

Opioidni i adjuvantni analgetici u savremenom lečenju bola

Radica Stepanović-Petrović*, Maja Tomić

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: Prof. dr Radica Stepanović-Petrović
e-mail: racabbr@eunet.rs

Kratak sadržaj

Morfin, kao primer opioida se smatra „zlatnim standardom” u lečenju jakih bolova, sa kojim se svi drugi lekovi porede. Međutim, potencijal opioida da izazovu zavisnost/adikciju i depresiju disanja stvorilo je tzv. „opiofobe” među zdravstvenim radnicima, zbog kojih se opiodi nedovoljno koriste u lečenju jakih bolova. Ali, adikcija i izrazita depresija disanja gotovo nikada ne mogu da se jave u terminalnih pacijenata. Zato strah od zavisnosti i respiratorne depresije ne treba da spreči povećanje doze opioida kada pacijent i dalje pati od bola. Opioidi su slabo efikasni u lečenju neuropatskih bolova. Za lečenje neuropatskih bolova koriste se antiepileptici (karbamazepin, pregabalin, gabapentin) i antidepresivi (amitriptilin, duloksetin).

Ključne reči: morfin, opiodi, tolerancija, zavisnost, adjuvantni analgetici

Uvod

Savremeni pristup farmakoterapiji bola je *multimodalan* i *preventivan*. Multimodalan, znači da se kombinuju analgetici različitog mehanizma dejstva, kako bi se stvorila mogućnost za sinergizam u dejstvu i s najmanjim količinama pojedinačnih analgetika postigao optimalan efekat, uz minimalne neželjene efekte. Preventivan, znači da je bol lakše sprečiti nego lečiti, da treba energično lečiti akutni bol kako bi se sprečio nastanak hroničnog bola i izbegao loš efekat nelečenog bola na psihu čoveka, kao i preventivno primeniti analgetike kod bolnih dijagnostičkih i terapijskih procedura.

Bol se sastoji od perceptivne i emocionalne komponente. Kada nas nešto boli, ne samo da opažamo gde nas boli, kakav je taj bol po svojoj prirodi (probadajući, tišteći, oštar, tup i sl.) i intenzitetu (slab, umeren, jak), već imamo i emocionalni doživljaj, nekada straha, uznemirenosti i gotovo uvek „neopravdane kazne”, zbog čega patimo. Zato se često koristi termin „bolna patnja”. Opioidi su jedinstveni analgetici jer otklanjaju kako perceptivnu, tako i emocionalnu komponentu bola. Svi ostali analgetici, neopioidni i alternativni, otklanjaju samo perceptivnu komponentu bola (1, 2).

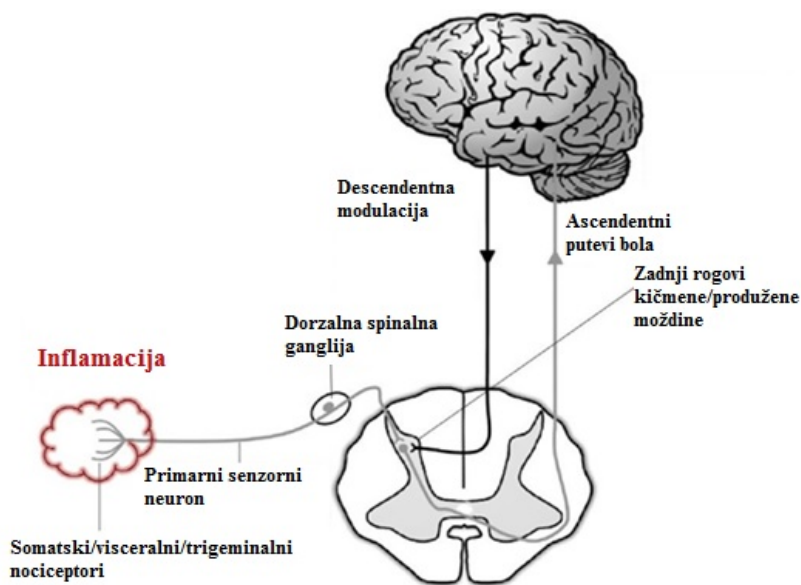
1. Transmisija bola

Prema mehanizmu nastanka bol može biti *nociceptivni* (somatski i visceralni) i *neuropatski*.

Nociceptivni bol nastaje kao posledica fizičkog ili potencijalnog oštećenja tkiva i organa. Prema mestu dejstva nokse i primarnih senzornih vlakana koja bivaju aktivirana, nociceptivni bol može biti *somatski* i *visceralni*. *Somatski* bol je posledica aktivacije nociceptora somatskih senzornih vlakana koja inervišu površinska tkiva (kožu, potkožno tkivo) ili dublje strukture kao što su zglobovi, tetive, kosti, skeletni mišići, i tipično je dobro lokalizovan. *Visceralni* bol nastaje kao posledica aktivacije nociceptora u unutrašnjim organima karlice, abdomena i grudne duplje i tipično je slabo lokalizovan. Za razliku od nociceptivnog bola, *neuropatski bol* nastaje kao posledica oštećenja nervnih vlakana bolnog puta. Prema dužini trajanja bol može biti akutan i hroničan. Nociceptivni bol je najčešće akutan (zubobolja, glavobolja, posekotine, oderotine, prelomi i dr.) mada postoji i hroničan nociceptivni bol, npr. osteoartritis, reumatoidni artritis, dok je neuropatski bol najčešće hroničan. Postoje i bolovi koji po svojoj prirodi imaju elemente nociceptivnog kao i neuropatskog bola (kancerski bol).

Postoje ushodni (ascendentni) ekscitatorni i nishodni (descendentni) inhibitorni putevi bola. Ushodni putevi bola prenose ekscitatorne informacije od periferije, preko kičmene moždine do mozga, a nishodni putevi prenose inhibitorne uticaje od mozga do kičmene moždine. Na nivou kičmene moždine, tzv. „kapiji za bol” se susreću ushodni i nishodni putevi, i u zavisnosti od rezultante tih uticaja pacijent će osetiti veći ili manji bol, ili uopšte neće osetiti bol.

Na *ushodnom, ekscitatornom putu* bola prijem bolnih draži sa periferije (kože, mišića, fascija, tetiva, zglobnih čaura) vrše primarni senzorni neuroni. Primarni senzorni neuroni (A δ i C vlakna) su po svojoj prirodi pseudounipolarni, zapravo jedna varijanta bipolarnih neurona sa telom i aksonom koji se pruža u dva suprotna pravca, jednim od tela neurona prema perifernim organima i drugim od tela neurona do kičmene moždine. Telo primarnog senzornog neurona je smešteno u gangliji dorzalnih korenova spinalnih živaca (spinalnoj gangliji) i njegov periferni produžetak prenosi informacije sa nociceptora (receptora za bol) do ganglije, a centralni produžetak od ganglije do dorzalnih rogova kičmene moždine, gde gradi sinapsu sa telom senzornog neurona drugog reda (sekundarni senzorni neuron). Aksoni neurona drugog reda prelaze kroz *commissura grisea et alba* na suprotnu stranu kičmene moždine i formiraju spinotalamički put. Spinoretikulotalamički put ima gotovo iste topografske karakteristike kao i spinotalamički put, pa se ova dva puta često opisuju zajedno, pod nazivom spinoretikulotalamički put. Vlakna spinoretikulotalamičkog puta se projektuju u talamus i završavaju se u njegovim jedrima, gde se nalaze tela senzornog neurona trećeg reda (tercijarni senzorni neuron) čiji aksoni se projektuju u koru velikog mozga i u limbičku koru, gde se formira svest o lokalizaciji, prirodi i intenzitetu bola kao i emocionalni doživljaj bola (Slika 1) (2, 3).



Slika 1. Shematski prikaz transmisije/modulacije bola (preuzeto iz Tomić i sar., 2018.)
 Figure 1. Schematic display of pain transmission/modulation
 (taken from Tomić et al., 2018)

Nociceptori, polimodalni periferni aksonski završeci primarnih senzornih neurona, detektuju nokse, bolne stimuluse, koje pretvaraju u električne signale, koje onda prenose do centralnog nervnog sistema (CNS). Bolni stimuli mogu biti mehaničke, termičke i hemijske prirode. Inflammatorni medijatori kao što su bradikinin, serotonin, prostaglandini (PG), citokini, H^+ , purini i dr., oslobađaju se iz oštećenog tkiva i mogu da stimulišu nociceptore direktno ili indirektno preko vezivanja za odgovarajuće receptore. Oni takođe mogu (posebno prostaglandini) da snize prag za stvaranje impulsa u nociceptorima i tako ih učine pojačano osetljivim (senzitivizovanim) na dejstvo različitih stimulusa (npr. bradikinina i dr.).

Sinapsa prvog reda između primarnog i sekundarnog senzornog neurona u kičmenoj moždini se ostvaruje oslobađanjem ekscitatornih neurotransmitera, prvenstveno *glutamata* a manje i *supstance P*. Kompleksna interakcija se odigrava na nivou ove sinapse, počev od aktivnosti aferentnog neurona, preko interneurona koji oslobađaju gama-aminobuternu kiselinu (GABA) i glicin pa do descendentnih modulatornih uticaja.

Depolarizacija i povećanje intracelularnog Ca^{+2} sekundarnog senzornog neurona aktivira mnoge kinaze koje fosforilišu ciljne proteine. Tako, jedna vrsta kinaze aktivira enzime fosfolipazu A_2 i ciklooksigenazu što za posledicu ima sintezu i oslobađanje prostaglandina, koji deluju ekstracelularno na pre- i post-sinaptičku membranu. Na presinaptičkom nivou PG povećavaju oslobađanje glutamata i *supstance P*, a na postsinaptičkom nivou smanjuju inhibitorne uticaje interneurona, i na taj način olakšavaju (facilitiraju) prenos ekscitatorne informacije sa primarnog na sekundarni senzorni neuron. Dakle, PG-i ne samo da predstavljaju važne medijatore bola na periferiji, već predstavljaju i važne modulatore bola na centralnom nivou, konkretno, na nivou kičmene moždine.

U prenos bola na moždanom nivou uključene su mnoge kortikalne i subkortikalne strukture, koje čine mrežu između senzornih, limbičkih, asocijativnih i motornih područja. Moždana područja koja su najčešće aktivirana u bolu su primarna i sekundarna somatosenzorna kora, prednji cingularni korteks, insularni korteks, prefrontalni korteks, mali mozak, talamus, hipotalamus, periakveduktalna siva masa (periaqueductal grey matter, PAG), amigdala i rostroventralna medula (RVM, sastoji se od nucleus raphe magnus, nucleus gigantocellularis pars alpha i lateralni nucleus paragigantocellularis).

Važan aspekt transmisije bola u CNS je ***inhibitorni nishodni put*** iz viših centara ka kičmenoj moždini koji modulira nociceptivnu aktivnost na nivou sinapse prvog reda. Postoje dva inhibitorna puta, jedan koji ide od prednjeg cingularnog korteksa prema prefrontalnom korteksu a zatim ka PAG, i drugi koji ide od insule, preko amigdale do PAG. U PAG dolaze i vlakna iz locus coeruleus. Descendentni putevi iz PAG preko RVM šalju inhibitorne uticaje putem oslobađanja *endogenih opioda, serotonina* i

noradrenalina ka dorzalnim rogovima kičmene moždine gde inhibiraju aktivnost sinapse prvog reda (nociceptivnu aferentnu transmisiju) (1-4).

A. Opioidni analgetici

2. Farmakologija opioida

2.1. Mehanizam dejstva opioida

Opioidni analgetici deluju kao agonisti ili parcijalni agonisti opioidnih receptora. Skoro svi klinički važni opioidi imaju kao ciljno mesto dejstva μ receptore, jer vezivanjem za ove receptorske strukture izazivaju njihovu aktivaciju i analgeziju. U CNS se opioidni receptori nalaze u dorzalnim rogovima kičmene moždine, PAG, RVM, hipotalamusu, amigdali, insularnom korteksu. Na periferiji se nalaze na nociceptorima aferentnih vlakana, ali u mnogo manjem broju nego što ih ima u CNS.

Nakon sistemskog davanja opioida, analgetički efekat se pre svega ostvaruje **inhibicijom ushodne** transmisije nociceptivnih informacija od dorzalnih rogova kičmene moždine do mozga i **aktivacijom nishodnog** sistema kontrole bola od srednjeg mozga preko medule do dorzalnih rogova kičmene moždine. Na ovaj način opioidi zatvaraju tzv. „kapiju za bol” na nivou primarne sinapse u kičmenoj moždini (Slika 1).

Na ushodnom, ekscitatornom putu prenosa bolnih draži, opioidni receptori su povezani sa G-proteinima. Prilikom aktivacije receptora, G-proteini posreduju sledeće intracelularne efekte:

- smanjenje otvorenosti voltažno zavisnih kanala za Ca^{2+} i usled toga inhibiciju oslobađanja transmitera iz presinaptičkih završetaka
- povećanje otvorenosti voltažno-zavisnih kanala za K^{+} i usled toga inhibiciju postsinaptičke ekscitabilnosti (hiperpolarizaciju).

Više od 75% opioidnih receptora u dorzalnim rogovima kičmene moždine su smešteni presinaptički i uglavnom pripadaju μ tipu.

Na nivou mozga, u PAG opioidi blokiraju oslobađanje inhibitornog neurotransmitera GABA, i na taj način povećavaju oslobađanje noradrenalina, 5-HT i endogenih opioida ka kičmenoj moždini, kočeći prenos impulsa sa primarnog na sekundarni senzorni neuron. Dodatno, opioidi preko ekscitacije (koja nastaje inhibicijom oslobađanja inhibitornog neurotransmitera, GABA) u *nuclei raphe* (5-HT) i *locus coeruleus* (noradrenalin) ushodnim projekcijama ka limbičkoj kori inhibiraju emocionalnu komponentu bola. Dakle, opioidi smanjuju i emocionalnu komponentu bola, pored perceptivne. Ukupnom analgetičkom efektu opioida unekoliko doprinosi i njihovo dejstvo na opioidne receptore na periferiji.

U pune opioidne agoniste μ receptora se ubrajaju: **morfin, diamorfin (heroin), kodein, dihidrokodein, hidromorfon, oksikodon, fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil, metadon, petidin, tramadol** i dr. **Buprenorfin** je parcijalni agonist μ receptora i antagonist κ receptora, dok je **pentazocin** (i njemu slični butorfanol i nalbufin) agonist κ receptora, i parcijalni agonist/antagonist μ receptora. **Nalokson, naltrekson i metilnaltrekson** su antagonisti opioidnih receptora.

2.2. Dejstva opioida

Navešćemo samo ona dejstva opioida koja su od kliničkog značaja.

2.2.1. Dejstvo opioida na supresiju bola

Opioidi su namenjeni pre svega za terapiju umerenih do jakih akutnih (infarkt miokarda, frakture, opekotine) i hroničnih bolova (kancerski bol), dok su mnogo manje efikasni u tretmanu neuropatskog bola. Pored antinociceptivnog efekta, opioidi smanjuju i afektivnu komponentu bola. Uzrok koji izaziva bol postoji i dalje, ali kod bolesnika nema straha i on ne reaguje panično. Analgezija se razvija bez gubitka svesti, mada često nastupa pospanost. Neki pacijenti mogu da dožive *euforiju* (bezrazložno razdragano, veselo raspoloženje), koja je verovatno u vezi sa uticajem opioida na limbicke strukture. Međutim, ako se opioid daje osobi koja nema bol, može se razviti neprijatno raspoloženje (*disforija*). **Morfin** se zajedno sa **oksikodonom, diamorfinom (heroinom), oksikodonom, metadonom, fentanilom, derivatima fentanila, hidromorfonom, buprenorfinom, petidinom (meperidinom), tapentadolom** ubraja u veoma efikasne (tzv. **jake**) opioide koji se koriste za umerene do jake akutne i hronične bolove, dok se **kodein, dihidrokodein i tramadol** ubrajaju u manje efikasne (tzv. **slabe**) opioide koji se najčešće primenjuju u kombinacijama sa NSAIL za otklanjanje blažih do umerenih bolova. Tramadol je slab agonist μ receptora i inhibitor preuzimanja noradrenalina i 5-HT u presinaptički završetak, tako da mu je mehanizam analgetičkog dejstva višestruk. Morfin je **zlatni standard** za jake akutne i hronične bolove.

Međutim, najčešća greška u primeni opioida za lečenje jakog bola jeste propisivanje nedovoljne doze, što dovodi do nepotrebne patnje pacijenta. Odgovarajuća doza opioida je ona kojom se postiže poništenje bola. Morfin je antidot bola. Za razliku od NSAIL opiodi nemaju tzv. plafon efekat, koji se postiže sa maksimalnom dnevnom dozom. Dakle, opioidi nemaju maksimalnu dozu. U nekim slučajevima produžene primene, opioidi mogu izazvati hiperalgeziju (1, 5-8).

2.2.2. Dejstvo opioida na GIT

Opioidi povećavaju tonus i smanjuju motilitet glatke muskulature GIT, dovodeći do opstipacije (konstipacije), koja može biti ozbiljna i predstavljati veliki problem za pacijenta, jer se na ovo dejstvo opioida ne javlja tolerancija. Kodein, inače slab opiodni

analgetik ima snažan potencijal da izazove opstipaciju, pa nije pogodan za dužu primenu. Opioidni receptori su gusto rasprostranjeni u enteričkim neuronima koji se nalaze između mijenteričkog i submukoznog plexusa i na mnogim sekretornim ćelijama. Ovo periferno dejstvo opioida iskorišćeno je u terapijske svrhe, na primeru loperamida, opioidnog agoniste koji deluje samo periferno, i koristi se kao antidijaroik, kao i na primeru metilnaltreksona opioidnog antagoniste koji deluje samo periferno, i antagonizuje opstipantno dejstvo sistemski primenjenih opioida. Odloženo pražnjenje želuca kao posledica uticaja opioida može značajno da uspori resorpciju i početak dejstva drugih lekova primenjenih oralno.

U bilijarnom traktu opioidi povećavaju tonus glatke muskulature žučne kese, tako da se kod nekih pacijenata sa žučnim kolikama mogu povećati pre nego smanjiti bolovi pod dejstvom opioida. Zbog spazma Odijeovog sfinktera može doći do refluksa žučnih i pankreasnih sekreta i povećanja amilaza i lipaza u plazmi (1, 5-8).

2.2.3. Tolerancija i zavisnost na opioide

Kada se opioidi duže koriste mogu se javiti tolerancija i fizička zavisnost (apstinencijalni sindrom). Tolerancija na opioide se javlja kako na njihova željena tako i na neželjena dejstva, izuzev opstipacije (zahteva redovnu primenu laksanasa ili perifernih antagonista opioidnih receptora, kao što je metilnaltrekson) i mioze. Tolerancija se definiše kao potreba za povećanjem doze kako bi se postigao analgetički efekat kao na početku primene. Međutim, tolerancija na analgetički efekat opioida se razvija vrlo sporo, i pacijent koji je na hroničnoj terapiji zbog kancerskog bola može biti na jednoj dozi opioida tokom dugog perioda, i potreba za povećanjem doze je pre posledica povećanja bola usled progresije bolesti nego razvoja tolerancije. Ukrštena tolerancija među μ agonistima postoji, ali nije potpuna, što daje mogućnost rotacije opioida i postizanja boljeg terapijskog odgovora. Različiti jaki opioidi aktiviraju različite podtipove opioidnih receptora ili modulišu signalne puteve jednog opioidnog receptora na različite načine, što može predstavljati osnovu za sinergizam među njima (1, 5-9).

Za smanjivanje apstinencijalnog sindroma savetuje se postepeno obustavljanje terapije. Fizička zavisnost je posledica neuroadaptivnih mehanizama koji su u vezi sa intracelularnim drugim glasilicima kako na centralnom tako i na perifernom nivou. Apstinencijalni sindrom kao posledica nagle obustave opioida se karakteriše: lakrimacijom, midrijazom, rinorejom, zevanjem, tremorom, znojenjem, piloerekcijom, mučninom, dijarejom, nesanicom, anksioznošću, slabošću, grčevima u stomaku i mišićima, bolovima u telu, ubrzanjem srčanog rada i disanja. Dakle, u apstinencijalnom sindromu se javljaju efekti koji su suprotni od efekata u prisustvu opioida. Simptomi obustave obično dostižu svoj maksimum 2-3 dana od obustave i mogu trajati nekoliko dana. Tokom sindroma obustave simpatikusna aktivnost je dramatično povećana.

Sindrom obustave nema klinički značaj kod pacijenata koji su na hroničnoj terapiji kancerskog bola.

Samo tolerancija i apstinencijalni sindrom nisu dovoljni za dijagnozu sindroma zavisnosti od opioidnih analgetika. Za to je neophodno postojanje adikcije ili psihičke (psihološke) zavisnosti, koju karakteriše neodoljiva želja da se uzme lek/droga. Adikcija kao posledica terapijske upotrebe opioida kod pacijenata sa akutnim ili kancerskim bolom je ekstremno retka/ne postoji. Pod adikcijom se podrazumeva 1. neodoljiva želja za lekom/drogom i gubitak kontrole nad upotrebom leka/droge, 2. poremećaj funkcionisanja, uključujući i zanemarivanje drugih zadovoljstava i interesovanja i 3. upotreba leka bez obzira na štetne posledice po pacijenta/zavisnika. Adikcija i izrazita depresija disanja gotovo nikada ne mogu da se jave u terminalnih pacijenata. Zato strah od zavisnosti ne treba da spreči povećanje doze opioida kada pacijent i dalje pati od bola. U današnje vreme nijedan pacijent sa kancerskim bolom ne sme da pati od nelečenog bola i ovakvi pacijenti zahtevaju regularnu primenu analgetika po satnici a ne po potrebi. U nekih pacijenata, kod kojih bol nije otklonjen, može da se javi tzv. pseudozavisnost, ponašanje koje podseća na patološku zavisnost. Ova pseudozavisnost nestaje sa povećanjem doze leka, kada se postigne adekvatna analgezija (1, 10, 11).

3. Klinička primena opioidnih analgetika

Opioidi se primenjuju u sledećim indikacijama:

- akutni bolovi srednjeg i jakog intenziteta (postoperativan bol, infarkt miokarda, frakture, opekotine)
- hroničan jak bol (kancerski bol)
- akutni edem pluća (smanjuju prethodno i naknadno opterećenje srca, otklanjaju hiperekscitabilnost respiratornog centra, smanjuju anksioznost)
- premedikacija uoči operacije
- opšta i regionalna anestezija (fentanil i derivati)
- terapija opioidne zavisnosti (metadon, buprenorfin)
- terapija kašlja (kodein, dekstrometorfan, folkodin)
- terapija dijareje (loperamid – „periferni opioid”) (9,11).

3.1. Kombinovana terapija

U stanjima hroničnog jakog bola sa periodičnim probojem bola, preporučuje se kombinacija sporo-oslobađajuće-formulacije morfina za bazični bol i kratko-delujuća formulacija (bukaleta) fentanila, koji ima brzi početak dejstva, za probojni bol. Za inflamatorni ili nociceptivni umereni bol često se koriste kod nas i u svetu kombinacije slabog opioida, kodeina, i drugih analgetika kao što je paracetamol ili neki NSAIL. U

slučaju neuropatskog bola koriste se druge vrste analgetika, tzv. atipični analgetici, kao što su antiepileptici (karbamazepin pregabalin, gabapentin) ili antidepresivi (amitriptilin, duloksetin) sami ili u kombinaciji sa opioidima (10,11).

4. Neželjeni efekti

Neželjeni efekti opioida uglavnom proističu iz njihovog mehanizma dejstva. U Tabeli I navedeni su neželjeni efekti opioida prema učestalosti (9,11).

Tabela I Neželjena dejstva opioidnih analgetika

Table I Side effects of opioid analgesics

Česta	Povremena	Retka
<i>Mučnina</i>	<i>Halucinacije</i>	<i>Respiratorna depresija</i>
<i>Povraćanje</i>	<i>Promene raspoloženja</i>	<i>Delirijum</i>
<i>Konstipacija</i>	<i>Anksioznost</i>	<i>Epileptični napadi</i>
<i>Sedacija</i>	<i>Svrab</i>	<i>Hiperalgizija</i>
<i>Kognitivno oštećenje</i>	<i>Mioklonus</i>	<i>Alodinija</i>
<i>Mioza</i>	<i>Ukočenost mišića</i>	<i>Bilijarni spazam</i>
<i>Supresija refleksa kašlja</i>	<i>Suva usta</i>	<i>Edem pluća nekardijalnog porekla</i>
<i>Retencija urina</i>	<i>Gastropareza</i>	<i>Fizička zavisnost</i>
	<i>Bronhokonstrikcija</i>	<i>Adikcija</i>

5. Kontraindikacije

Kontraindikacije za primenu opioida su: povreda glave, akutna respiratorna depresija, GIT opstrukcija, uključujući i paralitički ileus, srčana slabost kao posledica hroničnog oboljenja pluća (9).

B. Adjuvantni analgetici u lečenju neuropatskog bola

Neuropatski bol nastaje usled oštećenja nerava u perifernom ili centralnom delu sistema za transmisiju bola. Nakon oštećenja senzornih vlakana, dolazi do značajnog povećanja ekspresije voltažno zavisnih kanala za Na^+ i Ca^{2+} na primarnom i sekundarnom senzornom neuronu. Ovo dovodi do hiperekscitabilnosti, spontanog ektopičnog pražnjenja i snižavanja praga za mehanički stimulus, usled čega bolni impulsi mogu nastati i dejstvom veoma blagih bolnih stimulusa (hiperalgezija),

nebolnih stimulusa (alodinija) ili bez bilo kakve stimulacije (spontano). Oštećenje može biti posledica povrede ili operacije, dijabetesa melitusa, hemioterapije, radioterapije, ishemije, infekcije ili maligniteta (kancerski bol je uobičajeno kombinacija nociceptivnog i neuropatskog bola). Neuropatski bol se često opisuje kao žareći, ili kao prodoran ubodni bol, sličan električnom udaru, a nekada može proizvesti osećaj trnjenja, mravinjanja, bockanja (parestezije) ili svraba. U neuropatske bolove se ubrajaju: dijabetična neuropatija, trigeminalna neuralgija, postherpetička neuralgija, fantomski bol (nakon amputacije), refleksna simpatička distrofija, bol kod multiple skleroze, centralni postishemijski bol. Od ove vrste bola pati 3-8% svetske populacije. Imajući u vidu mehanizam nastanka neuropatskog bola, jasno je zbog čega su antiepileptici koji su po svom mehanizmu dejstva inhibitori voltažno zavisnih kanala za Na^+ i Ca^{2+} (karbamazepin, pregabalin, gabapentin), efikasni u lečenju ove vrste bola. Sa druge strane, antidepresivi koji deluju kao inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (amitriptilin, duloksetin) zbog učesća u nishodnoj modulaciji bola takođe imaju svoje mesto u terapiji ove vrste bola (12).

Zahvalnica

Ovaj rad je finansiran od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Projekat br. 175 045).

Literatura:

1. Yaksh T, Wallace M. Opioids, analgesia, and pain management. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 355-86.
2. Sorkin LS, Yaksh TL. Spinal pharmacology of nociceptive transmission. In: McMahon SB *et al.*, editors. Wall and Melzack's Textbook of pain. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 375-401.
3. Tomić M, Pecikoza U, Micov A, Vučković S, Stepanović-Petrović R. Antiepileptic drugs as analgesics/adjuvants in inflammatory pain: current preclinical evidence. *Pharmacol Ther.* 2018 Dec;192:42-64.

4. Tomić M, Stepanović-Petrović R. Terapija bola i glavobolje. U: Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M, urednici. Farmakoterapija za farmaceute. 2. izdanje. Beograd: Farmaceutski fakultet; 2018. p. 351-80.
5. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Analgesic drugs. In: Rang and Dale's Pharmacology. 8th ed. Elsevier Churchill Livingstone; 2016. p. 509-29.
6. Schumacher MA, Basbaum AI, Naidu RK. Opioid agonists & antagonists. In: Katzung BG, editor. Basic & Clinical Pharmacology. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 553-74.
7. Dale MM, Haylett DG. Analgesic drugs and the control of pain. In: Pharmacology Condensed. 2009. p. 96-8.
8. Dickenson AH, Kieffer BL. Opioids: Basic Mechanisms. In: McMahon SB *et al.*, editors. Wall and Melzack's Textbook of pain. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 413-28.
9. Martindale the complete drug reference. Brayfield A, editor. 39th ed. London: Pharmaceutical Press; 2017.
10. Vučković S. Farmakoterapija bola. U: Prostran M, urednik. Klinička farmakologija – odabrana poglavlja. 1. izdanje. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; 2012. p. 103- 24.
11. Schug S. Opioids: clinical use. In: McMahon SB *et al.*, editors. Wall and Melzack's Textbook of pain. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 429-43.
12. Scadding JW, Koltzenburg M. Painful peripheral neuropathies. In: McMahon SB *et al.*, editors. Wall and Melzack's Textbook of pain. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 936-51.

Opioids and adjuvant analgesics in current treating of pain

Radica Stepanović-Petrović*, Maja Tomić

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

*Corresponding author: e-mail: racabbr@eunet.rs

Summary

Morphine, as a paradigm of opioids, is „gold standard” in treating severe pain, to which all other drugs are compared. However, abuse and respiratory depression potentials have resulted in „opiophobia” among health professionals, and underutilization of opioids as analgesics. But, addiction and respiratory depression are almost never present in pain management in palliative care. So, fear of addiction and respiratory depression should not prevent increasing of opioid dose in those patients in palliative care who still suffer of severe pain. Opioids are ineffective in treating neuropathic pain. Antiepileptics (carbamazepine, pregabalin, gabapentin) and antidepressants (amitriptyline, duloxetine) are used for neuropathic pain.

Key words: morphine, opioids, tolerance, dependence, neuropathic pain

Neopiodni analgetici u savremenom lečenju bola

Maja Tomić*, Uroš Pecikoza, Ana Micov

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

*Autor za korespondenciju: Dr Maja Tomić, vanredni profesor
e-mail: majat@pharmacy.bg.ac.rs
Tel: +381 11 39 51 374 Faks: +381 11 39 70 840

Kratak sadržaj

Bol je simptom većine oboljenja koji može značajno narušiti kvalitet života pacijenta. Kod mnogih oboljenja nemoguće je otkloniti uzrok bola, stoga je realni cilj lečenja uklanjanje bola kao simptoma, primenom analgetika. Savremena farmakoterapija raspolaže klasičnim (opiodni i ne-opiodni analgetici: NSAIL i paracetamol) i adjuvantnim analgeticima (antiepileptici, antidepresivi i drugi). Analgetičko dejstvo ne-opiodnih analgetika uglavnom je posledica inhibicije sinteze prostaglandina. Efikasni su kod bola blagog/umerenog intenziteta. Kod akutnog bola nema razlike u efikasnosti između NSAIL i paracetamola pa je izbor leka individualan. NSAIL su efikasniji kod hroničnih bolnih stanja u kojima je prisutna inflamacija, ali njihovu dugotrajnu primenu često prate neželjena dejstva. Kako bi se smanjila učestalost neželjenih efekata NSAIL, treba izvršiti pažljivu procenu rizika za svakog pacijenta, odabrati lek sa niskim rizikom za određeno neželjeno dejstvo, ograničiti dozu i trajanje tretmana i razmotriti mogućnost topikalne primene. Potrebu za dugotrajnom primenom NSAIL treba povremeno preispitivati.

Ključne reči: bol, neopiodni analgetici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi - NSAIL, paracetamol

1. Uvod – bol i analgetici

Svetsko udruženje za proučavanje bola (*International Association for the Study of Pain, IASP*) definiše bol kao neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo uzrokovano stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (1). Bol je normalan protektivni signal, simptom koji najčešće upućuje pacijenta lekaru ili farmaceutu. Međutim, ukoliko je intenzivan i/ili dugotrajan, bol značajno narušava radnu sposobnost i kvalitet života pacijenta. Zato je ublažavanje bola jedan od najhumanijih ciljeva savremene farmakoterapije, a analgetici spadaju među najšire korišćene lekove.

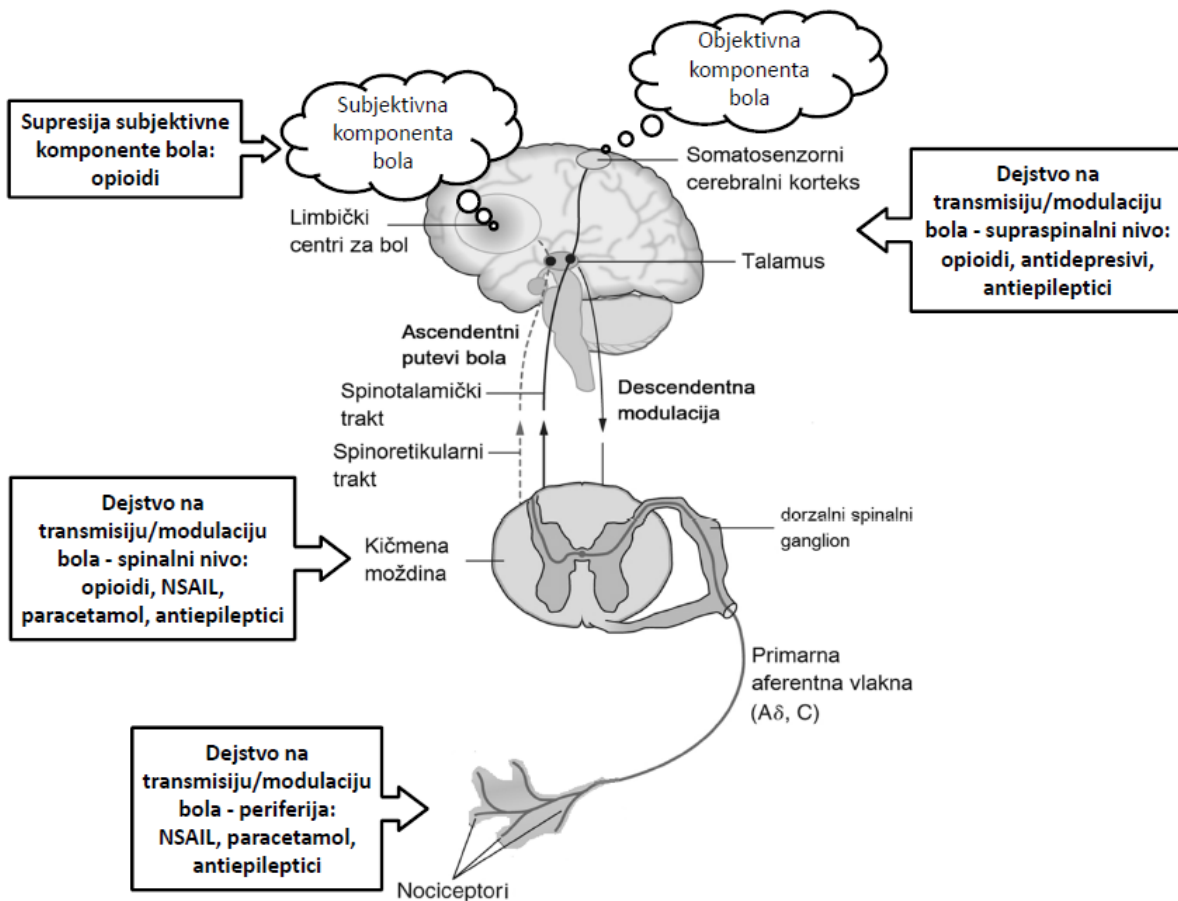
Idealan cilj lečenja bola bio bi uklanjanje njegovog uzroka. Međutim, uzrok često nije moguće otkloniti (npr. kod artritisa, migrene, dijabetesa, kancera koji se ne može lečiti kauzalno) ili to zahteva mnogo vremena tokom kojeg pacijent može da trpi bolove (npr. prilikom zarastanja rana/fraktura). Otuda je *realni cilj terapije bola uklanjanje/ublažavanje bola kao simptoma*. Iako postoje izvesne nefarmakološke metode (poput akupunktura ili fizikalne terapije) koje mogu biti efikasne kod određenih bolnih stanja, glavni način za lečenje bola jeste farmakoterapija, odnosno primena analgetika (2,3).

Analgetici su lekovi koji ublažavaju bol kao simptom. U savremenoj farmakoterapiji koriste se:

Klasični (ili standardni) analgetici:

- I. **Opioidni analgetici** (morfin, fentanil i njihovi derivati, tramadol i dr.),
- II. **Neoploidni analgetici:** nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i paracetamol;
- III. **Adjuvantni (ili alternativni) analgetici:** antiepileptici, antidepresivi i lekovi iz drugih farmakoloških grupa, sa različitim primarnim indikacijama, koji su pokazali efikasnost u određenim, prevashodno neuropatskim, bolnim stanjima (3).

Analgetici ublažavaju bol tako što deluju na mehanizme transmisije (nastanka i sprovođenja bolnog signala) i modulacije bola. Modulatorni mehanizmi mogu pojačati ili smanjiti transmisiju bola i prisutni su na svim nivoima bolnog puta (Slika 1).



Slika 1. Sistem za transmisiju i modulaciju bola sa mestima dejstva analgetika (prilagođeno prema referencama 2, 3 i 15).

Figure 1. System for transmission and modulation of pain with sites of action of analgesics (adapted from references 2, 3 and 15).

2. Neopioidni analgetici

Analgetičko dejstvo neopioidnih analgetika uglavnom potiče od njihove sposobnosti da inhibiraju sintezu prostaglandina. Prostaglandini u inflamiranom tkivu izazivaju preosetljivost nervnih vlakana, a u kičmenoj moždini olakšavaju ushodno provođenje bolnih impulsa. Neopioidni analgetici inhibiraju ove pojačavajuće efekte prostaglandina na bol – NSAIL deluju i na periferiji i centralno, dok paracetamol deluje samo u centralnom nervnom sistemu (4,5) (Slika 1).

2. 1. NSAIL

NSAIL spadaju među najšire korišćene lekove, zahvaljujući svom analgetičkom, antiinflamatornom i antipiretičkom dejstvu. Ova dejstva posledica su inhibicije sinteze prostaglandina, koja nastaje usled inhibicije enzima ciklooksigenaze (COX). COX-1 je dominantno konstitutivni enzim koji katalizuje sintezu prostaglandina koji imaju regulatornu ulogu (npr. zaštita želudačne sluznice, regulacija agregacije trombocita, održavanje prokrvljenosti bubrega). COX-2 je dominantno inducibilni enzim koji katalizuje sintezu prostaglandina koji učestvuju u nastanku inflamacije, bola i povišene telesne temperature. Analgetičko, antiinflamatorno i antipiretičko dejstvo NSAIL su većinom posledica inhibicije COX-2, dok su neželjeni efekti u vezi sa inhibicijom uglavnom COX-1. Neselektivni NSAIL (npr. ibuprofen, naproksen, aspirin) inhibiraju obe izoforme enzima, dok selektivni COX-2 inhibitori - koksibi (npr. celekoksib, etorikoksib) deluju više na COX-2. Međutim, nekolicina starijih NSAIL (npr. diklofenak, meloksikam, etodolak) ispoljavaju dominantno inhibitorno dejstvo na COX-2, slično koksibima, ali se i dalje svrstavaju u grupu tradicionalnih NSAIL (4,6).

NSAIL su analgetici izbora kod **bolnih stanja manjeg do umerenog intenziteta**, obično povezanih sa inflamacijom: **akutnih**, kao što su zubobolja, glavobolja (tenzionog tipa, migrena), dismenoreja, postoperativni bol, akutni napad gihta, i **hroničnih**, kao što su osteoartritis, reumatoidni artritis i druge inflamatorne bolesti lokomotornog sistema. NSAIL se mogu dati i kod neuropatskih bolova, međutim obično imaju slabu efikasnost. Kod bolova većeg intenziteta NSAIL se često kombinuju sa opioidima (npr. kod metastaza u kostima). Kod određenih bolnih stanja NSAIL se mogu primeniti i **topikalno**. Preparati NSAIL za primenu na kožu koriste se za ublažavanje bola i inflamacije u lokomotornom sistemu, kako kod akutnih (sportske povrede), tako i kod hroničnih poremećaja (reumatske bolesti, npr. osteoartritis kolena). U Srbiji su dostupni preparati diklofenaka, ibuprofena, ketoprofena, etofenamata ili nimesulida u obliku gela/krema/spreja za primenu na kožu. Flurbiprofen je dostupan u obliku lozengi ili spreja koji se primenjuje na sluznicu i ostvaruje lokalno analgetičko i antiinflamatorno dejstvo kod zapaljenja ždrebla (7,8).

Na svetskom tržištu ima preko 50, a na našem preko 15 različitih predstavnika NSAIL (8,9), pa je logično postaviti pitanje koji lek odabrati za određeno bolno stanje u određenog pacijenta. Pri **izboru NSAIL** razmatraju se:

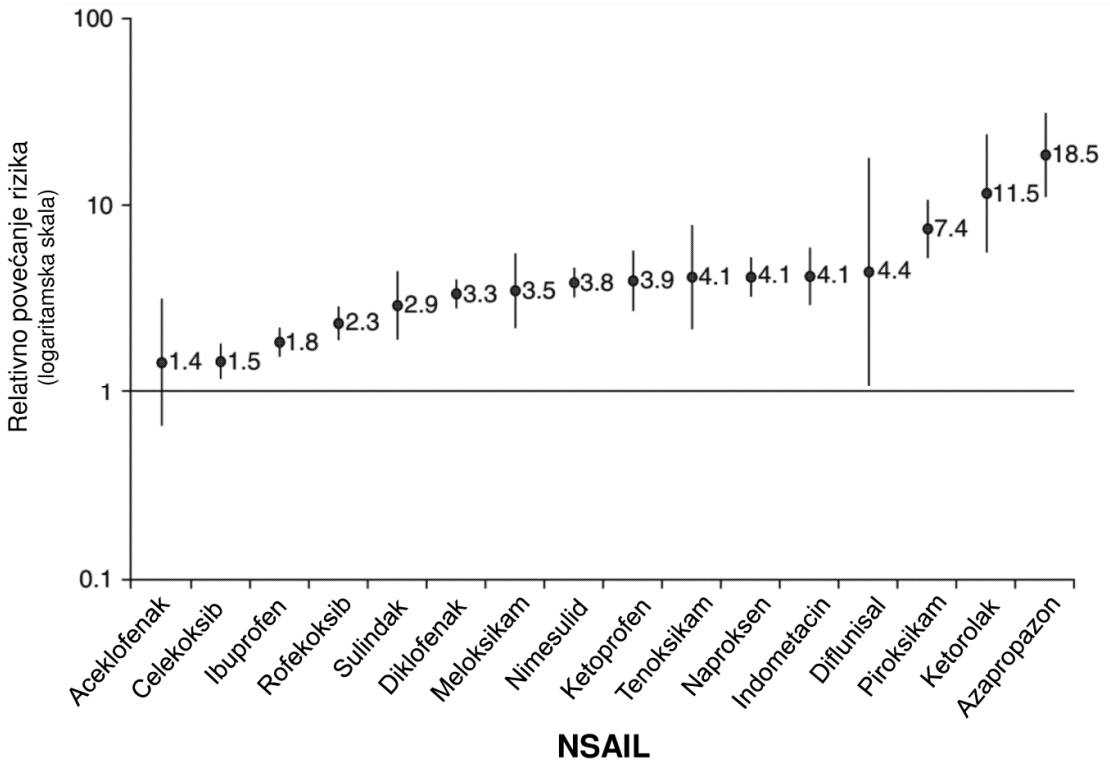
- *anamnestički podaci o prethodnoj efikasnosti određenog NSAIL* - Postoje velike razlike među pacijentima u odgovoru na pojedinačne predstavnike NSAIL. Svaki pacijent ima „svoj analgetik” zbog prethodnog pozitivnog iskustva;

- *rizik od ispoljavanja neželjenih efekata kod pacijenta* - Prevažodno se razmatra rizik od gastrointestinalnih i kardiovaskularnih neželjenih dejstava (v. ispod);
- *drugi lekovi koje pacijent primenjuje*, kako bi se izbegle interakcije.

Kod hroničnih bolnih stanja preporučuje se otpočinjanje terapije manjom dozom NSAID, a zatim, po potrebi, postepeno povećavanje doze sve dok se ne postigne željeni nivo analgezije. Povećanje doze može biti ograničeno pojavom dozno-zavisnih neželjenih efekata, kao i dostizanjem maksimalne analgetičke doze („efekat plafona”).

S obzirom da se NSAID široko koriste u starijoj populaciji (za olakšanje simptoma reumatskih bolesti), često hronično, incidencija **neželjenih dejstava NSAID** je relativno visoka.

Najčešća su *gastrointestinalna (GI) neželjena dejstva* (javljaju se u oko 40% pacijenata) (4), koja uključuju dispepsiju, abdominalni bol, gorušicu, mučninu i dijareju. Kod hronične primene mogu nastati gastrične erozije/ulkus (u 30-50% redovnih korisnika NSAID), koje su često asimptomatske i teže spontanom zaceljenju. Ozbiljnije komplikacije (krvarenje, perforacija i opstrukcija), javljaju se u 1-2% pacijenata koji redovno koriste NSAID (4). COX-2 selektivni NSAID ređe izazivaju GI neželjene efekte od neselektivnih. Starije osobe su osetljivije na GI neželjena dejstva NSAID, kao i one sa *Helicobacter pylori* infekcijom, koje konzumiraju alkoholna pića ili koje paralelno primenjuju druge lekove koji mogu štetno delovati na GIT (npr. aspirin, kao antiagregacioni lek, ili glukokortikoide). Postoje razlike između pojedinih NSAID u pogledu rizika od ispoljavanja GI neželjenih efekata: ibuprofen pripada grupi lekova sa najnižim rizikom, zajedno sa koksibima; diklofenak, meloksikam, etodolak i naproksen pripadaju grupi sa srednjim; a piroksikam i ketorolak grupi NSAID sa najvećim rizikom od komplikacija u gornjem delu GIT-a (ibuprofen primenjivan u velikim dozama svrstava se u grupu sa srednjim rizikom) (Slika 2) (7,10,11). Zbog izraženog gastrotoksičnog potencijala ketorolak se primenjuje samo u lečenju akutnog (obično postoperativnog) bola, a trajanje terapije ograničeno je na najviše 5 dana (4).



Slika 2. Relativno povećanje rizika (sa 95% intervalom poverenja, prikazanim u obliku vertikalnih barova) od komplikacija na nivou gornjeg gastrointestinalnog trakta povezanih sa primenom pojedinih predstavnika NSAIL (preuzeto i prilagođeno prema referencama 6 i 11).

Figure 2. Relative increase of risk (with 95% confidence intervals, denoted by vertical bars) of upper gastrointestinal complications associated with the use of individual NSAIDs (adapted from references 6 and 11).

Mere za smanjenje rizika od GI neželjenih efekata NSAIL obuhvataju:

- primenu gastroprotektiva: inhibitora protonске pumpe, H₂ blokatora ili misoprostola,
- primenu leka u toku ili nakon obroka,
- izbegavanje paralelne primene dva NSAIL (uključujući aspirin u antiagregacionim dozama) ili NSAIL i glukokortikoida,
- izbegavanje prekomernog konzumiranja alkohola,
- topikalnu primenu NSAIL (kada je moguća),

- kombinovanje sa analgeticima iz drugih grupa, tj. sa drugačijim mehanizmom dejstva, koje omogućava redukovanje doze NSAIL (6).

Kardiovaskularna (KV) neželjena dejstva NSAIL. Svi NSAIL nose izvestan rizik od trombotičnih događaja (infarkta miokarda, infarkta mozga). Rizik je utoliko veći ukoliko se koriste velike doze NSAIL duže vreme. Primena koksiba, diklofenaka (150 mg/dan) i ibuprofena (2,4 g/dan) nosi povećan rizik od trombotičnih događaja. Rizik za diklofenak je sličan onom za etorikoksib. Rizik je manji prilikom primene naproksena (1 g/dan). Ibuprofen $\leq 1,2$ g/dan nije u vezi sa povećanim rizikom od nastanka infarkta miokarda (10).

Zbog KV rizika, primena NSAIL koji imaju veću selektivnost prema COX-2 treba da bude rezervisana za pacijente sa visokim rizikom od GI, a niskim rizikom od KV komplikacija (4).

Neželjeni efekti NSAIL kao posledica dejstva na bubrege. NSAIL u uobičajenim režimima doziranja kod zdravih osoba retko utiču na funkciju bubrega i krvni pritisak. Međutim, u stanjima sa povećanom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. u stanju dehidracije, kongestivnoj srčanoj ili bubrežnoj insuficijenciji) oni mogu izazvati retenciju natrijuma i vode, hipertenziju, edeme, i dovesti do pogoršanja srčane ili bubrežne insuficijencije (4).

NSAIL mogu *maskirati znakove infekcije, reverzibilno smanjiti fertilitet u žena, izazvati reakcije preosetljivosti*, a neki mogu ispoljiti *hepatotoksičnost* (npr. nimesulid ili diklofenak u hroničnom tretmanu). Prilikom topikalne primene, NSAIL mogu izazvati *lokalnu iritaciju* kože ili sluzokože (7,8).

Posebna grupa NSAIL su **pirazoloni** (u našoj zemlji dostupni su metamizol, u obliku monokomponentnih i propifenazon, u obliku kombinovanih preparata). Pretpostavlja se da analgetičko (i antipiretičko) dejstvo ostvaruju inhibicijom COX u centralnom nervnom sistemu (12). Metamizol se povezuje sa rizikom od izazivanja agranulocitoze (12,13). Epidemiološki podaci ukazuju da je incidencija agranulocitoze usled primene metamizola generalno veoma niska (jedan slučaj u milion tretmana, *Engl. treatment periods*) (13). Dodatno, studija na više populacionih grupa u Evropi i Izraelu (*International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study*) ukazala je na značajnu regionalnu varijabilnost u ispoljavanju ovog neželjenog dejstva (14). Smatra se da je mogućnost nastanka agranulocitoze veoma mala, ukoliko se metamizol koristi u terapijskim dozama kratko vreme (12).

Generalno, kako bi se smanjila učestalost većine neželjenih efekata NSAIL, pre propisivanja treba izvršiti pažljivu procenu rizika za svakog pacijenta, odabrati lek sa niskim rizikom za određeno neželjeno dejstvo, ograničiti dozu i trajanje tretmana i razmotriti mogućnost topikalne primene. Potrebu za dugotrajnom primenom NSAIL treba povremeno preispitivati.

2. 2. Paracetamol

Paracetamol se primenjuje za lečenje blagog do umerenog bola (i povišene telesne temperature) u odraslih i dece. Kod akutnog bola podjednako je efikasan kao NSAIL (postoji takođe velika individualna varijabilnost u odgovoru na lek). Paracetamol ima veliki potencijal da ne proizvede efekat u pojedinca - čak 50% pacijenata ne reaguje na paracetamol (*Engl. non-responders*). U hroničnim bolnim stanjima u kojima je prisutna inflamacija, paracetamol je manje efikasan od NSAIL.

Za razliku od NSAIL, paracetamol nema GI i KV neželjena dejstva niti deluje na bubrege. Zato je naročito pogodan za primenu u starijih osoba (10). Uporedne karakteristike NSAIL i paracetamola prikazane su u Tabeli I.

Tabela I Uporedne karakteristike NSAIL i paracetamola

Table I Comparative characteristics of NSAIDs and paracetamol

	NSAIL	paracetamol
Mehanizam dejstva	inhibicija COX na periferiji i u CNS-u	inhibicija COX u CNS-u
Dejstva	analgetičko antiinflamatorno antipiretičko	analgetičko antipiretičko
Efikasnost u akutnim bolnim stanjima	individualna varijabilnost	individualna varijabilnost
Efikasnost kod hroničnog bola kada je prisutna inflamacija	veća efikasnost	manja efikasnost
Topikalna primena	da	ne
Neželjena dejstva	gastrointestinalni, kardiovaskularni i renalni neželjeni efekti	bez gastrointestinalnih, kardiovaskularnih i renalnih neželjenih efekata
Bezbednost pri predoziranju	relativno bezbedni	hepatotoksičan

COX – ciklooksigenaza; CNS – centralni nervni sistem

Paracetamol je najbezbedniji analgetik, ukoliko se koristi u terapijskim dozama. Ukoliko se predozira, može da izazove teško oštećenje jetre. U predoziranju se premašuje kapacitet jetre da detoksikuje metabolit N-acetil-*p*-benzohinon-imin.

Maksimalna dnevna doza paracetamola za odrasle iznosi 4 g/dan, međutim u osoba sa prisutnim faktorima rizika za ispoljavanje hepatotoksičnosti (izgladnjivanje, kaheksija, primena lekova induktora CYP ili redovan unos većih količina alkohola), maksimalan unos je 3 g/dan (4,10). Kako brojni kombinovani preparati za simptomatsku terapiju prehlade i gripa sadrže paracetamol, potrebno je voditi računa o ukupnom unosu leka iz različitih izvora.

3. Zaključak

Neopioidni analgetici su lekovi izbora za ublažavanje bola blagog/umerenog intenziteta. Kod akutnog bola nema razlike u efikasnosti između NSAIL i paracetamola, pa je izbor leka individualan. NSAIL su efikasniji kod hroničnih bolnih stanja u kojima je prisutna inflamacija, ali dugotrajnu primenu ograničavaju neželjena dejstva. Kako bi se smanjila njihova učestalost, treba izvršiti pažljivu procenu rizika za svakog pacijenta, odabrati lek sa niskim rizikom za određeno neželjeno dejstvo, ograničiti dozu i trajanje tretmana i razmotriti mogućnost topikalne primene. Potrebu za dugotrajnom primenom NSAIL treba povremeno preispitivati.

Zahvalnica

Ovaj rad je finansiran od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Projekat br. 175 045).

Literatura:

1. IASP Terminology [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP) [cited 2018 Dec 01]. Available from: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>
2. Rathmell JP, Fields HL. Pain: Patophysiology and Management. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 65-72.
3. Tomić M, Stepanović-Petrović R. Terapija bola i glavobolje. U: Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M, urednici. Farmakoterapija za farmaceute, 2. izmenjeno i dopunjeno izdanje. Novi Sad: Sajnos d.o.o.; 2018. s. 351-80.

4. Grosser T, Smith EM, FitzGerald GA. Pharmacotherapy of Inflammation, Fever, Pain and Gout. In Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 685-709.
5. Negm AA, Furst DE. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, & Drugs Used in Gout. In Katzung BG, editor. *Basic & Clinical Pharmacology*, 14th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 642–66.
6. Tomić M, Micov A, Pecikoza U, Stepanović-Petrović R. Clinical Uses of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Potential Benefits of NSAIDs Modified-Release Preparations. In: Čalića B, editor. *Microsized and Nanosized Carriers for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Formulation Challenges and Potential Benefits*. London: Academic Press (imprint of Elsevier Inc); 2017. p. 1-29.
7. Brayfield A, editor. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 39th edition. London: Pharmaceutical Press; 2017.
8. Ivanović Lj, urednik. *Registar lekova 2018*. Beograd: BB-Soft; 2018.
9. Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. In Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, editors. *Rang & Dale's Pharmacology*, 8th edition. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2016. p. 317-34.
10. *British National Formulary (BNF), Number 75*. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press; 2018.
11. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec;35(12):1127-46.
12. Costa D, Marques AP, Reis RL, Lima JL, Fernandes E. Inhibition of human neutrophil oxidative burst by pyrazolone derivatives. *Free Radic Biol Med*. 2006 Feb;40(4):632-40.
13. Zeilhofer HU, Brune K. Cyclooxygenase Inhibitors: Basic Aspects. In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC, editors. *Wall & Melzack's Textbook of Pain*, 6th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 444-54.
14. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study*. *JAMA* 1986 Oct;256(13):1749-57.
15. Kral LA, Ghafoor VL. Pain and Its Management. In: Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson PA, Kradjan WA, Williams BR, editors. *Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 10th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 112-46.

Non-opioid analgesics in contemporary treatment of pain

Maja Tomić*, Uroš Pecikoza, Ana Micov

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Corresponding author: Maja Tomić, PhD, Associate Professor
e-mail: majat@pharmacy.bg.ac.rs
Phone: +381 11 39 51 374 Fax: +381 11 39 70 840

Summary

Pain is a symptom of most diseases that can significantly impair the patient's quality of life. In many diseases it is impossible to eliminate the cause of pain therefore the real goal of treatment is the removal of pain as a symptom, by application of analgesics. Contemporary pharmacotherapy employs conventional (opioid and non-opioid analgesics - NSAIDs and paracetamol) and adjuvant analgesics (antiepileptics, antidepressants and others). Analgesic effect of non-opioid analgesics is mainly the consequence of prostaglandin synthesis inhibition. They are effective for pain of mild/moderate intensity. In acute pain there is no difference in efficiency between NSAIDs and paracetamol, so the choice of the drug is individual. In chronic pain, when inflammation is present, NSAIDs are more effective than paracetamol. Long-term use of high doses of NSAIDs is often accompanied by side effects. In order to reduce their frequency, a careful assessment of risk for each patient should be made, a drug with a low risk of certain side effects should be chosen, the dose and duration of treatment should be limited and the possibility of topical application should be considered. The need for long-term use of NSAIDs should be reviewed periodically.

Key words: pain, non-opioid analgesics,
nonsteroidal anti-inflammatory drugs - NSAIDs, paracetamol

Farmakološko lečenje najčešćih glavobolja u populaciji odraslih

Jasna Zidverc-Trajković

Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet, Klinika za neurologiju Kliničkog centra Srbije, Ulica dr Subotića 6, 11000 Beograd

e-mail: jzidverc@gmail.com

Kratak sadržaj

Najčešće glavobolje odraslih su glavobolja tenzionog tipa, migrena, klaster glavobolja i glavobolja prekomerne upotrebe medikamenata. U terapiji ataka migrene lekovi prvog izbora su nesteroidni antiinflamatorni lekovi i triptani, a u profilaktičkoj metoprolol, propranolol, topiramet, valproat i flunarizin (nije registovan u našoj zemlji). U terapiji ataka glavobolje tenzionog tipa primenjuju se nesteroidni antiinflamatorni lekovi, a u profilaktičkoj amitriptilin, mirtazapin i venlafaksin. U terapiji ataka klaster glavobolje efikasan je kiseonik, sumatriptan i zolmitriptan, a u profilaktičkoj verapamil i prednizon, dok se kod hronične forme ove glavobolje primenjuje litijum-karbonat. Glavobolja prekomerne upotrebe medikamenata se leči obustavom prekomerno primenjivanog leka sa ili bez uvođenja profilaktičke terapije. Poseban odabir lekova je potreban za trudnice i dojilje, kao i za bolesnike starijeg životnog doba.

Ključne reči: glavobolja tenzionog tipa, migrena; klaster glavobolja, glavobolja prekomerne upotrebe medikamenata, farmakoterapija

1. Uvod

U populaciji odraslih, najčešće primarne glavobolje su glavobolja tenzionog tipa (GTT) sa godišnjom prevalencijom od oko 40%, migrena od koje boluje 11% ljudi, a zatim, klaster glavobolja (KG) koja se javlja kod oko 0,1% odraslih (1). Glavobolja prekomerne upotrebe medikamenata (GPUM) je česta komplikacija migrene i GTT sa prevalencijom koja raste poslednjih decenija i procenjuje se na više od 1% (2).

2. Terapija migrene

Terapija migrene obuhvata lečenje ataka migrene i profilaktičku terapiju same bolesti, a način lečenja i primena farmakoloških sredstava se ne razlikuju kod migrene bez aure i migrene sa aurom.

Cilj terapije ataka migrene je da bolesnik tokom dva sata uspostavi normalno funkcionisanje brzim i postojanim olakšanjem bola i udruženih simptoma mučnine i povraćanja, a bez ponovne pojave glavobolje unutar naredna 24 sata, sa minimalnim ili bez neželjenih efekata leka. Lekovi prvog izbora u terapiji ataka migrene su analgetici i to paracetamol i nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), najčešće u kombinaciji sa antiemeticima (3). Ukoliko efikasnost analgetika nije dovoljna, preporučuje se primena triptana koji su selektivni agonisti serotoninskih 1B i D receptora. Terapija ergotaminom ili njegovim derivatima se, zbog ozbiljnih neželjenih efekata, danas smatra zastarelom i rezervisana je za retke indikacije u specijalističkim službama za lečenje glavobolja (3). U Tabeli I su navedeni nazivi analgetika i inicijalne doze sa dokazanom efikasnošću u terapiji ataka migrene (4). Navedene doze lekova se mogu ponoviti 2-3 puta tokom dana, a broj dana u mesecu kada se koriste analgetici ne bi smeo da bude veći od 14 da bi se izbegao razvoj GPUM. Kod pridružene mučnine, ovi analgetici se primenjuju zajedno sa antiemeticima da bi se suzbili vegetativni simptomi i povećala resorpcija analgetika, i to metoklopramid 10-20 mg kao supozitorija ili tableta; ili domperidon 10-20 mg u obliku tableta. Prednost domperidona u odnosu na metoklopramid je manji rizik od razvoja neželjenih ekstrapiramidnih efekata.

Bez obzira što su triptani međusobno slične efikasnosti i uzgrednih efekata, efikasnost ovih lekova se razlikuje među bolesnicima, tako da različiti triptani nisu podjednako efikasni kod određenog bolesnika (3). Ukoliko jedan triptan nije efikasan, korisno je da bolesnik pokuša sa drugim triptanom u narednom ataku. Kao i za analgetike savetuje se primena leka što pre, na samom početku glavobolje kada je bol još uvek blag (5), međutim, nije pokazano povećanje efikasnosti triptana ukoliko se ovi lekovi primene pre glavobolje, na primer, u fazi aure. U Tabeli II su navedeni nazivi i doze triptana, a navedene doze se mogu ponoviti posle 2 sata ukoliko inicijalna doza leka nije bila dovoljno efikasna (3). Ne preporučuje se primena dnevne doze veće od dvostruke pojedinačne doze. Kombinacija triptana sa NSAIL (6) ili antiemetikom (7)

ima veću efikasnost od istih lekova primenjenih pojedinačno. Da bi se izbegao razvoj GPUM, primenu triptana bi trebalo ograničiti na 9 dana mesečno. Česti neželjeni efekti triptana su osećaj pritiska u vratu ili grudima bez EKG promena, kao i malaksalost. Ova klasa lekova je, zbog vazokonstriktornog potencijala, kontraindikovana kod bolesnika sa loše kontrolisanom hipertenzijom, ishemijskom bolešću srca, prebolelim moždanim udarom i perifernom vaskularnom bolešću.

Tabela I Analgetici u terapiji ataka migrene (4)

Table I Analgesics for acute migraine treatment (4)

Analgetik	Inicijalna doza (mg)
Acetilsalicilna kiselina	1000
Ibuprofen	400-600
Naproksen	500-700
Diklofenak	50-100
Paracetamol	1000

Tabela II Triptani u terapiji ataka migrene (3)

Table II Triptans for acute migraine treatment (3)

Triptan	Oblik i doza leka (mg)
Sumatriptan*	Tablete, 50 i 100 Sprej za intranazalnu primenu, 10 i 20 Supozitorije 25 Injekcije za supkutanu primenu 6
Zolmitriptan*	Tablete 2,5 i 5 Sprej za intranazalnu primenu, 2,5 i 5
Naratriptan**	Tablete, 2,5
Rizatriptan**	Tablete, 10
Almotriptan**	Tablete, 12,5
Eletriptan**	Tablete, 40
Frovatriptan	Tablete, 2,5

* dostupan samo oralni oblik

** nije registrovan u našoj zemlji

Čitava nova klasa lekova, antagonist receptora za peptid sličan kalcitoninu (CGRP), sa zbirnim nazivom gepanti je u III fazi kliničkih ispitivanja. Ovi lekovi nemaju vazokonstriktorni efekat, a za sada je pokazano da su efikasniji od placeba, kao i da nisu manje efikasni u poređenju sa triptanima (8). Selektivni agonista serotoninских 1F (5-HT_{1F}) receptora - lasmiditan je slične efikasnosti kao triptani i takođe bez vazokonstriktornih potencijala. Studija SAMURAI sa više od 2000 bolesnika od kojih je preko 80% imalo vaskularne faktore rizika je pokazala da je lasmiditan značajno efikasniji od placeba, a da se neželjeni efekti kao što su vrtoglavica, parestezije, pospanost, nauzeja, malaksalost i letargija javljaju kod manje od 10% bolesnika. Dalje istraživanje ovog leka je nastavljeno u okviru SPARTAN studije (9).

Cilj profilaktičke terapije migrene je smanjenje učestalosti i/ili intenziteta ataka. Ova terapija se uvodi kada bolesnik ima više od dva ataka mesečno ili ukoliko terapija ataka nije dovoljno efikasna, kao i kada bolesnik ima česte ili prolongirane aure (3). Profilaktička terapija se smatra efikasnom ukoliko dovede do smanjenja učestalosti ili intenziteta ataka za 50% ili više, a bez značajnijih neželjenih efekata. Izuzetno je važno da se bolesnik pre uvođenja profilaktičke terapije obavesti o očekivanom efektu terapije da bi se na taj način postavila realna očekivanja. Počinje se sa najmanjom dozom leka koja se, zatim, postepeno povećava do ostvarivanja efikasnosti ili pojave neželjenih efekata. Profilaktička terapija se primenjuje minimalno tri meseca u maksimalnoj dozi koja se toleriše bez značajnijih neželjenih efekata pre procene efikasnosti. Kada se postigne redukcija učestalosti ataka, na svakih 6-12 meseci pokušava se postepeno smanjivanje doze leka do ukidanja da bi se proverilo da li je bolesniku i dalje potrebna ova terapija. U Tabeli III su navedeni lekovi koji predstavljaju lekove prvog izbora u profilaktičkoj terapiji migrene (4). Kao lekovi drugog izbora preporučuju se amitriptilin u dozi od 10 do 100 mg na dan jednokratno pred spavanje, a posebno je koristan kod bolesnika koji imaju koegzistirajuću migrenu i GTT, zatim naproksen u dozi 2x500 mg koji je posebno koristan za kratkotrajnu prevenciju menstrualne migrene (10), kao i bisoprolol u dnevnoj dozi 5-10 mg.

3. Terapija GTT

U terapiji epizodične GTT primenjuju se NSAIL u dozama koje su manje u poređenju sa onima koje se primenjuju u ataku migrene - Tabela IV (11). Primenu ovih lekova je potrebno ograničiti na 14 ili manje dana u mesecu, zbog opasnosti od razvoja GPUM. Profilaktička terapija se primenjuje kod bolesnika sa hroničnom GTT gde je, najčešće, efikasnost navedenih analgetika ograničena ili izostaje. Kod bolesnika sa čestom epizodičnom GTT primenjuje se profilaktička terapija ukoliko postoji opasnost od razvoja GPUM. Lek prvog izbora je amitriptilin u dozi 10-75 mg koji redukuje broj ataka za 30% u poređenju sa placebom (12). U pojedinačnim studijama je pokazana efikasnost mirtazapina u dozi 15-30 mg (13) i venlafaksina u dnevnoj dozi od 150 mg

(14). Lekovi se uvode u najmanjoj dozi, a titracija do postizanja efekta se vrši postepeno, tokom nekoliko nedelja da bi se poboljšala komplijansa. U terapiji hronične GTT nije pokazana efikasnost selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina, mišićnih relaksanasa, niti botulinskog toksina (11).

Tabela III Profilaktička terapija migrene (4)

Table III Prophylactic treatment of migraine (4)

Lek	Dnevna doza (mg)	Neželjeni efekti
Beta-blokatori Metoprolol Propranolol	50-200 40-240	Zamorljivost, vrtoglavica, smanjena fizička kondicija, hladni ekstremiteti
Antiepileptici Topiramata Valproati	25-200 500-1800	Parestezije, sedacija, kognitivne smetnje, vrtoglavica, gubitak telesne težine, renalna kalkuloza Dispepsija, tremor, porast telesne težine, oštećenje jetre, trombocitopenija, fetalne malformacije
Blokatori kalcijumskih kanala Flunarizin*	5-10	Pospanost, zamorljivost, porast telesne težine, depresija, Parkinsonova bolest

*nije registrovan u našoj zemlji

Tabela IV Analgetici u terapiji ataka GTT (11)

Table IV Analgesics for acute treatment of tension-type headache (11)

Analgetik	Doza (mg)
Ibuprofen	200-800
Acetilsalicilna kiselina	500-1000
Naproksen	250-500
Diklofenak	12,5-100
Paracetamol	1000

4. Terapija GPUM

Smatra se da je obustava prekomerno upotrebljavanog analgetika *sine qua non* terapije GPUM koja dovodi do izlječenja hronične glavobolje i povratka na prethodnu epizodičnu formu u kojoj su lekovi terapije ataka opet efikasni (15). Od izuzetnog je značaja za obustavu analgetika uključiti bolesnika kao aktivnog partnera terapije odgovarajućim informacijama i podrškom tokom obustave. Analgetici se obustavljaju potpuno ili se njihova primena ograničava na dva puta nedeljno tokom naredna dva meseca. Simptomi apstinencije koji obuhvataju glavobolju sa mučninom, povraćanjem, poremećajem spavanja, agitacijom, anksioznošću, hipotenzijom i tahikardijom mogu da traju 2-10 dana što zavisi od tipa prekomerno upotrebljavanog leka, najkraći za triptane kada traju 2-3 dana, a najduži za kombinovane analgetske preparate koji sadrže kodein ili ergotamin (16). Većina bolesnika se leči ambulantno, a hospitalizacija se savetuje bolesnicima sa prekomernom upotrebom opioda ili barbiturata, značajnim kardiovaskularnim ili psihijatrijskim komorbiditetima, kao i onima kod kojih je prethodno ambulantno lečenje bilo neuspešno (15). U periodu apstinencijalnih simptoma, kao terapija podrške, se mogu primeniti levomepromazin (lek nije registrovan u našoj zemlji) 12,5-25 mg ili prometazin (lek nije registrovan u našoj zemlji) 25 mg do tri puta dnevno tokom prve nedelje lečenja uz dalje postepeno smanjivanje doze leka (4). U slučaju izražene mučnine ili povraćanja primenjuje se metoklopramid u obliku supozitorija do tri puta na dan tokom prve nedelje lečenja uz dalju obustavu leka (4). Nema usklađenih stavova o potrebi i vremenu uvođenja profilaktičke terapije. Dok pojedini eksperti smatraju da je potrebno uvesti profilaktik sa započinjanjem obustave prekomerno upotrebljavanog leka zbog velike sklonosti GPUM ka recidivu, drugi zastupaju mišljenje da je potrebno sačekati dva meseca od obustave, zatim razmotriti dijagnozu postojeće glavobolje i uvesti profilaktik kada je indikovano po principima uvođenja profilaktičke terapije za migrenu, odnosno GTT (3,15).

5. Terapija klaster glavobolje

Zbog velikog intenziteta bola koji u roku od nekoliko minuta dostiže maksimum tokom ataka KG se primenjuju, uglavnom, parenteralne formulacije lekova. Pošto većina obolelih od ove glavobolje ima epizodičnu formu bolesti koja se odlikuje smenjivanjem perioda bola koji traje prosečno nekoliko nedelja i perioda remisije koji traje nekoliko meseci ili godina, profilaktička terapija se uvodi na početku bolnog perioda. Terapija se uvodi što pre, na samom početku perioda, a doze lekova se povećavaju brzo. Kada bolni period prestane, doza profilaktika se održava još dve nedelje, a zatim se započinje postepeno smanjivanje doze leka do ukidanja. U Tabeli V su navedeni lekovi i doze za terapiju ataka i profilaktičku terapiju KG (17). Infiltracija velikog potiljačnog živca suspenzijom betametazon propionata i betametazon natrijum fosfata sa rastvorom lokalnog anestetika je pokazala profilaktički efekat koji traje četiri

nedelje ili duže (18). Infiltracija se može ponoviti posle tri meseca, pošto česta primena ovih lekova dovodi do lokalne nekroze vezivnog tkiva i alopecije (18).

Tabela V Lekovi i doze za terapiju ataka KG (17)

Table V Acute and prophylactic treatment of cluster headache (17)

Lek	Formulacija i doza (mg)	Neželjeni efekti
Terapija ataka Kiseonik 100%	intranazalno, 7-12 L/min	Nema
Sumatriptan** Zolmitriptan***	supkutano, 6 intranazalno, 20 intranazalno, per os, 5-10	Osećaj pritiska u grudima ili vratu, mučnina, distalne parestezije, malaksalost
Profilaktička terapija Verapamil	240-960	Opstipacija, vrtoglavica, edemi potkolenica, zamorljivost, hipotenzija, bradikardija
Prednizon	1 mg/kg telesne težine	Porast telesne težine, akne, osteoporoza, dijabetes, hipertenzija, glaukom, promene raspoloženja
Litijum karbonat*,***	prema vrednostima u serumu	Mučnina, dijareja, poliurija, tremor, porast telesne težine

* u terapiji hronične KG

** parenteralni preparat nije registrovan u našoj zemlji

*** nije registrovan u našoj zemlji

6. Terapija glavobolja u uslovima hitnih službi

U uslovima hitnih medicinskih službi, terapija bi morala da bude jednostavna, lekovima dokazane efikasnosti, u formulacijama koje brzo postižu efekat (rektalno, intramuskularno ili intravenski). U Tabeli VI su navedeni lekovi koji se primenjuju u terapiji migrene u hitnim službama (19). Za terapiju migrenskog statusa, odnosno ataka

migrene koji traje duže od 72 sata i ne popušta na uobičajenu terapiju, ili rekurentne migrene, odnosno ataka koji se ponavlja tokom 24 sata po uspešnom inicijalnom lečenju, preporučuje se deksametazon u dozi od 10 mg, a zatim 4 mg na svakih 6 sati (20). Za terapiju GTT u uslovima hitne službe savetuje se primena NSAIL intramuskularno ili intravenski, uz istovremenu primenu oralnih benzodiazepina u slučajevima kada je prisutna anksioznost (19). Čak i u slučajevima sekundarnih glavobolja sa poznatim uzrokom navedeni lekovi se primenjuju da olakšaju bol bolesniku, imajući u vidu da efikasnost leka ne znači da je glavobolja primarna.

Tabela VI Terapija ataka migrene u hitnoj službi (19)

Table VI Acute migraine treatment in emergency settings (19)

Lek	Formulacija i doza (mg)	Neželjeni efekti
Ketolorak	im. 60 + 30 (posle 8h)	Gastrointestinalne smetnje, vrtoglavica, pospanost
Acetilsalicilna kiselina*	iv. 1000	Gastrointestinalne smetnje, alergija
Metamizol	iv. 1000	Hipotenzija, alergija, agranulocitoza
Dihidroergotamin**	in., rec. 2	Porast krvnog pritiska, anginozni bol
Sumatriptan	sc. 6; in.20, rec. 25	Pritisak u grudima, mučnina, distalne parestezije, malaksalost
Metoklopramid	iv. ili im.10	Sedacija, akatizija, ekstrapiramidni simptomi
Ondansetron	iv. 4-8	Dijareja, groznica, vrtoglavica, opstipacija, raš, zamagljen vid, mišićni spazmi
Prohlorperazin**	iv. ili im.5-10	Sedacija, agitacija, hipotenzija, vrtoglavica, ekstrapiramidni simptomi
Meperidin**	sc., iv., im., 25-100	Sedacija, dezorijentacija, akatizija, opstipacija, zavisnost
Diazepam	iv. 5-10	Sedacija, hipotenzija, zavisnost

im. - intramuskularno, iv. - intravenski, sc. - supkutano, in. - intranazalno, rec. -rektalno

*parenteralni preparat nije registrovan u našoj zemlji

**nije registrovan u našoj zemlji

7. Menstrualna migrena i terapija glavobolja u trudnoći

Principi terapije ataka menstrualne migrene se ne razlikuju značajno od navedenih opštih principa, uz napomenu da su ataci menstrualne migrene, obično, terapijski rezistentniji (21). Preporučuje se ciklična primena lekova koja se počinje dva dana pre prvog dana menstrualnog krvarenja i traje šest dana. Efikasnost ove kratkotrajne profilakse je pokazana za naproksen u dozi od 500 mg primenjen dva puta dnevno i frovatriptan u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno (4,19). Ukoliko se već primenjuje profilaktička terapija kod bolesnica koje pored menstrualne imaju i nemenstrualne atake migrene, doza profilaktičkog leka se može povećati u navedenom periodu (4,19). Efikasnost je pokazao i magnezijum u dnevnoj dozi od 360 mg koji se primenjuje u drugoj fazi ciklusa (19). Za žene koje koriste hormonske kontraceptive savetuje se produžavanje kontinuirane primene kontraceptiva tokom perioda od 9 nedelja, umesto 3, a zatim sedam dana pauze, ili primena navedenih cikličnih profilaktičkih lekova pre perioda bez hormonskih tableta (19).

Kod 70% žena sa migrenom ataci nestaju ili se značajno proređuju tokom trudnoće, da bi se ponovo vratili na prethodnu učestalost posle porođaja ili po završetku dojenja. Ukoliko je, ipak, potrebna farmakoterapija, za atake se najbezbedijim smatra paracetamol u dozi od 1000 do 1500 mg. Novi podaci, međutim, ukazuju na moguću vezu prenatalne izloženosti paracetamolu i povećanog rizika od astme, kao i sindroma smanjene pažnje i dečje hiperaktivnosti (22,23). U trudnoći, a naročito u prvom trimestru se izbegava primena NSAIL i preparata sa kodeinom, a primena ergotamina je kontraindikovana tokom čitavog graviditeta zbog sposobnosti da kontrahuje uterus (4,19). U poslednjem trimestru se izbegava metoklopramid, a dozvoljena je primena domperidona (24). Registar trudnica koje su koristile sumatriptan pokazuje da ovaj lek, najverovatnije, nema teratogeni potencijal, kao i da je pojava fetalnih malformacija u okvirima one koja se javlja u populaciji koja nije izložena ovom leku (4). Međutim, prevremeni porođaj i manja težina novorođenih u poređenju sa prosekom su registrovani pri primeni sumatriptana (25). Za sada, za ostale triptane nema dovoljno podataka o bezbednosti primene u trudnoći (25). Za žene kojima je, zbog učestalih ataka u trudnoći, potrebno da se uvede profilaktička terapija, najbezbednijim se smatraju metoprolol, propranolol, amitriptilin i magnezijum, i to po završetku prvog trimestra (3,4). Beta-blokatori nemaju teratogeni potencijal, ali mogu da dovedu do intrauterinog zaostajanja rasta, hipoglikemije, bradikardije i, kasnije, respiratorne depresije. Amitriptilin je potrebno obustaviti 7 dana pre porođaja da bi se izbegao apstinencijalni sindrom novorođenčeta koji se odlikuje respiratornim distresom i otežanim hranjenjem.

Tokom dojenja se za terapiju ataka preporučuju paracetamol, neki NSAIL i sumatriptan. Po primeni ostalih triptana savetuje se da se ne doji naredna 24 sata. Izbegava se primena acetilsalicilne kiseline, benzodiazepina, ergotamina i

metoklopramida. U periodu dojenja, kao profilaktici se mogu primenjivati valproati (4,24).

8. Terapija glavobolja kod starijih

Za terapiju ataka migrene najbezbedniji je paracetamol, a zatim NSAIL ukoliko nema gastrointestinalnih ili renalnih komorbiditeta. Domperidon je bezbedniji od metoklopramida zbog manjeg potencijala da izazove ekstrapiramidne neželjene efekte. Samo nekoliko studija je istraživalo primenu triptana kod osoba starijih od 65 godina koji nemaju vaskularne faktore rizika, i nije uočen veći rizik od kardio- ili cerebrovaskularnih komplikacija u odnosu na opštu populaciju. Ergotamini su kontraindikovani zbog izraženog vazokonstriktornog potencijala. Opioidi se ne savetuju zbog potencijala da izazovu dezorijentaciju, sedaciju i mučninu (26).

Lekovi prvog izbora u profilaksi migrene su, u ovom životnom dobu, lekovi iz grupe beta-blokatora koji se ne smeju primenjivati ukoliko postoji opstruktivna plućna bolest ili bradikardija, a poseban oprez je potreban ukoliko postoji dijabetes (26). Zbog visoke prevalencije depresije u starijem dobu, antidepresivi su dobra terapijska opcija. Izbegavaju se triciklični antidepresivi kao što je amitriptilin, zbog potencija za izazivanje sedacije, kognitivnih poremećaja, aritmije, posturalne hipotenzije, povećanja intraokularnog pritiska i urinarne retencije. Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina ili serotonina i noradrenalina se bolje tolerišu, ali su i manje efikasni u profilaksi migrene. Od antiepileptika najefikasniji su topiramata i valproati. Potreban je oprez pri primeni topiramata zbog potencijala da indukuje kognitivne poremećaje i sedaciju, kao i kod osoba sa glaukomom i nefrolitijazom. Valproati mogu da dovedu do tremora, ataksije i posledično padova, kao i oštećenja jetre. Nekoliko pozitivnih izveštaja postoji o efikasnosti lizinopriila i kandasartana u profilaksi migrene što je korisno naročito ukoliko postoji hipertenzija (19).

U terapiji GTT kod starijih, za atake se preporučuju paracetamol i NSAIL, a za profilaksu mirtazapin, kao i selektivni inhibitori preuzimanja serotonina ili serotonina i noradrenalina (19).

Literatura:

1. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher AI et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193-210.
2. Stovner L, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010 Aug;11(4):289-99.
3. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009 Sep;16(9):968-81.
4. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, Aegidius K, Sørensen PS, Thomsen LL, Poulsen L, Rasmussen MJ, Kruuse C, Jensen R. Danish Headache Society. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. *J Headache Pain*. 2012 Feb;13 Suppl 1:S1-29.
5. Scholpp J, Schellenberg R, Moeckesch B, Banik N. Early treatment of a migraine attack while pain is still mild increases the efficacy of sumatriptan. *Cephalalgia*. 2004 Nov;24(11):925-33.
6. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 20;4:CD008541.
7. Schulman EA, Dermott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache*. 2003 Jul-Aug;43(7):729-33.
8. Messina R, Goadsby PJ. CGRP - a target for acute therapy in migraine: Clinical data. *Cephalalgia*. 2018 Jan 1:333102418768095.
9. Obermann M, Holle D. Recent advances in the management of migraine. *F1000Res*. 2016 Nov 21;5:2726.
10. Welch KM, Ellis DJ, Keenan PA. Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. *Neurology*. 1985 Sep;35(9):1304-10..
11. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-typeheadache - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010 Nov;17(11):1318-25.
12. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, CordingleyGE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 May 2;285(17):2208-15.
13. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology*. 2004 May 25;62(10):1706-11.
14. Zissis N, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, Karageorgiou K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in outpatients with tension-type headache. *Cephalalgia*. 2007 Apr;27(4):315-24.
15. Olesen J. Detoxification for medication overuse headache is the primary task. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5):420-2.

16. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia*. 2006 Oct;26(10):1192-8.
17. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ; EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol*. 2006 Oct;13(10):1066-77.
18. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain*. 2005 Nov;118(1-2):92-6.
19. Sarchielli P, Granella F, Prudenzeno MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, Pinessi L, Alessandri M, Antonaci F, Fanciullacci M, Ferrari A, Guazzelli M, Nappi G, Sances G, Sandrini G, Savi L, Tassorelli C, Zanchin G. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain*. 2012 May;13 Suppl 2:S31-70.
20. Rowe BH, Colman I, Edmonds ML, Blitz S, Walker A, Wiens S. Randomized controlled trial of intravenous dexamethasone to prevent relapse in acute migraine headache. *Headache*. 2008 Mar;48(3):333-40.
21. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2159-63.
22. Tepper D. Pregnancy and lactation—migraine management. *Headache*. 2015 Dec 24;55 (6):607–8.
23. Wells R, Turner D, Lee M, Bishop L, Strauss L. Managing migraine during pregnancy and lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Apr;16(4):40.
24. Lay C, Broner S. Special considerations in the treatment of migraine in women. *Semin Neurol*. 2006 Apr;26(2):217-22.
25. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache*. 2015 Apr;55(4):490-501.
26. Sarchielli P, Mancini ML, Calabresi P. Practical considerations for the treatment of elderly patients with migraine. *Drugs Aging*. 2006;23(6):461-89.

Pharmacotherapy of the most frequent headaches in adults

Jasna Zidverc-Trajković

University of Belgrade - School of Medicine, Neurology Clinic, Clinical Center of Serbia, Dr Subotica street N6, 11000 Belgrade, Serbia

e-mail: jzidverc@gmail.com

Summary

Tension-type headache, migraine, cluster headache and medication overuse headache are the most frequent headaches in adults. First-line treatments for migraine attack are nonsteroidal anti-inflammatory drugs and triptans, and metoprolol, propranolol, topiramate, valproates and flunarizine (not registered in Serbia) for prophylactic therapy. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are recommended for attacks of tension-type headache and amitriptyline, mirtazapine and venlafaxine as prophylactic therapy. Cluster headache attack should be treated with oxygen, sumatriptan or zolmitriptan, while verapamil and prednisone are efficacious as prophylactics for episodic and lithium carbonate for chronic form of the disorder. Medication overuse headache is treated by withdrawal of overused medication with or without introduction of prophylactic treatment. Careful selection of drugs is needed for pregnancy and lactation, as well as for elderly patients.

Key words: tension-type headache, migraine, cluster headache, medication overuse headache, pharmacotherapy

Personalizovani pristup pacijentu sa kancerskim bolom

Jelena Dimitrijević

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, Beograd, Srbija

e-mail: drjelenadimitrijevic@gmail.com

Kratak sadržaj

Kancerski bol je najčešći i najteži simptom maligne bolesti, značajno utiče na kvalitet života i ukoliko se ne leči povećava patnju pacijenta i njegove porodice.

Savremeno lečenje kancerskog bola podrazumeva personalizovani pristup koji se ogleda u proceni uzroka, mehanizma nastanka i jačine bola, proceni modulatora bolnog nadražaja, proceni komponenti „totalnog bola”, izradi individualnog plana lečenja i praćenju efikasnosti lečenja i potencijalnih neželjenih efekata terapije.

Bol može biti posledica samog tumora, antitumorske terapije i pridruženih oboljenja, a po mehanizmu nastanka može biti: nociceptivni, neuropatski i mešoviti. Za procenu jačine kancerskog bola najčešće se koriste standardizovane skale za procenu jačine bola: numerička skala (od 0 do 10), vizuelna analogna skala i verbalna skala (opis jačine bola primenom deskriptora -blag, umereno jak i jak bol).

Kancerski bol je multidimenzionalan i objedinjuje fizikalnu, psihološku, socijalnu i spiritualnu komponentu i njegovo lečenje zahteva holistički i multidisciplinarni pristup (koncept totalnog bola).

Najbolja terapija kancerskog bola je kauzalna terapija onda kada je to moguće i opravdano. Kada kauzalna terapija kancerskog bola nije moguća i opravdana, pristupa se terapiji bola kao simptoma i u tu svrhu se primenjuje farmakoterapija i nefarmakološke metode.

Blagovremena terapija kancerskog bola u mnogome doprinosi poboljšanju kvaliteta života i samim tim smanjuje patnju kako pacijenata tako i njihovih porodica.

Ključne reči: kancerski bol, personalizovani pristup, terapija bola

Personalizovani pristup pacijentu sa kancerskim bolom

Bol se definiše kao neprijatan čulni i emocionalni doživljaj koji je udružen sa postojećim ili mogućim oštećenjem tkiva ili doživljaj koji se opisuje rečima koje odgovaraju tom oštećenju (1). U širem smislu „bol je sve ono što bolesnik kaže da ga boli” (2).

Kancerski bol - epidemiološki podaci

Kancerski bol je najčešći i najteži simptom maligne bolesti (3). Procenjuje se da oko 70% pacijenata u odmakloj fazi bolesti ima bol koji značajno utiče na kvalitet života i ukoliko se ne leči, povećava patnju pacijenta i njegove porodice (4). Prevalenca bola iznosi oko 33% kod pacijenata koji su kompletirali svoje specifično onkološko lečenje do 59% kod pacijenata kod kojih je specifična onkološka terapija u toku, dok kod pacijenata u metastatskoj, odmakloj ili terminalnoj fazi bolesti iznosi 64% (5). U ranoj fazi bolesti bol ima visoku prevalencu kod pacijenata sa karcinomom pankreasa (44%) i malignim tumorima glave i vrata (40%) (6). Procenjuje se, takođe, da oko 5-10% pacijenata bez znakova aktivne maligne bolesti nakon sprovedenog onkološkog lečenja trpi jak bol koji značajno utiče na kvalitet života (7). Visoka incidenca bola registruje se i kod pacijenata sa hematološkom malignitetima u svim fazama bolesti (8). Istraživanja su pokazala da i pored toga što postoje vodiči za lečenje kancerskog bola, kod 56-82% pacijenata kancerski bol se ne leči na adekvatan način. Pokazano je, takođe, da 1/3 pacijenata ne dobija analgetičku terapiju prilagođenu procenjenoj jačini bola (9).

Pristup pacijentu sa kancerskim bolom

Procena i lečenje bola bi trebalo da bude integralni deo lečenja maligne bolesti u svim njenim fazama. U vodičima za lečenje kancerskog bola ističe se da je najbolji izvor informacija o bolu lično bolesnik (10, 11).

Savremeno lečenje kancerskog bola podrazumeva personalizovani pristup koji se ogleda u a) kliničkoj proceni bola b) definisanju bolnog sindroma c) izradi individualnog plana lečenja d) praćenju efikasnosti lečenja i potencijalnih neželjnih efekata terapije (12, 13).

Klinička procena bola

Klinička procena bola podrazumeva anamnezu bola koja treba da obuhvati opis lokalizacije, distribucije, uzroka, mehanizma nastanka i kvaliteta bola, jačine bola, ponašanja bola u vremenu i procene modulatora bolnog nadražaja i procenu komponenti „totalnog” bola, uticaj na kvalitet života (funkcionalni status), prethodnu terapiju.

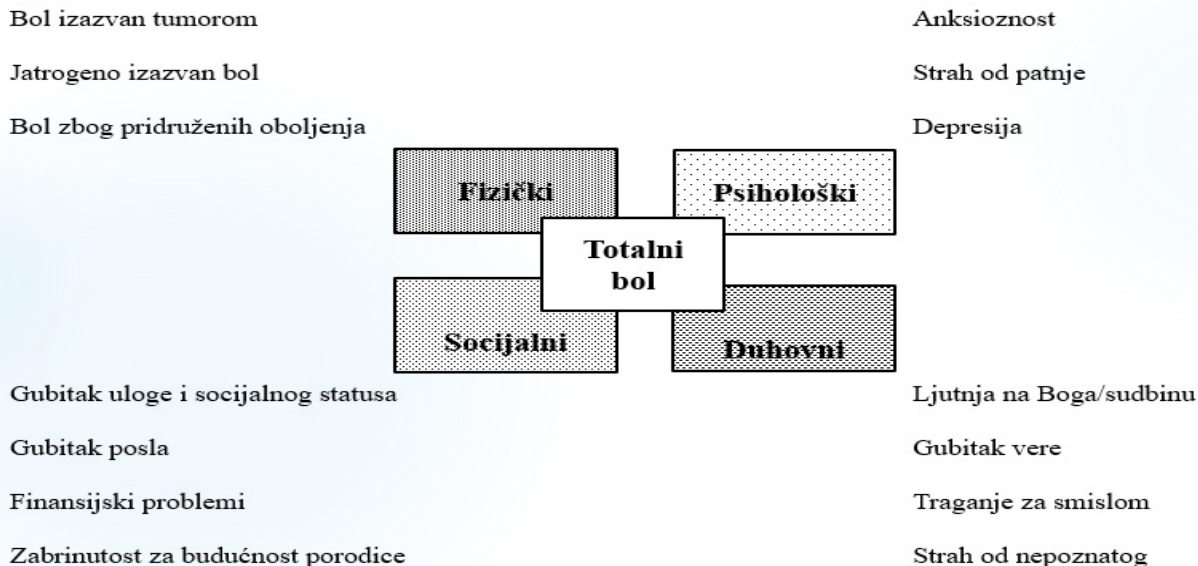
Opis lokalizacije bola treba da obuhvati opis svih bolnih mesta koje pacijent prijavljuje. Distribucija treba da opiše sva mesta i načine širenja bola. Procena uzroka bola treba da sagleda da li je bol posledica a) samog tumora b) primenjene specifične antitumorske terapije c) stanja koja mogu biti u vezi sa tumorom, ali nisu direktno izazvana njime (opstipacija, dekubitalne rane, spazmi mišića) i/ili d) pridruženih oboljenja. Po mehanizmu nastanka, bol može biti: nociceptivni, neuropatski ili mešoviti. Termini koje pacijent upotrebljava u opisu kvaliteta bola, mogu da ukažu na mehanizam nastanka bola, što je veoma značajno, jer lečenje neuropatskog i nociceptivnog bola, najčešće, zahteva polifarmakoterapiju (1).

Jačina bola je njegova najvažnija karakteristika, jer određuje jačinu analgetika, put primene i hitnost analgetičke intervencije. Jačina bola je subjektivna i za njenu procenu se koriste različite skale. Tri najčešće korišćene skale su:

1. Vizuelna analogna skala (*engl. Visual analogue scale, VAS*) je duž od 100 mm omeđena sa dva ekstrema – bez bola i najjači mogući bol. Bolesnik na duži obeležava jačinu svog bola koja se meri od 0 i izražava u milimetrima.
2. Numerička skala (*engl. Numerical rating scale, NRS*) predstavlja niz brojeva od 0 do 10, gde nula predstavlja stanje bez bola, a 10 najjači mogući bol.
3. Verbalna skala je skala gde se jačina bola opisuje upotrebom deskriptora jačine bola (bez bola, slab bol, umereno jak bol, jak bol, neizdrživ bol).

Pored skala za procenu jačine bola u svakodnevnoj kliničkoj praksi se koriste i standardizovana pomagala za procenu izraženosti simptoma maligne bolesti, između ostalog i bola. Najčešće upotrebljavano pomagalo za procenu jeste Edmontonska skala za procenu težine simptoma (*engl. Edmonton Symptom Assessment System, ESAS*) koji obuhvata osam numeričkih skala (0-10) za procenu jačine najčešćih simptoma kod pacijentata sa malignim bolestima, devetom pacijent procenjuje svoje opšte stanje, dok se deseta numerička skala odnosi na procenu specifičnih simptoma koje pacijent sam prijavi (14,15). Prednost ovog pomagala je u tome što omogućava praćenje povezanosti bola sa drugim simptomima, kao i praćenje simptoma u vremenu i uspešnost primenjenih intervencija.

Procena modulatora bolnog nadražaja je od velikog značaja, jer oni mogu uticati na pacijentovu procenu jačine bola. Drugi simptomi bolesti i nefizikalni faktori (psihički faktori, socijalni faktori, kulturološki faktori, spiritualni faktori) utiču na jačinu bola, smanjujući je ili je povećavajući („koncept totalnog bola”) (Slika 1).



Slika 1. Koncept „totalnog bola”

Figure 1. Total pain concept

Primena lekova protiv bola utiče samo na fizikalnu komponentu bola, dok lečenje drugih komponenti bola (psihološka, socijalna i duhovna) zahteva druge pristupe. Lečenje „totalnog” bola zahteva holistički pristup i timski rad.

U okviru kliničke procene bola trebalo bi i proceniti uticaj bola na kvalitet života. U tu svrhu se koriste standardizovani upitnici o kvalitetu života ili se uticaj bola na kvalitet života procenjuje ciljanim pitanjima (u vezi sa svakodnevnim aktivnostima, kakav je san, kakav je apetit, kako bol utiče na raspoloženje itd.).

Klinička anamneza bola bi trebalo da obuhvati i preciznu procenu prethodne analgetičke terapije: vrstu lekova, trajanje određene terapije, procenu efekta terapije na bol i procenu podnošljivosti terapije.

Anamnezu bola bi trebalo dopuniti ciljanim fizikalnim pregledom, pregledanjem postojećih dijagnostičkih pretraga, sprovođenjem dodatnih laboratorijskih analiza i sagledavanjem komorbiditeta.

Definisanje bolnog sindroma

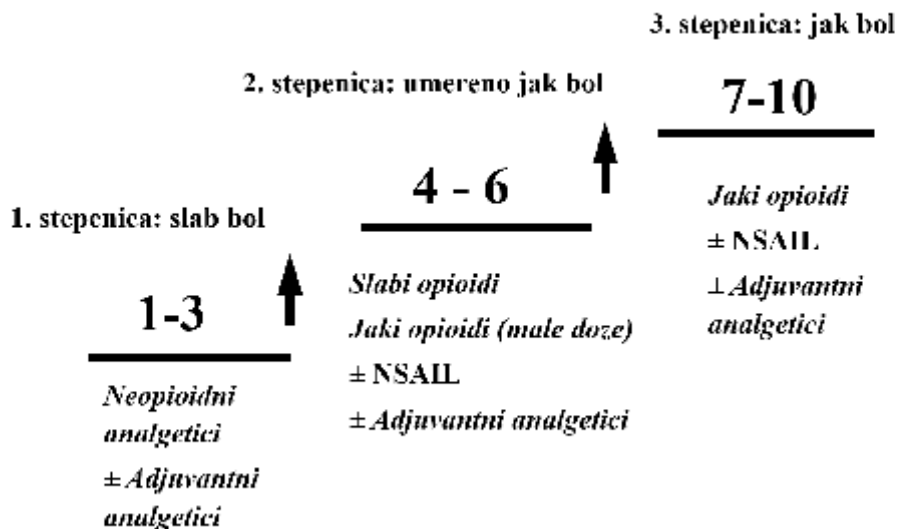
Kod pacijenata sa malignim bolestima opisani su mnogobrojni bolni sindromi, a tri najčešća su: a) bol zbog tumorske infiltracije kostiju b) bol zbog tumorske infiltracije visceralnih organa c) bol zbog tumorske kompresije i infiltracije nerava (16).

Izrada individualnog plana lečenja

Najbolja terapija kancerskog bola je kauzalna terapija (princip „treat the treatable”), to jest terapija tumora, onda kada je to moguće i opravdano (17). Kada kauzalna terapija kancerskog bola nije moguća i opravdana, pristupa se terapiji bola kao simptoma. Simptomatsko lečenje bola treba da bude usmereno na sve dimenzije bola (bol kao fizički simptom, psihičke faktore, socijalni faktore, kulturološke faktore, spiritualne faktore). Simptomatska terapija bola podrazumeva farmakoterapiju i nefarmakološke metode. Cilj je da se postigne da jačina bola bude maksimalno 3 na numeričkoj skali do 10. Za uspešno lečenje kancerskog bola neophodno je angažovanje multidisciplinarnog tima, imajući u vidu multidimenzionalnost doživljaja bola. Multidisciplinarni tim koji se bavi procenom i lečenjem bola bi trebalo da obuhvati lekara, medicinske sestre, psihologa, socijalnog radnika, duhovnika. Veoma bitan član multidisciplinarnog tima je i farmaceut koji svojim poznavanjem principa farmakokinetike, farmakodinamike i interakcija lekova omogućava da se plan lečenja kancerskog bola prilagodi svakom pacijentu ponaosob (18).

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definisala je osnovne farmakoterapijske principe za pravilno lečenje kancerskog bola (19,20):

1. Princip „na usta” (*engl. by the mouth*) - preporučuje se oralna primena leka za sve analgetike.
2. Princip „prema satnici” (*engl. by the clock*) – savetuje se propisivanje analgetičke terapije u redovnim vremenskim intervalima kod pacijenata sa stalnim bolom.
3. Princip „stepenica” (*engl. by the ladder*) – savetuje se odabir analgetika prema jačini bola koji pacijent prijavljuje (Slika 2).
4. Princip individualnog pristupa (*engl. for the individual*)- za jake opioidne analgetike ne postoji maksimalna, već optimalna doza koja predstavlja dozu koja na adekvatan način otklanja bol bez neželjenih efekata koja se ne mogu podnositi.
5. Princip „obraćanje pažnje na detalje” (*engl. attention to details*) – podrazumeva davanje detaljnih uputstava pacijentu o primeni lekova kao i propisivanje terapije za prevenciju najčešćih neželjenih efekata analgetika.



Slika 2. Princip stepenica SZO
Figure 2. WHO analgesic ladder

Centar za unapređenje palijativnog zbrinjavanja Amerike, organizacija na nacionalnom nivou pri Medicinskom fakultetu u Njujorku, preporučuje strukturisani protokol za odabir adekvatne analgetičke terapije koji se sastoji od sledećih koraka: a) procene bola b) odabira analgetičke terapije prema odgovarajućem bolnom sindromu c) procenu rizika za primenu odgovarajuće terapije i neželjenih efekata d) procenu najoptimalnijeg načina primene lekova e) procenu uslova pod kojim će se lekovi ordinirati (od strane koga i u kojim uslovima, npr. starački dom) d) procene da li je pacijent u mogućnosti da pronade i plati terapiju koja mu je propisana e) procene nesomatskih komponenti totalnog bola (21).

U okviru farmakoterapije kancerskog bola, pored sistemske primene analgetika u terapiji kancerskog bola, u određenim situacijama, koriste se metode regionalne administracije lekova sa analgetičkim dejstvom kojima se moduliše proces transmisije bolnog nadražaja. U ove metode spadaju različite vrste analgetičkih tehnika pomoću katetera i neuroloitičke nervne blokade (22).

Nefarmakološke mere u lečenju kancerskog bola podrazumevaju primenu metoda koje se ne baziraju na primeni lekova, a kojima se može uticati kako na fizičku, tako i na ostale komponente bola. U nefarmakološke mere spadaju: a) različiti tipovi psiholoških intervencija, intervencija od strane socijalnih radnika i/ili

sveštenika/duhovnika b) akupunktura i akupresura u odabranim slučajevima c) prilagođene vrste masaža i relaksacione terapije d) metode fizikalne terapije u odabranim slučajevima.

Praćenje efikasnosti lečenja i potencijalnih neželjenih efekata terapije

U okviru personalizovanog pristupa u lečenju kancerskog bola posebna se pažnja posvećuje praćenju efikasnosti propisane terapije i proceni potencijalnih neželjenih dejstava. Procena efikasnosti sprovodi se pomoću ranije pomenutih skala i standardizovanih pomagala nakon sprovedenih farmakoterapijskih i nefarmakoloških intervencija. Pojava neželjenih dejstava se, takođe, skrupulozno prati i shodno tome se dalje prilagođava analgetička terapija.

Zaključak

Personalizovani pristup u lečenju kancerskog bola značajno utiče na efikasnost i podnošljivost analgetičke terapije i doprinosi poboljšanju kvaliteta života pacijenata, povećava njihovu sposobnost da se aktivno brinu o sebi i smanjuje patnju kako pacijenata tako i njihovih porodica.

Literatura

1. International Association for the Study of Pain, IASP pain terminology available at <http://www.IASP-pain.org>
2. McCaffery M, Beebe A. Pain: Clinical manual for nursing practice. St Louis; 1989
3. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: WHO, 1986
4. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet* 2011;3767: 2236-2247
5. Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG et al. Prevalence of pain in patients with cancer: systemic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449
6. Burton AW, Fanciullo GI, Beasley RD et al. Chronic pain in cancer survivor: a new frontier. *Pain med* 2007;8:189-198
7. Brown MDR, Juan D, Ramirez ID, Pau-Farquhar-Smith P. Pain in cancer survivors. *Br J pain* 2014;8:139-153
8. Bandieri E, Sichetti D, Luppi M et al. Is pain in patients with haematological malignancies under-recognised? The results from Italian ECAD-O survey. *Leuk Res* 2010; 34: e334–e335
9. Greco MT, Roberto A, Corli O et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4149–4154

10. Miaskowski C, Cleary J, Burnez R, Coyne P, Finley R, Foster R et al. Guidelines for the management of cancer pain in adults and children (Clinical Practice Guidelines Series No3) Glenville IL. American Pain Society (2005)
11. Milićević N, Bošnjak S, Gutović J et al. Palijativno zbrinjavanje onkoloških bolesnika, nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Prvo izdanje. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu (2004)
12. American Pain Society. Pain control in the primary care setting. American Pain Society (2006)
13. Portenoy RK, Kanner RM et al. Pain Management: Theory and Practice. Philadelphia, PA: FA Davis Co: 1996; 248-276
14. Bruera E1, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. J Palliat Care. 1991 Summer; 7 (2): 6-9.
15. J.Dimitrijevic , S.Bosnjak, F.Djordjevic, N.Bakic, I.Kezic. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) as a screening tool for symptoms in patients admitted to Clinic for medical oncology, Institute for oncology and radiology of Serbia. 2nd Regional Congress on Supportive Care in Oncology. Abstract book (2014)
16. Cherny IN. Pain assessment and cancer pain syndromes. In: Hanks GWC, Cherny IN, Christakis AN, Fallon M, Kassa S, Portenoy KR, editors. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed. New Zork: Oxford University Press; 2010. p.599-626
17. Twycross R, Wilcock A, Stark-Toller C. Symptom Management in Advanced Cancer. Fourth ed. Palliativedrugs.com Ltd Nottingham; 2009.
18. Toth JA. Concepts in Cancer Pain Management. US Pharm. 2009;34(11)(Oncology suppl):3-12
19. World Health Organisation. Cancer pain relief. Geneva: WHO; 1986.
20. World Health Organization. Cancer pain relief with a guide to opioid availability. Second ed. Geneva: WHO; 1996
21. Center For Advanced Palliative Care (Internet). New York: Ichan School of Medicine at Mount Sinai; c2018 (cited 2018 Sep 18). Available from: [http:// www.capc.org](http://www.capc.org)
22. Palibrk I. Farmakoterapija kancerskog bola. Prvo izdanje. Bosnjak S, Beleslin D, Vučković-Dekić Lj, urednici. Beograd. Društvo Srbije za borbu protiv raka; 2007. s 191-204

A personalized approach to assessing and managing pain in patients with cancer

Jelena Dimitrijević

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14, Belgrade, Serbia

e-mail: drjelenadimitrijevic@gmail.com

Summary

Cancer pain is the most frequent and most unpleasant symptom of malignant disease and can impact patient's quality of life and can significantly increase suffering, if left untreated.

Up to date approach in cancer pain treatment include assessment of cause, mechanism, pain severity, pain modulators, assessment of total pain, formulation of individual treatment plan and monitoring of treatment safety and efficacy.

Cancer pain can be caused by tumor, by antineoplastic treatment or can be related to comorbidities. Regarding its pathogenesis pain can be categorized as nociceptive, neuropathic or mixed. To measure pain severity numerical rating scale (0-10), visual analogue scale and verbal scale (mild, moderate and severe) are used.

Cancer pain is a multidimensional and encompasses physical, psychological, social and spiritual dimension of pain and treatment of cancer pain requires a holistic and multidisciplinary approach (total pain concept)

Whenever it is possible and medically valid the best approach in treatment of cancer pain is treatment of its cause. If treatment of cause is not possible pain is treated with pharmacotherapy and non-pharmacological methods.

Adequate and optimal treatment of cancer pain improves quality of life and diminish suffering of patients and their families.

Keywords: cancer pain, personalized approach, treatment of cancer pain

Savremeni farmaceutski oblici analgetika

Ljiljana Đekić*, Marija Primorac

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: Prof. dr Ljiljana Đekić, e-mail: ljiljana.djekic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Među savremenim farmaceutskim oblicima analgetika, čiji se broj i raznovrsnost kontinuirano povećavaju tokom poslednje dve decenije, od posebnog značaja su transdermalni flasteri opioidnih analgetika (fentanil, buprenorfin) za terapiju hroničnog bola, jontoforetski transdermalni terapijski sistem fentanila za suzbijanje akutnog postoperativnog bola, kao i komprimovana lozenga, bukalna tableta i film, sublingvalna tableta i sprejevi za nos za tretman probojnog kancerskog bola fentanilom. U cilju poboljšanja efikasnosti terapije migrenoznog bola, u odnosu na čvrste farmaceutske oblike (tableta) triptana, za tretman migrenoznog bola razvijeni su i komercijalizovani farmaceutski preparati sumatriptana u obliku rastvora za supkutanu injekciju, spreja za nos i praška za nos, kao i zolmitriptan orodisperzibilna tableta i sprej za nos. Prednosti ovih farmaceutskih preparata su minimalna invazivnost i mogućnost prilagođavanja individualnim terapijskim potrebama pacijenata, u pogledu početka i dužine trajanja dejstva i isporučene doze aktivne supstance. U poslednjih nekoliko godina Evropska agencija za lekove (European Medicines Agency, EMA) i Agencija za hranu i lekove SAD (Food and Drug Administration, FDA) upozorile su na fatalne greške pri upotrebi i zloupotrebi transdermalnih flastera fentanila i ukazale na značaj edukacije zdravstvenih radnika i pacijenata o potencijalnim rizicima. Takođe, savremeni farmaceutski oblici fentanila za terapiju akutnog bola mogu se propisivati i upotrebljavati isključivo u okviru FDA programa za procenu rizika i strategije ograničavanja (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) čiji je cilj obezbeđenje veće koristi od potencijalnih rizika. Još uvek nisu formirani precizni stavovi o značaju skoro odobrenih farmaceutskih proizvoda analgetika, a neophodne su i kliničke procene njihove relativne efikasnosti i podnošljivosti na mestu primene.

Ključne reči: opioidni analgetici; triptani; transdermalni terapijski sistemi; transmukozni preparati; REMS program.

1. Uvod

Broj i raznovrsnost novih farmaceutskih proizvoda za terapiju bola kontinuirano raste tokom poslednje dve decenije. Glavni podsticaj za kompanije koje se bave razvojem i komercijalizacijom ovih lekova su različite terapijske potrebe pacijenata koji pate zbog hroničnog ili akutnog bola umerenog ili jakog intenziteta, kao i ograničenja kod preparata konvencionalnih analgetika da se one njima zadovolje. Terapija hroničnog (perzistentnog) bola kod različitih ne-malignih i malignih oboljenja je dugoročna i preporuke Svetske zdravstvene organizacije (SZO) su usmerene na upotrebu farmaceutskih preparata za neinvazivne puteve primene koji obezbeđuju stabilne terapijske koncentracije leka u plazmi tokom relativno dugog vremenskog perioda (1, 2). S druge strane, za efikasnu terapiju akutnog bola, kao što je probojni bol kod malignih oboljenja i migrenozni bol, neophodna je pravovremena i brza isporuka odgovarajuće doze analgetika u skladu sa individualnim potrebama pacijenta (1-3). Do sada je iskazan veliki interes za analgetike iz grupe opioida i triptana. Od prve polovine 1990-tih godina u upotrebi su transdermalni flasteri sa fentanilom, a od 2001. godine dostupan je i buprenorfin u ovom obliku za terapiju hroničnog bola umerenog i jakog intenziteta (4, 5). EMA je 2015. godine odobrila upotrebu jontoforetskog transdermalnog terapijskog sistema sa fentanilom za kontrolu umerenog i jakog postoperativnog bola kod odraslih pacijenata kada su zahtevani opioidni analgetici i primena drugih analgetika nije prihvatljiva, ali je lek povučen sa tržišta septembra 2018. godine zbog komercijalnih razloga (6). Od kraja 1990-tih godina komercijalizovano je više farmaceutskih preparata fentanila u oblicima za primenu preko bukalne, sublingvalne i nazalne mukoze, za suzbijanje probojnog kancerskog bola, u obliku: komprimovane lozenge, bukalne tablete, bukalnog filma, sublingvalne tablete, sublingvalnog spreja i spreja za nos, rastvora (5). Od 1993. godine na tržištu su dostupni i parenteralni preparati antimigrenika sumatriptana u obliku rastvora za supkutanu injekciju, a od 1997. godine FDA je odobrila za humanu upotrebu sumatriptan i zolmitriptan u oblicima za primenu preko sluzokože nosa (sprej za nos i/ili prašak za nos) (7, 8). Novi preparat sumatriptan prašak za nos FDA je odobrila januara 2016. godine (9).

2. Transdermalni terapijski sistemi sa fentanilom i buprenorfinom

Dva opioidna analgetika, fentanil i buprenorfin, primenjuju se u obliku transdermalnih flastera. Ove supstance, uz visoku analgetičku potentnost (niska terapijska doza), imaju povoljne osobine molekula za perkutanu apsorpciju (molekulska masa manja od 500 Daltona, relativna lipofilnost molekula), kao i kratko poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$ 7 h (fentanil) (<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00813>) i $t_{1/2}$ 2,2 h (buprenorfin) (<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00921>)), što ih čini pogodnim kandidatima za transdermalnu upotrebu. S druge strane, dostupni parenteralni preparati

fentanila i buprenorfina nisu prihvatljivi za terapiju hroničnog bola zbog invazivnosti, kratkog delovanja i rizika od neželjenih efekata i zavisnosti, kao ni peroralna primena zbog toga što u velikoj meri podležu presistemskoj metaboličkoj degradaciji (5, 10).

Fentanil u obliku transdermalnog flastera prvobitno je dizajniran kao terapijski sistem sa rezervoarom sa rastvorom fentanila u etanolu (geliranim hidroksietilcelulozom), iz koga se aktivna supstanca oslobađa preko membrane koja kontroliše brzinu ovog procesa. Ako se membrana ošteti, prisutan je rizik od naglog oslobađanja lekovite supstance, apsorpcije preko kože i ugrožavanja života pacijenta. Kasnije su razvijeni transdermalni flasteri tipa matriksa, gde je lekovita supstanca homogeno distribuirana u polimernom adhezivnom matriksu, koji joj kontroliše brzinu oslobađanja. U ovom slučaju je manji rizik od slučajnog predoziranja i zloupotreba. Pored toga, manjih su dimenzija i tanji su od flastera tipa rezervoara, što pacijenti bolje prihvataju (11, 12). Do 2004. godine, kada je istekla patentna zaštita ovog leka, prihvaćen je za upotrebu kod velikog broja pacijenata i jedan je od finansijski najuspešnijih analgetika. Zbog toga su se mnoge farmaceutske kompanije opredelile da proizvode ekvivalentne generičke transdermalne flastere sa fentanilom (5). U Republici Srbiji registrovano je nekoliko matriksnih transdermalnih flastera koji isporučuju fentanil u pet brzina (12,5 µg/h, 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h i 100 µg/h) tokom 72 h (Tabela I) (13-15). Brzina oslobađanja i isporučena doza zavise od količine lekovite supstance u matriksu i površine flastera koja je u kontaktu sa kožom, pa se količine fentanila u flasteru i aktivna površina flastera kod proizvoda različitih proizvođača razlikuju. Kod generičkih preparata uglavnom su vršene modifikacije u dizajnu i estetskim karakteristikama transdermalnog flastera (manja površina, debljina, sličnost sa kožom/što manja vidljivost na mestu primene). Međutim, nekoliko godina unazad beleži se određeni broj trovanja fentanilom sa smrtnih ishodom, zbog slučajnog prenošenja flastera sa kože pacijenata na kožu drugih osoba, pre svega dece, kao i zbog pogrešne upotrebe ili zloupotrebe. Tim povodom, 2014. god. Komitet za procenu rizika u oblasti farmakovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) pri EMA, sproveo je analizu slučajeva zabeleženih u Evropskoj uniji i ukazao da je proziran izgled tj. nedovoljna uočljivost flastera sa fentanilom mogao da doprinese intoksikaciji (16). PRAC je preporučio da se u narednom periodu poboljša vidljivost transdermalnih flastera sa fentanilom i obezbedi odgovarajući materijal za edukaciju o bezbednoj upotrebi. U međuvremenu, regulatorne agencije u evropskim zemljama, uključujući i Agenciju za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), u saradnji sa nosiocima dozvola za fentanil transdermalne flastere koji se nalaze u prometu, sredinom 2014. godine, uputile su *Pismo zdravstvenim radnicima* u cilju podsećanja na *rizik od potencijalno životno ugrožavajućih slučajeva akcidentalnog izlaganja fentanilu iz transdermalnih flastera* i naglašavanja važnosti *jasnog informisanja pacijenata i*

negovatelja o riziku od slučajnog prenošenja flastera, slučajnog gutanja flastera i o potrebi odgovarajućeg odlaganja flastera (17).

Tabela I Karakteristike transdermalnih flastera fentanila i buprenorfina (13-15, 19, 20)

Table I Characteristics of transdermal patches of fentanyl and buprenorphine (13-15, 19, 20)

Aktivna supstanca	Sadržaj aktivne supstance u flasteru (mg)	Aktivna površina flastera (cm ²)	Brzina oslobađanja aktivne supstance (µg/h)	Pomoćne supstance	Ime leka i proizvođač
Fentanil	4,2	10,5	25	Polietilenterftalat (PET)/etilenvinilacetat (EVA); poliakrilatni adheziv; silikonski poliester; boja (na poledini).	Durogesic [®] (Janssen Pharmaceutica, N.V., Belgija) ¹
	8,4	21,0	50		
	12,6	31,5	75		
	16,8	42,0	100		
	4,125	7,5	25	Poliakrilatni adhezivni sloj Durotak 387-2510; zadnji sloj PP folija NNA 40; PET folija silikonizovana 100µm; mastilo, plavo (metil-etil keton, metilizobutil keton, vinil kopolimer vezivno sredstvo (Hostaflex CM131) 5, plavi pigment (Pig Blue 60) u vinilnom vezivnom sredstvu, KSCN (kalijum-tiocijanid CAS# 333-20-0)).	Victanyl [®] (Actavis Group PTC EHF, Island) ¹
	8,25	15,0	50		
	12,375	22,5	75		
	16,5	30,0	100		
	2,55	4,25	12,5	Matriks: Aloe vera uljani ekstrakt, pentaeritriol estri hidrogenizovanog kolofonijuma, poli(2-etilheksilakrilat (i) vinilacetat (50:50) Zaštitni sloj: polietilenterftalat, poliester, silikonizovani Poledina: polietilen terftalat ulje, plava boja	Victanyl [®] (Acino AG, Nemačka) ^{1,2}
	Buprenorfin	20	25	35	Adhezivni matriks: [(Z)-octadek-9-en-1-il] oleat, povidon K90, 4-oksopentanska kiselina, poli[akrilna kiselina-ko-butilakrilat-ko-(2-etilheksil)akrilat-ko-vinilacetat] (5:15:75:5), umrezeni] Razdelna folija između adhezivnog matriksa sa i bez buprenorfina: poli(etilenterftalat) - folija Poledina: poli(etilenterftalat) – tkanina Zaštitni sloj (prekriva adhezivni matriks sa buprenorfinom): poli(etilenterftalat) – folija, silikonizovana, obložena aluminijumom sa jedne strane
30		37,5	52,5		
40		50	70		

Aktivna supstanca	Sadržaj aktivne supstance u flasteru (mg)	Aktivna površina flastera (cm ²)	Brzina oslobađanja aktivne supstance (µg/h)	Pomoćne supstance	Ime leka i proizvođač
	5	6,25	5	Adhezivni matriks (sadrži buprenorfin): [(Z)-oktadek-9-en-1-il] (oleil oleat), povidon K90, 4-oksopentanska kiselina (levulinska kiselina) Poli[akrilna kiselina-ko-butilakrilat-ko-(2-etilheksil)akrilat-ko-vinilacetat] (5:15:75:5), umreženi (DuroTak 387-2054) Adhezivni matriks (bez buprenorfina): Poli[akrilna kiselina-ko-butilakrilat-ko-(2-etilheksil)akrilat-ko-vinilacetat] (5:15:75:5), neumreženi (DuroTak 387-2051). Razdelna folija između adhezivnih matriksa sa i bez buprenorfina: poli(etilenterftalat) – folija. Potporni sloj: poli(etilenterftalat) – tkanina. Zaštitni sloj (prekriva adhezivni matriks sa buprenorfinom) (uklanja se pre primene flastera): poli(etilenterftalat) – folija, silikonizovana, obložena aluminijumom sa jedne strane.	BuTrans[®] (Napp Pharmaceuticals Ltd, Velika Britanija) ⁴
	10	12,5	10		
	15	18,75	15		
	20	25	20		

¹ Tokom 72 h.

² Transdermalni flaster sa brzinom isporuke fentanila od 12,5 µg/h, ima oznaku „12 µg/h” da bi se izbegle greške pri izdavanju u slučajevima kada se propisuje brzina isporuke fentanila od 125 µg/h (što se postiže kombinovanjem odgovarajućih transdermalnih flastera).

³ Tokom 96 h.

⁴ Tokom 7 dana.

Farmakološke specifičnosti buprenorfina, u smislu produžene analgezije, blažih neželjenih efekata i ređe pojave apstinencijalnog sindroma kod obustave primene, u poređenju sa morfinom i fentanilom, predstavljaju dodatne prednosti za njegovu primenu u terapiji hroničnog bola (10, 18). Od 2001. odobrena je upotreba transdermalnog flastera sa buprenorfinom (Transtec[®], Napp Pharmaceuticals Limited, Velika Britanija) najpre u Švajcarskoj i Nemačkoj, a zatim i širom Evrope (12), ali još uvek nije dostupan u Republici Srbiji. Razvoj i komercijalizacija transdermalnog flastera bili su podsticajni za veću upotrebu buprenorfina, koji je bio relativno slabo

korišćen u terapiji bola (10). Transdermalni flasteri sa ovom lekovitom supstancom su matriksnog tipa, u boji kože. Isporučuju aktivnu supstancu brzinama u rasponu 35-70 µg/h tokom 4 dana, a noviji su dizajnirani za isporuku 5-20 µg/h tokom 7 dana (Tabela I) (19, 20), što je značajno sa aspekta poboljšanja adherence. Povećanjem raspona doza, povećava se fleksibilnost ovog farmaceutskog oblika u individualnom prilagođavanju doziranja leka.

Nakon lepljenja transdermalnog flastera na kožu, oslobađa se aktivna supstanca i penetrira difuzijom u *stratum corneum* gde se formira svojevrsan „rezervoar”, odakle se dalje apsorbuje u lokalnu kapilarnu vaskulaturu i sistemsku cirkulaciju. Serumska koncentracija aktivne supstance se povećava postepeno i relativno sporo, tako da se ravnotežna koncentracija u serumu dostiže posle 12 - 24 h (fentanil), dok za buprenorfin može biti potrebno i do 72 h. Tokom perioda pre postizanja ravnotežne koncentracije, transdermalni flasteri opioida nisu efikasni u supresiji bola, te nisu indikovani u terapiji akutnog bola. Ipak, kada se postigne ravnotežna koncentracija, ona se uz blage oscilacije (u skladu sa individualnim razlikama u pogledu permeabilnosti kože i brzini eliminacije) održava dok je transdermalni flaster prisutan na koži, tokom predviđenog vremena. Po uklanjanju transdermalnog flastera, kontinuirana apsorpcija aktivne supstance iz kože obezbeđuje višestruko sporije smanjenje koncentracije u serumu (poluvreme eliminacije iznosi 12-24 h), u poređenju sa *i.v.* primenjenim lekom (3-12 h). Kod buprenorfina je ovo vreme i duže (22-36 h), zbog visokog afiniteta za opioidne receptore (13-15, 19, 20).

Transdermalni flasteri sa fentanilom i buprenorfinom indikovani su za terapiju umerenog do jakog bola povezanog sa kancerom ili drugim stanjima, kao i jakog bola koji se ne može otkloniti ne-opioidnim analgeticima (osteoarthritis, reumatoidni artritis), uključujući neuropatski bol (neuralgije, neuropatije, fantomski bol), kod pacijenata sa razvijenom tolerancijom na opioide. Doza se titrira individualno, sve do postizanja ravnoteže između analgetske efikasnosti i podnošljivosti. Da bi se postigla odgovarajuća doza, može se upotrebiti više od jednog transdermalnog flastera, ali nije predviđeno da se seku u cilju prilagođavanja doze. Zamena fentanilskog transdermalnog flastera jednog proizvođača, fentanilskim transdermalnim flasterom drugog proizvođača, nije u potpunosti bezbedna, pa se sprovodi isključivo uz konsultaciju lekara. Transdermalni flasteri fentanila i buprenorfina su kontraindиковani kod akutnog ili postoperativnog bola zbog moguće pojave ozbiljne ili životno ugrožavajuće respiratorne depresije kod pacijenata kod kojih nije razvijena tolerancija na opioide, čak i u najnižim dostupnim jačinama transdermalnih flastera, kao i zbog toga što ne postoji mogućnost za titriranje doze tokom kratkotrajne primene, zbog barijerne funkcije kože. Takođe, nisu efikasni u kontroli probojnog kancerskog bola (13-15, 19, 20). Ova ograničenja podstakla su dizajn novog terapijskog sistema sa fentanilom sa poboljšanom transdermalnom isporukom zasnovanom na jontoforezi (Slika 1a) (21). Aktivna supstanca u

jonizovanom obliku se resorbuje preko kože pod uticajem slabe električne struje. Uređaj aktivira pacijent kada se javi bol. Pri svakoj aktivaciji uređaja slaba struja se propušta tokom 10 min i pri tom se isporučuje 44,4 µg fentanil citrata kroz kožu u sistemsku cirkulaciju. Uređaj je programiran da se može koristiti 6 puta tokom jednog sata, a najviše 80 doza za 24 h. Stav Komiteta za lekove za humanu upotrebu pri EMA (engl. The Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) je da je ovaj lek efikasan u terapiji postoperativnog bola i minimalna invazivnost je ključna prednost za pacijente, u poređenju sa parenteralnim preparatima. Efikasnost i bezbednost mu je slična *i.v.* primenjenom morfinu (22). Lek je bio odobren od strane EMA novembra 2015. godine za kontrolu umerenog i jakog postoperativnog bola kod odraslih pacijenata kada su zahtevani opioidni analgetici i primena drugih analgetika nije prihvatljiva. S obzirom na rizike od neželjenih efekata i zloupotrebe, ovaj terapijski sistem je korišćen isključivo u zdravstvenim ustanovama koje imaju sertifikat o primeni FDA programa REMS (23) koji se sprovodi od 2007. godine sa ciljem da se obezbedi da korist od leka prevazilazi rizike.

2. Farmaceutski preparati za transmukoznu primenu fentanila

Konvencionalni peroralni preparati morfina su dugo predstavljali zlatni standard u terapiji probojnog kancerskog bola. Međutim, relativno dugo vreme za početak analgezije i dostizanja maksimalne analgezije i produženo delovanje, podstakli su razvoj više farmaceutskih proizvoda sa trenutnim oslobađanjem za transmukoznu isporuku fentanila kod pacijenata koji su na hroničnoj terapiji opioidima (terapiji održavanja), ali čiji bol nije kontrolisan dovoljno ovim lekovima (24, 25). Prednost uzimanja fentanila u obliku hidrosolubilne soli fentanil citrata preko sluzokože usta i nosa je što se deo primenjene doze apsorbira preko sluzokože, čime se izbegava presistemska degradacija leka u gastrointestinalnom traktu (GIT), skraćuje vreme potrebno za postizanje efekta, povećava biološka raspoloživost i smanjuje terapijska doza (26). Većina bukalnih farmaceutskih oblika obezbeđuje efikasnu analgeziju za 10-15 min, a sublingvalni preparati i sprejevi za nos za 5-10 min ili brže. Količina apsorbovanog fentanila iz komprimovane lozenge preko bukalne sluzokože iznosi oko 25%, dok je iz bukalne tablete, koja za razliku od bukalne lozenge ne sadrži šećere, dvostruko veća (27, 28). Fentanil bukalni film je registrovan u SAD i više evropskih zemalja. Obezbeđuje brzu apsorpciju oko polovine doze preko bukalne sluzokože i povećanu ukupnu biološku raspoloživost (oko 70%) spram ostalih oblika za isti put primene. To je rastvorljiv, pravougaoni, elastični film. Sastoji se iz mukoadhezivnog sloja sa aktivnom supstancom dispergovanom u polimernom matriksu od polikarbofila i derivata celuloze, i pokrovnog sloja koji ne sadrži aktivnu supstancu i treba da spreči njenu difuziju ka usnoj duplji. Obično se potpuno rastvori za 15-30 min (29). Fentanil se sublingvalno primenjuje u obliku sublingvalne tablete i spreja u rasponu doza

50-800 µg. Sublingvalna tableta se postavlja pod jezik, gde se fentanil brzo rastvara i apsorbuje (za oko 30 min), a apsolutna biološka raspoloživost iz ovog farmaceutskog oblika iznosi 54%. Sublingvalni sprej je jednodozni preparat, pakovan u bočicu sa raspršivačem. Raspršivač se usmeri ka usnoj duplji i 0,1 ml rastvora se rasprši ispod jezika gde treba da se zadrži 30-60 sekundi, bez pljuvanja, gutanja ili ispiranja usta vodom. Kratka primena je bitna prednost u poređenju sa drugim oromukoznim farmaceutskim oblicima. Dodatno, biološka raspoloživost fentanila iz sublingvalnog spreja je za oko 50% veća u poređenju sa komprimovanom lozengom (30). Sublingvalni sprej sadrži fentanil u nejonizovanom obliku i efekat se javlja za 5 minuta ili brže i „pokriva” oko 80% ili više epizode probojnog kancerskog bola (31).



Slika 1. Primeri novih farmaceutskih preparata fentanila za suzbijanje probojnog kancerskog bola koji su dizajnirani u skladu sa principima FDA programa REMS da se omogući bezbedna upotreba i pravilno doziranje uz minimalan rizik od grešaka pri upotrebi ili njihova zloupotreba, tipa: a) jontoforetskog transdermalnog terapijskog sistema sa ugrađenim brojačem preostalih doza, b) spreja za nos u pakovanju sa elektronskim brojačem doza i zaključavanjem uređaja nakon primene predviđenog maksimalnog broja doza (prilagodeno prema referencama 21 i 32)

Figure 1. Examples of novel pharmaceutical preparations for the suppression of breakthrough cancer pain that have been designed in accordance with the principles of the FDA REMS program to ensure safe use and appropriate dosing with minimal risk of abuse or misuse, such as: a) iontophoretic transdermal therapeutic system with an integrated remaining doses counter, b) nasal spray in a package with an electronic dose counter and device locker after application of the predetermined maximum number of doses (adapted according to references 21 and 32)

Sprejevi za nos sa fentanilom su formulisani kao vodeni rastvori kojima se mogu dodavati i mukoadhezivni polimeri (npr. pektin u kombinaciji sa saharozom) za produženo zadržavanje na mestu primene. To su jednodozni ili višedozni preparati pakovani u specijalne kontejnere sa sistemom za zatvaranje sa pumpicom, dozatorom i brojačem doza (Slika 1b) (32). Ovaj tip pakovanja sadrži i integrisani elektronski sistem za zaključavanje raspršivača nakon primene određenog broja doza. Klinički podaci pokazuju da je apsorpcija preko nazalne sluznice iz spreja za nos veoma brza. Apsolutna bioraspoloživost fentanila je oko 89%. Sublingvalni sprejevi i sprejevi za nos obezbeđuju analgeziju za 5-10 min ili brže (33).

Sa povećanjem broja komercijalno dostupnih farmaceutskih proizvoda sa fentanilom za različite puteve primene, zabeležen je i porast u broju smrtnih ishoda koji su sa njima povezani usled nepravilne primene, nesavesnog propisivanja i zloupotreba (34). Zbog toga od decembra 2011. godine FDA kod svih transmukoznih preparata fentanila primenjuje REMS program u koji su uključeni proizvođači preparata fentanila, pacijenti, distributeri i farmaceuti koji su u kontaktu sa ovim proizvodima (35). Mogu se izdavati samo u apotekama sertifikovanim za sprovođenje REMS programa, a pacijenti moraju biti registrovani u okviru istog programa. Svrha programa je da omogući bezbednu upotrebu i rukovanje ovim lekovima i umanjiti rizike od pogrešne upotrebe, zloupotrebe, predoziranja i ozbiljnih komplikacija usled medicinskih grešaka i to putem:

1. propisivanja i izdavanja leka isključivo pacijentima koji su tolerantni na opioide;
2. sprečavanja neodgovarajuće zamene različitih preparata fentanila (uključujući i one za različite puteve primene, kao što su parenteralni, transdermalni i transmukozni);
3. prevencije slučajnog izlaganja dece i drugih osoba kojima ovi lekovi nisu namenjeni;
4. edukacije zdravstvenih radnika koji ih propisuju, farmaceuta i pacijenata o bezbednoj upotrebi, koristima i rizicima povezanim sa ovim lekovima.

4. Savremeni farmaceutski oblici triptana

Migrenozni napad odlikuje se umerenom ili jakom pulsirajućom glavoboljom često udružen sa nauzejom ili povraćanjem. Javlja se obično 2 puta mesečno tokom više godina. Neodgovarajuće lečenje smanjuje produktivnost pacijenata i dovodi do prekomerne upotrebe lekova. Otkriće i uvođenje sumatriptana i terapijska primena triptana krajem 1990-tih godina, predstavlja prekretnicu u terapiji migrene. Indikovani su za tretman umerene do jake migrene sa aurom ili bez nje, akutni tretman klaster glavobolje, i akutne migrene ukoliko pacijent ne postiže terapijski cilj drugim lekovima

u terapiji, kod pacijenata starijih od 18 godina. Ne bi trebalo da se koriste u profilaktičke svrhe (36).

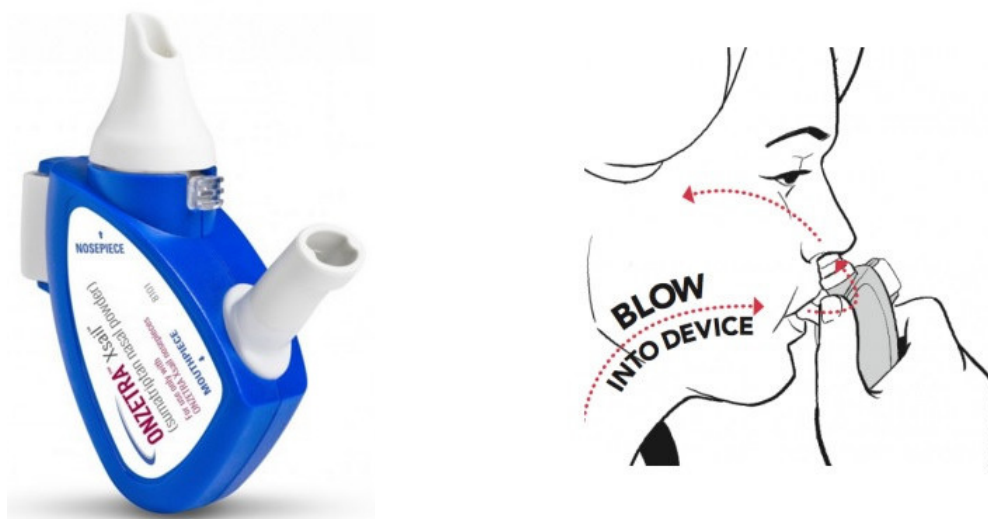
Svi triptani su dostupni u oblicima za peroralnu upotrebu (u obliku tablete ili film tablete). Farmaceutski preparati sumatriptana (Imigran[®] film tableta, Sumatriptan tableta), zolmitriptana (Zomig[®] film tableta) i frovatriptana (Frovamax[®] film tableta) su registrovani u Republici Srbiji. Za početak delovanja je potrebo oko 30 min, te su pogodni ukoliko se sporije javlja bol umerenog intenziteta, bez povraćanja. Međutim, kod uznapredovale glavobolje, rane nauzeje i povraćanja, brze eskalacije napada migrene ili kada je za pacijenta važno da što pre suprimira migrenozni napad (npr. zbog poslovnih obaveza ili putovanja), neophodan je preparat koji će da obezbedi brzu isporuku triptana u mozak. U ovim slučajevima supkutana injekcija sumatriptana, oralna disperzibilna tableta zolmitriptana ili nazalna primena sumatriptana ili zolmitriptana mogu imati prednosti. Supkutana injekcija ispoljava delovanje za oko 6 min; delovanje preparata za nos i oralne disperzibilne tablete počinje za oko 15 min. Preparati za nos su naročito pogodni za pacijente sa jakom nauzejom i povraćanjem koji se javljaju kasnije tokom napada. Za pacijente kod kojih se nauzeja pogoršava pri unosu tečnosti, pogodna je oralna disperzibilna tableta. Preporučuje se da se u terapiji migrenoznih napada umerenog ili jakog intenziteta triptani primene što pre od početka glavobolje, dok je bol još uvek blag. Klinička ispitivanja su povrdila da se sa ranim početkom terapije poboljšava efikasnost lečenja (36).

Sumatriptan u obliku rastvora za supkutanu injekciju u dozi od 4 mg i 6 mg (Imitrex[®], GSK, SAD) je odobren u SAD još 1993. godine i predstavlja zlatni standard za brz i efikasan tretman akutnog migrenoznog napada. Unutrašnje pakovanje (*pen, auto-injektor*) je dizajnirano da pacijent može samostalno da primeni lek, supkutano u predeo nadlaktice ili butine. Kod novijih proizvoda ove vrste (npr. Alsuma, Pfizer, Kolumbija; Zembrace SymTouch, Dr. Reddy's Laboratories, Novi Zeland) vršene su izmene u dizajnu pakovanja u cilju pojednostavljenja primene leka (37, 38), a uvedena je i primena auto-injektora za supkutanu primenu rastvora za injekciju sumatriptana (Sumavel[®] DosePro[®], Endo Pharmaceuticals, Velika Britanija), gde se umesto igle koristi snaga komprimovanog azota (39).

Mada subkutana primena sumatriptana obezbeđuje najbrže otklanjanje simptoma migrene, uz značajno veću efikasnost u poređenju sa peroralnom primenom, visoka učestalost neželjenih efekata i invazivnost i slaba prihvatljivost kod pacijenata, podstakli su razvoj farmaceutskih preparata triptana za alternativne neinvazivne puteve primene. Zolmitriptan, oralna disperzibilna tableta (Hemofarm, Republika Srbija) 2,5 mg i 5 mg, sadrži natrijum-hidrogenkarbonat (bazna komponenta) i limunsku kiselinu, bezvodnu (kisela komponenta) kao sredstva za raspadanje koja stvaraju gas (ugljen-dioksid). Nakon stavljanja na jezik, tableta se brzo rastvara i guta sa pljuvačkom, što je prihvatljivo i pacijentima koji zbog mučnine tokom migrenoznog

napada ne mogu da piju vodu (40). Prema podacima iz baze humanih lekova ALIMIS-a, ovaj lek se više ne nalazi u prometu u Republici Srbiji, mada je zolmitriptan u obliku oralne disperzibilne tablete dostupan na inostranom tržištu.

Sumatriptan je još 1997. godine odobren od FDA za nazalnu primenu i dostupan je u obliku spreja za nos, rastvora (Imitrex[®]/Imigran[®], GSK, Velika Britanija) (41) 10 mg i 20 mg, i praška za nos (Onzetra[®] Xsail[®], Avanir Pharmaceuticals, SAD) (42). Zolmitriptan se primenjuje nazalnim putem od 2003. godine, u obliku spreja za nos, rastvora (AscoTop[®], AstraZeneca, Nemačka; Zomig[®], Impax Pharmaceuticals, SAD) (43, 44). To su jednodozni preparati. Sprejevi za nos sumatriptana i zolmitriptana su vodeni rastvori aktivne supstance uz dodatak sredstava za podešavanje pH i pufera, pakovani u bočice sa raspršivačem. Raspršuju se u nozdrve uz uspravno držanje glave, mada je uobičajeno da deo tečnog preparata iscuri iz nosa ili se izduva, sliva u ždrelo ili proguta. Zbog toga sumatriptan iz sprejeva za nos ima ograničenu nazalnu apsorpciju (posle 20 min) i povećanu apsorpciju iz GIT-a (posle oko 90 min). Januara 2016. godine FDA je odobrila upotrebu sumatriptan praška za nos (Onzetra Xsail[®], Avanir Pharmaceuticals Inc., SAD). Uduvava se u nozdrvu pomoću specijalno dizajniranog uređaja Bi-Directional[®] Breath Powered (OptiNose, Yardley, SAD) (Slika 2, levo) (45).



Slika 2. Izgled uređaja (levo) i princip intranazalne primene sumatriptana u obliku praška za nos (Onzetra[®] Xsail[®], Avanir Pharmaceuticals, SAD) snagom izdahnutog vazduha (desno) (prilagođeno prema referenci 45)

Figure 2. Appearance of the device (left) and the principle of intranasal use of sumatriptan in the form of nasal powder (Onzetra[®] Xsail[®], Avanir Pharmaceuticals, USA) by exhausted air (right) (adapted according to reference 45)

Sumatriptan sukcinat je u kapsuli od hipromeloze u aplikatoru za nos koji se postavlja na uređaj. Pritiskom na dugme kapsula se probuši, a tokom ekspirijuma vibrira i rotira i iz nje se oslobađa praškasta aktivna supstanca. Zajedno sa izdahnutim vazduhom se uduvava u nozdrvu prosečno 15-16,2 mg sumatriptana. Pri tom se stvara pozitivan pritisak na orofarinks, podiže se meko nepce i potpuno zatvara nosna šupljina i usna duplja, tako da je omogućena reproduktivna primena leka u nosnu šupljinu, bez inhalacije u pluća ili gutanja (Slika 2, desno). Na ovaj način se povećava deo doze koja se apsorbuje preko sluzokože nosa, a smanjuje deo apsorbovan iz GIT-a, u poređenju sa sprejevima za nos. Klinička ispitivanja su ukazala da se postiže brzo ublažavanje migrenoznog bola slično supkutanoj injekciji sumatriptana (46, 47). Još uvek nema dovoljno podatka o podnošljivosti na mestu primene sumatriptan praška za nos.

5. Zaključak

Put primene i dizajn farmaceutskog oblika značajno utiču na isporuku leka, brzinu i trajanje delovanja i efikasnost u suzbijanju bola opioidnim anageticima i triptanima. Glavni fokus u razvoju savremenih farmaceutskih oblika analgetika iz navedenih grupa je na neinvazivnim putevima primene – transdermalno i transmukozno. Hronični bol različitog porekla kod pacijenata sa razvijenom tolerancijom na opioide može se kontrolisati transdermalnim flasterima fentanila i buprenorfina. Farmaceutski proizvodi ove vrste su dobro prihvaćeni kod pacijenata i u upotrebi su više decenija, međutim, tek u proteklih nekoliko godina regulatorna tela (EMA, FDA) su dala upozorenja o greškama pri upotrebi i zloupotrebama koje mogu biti fatalne i ukazale na značaj edukacije i zdravstvenih radnika i pacijenata o potencijalnim rizicima. Takođe, zbog rizika kod transmukozne i jontoforezom forsirane transdermalne primene fentanila, FDA nalaže da se takvi preparati propisuju i upotrebljavaju isključivo u skladu sa REMS programom. Primena preparata analgetika preko kože jontoforezom i preko oralne i nazalne sluzokože se pokazala pogodnom za individualizaciju terapije akutnog bola kao što je kancerski probojni bol ili kod migrenoznog napada. Konačni zaključci o značaju farmaceutskih proizvoda koji su relativno skoro odobreni, njihovoj relativnoj efikasnosti i podnošljivosti na mestu primene, mogu se očekivati tokom narednih godina.

Literatura

1. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress H-G, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Consensus Statement. Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Pract.* 2008 Jul-Aug;8(4):287-313.
2. World Health Organization. *Cancer Pain Relief With A Guide To Opioid Availability.* 2nd ed. Geneva, 1996.
3. Ruthirago D, Jalayanont P, Kim J. Translational Correlation: Migraine. In: Conn PM, editor. *Conn's Translational Neuroscience.* Cambridge, Massachusetts: Academic Press; 2017. p. 159-65.
4. Ahn JS, Lin J, Ogawa S, Yuan C, O'Brien T, Le BH, Bothwell AM, Moon H, Hadjiat Y, Ganapathi A. Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. *J Pain Res.* 2017 Aug;10:1963-72.
5. Stanley TH. The Fentanyl Story. *J Pain.* 2014 Dec;15(12):1215-26.
6. European Medicines Agency. Public statement. Ionsys Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. EMA/598797/2018. London, 2018.
7. Djupesland PG, Messina JC, Mahmoud RA. Breath Powered Nasal Delivery: A New Route to Rapid Headache Relief. *Headache* 2013 Sep;53 Suppl 2:72-84.
8. Tepper DE. Nasal Sprays for the Treatment of Migraine. *Headache.* 2013 Mar;53(3):577-8.
9. Onzetra Xsail (sumatriptan) Nasal Powder [Internet] Food and Drug Administration, Jan 2017. [cited 2018 Aug 13]. Available from:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/206099Orig1s000TOC.cfm
10. Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain – safety aspects. *Ther Clin Risk Manag.* 2006 Mar; 2(1): 115-25.
11. Bajaj S, Whiteman A, Brandner B. Transdermal drug delivery in pain management. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2011;11(2):39-43.
12. Margetts L, Sawyer R. Transdermal drug delivery: principles and opioid therapy. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2007;7(5):171-6.
13. Sažetak karakteristika leka. Durogesic[®], 25 mcg/h, 50 mcg/h, 75 mcg/h i 100 mcg/h, transdermalni flaster. [Internet] Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije, 2016. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-06689-13-001.pdf>
14. Sažetak karakteristika leka. Victanyl[®], 25 mikrograma/h, 50 mikrograma/h, 75 mikrograma/h i 100 mikrograma/h, transdermalni flaster. [Internet] Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije, 2014. [cited 2018 Aug 13]. Available from:
<https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-07370-13-001.pdf>
15. Sažetak karakteristika leka. Victanyl[®], transdermalni flaster, 12 mikrograma/h. [Internet] Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije, 2016. [cited 2018 Aug 13]. Available from:
<https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-01042-15-001.pdf>

16. European Medicines Agency. 25 April 2014 EMA/PRAC/229812/2014 Pharmacovigilance Risk Assessment Committee PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 7-10 April 2014.
17. Pismo zdravstvenim radnicima. Podsećanje na rizik od potencijalno životno ugrožavajućih slučajeva akcidentalnog izlaganja transdermalnim flasterima fentanila. [Internet] Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, jun 2014. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2014/06/Pismo-fentanil.pdf>
18. Sloan P. Buprenorphine for chronic pain management. *J Support Oncol.* 2012 Nov-Dec;10(6):220-1.
19. Summary of product characteristics. TRANSTEC 35[®] micrograms/h, TRANSTEC 52.5[®] micrograms/h, TRANSTEC 70[®] micrograms/h, transdermal patch. [Internet] The electronic Medicines Compendium (eMC), 2014. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1611/smpc>
20. Summary of product characteristics. BuTrans 5 microgram/hour, BuTrans 10 microgram/hour, BuTrans 20 microgram/hour, transdermal patch. [Internet] The electronic Medicines Compendium (eMC), 2017. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/124/smpc>
21. Hartrick C, Pestano CR, Ding L, Danesi H, Jones JB. Patient considerations in the use of transdermal iontophoretic fentanyl for acute postoperative pain. *J Pain Res.* 2016 Apr;9(1):215-22.
22. EPAR summary for the public. Ionsys fentanyl. [Internet]European medicines agency EMA/639971/2015 EMEA/H/C/002715 [cited 2018 Aug 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002715/WC500197384.pdf
23. Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). REMS@FDA. [Internet] Food and Drug Administration, 2017. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm>
24. Elsner F, Zeppetella G, Porta-Sales J, Tagarro I. Newer Generation Fentanyl Transmucosal Products for Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Cancer Patients. *Clin Drug Investig.* 2011;31(9):605-18.
25. Neuwersch S, Likar R. Einsatz des transmukosalen Opioidanalgetikums beim Durchbruchschmerz. [Internet] Schmerzmedizin, UIM 02|2015 [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.medmedia.at/univ-innere-medizin/einsatz-des-transmukosalen-opioidanalgetikums-beim-durchbruchschmerz-2/>
26. Smith H. A Comprehensive Review of Rapid-Onset Opioids for Breakthrough Pain. *CNS Drugs.* 2012 Jun;26(6):509-35.
27. Darwish M, Tempero K, Kirby M, Thompson J. Pharmacokinetics and dose proportionality of fentanyl effervescent buccal tablets in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(12): 1279-86.

28. von Gunten CF, Bruera E, Pirrello RD, Portenoy RK. New Opioids: Expensive Distractions or Important Additions to Practice? *J Palliat Med.* 2010 May;13(5):505-11.
29. Garnock-Jones KP. Fentanyl Buccal Soluble Film: A Review in Breakthrough Cancer Pain. *Clin Drug Investig.* 2016 May;36(5):413-9.
30. Pergolizzi JV, Raffa RB, Nalamachu SR. The Basics of Breakthrough Pain: Transmucosal Fentanyl. [Internet] *Practical Pain Management*, 2015 May; 13(3) [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.practicalpainmanagement.com/pain/basics-breakthrough-pain-transmucosal-fentanyl>
31. Parikh N, Goskonda V, Chavan A, Dillaha L. Single-Dose Pharmacokinetics of Fentanyl Sublingual Spray and Oral Transmucosal Fentanyl Citrate in Healthy Volunteers: A Randomized Crossover Study. *Clin Ther.* 2013 Mar; 35(3):236-43.
32. Electronic nasal spray package. [Internet] [cited 2018 Aug 13]. Available from: https://images.search.yahoo.com/search/images?p=electronic-nasal-spray-package#id=0&iurl=http%3A%2F%2Fwww.packagingdigest.com%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2Fstyles%2Ffeatured_image_750x422%2Fpublic%2FAptar-e-Lockout-device-72dpi.jpg%3Fitok%3DwQj4nry4&action=click
33. Mercadante S, Prestia G, Adile C, Casuccio A. Intranasal Fentanyl Versus Fentanyl Pectin Nasal Spray for the Management of Breakthrough Cancer Pain in Doses Proportional to Basal Opioid Regimen. *J Pain.* 2014 Jun;15(6):602-7.
34. Prosser JM, Jones BE, Nelson L. Complications of Oral Exposure to Fentanyl Transdermal Delivery System Patches. *J Med Toxicol.* 2010 Dec;6(4):443-7.
35. Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). Transmucosal Immediate-Release Fentanyl (TIRF) Products. [Internet] Food and Drug Administration, July 2017. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm?event=RemsDetails.page&REMS=60>
36. Pringsheim T, Becker WJ. Triptans for symptomatic treatment of migraine headache. *BMJ* 2014 Apr; 348: g2285.
37. Alsuma [Internet] *Drugs*, May 2018. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.drugs.com/pro/alsuma.html>
38. Zembrace SymTouch [Internet] Promius Pharma, 2018. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <http://www.zembrace.com/>
39. Sumavel Dosepro - sumatriptan succinate injection. [Internet] Highlights of prescribing information. Endo Pharmaceuticals, 2016. [cited 2018 Aug 13]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/022239s004lbl.pdf
40. Sažetak karakteristika leka. Zolmitriptan, oralna disperzibilna tableta, 2,5 mg; Zolmitriptan, oralna disperzibilna tableta, 5 mg. [Internet] Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije, 2012. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/wp-content/blogs.dir/2/files/lekovi/smpc/3597-2010-12.pdf>

41. Imitrex nasal spray. [Internet] RxList Inc., 2018. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.rxlist.com/imitrex-nasal-spray-drug.htm>
42. Onzetra[®] Xsail[®] sumatriptan nasal powder. [Internet] Avanir Pharmaceuticals Inc., 2018. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.onzetra.com/>
43. AscoTop. [Internet] Drugs, May 2018. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.drugs.com/international/ascotop.html>;
44. Zomig nasal spray. [Internet] RxList Inc., 2018. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.rxlist.com/zomig-nasal-spray-drug.htm>
45. Nose Powder for Migraine? Why Would I Want That? [Internet] Hedeache and Migraine News. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <http://headacheandmigrainenews.com/nose-powder-for-migraine-why-would-i-want-that/>
46. Silberstein S, Winner PK, McAllister PJ, Tepper SJ, Halker R, Mahmoud RA, Siffert J. Early Onset of Efficacy and Consistency of Response Across Multiple Migraine Attacks From the Randomized COMPASS Study: AVP-825 Breath Powered[®] Exhalation Delivery System (Sumatriptan Nasal Powder) vs Oral Sumatriptan. *Headache*. 2017 Jun;57(6):862-76.
47. Fasiolo LT, Manniello MD, Tratta E, Buttini F, Rossi A, Sonvico F, Bortolotti F, Russo P, Colombo G. Opportunity and challenges of nasal powders: Drug formulation and delivery. *Eur J Pharm Sci*. 2018 Feb;113:2-17.

Novel pharmaceutical dosage forms of analgesics

Ljiljana Đekić*, Marija Primorac

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

*Corresponding author: e-mail: ljiljana.djekic@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Among novel pharmaceutical dosage forms of analgesics, whose number and diversity are continuously increasing over the past two decades, of particular importance are transdermal opioid analgesics (fentanyl, buprenorphine) for the treatment of chronic pain, fentanyl iontophoretic transdermal drug delivery system for suppression of acute postoperative pain, as well as compressed lozenges, buccal tablets and film, sublingual tablets and nasal sprays for fentanyl treatment of breakthrough cancer pain. To improve the efficacy of the migraine pain treatment, compared to the solid dosage forms (tablets) of triptans, pharmaceutical preparations of sumatriptan (solution for subcutaneous injection, nasal spray and nasal powder) and zolmitriptan (orodispersible tablet) are developed and marketed for migraine pain treatment. The benefits of these pharmaceutical preparations are minimal invasiveness and suitability to meet the individual therapeutic needs of patients, including the pediatric population, in terms of onset and duration of action and delivered dose of the drug. In the last few years, the European Medicines Agency (EMA) and the Food and Drug Administration (FDA) have warned of fatal errors during use or abuse of fentanyl transdermal patches and have indicated the importance educating health workers and patients about potential risks. Also, novel pharmaceutical forms of fentanyl for treatment of acute pain can be prescribed and used exclusively within the framework of the FDA REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) program aimed to provide greater benefits from potential risks. There are still no precise attitudes about the importance of recently approved pharmaceutical products of analgesics, and clinical assessments of their relative efficacy and tolerance at the site of application are also needed.

Key words: opioid analgesics, triptans; transdermal drug delivery systems, transmucosal preparations, REMS program

Klinički značajne interakcije opioidnih i neopiodnih analgetika

**Sandra Vezmar Kovačević^{1*}, Katarina Vučićević¹,
Valentina Topić Vučenović², Zvezdana Rajkovača³,
Branislava Miljković¹**

¹ Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

² Univerzitet u Banjoj Luci - Medicinski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Save Mrkalja 14, 78000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina

³ Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Zavod za nuklearnu medicinu i bolesti štitaste žlijezde, 12 beba bb, 78000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina

*Autor za korespondenciju: Dr sc. Sandra Vezmar Kovačević, vanredni profesor,
e-mail: sandra.vezmar-kovacevic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Pacijenti se često obraćaju lekarima i farmaceutima za pomoć u terapiji bola. Opioidni i neopiodni analgetici su najčešće lekovi izbora u terapiji bola ali imaju veliki potencijal za stupanje u farmakodinamske i farmakokinetičke interakcije sa drugim lekovima. Kod opioidnih analgetika povećan je rizik od pojave depresije centralnog nervnog sistema i respiratorne depresije ukoliko se ovi lekovi primenjuju sa anksioliticima, antihistaminicima prve generacije i antidepresivima. Serotoniniski sindrom se može javiti ukoliko se tramadol i fentanil primenjuju sa selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitorima preuzimanja serotonina i noradrenalina, inhibitorima monoamino-oksidade i dr. Usporena eliminacija opioidnih analgetika, kao posledica inhibicije izoenzima CYP2D6 i CYP3A4 može rezultirati njihovom povećanom efikasnošću ali i pojavom sedacije i respiratorne depresije.

Oprez je potreban kada se nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) primenjuju istovremeno sa drugim lekovima koji mogu dovesti do krvarenja poput antikoagulanasa i SSRI ili lekovima koji usporavaju eliminaciju NSAIL inhibicijom izoenzima CYP2C9. NSAIL mogu

antagonizovati dejstvo antihipertenziva, a interakcija sa inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima može rezultirati bubrežnom insuficijencijom.

U poređenju sa opioidnim analgeticima i NSAIL, paracetamol ima najmanji potencijal za stupanje u klinički značajne interakcije. Potrebno je izbegavati profilaktičku primenu paracetamola nakon vakcinacije i skrenuti pacijentima pažnju da ne primenjuju alkohol u toku terapije.

Ključne reči: klinički značajne interakcije, opioidni i neopioidni analgetici, mehanizam interakcija, farmaceut

Uvod

U terapiji bola na raspolaganju je veliki broj lekova koji se najčešće svrstavaju u: opioidne analgetike, neopioidne analgetike (u koje se ubrajaju nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i paracetamol) i adjuvantne analgetike. Kako je bol učestaliji u populaciji starijih pacijenata, koji imaju komorbiditete i najčešće više od dva leka u terapiji, jasno je da je lečenje bola praćeno potencijalnim klinički značajnim interakcijama lekova (1-4). Pod interakcijom između dva leka podrazumevamo kvantitativnu ili kvalitativnu promenu delovanja jednog leka usled prisustva drugog. Posledice interakcije mogu biti značajno smanjena efikasnost ili ugrožena bezbednost terapije, kada smatramo da su interakcije klinički značajne. U praksi, posledice interakcija mogu biti smanjeni terapijski efekat ili izostanak efekta kao i, nasuprot tome, povećana aktivnost leka koja može dovesti i do toksičnih efekata pa čak i smrti. Potrebno je naglasiti da do klinički značajnih interakcija može doći i kada se obustavi primena jednog leka, a doza drugog leka ne koriguje (5).

Prema mehanizmu, interakcije se najčešće dele u dva osnovna tipa: farmakodinamičke i farmakokinetičke interakcije (6-8). U farmakodinamičke se ubrajaju: antagonističke interakcije (ukupni efekat dva leka je manji od sume pojedinačnih efekata), aditivne (ukupni efekat dva leka je jednak sumi pojedinačnih efekata) i sinergističke (ukupni efekat dva leka je veći od sume pojedinačnih efekata). Farmakokinetičke interakcije se mogu javiti u toku svih farmakokinetičkih procesa: resorpcije, distribucije, metabolizma i/ili izlučivanja lekova. Najčešće su opisane farmakokinetičke interakcije u procesu metabolizma lekova, koje uključuju izoenzime hepatskog citohroma P450 (CYP450) i transportera poput P-glikoproteina (P-gp) (6, 8).

Fiziološki, starenje ljudskog organizma praćeno je promenama u farmakokinetici i farmakodinamici lekova, što za posledicu može imati povećan rizik od neželjenih

događaja usled prisustva lek-lek interakcija (9). Takođe, posledice interakcija mogu biti stanja poput konfuzije, padova, urinarne inkontinencije, demencije, akutne bubrežne insuficijencije, koja se ne dovode u vezu sa interakcijom, već se pripisuju starosti ili pogoršanju bolesti (6, 8).

Prisustvo potencijalnih klinički značajnih interakcija utvrđuje se, analiziranjem celokupne terapije svakog pacijenta. Za otkrivanje interakcija mogu se koristiti brojni izvori podataka i softveri poput Lexicomp[®] baze podataka (10). U nastavku rada biće opisane najvažnije klinički značajne interakcije opioidnih i neopiodnih analgetika.

Opioidni analgetici

Opioidni analgetici se najčešće primenjuju u lečenju kancerskog bola (11,12). Stupaju u brojne klinički značajne interakcije, kako farmakodinamičke tako i farmakokinetičke. Opioidni analgetici mogu stupati u farmakodinamske interakcije, usled mehanizma delovanja kojim se ostvaruje analgetički efekat, koji može biti antagonizovan ali isto tako i zbog neželjenih dejstava koja mogu biti potencirana. Iako su najčešća neželjena dejstva opioidnih analgetika mučnina i povraćanje, pri većim dozama može doći do respiratorne depresije, hipotenzije i prekomerne sedacije (11, 13-15). Stoga, ne iznenađuje činjenica da alkohol i lekovi koji dovode do depresije centralnog nervnog sistema (CNS) i sedacije (poput antidepresiva, antihistaminika, anksiolitika i dr.) stupaju u aditivne farmakodinamske interakcije sa opioidnim analgeticima, koje za posledicu mogu imati i fatalni ishod (16,17). S obzirom na to da opioidni analgetici mogu uzrokovati hipotenziju kod pacijenta, neophodan je oprez prilikom istovremene primene ovih lekova sa antihipertenzivima. Takođe, tramadol inhibira preuzimanje serotonina i noradrenalina i zbog toga može stupiti u aditivne farmakodinamske interakcije sa drugim lekovima koji dovode do istog efekta. Usled oslobađanja odnosno inhibicije preuzimanja serotonina i povišenih koncentracija serotonina u CNS može doći do pojave serotoniniskog sindroma koji se karakteriše kognitivnim promenama kao što su zbunjenost, dezorijentacija, iritabilnost, anksioznost, promenama koje obuhvataju autonomni nervni sistem poput znojenja, tahikardije, drhtavice, dijareje, zatim pojave grčeva ili ukočenosti mišića i hiperrefleksije. Može doći i do hipertermije a u najgorem slučaju mogu se javiti hipertenzivne krize, tahikardije i kardiogeni šok koji su životno ugrožavajući (18-20). Lekovi koji u interakciji sa opioidnim analgeticima mogu dovesti do serotoniniskog sindroma su levodopa, valproinska kiselina, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), triciklični antidepresivi, kantarion, inhibitori monoamino-oksidge (MAOI), triptani, litijum i dr. Smatra se da veći rizik od pojave serotoniniskog sindroma imaju pacijenti koji primenjuju tramadol, metadon i fentanil u poređenju sa analozima morfina (18,21).

Kao što je već rečeno, opioidni analgetici mogu stupiti u farmakokinetičke interakcije sa drugim lekovima. Interakcije čiji mehanizam utiče na resorpciju lekova, nisu značajne u kliničkoj praksi za opioidne analgetike ali zato interakcije na nivou raspodele mogu imati klinički značaj. Inhibicija P-gp u krvno-moždanoj barijeri, pod uticajem verapamila i drugih lekova, može omogućiti dejstvo loperamida u CNS, a koji se inače smatra opioidom sa perifernim delovanjem (22). Takođe, inhibicija P-gp omogućava veći prelaz metadona i morfina u CNS i potencira njihovo dejstvo (23). Nasuprot tome, lekovi koji sadrže herbu kantariona mogu indukovati P-gp što za posledicu može imati smanjenje bioraspoloživosti opioidnih analgetika u CNS (22). Usporena eliminacija opioidnih analgetika, može rezultirati njihovom povećanom efikasnošću ali i pojavom sedacije i respiratorne depresije. U metabolizmu kodeina, koji se biotransformacijom prevodi u morfin, značajnu ulogu igra izoenzim CYP2D6. Lekovi poput bupropiona, paroksetina, fluoksetina i dr. inhibiraju izoenzim CYP2D6 i na taj način smanjuju biotransformaciju i efikasnost kodeina (24). Pored kodeina, izoenzim CYP2D6 značajan je i za metabolizam tramadola. Inhibicijom izoenzima CYP2D6 smanjuje se efikasnost tramadola zato što metabolit pokazuje veći afinitet ka μ - opioidnim receptorima u odnosu na tramadol (25). Za metabolizam većeg broja opioidnih analgetika od velikog značaja je izoenzim CYP3A4. Inhibitori ovog izoenzima, poput soka od grejpfruta, klaritromicina, itrakonazola i dr., mogu usporiti eliminaciju opioidnih analgetika i potencirati njihova neželjena dejstva. Kao neželjeni ishod klinički značajnih interakcija metadona preko izoenzima CYP3A4, može se javiti ventrikularna aritmija (*Torsades de pointes*) usled prolongacije QT intervala (26). Karbamazepin i lekovi koji sadrže herbu kantariona su induktori izoenzima CYP3A4 i u njihovom prisustvu može doći do izostanka ili nepotpunog efekta opioidnih analgetika (27). Pacijentima je na ovu interakciju potrebno posebno skrenuti pažnju, s obzirom da se herba kantariona može naći i u dodacima ishrani kao i u čajnim mešavinama. Zabeležen je i klinički značaj interakcija morfina sa amitriptilinom i ranitidinom koje su nastale kao posledica smanjenje glukuronidacije morfina (11,28). Najznačajnije interakcije opioidnih analgetika prikazane su u Tabeli I.

U kliničkim studijama najčešće su opisani neželjeni ishodi interakcija opioidnih analgetika sa flukonazolom, itrakonazolom, klaritromicinom i diltiazemom. Pretpostavlja se da je razlog tome, što se navedeni lekovi i opioidni analgetici često sreću u terapiji pacijenata sa uznapredovalim karcinomima (11).

Tabela I Najvažnije klinički značajne interakcije opioidnih analgetika

Table I Most important clinically relevant drug interactions with opioid analgesics

Mogući neželjeni ishod interakcije	Lekovi koji stupaju u interakciju
Depresija CNS	azelastin, alkohol, antidepresivi, antipsihotici, antihistaminici, antiepileptici, benzodiazepini, brimonidin, valerijana, zolpidem
Serotoninski sindrom	MAOI, linezolid, rasagilin*, SSRI, SNRI, litijum, triptani, metoklopramid
Smanjena efikasnost opioidnih analgetika	buprenorfin, naltrekson, karbamazepin**, kantarion**, duloksetin**,
Povećan rizik od neželjenih reakcija opioida	antiholinergici (ipratropijum), klaritromicin, azolni antimikotici**
Smanjena efikasnost lekova koji stupaju u interakciju sa opioidnim analgeticima	diuretici, P2Y12 inhibitori (klopidogrel)*,
Povećan rizik od neželjenih reakcija na lekove koji stupaju u interakciju sa opioidnim analgeticima	Krvarenje: varfarin** Hipotenzija: antihipertenzivi*, levodopa*, pentoksifilin*, sildenafil*, tamsulosin*

* interakcije u koje stupa morfin (ne i tramadol); ** interakcije tramadola; MAOI – inhibitori monoamino oksidaze; SNRI – inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina; SSRI – selektivni inhibitori preuzimanja serotonina

* interactions involving morphine (not tramadol); ** tramadol interactions; MAOI – monoamine oxidase inhibitors; SNRI – serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi

NSAIL, u koje se ubraja i acetilsalicilna kiselina (ASK), spadaju u najpropisivanije lekove u kliničkoj praksi (27, 29). Pojedini lekovi iz grupe mogu se izdati bez lekarskog recepta, ali je primena NSAIL povezana i sa rizicima od ispoljavanja ozbiljnih neželjenih reakcija na lek poput krvarenja u gastrointestinalnom traktu. NSAIL se dovode u vezu i sa inhibicijom agregacije trombocita, smanjenom produkcijom prostaglandina i hipertenzijom. Mehanizam farmakološkog delovanja NSAIL, njihove farmakokinetičke karakteristike i bezbednosni profil predisponira ovu grupu lekova za brojne farmakodinamske i farmakokinetičke interakcije sa drugim lekovima (27).

Uopšteno se može reći da treba izbegavati istovremenu primenu neselektivnih NSAIL sa oralnim antikoagulansima poput varfarina, acenokumarola, direktnim oralnim antikoagulanima (apiksabanom, rivaroksabanom, dabigatranom i dr.), heparinom, inhibitorima P2Y₁₂ (klopidogrelom, tikagrelomom i dr.) s obzirom da neželjeni ishod interakcije može biti krvarenje kao posledica smanjene mogućnosti formiranja koaguluma i/ili inhibicije agregacije trombocita (27). Rizik od gastrointestinalnog krvarenja je povećan i kod istovremene primene NSAIL i kortikosteroida ali je mehanizam interakcije drugačiji. Naime, kortikosteroidi onemogućavaju ekspresiju ciklooksigenaze 2 (COX-2) i na taj način usporavaju zaceljenje već postojećih erozija u gastrointestinalnom traktu (27). Takođe, SSRI i SNRI u kombinaciji sa NSAIL mogu povećati rizik od krvarenja kod pacijenta. Trombociti fiziološki preuzimaju serotonin iz krvi koji se prilikom agregacije trombocita ponovo oslobađa i aktivira nove trombocite. Usled mehanizma dejstva SSRI i SNRI, u krvi su povećane koncentracije serotonina ali ih trombociti ne preuzimaju što dalje smanjuje mogućnost agregacije trombocita (30).

NSAIL stupaju u interakcije sa antihipertenzivima. Poznato je da primena NSAIL može povećati sistolni krvni pritisak pacijenata i na taj način antagonizovati dejstvo antihipertenziva (31). Takođe, istovremena primena NSAIL i inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACEI) pored smanjene antihipertenzivne efikasnosti može dovesti i do reverzibilnog oštećenja bubrežne funkcije (32). Mehanizam interakcije dovodi se u vezu sa smanjenom produkcijom prostaglandina E₂ koji u bubrežima deluje vazodilatatorno i omogućava dobru prokrvljenost bubrega i održavanje brzine glomerularne filtracije. Dodatno, primena ACEI sprečava formiranje angiotenzina II koji deluje vazokonstriktorno, i omogućava oslobađanje bradikininina koji deluje vazodilatatorno. Usled aditivnog vazodilatatornog dejstva na bubrege i smanjene prokrvljenosti bubrega, smanjuje se brzina glomerularne filtracije, što kod pacijenata sa povećanim rizikom, može dovesti do renalne insuficijencije. Za razliku od interakcija koje za posledicu mogu imati krvarenje, gde se rizik od interakcije pripisuje

neselektivnim NSAIL, za bubrežnu insuficijenciju rizik postoji bez obzira na selektivnost lekova prema COX (32).

NSAIL mogu i međusobno stupati u aditivne interakcije. Međutim, izuzetak po mehanizmu dejstva je interakcija ASK i ibuprofena. ASK se ireverzibilno vezuje za COX-1 a ibuprofen reverzibilno, ali ima veći afinitet za enzim. S obzirom na to da ibuprofen sterno ometa vezivanje ASK za COX-1, onemogućava njeno antiagregaciono dejstvo u nižim dozama. Stoga, ukoliko je potrebno primenjivati oba leka, neophodno je vremenski razdvojiti primenu. Prvo se primenjuje ASK a nakon najmanje 2 sata može se primeniti ibuprofen (33,34).

ASK stupa u farmakokinetičke interakcije u procesu raspodele sa drugim lekovima. U raspodeli lekova u organizmu značajnu ulogu igraju proteini plazme kao i stepen i afinitet kojim se pojedini lekovi vezuju za proteine plazme. ASK ima visok afinitet za vezivanje za proteine plazme, i ukoliko se primeni u kombinaciji sa valproinskom kiselinom istiskuje je iz lek-protein veze čime se povećava slobodna frakcija valproinske kiseline i rizik od pojačanog ispoljavanja neželjenih dejstava (35). NSAIL stupaju u interakcije, u procesu metabolizma, sa lekovima koji inhibiraju izoenzim CYP2C9 poput flukonazola i amjodarona. Inhibicijom metabolizma NSAIL povećane su njihove koncentracije u krvi kao i rizik od pojave prvenstveno krvarenja. Od posebnog značaja su ove interakcije kada pacijent u terapiji primenjuje i varfarin koji je takođe substrat za CYP2C9. U tom slučaju interakcija NSAIL i varfarina postaje farmakodinamska i farmakokinetička, a verovatnoća krvarenja se povećava (27). Farmakokinetička interakcija u procesu ekskrecije leka opisana je između NSAIL i metotreksata. Mehanizam interakcije zasniva se na smanjenoj produkciji prostaglandina, posledično smanjenoj prokrvljenosti bubrega i onemogućenoj ekskreciji metotreksata. Međutim, treba istaći da ova interakcija klinički značaj postiže kada se metotreksat primenjuje u visokim dozama u hematološkim i onkološkim indikacijama, dok se primena doze do 25 mg metotreksata nedeljno, u terapiji reumatoidnog artritisa smatra bezbednom (27,35). Najznačajnije interakcije NSAIL prikazane su u Tabeli II.

Tabela II Najvažnije klinički značajne interakcije nesteroidnih antiinflamatornih lekova

Table II Most important clinically relevant interactions with non-steroidal antiinflammatory drugs

Mogući neželjeni ishod interakcije	Lekovi koji stupaju u interakciju
Krvarenje	antiagregacioni lekovi, alkohol, DOAK, varfarin, ASK, biljni lekovi/suplementi (mačja kandža, ginko), SSRI, SNRI, kortikosteroidi, glukozamin, pentoksifilin, TCA
Renalna insuficijencija	ciklosporin, ACEI/ARB,
Smanjena efikasnost lekova koji stupaju u interakciju sa NSAIL	antihipertenzivi, diuretici, latanoprost,
Povećan rizik od neželjenih reakcija NSAIL	vorikonazol, resveratrol,
Povećan rizik od neželjenih reakcija na lekove koji stupaju u interakciju sa NSAIL	metotreksat, litijum, bisfosfonati, digoksin, haloperidol, hinoloni, sulfasalazin, takrolimus,

ACEI – inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima; ARB – blokatori angiotenzinskih receptora II; ASK – acetilsalicilna kiselina; DOAK – direktni oralni antikoagulansi; SNRI – inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina; SSRI – selektivni inhibitori preuzimanja serotonina; TCA – triciklični antidepresivi

ACEI – angiotensin-converting-enzyme inhibitors; ARB – angiotensin II receptor blockers; ASK – acetylsalicylic acid; DOAK (DOAC) – direct oral anticoagulants; SNRI – serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors; TCA – tricyclic antidepressants

Paracetamol

Paracetamol ima analgetička i antipiretička svojstva a zbog svog povoljnog bezbednosnog profila primenjuje se u terapiji brojnih stanja poput glavobolje, bola različite etiologije, prehlade i gripa. U poređenju sa opioidnim analgeticima i NSAIL potencijal za stupanje u interakcije paracetamola je najmanji.

U literaturi su opisane interakcije paracetamola sa vakcinama. Mehanizam interakcije je najverovatnije zasnovan na supresiji inflamatornog odgovora koji predstavlja važnu komponentu odgovora na vakcinu. Međutim, literaturni podaci o interakciji paracetamola sa vakcinama su oprečni i nije poznato kakav je njen klinički značaj. Stoga se pacijentima i roditeljima, čija se deca podvrgavaju vakcinaciji, preporučuje da paracetamol ne primenjuju profilaktički ali ta preporuka se ne odnosi na lečenje povišene temperature nakon primljene vakcine (36-39).

Pacijentima je potrebno skrenuti pažnju na to da ne primenjuju alkohol u kombinaciji sa paracetamolom tokom trajanja terapije, s obzirom na to da istovremena primena povećava rizik od hepatotoksičnosti paracetamola. Smatra se da hronična primena alkohola dovodi do indukcije izoenzima CYP2E1 koji učestvuje u stvaranju metabolita paracetamola koji je u većim koncentracijama hepatotoksičan (40,41). Povećan rizik od hepatotoksičnosti paracetamola mogu uzrokovati i lekovi koji sprečavaju njegovu glukuronidaciju i izlučivanje kao i lekovi koji inhibiraju izoenzim CYP3A4 (42,43). Nasuprot tome, induktori CYP3A4 mogu smanjiti efikasnosti paracetamola ali i povećati koncentraciju hepatotoksičnih metabolita. Najvažnije interakcije paracetamola prikazane su u Tabeli III.

Tabela III Najvažnije klinički značajne interakcije paracetamola

Table III Most important clinically relevant drug interactions with paracetamol

Mogući neželjeni ishod interakcije	Lekovi koji stupaju u interakcije
Hepatotoksičnost	alkohol, karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton
Smanjena efikasnost paracetamola	karbamazepin, fenobarbiton
Povećan rizik od neželjenih reakcija	varfarina i fenilefrina
Smanjena efikasnost	lamotrigina
Izostanak efikasnosti	vakcina

Zaključak

Opioidni i neopioidni analgetici mogu stupati u brojne farmakodinamske i farmakokinetičke interakcije koje za posledicu mogu imati smanjenu efikasnost ili povećan rizik od neželjenih dejstava. Potrebno je da farmaceuti poznaju najvažnije interakcije ovih lekova i savetuju pacijente o načinima izbegavanja neželjenih ishoda interakcija.

Literatura:

1. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB, Pharmaceutical Care of the Elderly in Europe Research (PEER) Group. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother.* 2002;36:1675-81.
2. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med.* 2015;13:74.
3. Becker ML, Visser LE, van Gelder T, Hofman A, Stricker BH. Increasing exposure to drug-drug interactions between 1992 and 2005 in people aged > or = 55 years. *Drugs Aging.* 2008;25:145-52.
4. Haider SI, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992 - 2002. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45:643-53.
5. Tatro D. *Drug Interaction Facts 2014: The Authority on Drug Interactions* Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
6. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet.* 2007;370:185-91.
7. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;48:133-43.
8. Bitter K, Schlender JF, Woltersdorf R. Arzneimittelinteraktionen im Alter. *Internist.* 2016;57:728-34.
9. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57:6-14.
10. Lexi-Comp Online, Lexi-Interact. Wolters Kluwer Health Clinical Solutions, Minneapolis. <http://online.lexi.com/lco/action/interact>. pristupljeno bazi septembra 2018.
11. Kotlinska-Lemieszek A, Klepstad P, Haugen DF. Clinically significant drug-drug interactions involving opioid analgesics used for pain treatment in patients with cancer: a systematic review. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:5255-67.
12. World Health Organization . *Cancer Pain Relief: With a Guide to Opioid Availability.* 2nd ed. Geneva: WHO; 1996.
13. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) European Association for Palliative Care (EAPC) Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13:e58–e68.
14. Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations. *Palliat Med.* 2011;25:442–53.
15. Bernard SA, Bruera E. Drug interactions in palliative care. *J Clin Oncol.* 2000;18:1780–99.
16. Smyth E, Egan TD Apneic oxygenation associated with patient-controlled analgesia. *J Clin Anesth* 1998;10:499–501.
17. Storosum JG, van Zwieten BJ, van den Brink W, Gersons BP, Broekmans AW Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:1271–5.
18. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1112–20.

19. Isbister GK, Dawson A, Whyte IM, Prior FH, Clancy C, Smith AJ Neonatal paroxetine withdrawal syndrome or actually serotonin syndrome? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F147–F148.
20. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract* 1999;49:871–4.
21. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005;95:434–41.
22. Roszkopf D, Kroemer HK, Siegmund W. Pharmacokinetic problems in clinical practice: role of drug transporters. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:345–56.
23. Groenendaal D, Freijer J, de Mik D, Bouw MR, Danhof M, de Lange EC Population pharmacokinetic modelling of non-linear brain distribution of morphine: influence of active saturable influx and P-glycoprotein mediated efflux. *Br J Pharmacol* 2007;151(5):701–712.
24. Desmeules J, Gascon MP, Dayer P, Magistris M. Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:23–6.
25. Collart L, Luthy C, Favario-Constantin C, Dayer P. Duality of the analgesic effect of tramadol in humans. *Schweiz Med Wochenschr* 1993;123:2241–3.
26. Pearson EC, Woosley RL QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:747–53.
27. Syhr KM, Oertel BG, Geisslinger G. Drug interactions in pain therapy. *Schmerz*. 2015;29:595-603.
28. Aasmundstad TA, Størset P. Influence of ranitidine on the morphine-3-glucuronide to morphine-6-glucuronide ratio after oral administration of morphine in humans. *Hum Exp Toxicol*. 1998;17:347–52.
29. Cordell WH, Keene KK, Giles BK, Jones JB, Jones JH, Brizendine EJ. The high prevalence of pain in emergency medical care. *Am J Emerg Med* 2002;20:165–9.
30. Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2006;26:1307–13.
31. Zheng L, Du X. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. *Cell Biochem Biophys*. 2014;69:209-11.
32. Camin RM, Cols M, Chevarria JL, Osuna RG, Carreras M, Lisbona JM, Coderch J. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: "The Triple Whammy". *Nefrologia*. 2015;35:197-206.
33. Cascorbi I. Drug interactions-principles, examples and clinical consequences. *Deutsch Arztebl Int*. 2012;109:546–55.
34. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345:1809–17.
35. Brouwers JR, de Smet PA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:462–85.

36. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R et al. Effect of Prophylactic Paracetamol Administration at Time of Vaccination on Febrile Reactions and Antibody Responses in Children: Two Open-Label, Randomised Controlled Trials,” *Lancet*, 2009, 374:1339-50.
37. Long SS, Deforest A, Smith DG, et al. Longitudinal Study of Adverse Reactions Following Diphtheria-tetanus-pertussis Vaccine in Infancy, *Pediatrics*. 1990;85:294-302.
38. Aoki FY, Yassi A, Cheang M, et al. Effects of Acetaminophen on Adverse Effects of Influenza Vaccination in Health Care Workers. *CMAJ*.1993;149:1425-30.
39. Gross PA, Levandowski RA, Russo C, et al. Vaccine Immune Response and Side Effects with the Use of Acetaminophen with Influenza Vaccine, *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994;1:134-8.
40. McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res* 2013;30:2174–87.
41. Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995;346:547–52.
42. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA*. 1998;279:657-62.
43. Mahe I, Bertrand N, Drouet L, et al. Paracetamol: a haemorrhagic risk factor in patients on warfarin. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:371-4.

Clinically important drug interactions with opioid and non-opioid analgesics

Sandra Vezmar Kovačević^{1*}, Katarina Vučićević¹,
Valentina Topić Vučenović², Zvezdana Rajkovača³,
Branislava Miljković¹

¹ University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

² University of Banja Luka – Faculty of Medicine, Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, Save Mrkalja 14, 78000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina

³ University Clinical Centre of the Republic Srpska, Institute of Nuclear Medicine and Thyroid Gland Disease, 12 beba bb, 78000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina

*Corresponding author: e-mail: sandra.vezmar-kovacevic@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Patients often seek advice from doctors and pharmacists about pain treatment. Opioid and non-opioid analgesics are the most commonly used drugs in the treatment of pain, but they have potential for pharmacodynamic and pharmacokinetic drug-drug interactions. The risk of central nervous system depression and respiratory depression is increased if opioid analgesics are used with anxiolytics, first-generation antihistamines, and antidepressants. Serotonin syndrome can occur if tramadol and fentanyl are used with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and noradrenaline inhibitors, monoamine oxidase inhibitors, etc. Decreased elimination of opioid analgesics as a consequence of CYP2D6 and CYP3A4 isoenzyme inhibition can result in their increased efficacy but sedation and respiratory depression have also been reported.

Caution is needed when non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used concomitantly with other drugs that cause bleeding such as anticoagulants and SSRIs or drugs that decrease the elimination of NSAIDs by inhibition of CYP2C9. NSAIDs can antagonize the effect of antihypertensives, and interaction with angiotensin-converting enzyme inhibitors may result in renal failure.

In comparison with opioid analgesics and NSAIDs, paracetamol has the lowest potential for clinically significant interactions. The prophylactic administration of paracetamol after vaccination should be avoided and patients should be advised not to use alcohol during therapy.

Key words: clinically important drug interactions, opioid and non-opioid analgesics, mechanism of interaction, pharmacists
