 2020; 33(2): 108-120.