

# **TERAPIJA BOLA**

## **Farmakoterapijski vodič u porodičnoj medicini**

**Udruženja kliničkih farmakologa Republike Srpske  
Udruženja doktora porodične medicine Republike Srpske**

Ovaj vodič je razvijen u saradnji Udruženja kliničkih farmakologa Republike Srpske i Udruženja doktora porodične medicine Republike Srpske, te uz zvaničnu podršku Katedre za porodičnu medicinu i Katedre za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjaluci.

Namjenjen je, prije svega, doktorima porodične medicine, ali i ostalim doktorima i saradnicima koji se u svakodnevnom radu susreću sa izazovima farmakoterapije bolnih stanja, kao jednog od najčešćih problema u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Autori: Ranko Škrbić, Nataša Stojaković, Nataša Pilipović-Broćeta, Biljana Lakić

Izdavač: Udruženja kliničkih farmakologa Republike Srpske

Tehnička priprema i dizajn: Medici.com, Banja Luka

Štampa: Grafomark doo, Laktaši

Tiraž: 1000

Banja Luka, 2019

## NIVO DOKAZA I STEPEN PREPORUKA

Nivo dokaza i stepen preporuka dati u vodiču zasnivaju se na sljedećim kriterijumima

NIVO DOKAZA	
<b>I</b>	Dokazi iz najmanje jednog velikog, dobro kontrolisnog ispitivanja sa dobrim metodološkim kvalitetom ili meta analiza dobro provedenih kontrolisanih randomizovanih ispitivanja.
<b>II</b>	Mala randomizovana ispitivanja ili velika randomizovana ispitivanja sa nižim metodološkim kvalitetom ili meta analize takvih ispitivanja.
<b>III</b>	Prospektivne kohortne studije.
<b>IV</b>	Retrospektivne kohortne studije ili <i>case-control</i> studije.
<b>V</b>	Studije bez kontrolne grupe, prikazi slučajja, stručna mišljenja.

STEPEN PREPORUKA	
<b>A</b>	Jaki dokazi o efikasnosti sa značajnom kliničkom koristi, snažno se preporučuju.
<b>B</b>	Jaki ili umjereno jaki dokazi o efikasnosti, ali sa ograničenom kliničkom koristi, generalno se preporučuju.
<b>C</b>	Nedovoljno jaki dokazi o efikasnosti ili koristi, ne prevazilaze rizik od primjene ili nedostatke (štetni događaji, troškovi) po izboru primjena.
<b>D</b>	Umjereni dokazi protiv efikasnosti ili o neželjenim ishodima, generalno se ne preporučuju.
<b>E</b>	Snažni dokazi protiv efikasnosti ili o neželjenim ishodima, nikad se ne preporučuju.

## **Sadržaj**

1. Uvod
  - 1.1. Definicija boli
  - 1.2. Faktori rizika
2. Klasifikacija boli
  - 2.1. Kriterijumi za klasifikaciju boli
    - 2.1.1. Prema trajanju
    - 2.1.2. Prema patofiziološkom mehanizmu
    - 2.1.3. Prema lokalizaciji boli
    - 2.1.4. Prema uzroku
  - 2.2. Tipovi/uzroci akutne boli
  - 2.3. Klasifikacija hronične boli
    - 2.3.1. Hronična primarna bol
    - 2.3.2. Hronična kancerska bol
    - 2.3.3. Hronična perioperativna, postoperativna i postraumatska bol
    - 2.3.4. Hronična neuropatska bol
    - 2.3.5. Hronična glavobolja i orofacijalna bol
    - 2.3.6. Hronična visceralna bol
    - 2.3.7. Hronična muskuloskeletna bol
3. Dijagnoza
  - 3.1. Anamneza
  - 3.2. Procjena intenziteta boli
  - 3.3. Fizikalni pregled
  - 3.4. Druge dijagnostičke pretrage
4. Terapija
  - 4.1. Terapija akutne boli
    - 4.1.1. Liječenje akutne abdominalne i torakalne boli
    - 4.1.2. Liječenje perioperativne boli, postoperativne i postraumatske boli
    - 4.1.3. Liječenje boli kod opekotina
    - 4.1.4. Drugi tipovi akutne boli
      - 4.1.4.1. Akutna bol u donjem dijelu leđa
      - 4.1.4.2. Akutna bol kod osteoartritis
      - 4.1.4.3. Akutna glavobolja – migrena
      - 4.1.4.4. Dismenoreja

- 4.2. Terapija hronične boli
  - 4.2.1. Liječenje hronične primarne boli
  - 4.2.2. Liječenje kancerske boli
  - 4.2.3. Liječenje hronične postoperativne i posttraumatske boli
  - 4.2.4. Liječenje neuropatske boli
  - 4.2.5. Liječenje hronične glavobolje i orofacijalne boli
  - 4.2.6. Liječenje hronične visceralne boli
  - 4.2.7. Liječenje hronične muskuloskeletne boli
- 4.3. Terapija boli kod djece
- 4.4. Terapija boli kod starijih
  - 4.4.1. Preporuke za primjenu neopijatnih analgetika kod starijih
    - 4.4.1.1. Paracetamol
    - 4.4.1.2. NSAIL
  - 4.4.2. Preporuke za primjenu opioida kod starijih
  - 4.4.3. Izbor opioida kod starijih
  - 4.4.4. Primjena koanalgetika kod starijih
- 5. Lijekovi u terapiji bola
  - 5.1. Neopijatni analgetici
    - 5.1.1. Analgetici-antipiretici
      - 5.1.1.1. Paracetamol
      - 5.1.1.2. Metamizol
    - 5.1.2. Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL)
      - 5.1.2.1. Gastrointestinalne neželjena dejstva NSAIL
      - 5.1.2.2. Renalna i kardiovaskularna neželjena dejstva NSAIL
      - 5.1.2.3. Ostala neželjena dejstva NSAIL
      - 5.1.2.4. Ibuprofen
      - 5.1.2.5. Diklofenak
      - 5.1.2.6. Ketoprofen
      - 5.1.2.7. Deksketoprofen
      - 5.1.2.8. Naproksen
      - 5.1.2.9. Piroksikam
      - 5.1.2.10. Ketorolak
      - 5.1.2.11. Indometacin
      - 5.1.2.12. Meloksikam

- 5.1.2.13. Celekoksib
- 5.1.3. Preporuke za neopijatne analgetike
- 5.2. Opijatni analgetici
  - 5.2.1. Mehanizam djelovanja opioida
  - 5.2.2. Opioidni receptori
  - 5.2.3. Farmakokinetika opijatnih analgetika
  - 5.2.4. Farmakodinamski efekti opioida
  - 5.2.5. Neželjena dejstva
  - 5.2.6. Interakcije
  - 5.2.7. Tolerancija
  - 5.2.8. Prikaz pojedinačnih opioida
    - 5.2.8.1. Morfin
    - 5.2.8.2. Metadon
    - 5.2.8.3. Kodein
    - 5.2.8.4. Oksikodon
    - 5.2.8.5. Fentanil
    - 5.2.8.6. Fentanil, transdermalni opioidni flaster
    - 5.2.8.7. Tramadol
    - 5.2.8.8. Tapentadol
    - 5.2.8.9. Buprenorfin
  - 5.2.9. Doziranje opijatnih analgetika
  - 5.2.10. Održavanje opioidne terapije
  - 5.2.11. Zamjena kratkodjelujućih opioida dugodjelujućim opioidom
  - 5.2.12. Preporuke za primjenu opioida u liječenju hroničnog nemalignog bola
  - 5.2.13. Opioidni antagonisti
    - 5.2.13.1. Nalokson
    - 5.2.13.2. Naltrekson i nalmefen
- 5.3. Antikonvulzivi i antidepresivi
  - 5.3.1. Pregabalin i gabapentin
  - 5.3.2. Duloksetin
  - 5.3.3. Triciklični antidepresivi (TAD)
- 6. Literatura



## 1. UVOD

Ciljna populacija za upotrebu vodiča za terapiju boli su ljekari u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (doktori porodične medicine), kao i ljekari drugih specijalnosti (neurolozi, ortopedi, reumatolozi, fizijatri, onkolozi, anesteziolozi i drugi).

Dio vodiča se odnosi na liječenje akutne boli sa najčešćim stanjima na nivou primarne zdravstvene zaštite poput lumbalgije, cervikalnog sindroma, abdominalne boli, boli poslije operativnih zahvata (jednodnevna hirurugija). Dio vodiča koji se odnosi na liječenje hronične boli uključuje liječenje nociceptivnog tipa boli udruženog sa inflamacijom ili povredom tkiva i neuropatske boli zbog kompresije ili oštećenja nerava nastalih zbog bolesti.

Doktor porodične medicine ima ključnu ulogu, djelujući kao vratar u strategiji liječenja boli, a takođe je odgovoran za dugoročnu brigu o svom pacijentu što uključuje i upućivanje na viši referalni nivo za one dijagnostičko-terapijske procedure koje se ne mogu provesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

### 1.1. Definicija boli

Bol je najčešći simptom zbog kojeg se pacijenti obraćaju ljekaru i predstavlja signal nastalog ili prijetećeg organskog ili funkcionalnog oštećenja tkiva.

Međunarodna asocijacija za proučavanje bola (*International Association for the Study of Pain*, IASP) je definisala akutnu bol kao svako neželjeno senzorno i emocionalno iskustvo povezano sa aktuelnim ili prijetećim oštećenjem tkiva ili opisano u uslovima takvoga oštećenja.

Bol je normalan, predvidljiv fiziološki odbrambeni odgovor na mehanički, hemijski ili temperaturni podražaj izazvan akutnom bolesti, povredom ili hiruškim postupkom.

Osim senzorne, na bol utiče i emocionalna i kognitivna komponenta.

*Ako se akutna bol uspješno ne liječi onda ona prelazi u hroničnu bol koja postaje sama po sebi bolest.*

Hronična bol je definisana kao bol koja je prisutna svakog dana duže od 3 mjeseca ili 50% ili više dana tokom 6 mjeseci ili duže od očekivanog perioda oporavka, i nema upozoravajuću funkciju koju ima akutni bol.

Prema IASP-u, hronična bol je definisana kao bol koja traje i poslije očekivanog vremena ozdravljenja. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), zajedno sa IASP i Evropskom federacijom za bol (*European Pain Federation - EFIC*), su 2001. godine usvojile Deklaraciju kojom se otklanjanje bola promovise kao osnovno ljudsko pravo. U Deklaraciji se navodi akutna bol kao simptom akutnog oštećenja i hronična bol kao bolest sama po sebi.

Hronična bol se razvija nakon perioda akutne boli ili u sklopu hroničnih degenerativnih promjena, a prate je fizičke i psihičke promjene. Smanjenje fizičke aktivnosti kod pacijenata sa hroničnom boli vodi ka gubitku kondicije i smanjenju mišićne i koštane mase, što ima za posljedicu pogoršanje boli, povećanje rizika od povreda kao i promjene u psihičkom stanju i pojavu depresije i anksioznosti.

Najčešća stanja sa hroničnom boli kod punoljetnih osoba mlađe i srednje životne dobi su bol u donjem dijelu leđa, bol u vratu i glavobolje. Degenerativne promjene zglobova i diskusa su najčešći razlozi hroničnog bola kod starije populacije, zatim karcinomi, vaskularne bolesti i neuropatije.

### 1.2. Faktori rizika

Faktori rizika za razvoj boli su:

- Artritis



- Depresija
- Pušači
- Gojaznost
- Ženski pol
- Dob iznad 65 godina
- Povrede i hirurške intervencije

## 2. KLASIFIKACIJA BOLI

### 2.1. Kriterijumi za klasifikaciju boli

Svaka bol se može klasifikovati na osnovu trajanja, patofiziološkog mehanizma, lokalizacije i uzroka.

#### 2.1.1. Prema trajanju

Prema trajanju, bol može biti akutna i hronična.

#### 2.1.2. Prema patofiziološkom mehanizmu

Prema patofiziološkom mehanizmu bol može biti nociceptivna, neuropatska i kombinovana.

Nociceptivna (somatska, visceralna i muskuloskeletna bol) - obično nastaje zbog stalne stimulacije nociceptora u koži, kostima, zglobovima, mišićima, unutrašnjim organima (npr. osteoartritis, hronični pankreatitis, bol u leđima).

Neuropatska (centralna ili periferna) - nastaje zbog oštećenja nerava perifernog i centralnog nervnog sistema (npr. postherpetička neuralgija, dijabetička neuropatija, radikulopatija, fantomska bol, složeni regionalni bolni sindrom tipa I i II, bol zbog povrede kičmene moždine).

Kombinovana bol (nociceptivne i neuropatske komponente)

#### 2.1.3. Prema lokalizaciji boli

Bol se može javiti u jednom ograničenom dijelu tijela gdje bolesnik ukazuje na tačku jasno izražene boli (lakat, vrat, glava) ili da zahvati veću površinu (abdomen, grudni koš, leđa).

#### 2.1.4. Prema uzroku

Najčešći uzroci akutne boli su akutna bolest (zapaljenje slijepog crijeva, renalna kolika, infarkt miokarda), perioperativna bol (operacije glave i vrata, grudi i grudnog koša, abdomena, ortopedske i vaskularne operacije), posttraumatska bol, opekotine, proceduralna bol i akušerska bol.

Najčešći uzrok hronične boli su osteoartritis, bol u leđima i bol povezan sa karcinomom.

### 2.2. Tipovi/uzroci akutne boli

Akutna bol je najčešće udružena sa akutnom bolesti (infarkt, kolike), udružena sa traumom manjeg ili većeg obima (opekotina, fraktura), kao posljedica dijagnostičko/terapijske procedure (invazivne metode) ili kao postoperativna bol (tabela 1).

Najčešći uzroci akutnih bolova u hitnim službama su abdominalni bol, bol u grudima, glavobolja, bol u leđima i bol koji ne upućuje na određeni sistem tijela.

Tabela 1. Najčešći tipovi akutne boli

Tip	Definicija	Primjer
Akutna bolest	Bol udružen sa akutnom bolešću	Apendicitis, renalna kolika, infarkt miokarda

Perioperativna bol	Bol kod hirurških bolesnika	Operacije glave i vrata, grud i toraksa, abdomena, ortopedske i vaskularne operacije
Postrauatomska bol (velika trauma)	Bol udružena sa akutnom velikom povredom	Saobraćajna nesreća
Posttraatomska bol (mala trauma)	Bol udružena sa akutnom malom povredom	Laceracija
Opekotine	Bol udružena sa toplotnim i hemijskim opekotinama	Vatra, hemijska ekspozicija
Proceduralna bol	Bol udružena sa dijagnostičkim i terapijskim procedurama	Biopsija, endoskopija, kateterizacija, imunizacija
Akušerska bol	Bol udružena sa porodom	Prirodni porod, carski rez

### 2.3. Klasifikacija hronične boli

Nova Međunarodna klasifikacija bolesti (*International Classification of Diseases, ICD*) za hroničnu bol sadrži najčešća klinički relevantna bolna stanja, koja su podijeljena u 7 grupa i to: hronična primarna bol, hronična kancerska bol, hronična perioperativna, postoperativna i posttraumatska bol, hronična neuropatska bol, hronična glavobolja i orofacijalna bol, hronična visceralna bol i hronična muskuloskeletna bol.

#### 2.3.1. Hronična primarna bol

Hronična primarna bol je bol u jednoj ili više anatomskih regija koja perzistira ili se ponavlja duže od 3 mjeseca i povezana je sa emocionalnim stresom ili značajnim funkcionalnim invaliditetom i ne može biti objašnjena drugim oblikom hronične boli. Uobičajena stanja kao što su, bol u leđima koja nije identifikovana kao muskuloskeletna ili neuropatska bol, hronična rasprostranjena bol, fibromijalgija i sindrom iritabilnog crijeva, spadaju u ovu grupu, a biološki nalazi koji doprinose bolnom problemu mogu ili ne moraju biti prisutni. Termin “primarna bol” izabran je u bliskoj vezi sa ICD-11 revizorskim odborom, koji je smatrao da je to najšire prihvatljiv termin.

#### 2.3.2. Hronična kancerska bol

Bol je čest simptom koji prati svaki karcinom, a koji nije do sada bio zastupljen u ICD klasifikaciji. Hronična kancerska bol uključuje bol zbog samog karcinoma (primarni tumor ili metastaze) i bol zbog terapije karcinoma (hirurška, hemioterapija, radioterapija). Na osnovu lokacije kancerska bol se procjenjuje kao visceralna, muskuloskeletna i somatosenzorna (neuropatska) bol.

#### 2.3.3. Hronična perioperativna, postoperativna i postraumatska bol

Ova bol je prisutna prije i nakon hirurških intervencija ili povreda koja traje najmanje 3 mjeseca nakon operacije ili trauma i često ima neuropatsku komponentu. Hirurške intervencije sa najvećom incidencijom postoperativne boli su: amputacije, torakotomija, operacije srca i dojke.

#### 2.3.4. Hronična neuropatska bol

Hronična neuropatska bol je izazvana lezijom ili bolešću somatosenzornog nervnog sistema. Neuropatska bol može biti spontana ili izazvana, kao povećan odgovor na bolan stimulans (hiperalgezija) ili bolan odgovor na normalan stimulans (alodinija). Najčešća neuropatska bol kod pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti potiče od dijabetičke polineuropatije, zatim herpetičke neuropatije i neuralgije trigeminusa.

### **2.3.5. Hronična glavobolja i orofacijalna bol**

Međunarodno udruženje za glavobolju (*The International Headache Society - IHS*) je kreiralo klasifikaciju koja uključuje primarnu (idiopatsku), sekundarnu (simptomatsku) glavobolju i orofacijalnu bol zajedno sa kranijalnom neuralgijom. Hronična glavobolja i orofacijalna bol su definisani kao glavobolja i orofacijalna bol koje se pojavljuju najmanje 50% dana tokom posljednjih 3 mjeseca. Najčešći orofacijalni bolovi su bolovi zbog temporomandibularnih poremećaja, a može biti i lokalizovana primarna glavobolja, što je uobičajeno u trigeminalnim autonomnim cefalgijama, a manje uobičajeno kod migrene.

### **2.3.6. Hronična visceralna bol**

Hronična visceralna bol je uporna ili ponovljena bol koja potiče od unutrašnjih organa područja glave i vrata, torakalne, abdominalne ili karlične duplje. Bol se obično percipira u somatskim tkivima zida tijela (koža, podkožno tkivo, mišić), u područjima koja primaju istu senzornu inervaciju kao unutrašnji organ od kojeg potiču simptomi (visceralni bol).

### **2.3.7. Hronična muskuloskeletna bol**

Hronična muskuloskeletna bol je definisana kao uporna ili rekurentna bol koja se javlja kao dio procesa bolesti koji direktno utiče na kosti, zglobove, mišiće ili srodno meko tkivo. Ovaj oblik bola se javlja kod stanja izazvanih stalnim upalama infektivne, autoimunske ili metaboličke etiologije, kao što je reumatski artritis, te strukturne promjene koje utiču na kosti, zglobove, tetive ili mišiće kao što je osteoartritoza.

### 3. DIJAGNOZA

Kao osnovni parametar u određivanju vrste boli služi njeno trajanje, ali i poznavanje uzročnog mehanizma boli je veoma važno kako bi se preduzeo najprikladniji tretman. Ukoliko uzrok boli nije potvrđen, primijenjena analgetska terapija može biti neefikasna.

#### 3.1. Anamneza

U anamnezi je potrebno procijeniti sljedeće karakteristike boli:

- Mjesto, lokalizacija
- Intenzitet
- Širenje
- Vrijeme javljanja
- Kvalitet
- Pogoršavajući ili olakšavajući faktori
- Etiologija (karcinom, neki drugi uzroci)
- Tip boli
- Prethodna analgetska terapija
- Psihijatrijska oboljenja

#### 3.2. Procjena intenziteta boli

Za procjenu intenziteta boli na raspolaganju je nekoliko skala boli: vizuelno-analogni, verbalni, numerički i skala izraza lica. Izbor skale zavisi od njene praktičnosti, znanja i vještine korisnika	I, A
--	------

1. Vizuelno analogni skala (*Visual Analogue Scale*, VAS) uključuje raspon od tačke gdje nema boli do tačke sa najgorom mogućom boli. To je prava linija sa ekstremnim kategorijama obilježenim kao kod numeričke skale. Razdaljina od tačke gdje „boli nema uopšte“ do tačke na liniji gdje bolesnik određuje intenzitet sve boli je ujedno i mjera intenziteta boli. Dužina linije može biti obilježena ili ne.

Pitanje: „Kojim intenzitetom procjenjujete vašu trenutnu bol?“

Boli nema uopšte •	• Najgora moguća bol
--------------------	----------------------

2. Verbalni skala (*Categorical Verbal Rating Scales*, VRS). Određeno je nekoliko kategorija intenziteta boli, obično imaju četiri do sedam kategorija. Ova skala se naziva i verbalni skala boli (*Verbal Pain Scale – VPS*), verbalni opisni skala (*Verbal Descriptor Scale*, VDS), jednostavni opisni skala (*Simple Descriptor Scale*, SDS).

Pitanje: „Kojim intenzitetom procjenjujete vašu trenutnu bol?“

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ Bez boli</li><li>○ Blaga bol</li><li>○ Umjerena bol</li><li>○ Jaka bol</li><li>○ Ekstremna bol</li><li>○ Najgora moguća bol</li></ul> |
|---|

2. Numerički skala (*Categorical Numerical Rating Scales - NRS*).

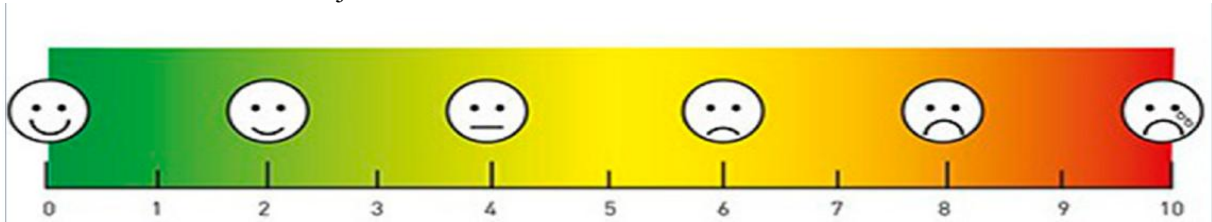
Preporuka je da se za procjenu intenziteta boli koristi numerički skala (NS) u rasponu	II, A
--	-------

od 0 do 5 ili od 0 do 10 jer je jednostavna za primjenu. Treba je primijeniti kod prvog pregleda i kod kontrolnih pregleda radi praćenja djelotvornosti terapije

Pitanje: „Kojim intenzitetom procjenjujete vašu trenutnu bol?“

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

4. Skala izraza lica (Face scale) ili Wong-Backer skala omogućava nam vizuelno određivanje intenziteta boli. Smatra se jednostavnijom i od numeričke, i od vizuelno-analogne skale. Na njoj svaki od izraza lica opisuje određeni intenzitet boli. Može se koristiti kod djece, osoba starije životne dobi i bolesnika sa otežanom komunikacijom.



### 3.3. Fizikalni pregled

Fizikalni pregled treba da je sveobuhvatan i treba da obuhvati sledeće dijelove:

- Inspekcija (opšte stanje i vitalni znaci)
- Postura
- Fizičke abnormalnosti (gubitak težine, kraća noga, kifoza, mišićna atrofija)
- Inspekcija i palpacija područja bola
- Procjena alodinije, hiperalgezije ili hiperestezije
- Obim pokreta u zglobu
- Opservacija abnormalnosti (slabosti, atrofije, hipertrofije, iritacije, osjetljivosti, bolnih okidača)
- Neurološki pregled (kranijalni i spinalni nervi, simpatički nervni sistem, koordinacija, mentalni status)

### 3.4. Druge dijagnostičke pretrage

Druge dijagnostičke pretrage uključuju:

- Laboratorijske analize krvi (za prisustvo inflamacije ili infekcije)
- RTG
- MR
- EMNG

Za postavljanje dijagnoze, nakon uzete anamneze i obavljenog fizikalnog pregleda, ljekar koristi i druge alatke kao što su upitnici za bol za pomoć u dijagnozi (*McGill Pain Questionnaire* ili *Brief Pain Inventory*, kratka skrining pitanja za neuropatsku bol).

## 4. TERAPIJA

U liječenju boli, potreban je multidisciplinarni pristup. Upotreba “analgetskih stepenica” koje je uvela SZO je izuzetno korisna.

Terapiju bola treba sprovoditi postepenim uvođenjem slabijih, a zatim jačih analgetika	A
--	---

Tabela 2. Analgetske stepenice prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji procjenjena na osnovu numeričke skale

		Jaki opijati: morfin, fentanil, buprenorfin
	Blagi opijati: tramadol, kodein, tapentadol	
paracetamol NSAIL	paracetamol NSAIL	Paracetamol NSAIL
<b>Blaga bol</b> Jačina <3	<b>Umjerena bol</b> Jačina 3-6	<b>Jaka bol</b> Jačina >6-10

### 4.1. Terapija akutne boli

U novije vrijeme se smatra da su jaka nociceptivna somatska i visceralna akutna bol, najznačajniji faktori razvoja endokrinih i neurohumoralnih poremećaja u neposrednom postoperacionom ili posttraumatskom periodu kao i u nizu ostalih kliničkih stanja praćenih snažnom boli. Tačno definisanje vrste bola je neophodno za postizanje zadovoljavajućeg liječenja.

Osim farmakoterapije koja se smatra stubom u terapiji bola, ne treba zanemariti i nefarmakološke mjere. Nekada su nefarmakološke mjere i jedino moguće rješenje za postizanje zadovoljavajuće analgezije.

Lijekovi koji se koriste u terapiji boli svrstavamo u dvije velike grupe: neopijatne i opijatne analgetike. Neopijatni analgetici su paracetamol i nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL), a predstavnici opijata su morfin, tramadol, kodein, fentanil itd. Pored analgetika primjenjuje se i tzv. adjuvantna terapija koja podrazumijeva primjenu antiepileptika, antidepresiva, kortikosteroida.

Neopijatni analgetici su posebno efikasni kod blage do umjerene glavobolje kao i kod bolova muskuloskeletnog porijekla. Uvođenjem parenteralnih oblika NSAIL (diklofenak, ketonal) proširuje se korisnost ove klase jedinjenja u liječenju akutne teške boli. U tabelama 3 i 4 su pobrojani najčešće korišćeni neopijatni i opijatni analgetici i njihove doze

Tabela 3. Najčešće korišćeni neopijatni analgetici i njihovo doziranje

Generičko ime	Oralno	Parenteralno
paracetamol	500-1000 mg 3-4 puta dnevno	1 g i.v. infuzija tokom 15 minuta
acetilsalicilna kiselina	300-900 mg do 4 puta dnevno	
ibuprofen	1200-1800 mg na dan podijeljeno u 3-4 doze	
ketoprofen	100-300 mg podijeljeno u 2 do 3 doze	50-100 mg i.m. ili iv. infuzija tokom 8 sati
naproksen	550 mg početna doza, a potom 275 mg 2-3 puta dnevno	
indometacin	50-75 mg početna doza	
diklofenak	75-150 mg u dve do tri podijeljene	50 mg i.m. ili i.v max 150 mg dnevna

	doze	doza
nimesulid	100 mg dva puta dnevno	
piroksikam	20 mg jednom dnevno	
meloksikam	7,5-15 mg dnevna doza	7,5-15 mg i.m. jednom dnevno
metamizol	500 mg	500-1000 mg i.m. ili sporom i.v
celekoksib	100-200 mg dnevno	

Tabela 4. Najčešće korišćeni opijatni analgetici i njihove doze

Generičko ime	Parenteralno	Peroralno
kodein	130 mg	200 mg
morfin	10 mg	30 mg
metadon	10 mg	20 mg
tramadol	100 mg	150 mg
fentanil	50 do 100 µg i.v. ;25 µg /h transdermalni flaster	
tapentadol		50 mg
buprenorfin	0,3-0,6 mg i.m. ili i.v.;35, 52.5 ili 70 µg/h transdermalni flaster	0,2-0,4 mg (sublingvalno)

#### 4.1.1. Liječenje akutne abdominalne i torakalne boli

Propisivanje analgetika za liječenje akutne boli u abdomenu dugo je bilo zanemarivano zbog straha da se ne prikrije klinička slika što bi dovelo do odlaganja potrebne hirurške intervencije. Prema izvještaju IASP-a, taj je strah neosnovan, jer su brojne randomizovane, kontrolisane studije dokazale da pažljivo titriranje intravenskih opioda neće prikriti klinički nalaz, niti povećati stopu dijagnostičkih grešaka ili odgoditi odgovarajuću hiruršku intervenciju.

Bol u grudnom košu vrlo je čest simptom koji bolesnika dovodi ljekaru. Zbog intenziteta i specifičnosti simptoma, bol u grudnom košu bolesnici doživljavaju kao ozbiljno, često i vitalno ugrožavajuće stanje koje zahtjeva efikasan dijagnostički postupak i sigurno utvrđivanje uzroka i ishodišta boli. Izvori torakalne boli mogu biti u kardiovaskularnom, pulmonalnom, gastrointestinalnom, neurogenom i muskuloskeletnom organskom sistemu.

Karakter bolnih impulsa proizašlih iz torakalnih organa može imati vrlo različite karakteristike nociceptivne somatske i visceralne boli te vrlo često tipične, neuropatske boli.

Doziranje po potrebi je prihvatljivo samo u terapiji akutne boli, ali čak i tad ako se očekuje da će akutna bol trajati tokom određenog perioda, doziranje analgetika treba biti kontinuirano.

Prilikom primjene analgetske terapije treba se pridržavati sljedećih principa:

- izbor analgetika zavisi od vrste i jačine boli prema trostepenoj skali SZO-e,
- treba imati na umu da analgetici, osim pozitivnih efekata, mogu nekritičnom primjenom izazvati kardiovaskularne ili respiratorne probleme.

Tabela 5. Analgetici u liječenju akutne abdominalne i torakalne boli

Lijek	Standardna doza	Neželjena dejstva
paracetamol	1 gram iv. inf.	oštećenje jetre u dozi > 4 g
metamizol	1 gram iv.	hipotenzija, agranulocitoza
diklofenak	75 mg iv. inf. polagano	gastrointestinalno oštećenje
ketoprofen	50 - 100 mg iv.	gastrointestinalno oštećenje
tramadol	50-100 mg iv.	mučnina, povraćanje

morfin	1 - 2 mg iv. svakih 10 min.	Povećava pritisak u Odijeovom sfinkteru, sedacija
fentaniil	25 - 50 µg svakih 5 - 10 min	depresija disanja, inhibicija peristaltike, sedacija
buprenorfin	0,4 mg sublingvalno	inhibicija peristaltike, sedacija,
metoklopramid	10 mg iv. polagano	ekstrapiramidni sindrom

Analgetike je zbog najveće biološke raspoloživosti, najsigurnije primjenjivati intravenskim putem. Intramuskularna i supkutana primjena se ne preporučuju zbog upitne apsorpcije i otežane i nesigurne titracije. U odabranim slučajevima je i primjena supozitorija vrlo efikasna. Prilikom titracije analgetske terapije važno je izbjeći sedativni efekt i očuvati psihičku i fizičku stabilnost bolesnika što se postiže čestim ponavljanjem malih doza analgetika.	I, A
Neselektivni NSAIL, opijati i intravenski primijenjen metamizol efikasno suzbijaju bol izazvanu renalnim kolikama. Neselektivni NSAIL umanjuju potrebu za dodatnim analgetikom i manja je učestalost povraćanja u odnosu na liječenje opijatima.	I, A
Istovremeno primijenjeni ketorolak i morfin efikasnije suzbijaju bol nego svaki od njih primijenjen posebno.	II
Kod bolesnika sa renalnim kolikama petidin i morfin imaju isti analgetički efekat	II
Relaksant glatke muskulature kao što je hioscin-butilbromid primijenjen uz NSAIL, opioide i metamizol ne dovodi do snažnijega analgetskog efekta.	I, A
Parenteralno primijenjeni diklofenak jednako je efikasan kao i parenteralno primijenjeni opijati, a efikasniji od hioscin-butilbromida kod bolesnika sa bilijarnim kolikama.	II
U liječenju dismenoreje NSAIL su efikasniji u odnosu na paracetamol.	I, A
Morfin je efikasan za liječenje akutne boli u grudima.	II
Spazmolitici efikasno smanjuju bol kod sindroma iritabilnog kolona.	I

#### 4.1.2. Liječenje perioperativne boli, postoperativne i postraumatske boli

Kontrola boli u ambulantnoj hirurgiji prema postojećim podacima i studijama studijama je neadekvatna i nedovoljna. Nedovoljna analgezija je razlog za odgađanja otpuštanja kući kod bolesnika u jednodnevnoj hirurgiji, a najčešći je uzrok ponovnog prijema u bolnicu odraslih bolesnika i djece nakon otpusta kući unutar 14 dana od operacije. Bol je uzrok poremećaja sna i odgađanja pokretnosti bolesnika. Najbolji prediktor postoperativne boli je postojanje preoperativne boli. Kod ovakvih pacijenata se preporučuje multimodalna analgezija.

Nakon tipičnih operativnih zahvata preporučuju se različite farmakoterapijske kombinacije u liječenju postoperativne boli (Tabela 6).

Tabela 6. Farmakoterapijske kombinacije u liječenju postoperativne boli

Jačina postoperativne boli	Terapija
Blaga do umjereno jaka bol npr. nakon operacije ingvinalne kile, varikoznih vena, laparoskopije	– Paracetamol – NSAIL (ibuprofen, ketoprofen, diklofenak)- ako nema kontraindikacija



	– Metamizol
Bol umjerene jačine npr. nakon artroplastike kuka, histerektomije	– Paracetamol – NSAIL (ibuprofen, ketoprofen, diklofenak)- ako nema kontraindikacija – Metamizol – Tramadol + paracetamol (kombinacija) – Paracetamol i infiltracija rane lokalnim anestetikom – Blok perifernog nerva (jednokratna injekcija lokalnog anestetika) ili injekcija opioida
Bol velike jačine npr. nakon torakotomije	– Paracetamol – NSAIL (ibuprofen, ketoprofen, diklofenak) – Metamizol – Tramadol + paracetamol (kombinacija) – Gabapentin – Epiduralna analgezija lokalnim anestetikom ili infiltracija velikih perifernih nervnih spletova lokalnim anestetikom ili injekcijom opijata

Infiltracija rane lokalnim anestheticima smanjuje upotrebu opijata i daje dobru i dugotrajnu analgeziju nakon ambulantnih operativnih zahvata. Ta metoda smanjuje mučninu i upotrebu opijata nakon ambulantnih operativnih zahvata.	II
Jednokratni blokovi perifernih živaca gornjih i donjih ekstremiteta lokalnim anestetikom daju dugotrajnu postoperativna analgeziju u ambulantnoj hirurgiji. Paravertebralni blok može osigurati dobru postoperativnu analgeziju kod zahvata na dojci.	IV II
Infraklavikularna blok anestezija osigurava uspješnu analgeziju, manje mučnine i povraćanja, kao i brži otpust kući nakon operacija šake i zapešća u poređenju s opštom anestezijom nakon koje je učinjena infiltracija rane lokalnim anestetikom.	II
Postoperativna infiltracija lokalnim anestheticima oko perifernih živaca može osigurati dobru analgeziju nakon ambulantnih hirurških zahvata, smanjiti potrošnju opijatnih analgetika, smanjiti poremećaje sna te omogućiti raniji otpust bolesnika kući i poboljšati rehabilitaciju ako je osigurana dobra edukacija bolesnika.	II, B
Utvrđeno je da perioperativno primjenjeni selektivni inhibitori preuzimanja noradrenalina smanjuju akutnu bol i postoperativnu potrebu za opijatima. Tapentadol je selektivni inhibitor preuzimanja noradrenalina na silaznom putu bola što je potvrđeno kod dijabetičke neuropatije. Tapentadol pokazuje efikasnost i na modelima nociceptivnih i inflamatornih bolova, uključujući postoperativni bol.	II

Karakter boli koja nastaje nakon traume i nakon operacije je sličan tako da je i analgezija slična.

Torakalna epiduralna analgezija i kontinuirani paravertebralni blok su primjenjivi i uspješni kod preloma rebara i nakon torakotomije. Blokovi (jednokratni i kontinuirani) perifernih nerava se preporučuju za analgeziju kod preloma ekstremiteta, kod kojih se primjenjuju i za intraoperativnu analgeziju.	IV
Jačina boli diktira izbor lijekova za sistemsku analgeziju. Morfin je lijek izbora za sistemsku analgeziju kod jake boli, a njegova upotreba može se značajno smanjiti kombinacijom sa paracetamolom, NSAIL ili ketaminom.	I, A

Tramadol kod politrauma ima sličan analgetski učinak kao i morfin, te se njegova primjena preporučuje tokom prehospitalne njege ovakvih bolesnika.	I, A
Kod velikih trauma tramadol primjenjen i.v. ima isti analgetski efekat kao ekvivalentska doza morfina (100-200 mg tramadola vs. 5-10 mg morfina).	I, A
Primjena ketamina pokazala se sigurnom za smanjenje proceduralne boli kod obrade rana, repozicije preloma i početne dijagnostike.	I, A
Ketamin (0,5mg/kg) ima isti analgetski efekat kao i morfin (0,1mg/kg). Kombinacija ova dva analgetika ima aditivni efekat (potrebna manja doza opijata).	I, A
Intravenski opijati su efikasni u liječenju akutne jake boli i trebaju biti titrirani u skladu sa protokolom.	I, A
Kako primjena svih opijata, sedativa i ketamina može dovesti do kvantitativnog poremećaja svijesti, potreban je oprez kod njihove primjene, posebno kad je u pitanju trauma glave. U tom slučaju se ne preporučuje upotreba tih lijekova bez monitoringa disanja.	I, A

#### 4.1.3. Liječenje boli kod opekotina

Karakteristika gotovo svih opekotina je jako izražena i intenzivna bol od trenutka nastanka traume. Jača je kad je opekotina površinska, kad je veća opečena površina i kada je opekotina lokalizovana na mjestima bogatijim receptorima bola, kao što je šaka ili lice.

Oralni NSAID i paracetamol su blagi analgetici koji su efikasni samo kod manjih opekotina, dok su za liječenje teških opekotina neprikladni. NSAID i paracetamol su korisni u liječenju manjih opekotina, obično u ambulantnim uslovima.

Za hospitalizovane bolesnike sa opekotinama, opijati su osnova farmakološke kontrole boli. Kod pacijenata sa opekotinama su obično povećane potrebe za opijatima, tako da doze mogu premašiti standardne preporuke za doziranje. Razvoj tolerancija je izazov tokom oporavka pacijenta sa opekotinama.

Anksioznost je uobičajena pojava kod opekotina i može biti usko povezana sa bolom. Bol u pozadini i predviđanje proceduralne boli pogoršavaju anksioznost, što pak može pojačati bol. Iz tog razloga se anksiolitički lijekovi obično koriste u kombinaciji sa opijatima u liječenju opekotine. Kada se benzodiazepini primjenjuju kao dodatak opijatima, uočeno je da oni smanjuju i pozadinski bol i bol kod pacijenata sa visokim stepenom proceduralne boli.

Pacijenti koji imaju visok stepen boli i proceduralne anksioznosti imaju najveću korist od anksiolitičke terapije. Čini se da i antidepresivi pojačavaju analgeziju izazvanu opijatima, posebno u bolesnika s hroničnim (neuropatskim) bol. Antipsihotični lijekovi (npr. haloperidol i kvetiapin) su takođe dobre opcije i sve više se koriste za liječenje anksioznosti i agitacije povezane sa opekotinama.

Analgezija koju kontroliše bolesnik, ( <i>Patient Controlled Analgesia</i> , PCA) odnosi se na tehnike u kojima bolesnik sam sebi daje male doze lijeka, sistemski ili u tehnikama regionalne analgezije. Određivanje doze mora biti individualno kako bi se postigla primjerena analgezija. Opijatna analgezija primijenjena tom metodom postiže bolju kontrolu boli nego parenteralna primjena opijata i sigurna je i efikasna metoda za postizanje fleksibilne analgezije kod pacijenata sa opekotinama.	I
---	---

Tabela 7. Faramakoterapija akutne boli izazvane različitim uzrocima

Tip boli/uzrok	Neopijati	Opijati	Adjuvantni analgetici	Drugo
----------------	-----------	---------	-----------------------	-------

Akutna bol	paracetamol NSAIL metamizol	Sistemske opioidi		
Perioperativna bol	paracetamol, NSAIL metamizol		Lokalni anestetici (lidokain, bupivakain)	
Velika trauma (generalizovana bol)	Paracetamol NSAIL metamizol tokom postraumatske faze ozdravljenja	Bolus ili kontinuirani i.v. opioidi tokom hitne faze, p.o. ili i.v. tokom faze ozdravljenja	i.v. ketamin (vrlo rijetko)	
Velika trauma (regionalna bol)	NSAIL (parenteralno, oralno) metamizol	Bolus ili kontinuirani i.v. opioidi tokom hitne faze plus regionalna anestezija	i.v. ketamin (vrlo rijetko)	
Opekotine	paracetamol, NSAIL metamizol (samo u akutnoj fazi)	Visoke doze i.v. opioida: fentanil, morfin	Parenteralno ketamin (vrlo rijetko)	Benzodiazepini
Mala trauma	paracetamol, NSAIL metamizol	Opioidi za blagu do umjerenu bol		
Proceduralna bol	NSAIL metamizol	i.v. opioidi: (morfin, fentanil)	Lokalni anestetici	Benzodiazepini

#### 4.1.4. Drugi tipovi akutne boli

##### 4.1.4.1. Akutna bol u donjem dijelu leđa

Akutna bol u svim dijelovima kičme je veoma često stanje kod pacijenata u porodičnoj medicini. Oko 95% slučajeva akutne boli u donjem dijelu leđa kod osoba bez faktora rizika ne zahtijeva posebnu terapijsku niti dijagnostičku intervenciju.

Ključne preporuke za liječenje boli u donjem dijelu leđa su bazirane na osnovu kliničkih istraživanja.

Pacijenta treba umiriti i detaljno upoznati o prirodi, predviđenom toku bolesti i liječenja kao i očekivanom dobrom krajnjem ishodu bolesti.	I, A
Preporuka o nastavku aktivnosti i vježbe korisni su kod bolesnika sa akutnom boli u leđima (I). Ne postoji randomizovana studija koja je fokusirana na efekte ležanja u krevetu, te se ne može preporučiti kao terapija ležanje duže od 3-4 dana. Pacijenti mogu nastaviti svoje životne aktivnosti u mjeri koju im bolovi dopuštaju, izbjegavajući položaje koji uzrokuju bol. Teži bolovi zahtijevaju ležanje u rasterećujućem položaju (modifikovani Williamsov položaj, položaj na boku uz fleksiju trupa, kukova i koljena).	

<p>Analgetici se trebaju propisati u odgovarajućem vremenskom intervalu, a ne po potrebi. Paracetamol je lijek izbora za početak terapije. Efikasno smanjuje bol u dozi od 3-4 x 500 mg, ili 3 x 1 g.</p> <p>NSAIL se preporučuju ukoliko je paracetamol nedostatan da kupira bol.</p> <p>Ibuprofen i diklofenak su veoma efikasni i imaju najmanji rizik od gastrointestinalnih komplikacija. Mogu se propisivati do 10 dana kontinuirano, a zatim po potrebi.</p> <p>Preporučene doze: <b>ibuprofen</b>: 2-3 x 400–600 mg/dan, max. 2,4 g/dan; <b>diklofenak</b>: 2-3 x 50 mg per os ili 1-2 x 50mg rektalno.</p>
<p><b>Kombinacija paracetamola sa ibuprofenom ili nekim drugim NSAIL ispoljava jače analgetsko dejstvo uz manju učestalost neželjenih dejstava.</b></p>
<p>Novi COX-2 selektivni inhibitori preporučuju se kod pacijenata sa rizikom od krvarenja iz GIT-a. Kontraindikovani su kod pacijenata sa rizikom od kardiovaskulrnih bolesti.</p>
<p>Oralni opijati nisu lijekovi prvoga izbora. Mogu se preporučiti kratkodjelujući opijati u primjerenim vremenskim intervalima ako druge metode nisu bile uspješne. Potreba za njihovom primjenom zahtijeva ponovnu procjenu stanja.</p>
<p>Dodavanje blagih opijata (kodein ili tramadol), paracetamolu i NSAIL se preporučuje ukoliko je pojedinačni efekat nedovoljan.</p> <p>Preporučena doza za <b>tramadol</b> iznosi 50-100 mg 1-2 dnevno, a maksimalna dnevna doza je 400 mg. Mogu se koristiti lijekovi koji sadrže kombinaciju <b>paracetamola i tramadola</b> u dozi od 37,5 mg tramadola i 325 mg paracetamola.</p>
<p>Benzodiazepini kao što su diazepam i bromazepam, iako imaju značajan mioreksalantni efekat i na taj način smanjuju intenzitet bola, ne mogu zamijeniti prethodne klasične analgetske lijekove.</p> <p>Benzodiazepine bi trebalo davati kratkotrajno, od 3-5 dana kako bi se poboljšalo maksimalno analgetsko dejstvo. Akcenat je na kratkotrajnom davanju budući da mogu uzrokovati pospanost i dovesti do fizičke zavisnosti već nakon kraće upotrebe.</p> <p>Sistemske kortikosteroidi nisu pokazali efikasnost za terapiju bola u donjem dijelu leđa sa ili bez simptoma od strane <i>n. ischiadicus</i>-a.</p>
<p>Dodatak lijekova poput antiepileptika, antidepresiva ili mišićnih relaksanata se ne preporučuje kao rutinska terapija u liječenju akutne boli u leđima.</p>

Kompletan neurološki pregled i dodatnu dijagnostiku treba provesti kod bolesnika koji imaju neki od faktora rizika kao što su: starost iznad 50 godina, infekcija, imunosupresija, ranija maligna bolest, prethodna trauma, neobjašnjeni gubitak tjelesne težine, bol u donjim ekstremitetima, gubitak kontrole sfinktera i pogoršanje boli uprkos započetoj terapiji.

#### 4.1.4.2. Akutna bol kod osteoartritisa

Liječenje pacijenata sa kliničkom dijagnozom osteoartritisa (OA) podrazumijeva primjenu i nefarmakološke i farmakološke terapije. Liječenje se kod ove grupe pacijenat razlikuje u zavisnosti od toga koji su zglobovi zahvaćeni bolešću.

<p>Preporuke za početnu terapiju OA šaka predviđaju primjenu topikalnog kapsaicina, NSAIL za lokalnu primjenu, zatim oralni NSAIL, uključujući i selektivne inhibitore COX-2, paracetamola, tramadola ili njihove kombinacije.</p> <p>Uslovne su preporuke da se u početnoj fazi bolesti ne koristi intraartikularna terapija te opijadni analgetici.</p> <p>Uslovna preporuka kod osoba starijih od 75 godina je da bi trebalo da koriste topikalne, a ne oralne NSAIL, dok za osobe mlađe od 75 godina ne postoji takva preferencija u načinu primjene lijekova.</p>	II , B
<p>Preporuke za početno liječenje OA koljena i kuka predviđaju primjenu lokalnih i oralnih NSAIL, paracetamola, tramadola ili njihove kombinacije.</p> <p>Kod ove lokalizacije se u početnom stadiju preporučuje i primjena intraartikularnih injekcija kortikosteroida.</p>	II, B

#### 4.1.4.3. Akutna glavobolja – migrena

Liječenje migrene je kompleksno i ne podrazumijeva samo primjenu farmakoloških mjera nego je poželjno izbjegavati i neke faktore životnog stila koji doprinose pojavi migrene poput:

- neredovno uzimanje obroka
- neredovan san ili premalo sna
- stresan životni stil
- prekomjerna konzumacija kofeina
- nedostatak fizičke aktivnosti
- gojaznost

Kod pojave akutnog napada migrene je potrebno koristiti akutnu farmakološku terapiju, dok profilaktička farmakološka terapija ima za cilj smanjenje učestalosti napada. U terapiji akutnog napada migrene je važno **što prije** (od početka napada) popiti analgetike.

Liječenje akutnog napada migrene podrazumijeva primjenu NSAIL ili triptana ili njihove kombinacije.

- ibuprofena 400-800 mg, ili
- acetilsalicilne kiseline 1000 mg, ili
- naproksena 500-1000 mg, ili
- diklofenaka 50-100 mg, ili
- paracetamola 1000 mg, ili
- metamizola 1000 mg.

Kombinovani preparati NSAIL ili paracetamola sa malom dozom kofeina (npr. paracetamol+ aspirin+ kofein) mogu biti korisni.

Triptani (agonisti 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptora) se primjenjuju u različitim farmaceutskim oblicima često uz dodatak antiemetika, ako je izražena mučnina. Ukoliko postoji slabija djelotvornost jednog lijeka, treba pokušati sa drugim jer je kao i kod NSAIL, izražena individualna osjetljivost.

- oralni oblik: sumatriptan 25-100 mg, rizatriptan 5-20 mg, almotriptan 6.25-25 mg, zolmitriptan 2,5-10 mg, eletriptan 20-40 mg, frovatriptan 2,5-5 mg, naratriptan 1-5 mg.
- supkutani oblik: sumatriptan 6-12 mg, koristiti za napade otporne na oralne oblike triptana.

- oralne disperzibilne tablete: zolmitriptan 2,5 mg ili rizatriptan 10 mg ako gutanje tečnosti pogoršava mučninu.
- nazalni sprej: zolmitriptan 5-10 mg ili sumatriptan 5-40 mg.
- antiemetici: domperidon 10 mg ili metoklopramid 10 mg zbog mučnine.

Zbog kratkog dejstva triptana često se preporučuje njihova kombinovana primjena sa NSAIL ili primjena triptana sa dužim dejstvom kao što je frovatriptan. Preporuka je da se triptani ne primjenjuju duže od 9 dana mjesečno.

Kombinovani preparati NSAIL ili paracetamola sa malom dozom kofeina (npr. paracetamol+ aspirin+ kofein) mogu biti korisni.

U liječenju akutnog napada migrene se koristi kombinovana primjenu NSAIL (npr. naproksen 500-550 mg) i triptana.

Posljednja linija liječenja akutnog napada migrene podrazumijeva primjenu kombinovanih analgetika u kombinaciji fiksnih doza uz opijatne analgetika; npr. kodein ako je potrebno, ali nije preporučljivo za rutinsku upotrebu.

Derivati ergotalkaloida poput ergotamina i dihidroergotamina (5HT<sub>1</sub> agonisti) se ne preporučuju rutinski zbog neželjenih dejsta. Ova grupa lijekova se preporučuje samo kod pacijenata koji imaju duge napade migrene koji ne reaguju na dugodjelujuće triptane kao i pacijente sklone rekurentni glavoboljama. Preporuka je da se i ergotalkaloidi ne primjenjuju duže od 9 dana mjesečno.

Aspirin (900 mg) se preporučuje kao lijek prvog izbora za bolesnike sa akutnom migrenom.	I, A
Ibuprofen (400 mg) se preporučuje kao lijek prvog izbora za bolesnike sa akutnom migrenom. Ako je neefikasna, dozu treba povećati na 600 mg.	I; A
Paracetamol (1.000 mg) se može uzeti u obzir za liječenje bolesnika sa akutnom migrenom koji nisu u stanju primati druge vidove akutne terapije.	I, A
Metoklopramid (10 mg) se može uzeti u obzir u liječenju glavobolje kod bolesnika sa akutnom migrenom. Oni se mogu koristiti ili kao oralna ili parenteralna formulacija.	I, A
Triptani se preporučuju kao lijekovi prvog izbora za bolesnike sa akutnom migrenom. Prvi izbor je sumatriptan (50-100 mg), ali drugi bi trebali biti ponuđeni ako sumatriptan ne bude djelotvoran.	I, A
Ergotaminski derivati povećavaju rizik od ozbiljnih srčanih događaja.	I, A
Kombinovanu terapiju sumatriptanom (50-85 mg) i naproksenom (500 mg) treba razmotriti u liječenju bolesnika sa akutnom migrenom.	I, A

Profilaksa migrene se provodi:

- Kad su napadi češći od dva puta mjesečno.
- Kad su lijekovi za akutnu terapiju neefikasni I kontraindikovani.
- U slučaju rijetkih oblika migrene i kod pacijenata sa rizikom od razvoja migrenskog infarkta.
- U profilaksi migrene mogu se koristiti beta blokatori, antiepileptici i antidepresivi.

Propranolol (80-160 mg dnevno) se preporučuje kao profilaktički tretman prve linije za pacijente sa epizodnom ili hroničnom migrenom.	I, A
Topirammat (50-100 mg dnevno) se preporučuje kao profilaktički tretman pacijentima sa epizodnom ili hroničnom migrenom.	I, A
Amitriptilin (25-150 mg noću) se treba smatrati profilaktičkim tretmanom za pacijente sa epizodnom ili hroničnom migrenom.	I, A
Natrijum valproat (400-1 500 mg dnevno) se može smatrati profilaktičkim tretmanom za pacijente sa epizodnom ili hroničnom migrenom.	I, A
Botulini toksin A se preporučuje za profilaktičko liječenje bolesnika sa hroničnom migrenom gdje je liječenje prekomjerno korišteno i pacijenti su na odgovarajući način tretirani sa tri ili više peroralnih profilaktičkih tretmana migrene.	I, A

Tabela 8. Lijekovi za profilaksu migrene i preporučene doze

Grupa	Lijekovi i doze
beta blokatori	propranolol 80-160 mg na dan metoprolol 50-200 mg na dan
antiepileptici	topirammat 50-100 mg na dan valproinska kiselina 400-1500 mg na dan
antidepresivi	amitriptilin 10 mg uveče, po potrebi povećati na 50-75 mg

#### 4.1.4.4. Dismenoreja

- Akutna bol kod dismenoreje se liječi primjenom NSAIL i/ili paracetamola. Primjena traje 2-3 dana, dok traju simptomi.
- Ibuprofen se preporučuje kao lijek prvog izbora, jer kliničke studije pokazuju najbolji profil koristi i rizika.
- Primjena spazmolitika ne obezbjeđuje efikasno smanjenje bola.
- Mogu se primjenjivati antiemetici kod izražene mučnine.
- Primjena nefarmakoloških mjera poput zagrijavanja bolnog mjesta, akupunktura, joga i drugih vrsta vježbi mogu biti korisne.

## 4.2. Terapija hronične boli

Hronična bol spada u najčešće zdravstvene probleme na primarnom nivou zdravstvene zaštite i kod većine pacijenata se i liječi na primarnom nivou, dok se manji procenat pacijenata, za specifične vrste bola, upućuje na sekundarni i tercijarni nivo zdravstvene zaštite. Liječenje hronične boli je povezana sa velikim ličnim i društvenim troškovima; takve osobe često imaju smanjen kvalitet života i terapijske potrebe koje nisu u potpunosti zadovoljene.

### 4.2.1. Liječenje hronične primarne boli

Hronična primarna bol se definiše kao bol u jednoj ili više anatomskih regija koja traje, ili se ponavlja, duže od 3 mjeseca i povezan je sa emocionalnim stresom ili značajnim funkcionalnim invaliditetom i ne može biti objašnjen drugim oblikom hronične boli.

U skladu sa analgetskom skalom SZO, paracetamol se pokazao kao veoma korisatan pa terapiju obavezno početi ovim lijekom.	C
Pregabalin (najmanje 300 mg dnevno) je preporučen u tretmanu pacijenata sa fibromijalgijom.	I, A
Duloxetine (60 mg/dan) bi se trebao razmotriti u liječenju pacijanata sa fibromijalgijom.	I, A
Amitriptilin (25-125 mg/dan) bi se trebao razmotriti u liječenju pacijenata sa fibromijalgijom.	I, A
Fluoxetin (20-80 mg/dan) bi se trebao razmotriti u liječenju pacijenata sa fibromijalgijom.	I, B

### 4.2.2. Liječenje kancerske boli

Hronična kancerska bol je bol koja se javlja bilo zbog samog karcinoma (primarni tumor ili metastaze) ili kao bol zbog terapije karcinoma (hirurška, hemioterapija, radioterapija). Kancerska bol se na osnovu lokalizacije procjenjuje kao visceralna, muskuloskeletna i somatosenzorna (neuropatska) bol.

Osnovni principi upotrebe analgetika prema SZO su:



- **Primjena lijekova na usta.** Peroralni put se preporučuje za sve analgetike, uključujući i morfin. S obzirom da će se lijekovi za terapiju hroničnog kancerskog bola koristiti u dužem vremenskom periodu, peroralna primjena podesna je i za pacijenta, i za porodicu, i za zdravstvene radnike. Uvođenje parenteralnog načina primjene lijekova treba razmotriti onda kada pacijent ne može da guta, kada povraća, u stanju je konfuzije ili onda kada je bol takvog intenziteta da se zahtijeva brzo povećavanje doza.
- **Redovna primjena lijekova prema satnici.** Analgetike za liječenje hroničnog bola potrebno je prepisivati u redovnim vremenskim intervalima, a ne "po potrebi", kako bi se u plazmi održao potreban terapijski nivo lijeka koji sprečava pojavu proboja bola. Lijek se dodaje "po potrebi" samo za akutne proboje bola.
- **Primjena lijekova po principu stepenica.** Prihvaćeni princip u izboru analgetičkog lijeka u terapiji hroničnog kancerskog bola predstavlja princip stepenica SZO. Jačina bola je najvažnija za izbor lijeka protiv bola.  
Liječenje blagih bolova započinje se neopioidnim analgeticima (paracetamol i NSAIL) uz eventualni dodatak koanalgetika (**prva stepenica**).  
Za umjereno jake bolesti koristi se slabi opioid (tramadol, kodein) uz dodatak paracetamola i/ili NSAIL i koanalgetika (**druga stepenica**).  
Kod jakih bolova primjenjuju se jaki opioid (morfin) uz dodatak paracetamola i/ili NSAIL i koanalgetika (**treća stepenica**).
- **Individualni pristup.** Plan liječenja pravi se za svakog bolesnika ponaosob, uzimajući u obzir uzrok bola, starost bolesnika, očuvanost jetre odnosno bubrega, i pridružena oboljenja. Efekat lijekova se takođe razlikuje od osobe do osobe. Ponekad je potrebno promijeniti nekoliko lijekova dok se ne nađe lijek sa najpovoljnijim odnosom između djelovanja na bol i neželjenih dejstava.
- **Voditi računa o detaljima.** Terapija bola najbolje se tretira ukoliko se vodi računa o detaljima stanja i primjene terapije što se posebno odnosi na pojavu neželjenih dejstava.

#### Ključne preporuke za liječenje kancerske boli

Transmukozni oblici fentanila su brzo efikasni u liječenju akutnog probijajućeg bola kod pacijenata sa karcinomom.	I, A
Radioterapija i bisfonati su efikasni u tretmanu metastaza na kostima.	I, A
Doze opijata za svakog pacijenta sa karcinomom se moraju titrirati da se postigne maksimalni analgetski efekat sa minimalnim neželjenim efektima.	II
Analgetske lijekove za karcinom treba prilagoditi izmjenama intenziteta bolova.	III
Neuropatski ili kombinacija nociceptivni-neuropatski bol čini 40% bola kod pacijenata sa karcinomom.	IV, C
Opioidna rotacija se preporučuje ukoliko se visokom dozom propisanog opioida ne postiže željeni analgetski efekat (pojava tolerancije) ili ukoliko propisani opioid izaziva nuspojave.	B

Transdermalni buprenorfin u poređenju s ostalim opioidima vrlo dobro djeluje na neuropatsku komponentu boli.	B
--	---

#### 4.2.3. Liječenje hronične postoperativne i posttraumatske boli

S obzirom da je liječenje hronične postoperativne boli kompleksno, potrebno je razmotriti ranu postoperativnu analgeziju u svrhu prevencije navedene boli. Preventivna analgezija se provodi u prvim danima nakon operacije, što nije u domenu rada timova porodične medicine.

Gabapentin i pregabalin koriste se i u liječenju postoperativne boli jer imaju izražen:

- Anksiolitički efekat
- Smanjuje pojavu postoperativne mučnine i povraćanja
- Zadovoljavajući analgetski efekat u liječenju postoperativne boli
- Sprečava nastanak hronične postoperativne boli
- Smanjuje potrebu za analgeticima u postoperativnom periodu

#### 4.2.4. Liječenje neuropatske boli

U terapiji neuropatske boli se koriste različite grupe lijekova i to: antidepresivi, antiepileptici, kortikosteroidi, miorelaksansi i neuroleptici. Opšte uvjerenje je da opijati nisu djelotvorni kod neuropatske boli (C).

Najčešće korišteni triciklički antidepresivi su: amitriptilin, doksepin, imipramine i klomipramin.

U nekim tipovima neurogene boli, posebno onim sa epizodnim ili paroksizmalnim nastupom boli (neuralgija trigeminusa i glosofaringeusa, fantomska bol) lijekovi izbora su antiepileptici, posebno karbamazepin, ali i hidantoinati, klonazepam i derivati valproinske kiseline.

Lokalni anestetici i antiaritmici isprobavaju se u dijabetičkoj polineuropatiji, postapoplektičkoj neurogenoj boli, neuralgiji trigeminusa i *Raynaud*-ovom sindromu.

<b>Karbamazepin</b> (inicijalno 100 mg 1-2 puta dnevno do max 800 mg dnevno) je efikasan u liječenju pacijenata sa neuropatskom boli. Treba razmotriti potencijalne rizike od neželjenih efekata.	B
<b>Gabapentin</b> (inicijalno 300 mg do max 3600 mg dnevno) bi se trebao razmotriti u liječenju pacijenata sa neuropatskom boli.	A
<b>Pregabalin</b> (25 mg dva puta dnevno do max 300 mg dva puta dnevno) se preporučuje za liječenje pacijenata sa neuropatskom boli ako su drugi tretmani prve i druge linije bili neuspješni.	A
<b>Amitriptilin</b> (25 mg početna doza do 75 mg/dan) bi se trebao razmotriti u liječenju pacijenata sa neuropatskom boli (isključujući neuropatsku bol kod pacijenata sa HIV infekcijom)	A
<b>Duloksetin</b> (60 mg/dan) bi se trebao razmotriti u liječenju pacijenata sa dijabetičkom	A

polineuropatijom ako su drugi tretmani prve i druge linije bili neuspješni.	
Kombinovana terapija bi se trebala razmotriti kod pacijenata sa neuropatskom boli	A
<b>Tapentadol</b> (100 mg početna doza do max 500 mg)) kao inhibitor preuzimanja noradrenalina je pokazao terapijski efekat u liječenju dijabetičke polineuropatije.	A
Iako opioidi nisu prva linija u liječenju neuropatske boli, <b>buprenorfin, transdermalno</b> (35µg/h, početna doza do 75µg/h) bi se trebao razmotriti kao efikasna terapija za pacijente sa dijabetičkom polineuropatijom.	C

Psihotropna sredstva iz reda benzodiazepina i neuroleptika fenotiazinskog tipa često se koriste kao adjuvantna medikamentna terapija, iako nemaju analgetsko djelovanje u užem smislu.

Tabela 9. Najčešće korišteni antidepresivi i antikonvulzivi i njihove doze u terapiji hroničnog bola

Antidepresivi	Doza	Antikonvulzivi	Doza
doksepin	25 mg-300 mg na dan	fenitoin	
amitriptilin	25 mg—75 mg na dan	karbamazepin	200 mg -800 mg na dan
imipramin	25 mg-200 mg na dan	okskarbazepin	600 mg-2400 mg na dan
dezipramin	100 mg- 300 mg na dan	klonzepam	0,5 mg-8 mg na dan
venlafaksin	75 mg-225 mg na dan	gabapentin	300 mg- 3600 mg na dan
duloksetin	60 mg-120 mg na dan	pregabalin	25 mg-600 mg na dan

Osim farmakoloških u liječenju boli koriste se i tzv. nefarmakološke metode liječenja boli:

- TENS (transkutana električna nervna stimulacija)
- magnetoterapija
- laseroterapija
- UZV
- akupunktura
- periferni nervni blokovi
- fizikalna terapija

#### 4.2.5. Liječenje hronične glavobolje i orofacijalne boli

U liječenju hronične glavobolje i orofacijalnog bola koriste se jednostavni analgetici, NSAIL, blagi opijati te triciklički antidepresivi.

Jednostavni analgetici kao što su paracetamol, ili NSAIL, sami ili u kombinaciji su efikasni u tretmanu tenziona glavobolje.	I
Metoklopramid, metamizol i hlorpromazin su visoko efikasni u parenteralnoj terapiji tenziona glavobolje i migrene.	I

Paracetamol je efikasan u terapiji migrene iako manje nego drugi analgetici; efikasnost je povećana kada se kombinuje sa metoklopramidom.	I
Aspirin, ibuprofen, diklofenak su efikasni u terapiji migrene; ibuprofen obezbjeđuje brži početak djelovanja.	I
Ergotaminski derivati osim triptana povećavaju rizik od ozbiljnih srčanih događaja.	III
Paracetamol, NSAIL i opiodi, sami ili u kombinaciji su efikasni u terapiji orofacijalnih bolova.	I
Tramadol pruža jednaku analgeziju kao i kombinacija aspirin-blagi opiod i paracetamol-blagi opiod, dok kombinacija tramadol-paracetamol pruža superiorniju analgeziju.	I
Triciklički antidepresivi su efikasni u tretmanu hronične glavobolje.	I

#### 4.2.6. Liječenje hronične visceralne boli

U liječenju hronične visceralne boli se koriste “analgetske stepenice”, uključujući i jake opioide ali za organske visceralne poremećaje. Prva linija izbora su NSAIL kao i paracetamol koji je siguran u liječenju visceralne boli. Na kraju, kao treća stepenica mogu da se upotrijebe i opijati. Takođe se preporučuju adjuvantni analgetici kao što su antidepresivi i antikonvulzivi kod pacijenata sa znakovima hiperalgizije i alodinije.

#### 4.2.7. Liječenje hronične muskuloskeletne boli

U liječenju hronične muskuloskeletne boli koriste se NSAIL (COX-1 I COX-2 inhibitori), te paracetamol i metamizol (Tabela 10). Pored ovih, u terapiju se mogu uključiti i blagi opiodi kao što su tramadol i kodein (samostalno ili u kombinaciji sa paracetamolom), ili tapentadol.

Tabela 10. Vrste analgetika, doza i put davanja u terapiji hronične muskuloskeletne boli

Analgetik	Doza	Način primjene
<i>Neselektivni COX inhibitori:</i>		
ibuprofen	3x400-600mg	p.o.
diklofenak	2x75mg	p.o. ili i.m.
	3x50mg	p.o.
	2x100mg	rektalno
ketoprofen	1-2x100mg	p.o. ili i.v., i.m.
deksketoprofen	3x25mg	p.o.
naproksen	2x375mg, 2x550mg	p.o.
indomethacin	3x25mg, 75mg, 2x75mg	p.o.

<i>Selektivni COX 2 inhibitori:</i>		
meloksikam	1x7.5mg, 1x15mg	p.o.
celekoksib	1-2x200mg	p.o.
<i>Ostali analgetici</i>		
metamizol	3-4x500mg, 2,5g/5ml	p.o., i.v.,i.m.
paracetamol	1-4g	p.o.

### Ključne preporuke za liječenje hronične muskuloskeletne boli.

Paracetamol (1-3 g/dan) bi se trebao razmotriti sam ili u kombinaciji sa NSAIL u liječenju osteoartritisa kuka i koljena.	C
Jaki opijati bi se trebali razmotriti kod hronične boli u leđima i osteoartritisa i nastaviti ako postoji kontinuirano ublažavanje boli. Takođe su potrebni redovni pregledi.	B
Pacijenti kojima se propisuju opijati se moraju upozoriti na česte neželjene efekte kao što je mučnina i zatvor.	
Kardiovaskularni i gastrointestinalni rizici se moraju uzeti u obzir kod propisivanja NSAIL. NSAIL pokazuju veću efikasnost u smanjenju bola u leđima i bola kod osteoporoze u odnosu na paracetamol.	B
Lokalni NSAIL bi se trebali razmotriti u tretmanu pacijenata sa hroničnim muskuloskeletnim bolom, posebno kod pacijenata koji ne podnose oralne NSAIL.	A
Triciklički antidepresivi se ne bi trebali koristiti u liječenju hronične boli u donjem dijelu leđa.	A
Duloksetin (60 mg/dan) bi se trebao razmotriti u liječenju pacijenata sa fibromijalgijom i osteoartritisom.	A

### 4.3. Terapija boli kod djece

Liječenje boli u dječijoj dobi je specifično zbog anatomskih i fizioloških razlika između djece i odraslih. Djetinjstvo je razdoblje izrazitog rasta i razvoja, gdje osim tjelesnog sazrijevanja dolazi do velikih promjena u kognitivnom i psihološkom razvoju, čemu treba posvetiti posebnu pažnju.

Iako se smatra da su bolni hronični sindromi uglavnom vezani za odrasle, i u dječjoj dobi susrećemo se sa različitim tipovima boli – akutnom i hroničnom, malignog i nemalignog porijekla, nociceptivnom, somatskom i visceralnom te neuropatskom boli.

Akutnu bol (izazvanu traumom, upalnim procesima, različitim dijagnostičkim postupcima, operativnim liječenjem) je lako prepoznati i odmah djelovati, ali je prepoznavanje i liječenje hronične boli u dječjoj dobi značajno komplikovanije.

Dužim trajanjem boli dolazi do prilagođavanja vegetativnog nervnog sistema, bez objektivnih pokazatelja boli, ali u dječijoj dobi se obično javljaju poremećaji ponašanja, kao što su: poremećaj spavanja i hranjenja, nezainteresovanost za igru i vršnjake.

Hronična bol može biti malignog (često sa neuropatskom komponentom) ili nemalignog porijekla. Ove druge vrste hronične boli su kod djece rjeđe nego kod odraslih, ali postoje, poput hronične glavobolje migrenske ili tenzijske, recidivirajućih boli u abdomenu, boli u kostima i zglobovima bilo imunološkog, reumatskog ili posttraumatskog porijekla.

Podaci o incidenci akutne i hronične boli kod djece su oskudni, jer su epidemiološka istraživanja u dječjoj dobi teška zbog razlika koje postoje u ispitivanim grupama od novorođenačke dobi do adolescenata, s obzirom na sazrijevanje, kognitivni, emocionalni, fizički i psihološki razvoj.

Iskazivanje boli zavisi od kognitivnog razvoja djeteta i razvoja govora te je važno bol kod djeteta prepoznati da bi se mogla aktivno liječiti. Za procjenu uspješnosti liječenja boli potrebno je i određivanje intenziteta boli, uz pomoć različitih ljestvica prilagođenih dobi djeteta. Dječije iskazivanje boli se mijenja sa uzrastom.

Ljestvice za procjenu boli u djece se zasnivaju na promjenama ponašanja djeteta i na promjenama u fiziološkim pokazateljima boli (jednodimenzionalne skale) te na njihovoj kombinaciji (multidimenzionalne). Najbolje je kad dijete samo može procijeniti intenzitet boli te se u predškolskoj i školskoj dobi upotrebljavaju skale za samoprocjenu boli (numeričke i vizuelno-analogne; VAS).

Tabela 11. Vrste analgetika, doze i način primjene u terapiji boli kod djece

<b>Analgetik</b>	<b>Doza</b>	<b>Način primjene</b>
paracetamol	20 mg/kg, zatim 15 mg/kg	peroralni svaka 4 sata
	40 mg/kg, zatim 20 mg/kg	rektalni svakih 6-8 h
	7,5, mg/kg novorođenčad i dojenčad, a veća djeca 15 mg/kg	intravenski svakih 6 h
ibuprofen	5-10 mg/kg	Peroralno, rektalno svakih 6-8 h

diklofenak	0,5-1,5 mg/kg	Peroralno, rektalno svakih 8 h
ketoprofen	1 mg/kg	peroralno, rektalno, i.v. svakih 8 h
tramadol	1-2 mg/kg	peroralno, rektalno, i.v.,
	0,2-0,4 mg/kg/h	Infuzija
morfin	0,1-0,2 mg/kg	i.v.
	0,01mg-0,04 mg/kg/h	Infuzija
	0,2-0,5 mg/kg	peroralno svaka 4 h
fentanil	1-3 mcg/kg	i.v.
alfentanil	5-10 mcg/kg	i.v.

<p>Za farmakološko liječenje boli u dječijem uzrastu preporučuje se primjena dvostepene skale bola prema SZO pri odabiru analgetika, koji treba biti odgovarajuće jačine i trajanja djelovanja, koji treba biti primjenjen pravim putem, u jednakim razmacima i u pravoj dozi.</p>	A
<p>Preporučuje se korišćenje analgetskog tretmana u dva koraka u skladu sa procijenjenim nivoom bola kod djeteta.</p>	
<p>Paracetamol i ibuprofen su lijekovi izbora u prvom koraku (blagi bol).</p> <p>I paracetamol i ibuprofen moraju biti stavljeni na raspolaganje za tretman u prvom koraku.</p>	
<p>Upotreba jakih opioidnih analgetika se preporučuje za ublažavanje umjerenog do jakog perzistirajućeg bola kod djece sa medicinskim bolestima.</p>	
<p>Morfin se preporučuje kao jak opioid prve linije za liječenje trajnih umjerenih do jakih bolova kod djece.</p>	
<p>Nema dovoljno dokaza koji bi preporučili bilo koji alternativni opioid u odnosu na morfin kao opioid prvog izbora.</p>	
<p>Izbor alternativnih opioidnih analgetika treba se vršiti u odnosu na sigurnost, dostupnost, cijenu i prikladnost, uključujući faktore vezane za pacijenta.</p>	
<p>Snažno se preporučuje da oralne formulacije morfina sa trenutnim oslobađanjem budu dostupne za liječenje upornog bola kod djece s medicinskim bolestima.</p>	
<p>Preporučuje se i da su dostupni oralni dozni oblici koji su prilagođeni djeci</p>	
<p>Prebacivanje opioida i / ili puta primjene se snažno preporučuje kod djece u slučaju neadekvatnog analgetskog efekta sa nepodnošljivim neželjnim efektima</p>	
<p>Alternativni opioidi i / ili dozni oblici kao alternativa oralnom morfinu trebaju biti dostupni.</p>	
<p>Rutinska rotacija opioida se ne preporučuje.</p>	
<p>Oralna primjena opioida je preporučeni put primjene.</p>	

Izbor alternativnih puteva primjene kada oralni put nije dostupan trebalo bi da bude na osnovu kliničke procjene, dostupnosti, izvodljivosti i sklonosti pacijenta.	
Intramuskularni put primjene treba izbjegavati kod djece.	

#### 4.4. Terapija boli kod starijih

Ključne preporuke u terapiji boli kod starijih su:

Oralni put primjene analgetika se preporučuje, a invazivne metode primjene analgetika treba izbjegavati dok je to god moguće.	A
Ozbiljna epizodna bol zahtijeva primjenu lijekova brzog nastupanja i kratkog djelovanja. Kod epizodnog i intermitentnog bola dozvoljena je primjena analgetika “po potrebi”.	
Kod hroničnih bolova treba poštovati satnicu tj. uzimati analgetike u tačno određeno vrijeme, prije nego se bol pojavi.	
Treba početi terapiju jednim analgetikom u niskoj dozi, a zatim polako titrirati dozu analgetika zbog fizioloških promjena kod starih osoba, a da bi se postigla bolja djelotvornost i izbjegnula neželjena dejstva i/ili događaji. ( <i>Start low, go slow</i> - “Počni nisko, idi polako”).	
Treba biti dovoljno dug interval između uvođenja analgetika i povećavanja doza, kako bi se omogućila procjena dejstva.	
Primjena analgetika može biti sigurna i efikasna ako se pažljivo procjene komorbiditeti i konkomitantna terapija.	
Kombinovana terapija analgeticima sa komplementarnim mehanizmom djelovanja može imati sinergističko dejstvo pri čemu se može ostvariti veći analgetički efekat sa manje neželjenih dejstava nego kad se primjenjuju više doze jednog lijeka.	
Pored lijekova u terapiji bola, uvesti i nefarmakološke mjere (fiziikalna terapija, kognitivno-bihevioralna terapija, akupunktura i sl.) i podsticati fizičku aktivnost.	
Multimodalni pristup je “ <i>conditio sine qua non</i> ”.	

Izbor analgetika je individualan, uz razmatranje komorbiditeta i konkomitantne terapije, čime se smanjuju šanse za pojavu neželjenih dejstava, interakcija sa lijekovima i interakcija sa bolesti.

Tabela 12. Vrste analgetika i njihove doze koje se primjenjuju kod starijih

Analgetik	Doza	Način primjene
paracetamol	2-3x1 g	p.o.
NSAIL se trebaju izbjegavati ili koristiti sa inhibitorima protonske	ibuprofen: 3x200 mg diklofenak: 100 mg	p.o.



pumpe	naproksen: 2x375 mg	
COX 2 izazivaju manje neželjene efekte	celekoksib: 2x100 mg nimesulid: 2x100 mg	p.o.
topički NSAIL	Voltaren gel: 4 g na 6h	Spolja
tramadol	50 mg svake noći; 25-50 mg na 6h, max. 400 mg	p.o.
amitriptilin	10-50 mg	p.o.
gabapentin	100-2400 mg	p.o.
pregabalin	1x75, 1x150, 2x150 mg	p.o.

#### 4.4.1. Preporuke za primjenu neopijatnih analgetika kod starijih

##### 4.4.1.1. Paracetamol

- Paracetamol je dobar i siguran analgetik.
- Paracetamol se preporučuje kao inicijalna, terapija kod perzistentnih bolova, pogotovo mišićno-skeletnog bola, jer je pokazao dobru efikasnost i dobar sigurnosni profil, ali u strogo preporučenoj dozi.
- Paracetamol se može nesmetano kombinovati sa nekim od drugih NSAIL. Na taj način se postiže aditivno analgetičko dejstvo.
- Apsolutna kontraindikacija za primjenu paracetamola je zatajenje jetre.
- Relativne kontraindikacije za primjenu paracetamola koje zahtjevaju poseban oprez su insuficijencija jetre, hronični alkoholizam ili zavisnost.

##### 4.4.1.2. NSAIL

- I neselektivne NSAIL i koksibe treba propisivati što rjeđe, (u najnižim efikasnim dozama i što kraće), sa velikim oprezom i samo kod dobro odabranih pacijenata.
- Apsolutne kontraindikacije za primjenu NSAIL su aktivna ulkusna bolest, hronično oboljenje bubrega, koronarna bolest.
- Relativne kontraindikacije za primjenu NSAIL koje zahtjevaju oprez su hipertenzija, istorija ulkusne bolesti, *Helicobacter pylori*, istovremena primjena kortikosteroida ili inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI).
- Starijim osobama koje uzimaju neselektivne NSAIL istovremeno treba dati inhibitore protonske pumpe ili mizoprostol u svrhu zaštite od gastrointestinalnih neželjenih efekata.
- Pacijenti koji uzimaju niske doze aspirina u svrhu kardioprotekcije ne bi trebali istovremeno uzimati ibuprofen (smanjeno antiagregaciono dejstvo acetilsalicilne kiseline).

#### 4.4.2. Preporuke za primjenu opioida kod starijih

- Hronični nemaligni bol treba liječiti klasičnim analgeticima, nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima, koanalgeticima (antikonvulzivi, antidepresivi), metodama fizikalne medicine i psihosocijalnom terapijom.
- Upotreba opioida za liječenje hroničnog nemalignog bola opravdana je kada liječenje neopioidnim lijekovima i koanalgeticima nije bilo efikasno. Umjeren do jak bol koji nije ublažen neopioidnim lijekovima može se u određenim slučajevima liječiti opioidima.
- Neophodno je napraviti plan liječenja opioidom, postaviti ciljeve liječenja i način procjene djelotvornosti liječenja.
- Plan liječenja treba biti prilagođen pacijentu i njegovom bolu.
- Neophodno je pažljivo odabrati bolesnike koji će se liječiti opioidom i izbjeći štetne efekte, kao i izbjeći liječenje opioidom kod rizičnih bolesnika.

#### 4.4.3. Izbor opioida kod starijih

Kod izbora inicijalnog opioida kod starijih važno je razmotriti raniji odgovor na specifične opioide (ako ih je pacijent već primao), funkciju jetre i buega, moguće interakcije sa drugim lijekovima koji potencijalno mogu da djeluju aditivno te tako da dovedu da niza neželjenih reakcija (depresija disanja, konfuzija, konvulzije). U izboru opioidnih analgetika prednost treba dati tramadolu, morfinu, buprenorfinu, oksikodonu.

**Tramadol** je blagi agonist opijatnih *mi* receptora sa dodatnim inhibitornim djelovanjem na ponovno preuzimanje serotonina i noradrenalina iz sinaptičke pukotine pa treba biti oprezan kada se propisuje starijim osobama sa umjerenim do jakim bolom, mada se često koristi.

- Tramadol može da poveća rizik od nastanka konvulzija, posebno u dozama većim od 300 mg/dan, što je maksimalna dnevna doza preporučena kod starijih osoba.
- Takođe, tramadol može da poveća rizik od samoubistva i ne smije se propisati pacijentima sa suicidalnim idejama.
- Tramadol može dovesti do serotoninskog sindroma posebno uz istovremenu primjenu serotoninergičkih lijekova.
- Inicijalna doza za tramadol je 25 mg/dan, a ako je potrebno, dozu treba povećavati za 25 mg, dva do tri dana dok se ne postigne ciljna doza od 100 mg/dan.
- Kobinacija tramadola sa paracetamolom je djelotvorn u terapiji blagih i umjerenih bolova.

**Morfin** i oksikodon su snažni opioidni analgetici. U inicijalnoj fazi terapije bola treba izbjegavati visoke doze kao i brzo povećanje doza opioida. Preporučuje se da inicijalna doza opioidnog analgetika bude za 25-50% niža od preporučene dnevne doze za mlađe, odrasle pacijente. Na primjer, oralna startna doza morfina ili oksikodona za starije je 2,5-5 mg svakih 6 sati uz praćenje djelotvornosti i eventualne pojave neželjenih reakcija na lijek. Kod starijih osoba preporučuje se duži vremenski interval doziranja (obično na 6 sati) nego kod mlađih (obično na 4 sata) s obzirom na heterogenost u terapijskom odgovoru, ali i zbog usporenijeg metabolizma.

Nakon određivanja dnevne doze kratkodjelujućeg opioida, preporučuje se prelazak na ekvivalentnu dozu preparata sa produženim djelovanjem (morfin sa kontrolisanim otpuštanjem; tzv. retard oblik, oksikodon sa kontrolisanim otpuštanjem, transdermalni fentanil, transdermalni buprenorfin) u cilju pojednostavljenja terapije (vidi poglavlje 5.3.2.).

Osnovni problem dugotrajne primjene morfina ili oksikodona je opstipacija.

**Buprenorfin** u obliku transdermalnog flastera je vrlo pogodan za starije pacijente:

- dozira se samo 2x sedmično,
- sigurniji je kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom,
- nije potrebno prilagođavanje doze kod bubrežne insuficijencije,
- nema uticaja na imunološki sistem,
- ima manji potencijal za interakcije sa drugim lijekovima,
- u poređenju s ostalim opioidima ima manji rizik za pojavu respiratorne depresije,
- manja je učestalost opstipacije.

#### **4.4.4. Primjena koanalgetika kod starijih**

Primjena koanalgetika (antidepresiva i antikonvulziva) može biti prikladna, posebno u liječenju neuropatskog bola. Neželjeni efekti mogu biti značajni kada se koriste triciklički antidepresivi, dok su antiholinergička dejstva tricikličkih antidepresiva druge generacije manja.

Osnovni principi za upotrebu koanalgetika u terapiji neuropatskog bola su:

- Dobro odmjeriti odnos između koristi i rizika pri upotrebi nekog lijeka, tj procijeniti njegovu efikasnost u odnosu na pojavu neželjenih reakcija lijeka.
- Primjeniti lijek čija dugotrajna upotreba neće dovesti do oštećenja organa.
- Primjeniti lijek koji ima manje interakcija sa drugim lijekovima.
- Terapijski pristup treba da maksimalno popravi fizičku funkciju, dnevnu aktivnost i kvalitet života.

## 5. LIJEKOVI U TERAPIJI BOLA

### 5.1. Neopijatni analgetici

U neopijatne analgetike spadaju lijekovi koji se mogu svrstati u dvije podgrupe, i to: analgetici-antipiretici (paracetamol i metamizol) i nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL; ibuprofen, diklofenak, ketoprofen i drugi).

#### 5.1.1. Analgetici-antipiretici

##### 5.1.1.1. Paracetamol

Paracetamol (acetaminofen) je jedan je od najpopularnijih i najčešće korišćenih analgetskih i antipiretskih lijekova širom svijeta. Ima dobra analgetska i antipiretska svojstva koja postiže putem selektivne blokade enzima ciklooksigenaze (COX-3) i posljedične inhibicije sinteze prostaglandina u centralnom nervnom sistemu. Paracetamol nema protivupalno djelovanje (ne djeluje na perifernu COX-1 i COX-2) pa tako nema neke karakteristike drugih NSAIL kao što je oštećenje sluznice digestivnog trakta ili antiagregaciono djelovanje na trombocite.

Paracetamol je efikasan analgetik za koštano-mišićni bol, uključujući osteoartritis i bol u donjim djelovima leđa i preporučuje se kao analgetik prvog izbora za blage do umjerene bolove, ali samo u preporučenoj dozi. **Maksimalna preporučena dnevna doza je 3-4/dan, ali i niže kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.** Pacijente i njegovatelje treba edukovati o maksimalnoj dnevnoj dozi paracetamola i upozoriti ih da je paracetamol čest sastojak kombinovanih OTC preparata (npr. lijekovi za prehladu). U odnosu na NSAIL, paracetamol ima značajne prednosti kao što je manja učestalost neželjenih dejstava, odsustvo nadražajnog dejstva na želudac i oštećenja sluznice gastrointestinalnog trakta, kao i manja incidencija interakcija s drugim lijekovima što je veoma značajno kod pacijenata starije životne dobi sa komorbiditetima i konkomitantnom terapijom.

Doze paracetamola veće od 6 g dnevno djeluju hepatotoksično (centrolobularna nekroza). U takvim stanjima neophodno je odmah aplicirati acetilcistein, koji je donor sulfhidrilnih grupa, neophodnih u glukuronidaciji metabolita paracetamola, te na taj način smanjuje toksičnost paracetamola.

##### 5.1.1.2. Metamizol

Metamizol, ili dipiron, je pirazolonski derivat koji se koristi u liječenju postoperativnog bola, kolika, migrene i kancerskog bola. U mnogim zemljama svijeta, uključujući zemlje Evropske unije i Latinske Amerike, to je najpopularniji neopioidni analgetik, dostupan i kao lijek u ručnoj prodaji. Međutim, zbog sumnje da je agranulocitoza povezana sa primjenom ovog lijeka, metamizol je povučen s tržišta nekoliko zemalja uključujući SAD, Veliku Britaniju, Švedsku i Indiju. Iako je u upotrebi više od 90 godina, rizik i opasnost od primjene metamizola nije dovoljno dokumentovan, a informacije o neželjenim dejstvima ovog lijeka su oskudne. U nekoliko velikih sistematskih pregleda literature (*Cochrane* baze) u kojima su analizirane djelotvornost i bezbjednost metamizola u terapiji akutnog postoperativnog bola, akutnih renalnih kolika i akutne glavobolje je zaključeno da metamizol kratkoročno veoma efikasno otklanja bol. Druga istraživanja pokazuju da kratkotrajno izlaganje metamizolu ne povećava rizik od agranulocitoze jer je potrebno neko vrijeme za njezin razvoj, a vjerovatno je i ovaj rizik različit ovisno o geografskom području. Jedna nedavno urađena meta-analiza je pokazala da je kratkotrajna primjena metamizola za liječenje renalnih kolika i postoperativne boli u bolničkim uslovima siguran terapejski izbor u poređenju sa drugim analgeticima. Nema pouzdanih literaturnih podataka o sigurnosti dugotrajne primjene metamizola.

Mehanizam djelovanja metamizola nije dovoljno razjašnjen, ali je vjerovatno riječ o inhibiciji sinteze prostaglandina i u perifernim tkivima i u CNS-u. Metamizol relaksira glatke mišiće šupljih organa

u abdomenu pa se može koristiti i kao spazmolitik. **Doza od 500 mg metamizola oralno ima izraženije dejstvo od paracetamola i acetilsalicilne kiseline u istoj dozi, a jednako kao kod ibuprofena. Na tržištu se nalazi u obliku tableta (500 mg), kapi (500 mg/mL) i rastvora za injekcije (2,5 g/5mL).**

Upotrebljava se za liječenje jake akutne boli koja ne reaguje na liječenje ostalim lijekovima, bilo da je riječ o posttraumatskoj boli ili boli koja se javlja u sklopu: neuralgije, neuritisa, herpesa zostera, žučnih ili bubrežnih kolika, ankilozantnog spondilitisa ili kancerskog bola. Lijek se ne bi trebao primjenjivati za blaža bolna stanja, koja se mogu liječiti drugim grupama lijekova. Uz intravensku primjenu metamizola postoji rizik od nastanka anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, kao i rizik od hipotenzivnih reakcija.

### **5.1.2. Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL)**

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi su najpropisivaniji lijekovi protiv bola i inflamacije, posebno mišićnokoštanog bola. Uprkos dobroj efikasnosti, NSAIL se sa posebnim oprezom moraju davati starim ljudima i što kraće, zato što je kod njih povećan rizik od ozbiljnih, životno ugrožavajućih neželjenih reakcija. Utvrđeno je da je gotovo četvrtina svih hospitalizacija osoba starijih iznad 65 godina bila posljedica neželjenih reakcija na NSAIL.

#### **5.1.2.1. Gastrointestinalne neželjena dejstva NSAIL**

Gastrointestinalne (GI) neželjena dejstva, kao što su ulceracije, krvarenje ali i gubitak apetita i malnutricija, su najznačajniji i najčešće neželjene reakcije dugotrajne primjene NSAIL. Postoje protivrječni podaci o incidenciji GI dejstava kod primjene različitih NSAIL. Veći rizik od GI neželjenih dejstava pokazuju neselektivni NSAIL sa dugim poluvremenom eliminacije i preparati sa sporim oslobađanjem. Najveći rizik od pojave GI-ih događaja se uočava kod primjena piroksikama, naproksena, aspirina (neselektivni COX inhibitori, odnosno oni koji su više COX-1 inhibitori), dok je najmanji GI rizik vezan sa primjenom celekoksiba, meloksikama, nimesulida i drugih selektivnih COX-2 inhibitora.

Učestalost i težina GI neželjenih dejstava raste sa starošću i zavisi od doze i dužine terapije NSAIL. Takođe, istovremena primjena NSAIL (najčešće ibuprofena ili diklofenaka) i niskih doza aspirina, koji se koristi zbog antitrombotičkog djelovanja, povećava incidenciju i ozbiljnost GI neželjenih dejstava NSAIL, a i smanjuje se antitrombotičko dejstvo aspirina. **Selektivni inhibitori COX-2 enzima (koksibi) pokazuju manju incidenciju GI neželjenih dejstava od klasičnih NSAIL.**

#### **5.1.2.2. Renalna i kardiovaskularna neželjena dejstva NSAIL**

Pogoršanje bubrežne funkcije je značajno neželjeno dejstvo svih NSAIL. Većina NSAIL može doprinijeti pogoršanju hronične bubrežne insuficijencije, pogotovo kod pacijenata koji već imaju oštećene bubrege ili kod pacijenata koji istovremeno uzimaju diuretike i/ili ACE inhibitore. Poznato je da NSAIL, nakon dugotrajne primjene, mogu dovesti do renalne vazokonstrikcije i povećanja reapsorpcije natrijuma što vodi ka retenciji tečnosti, povišenju krvnog pritiska, edemu i pogoršanju hronične srčane insuficijencije. Povišenje krvnog pritiska je efekat svih NSAIL, uključujući i koksibe. Koksibi pokazuju manji rizik od GI neželjenih dejstava u odnosu na konvencionalne NSAIL, ali povećavaju rizik od kardiovaskularnih neželjenih događaja i neki su (rofekoksib i valdekoksib) zbog toga povučeni iz upotrebe. Selektivni COX-2 inhibitori su kontraindikovani kod pacijenata sa ishemijskom bolesti srca, i cerebrovaskularnim bolestima, a treba ih primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa riziko-faktorima od kardiovaskularnih bolesti kao što su hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, pušenje.

**Ukratko, što su NSAIL više COX-1 selektivni, to ispoljavaju više GI, a manje kardiovaskularnih neželjenih dejstava. Obrnuto, koksibi, kao selektivni COX-2 inhibitori ispoljavaju neznatna GI neželjena dejstva, ali s druge strane povećavaju smrtnost od kardiovaskularnih događaja!!**

Od svih NSAIL, ibuprofen ima najpovoljniji sigurnosni profil, dok diklofenak treba izbjegavati kod starijih osoba jer izaziva GI i kardiovaskularna neželjena dejstva.

### 5.1.2.3. Ostala neželjena dejstva NSAIL

NSAIL mogu uzrokovati simptome i od strane centralnog nervnog sistema (delirijum, vrtoglavicu, somnolenciju). Učestalost neželjenih dejstava NSAIL od strane centralnog nervnog sistema je oko 10%.

Kod primjene NSAIL, veoma rijetko su zapažene ozbiljne kožne reakcije od kojih su neke fatalne, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnson-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.

### 5.1.2.4. Ibuprofen

Ibuprofen je neselektivni COX inhibitor koji ima najprihvatljiviji sigurnosni profil od svih NSAIL. Ispoljava analgetsko, antipiretičko i antiinflamatorno dejstvo.

**Uobičajene doze za liječenje blagih do umjerenih bolova, jesu 400-600 mg svakih 4 do 6 sati. Za liječenje reumatoidnog artritisa mogu se primijeniti doze do 800 mg svakih 6 sati.**

Ibuprofen se brzo apsorbuje, znatno se veže za proteine plazme, metaboliše se u jetri u hidrosilne ili karboksilne derivate i izlučuje se putem bubrega. Dejstvo u području sinovijalnog prostora traje duže nego terapijska koncentracija u plazmi. Lokalni pripravak u obliku kreme apsorbuje se u mišić i fasciju.

Ibuprofen je relativno kontraindikovano kod pacijenata s nosnim polipima, angioedemom i bronhospazmom. Gastrointestinalna neželjena dejstva se javljaju kod 5–15% pacijenata koji uzimaju ibuprofen. Druga rijetka neželjena dejstva ovog lijeka su trombocitopenija, osip, glavobolja i zamućen vid. Pacijenti kod kojih se razviju bilo kakve smetnje vida moraju odmah prestati uzimati ibuprofen.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju na to da primjena ibuprofena, posebno u visokim dozama (2400 mg na dan) i u dugotrajnoj primjeni može povećati rizik od arterijskih trombotičkih događaja (moždani udar ili infarkt miokarda). Epidemiološke studije ne ukazuju na povećan rizik od infarkta miokarda uz niske doze ibuprofena (do 1200 mg na dan). **Važno je naglasiti da ibuprofen kod istovremene primjene može smanjiti antiagregacijsko dejstvo acetilsalicilne kiseline (ASK). Zato liječenje ibuprofenom kod bolesnika s povećanim kardiovaskularnim rizikom može smanjiti kardioprotektivno dejstvo aspirina. Ovo se može izbjeći primjenom ASK pola sata prije ibuprofena ili osam sati nakon ibuprofena.** Kod bolesnika koji uzimaju ASK u svrhu kardioprotekcije, za analgetičko djelovanje preporučuje se paracetamol ili drugi NSAIL.

### 5.1.2.5. Diklofenak

Diklofenak je neselektivni inhibitor enzoma COX, ali sa dominantnijom inhibicijom COX-2 izoenzima. Diklofenak ima analgetičko, antipiretičko i antiinflamatorno dejstvo.

Nakon oralne primjene resorpcija diklofenaka je potpuna, ali je početak dejstva odgođen zbog pasaže kroz želudac, na koju može uticati hrana koja usporava pražnjenje želuca. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu za oko 2 sata. S obzirom da se oko polovine primjenjenog diklofenaka metaboliše prilikom prvog prolaska kroz jetru (efekat „prvog prolaska”), površina ispod krive koncentracije nakon oralne primjene je dva puta manja, nego nakon parenteralne primjene ekvivalentne doze diklofenaka (oralna bioraspoloživost film tableta iznosi 50%). Biotransformacija lijeka se odvija manjim dijelom glukuronizacijom i većim dijelom hidrosilacijom i metoksilacijom, nakon čega nastaju fenolni metaboliti od kojih se najveći deo konvertuje u konjugate glukuronske kiseline. Oko 60% primjenjene doze se izlučuje urinom u obliku glukuronskih konjugata glavnog molekula i njegovih metabolita. Snažno se veže za proteine plazme i ima kratko poluvrijeme eliminacije. Nakuplja se u sinovijalnoj tečnosti nakon oralne primjene, zbog čega je trajanje njegovog dejstva znatno duže (3-4 sata) nego poluvrijeme eliminacije iz plazme.

**U zavisnosti od težine simptoma preporučena dnevna doza iznosi 100-150 mg, podjeljeno u 2-3 pojedinačne doze.** U dismenoreji primjenjuje se 50-150 mg dnevno. Maksimalna dnevna doza iznosi 150 mg. Film tablete mogu da se primjenjuju u kombinaciji sa drugim oblicima diklofenaka, kao što su supozitorije i tablete sa modifikovanim oslobađanjem.

Kontraindikacije za primjenu su: preosjetljivost na aktivnu supstancu, aktivan ili rekurentni peptički ulkus / krvarenje, porfirija, poslednji trimestar trudnoće, težak stepen insuficijencije jetre, bubrega ili srca. Diklofenak je kontraindikovan kod pacijenata kod kojih postoji pozitivan anamnestički podatak o astmi, akutnom rinitisu, urtikariji ili angioneurotskom edemu. Diklofenak je kontraindikovan i kod pacijenata kod kojih u anamnezi postoji gastrointestinalno krvarenje ili perforacija povezana sa prethodnom primjenom NSAIL.

Kao i ostali NSAIL diklofenak oštećuje sluznicu digestivnog trakta i može dovesti do krvarenja. Diklofenak u dozi od 150 mg može smanjiti protok krvi kroz bubrege i brzinu glomerularne filtracije. Može dovesti do umjerenog povišenja serumskih transaminaza (5–15% pacijenata). Terapiju treba prekinuti ako je povišenje perzistentno ili se pojave simptomi oštećenja jetre.

Prema novijim istraživanjima, selektivnost diklofenaka prema COX-2 izoenzimu slična je onoj kod celekoksiba. Zato se i gastrointestinalna neželjena dejstva javljaju rijede nego uz neke druge NSAIL, ali je kardiovaskularni rizik povećan; ima jednak rizik od razvoja tromboze kao i koksibi. To se posebno odnosi na starije pacijente, na one koji primaju visoke doze (150 mg), kao i na dugotrajnu primjenu ovog lijeka.

#### **5.1.2.6. Ketoprofen**

Ketoprofen je po svojim svojstvima sličan ibuprofenu. Mehanizam djelovanja ketoprofena povezan je sa smanjenjem sinteze prostaglandina neselektivnom inhibicijom COX-1 i COX-2 izoenzima.

Ketoprofen se kompletno resorbuje i maksimalna plazmatska koncentracija se postiženakon ½-1 sata. Poluvrijeme eliminacije ketoprofena je oko 2 sata, ali je kod starijih osoba nešto produženo. U jetri se konjuguje s glukuronskom kiselinom, a konjugat se izlučuje urinom. Eliminacija lijeka je usporena kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i bubrega.

Ketoprofen se primjenjuje za ublažavanje boli nastale zbog različitih uzroka, poput posttraumatske (kod sportskih ozljeda, istegnuća/ozljede mišića ili tetiva, uganuća, iščašenja i nagnječenja) ili postoperativne boli (bol nakon ortopedskog kirurškog zahvata), boli kod koštanih metastaza. Ketoprofen pomaže u ublažavanju boli u zglobovima, smanjuje otok i ukočenost, te pomaže u kontroli upale povezane sa različitim reumatskim bolestima, poput reumatoidnog artritisa, seronegativnog spondiloartritisa (ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis i reaktivni artritis nakon infekcije), gihta, artroze (osteoartritis) i vanzglobnog reumatizma (upala tetive, burzitis, upala ovojnice ramenog zgloba), dismenoreja.

**Odrasli i djeca starija od 15 godina: Uobičajena propisana dnevna doza je 2-3 tablete od 50 mg ili 1-2 film tablete od 100 mg, zavisno od tjelesne težine pacijenta i težine simptoma.** Pacijentima sa reumatoidnim artritisom ili osteoartritisom obično se propisuje po 1 film tableta ketoprofena od 100 mg, maksimalno dva puta dnevno. Oralni oblici ketoprofena mogu se kombinovati sa supozitorijama ketoprofena, npr: jedna tableta (100 mg) ujutro i jedna supozitorija (100 mg) uveče.

Ketoprofen je kontraindikovan kod pacijenata sa anamnestičkim podacima o reakcijama preosetljivosti kao što su asmatski napadi, rinitis, angioedem, urtikarija i alergijski tip reakcija na ketoprofen, bilo koji drugi sastojak lijeka, acetilsalicilnu kiselinu ili NSAIL. Kod ovih pacijenata su prijavljene teške, rijetko fatalne, anafilaktičke reakcije. Ketoprofen je takođe kontraindikovan u sljedećim stanjima: teška srčana insuficijencija, aktivni peptički ulkus ili anamnestički podaci o ranijem gastrointestinalnom krvarenju, ulceraciji ili perforaciji, anamnestički podaci o ranijem gastrointestinalnom krvarenju ili perforaciji, udruženom sa ranijom primjenom NSAIL terapije, teška insuficijencija jetre, teška insuficijencija bubrega, treći trimestar trudnoće.

Rizik od krvarenja iz GIT-a je značajno veći za ketoprofen nego za druge NSAIL. Ketoprofen može dovesti do retencije tečnosti i povišenja nivoa kreatinina u plazmi, pogotovo kod osoba iznad 60 godina i kod pacijenata koji uzimaju diuretike. Zato je kod ovih bolesnika potrebno pratiti bubrežnu funkciju.

### 5.1.2.7. Deksketoprofen

Deksketoprofen je trometaminska so propionske kiseline, sa analgetskim, protivupalnim i antipiretskim svojstvima. Mehanizam djelovanja ovog NSAID povezan je sa smanjenjem sinteze prostaglandina neselektivnom inhibicijom COX-1 i COX-2 izoenzima.

Deksketoprofen u obliku granula se nakon oralne primjene brzo apsorbira, s maksimalnom koncentracijom u plazmi koja se postiže nakon 0,25 – 0,33 sata nakon primjene granula. Poređenje oralnih tableta deksketoprofena sa standardnim otpuštanjem iz granula u dozi od 12,5 i 25 mg pokazalo je da su ti oblici bioekvivalentni što se tiče biološke raspoloživosti. Vršne koncentracije (C<sub>max</sub>) su približno 30% više nakon primjene granula u odnosu na tablete. Poluvrijeme raspodjele i poluvrijeme eliminacije deksketoprofena je 0,35 odnosno 1,65 sati. Kao i kod drugih lijekova sa visokim procentom vezanja za proteine u plazmi (99%), srednja vrijednost njegovog volumena raspodjele je ispod 0,25 L/kg. Glavni put eliminacije deksketoprofena je konjugacija s glukuronidom, nakon čega slijedi izlučivanje putem bubrega.

Lijek se primjenjuje kratkotrajno za simptomatsko liječenje blage do umjerene akutne boli, kao što su mišićno-koštana bol, dismenoreja i zubobolja.

**Ovisno o prirodi i jačini boli, preporučena doza je uobičajeno 12,5 mg svakih 4 do 6 sati, ili 25 mg svakih 8 sati. Ukupna dnevna doza ne bi smjela prijeći 75 mg.** Deksketoprofen u obliku granula od 25 mg je namijenjen samo za kratkotrajnu upotrebu, te se liječenje mora ograničiti na razdoblje u kojem su prisutni simptomi. Bolesnici sa blagom do umjerenom disfunkcijom jetre i bubrega bi trebali započeti liječenje smanjenim dozama deksketoprofena, dok se kod pacijenata sa teškom disfunkcijom jetre ili bubrega ovaj lijek ne bi smio koristiti.

Deksketoprofen se ne smije primijenjivati u slučajevima kad su bolesnici preosjetljivi na deksketoprofen ili na bilo koji drugi NSAID sličnog djelovanja, zatim kod pacijenata koji u anamnezi imaju napade astme, bronhospazam, akutni rinitis, urtikariju ili angioneurotski edem.

Rezultati kliničkih studija su pokazali da je deksketoprofen u dozi od 25 mg (tri puta dnevno) bio efikasniji i sa boljom podnošljivošću od ketoprofena od 50 mg (tri puta dnevno) u terapiji bola kod pacijenta sa osteoartritisom koljena. Neželjena dejstva su slična kao i kod ketoprofena.

### 5.1.2.8. Naproksen

Naproksen je najjači NSAID propionske strukture. Djelovanje mu je analgetsko, antipiretsko i antiinflamatorno tako da je naproksen lijek prvog izbora kod bolnih stanja kao što su bol u mišićima, kostima i zglobovima.

Indikacije za primjenu naproksena su: reumatoidni artritis, osteoartroza (degenerativni artritis), ankilozirajući spondylitis, akutni mišićno-skeletni poremećaji (uganuća, istegnuća, direktna trauma, lumbosakralni bol, cervikalni spondilitis, tenosinovitis, fibrozitis).

Naproksen se potpuno apsorbira nakon peroralne primjene. Gotovo potpuno se veže za proteine plazme (99%). Poluvrijeme eliminacije kod mlađih osoba iznosi približno 14 sati, ali se kod starijih, zbog slabije bubrežne funkcije, može dvostruko produžiti. Metaboliti se izlučuju gotovo u potpunosti urinom.

**Uobičajena doza je 500 mg do 1000 mg dnevno, podjeljeno u 2 doze u intervalu od 12 sati.** Kada je potrebno primjeniti dozu od 1000 mg dnevno, ona se može podeliti u 2 doze. U sledećim slučajevima se preporučuje početna doza od 750 mg ili 1000 mg dnevno u akutnoj fazi: kod pacijenata koji imaju jake bolove u toku noći ili jutarnju ukočenost, kod pacijenata koji prelaze na terapiju naproksenom sa terapije visokim dozama nekog drugog antireumatika, kod pacijenata sa osteoartrozom gde je bol predominantni symptom.

Gastrointestinalna neželjena dejstva se javljaju sa jednakom učestalošću kao kod indometacina, ali su manje teška. Incidencija krvarenja iz gornjeg dijela GI trakta uz niske doze je relativno mala, ali dvostruko veća nego uz niske doze ibuprofena. Osim uobičajenih neželjenih dejstava koje se javljaju i uz druge NSAID, uz naproksen su opisani alergijski pneumonitis, leukocitoklastični vaskulitis i pseudoporfirija. Mogu se javiti i neželjeni efekti centralnog nervnog sistema, kao što su pospanost, glavobolja, omaglica, depresija i ototoksičnosti.



Naproxen je pokazao manji kardiovaskularni rizik u poređenju sa drugim NSAIL, što bi se moglo objasniti činjenicom da je naproxen selektivni COX-1 inhibitor pa jače smanjuje nastanak tromboksana A<sub>2</sub>.

#### 5.1.2.9. Piroksikam

Piroksikam spada u grupu oksikama i posjeduje vrlo izraženo antiinflamatorno dejstvo. Neselektivni je COX inhibitor i u visokim dozama inhibiše migraciju neutrofila (dejstvo je nezavisno od inhibicije ciklooksigenaze), smanjuje stvaranje kiseoničkih radikala i inhibiše funkciju limfocita. Dugo poluvrijeme eliminacije omogućuje primjenu u jednoj dnevnoj dozi. Piroksikam se može primijeniti za uobičajene reumatološke indikacije. Kad se postigne stanje dinamičke ravnoteže (tek nakon 7 do 12 dana), koncentracije lijeka u plazmi i sinovijalnoj tečnosti se izjednačuju. Zbog sporog nastupa dejstva i odgođenog nastanka stanja dinamičke ravnoteže piroksikam nije pogodan za akutnu analgeziju iako se primjenjuje za liječenje akutnoga gihta.

Neželjeni efekti se uz piroksikam javljaju često: približno 20% ispitanika ima neželjene efekte, a 5% bolesnika mora zbog toga prekinuti primjenu lijeka. Epidemiološke studije pokazuju da je rizik od nastanka peptičkog ulkusa i krvarenja iz želuca 9,5 puta veći uz piroksikam nego uz druge NSAIL (npr. ibuprofen). Opasnost od gastrointestinalnih neželjenih efekata posebno je velika kod primjene doza viših od 20 mg. **Evropska agencija za lijekove je, 2007. godine, ograničila primjenu piroksikama zbog rizika od GI i teških kožnih neželjenih efekata. Prema toj odluci piroksikam se više ne smije primjenjivati za kratkotrajna bolna upalna stanja. Može se i dalje primjenjivati za simptomatsko liječenje osteoartritis, reumatoidnog artritis, ankilozantnog spondilitisa, ali ne kao lijek prvog izbora iz grupe NSAIL. Za liječenje piroksikamom treba propisati najnižu efikasnu dozu (ne višu od 20 mg/dan) tokom najkraćeg mogućeg vremena.**

#### 5.1.2.10. Ketorolak

Ketorolak je najspektivniji COX-1 inhibitor sa analgetičkim, antiinflamatornim i slabim antipiretičkim dejstvom. Indikovano je za kratkotrajno liječenje akutnog postoperativnog bola umjerene jačine. Terapiju treba započeti isključivo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Ketorolak se brzo i potpuno resorbira nakon oralne primjene. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu 50 min nakon primjene jedne doze od 10 mg. Terminalno poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 5,4 časova. Kod osoba starije životne dobi poluvrijeme eliminacije je produženo i iznosi oko 6,2 časova. Više od 99% ketorolaka se veže za proteine plazme. Farmakokinetika ketorolaka se ne mijenja kod hronične primjene. Ketorolak i njegovi metaboliti (konjugati i p-hidroksimetaboliti) se primarno izlučuju urinom (91,4%), a preostala količina (6,1%) se izlučuje fecesom.

**Ketorolak tablete se primjenjuju u pojedinačnoj dozi od 10 mg na 4 do 6 časova. Maksimalna dnevna doza iznosi 4 film tablete (40 mg).** Osobe starije životne dobi su u povećanom riziku od pojave ozbiljnih posljedica neželjenih reakcija. Ukoliko je primjena nekog lijeka iz grupe NSAIL neophodna, treba primijeniti najmanju efikasnu dozu i tokom najkraćeg mogućeg vremena. Pacijenta treba pratiti redovno zbog mogućeg gastrointestinalnog krvarenja. Maksimalno trajanje terapije je 5 dana.

Ketorolak je kontraindikovano kod preosjetljivosti na ketorolak ili bilo koju pomoćnu supstancu lijeka, preosjetljivosti na neki NSAIL, kod pacijenata kod kojih su aspirin ili neki inhibitor sinteze prostaglandina indukovali alergijske reakcije (ove reakcije uključuju astmu, rinitis, angioedem ili urtikariju). Lijek je također kontraindikovano kod djece mlađe od 16 godina. Takođe, kod pacijenata sa aktivnim peptičkim ulkusom, gastrointestinalnim krvarenjem u anamnezi, ulceracijama ili perforacijom. Kao i u slučaju drugih NSAIL, lijek je kontraindikovano kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom, insuficijencijom jetre i bubrega. Ketorolak je kontraindikovano kod pacijenata sa umjerenim ili teškim bubrežnim poremećajem (nivo kreatinina u serumu >160 µmol/L) ili kod pacijenata koji su u riziku od nastanka bubrežne insuficijencije zbog gubitka volumena ili dehidracije. Takođe je kontraindikovano kao profilaktička analgezija prije operacije zbog inhibicije agregacije trombocita kao i

intraoperativno zbog povećanog rizika od krvarenja. Ketorolak inhibiše funkciju trombocita, te je zbog toga kontraindikovano kod pacijenata sa suspektnim ili potvrđenim cerebrovaskularnim krvarenjem i kod onih sa visokim rizikom od krvarenja kao što je hemoragijska dijateza, uključujući poremećaje koagulacije. Kontraindikovano kod pacijenata na antikoagulantima, uključujući varfarin i male doze heparina (2500–5000 i.j. na 12 časova).

#### **5.1.2.11. Indometacin**

Indometacin ima izraženo antiinflamatorno, analgetičko i antipiretičko dejstvo, slično salicilatima, s tim da je indometacin 20 puta potentniji od acetilsalicilne kiseline. Neselektivni je inhibitor enzima COX (potentniji od acetilsalicilne kiseline), ali takođe inhibiše i fosfolipazu A i C, smanjuje migraciju neutrofila, te proliferaciju T i B-limfocita. Razlikuje se u indikacijama i neželjenim dejstvima od drugih NSAIL. Indometacin je efikasan u smanjenju bola i oticanja zglobova, a takođe smanjuje trajanje jutarnje zakočenosti. Efikasniji je od acetilsalicilne kiseline za liječenje ankilizirajućeg spondilitisa i osteoartritisisa. Djelotvoran je i u liječenju akutnog gihta iako nije urikozurik. Nakon peroralne primjene ima izuzetnu bioraspoloživost. Između 10 i 20% indometacina se izlučuje nepromijenjeno putem urina, djelimično tubularnom sekrecijom. Većina lijeka se metaboliše u neaktivne metabolite. Ne preporučuje se istovremena primjena indometacina i varfarina, iako indometacin ne modifikuje direktno dejstvo varfarina, ali antiagregacijski učinak i iritacija sluznice želuca povećavaju rizik od GI krvarenja. Indometacin antagonizuje natriuretsko i antihipertenzivno dejstvo furosemaida i tiazidnih diuretika i smanjuje antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora i antagonista AT1 receptora.

**U hroničnim stanjima (upalna reumatska bolest, osteoartritis) početna doza indometacina tokom prve sedmice liječenja iznosi 2 do 3 kapsule (50-75 mg) na dan.**

**U bolesnika s akutnim uričkim artritismom početna doza indometacina je 50 mg, 3 puta na dan.** Bol obično prestaje 2-4 časa nakon početka terapije, bolna osjetljivost i toplina zgloba nakon 24-36 časova, a otok zgloba postepno nestaje kroz 3-5 dana.

**U bolesnika sa vanzglobnim reumatizmom (burzitis, kapsulitis, tendinitis, tendosinovitis, sinovitis, humeroskapularni periartritis) početna doza indometacina je 75-150 mg na dan podijeljeno u 3 do 4 pojedinačne doze.** Uobičajeno trajanje liječenja je od 7 do 14 dana.

Kontraindikacija za primjenu indometacina je peptički ulkus. Može se javiti i proljev, koji je ponekad udružen sa ulceracijama crijeva. Opisani su i slučajevi pankreatitisa i, rijetko, fatalni slučajevi hepatitisa.

Pri primjeni uobičajene terapijske doze indometacina razvijaju se neželjena dejstva čak kod 35–50% pacijenata, a približno 20% pacijenata mora prekinuti liječenje zbog neželjenih dejstava. Najčešća neželjena dejstva indometacina su od strane centralnog nervnog sistema. Oko 25-50% bolesnika, koji duže uzimaju indometacin, ima teži oblik frontalne glavobolje, a mogu se javiti i omaglica, vrtoglavica, nesvjestica i konfuzija. Takođe, može se javiti i depresija, psihoza, halucinacije i sklonost suicidu, a i epileptički napadi. Potreban je poseban oprez pri primjeni indometacina kod starijih bolesnika.

#### **5.1.2.12. Meloksikam**

Meloksikam je nesteroidni antiinflamatorni lijek (NSAIL) iz porodice oksikama, sa antiinflamatornim, analgetskim i antipiretičkim svojstvima. Meloksikam snažnije inhibiše izoenzim COX-2 nego COX-1, posebno u najnižoj terapijskoj dozi od 7,5 mg na dan.

Meloksikam se dobro resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, što se odražava njegovom visokom apsolutnom bioraspoloživošću od 89% nakon oralne primjene. Dokazano je da su tablete, oralni rastvor i kapsule bioekvivalenti. Nakon primjene pojedinačne doze meloksikama, prosječna maksimalna koncentracija u plazmi se dostiže u roku od 2 sata za rastvor i u roku od 5-6 sati za čvrste forme oralnog doziranja (kapsule i tablete). Meloksikam se veoma snažno vezuje za proteine plazme, uglavnom albumin

(99%). Prodire u sinovijalnu tečnost dajući koncentracije koje predstavljaju približno polovinu one koja se javlja u plazmi. Meloksikam podliježe ekstenzivnoj hepatičkoj biotransformaciji. Identifikovana su četiri različita metabolita meloksikama u urinu, i svi su farmakodinamski neaktivni. Izlučuje se prije svega u obliku metabolita i javlja se u istoj mjeri i u urinu i u fecesu. Manje od 5% dnevne doze se izlučuje u nepromjenjenom obliku u fecesu.

**Preporučena doza meloksikama za liječenje bola kod osteoartritisa je 7,5 do 15 mg jednom dnevno, a 15 mg na dan za liječenje bola kod reumatoidnog artritisa. Ne smije se prekoračiti doza od 15 mg/dan.**

Ovaj lijek je kontraindikovan u trećem trimestru trudnoće, kod djece i adolescenata mlađih od 16 godina, kod osoba koje imaju preosetljivost na meloksikam ili na neku od pomoćnih supstanci ili preosetljivost na supstance sa sličnim dejstvom, npr. lijekovi NSAIL grupe, aspirin. Meloksikam se ne smije davati pacijentima kod kojih su se javili znakovi astme, nazalni polipi, angioneurotski edem ili urtikarija, gastrointestinalno krvarenje ili ranije postojeći gastrointestinalni ulkusi/hemoragija. Ovaj lijek se ne smije davati ni kod pacijenata koji imaju ozbiljno umanjenu funkciju jetre ili bubrega.

Iako pokazuje veću selektivnost za COX-2 izoenzim, i meloksikam može izazvati gastrointestinalna neželjena dejstva te ga ne treba davati bolesnicima s ulkusnom bolešću. Međutim, gastrointestinalni simptomi i komplikacije javljaju se rjeđe nego uz piroksikam, diklofenak i naproksen. Incidencija GI neželjenih dejstava je dozno zavisna: u dozi od 7,5 mg/dan javlja se značajno manje GI neželjenih dejstava nego uz piroksikam, ali ova se prednost gubi kod doze od 15 mg meloksikama na dan. Kao što je slučaj i s diklofenakom, meloksikam nije prikladna alternativa celekoksibu kod bolesnika s povećanim rizikom od infarkta miokarda ili moždanog udara.

#### **5.1.2.13. Celekoksib**

Celekoksib je selektivni COX-2 inhibitor koji deset puta jače inhibiše COX-2 nego COX-1 izoenzim. COX-2 je izooblik enzima za koji se pokazalo da se indukuje proinflamatornim stimulusima i pretpostavlja se da je prvenstveno odgovoran za sintezu prostanoidnih medijatora bola, inflamacije i temperature. Enzim COX-2 je takođe uključen u procese ovulacije, implantacije i zatvaranja duktusa arteriozusa, zatim u regulaciji renalne funkcije i funkcije centralnog nervnog sistema (indukcija groznice, percepcija bola i kognitivna funkcija). Razlika u antitrombotičnom djelovanju između nekih COX-1 i COX-2 selektivnih inhibitora može biti klinički značajna kod pacijenata sa tromboembolijskim reakcijama. COX-2 selektivni inhibitori smanjuju stvaranje sistemskog (i zato moguće endotelnog) prostaciklina bez uticaja na tromboksan u trombocitima.

Celekoksib se dobro resorbuje, dostižući maksimalnu koncentraciju u plazmi za približno 2-3 časa. Uzimanje lijeka sa hranom usporava resorpciju za oko 1 čas. Intenzivno se veže za proteine plazme. Poluvrijeme eliminacije je oko 11 časova, a lijek se može davati u jednoj ili dvije doze. Metabolizmom celekoksiba se odvija preko citohroma P450 2C9. Aktivnost citohroma P450 2C9 smanjena je kod osoba sa genetskim polimorfizmom koji dovodi do smanjene aktivnosti enzima, kao što je homozigotni kod CYP2C9\*3 polimorfizma. Celekoksib se uglavnom eliminiše metabolisanjem. Manje od 1% doze se ekskretuje nepromjenjeno urinom. Poluvreme eliminacije je 8-12 sati.

**Početna preporučena dnevna doza celekoksiba iznosi 200 mg i uzima se u dvije podjeljene doze. Doza se, po potrebi, kasnije može povećati na 200 mg dva puta dnevno. Maksimalna preporučena dnevna doza je 400 mg za sve indikacije.**

Kontraindikacije za primjenu celekoksiba su: preosetljivost na aktivnu supstancu, aktivni peptički ulkus ili gastrointestinalno krvarenje. Oprez je potreban kod pacijenta koji su imali astmu, akutni rinitis, nazalne polipe, angioneurotski edem, urtikariju ili druge reakcije alergijskog tipa nakon uzimanja acetilsalicilne kiseline ili lekova NSAIL grupe uključujući COX-2 inhibitore, te kod pacijenata kod kojih postoji kongestivna srčana insuficijencija, utvrđena ishemijska bolest srca, periferna arterijska bolest i/ili cerebrovaskularno oboljenje.

Kod pacijenata sa blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre koncentracija lijeka u plazmi može se povećati za 40%, odnosno 180% i zato kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre dozu lijeka treba sniziti za 50%. Celekoksib je derivat sulfonamida, pa vjerovatno zbog toga može uzrokovati osip. Celekoksib može da dovede do pojave nove hipertenzije ili pogoršanja već postojeće hipertenzije, a obe pojave mogu da doprinesu povećanju incidence kardiovaskularnih događaja.

Preporučuje se primjena najniže doze tokom najkraćeg mogućeg vremena jer se kardiovaskularni rizik povećava kod dužeg liječenja i u većoj dozi. Važno je naglasiti da nijedan koksib nije pokazao bolju djelotvornost od klasičnih nesteroidnih antiinflamatornih lijekova.

### **5.1.3. Preporuke za neopijatne analgetike**

#### **Paracetamol**

- Paracetamol je dobar i siguran analgetik.
- Paracetamol se preporučuje kao inicijalna, terapija kod perzistentnih bolova, pogotovo mišićno-koštanog bola, jer je pokazao dobru efikasnost i dobar sigurnosni profil u preporučenoj dozi.
- Paracetamol se može nesmetano kombinovati sa nekim od drugih NSAIL. Na taj način se postiže aditivno analgetičko dejstvo.
- Apsolutna kontraindikacija za primjenu paracetamola je zatajenje jetre.
- Relativne kontraindikacije za primjenu paracetamola koje zahtjevaju poseban oprez su insuficijencija jetre, hronični alkoholizam ili zavisnost.
- Maksimalna dnevna doza paracetamola je 3g, i ne bi je trebalo prekoračiti. Treba voditi računa da pacijent istovremeno ne uzima lijekove koji u sebi već sadrže paracetamol, npr. lijekove protiv prehlade.

#### **NSAIL**

- Neselektivne NSAIL treba propisivati što rjeđe, (u najnižim efikasnim dozama i što kraće), sa velikim oprezom i samo kod dobro odabranih pacijenata.
- Ibuprofen je u preporučenim dozama najsigurniji NSAIL.
- Diklofenak treba izbjegavati kod starijih osoba koje imaju kardiovaskularnu bolest.
- Apsolutne kontraindikacije za primjenu NSAIL su aktivna ulkusna bolest, hronično oboljenje bubrega, koronarna bolest.
- Relativne kontraindikacije za primjenu NSAIL koje zahtjevaju oprez su hipertenzija, istorija ulkusne bolesti, istovremena primjena kortikosteroida ili inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI).
- Pacijentima koji uzimaju COX-2 inhibitore istovremeno sa aspirinom treba dati inhibitore protonске pumpe u svrhu zaštite od gastrointestinalnih neželjenih efekata.
- Za kontrolu bola pacijentima treba propisivati samo jedan neselektivni NSAIL ili samo jedan COX-2 inhibitor.
- Pacijenti koji uzimaju niske doze aspirina u svrhu kardioprotekcije ne bi trebali istovremeno uzimati ibuprofen (smanjeno antiagregaciono dejstvo acetilsalicilne kiseline). Ova se potencijalna interakcija može izbjeći primjenom aspirina pola sata prije ibuprofena ili osam sati nakon ibuprofena. Inače, za potrebe analgezije kod bolesnika koji uzimaju aspirin preporučuje se primjena paracetamola ili drugih NSAIL osim ibuprofena.
- Kod svih pacijenata koji uzimaju neselektivne NSAIL ili COX-2 inhibitore potrebno je pažljivo praćenje eventualne pojave GI i renalnih neželjenih efekata, krvnog pritiska, srčane slabosti, kao i mogućih interakcija s drugim lijekovima.



## 5.2. Opijatni analgetici

Opijatni analgetici se razlikuju po jačini dejstva, trajanju i spektru neželjenih reakcija. Prema farmakodinamskim osobinama dijelimo ih na:

- jake agoniste (morfin, fentanil, metadon, meperidin),
- blage do umjerene agoniste (kodein),
- miješane agoniste/antagoniste opijatnih receptora (buprenorfin, pentazocin) i
- ostale opioide (tramadol, tapentadol).

### 5.2.1. Mehanizam djelovanja opioida

Opioidni analgetici izazivaju analgeziju vežući se na specifične G-protein parove receptora, koji se prvenstveno nalaze u mozgu i kičmenoj moždini u dijelovima koji su uključeni u prenos i modulaciju bola. Mehanizam djelovanja zasniva se na vezivanju tih jedinjenja na  $\mu$ - ( $\mu$ ),  $\kappa$ - ( $\kappa$ ) i  $\delta$ - ( $\delta$ ) receptore (koje još nazivamo opioidnim receptorima) u kičmenoj moždini i mozgu. Endogeni ili egzogeni opioidi, posredstvom opioidnih receptora i G-inhibitornog peptida, nhibišu enzim adenilat ciklazu i tako smanjuju nivo cAMP-a u ćeliji, aktiviraju kalijumove kanale i izazivaju hiperpolarizaciju ćelijske membrane, te inhibišu otvaranje kalcijumovih kanala i dovode do smanjenja oslobađanja neurotransmitera. Presinaptički, oni inhibišu oslobađanje neurotransmitera, uključujući acetilholin, noradrenalin, serotonin, supstancu P i glutamat. Postsinaptički, oni inhibišu neurone otvarajući kalijumove kanale i tako hiperpolariziraju ćeliju. Očito je da opioidi izazivaju kratkotrajna i dugotrajna dejstva na CNS.

Poznato je da su osim opioidnih receptora i N-metil-D-aspartat (NMDA) osjetljivi glutamat receptori uključeni u nociceptorski prenos u stražnjem rogu kičmene moždine. Noradrenalin, serotonin i natrijumovi kanali su takođe uključeni. Metadon, meperidin i tramadol inhibišu ponovno preuzimanje serotonina i noradrenalina. Metadon, meperidin i drugi opioidi su antagonisti NMDA ekscitatornog puta. Meperidin blokira natrijumove kanale i ima lokalno anestetičko djelovanje.

### 5.2.2. Opioidni receptori

$\mu$ -receptori se nalaze u periakveduktalnoj sivoj masi mozga i želatinoznoj supstanci kičmene moždine. Aktivacija  $\mu$ -receptora dovodi do analgezije, euforije, respiratorne depresije, mučnine i povraćanja, smanjene pokretljivosti probavnih organa, tolerancije i ovisnosti.

$\kappa$ -receptori se nalaze u mozgu i kičmenoj moždini (*substancija gelatinosa*). Stimulacija  $\kappa$ -receptora izaziva analgeziju supraspinalno i spinalno te respiratornu depresiju, ali slabiju nego stimulacija  $\mu$ -receptora; takođe izaziva disforiju i halucinacije, češće nego euforiju.

$\delta$ -receptori se nalaze supraspinalno i spinalno. Na njih se vežu selektivni agonisti i antagonisti. Vezivanje opioida na te receptore izaziva analgeziju i modulacija hormona i oslobađanja neurotransmitera.

Utvrđeno je da nema razlike u efikasnosti opioida, u kontroli bola, između mlađih i starih pacijenata. Opioidi su djelotvorni kod kratkotrajne terapije hroničnog nemalignog bola (do 90 dana) kao što su mišićnokoštana bol, ali pokazuju manju djelotvornost kod neuropatskog bola. Malo je podataka o efikasnosti i sigurnosti dugotrajne primjene opioida u terapiji hroničnog nemalignog bola, pogotovo kod starih osoba. Kliničkim ispitivanjima dokazano je da su opioidi efikasni pri liječenju hroničnog nemalignog bola ako se koriste kraće vrijeme. Djelotvornost i sigurnost dugotrajne terapije opioidima neizvjesna je jer je malo takvih kliničkih studija koje pripadaju najvišem nivou dokaza. Smjernice Američkog društva za intervencijsku bol navode da je djelotvornost opioida dobra ako se koriste kratkoročno. Iako je malo podataka o dugotrajnoj terapiji opioidima oni se preporučuju u terapiji hroničnog malignog i nemalignog bola.

### 5.2.3. Farmakokinetika opijatnih analgetika

Dejstvo opijatnih analgetika može biti produženo kod starih osoba, jer se protok krvi kroz jetru i aktivnost enzima smanjuju sa starenjem, a većina opijatnih analgetika podliježe biotransformaciji u jetri. Opioidi se najčešće metabolišu u polarne metabolite (uglavnom glukuronide), koji se zatim izlučuju putem bubrega. Kod oštećenja funkcije bubrega ili kod primjene visokih doza morfina moguća je akumulacija metabolita morfina i tad može doći do ekscitacijskog dejstva (npr. konvulzije) ili do pojačanog i prolongiranog opioidnog dejstva. Do nakupljanja demetiliranog metabolita meperidina, normeperidina, može doći kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom ili kod onih koji primaju visoke doze lijeka. U visokim koncentracijama meperidin može uzrokovati konvulzije. Fentanil se metaboliše putem izoenzima citohroma CYP3A4 u jetri, pri čemu dolazi do N-dealkilacije. Kodein, oksikodon i hidrokodon se metabolišu u jetri putem CYP2D6, što dovodi do stvaranja potentnijeg metabolita. Putem CYP2D6 kodein se demetilira u morfin. Važno je naglasiti da postoji genski polimorfizam za CYP2D6, što može dovesti do različitog nastanka aktivnih metabolita. Smanjenje aktivnosti CYP2D6 za 20% je primjećena kod starih osoba. U slučaju oksikodona aktivni metaboliti nemaju veliko značenje. Oksikodon i njegovi metaboliti mogu se nakupljati kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega, što može dovesti do produženog dejstva i sedacije. Kada je riječ o kodeinu, potreban je puno veći oprez jer kodein ima malen afinitet za opioidne receptore, a pretvara se u potentniji morfin.

#### **5.2.4. Farmakodinamski efekti opioida**

Opioidi u centralnom nervnom sistemu dovode do: analgezije (opioidi djeluju na osjetnu i na emocionalnu komponentu boli), euforije, sedacije (izražena je kod starijih osoba, a kombinacija sa drugim depresorima CNS-a može uzrokovati nastup dubokog sna), depresije disanja, antitusičkog dejstva, mioze (obzirom na to da na ovaj učinak nema tolerancije, važna je kod dijagnoze predoziranja), rigidnost trupa (posljedica je supraspinalnog dejstva, a može dovesti do smetnji disanja; najčešće se javlja kod brze intravenske primjene visokih doza liposolubilnih opioida, poput fentanila, sufentanila ili remifentanila), mučnine i povraćanja.

U kardiovaskularnom sistemu opioidi uglavnom uzrokuju bradikardiju (zbog antimuskarinskog dejstva meperidin može uzrokovati tahikardiju), dok je krvni pritisak obično očuvan (kod pacijenata s hipovolemijom može doći do hipotenzije). Ako usled predoziranja dođe do depresije disanja, porast pCO<sub>2</sub> može uzrokovati cerebralnu vazodilataciju i povišen intrakranijalni pritisak.

U gastrointestinalnom sistemu dominira opstipacija. Na ovo dejstvo se ne javlja tolerancija pa se opstipacija neće smanjiti tokom duže primjene opioida. U bilijarnom sistemu opioidi mogu dovesti do kontrakcije glatkih mišića bilijarnog trakta, što može izazvati bilijarne kolike, a mogu dovesti i do kontrakcije *Oddijev*-og sfinktera, pa tako povećati intrabilijarni pritisak.

Zbog smanjenog protoka krvi kroz bubrege opioidi mogu dovesti do smanjenja funkcije bubrega. Takođe, povećavaju tonus uretera pa može doći do pogoršanja kolike kod ureterolitijaze, a pojačan tonus mokraćnog mjehura može dovesti do retencije urina, posebno u postoperativnom periodu.

Opioidi su histaminoliberatori, pa mogu, već pri terapijskim dozama, izazvati crvenilo i osjećaj toplote kože, znojenje i pruritus. Pruritus i urtikarija se javljaju češće pri parenteralnoj primjeni opioida. Opioidi dovode do relaksacije glatkih mišića uterusa, pa mogu dovesti do produženog porođaja.

#### **5.2.5. Neželjena dejstva**

Neželjena dejstva opijata se kreću od sedacije sve do somnolencije, katkad se javljaju disforija, konfuzija ili stanja uzbuđenosti. Depresija disanja može nastati pri brznoj intravenskoj primjeni. Centralna stimulacija vagusa praćena je miozom i bradikardijom. Takođe je povišen tonus glatkih mišića (spastička opstipacija, retencija urina, opstrukcija *Oddijev*-og sfinktera s opasnošću od razvoja žučnih kolika i pankreatitisa). Mogući su i mučnina, povraćanje, znojenje, hipotenzija, halucinacije, crvenilo lica, nesanica, suvoća u ustima, svrbež, smetnje vida, osip, urtikarija, bronhokonstrikcija, te sedacija.

#### **5.2.6. Interakcije**

Interakcije opioida sa drugim lijekovima predstavljaju značajan problem, pogotovo kod starije populacije koja je opterećena komorbiditetima i polifarmacijom. Interakcije opioida su moguće sa sedativima-hipnoticima (povećavaju depresiju CNS-a, posebno respiracije), antipsihotičkim lijekovima (povećavaju sedaciju, imaju promjenjivo dejstvo na respiratornu depresiju, povećavaju kardiovaskularna dejstva), inhibitorima MAO-a (hiperpiretička koma, hipertenzija). Dejstvo opioida može biti pojačano (respiratorna depresija, sedacija) ako se istovremeno koriste neki lijekovi kao što su antihistaminici, anksiolitici ili antiemetici. Amfetamin i analeptici mogu ublažiti sedativno dejstvo i depresiju opioidima. Posebno je opasna interakcija meperidina i inhibitora MAO, uslijed koje može nastati delirijum, hiperpireksija, konvulzije. Interakcije mogu nastati i između metadona i disipramina, antivirusnih lijekova i antibiotika.

### **5.2.7. Tolerancija**

Stalnim uzimanjem opioida nastaje tolerancija, pa se mora povećati doza. Budući da nema krovnog učinka, povećanje doze može biti jako veliko. Povećanje doze pokušava se usporiti promjenom metoda davanja i upotrebom zamjenskoga opioida.



## 5.2.8. Prikaz pojedinačnih opioida

### 5.2.8.1. Morfin

Morfin (morfijum, prema grčkom bogu sna *Morpheus*-u) je poznat ljudima od početka civilizacije. To je alkaloid izolovan iz opijuma, osušenog soka iscijeđenog iz nezrelih čahura vrtnog maka (*Papaver somniferum*). Morfin je referentna supstanca za sve opioide što se tiče jačine i profila djelovanja.

To je čisti opijatni agonist s analgetičkim, sedativnim i antitusičkim djelovanjem. Veže se uglavnom za  $\mu$ -opioidne receptore i snažno ih aktivira. Može uzrokovati promjene raspoloženja kao što su euforija i disforija, pospanost i ošamućenost. Morfin deprimira respiratorni centar, djeluje na refleks kašljanja, ublažava strah, osjećaj umora i gladi, sužava zjenice, povećava tonus glatkih mišića gastrointestinalnog i urinarnog trakta.

Morfin se je nekada koristio samo parenteralno, međutim, danas su napravljene napredne formulacije acidorezistentnih pripravaka koje se mogu uspješno primijeniti i oralno.

Morfin se dobro apsorbuje u gastrointestinalnom traktu, uglavnom u proksimalnom dijelu crijeva. Jedna trećina morfina veže se na proteine plazme, a nevezana frakcija je jonizovana pri fiziološkom pH-u. Morfin je vrlo hidrofilan. Poluvrijeme eliminacije u plazmi iznosi tri sata, a analgetičko dejstvo traje od četiri do šest sati. Intravenska injekcija morfina rezultira brzim porastom koncentracije u plazmi, ali maksimalna koncentracija na efektornim mjestima (receptori mozga i kičmene moždine) nastaje 15 do 30 minuta poslije. **Početne doze dane intramuskularno ili subkutano veoma su varijabilne, premda je 10 mg morfina za osobu tjelesne mase od 70 kg preporučljiva doza.** Doze primijenjene epiduralno ili intratekalno izazivaju dobru analgeziju i imaju dugotrajno dejstvo (12 sati do 24 sata). Farmakološki učinci morfina strogo su ovisni o dozi. Ne dolazi do „krovnog učinka“, tako da se povećanjem doze pojačavaju dejstva i nuspojave morfina bez gornje granice.

Morfin se uglavnom metaboliše u jetri i to glukuronidacijom i oksidacijom. Glavni metaboliti su: morfin-3-glukuronid (inaktivan je) i morfin-6-glukuronid (dva puta snažniji nego morfin). Glukuronidi se izlučuju preko bubrega. U bolesnika koji imaju oštećenje bubrežne funkcije metabolit se akumulira, pa dolazi do produženog djelovanja opioida, uključujući respiratornu depresiju. Pacijenti s jetrenom insuficijencijom tolerišu morfin do tačke jetrene predkome jer je glukuronidacija rijetko oštećena. Dio metabolizma se odvija i u centralnom nervnom sistemu.

Indikacije za primjenu morfina su:

- jaka nociceptivna bol (kancerska bol), snažna akutna bol (bolovi pri opekotinama i jaki postoperativni bolovi), jaka hronična nekancerska bol i bolni sindromi, neuropatska bol,
- akutni infarkt miokarda (dopunska terapija),
- akutni kardiogeni plućni edem (dopunska terapija),
- preanestetička medikacija; dodatak lokalnoj ili opštoj anesteziji,
- kašljanje, pri zloćudnoj bolesti pluća.

**Opiodi su kontraindikovani u bolesnika preosjetljivih na morfin, s povišenim intrakranijalnim pritiskom, u bolesnika s bilijarnim kolikama, akutnom hepatičkom porfirijom, astmatičara, hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, tokom trudnoće i dojenja, terapije inhibitorima monoamino oksidaze (MAO). U bolesnika preosjetljivih na Aspirin može izazvati astmatični napad. Poseban oprez nužan je pri hipotireozii, povećanom intrakranijalnom pritisku, hipertrofiji prostate, sumnji na akutno hirurško oboljenje u truhu (akutni abdomen).**

### 5.2.8.2. Metadon

Metadon je sintetski opioidni analgetik s produženim djelovanjem. Dejstvo ostvaruje agonističkim vezanjem na opioidne  $\mu$ -receptore u CNS-u, mijenjajući percepciju bola u kičmenoj moždini i višim nivoima CNS-a, kao i emocionalni odgovor na bol. Metadon koči refleks kašlja direktnim djelovanjem na

centre najvjerojatnije u produženoj moždini ili ponsu. Ima bifazičan put eliminacije, s dugom  $\beta$ -eliminacijskom fazom od 30 do 60 sati. Metadon se sporo eliminiše, pa je potrebno voditi računa da ne dođe do nakupljanja. Postoje individualne razlike u koncentraciji lijeka u plazmi. Međutim, sedacija i respiratorna depresija mogu maskirati analgetičko dejstvo, jer je ono izjednačeno s  $\alpha$ -eliminacijom, koja obično traje šest do osam sati. Taj bifazični karakter objašnjava zašto metadon treba davati svakih četiri do osam sati za analgeziju, ali samo jednom na dan za održavanje opioidne terapije. Kada se koriste velike doze, može doći do produženja QT-intervalu u EKG-u. Metadon ima  $\mu$ - i  $\delta$ -agonistički učinak, ali pored toga je i NMDA inhibitor, te inhibiše ponovni preuzimanje serotonina i noradrenalina. Zbog autoindukcije jetrenih mikrozomnih enzima nakon dugotrajne upotrebe povećava se metabolizam metadona, zbog čega nastaje tolerancija. Prvi znak tolerancije je kraće trajanje analgezije. Istodobno s tolerancijom na analgetičko dejstvo pojavljuje se i tolerancija na depresivni učinak na disanje. Pri pažljivom i postupnom povećanju doze osigurava se analgetičko dejstvo, a ne dolazi do depresije disanja.

Indikacije za primjenu metadona su: jaka bol, jak nadražajni kašalj, za liječenje heroinskih ovisnika (često i sam izaziva jaku ovisnost). Teoretski, metadon je idealan analgetik za liječenje neuropatske boli, ali praktično to nije tako. Takođe, može se koristiti pri rotaciji opioida. Sindrom obustave blaži je nego u morfina. Budući da ima dugotrajnije dejstvo, metadon se koristi za detoksikaciju ili održavanje pri zavisnosti od opioida. Analog metadona je levo-alfa-acetil-metadol (LAAM) koji se takođe koristi kod ovisnosti od opioida.

Dnevna doza se mora titrirati. Brza titracija nije moguća, tako da je metadon namijenjen bolesnicima sa stabilnom boli. Kad se daje peroralno djelovanje metadona je dvostruko slabije nego pri sc. ili im. primjeni. **Za liječenje boli daje se 2,5 do 15 mg peroralno, ili 2,5 do 10 mg sc. ili im. svakih četiri do šest sati. Za održavanje pri liječenju navikavanja daje se 40 do 100 mg na dan.** Nakon oralne doze analgetsko dejstvo nastupa za 30 do 60 minuta. Nakon parenteralnog davanja analgezija nastupa za 10 do 20 minuta, s maksimalnim dejstvom nakon jednog do dva sata. Stariji bolesnici, kao i oni s disajnim problemima, mogu biti osjetljiviji na dejstva metadona, te im zbog opasnosti od depresije disanja treba dati niže doze. Oni su osjetljiviji i na analgetsko dejstvo metadona, te će manje doze ili veći razmaci između pojedinih doza osigurati efikasnu analgeziju. **U liječenju zavisnosti od heroina i ostalih opijata koriste se samo oralni oblici. Počinje se s 10 do 20 mg (1 do 2 ml) metadona na dan i doza se povećava za 10 do 20 mg dnevno sve dok se ne povuku simptomi apstinencije, a uobičajena doza kojom se u detoksikaciji kontrolišu apstinencijalni simptomi iznosi 20 do 40 mg (2 do 4 ml) na dan.** Ponekad je potrebna i veća doza, a najveća dopuštena doza iznosi 120 mg (12 ml) na dan. Dugotrajno liječenje može dovesti do razvoja zavisnosti morfinskoga tipa. Kada se lijek ukida, mora se postepeno snižavati doza. Veličina doza i učestalost doziranja prilagođavaju se svakom bolesniku zasebno. Dozu lijeka treba prilagoditi kod jetrenih i bubrežnih oboljenja. Oprez pri primjeni metadona potreban je kod bolesnika sa sljedećim stanjima: povreda glave, povećani intrakranijalni pritisak, hipertrofija prostate, strikture uretre, hipotireoza, preosjetljivost na ostale narkotičke analgetike i Addisonova bolest. Upotreba metadona se ne preporučuje bolesnicima sa akutnim abdomenom, teškom upalnom bolesti debelog crijeva, sa proljevom (pseudomembranozni kolitis ili trovanja). Sposobnost upravljanja vozilima može biti smanjena.

Neželjena dejstva su: mučnina, povraćanje, opstipacija, može povećati intrakranijalni pritisak, mioza, egzacerbacija astme, depresija disanja i hipotenzija naročito pri naglom ustajanju, razvoj tolerancije i ovisnosti.

Znakovi su predoziranja su: depresija disanja, izrazita pospanost, hipotenzija, hladna i vlažna koža, konfuzija, jaka vrtoglavica, konvulzije, nervozaili nemir, izrazita mioza, usporena srčana frekvencija, usporeno ili otežano disanje, nesvjesno stanje i jaka slabost. Predoziranje metadonom može završiti prestankom srčanog rada, prestankom disanja, komom i smrću. Nalokson i naltrekson antagonizuju efekte metadona. Davanje pentazocina istovremeno sa metadonom može izazvati apstinencijalni sindrom. Buprenorfin može smanjiti terapijske efekte metadona.

Kontraindikacije su: preosjetljivost na metadon, akutni napada astme, hronična opstruktivna plućna bolest, liječenje inhibitorima MAO-a.

Interakcije s drugim lijekovima: inhibitori MAO-a pojačavaju depresivni učinak na disanje i na CNS, antikonvulzivi indukuju metabolizam metadona i mogu izazvati apstinencijalne simptome u zavisnika, triciklični antidepresivi pojačavaju depresivno dejstvo na CNS, cimetidin djeluje inhibitory na metabolizam metadona, alkohol pojačava depresivni učinak itd. Moguće su interakcije s drugim lijekovima, pa davanje ciprofloksacina istovremeno sa metadonom može izazvati sedaciju, konfuziju i depresiju disanja.

### 5.2.8.3. Kodein

Kodein je manje snažan od morfina. Metaboliše se u jetri (pomoću citohroma P 450) a metaboliti se izlučuju preko bubrega. Približno 10% kodeina je u stvari dimetilisani morfin. Njegova analgetička aktivnost je vjerovatno povezana sa tom konverzijom. On ispoljava jak antitusički efekat. Poluvrijeme eliminacije je od dva do četiri sata. **Ako se daje sam, doza je 30 do 60 mg oralno svaka četiri sata.** Često se kombinuje sa paracetamolom ili acetilsalicilnom kiselinom. U upotrebi su i fiksne kombinacije kodeina (15, 30, ili 60 g) sa paracetamolom (300 mg).

### 5.2.8.4. Oksikodon

Oksikodon je sintetski derivat tebaina i potpuni je opioidni agonist bez antagonističkih dejstava. Ispoljava afinitet za sva tri tipa opioidnih receptora u mozgu i kičmenoj moždini. Po mehanizmu dejstva je sličan morfinu. Terapijski efekat je uglavnom analgetički, anksiolitički, antitusički i sedativan. Obično se daje u kombinaciji uz neopioidne lijekove.

U poređenju sa morfinom, čija je apsolutna bioraspoloživost oko 30%, oksikodon ima veliku apsolutnu bioraspoloživost od 87% nakon peroralne primjene. Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 3 sata, a glavni metaboliti su noroksikodon i oksimorfon. Oksimorfon ima slabo analgetičko dejstvo, ali se u plazmi nalazi u malim količinama, pa se smatra da ne doprinosi farmakološkom dejstvu oksikodona. Oslobođanje oksikodona iz tableta sa produženim oslobađanjem je dvofazno: prvo se, relativno brzo, oslobađa količina dovoljna da omogući brzu analgeziju, a zatim se ostatak oslobađa postepeno, kako bi se obezbjedilo produženo dejstvo od 12 sati. Srednje prividno poluvrijeme eliminacije je 4,5 sata, što znači da se stanje ravnoteže postiže za oko jedan dan. Tablete sa produženim oslobađanjem imaju bioraspoloživost sličnu konvencionalnim formulacijama za oralnu upotrebu, s tim što se maksimalna koncentracija lijeka u plazmi postiže nakon otprilike 3 sata, dok se kod konvencionalnih formulacija za oralnu upotrebu postiže za otprilike 1-1,5 sat. Oksikodon hidrohlorid sa kontrolisanim oslobađanjem je pogodan pri jetrenoj i bubrežnoj insuficijenciji, nema klinički aktivnih metabolita, bioraspoloživost mu je 60-87%, ima brz početak djelovanja (< 1 h), a može se kombinovati sa gabapentinom, amitriptilinom, antikonvulzivima.

Oksikodon se koristi za terapiju umjerenih do jakih bolova kod pacijenata koji boluju od kancera i kod postoperativnih bolova, te za terapiju jakih bolova koji zahtjevaju primjenu jakih opioidnih analgetika.

Tablete treba uzimati na svakih 12 sati. Doziranje lijeka zavisi od intenziteta bola, kao i od iskustva pacijenta sa prethodnom primjenom opioida. Tablete nisu namjenjene da se uzimaju po potrebi. Ako se intezitet bola povećava, potrebno je primjeniti veću dozu. Pacijentima bi trebalo titrirati dozu do ublažavanja bolova, osim ako ne dođe do pojave nepodnošljivih neželjenih reakcija.

Pacijentima koji su prije terapije oksikodonom primali morfin peroralno, trebalo bi odrediti dozu na osnovu sljedećeg odnosa: 10 mg peroralnog oksikodona je ekvivalent 20 mg peroralnog morfina. Važno je napomenuti da je ovo samo okviran vodič za određivanje doze; inter-individualne razlike će zahtjevati pažljivo titriranje do optimalne doze za svakog pacijenta.

Kontraindikacije i neželjena dejstva su slična kao i kod ostalih opioida.

### 5.2.8.5. Fentanil

Fentanil je opioidni agonist sa vrlo izraženim analgetičkim, sedativnim i antitusičkim djelovanjem. Indikacija je iv. balansirana anestezija, analgezija u bolesnika na vještačkoj ventilaciji, jaki akutni bolovi, jaki bolovi u malignoj bolesti.

Doziranje fentanila u anesteziji i jedinici intenzivne njege mora biti pažljivo (voditi računa o zdravstvenom stanju bolesnika, npr. bradikardija, hipotonija, hipovolemija). **Fentanil se može koristiti kao analgetik (2 do 10 µg/kg)** ili kao anestetik (20 do 100 µg/kg). Početak nakon parenteralnog davanja je vrlo brz. Može se dati intratekalno, epiduralno, preko mukoznih membrana ili preko kože. Vrlo je jak analgetik, 0,05-0,1 mg fentanila odgovara analgetičkom dejstvu 10 mg morfina. Izaziva izrazitu depresiju disanja, pa ga mogu davati ljekari koji mogu izvršiti intubaciju i adekvatnu ventilaciju bolesnika. Fentanil je 80 do 100 puta jači od morfina. Veže se na µ-receptore, dejstvo mu je kratkotrajano, oko 30 minuta. Fentanil je izrazito lipofilan. Derivati fentanila su sufentanil, alfentanil i remifentanil koji se koriste pri izvođenju anestezije, ali ne i za liječenje akutne i kronične boli.

Neželjena dejstva su depresija disanja, pad pritiska, bradikardija, opstipacija, retencija urina, mučnina, povraćanje, mioza. Antidot je nalokson.

Kontraindikacije su preosjetljivost, trudnoća i dojenje (lijek prolazi posteljicu), a kod hipovolemije/hipotenzije postoji opasnost od teškog stanja šoka.

#### 5.2.8.6. Fentanil, transdermalni opioidni flaster

Fentanil se takođe koristi u obliku transdermalnih flastera za liječenje vrlo jake hronične boli. Flaster sadrži spremnik sa fentanilom i lijepi se na kožu. Otpuštanje lijeka traje 72 sata, a nakon toga se flaster zamijeni novim. Dnevno pacijent primi oko 2,5 mg (25 µg/h) do 10 mg (100 µg/h) fentanila ili više (ovisno o jačini i broju flastera). U tabeli 13. su prikazane različite doze fentanila dostupne preko flastera.

Tabela 13. Transdermalni flasteri fentanila i ukupna doza postignuta nakon 72 sata

Transdermalni flaster za 72 sata	Ukupna doza
12,5 µg/h	1,25 mg fentanila
25 µg/h	2,5 mg fentanila
50 µg/h h	5,0 mg fentanila
75 µg/h	7,5 mg fentanila
100 µg/h	10,0 mg fentanila

Indikacije: za liječenje hronične kancerske boli kada je potreba za opioidima stabilisana, liječenje hronične nekarske boli koju nije moguće liječiti drugim analgeticima kad je intenzitet boli prema vizualno-analognoj skali veći od četiri (npr. osteoarthritis – artroza kuka, koljena, bol u donjem dijelu leđa, osteoporoza, dijabetička neuropatija, reumatoidni artritis). **Transdermalni flaster fentanila je kontraindikovano za liječenje akutne boli.** U tabeli 14. navedene su ekvivalentne doze opioida i transdermalnog flastera fentanila.

Tabela 14. Ekvivalentne doze opioida i transdermalnog flastera fentanila

Opioid	Oralno	Transdermalni fentanil
Morfin sulfat	60–134 mg/dan	25 µg/h
	315–404 mg/dan	100 µg/h
Oksikodon hidrohlorid	30–67 mg/dan	25 µg/h
	157,5–202 mg/dan	100 µg/h
Hidromorfon hidrohlorid	8–17 mg/dan	25 µg/h
	39,1–51 mg/dan	100 µg/h h
Metadon hidrohlorid	20–40 mg/dan	25 µg/h

	105–134 mg/dan	100 µg/h h
Kodein fosfat	150–447 mg/dan	25 µg/h
	1048–1347 mg/dan	100 µg/h

U tabeli 15. prikazan je odnos oralnog morfina, subkutanog diamorfina i transdermalnog fentanila.

Tabela 15. Odnosi između kratkodjelujućeg i dugodjelujućeg oralnog morfina i transdermalnog flastera fentanila

Morfin, po kratkodjelujući, 4 h	Morfin, po dugodjelujući 24 h	Fentanil transdermalni flaster
5 - 20 mg	30 - 130 mg	25 µg/h
25 - 35 mg	140 - 220 mg	50 µg/h
40 - 50 mg	230 - 310 mg	75 µg/h
55 - 65 mg	320 - 400 mg	100 µg/h

Neželjena dejstva su: depresija disanja, zavisnost, porast intrakranijalnog pritiska, bradikardija, hipotenzija, sedacija, mučnina, povraćanje, opstipacija, glavobolja, svrab, euforija, znojenje, zadržavanje mokraće, osip, eritem, halucinacije.

Kod naglog prekida terapije moguća je pojava apstinencijalnog sindroma čiji su znakovi: mučnina, povraćanje, proljev, anksioznost, drhtanje. Zbog toga se ukidanje terapije radi postepeno, a ne naglo.

#### 5.2.8.7. Tramadol

Tramadol je blagi agonist *mi*-opijatnih receptora sa dodatnim inhibitornim djelovanjem na ponovno preuzimanje serotonina i noradrenalina iz sinaptičke pukotine. Analgezija se postiže kombinacijom indirektno postsinaptičke aktivacije  $\alpha$ -2-adrenoceptora i opioidnom aktivnošću. Njegova analgetička aktivnost značajno je slabija od morfina (oko 10-20% aktivnosti morfina).

Tramadol pokazuje velik afinitet za tkiva, i ima volumen distribucije od 200 do 300 L, dok vezivanje za proteine plazme iznosi 20%. Metabolize se u jetri do o-desmetiltramadola koji podliježe sulfuraciji i glukuronidizaciji. Devedeset posto se izlučuje preko bubrega, a deset posto preko jetre. Doza se smanjuje u bubrežnoj insuficijenciji i pri disfunkciji jetre. Poluvrijeme eliminacije iznosi 5 sati.

Koristi se za liječenje srednje jake do jake akutne boli, kao što su bolovi u vratu, akutna lumbalgija, akutna lumboishialgija, hernija diska, uklještenje živaca i živčanih korjenova. Takođe se koristi za liječenje srednje jake do jake hronične boli: osteoartraza zglobova i pršljenova, vanzglobni reumatizam, bolovi kod drugih reumatskih bolesti, hronični regionalni bolni sindrom, bolni sindrom mišića - fascije, reumatski bolni sindrom. Preporučuje se za liječenje neuropatske boli. Tramadol se primjenjuje u obliku kapsula, tableta, retard-pripravaka, čepića, kapi i injekcija.

**Inicijalna doza tramadola je 25 mg/dan ili dva puta dnevno, dozu postepeno povećavati za 25 mg dva do tri dana dok se ne postigne ciljna doza od 100 mg/dan.** Kod jačih bolova, oralno 50 - 100 mg, svakih četiri do šest sati. Maksimalna dnevna doza je 400 mg, nekada do 600 mg. Kapi: 20 kapi (50 mg) ili 40 kapi (100 mg) svakih šest sati. Supozitoriji: 100 mg svakih četiri do šest sati. Retard tablete 100 do 200 mg jedan do dva puta na dan. Dozu smanjiti kod insuficijencije jetre i bubrega. Intramuskularno, intravenski (polako ili u infuziji) 50 do 100 mg, četiri do šest puta na dan. Djeca u dobi iznad jedne godine 1 do 2 mg/kg. U liječenju umjerene postoperativne boli oralno se daje 50 - 100 mg svaka četiri sata, a iv. 50 - 100 mg titracijom do postizanja analgetičkog dejstva. Posebno je koristan u bolesnika koji imaju problema s uzimanjem opioida ili nesteroidnih analgetika.

Tramadol može da se kombinuje sa drugim nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima, a veoma je djelotvorna fiksna kombinacija tramadola (37.5 mg) i paracetamola (325 mg). **Kombinacija tramadola sa paracetamolom se obično uzima u dozi od 65 mg tramadola i 650 mg paracetamola.**

Neželjena dejstva tramadola su vezana za mehanizam njegovog dejstva na opijatnim *mi* receptorima te zahtijeva slične mjere opreza kao i kod drugih opijata. Mogu se javiti mučnina, vrtoglavica, glavobolje, znojenje, suha usta, ošamućenost, umor, povraćanje, zatvor, probavne smetnje, svrbež, kožni osip. Rijede se javljaju: palpitacije, tahikardija, bradikardija, ortostatska hipotenzija ili čak porast krvnog pritiska, respiratorna depresija, epileptiformne konvulzije, promjene apetita, parestezija, tremor, zbunjenost, poremećaj spavanja i noćne more, alergijske reakcije. Nakon prekida terapije može se razviti (rjeđe) apstinencijalni sindrom. Simptomi apstinencijskih reakcija uključuju: agitaciju, anksioznost, nervozu, nesanicu, hiperkineziju, tremor i gastrointestinalne simptome.

Tramadol se ne smije davati bolesnicima koji su preosjetljivi na tramadol-hidrochlorid, kod akutnog otrovanja alkoholom, sa sredstvima za uspavlivanje, analgeticima ili drugim lijekovima koji djeluju na CNS te pri liječenju inhibitorima MAO-a ili kod neliječene epilepsije. Osim toga, tramadol povećava rizik od konvulzija, posebno u dozama većim od 300 mg/dan. Takođe, tramadol može povećati rizik samoubistva i ne smije se propisati kod bolesnika sa suicidalnom idejom.

Tramadol može dovesti do razvoja serotoniniskog sindroma, posebno uz istovremenu primjenu serotoninergičkih lijekova. Oprez je potreban pri davanju tramadola bolesnicima koji su ovisni o opioidima, imaju poremećaj svijesti nepoznata uzroka, sa ozljedom glave, teškim oštećenjem funkcije jetre i bubrega, smetnje disanja ili povišeni intrakranijalni pritisak. Dugotrajna uporaba tramadola može dovesti do razvoja tolerancije, psihičke i fizičke zavisnosti. Postoji ukrštena tolerancija sa drugim opioidima.

#### **5.2.8.8. Tapentadol**

Tapentadol je snažan analgetik, agonist na *mi*-opioidnim receptorima i sa dodatnom inhibicijom ponovnog preuzimanja noradrenalina. Tapentadol svoje analgetičko dejstvo vrši direktno, bez farmakološki aktivnog metabolita. Tapentadol je pokazao efikasnost u pretkliničkim modelima nociceptivnog, neuropatskog, visceralnog i zapaljenskog bola. Efikasnost je potvrđena u kliničkim ispitivanjima sa tapentadol tabletama sa produženim oslobađanjem gde su bila obuhvaćena stanja ne malignog nociceptivnog bola i neuropatskog hroničnog bola kao i kod hroničnog bola povezanog sa tumorima. Ispitivanja kod bola izazvanog osteoartritisom i hroničnog bola u donjem delu leđa pokazala su sličnu analgetsku aktivnost tapentadola.

Biološka raspoloživost tapentadola poslije davanja pojedinačne oralne doze lijeka (natašte) iznosi približno 32% zbog ekstenzivnog metabolizma tokom prvog prolaza kroz jetru. Maksimalne koncentracije tapentadola u serumu se postužu između 3 i 6 sati poslije uzimanja tableta sa produženim oslobađanjem. Poluvrijeme eliminacije u prosjeku iznosi 5-6 sati poslije oralne primjene. Ravnotežno stanje postiže se drugog dana uzimanja lijeka. Hrana ne utiče značajnije na farmakokinetiku lijeka. Tapentadol se obimno distribuira u organizmu. Poslije intravenske primjene, volumen distribucije tapentadola iznosi 540 +/- 98 L. Vezivanje za proteine u serumu je nisko, i iznosi približno 20%. Oko 97% lijeka se metaboliše. Glavni put metabolizma tapentadola je konjugacija sa glukuronskom kiselinom pri čemu se dobijaju glukuronidi. Poslije oralne primjene, približno 70% doze se izluči urinom u vidu konjugovanih formi.

**Tapentadol treba da se uzima dva puta na dan, približno na svakih 12 sati. Kod pacijenata koji trenutno ne uzimaju opioidne analgetike terapiju treba započeti pojedinačnim dozama od 50 mg tapentadola u obliku tableta sa produženim oslobađanjem, dva puta na dan.** Međutim, kada se prelazi sa drugog opioida na tapentadol i određuje inicijalna doza, treba uzeti u obzir prirodu prethodno primenjivanog lijeka, način primjene i srednju dnevnu dozu. Ovo može da iziskuje više dnevne doze lijeka za pacijente koji trenutno uzimaju opioide nego kod onih koji opioide nisu uzimali prije započinjanja terapije tapentadolom.

Posle započinjanja terapije dozu treba individualno titrirati do nivoa koji obezbeđuje adekvatnu analgeziju i na najmanju mjeru svodi neželjena dejstva, a pod strogim nadzorom ordinirajućeg ljekara. Iskustvo iz kliničkih ispitivanja je pokazalo da je režim titracije sa povećanjem doze tapentadola u vidu tableta sa produženim oslobađanjem za po 50 mg dva puta na dan na svaka 3 dana bilo dovoljno da se postigne adekvatna kontrola bola kod većine pacijenata. Ukupna dnevna doza preko 500 mg tapentadola još nije ispitivana, pa se stoga i ne preporučuje.

Naglo obustavljanje terapije tapentadolom može da dovede do pojave apstinencijalnih simptoma. Kada pacijentu terapija tapentadolom više nije neophodna, savjetuje se postepeno smanjenje doze kako bi se izbegla pojava apstinencijalnih simptoma.

Tapentadol je kontraindikovan u situacijama u kojima je kontraindikovana primjena aktivnih supstanci agonista  $\mu$ -opioidnih receptora, tj. kod pacijenata sa značajnom respiratornom depresijom (u uslovima gdje nema monitoringa ili u odsustvu opreme za reanimaciju) i kod pacijenata sa akutnom ili teškom bronhijalnom astmom ili hiperkapnijom, zatim kod svih pacijenata kod kojih postoji ili se sumnja da postoji paralitički ileus i kod pacijenata sa akutnom intoksikacijom alkoholom, hipnoticima, analgeticima sa centralnim delovanjem, ili psihotropnim aktivnim supstancama.

Sve pacijente na terapiji aktivnim supstancama koje imaju agonističku aktivnost na  $\mu$ -opioidnim receptorima treba pažljivo pratiti kako bi se primjetili znakovi zloupotrebe i zavisnosti. U visokim dozama ili, kod pacijenata osetljivih na agoniste  $\mu$ -opioidnih receptora, tapentadol može izazvati dozno-zavisnu respiratornu depresiju. Zato tapentadol treba oprezno primjenjivati kod pacijenata sa oslabljenom disajnom funkcijom.

Lijekovi kao što su benzodiazepini, barbiturati i opioidi mogu da pojačaju rizik od respiratorne depresije ako se uzimaju u kombinaciji sa tapentadolom. Lijekovi sa depresivnim dejstvom na CNS (npr. benzodiazepini, antipsihotici, H<sub>1</sub>-antihistaminici, opioidi, alkohol) mogu da pojačaju sedativno dejstvo tapentadola i oslabe pažnju. Potreban je oprez kada se tapentadol uzima sa mješovitim  $\mu$ -opioidnim agonistima/antagonistima (pentazocin, nalbufin) ili parcijalnim  $\mu$ -opioidnim agonistima, kao što je buprenorfin.

U izolovanim slučajevima zabilježena je pojava serotoninskog sindroma, koja je vremenski bila u vezi sa terapijskom upotrebom tapentadola, u kombinaciji sa serotoninergičkim lijekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI). Znaci serotoninskog sindroma mogu da budu konfuzija, agitiranost, groznica, znojenje, ataksija, hiperrefleksija, mioklonus i dijareja.

#### 5.2.8.9. Buprenorfin

Buprenorfin je opioidni analgetik, derivat oripavina, s agonističkim i antagonističkim osobinama. Veoma je lipofilan. Parcijalni je agonist na *mi*-receptore i sa vrlo malom aktivnošću na *kapa*-receptore i *delta*-receptore. Ima kvalitativno slična dejstva kao morfin po pitanju analgezije, te dejstava na CNS i kardiovaskularni sistem. Buprenorfin pokazuje parcijalno agonističko dejstvo na "receptore slične opioidnim" (*opioid receptor-like*, ORL-1). Aktivacija ORL-1 receptora ima dejstvo na hiperalgeziju. Buprenorfin može da redukuje dejstvo agonista morfina i fentanila.

Indikacije za primjenu buprenorfina su: kancerska bol, neuropatska bol, jaka hronična koštano-mišićna bol.

Buprenorfin je vrlo jak analgetik. Doza od 0,4 mg je ekvivalentna dozi od 10 mg morfina im., ali buprenorfin ima dugotrajnije djelovanje. **Doza za analgeziju je 0.3 mg im. ili iv. svakih šest sati.** Nakon

im. davanja početno dejstvo se vidi nakon 15 minuta s maksimalnim dejstvom nakon jednog sata. Nakon iv. davanja početak djelovanja je brz.

Tabela 16. Konverzija oralnog morfina u transdermalni buprenorfin

Morfin, p.o. kratkodjelujući, 4 h	Buprenorfin transdermalni flaster
20 mg	8,75 µg/h (1/4)
40 mg	17,5 µg/h(1/2)
80 mg	35 µg/h
120 mg	52,5 µg/h
160 mg	70 µg/h
240 mg	105 µg/h

Pojedinačna doza: sublingvalno 0.2 – 0.4 mg, svakih šest do osam sati; parenteralno (im., iv.) 0.15 – 0.3 mg, svakih šest do osam sati; epiduralno 0.15 – 0.3 mg (početak djelovanja za 10 minuta, trajanje djelovanja 15 - 20 h). Maksimalna dnevna doza sublingvalno davanje je 1,6 mg, a za parenteralno davanje je 1.2 mg.

Terapiju buprenorfin flasterom treba započeti s najmanjom jačinom (Tabela 17.).

Tabela 17. Transdermalni flasteri buprenorfina i ukupna doza postignuta nakon 96 sati

Transdermalni flaster buprenorfina za 96 sati	Ukupna doza
35 µg/h	20 mg
52,5 µg/h	30 mg
70 µg/h	40 mg

Terapijska doza se postepeno titrira do zadovoljavajućeg analgetičkog dejstva. Buprenorfin se može dati i sublingvalno za probadajuću bol. Ako se radi o rotaciji opioida, dozu treba preračunati prema tabeli ekvivalentnih doza. Postoji maksimalna preporučena doza, a daljnje povećanje doze ne dovodi do pojačanja djelovanja. Kod pacijenta sa bubrežnom insuficijencijom buprenorfin se može primjeniti jer se farmakokinetika lijeka ne mijenja. U stanjima insuficijencije jetre potreban je oprez jer se buprenorfin metaboliše u jetri. Američka administracija za hranu i lijekove (FDA) preporučuje uzimanje buprenorfina sublingvalno i u kombinaciji sa naloksonom za liječenje zavisnosti. On je prvi lijek u SAD koji se upotrebljava za liječenje zavisnosti od heroina ili metadona ili za održavanje odvikavanja. Zbog velikog afiniteta za opioidne receptore mogući su simptomi obustave koji nastaju tek sa latencijom od jedne do dvije sedmice.

Doziranje: za iv. primjenu je 0.5 – 1.5 mg/kg, preko perfuzora 200 mg na 50 mL 0,9 % NaCl, 60-180 mg/h = 15-45 mL/h. Oslobođanjem adrenalina može dovesti do porasta krvnog pritiska. Može izazvati simptome obustave kod zavisnika (nemir, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor, gastrointestinalni poremećaji), a sam izaziva zavisnost. Djeluje i sublingvalno šest do osam sati (odvikavanje). Nalokson samo djelimično antagonizuje djelovanje buprenorfina. Flaster djeluje 96 sati i nakon toga ga treba zamijeniti. Kontraindicije su iste kao i kod morfina. Ne preporučuje se davanje osobama mlađim od 18 godina.



Kontraindikacije su trudnoća i dojenje, liječenje inhibitorima MAO, istovremeno davanje lijekova koji dovode do depresije CNS-a (anestetici, hipnotici, neuroleptici), *miastenia gravis*, *delirium tremens*. Poseban oprez potreban je pri povredama glave, stanju šoka, gubitku svijesti, povećanom intrakranijalnom pritisku, teškim oštećenjima respiratornog sistema, akutnim intoksikacijama alkoholom. Moguće je smanjenje sposobnosti upravljanja vozilom.

Neželjena dejstva su mučnina, povraćanje, vrtoglavica, spastička opstipacija, retencija urina, glavobolja, eritem, pruritus, konfuzija, poremećaj spavanja, sedacija, smetenost, hipotenzija, depresija disanja, sniženje pritiska u plućnoj arteriji. Moguća je odgođena reakcija preosjetljivosti na mjestu primjene flastera.

### 5.3. Doziranje opijatnih analgetika

Načelo "počni nisko, idi polako" (*start low, go slow*) je preporučljivo kada se započinje terapija opioidima. Profil neželjenih dejstava opioida je sličan za sve starosne grupe, međutim kod starijih osoba je povećan rizik zbog komorbiditeta i česte istovremene primjene drugih lijekova.

U inicijalnoj fazi treba davati opijate kratkog djelovanja. Visoke doze opioida kao i brzo povećanje doze treba izbjegavati u inicijalnoj fazi. Preporučuje se da inicijalna doza opijatnog analgetika bude za 25-50% niža od preporučene doze za mlađe odrasle pacijente. Na primjer, **oralna startna doza kratkodjelujućeg morfina ili oksikodona za odrasle mlađe osobe sa umjerenim do jakim bolom, je 5-10 mg, dok se za stare preporučuje 2.5-5 mg svakih 6 sati uz praćenje efikasnosti i neželjenih efekata.** Kao i za ostale starosne grupe, doza odabranog opijatnog analgetika se postepeno povećava sve dok se ne postigne odsustvo bola ili dođe do pojave neželjenih dejstava. Titracija doze se vrši tako da se doza odabranog kratkodjelujućeg opijata povećava za 25-50% od ukupne dnevne doze na 24 sata, sve dok se ne postigne prestanak bola ili pojava neželjenih dejstava. Početak dejstva oralnih preparata je 30 minuta (6-10 minuta *iv*, 15 minuta supkutano), maksimalne koncentracije u plazmi se postižu za 1 sat, dok je trajanje dejstva 3-4 sata. Kod starih osoba, preporučuje se duži vremenski interval doziranja (obično 6 h) nego kod mladih (obično 4 sata), s obzirom na heterogenost u odgovoru kod starih. Dozu ne treba povećavati sve dok se ne postigne dinamička ravnoteža, za što je potrebno 4-5 poluvremena eliminacije odabranog analgetika.

#### 5.3.1. Održavanje opioidne terapije

Kod definisanja protokola terapije mora se kod svakog bolesnika posebno napraviti procjena efikasnosti terapije, tj. kakav je odgovor na opioidnu terapiju. U toku terapije se može zamijeniti opioid, izvršiti rotacija ili ukinuti terapija kada je to indikovano. Većina bolesnika koji reaguju na terapiju opioidom osjetiće olakšanje bola s niskim ili srednjim dozama opioida. Nije realno očekivati potpuno uklanjanje bola i to treba objasniti bolesniku.

#### 5.3.2. Zamjena kratkodjelujućih opioida dugodjelujućim opioidom

Nakon određivanja dnevne doze kratkodjelujućeg opioida, preporučuje se prelazak na ekvivalentnu dozu preparata sa produženim otpuštanjem (morfina sa kontrolisanim otpuštanjem, oksikodon sa kontrolisanim otpuštanjem, transdermalni fentanil, transdermalni buprenorfin) u cilju pojednostavljenja terapije. Zamjena kratkodjelujućeg u dugodjelujući opioid orijentaciono se radi prema tabelama. Lijekovi sa postepenim (kontrolisanim) otpuštanjem osiguravaju ravnomjernu koncentraciju lijeka u serumu i lakšu kontrolu bola. Za kontrolu probojnog bola ili incidentnog bola preparatima produženog djelovanja, treba dodati kratkodjelujuće opijate i to oko 10% od ukupne dnevne doze preparata sa produženim otpuštanjem.

#### 5.3.3. Preporuke za primjenu opioida u liječenju hroničnog nemalignog bola

- Hronični nemaligni bol treba liječiti klasičnim analgeticima, nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima, koanalgeticima (antikonvulzivi, antidepresivi), metodama fizikalne medicine i psihosocijalnom terapijom.
- Opioidi se rutinski ne koriste za liječenje hroničnog nemalignog bola. Upotreba opioida za liječenje hroničnog nemalignog bola opravdana je kada liječenje neoploidnim lijekovima i koanalgeticima nije bilo efikasno. Umjeren do jak bol koji nije ublažen neoploidnim lijekovima može se u određenim slučajevima liječiti opioidima.
- Neophodno je pažljivo odabrati bolesnike koji će se liječiti opioidom i izbjeći štetna dejstva, kao i izbjeći liječenje opioidom kod rizičnih bolesnika.
- Potencijalne prednosti opioidne terapije nadmašuju moguće rizike terapije opioidom (nema apsolutnih kontraindikacija). Etički je stav da treba osigurati efikasno liječenje bola sa najmanjom mogućom štetom.
- Bolesnik treba biti detaljno obaviješten o koristima i mogućim neželjenim dejstvima.
- Neophodno je napraviti plan liječenja opioidom, postaviti ciljeve liječenja i način procjene djelotvornosti liječenja.
- Medicinska dokumentacija o psihofizičkom stanju bolesnika, istorija bolesti, trenutnom liječenju mora biti potpuna.
- Plan liječenja treba biti prilagođen pacijentu i njegovom bolu.
- Pored farmakoterapije treba razmotriti upotrebu drugih terapijskih postupaka (fizikalna terapija, psihološka podrška).
- Planirati konsultacije (psihijatar, psiholog i ostali stručnjaci) ako je potrebno.
- Voditi računa o kontraindikacijama.

#### 5.2.8.14. Opioidni antagonisti

Pravi opioidni antagonisti su nalokson, naltrekson i nalmefen.

##### 5.2.8.14.1. Nalokson

Nalokson je tzv. čisti opioidni antagonist koji može blokirati sve opioidne receptore. Najveći afinitet ima za *mi*-receptore. Male doze dane iv. ili im. preveniraju ili promptno dovesti do nestanka efekata agonista na *mi*-receptorima. Sedativno dejstvo takođe nestaje, a može doći do porasta krvnog pritiska. Naglo ukidanje narkotičke depresije s velikim dozama naloksona može dovesti do mučnine i povraćanja, tahikardije, znojenja, hipertenzije, nemira i srčanog zastoja. Druga neželjena dejstva mogu biti hipotenzija, ventrikularna tahikardija i fibrilacija i plućni edem. Ako se nalokson ordinira ovisniku o opioidima nastaje akutni apstinencijalni sindrom. Da bi se navedena dejstva izbjegla, treba postupno davati antagonist.

Poluvrijeme eliminacije naloksona iznosi od 60 do 90 minuta u odraslih, a kod novorođenčadi do tri sata. Djelovanje je od jednog do četiri sata. Nalokson treba dati intravenski, intramuskularno ili subkutano jer ako se da na usta brzo se metabolizira i inaktivira. Nakon intravenske injekcije djelovanje započinje u roku jedne do dvije minute. Kada se da intramuskularno ili subkutano, djelovanje započinje nakon dvije do pet minuta. Volumen raspodjele je 5 L/kg, vezanje za proteine plazme je oko 50%, a eliminacija se odvija hepatičkom oksidacijom i glukuronidizacijom. Metaboliti i neizmijenjeni nalokson (koji se nije metabolisao) izlučuju se preko urina.

Trajanje djelovanja zavisi o koncentraciji opioida. Upotrebljava se u terapijske svrhe za poništenje respiratne depresije koju su uzrokovali opioidi (ovisnost, anestezija). Kod predoziranja opioidom nalokson antagonizuje štetne efekte opioida, pa se normalizuje respiracija, vraća se svijest, zjenice postaju normalno široke, aktivira se rad crijeva i vraća se osjećaj bola. Kada se nalokson daje po završetku

anestezije, poništava se depresivno, ali i analgetičko dejstvo opioida, te bolesnik osjeća bol. Zbog kratkog poluvremena eliminacije pacijenta treba pažljivo nadzirati i po potrebi dodati dozu (moguće „povratno dejstvo“). Nalokson je indikovano nakon uzimanja opioida kada nastupa respiratorna depresija (bradipneja) te poremećaj svijesti.

**Nalokson se daje u dozi od 0,8-2 mg, maksimalno do 10 mg.** Kod postoperativne depresiji disanja, izazvane opioidima, liječenje se započinje sa 0,1 do 0,2 mg intravenski i ponavlja nakon 2 minute, s obzirom na odgovor bolesnika. Može se dati i intravenska infuzija u dozi od 2,5 µg/kg/h. U slučajevima teške respiratorne depresije novorođenčeta započinje se sa dozom od 5 do 10 µg/kg, po potrebi ponoviti dozu do maksimalno 25 µg/kg.

Relativne kontraindikacije su trudnoća (prolazi posteljicu) i bolest srca.

Važna napomena: djelovanje većine opioida duže je nego djelovanje pojedinačne doze naloksona, pa je potrebno ponoviti dozu u vremenu od 15 do 90 minuta (prema kliničkim znakovima, npr. respiratorna depresija).

#### **5.2.8.14.2. Naltrekson i nalmefen**

Ovi antagonisti imaju duže poluvrijeme eliminacije, koje iznosi osam do deset sati. Naltrekson se može dati i preko usta. Jednokratna doza od 100 mg može blokirati dejstvo heroina tokom 48 sati. Nalmefen se daje samo intravenski.

### 5.3. Antikonvulzivi i antidepresivi

Primjena koanalgetika (npr. antidepresiva i antikonvulziva) može biti odgovarajuća, posebno u liječenju neuropatskog bola. Neželjena dejstva mogu biti izraženija kada se koriste triciklički antidepresivi, dok su antiholinergička dejstva tricikličkih antidepresiva druge generacije umjerenija. Za prvu liniju liječenja neuropatskog bola predložene su tri grupe analgetika: gabapentanoidi (pregabalin i gabapentin), triciklični antidepresivi (TAD; amitriptilin, nortriptilin, imipramin) i antidepresivi tipa inhibitora ponovnog preuzimanja noradrenalina/serotonina (SNRI; duloksetin). Tramadol i opiodi su preporučeni kao druga linija terapije, osim u nekim kliničkim slučajevima kao što je kancerski bol. Iako su opiodini analgetici efikasni u terapiji jakog neuropatskog bola, oni ipak nisu preporučljivi za rutinsku, prvu liniju terapije zbog rizika od fizičke i psihičke zavisnosti kod dugotrajne upotrebe. Budući da svi lijekovi u terapiji neuropatskog bola mogu prouzrokovati dozno zavisnu pospanost, vrtoglavicu i sedaciju, neophodno je da se sa terapijom počne sa niskim dozama koje se onda postepeno titriraju.

#### 5.3.1. Pregabalin i gabapentin

Pregabalin i gabapentin ispoljavaju značajne analgetske efekte tako što se vežu za  $\alpha_2\delta$  podjedinicu  $Ca^{2+}$  kanala u nervnim vlaknima. Pregabalin i gabapentin ispoljavaju nekolicinu interakcija sa drugim lijekovima i ne tako ozbiljne neželjene efekte kao što su omaglice, vrtoglavica, konfuzija, dobijanje na težini.

**Liječenje pregabalinom može započeti dozom od 150 mg na dan, podijeljenom u dvije ili tri doze.** Ovisno o odgovoru i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, doza se nakon razdoblja od 3 do 7 dana može povećati na 300 mg na dan te, po potrebi, nakon dodatnih 7 dana na maksimalnu dozu od 600 mg na dan. Pregabalin se iz sistemske cirkulacije primarno odstranjuje izlučivanjem nepromijenjenog lijeka putem bubrega, pa kod starijih bolesnika može biti potrebno smanjiti dozu pregabalina zbog oslabljene funkcije bubrega. Budući da je klirens pregabalina direktno proporcionalan klirensu kreatinina, to će se kod bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega doza morati prilagoditi klirensu kreatinina.

Gabapentin je lijek koji je bio razvijen za liječenje epilepsije, ali se pokazao izuzetno dobrim u terapiji neuropatskog bola. Najčešće neželjene reakcije su vrtoglavica, pospanost, periferne otekline i poremećaj hoda. Uvođenje gabapentina u terapiju treba da bude postepeno i to tako da se prvi dan daje 300 mg odjednom, drugi dana dva puta po 300 mg, a treći dan 3 puta po 300 mg, a zatim se doza održava. Na osnovu individualnog odgovora bolesnika i podnošljivosti lijeka, doza se može povećati za 300 mg/dan svaka 2 - 3 dana do najveće moguće doze od 3600 mg/dan. Za pojedine bolesnike je prikladnija sporija titracija doze gabapentina.

#### 5.3.2. Duloksetin

Duloksetin je jedan od antidepresiva iz grupe SNRI koji je sigurniji za upotrebu od TAD. Prednost duloksetina je ta što se može koristiti u terapiji depresije, dijabetičkog neuropatskog bola kao i drugih neuropatskih bolnih stanja. Iako je nauzeja najčešće neželjeno dejstvo, ona se može izbjeći ako se ovaj lijek uvodi postepeno i sa nižim dozama. Duloksetin ima povoljan kardiovaskularni profil. **Početna doza i preporučena doza održavanja duloksetina je 60 mg dnevno, sa hranom ili bez nje.** U kliničkim ispitivanjima je ocijenjena sigurnost primjene doza većih od 60 mg jednom dnevno, do najviše 120 mg na dan primijenjenih u ravnomjerno podijeljenim dozama. Koncentracija duloksetina u plazmi pokazuje veliku intraindividualnu varijabilnost, pa bi kod bolesnika s nedovoljnim odgovorom na dozu od 60 mg istu trebalo povećati.

Zbog rizika od serotoninskog sindroma duloksetin se ne smije uzimati u kombinaciji s neselektivnim ireverzibilnim inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI) niti najmanje 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorima MAO. S obzirom na dužinu poluvremena eliminacije duloksetina, potrebno je da prođe najmanje 5 dana nakon prestanka uzimanja duloksetina prije započinjanja liječenja inhibitorom MAO. Ne preporučuje se istodobna primjena duloksetina sa selektivnim reverzibilnim inhibitorima MAO, poput moklobemida, ali ni sa antibiotikom linezolidom koji je neselektivan MAO inhibitor. Budući da enzim CYP1A2 sudjeluje u metabolizmu duloksetina, istodobna primjena duloksetina s potentnim inhibitorima CYP1A2 može dovesti do povišenih koncentracija duloksetina. Fluvoksamin je potentan inhibitor CYP1A2 i smanjuje klirens duloksetina iz plazme za približno 77%, pa bi se ova kombinacija trebala izbjegavati.

### 5.3.3. Triciklični antidepresivi (TAD)

Povoljno analgetičko dejstvo lijekova iz grupe TAD kod pacijenata sa neuropatskim bolom, bilo da su sa depresijom ili bez, je posljedica inhibicije ponovnog preuzimanja noradrenalina ili serotonina u nervne završetke. Prednost ove grupe lijekova je niska cijena, jednokratno doziranje, i povoljni efekat na depresiju koja je često udružena sa neuropatskim bolom. Nepovoljni efekti TAD su antiholinergička neželjena dejstva (suva usta, opstipacija, urinarna retencija), ortostatska hipotenzija i kardijalna toksičnost. S toga, ovi lijekovi nisu preporučljivi za starije osobe sa neuropatskim bolom.

Tabela 18. Prednosti i nedostaci analgetika koji se koriste u terapiji neuropatskog bola

Lijek	Prednost	Neželjene reakcije i nedostaci
Pregabalin	Efikasan kod neuropatskog bola Neznačajne interakcije sa drugim lijekovima	Blaga glavobolja, vrtoglavica, pospanostna početku terapije Periferni edem Povećanje težine
Duloksetin	Poboljšanje raspoloženja Antidepresivno dejstvo	Oprez kod istovremenog davanja sa tramadolom (Serotoninski sindrom!!)
Triciklični antidepresivi	Poboljšanje raspoloženja Antidepresivno dejstvo	Žeđ, opstipacija, urinarna retencija, povećan intraokularni pritisak, pospanost, vrtoglavica, produženje QT intervala, rizik od suicida, Serotoninski sindrom
Opioidi	Jako analgetsko dejstvo Bez interakcija s drugim lijekovima Bez oštećenja drugih organa	Opstipacija, nauzeja, povraćanje, pospanost, umirenje Razvoj tolerancije Psihička i fizička zavisnost Zloupotreba, apstinencijalni sindrom

Tabela 19. Neželjene reakcije antiepileptika kao adjuvantnih lijekova u liječenju hronične boli

Lijek	Hiponatriemija (%)	Somnolencija	Kognitivna	Napomena
-------	--------------------	--------------	------------	----------

		(%)	<b>disfunkcija</b>	
Karbamazepin	1-10	29	Često izaziva delirijum	Česte interakcije lijekova (CYP3A4)
Okskarbazepin	6	>10	1-10%	Interakcije lijekova (CYP3A4)
Gabapentin	<1	20	2%	Rijetke interakcije lijekova. Nema akumulacije u renalnoj insuficijenciji
Pregabalin	-	>10	1-10%	Nema relevantnih interakcija sa lijekovima
Lamotrigin	-	12	3%	Poremećaj spavanja, Akumulacija u renalnoj insuficijenciji

Tabela 20. Lijekovi u liječenju hronične boli kod pacijenata starije životne dobi: opšte karakteristike

Grupa lijekova	Lijek	Napomena
Analgetici-antipiretici	paracetamol	Dobra podnošljivost; umjerena efikasnost
	metamizol	Rijetke, ali ozbiljne NRL (aplastična anemija)
NSAIL	naproksen	Uopšteno visok rizik NRL. Naproksen ima najniži rizik
	celekoksib	Nema značajne prednosti u odnosu na neselektivne NSAIL kod starijih pacijenata
Opioidi	buprenorfin	Nizak rizik za nastanak konfuzije
	morfin	Visok rizik za nastanak konfuzije
TCA	amitriptilin	Antidepresivi sa najviše NRL
SSRI	venlaflaksin	Nizak antiholinergički potencijal
Antiepileptici	karbamazepin	Često izaziva hiponatiemiju. Uska terapijska širina
	pregabalin	Nizak rizik za razvoj hiponatriemije.

NSAIL-nesteroidni antiinflamatorni lijekovi; TCA-triciklični antidepresivi; SSRI-inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina; NRL-neželjene reakcije na lijek.

## 6. Literatura

1. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i liječenje hroničnog bola maligne etiologije. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije Beograd, 2013; 11-46.
2. Treede. RE et al. Aclassification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015; 156:1003-1007.
3. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic Pain as a symptom and a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases ICD-11. *Pain*. 2018;160(1).
4. Von Korff M et al. United States national pain strategy for population research: concepts, definition and pilot data. *J Pain* 2016; 17:1068-1080.
5. Haxby JV, Connoly AC, Guntupalli JS. Decoding neural representational spacing using multivariate pattern analysis. *Annu. Rev. Neurosci.* 2014; 37:435-436.
6. Tong F, Pratte MS. Decoding patterns of human brain activity. *Annu. Rev. Psychol.* 2012; 63:483-509.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic pain. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 136).
8. South-Paul JE., Matheny SC., Lewis EL. *Current Diagnosis & Treatment: Family Medicine*, 4ed. 2015. McGraw-Hill Companies, Inc. USA.
9. Manchikanti L Boswell MV, Singh V, Derby R, Fellows B, Falco FJ et a.. Comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician* 2009; 12:699-802.
10. Manchikanti L. Singh V, Datta S, Cohen SP, Hirsch JA. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain Physician* 2009; 12:E 35E70.
11. Brevik H, Collet B, Ventafridd V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10:287-333.
12. Fayaz A, Croft P, Langford, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ* 2016;6, e010364.
13. Institute of Medicine (IOM) Committee on Advancing Pain Research C, and Education. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*. Washington DC: National Academy of Sciences; 2011.
14. National Institutes of Health, "Pain: Hope through Research."

- [http://www.ninds.nih.gov/disorders/chronic\\_pain/detail\\_chronic\\_pain.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/chronic_pain/detail_chronic_pain.htm). Accessed April 21, 2014.
14. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2013: With Special Feature on Prescription Drugs. Hyattsville, MD. 2014.
  15. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2011: With Special Feature on Socioeconomic Status and Health. Hyattsville, MD. 2012.
  16. Rice, A S, Smith BH, Blyth FM. Pain and the global burden of disease. *Pain* 2016; 157:791–796.
  17. Von Korff M, Dunn KM. Chronic pain reconsidered. *Pain*. 2008; 138(2):267–276.
  18. British Pain Society. Opioids for persistent pain: Good practice. A consensus statement prepared on behalf of the British Pain Society, the Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners and the Faculty of Addictions of the Royal College of Psychiatrists 2010. [http://www.britishpainsociety.org/book\\_opioid\\_main.pdf](http://www.britishpainsociety.org/book_opioid_main.pdf).
  19. INCB (International Narcotics Control Board). Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes. International Narcotics Control Board 2013. [http://www.kom.gov.tr/Tr/Dosyalar/incb\\_2010.pdf](http://www.kom.gov.tr/Tr/Dosyalar/incb_2010.pdf).
  20. Manchikanti, L. et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I--evidence assessment, *Pain Physician* 2012; 15:S1 - 65.
  21. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafofom C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; CD006605.
  22. National Pain Centre. Canadian guidelines for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain -Recommendations for Practice, Version 5.6. April 30, 2010. [http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/documents/opioid\\_guideline\\_part\\_b\\_v5\\_6.pdf](http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/documents/opioid_guideline_part_b_v5_6.pdf).
  23. Sorgatz, H and Maier, C. Nothing is more damaging to a new truth than an old error. Conformity of new guidelines on opioid administration for chronic pain with the effect prognosis of the DGSS S3 guidelines LONTS (long-term administration of opioids for non-tumor pain), *Schmerz* 2010;24:309 - 312.
  24. Smith HS. Opioids and neuropathic pain, *Pain Physician* 2012; 15:ES93 - 110.
  25. European Commission Health in the European Union: Special EUROBAROMETER 272, 2007. [http://ec.europa.eu/health/ph\\_publication/eb\\_health\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_publication/eb_health_en.pdf).
  26. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidencebased recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13:e58–68.



27. WHO. Cancer pain relief. Second edition. With a guide to opioid availability. Geneva: WHO, 1996. p. 36–37.
28. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008; 101:77–86.
29. Correll D. Chronic postoperative pain: recent findings in understanding and management. *F1000Research* 2017, 6(F1000 Faculty Rev):1054 (doi: 10.12688/f1000research.11101.1)
30. International Organization for the Study of Pain (IASP). Available at: (<http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>). Accessed November 11, 2018 and archived: <http://www.webcitation.org/6U0KsS4QV>.
31. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, Treede RD. A new definition of neuropathic pain. *PAIN* 2011; 152:2204–5.
32. Benoliel R, Eliav E, Sharav Y. Classification of chronic orofacial pain: applicability of chronic headache criteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110:729–37.
33. Schwartz ES, Gebhart GF. Visceral Pain. *Curr Top Behav Neurosci* 2014; 20:171–97.
34. Stein SL. Chronic pelvic pain. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42:785–800.
35. Giamberardino MA, Affaitati G, Costantini R. Referred pain from internal organs. In: Cervero F, Jensen TS, editors. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier, 2006. p. 343–61.
36. Müller-Schwefe GH et al. Pain in the cancer patient: different pain characteristics CHANGE pharmacological treatment requirements. *Curr Med Res Opin* 2014;30(9):1895-1908.
37. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004; 140:441-51.
38. Widerstrom-Noga EG, Finnerup NB, Siddall PJ. Biopsychosocial perspective on a mechanisms-based approach to assessment and treatment of pain following spinal cord injury. *J Rehab Res Dev* 2009; 46:1-12.
39. American Pain Society Quality of Care Committee. Quality improvement guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain. *JAMA*. 1995; 273:1874-1880.
40. Strand, L. I. et al. The Short-Form McGill Pain Questionnaire as an outcome measure: test-retest reliability and responsiveness to change, *European Journal of Pain* 2008;12:917 - 925.
41. Mick G, Baron R, Correa-Illanes G, Hans G, Mayoral V, Frías X et al. Is an easy and reliable diagnosis of localized neuropathic pain (LNP) possible in general practice? Development of a screening tool based on IASP criteria. *Curr Med Res Opin* 2014;30(7) :1357–1366.
42. Flor H, Fydrich T, Turk DC. Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers: a meta-analytic review. *Pain* 1992; 49:221-30.

43. Jamison RN, Sheehan KA, Scanlan E, Matthews M, Ross EL. Beliefs and attitudes about opioid prescribing and chronic pain management: survey of primary care providers. *J Opioid Manag* 2014; 10:375–82.
44. Azevedo K, Ferreira SL, Kimura M, Teixeira MJ. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? *Support Care Cancer* 2006; 14:1086–1093.
45. Pitts SR, et al. National health statistics report; no 7. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics 2008)
46. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(1):149-160.
47. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012; 116(2):248-273.
48. Crews JC. Multimodal pain management strategies for office-based and ambulatory procedures. *JAMA*. 2002; 288(5):629-632.
49. Manworren RCB. Multimodal pain management and the future of a personalized medicine approach to pain. *AORN J*. 2015;101(3):308-314.
50. Olesen AE, Farmer AD, Olesen SS, Aziz Q, Drewes AM. Management of chronic visceral pain. *Pain Manag*. June 2016.
51. American Chronic Pain Association. ACPA Resource Guide To Chronic Pain Management. An Integrated Guide to Medical, Interventional, Behavioral, Pharmacologic and Rehabilitation Therapies. ACPA 2018; 1-152.
52. Puljak L, Sapunar D. Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli. *Medicus* 2014; 23(1):7-13.
53. Pandey CK et al. Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2005 Apr;17(2):65-8.
54. Nežić L Škrbić R, Stojisavljević-Šatara S, Stojaković N, Vujić-Aleksić V, Carić B, Mandić D. Klinička farmakologija u gerijatriji. Banja Luka: Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet, 2018;140-167.

55. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. American College of Rheumatology: recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis care & research* 2012; 64(4): 465-474.
56. World Health Organization. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. World Health Organization, 2012.
57. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M & Ripamonti I, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 2018;29(4):166-191.
58. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10(4): 1-18. e0122918. doi:10.1371/journal.pone.0122918
59. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. Edinburgh: SIGN; 2018. (SIGN publication no. 155). [February 2018]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
60. Niesters M, Proto PL, Aarts L, Sarton EY, Drewes AM, Dahan A. Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *British Journal of Anaesthesia* 2014;113 (1): 148–56.
61. Simpson RW, Włodarczyk JH. Transdermal Buprenorphine Relieves Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Diabetes Care* 2016; 39(9): 1493-1500.
62. Vadivelu N and Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine, *Clin Interv Aging* 2008 Sep; 3(3): 421–430.
63. Davis MP. Twelve reasons for considering Buprenorphine as a frontline analgesic in the management of pain; published online: [www. SupportiveOncology.net](http://www.SupportiveOncology.net), 2012.
64. Persoli – Gudelj M, Juretić A, Lončarić – Katušin M. Smjernice za liječenje karcinomske boli odraslih. *BOL* 2011;1(2).

## Prilog

### PROCJENA EFIKASNOSTI OPIOIDNE TERAPIJE U KONTROLI BOLA

Datum: \_\_\_\_\_

Ime i prezime bolesnika \_\_\_\_\_

DG.: \_\_\_\_\_

Navesti terapiju koju uzima (sve lijekove i doze) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

#### Analgezija (ocjena)

- Prosječan dnevni nivo boli VAS (0 - 10) \_\_\_\_\_
- Probijajuća bol DA/NE, ako DA, VAS \_\_\_\_\_
- Intenzitet boli prošla sedmica VAS \_\_\_\_\_
- Intenzitet boli ova sedmica VAS \_\_\_\_\_
- Ocjena efikasnosti terapije (ublažavanja boli) u procentima (0% - 100%) \_\_\_\_\_

#### Dnevne aktivnosti

- Radi: DA/NE
- Fizičke aktivnosti: DA/NE
- Porodični odnosi: dobri/loši
- Druženje: DA/NE
- Raspoloženje: dobro/loše
- San: dobar/loš
- Druge aktivnosti (navesti): \_\_\_\_\_

#### Neželjeni efekti

- Mučnina: DA/NE
- Povraćanje: DA/NE
- Opstipacija: DA/NE
- Umor: DA/NE
- Pospanost: DA/NE
- Znojenje: DA/NE
- Svrab: DA/NE
- Mentalna zakočenost: DA/NE
- Ostali simptomi/smetnje:

Ocjena ljekara (utisak koji ostavlja bolesnik):

- Ponašanje (utisak koji ostavlja bolesnik) \_\_\_\_\_
- Fizička aktivnost (radi, ne radi, aktivan, pasivan) \_\_\_\_\_
- Socijalne aktivnosti (druži se, s kim se druži) \_\_\_\_\_
- Prekršaji (saobraćajni, drugi prekršaji, prijave/hapšenja): Da/Ne; ako da, koji \_\_\_\_\_
- Povrede (radne, saobraćajne); DA/NE; ako da, koje \_\_\_\_\_

Plan daljeg liječenja

- Nastaviti s dosadašnjom terapijom \_\_\_\_\_
- Smanjiti dozu analgetika (opioida) \_\_\_\_\_
- Povećati dozu analgetika (opioida) \_\_\_\_\_
- Prekinuti terapiju opioidom \_\_\_\_\_
- Dodatna terapija: dodati/izmijeniti neopijatni lijek koji bolesnik uzima \_\_\_\_\_

Zaključak ljekara: \_\_\_\_\_

Navesti datum i vrijeme slijedećeg kontrolnog pregleda

\_\_\_\_\_