

# Bol i analgetici

---

Maj, 2020

# Bol

---

- Univerzalno, kompleksno i subjektivno iskustvo
  - Najčešći razlog zbog kojeg pacijenti uzimaju lekove
  - Najčešće se radi o nekoj vrsti oštećenja tkiva – bol služi kao upozoravajući signal
-

# Kako meriti intezitet bola

## □ Numeričke skale

Ocena	Nivo bola
0	Bol ne postoji
1-3	Blagi bol – bol koji je prisutan „dosadan“ ali ne utiče značajno na svakodnevne aktivnosti
4-6	Umeren bol (značajno utiče na svakodnevne aktivnosti)
7-10	Ozbiljan bol (onesposobjavajući bol, onemogućuje izvođenje svakodnevnih aktivnosti)

## □ Vizuelno analogne skale – linija

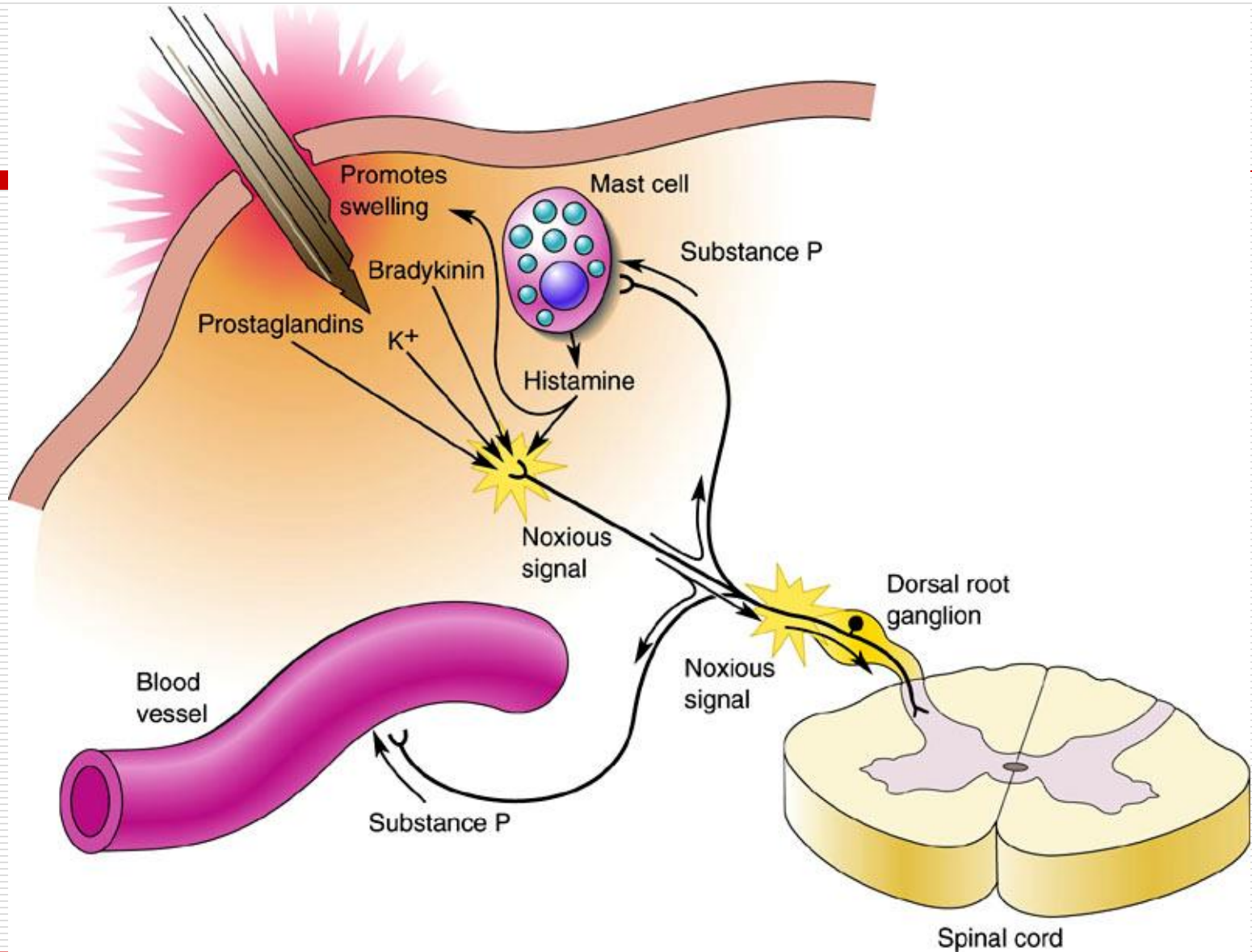
### □ Deca -



# Patofiziologija

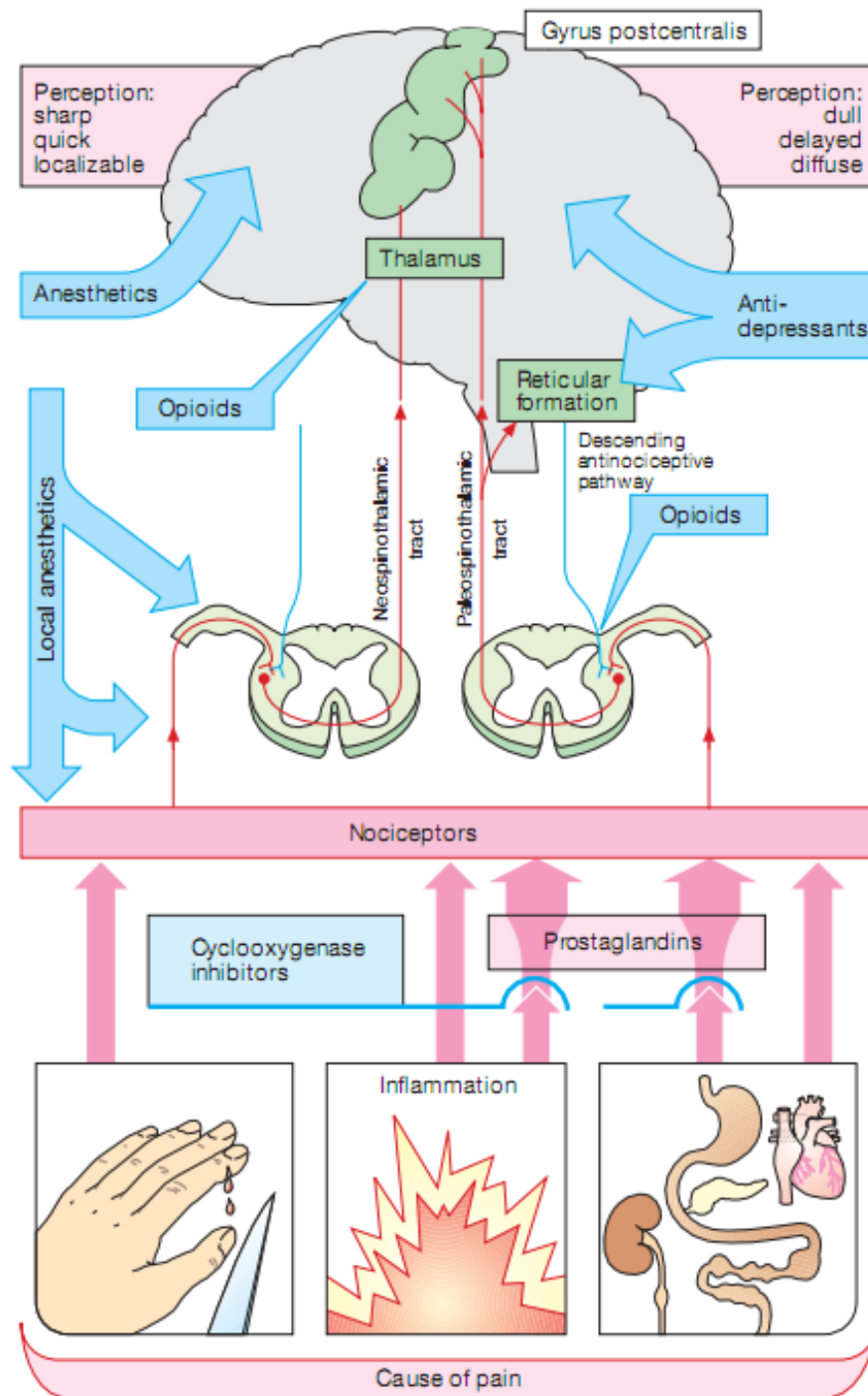
---

- ❑ Oštećenje tkiva aktivira slobodne nervne završetke (nociceptore) perifernih nerava
  - ❑ Signal za bol se prenosi do kičmene moždine, hipotalamusa i kore velikog mozga
  - ❑ Signal za bol prenosi se A-delta i C vlaknima
-



# Periferni mehanizam - BOL

# Patogeneza bola



# Analgetici, Antipiretici i antiinflamatorni lekovi

---

- Mehanizam aktivnosti—inaktivacija enzima ciklooksigenaza – enzim neophodan za sintezu prostaglandina
  - **Acetil salicilna kiselina i klasični NSAID inhibišu oba podtipa enzima - COX 1 i COX 2**
-

# COX 1

---

COX 1 – prisutan u svim tkivima, a posebno u GIT-u, bubrezima, ćelijama endotela i trombocitima

Prostaglandini su bitni za:

1. Zaštitu želuca i bubrega
  2. Regulaciju tonusa krvnih sudova i funkciju trombocita u KVS
-



# COX 2

---

- Prisutan u mozgu, kostima, bubrezima, GIT-u i ženskim reproduktivnim organima
  - Prostaglandini koji nastaju aktivnošću enzima COX 2 se povezuju sa bolom i zapaljenjem
-

# COX

---

- ❑ Lekovi inhibicijom COX deluju tako što na nivou hipotalamusa smanjuju odgovor na pirogene supstance i „resetuju“ termostat
  - ❑ Sprečavaju da prostaglandini prenesu informaciju o bolu i otoku koji nastaju kao posledica delovanja drugih supstanci koje oslobađaju oštećene ćelije
  - ❑ COX 1-Antiagregaciona aktivnost - 7-10 – produženo vreme krvarenja
-

# Efekti NSAID

---

- **Analgetički** – smanjuju intenzitet bola drugim mehanizmima pored smanjivanja zapaljenja (npr. glavobolja); blag oblik analgezije (slabiji u poređenju sa opioidnim analgeticima)
  - **Anti-inflamatorni** – lečenje inflamatornih bolesti i povreda
  - **Antipiretički** – snižavaju telesnu temperaturu ukoliko je povišena delujući na hipotalamus; ne snižavaju „normalnu“ telesnu temperaturu
  - **Antiagregacioni** – inhibišu agregaciju trombocita; produžavaju vreme krvarenja
-

# Neselektivni COX-1/COX-2 inhibitori

---

## □ **DERIVATI KISELINA**

### □ **Salicilati**

□ Acetilsalicilna kiselina

□ **Fenilacetati:** Acelkofenak, Diklofenak

□ **Indolacetati:** Indometacin, Sulindak

### □ **Oxikami**

■ Piroksikam,

■ Lornoksikam, Tenoksikam

### □ **Propionati**

■ Flurbiprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproksen

## □ **DRUGI**

■ **Pirazoloni:** Fenazon, Propifenazon itd.

■ **Pirazolidindioni:** Oksifenbutazon, Fenilbutazon

---

# Indikacije za upotrebu

---

- Lečnije blagog do umerenog bola ili zapaljenja
  - Mišićnoskeletna oboljenja; glavobolja, dismenoreja, blaga trauma ili mala hirurška intervencija
  - Niske doze Acetilsalicine kiseline (ASA) za antiagregacioni efekat
-

# Aspirin (Acetilsalicilna kiselina)

---

- Glavobolja, prehlada, grip, respiratorne infekcije
  - Povišena telesna temperatura
  - Zapaljenja
-

# Aspirin (Acetilsalicilna kiselina)

---

- ❑ Trovanje kod unosa velikih doza
  - ❑ Znaci i simptomi – mučnina, povraćanje, groznica, gubitak tečnosti i elektrolita, tinitus, oslabljen sluh, hiperventilacija, konfuzija, promene vida, stupor i koma
-

# Acetilsalicilna kiselina - salicilizam

---

- Gastrična lavaža
  - Aktivni ugalj
  - IV bikarbonati – brža ekskrecija
  - hemodijaliza
-



# NSAIL

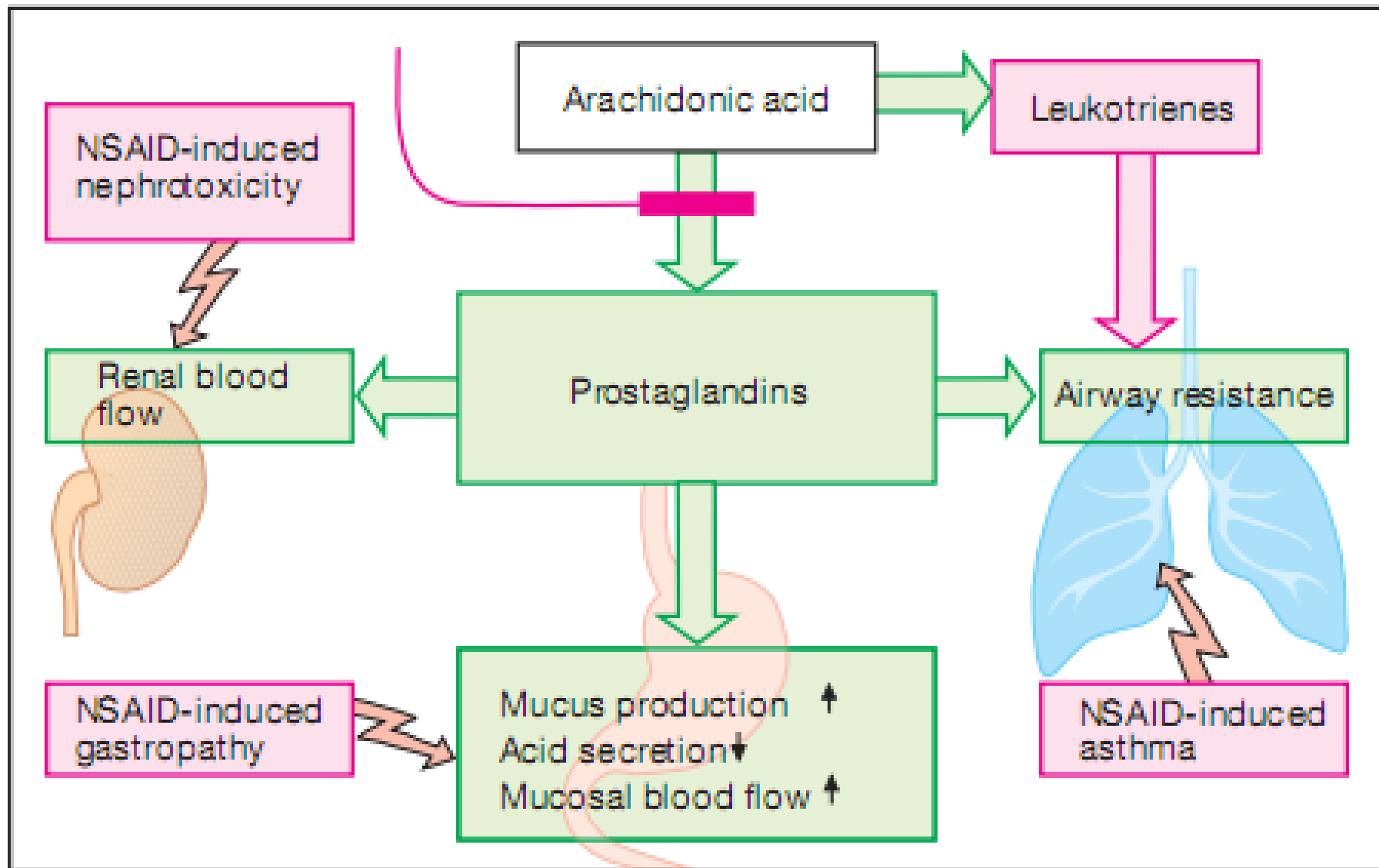
---

- **Derivati propionske kiseline**  
ibuprofen, ketoprofen, naproksen i fenoprofen
  - **Derivati sirćetne kiseline –**  
indometacin, sulindak, tolmetin – više neželjenih dejstava od derivata propionske kiseline
-

# Neželjena dejstva NSAID

---

- ❑ **1. Oštećenje želudačne sluznice**
  - ❑ **2. Kvarenje:** inhibicija funkcije trombocita
  - ❑ **3. Smanjenje protoka krvi krzo krvne sudove bubrega** – retencija Na<sup>+</sup> i vode
  - ❑ **4. Odlaganje / produžetak porođaja** (inhibicija PGF<sub>2α</sub>)
  - ❑ **5. Astma i anafilaktoidna reakcija**
-



### NSAIDs: group-specific adverse effects

# Kontraindikacije

---

- Peptički ulkus
  - Git krvarenje
  - Reakcije preosetljivosti
  - Oštećena renalna funkcija
  - Alergija na ASA
  - Kod dece kontraindikovana je primena ASA – Reyov sindrom
-

# Reyov sindrom

---

- Kod dece starosti ispod 15 godina
  - Encefalopatija, masna infiltracija jetre, oštećenja pankreasa, bubrega, slezine i limfnih čvorova
-

# COX2 inhibitori

---

## *(1) Selectivni COX-2 inhibitori (Koksibi)*

- Celekoksib
- Etorikoksib
- Parekoksib

## *(2) Pretežno COX-2 inhibitori*

- Meloksikam
  - Nimesulid
  - Nabumeton
-

# Koksibi

---

- ❑ Selektivni COX-2 inhibitori
  - ❑ Antinflatarni, analgetski i antipiretski efekti sa vrlo niskim potencijalom za stvaranje ulkusa želuca
  - ❑ Koksibi mogu uzrokovati neplodnost
  - ❑ Koksibi uzorkuju trombozu
  - ❑ Ulcerogeni potencijal lekova koji pretežno inhibišu COX-2 – Meloksikam i Nimesulid je značajan
-

Poređenje aktivnosti između COX inhibitora	COX-1/COX-2 inhibitori	COX-2 inhibitori
1. Analgetički efekat	(+)	(+) (+)
2. Antipiretički efekat	(+)	(+)
3. Antinflatorni efekat	(+)	(+) (+)
4. Antiagregacioni efekat	(+)	(-)
5. Oštećenje sluznice želuca	(+) (+) (+)	(+)
6. Zadržavanje soli/vode	(+)	(+)
7. Produženje/odlaganje	(+) (+)	(+)
8. Neplodnost	(-)	(+) (+)
9. Zatvaranje ductus arteriosus-a	(+)	?
10. Astma izazvana aspirinom	(+)	?
11. Kardiotoksičnost	(-)	(+) (+)



# Efekti NSAID na druge lekove

---

- ❑ Umanjuju efekat ACE inhibitora, beta blokatora i diuretika
  - ❑ Izazivaju retenciju Na i tečnosti
  - ❑ Inhibišu sintezu prostaglandina u bubrezima
-

# Acetaminofen (paracetamol)

---

- ❑ Efikasan poput ASA – analgetski i antipiretski efekat
  - ❑ Nedostaje antiinflamatorni efekat
  - ❑ Bezbedan za upotrebu u trudnoći – kategorija B
-

# Trovanje paracetamolom

---

- ❑ Toksičnost nakon 20g ili više
  - ❑ Toksični metabolit – inaktivniše ga glutation- kod predozirarnja se istroše rezerve glutaciona i toksični metabolit oštećuje jetru
  - ❑ Maksimalna doza je 4g/dan
  - ❑ Lečenje — gastrična lavaža, aktivni ugalj, antidot – acetilcistein (obezbeđuje cistein – prekursor glutaciona)
-

# Opioidni analgetici

---

# Opioidni Receptori

---

- Opioidni receptori—mesto vezivanja kako endogenih opijata tako i opioidnih analgetika koji ublažavaju osećaj bola
  - Tipovi receptora - Mi, Kapa, Delta, Epsilon i Sigma.
-

# Mi Receptori

---

- Mesta: CNS uključujući produženu moždinu, limbički sistem, kičmenu moždinu
  - Morfin je agonista Mi receptora
-

# Opioidni analgetici

---

- Za otklanjanje umerenog i jakog bola
  - Inhibišu oslobađanje supstance P u centralnim i perifernim nervima; redukuju percepciju bola u CNS; uzrokuju sedaciju i smanjuju emocionalnu uznemirenost nastalu usled bola
-

# Opioidni analgetici

---

- Mogu da se primenjuju oralno, IM, SC, IV ili transdermalno
  - Pokazuju efekte u CNS, Respiratornom traktu i GIT-u
-



# Indikacije za upotrebu

---

- ❑ Jak bol – opekotine, trauma, kancerski bol, postoperativni bol
  - ❑ Th akutni plućni edem
  - ❑ Infarkt miokarda
  - ❑ Ozbiljan, uporan neproduktivan kašalj
-

# Kontraindikacije

---

- Depresija respiratornog centra
  - Hronična oboljenja pluća
  - Hronične bolesti jetre i bubrega
  - Benigna hiperplazija prostate
  - Povišen intrakranijalni pritisak
  - Reakcije preosetljivosti
-

# Kodein

---

- Nije analgetik ukoliko se ne metaboliše u morfin
  - Kod osoba koje suviše polako ili suviše brzo metabolišu ovaj lek neće se javiti analgetski efekat
  - Opijatni antitusik
-

# Morfin

---

- "prirodni opioid"
  - Dostupan u različitim farmaceutskim oblicima – tablete i rastvori za oralnu upotrebu, oblici za parenteralnu upotrebu
  - Smatra se „zlatnim standardom“ među opioidnim analgeticima
-

# Hidromorfon

---

- „sintetski“ morfin
  - 5X potentniji u poređenju sa morfinom
  - Dostupan u oblicima za peroralnu i parenteralnu primenu
  - Brži početak aktivnosti i kraće poluvreme izlučivanja
-

# Oksikodon

---

- Sintetski „rođak“ morfina
  - 1.5-2X potentniji od morfina
  - Deluje na mi i kapa receptore
-

# Fentanil

---

- Deluje na mi i delta receptore
  - 80-100X potentniji od morfina
  - Brz početak aktivnosti i kratko poluvreme izlučivanja – infuzija ili transdermalni flaster za postizanje konstantne analgezije
-

# Transdermalni flasteri – fentanil

---

- ❑ 12h je potrebno za početak analgetskog efekta
  - ❑ 24h je potrebno za postizanje maksimalnog efekta
  - ❑ Flaster se menja svakih 72 sata
  - ❑ Doza se može menjati svako 6 dana
  - ❑ Pogodan oblik samo za stabilan bol – npr. kancerski bol
-



# Sufentanil

---

- 10x potentniji od fentanila
  - Početak efekta nakon 5-10 minuta
  - Efekat traje 30 minuta
  - Odličan izbor za naglo nastali bol
-

# Metadon

---

- ❑ Bolja efikasnost kod neuropatskog bola
  - ❑ Velika varijabilnost u pogledu poluvremena izlučivanja – prosečno poluvreme eliminacije je 24h – potrebno je titriranje doze
-

# Tramadol

---

- ❑ Slab opioidni analgetik – agonista na mi receptorima
  - ❑ Deluje i tako što sprečava preuzimanje serotonina i noradrenalina
  - ❑ Koristan kod umereno jakog bola
-

# Buprenorfin

---

- ❑ Parcijalni agonista na mi receptorima
  - ❑ Efekat započinje polako
  - ❑ Plato (efekat) – slab opioidni analgetik
  - ❑ U obliku flastera – 1 flaster 7 dana
  - ❑ Koristan za umeren bol
-

# Koji opioidni analgetik izabrati?

---

- ❑ Starost – kod starijih osoba smanjen je renalni klirens, viši je odnos masno tkivo/mišići
  - ❑ Bubrežna funkcija
  - ❑ Prethodna iskustva?
-

# Lekovi izbora kod starijih osoba i osoba sa bubrežnom insuficijencijom

---

- Hidromorfon
  - Oksikodon
  - Fentanil
  - Metadon
-

# Način primene

---

- Stanje GIT-a i nivo svesti
  - Koliko brzo je potreban efekat
  - Maksimalne koncentracije -  $C_{max}$ 
    - po  $\sim$  1 h
    - sc  $\sim$  30 min
    - IV  $\sim$  5-10 min
-

# Način primene

---

- Ukoliko je moguće, najbolje oralno
  - IV najbrži efekat —PCA (Patient Controlled Analgesia) – pacijent dozira prema jačini bola – karcinom
  - Rektalne supozitorije ili transdermalni flasteri
-



# Doziranje

---

- Prema jačini bola
  - Doze je potrebno smanjiti kod pacijenata koji dobijaju terapiju drugim depresorima CNS-a – sedativi, anksiolitici, antihistaminici
-

# Neželjena dejstva opioidnih analgetika

---

## □ Mučnina

- Metoklopramid 10mg 4xdan

## □ Svrab

- Oslobađanje histamina – nije alergija
  - Antihistaminici do povlačenja svraba
-

# Neželjena dejstva opioidnih analgetika

---

## □ Opstipacija

- Intezitet varira među pacijentima
  - Potrebna je terapija osmotskim laksativima
-

# Depresija disanja

---

- Rizik kod pacijenata koji ne osećaju bol, a koriste opioidne analgetike
  - Pacijenti koji prvi put koriste opioide ili kod kojih se primeni prevelika doza npr. postoperativno
  - Nema opasnosti kod ispravnog doziranja
  - Pratiti pCO<sub>2</sub> i pO<sub>2</sub> u perifernoj krvi
-

# Antagonisti

---

- nalokson – parenteralna primena – akutno predoziranje
  - naltrekson – oralna primena – lečenje zavisnosti od opijata
-

# Atipični analgetici

---

# Atipični analgetici

---

- Lekovi koji se primenjuju za druge indikacije, a u specifičnim slučajevima pokazuju i analgetsko delovanje
-

# Atipični analgetici

---

## Antidepresivi

- Triciklični (npr amitriptilin)
  - Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i atipični antidepresivi - duloksetin, paroksetin, venlafaksin, maprotilin ...
-



# Atipični analgetici - neuropatski bol

---

## Klasa

Antikonvulzivi

## Lekovi

gabapentin, karbamazepin,  
klonazepam ...

Lokalni anestetici

meksiletin, tokainid

Za lokalnu primenu

lidokain, kapsaicin, NSAID

---

# Atipični analgetici - neuropatski bol

---

## Antikonvulzivi

- Gabapentin
    - Herpes zoster, dijabetična neuropatija
  - Dokazan analgetski efekat i kod primene fenitoina, karbamazepina, valproata, klonazepama i lamotrigina
  - Ograničeno iskustvo sa drugim lekovima
-

# Atipični analgetici - neuropatski bol

---

- Lokalni anestetici
  - Oralna primena – meksiletin, tokainid, flekainid
  - IV/SC lidokain
-

# Atipični analgetici za lokalnu primenu

---

- Neuropatski bol
    - Lokalni anestetici
      - Flasteri sa lidokainom
      - Krem – lidokain 5%
    - Kapsaicin
  - Mišićno-skeletni bol
    - NSAIL
-

# Atipični analgetici za kancerski bol

---

- Bol u kostima usled metastaza
    - Bifosfonati - pamidronat, klodronat
    - kalcitonin
-

# Biljni suplementi

---

- Kapsaicin — ljuta paprika
  - Lokalna primena kod postherpetične neuralgije, neuropatskog bola
-