

## **HRONIČNI BOL: značaj i lečenje**

Dom zdravlja "Dr Milorad Mika Pavlović" Indija

# **Farmakoterapija bola, klasifikacija lekova i mehanizmi delovanja**

**Prof. dr Sonja Vučković**

Institut za farmakologiju kliničku farmakologiju i toksikologiju,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

# Klasifikacija analgetika

- Neopiodni
- Opioidni
- Adjuvantni

# Nova klasifikacija analgetika - prema mehanizmima

- U savremenoj farmakoterapiji bola izbor lekova zavisi od patofizioloških mehanizama koji učestvuju u njegovom nastanku.
- Nova klasifikacija analgetika zasniva se na mehanizmima njihovog dejstva.

# Bol

- Nociceptivni
- Neuropatski

# Nociceptivni bol

Nociceptivni (*nocere* = povrediti) bol nastaje **direktnom stimulacijom** slobodnih nervnih završetaka (C i A $\delta$ ) štetnim stimulusom ili **posredstvom medijatora oštećenja tkiva ili inflamacije**.

- Somatski (npr. akutni postoperativni bol)
- Visceralni (npr. renalna kolika)

# Neuropatski bol

Neuropatski bol je **oblik hroničnog bola** nastao zbog **lezije ili oboljenja perifernog i/ili centralnog nervnog sistema.**

- Dijabetesna senzorna polineuropatija
- Neuropatski bol posle moždanog udara

# Bol

Različiti patofiziološki mehanizmi



Različiti lekovi

Primer:

Opioidni analgetici će otkloniti akutni nociceptivni bol (npr. hirurška trauma, opekotina), a antikonvulzivi (pregabalin) će delovati na neuropatski bol (npr. dijabetesna senzorna polineuropatija).

# Mehanizmi dejstva

- Jedan lek može da ima više mehanizama dejstva.
- U terapiji bola mogu da se koriste kombinacije lekova sa različitim mehanizmima analgetičkog dejstva čime se postiže veća efikasnost i/ili manje neželjenih dejstava.
  - Sinergizam
  - Aditivnost



# Mehanizmi nastanka bola

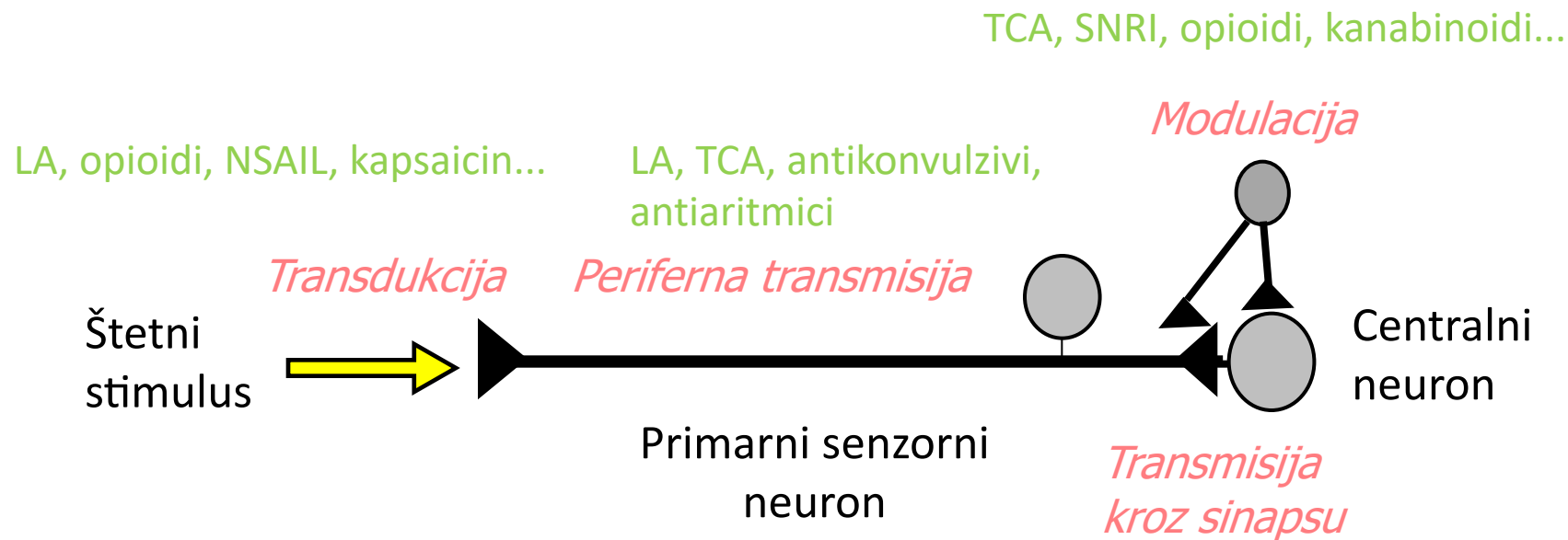
- Nocicepcija (nocere=ozlediti),
- Periferna senzitivizacija,
- Centralna senzitivizacija,
- Ektopična aktivnost,
- Smanjena inhibicija.

# Nocicepcija i bol

- *Nocicepcija* je proces u kome se štetni nadražaji sa periferije prenose do centralnog nervnog sistema.
- *Percepcija*, svesno iskustvo bola, obuhvata senzornu, afektivnu i kognitivnu komponentu.
- Bol nije uvek povezan sa nocicepcijom.

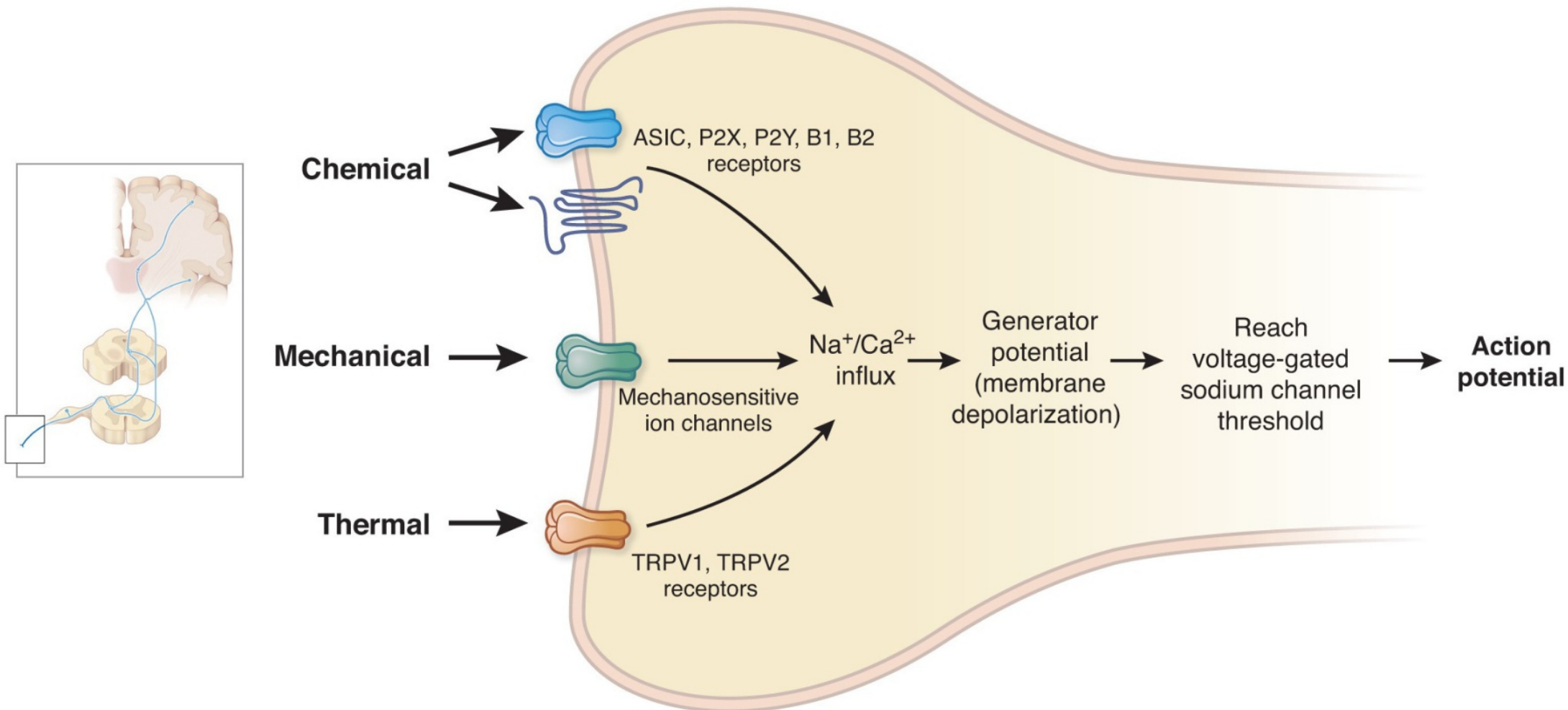
# Nocicepcija

Nocicepcija započinje aktivacijom nociceptora



Blokatori kalcijumovih i natrijumovih kanala  
Blokatori NMDA receptora,  
Agonisti adrenergičkih alfa-2 receptora,  
COX-2 inhibitori,  
kanabinoidi

# Transdukcija - aktivacija nociceptora



Lekovi koji ostvaruju inhibitorno dejstvo na procese transdukcije su: kapsaicin, LA, opioidi, kanabinoidi, lekovi koji smanjuju ili sprečavaju perifernu senzitivaciju.

# Transmisija kroz neuron

Transmisiju kroz neuron inhibišu blokatori voltažno-zavisnih natrijumovih kanala:

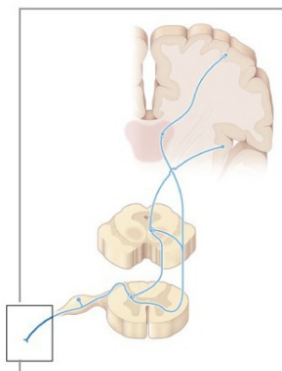
- Lokalni anestetici,
- Triciklični antidepresivi,
- Antikonvulzivi (lamotrigin, karbamazepin, okskarbamazepin, fenitoin, topiramet)
- Antiaritmici.

# Periferna senzitivizacija

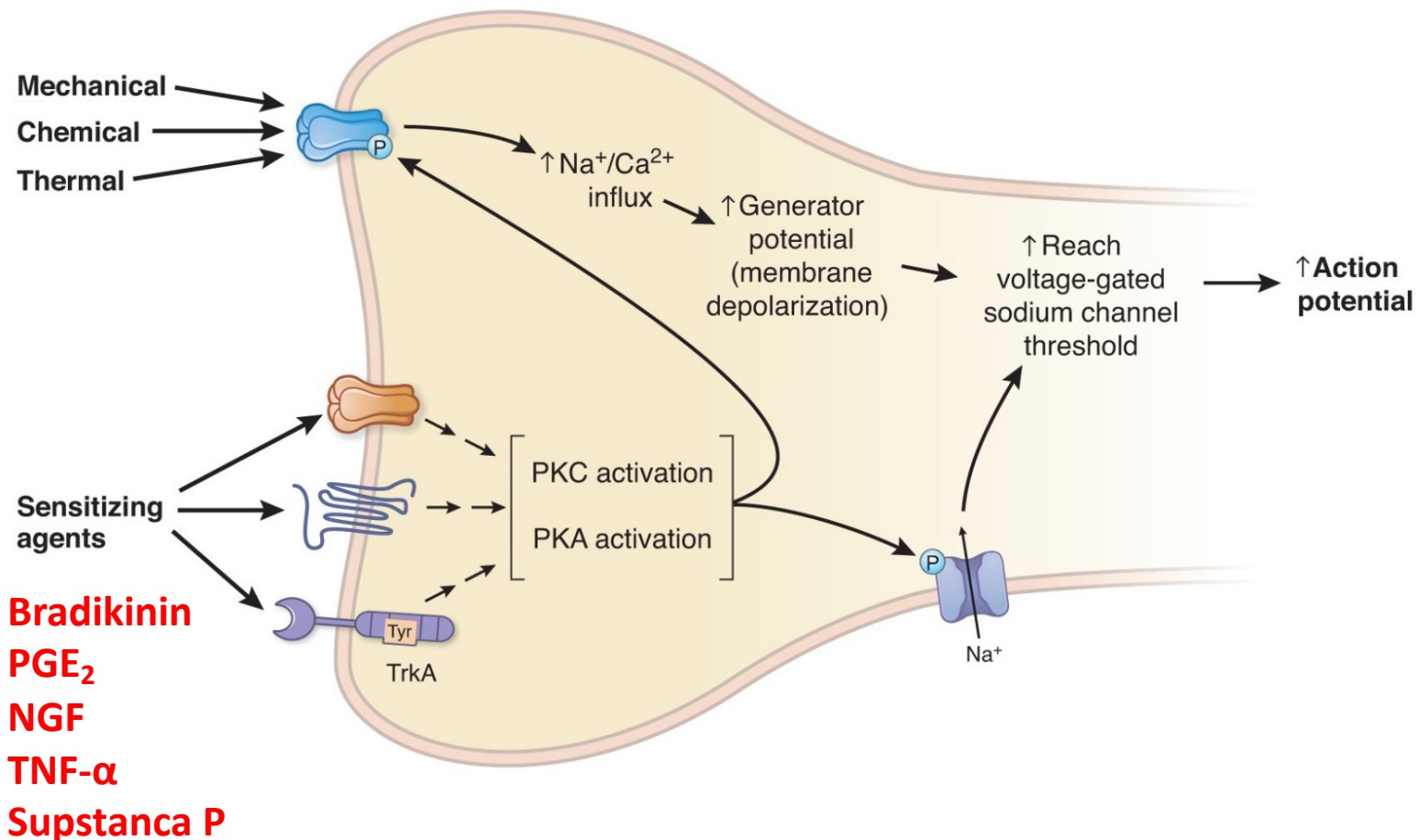
Pojačavanje signala u perifernim nociceptivnim neuronima  
Snižen prag i pojačan odgovor nociceptivnih neurona na periferiji.

•Perifernu senzitivizaciju mogu da smanje:

- inhibitori sinteze prostanglandina (nesteroidni antiinflamatorni lekovi, glukokortikoidi),
- antitela na NGF (tanezumab),
- TNF- $\alpha$  inhibitori (etanercept-fuzioni protein i infliksimab i adalimumab-antitela na TNF- $\alpha$ ),
- antagonisti hemokina
- okskarbazepin, lamotrigin i dr.



Copyright © 2017 Wolters Kluwer - All Rights Reserved



# Periferna senzitivizacija

Periferna senzitivizacije klinički se manifestuje kao hiperalgezija i alodinija.

Primer: opekotina

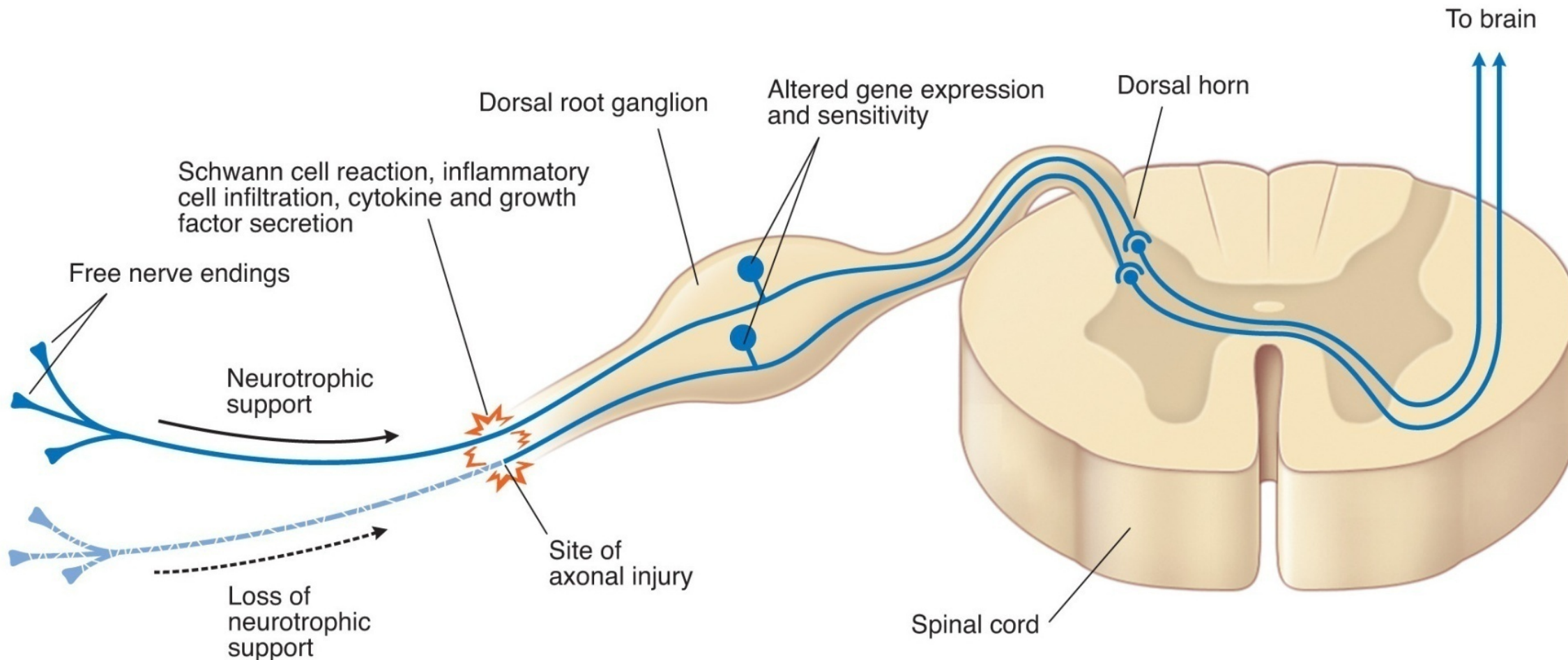
Normalno bol se javlja pri izlaganju kože jakom pritisku ili temperaturama većim od  $42^{\circ}\text{C}$ , ali kad postoji opekotina, prag se značajno snižava i bol se javlja pri izlaganju kože dodiru i temperaturama nižim od  $42^{\circ}\text{C}$ .

# Periferna senzitivizacija

- Karakteristika zapaljenskog bola, manje prisutna kod neuropatskog bola (PHN)
- Povećan priliv bolnih impulsa sa periferije ka zadnjim rogovima kičmene moždine vremenom dovodi do senzitivizacije centralnog neurona.
- Centralna senzitivizacija je glavni mehanizam prelaska akutnog u hronični bol.



## Ektopično stvaranje impulsa Oštećenje perifernog neurona



# Ektopično stvaranje impulsa

- Nakon oštećenja perifernog nerva nekoliko hiljada gena je nishodno ili ushodno regulisano.
- Dolazi do nishodne regulacije kalijumovih, a ushodne regulacije natrijumovih i TRPV1 kanala.
- Postoji i ushodna regulacija  $\alpha 2\delta 1$  subjedinica voltažno-zavisnih kalcijumovih kanala N tipa.
- Spontana (ektopična) aktivnost primarnih aferentnih neurona je **česta karakteristika neuropatskog bola i klinički se manifestuje pojavom spontanog bola.**

# Ektopično stvaranje impulsa

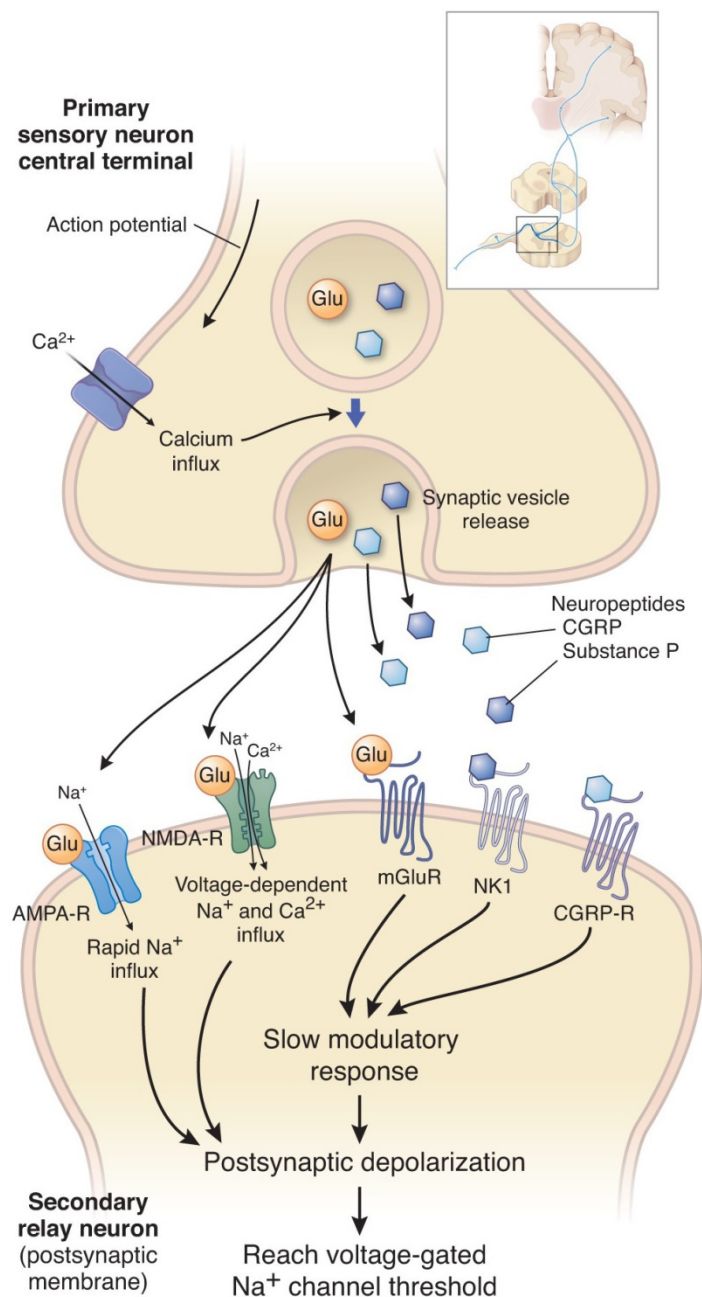
- **Ektopičnu aktivnost pojačava** mehanički stimulus, promena temperature, noradrenalin iz simpatičkih vlakana i zapaljenski medijatori (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , bradikinin) i dr.
- Ektopična aktivnost u primarnim aferentnim neuronima ima važnu ulogu u **započinjanju i održavanju centralne senzitivacije.**

# Ektopično stvaranje impulsa

Ektopičnu aktivnost neurona smanjuju:

- Blokatori voltažno-zavisnih natrijumovih (LA, TCA, antikonvulzivi, antiaritmici),
- Blokatori voltažno-zavisnih kalcijumovih kanala (gabapentinoidi),
- Otvarači kalijumovih kanala (opioidi, agonisti  $\alpha_2$ - adrenergičkih receptora, adenozin, serotonin, somatostatin),
- Lekovi koji sprečavaju ili smanjuju perifernu senzitivaciju.

# Neurotransmisija u zadnjim rogovima kičmene moždine

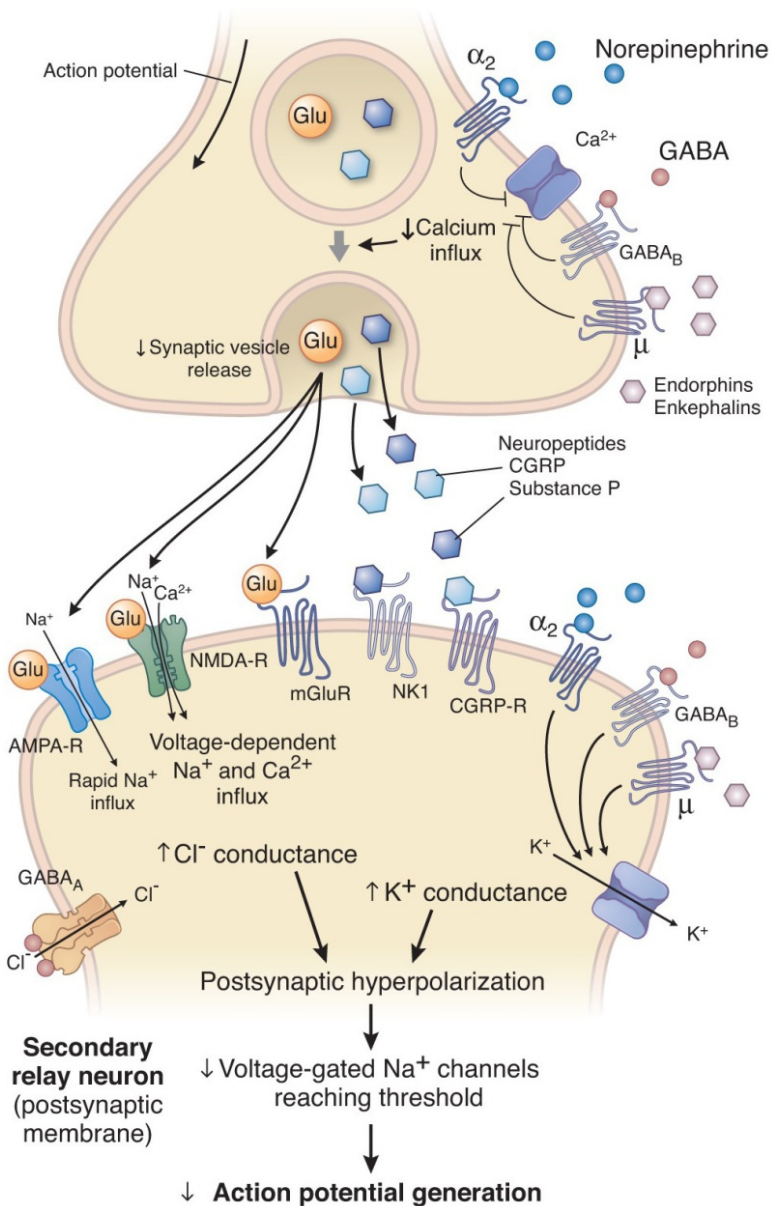


Na nivou zadnjih rogova kičmene moždine odigravaju se **kompleksne interakcije između primarnih aferentnih, sekundarnih aferentnih neurona, interneurona i neurona descedentnih modulatornih puteva bola.**

Brza sinaptička ekscitatorna transmisija odigrava se posredstvom glutamata koji se oslobađa iz centralnog završetka nociceptora i deluje na ligandom-kontrolisane jonske kanale (jonotropni glutamatni receptori) na postsinaptičkoj membrani centralnog neurona.



## Primary sensory neuron central terminal



# Inhibicija neurotransmisije u zad. rog. k.m.

## Presinaptička inhibicija

- Oslobađanje neurotransmitera smanjuju **opioidi, kanabinoidi, noradrenalin, agonisti GABA-B receptora, gabapentin, pregabalin.**

## Postsinaptička inhibicija

- Glavnu postsinaptičku inhibiciju vrše **GABA (GABA-A rec)i/ili glicin, oslobođeni iz interneurona zadnjih rogova kičmene moždine** koji su i sami aktivirani signalima iz primarnih aferentnih neurona ili iz descendntnih neurona, **agonisti GABA-B, adenozijskih, adrenergičkih i opioidnih receptora.**

# Centralna senzitivizacija

Pojačanje signala u centralnim nociceptivnim neuronima (zad. rog. kič. moždine)

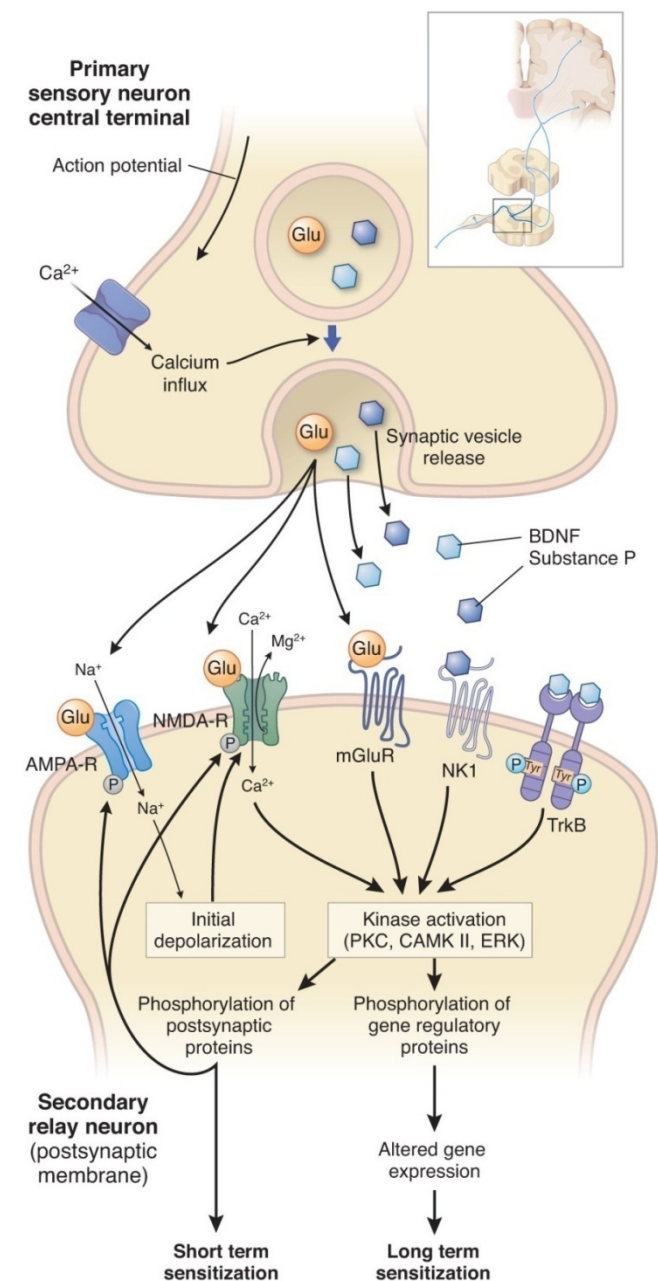
Zapaljenski medijatori:

- Pojačavaju ekscitatornu sinaptičku transmisiju preko glutamatnih NMDA rec. i
- Vršu supresiju inhibitornih mehanizama preko receptora za GABA-u i glicin.
- Povećavaju descendntnu facilitaciju bola.

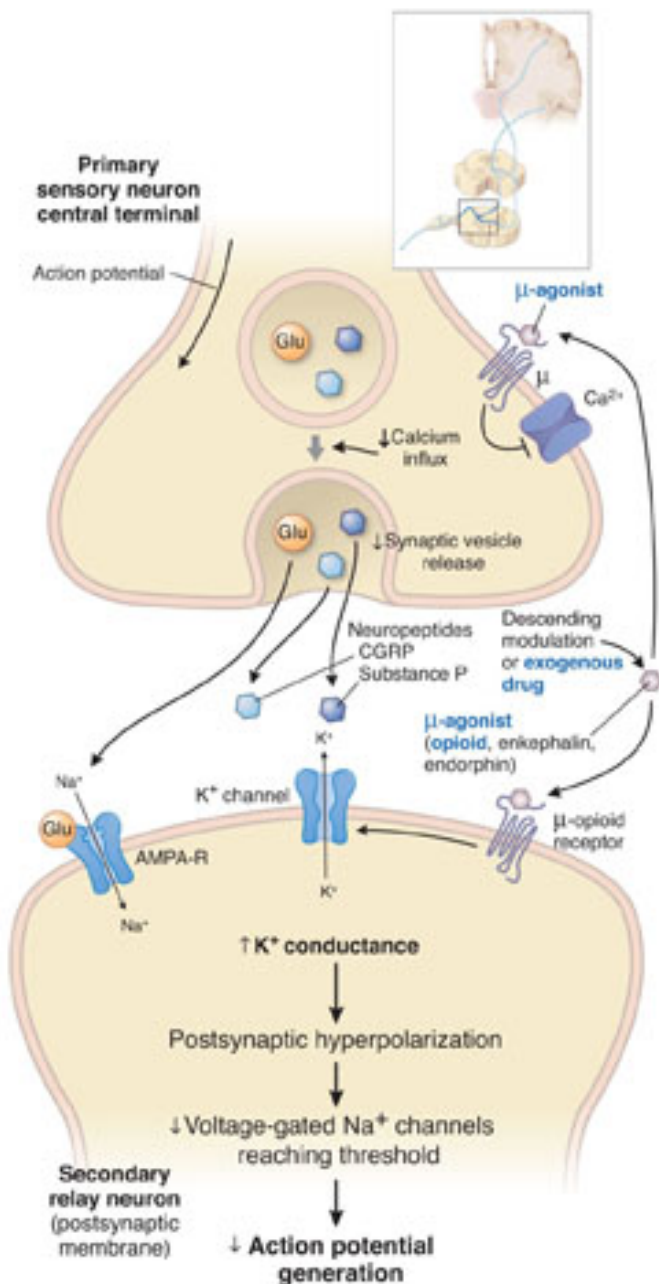
CS se manifestuje kao hiperalgezija i alodinija.

Transmisiju kroz sinapsu smanjuju:

- blokatori kalcijumovih kanala (gabapentinoidi, opioidi, zikonotid),
- blokatori voltažno-zavisnih natrijumovih kanala (okskarbazepin, lamotrigin),
- antagonisti NMDA receptora (ketamin),
- otvarači kalijumovih kanala (opioidi, agonisti  $\alpha 2$ -adrenergičkih receptora, adenozin, serotonin, somatostatin),
- COX-2 inhibitori i dr.



# Descendentna modulacija transmisije bola



Od velikog, srednjeg mozga i medule oblongate polaze descendentna vlakna i ona mogu biti ekscitatorna ili inhibitorna i modulišu prolaz nociceptivnim signalima kroz kičmenu moždinu.

Descendentna inhibicija bola vrši se posredstvom enkefalina, 5-HT, noradrenalina, kanabinoida i adenozina.

Lekovi koji aktiviraju descendentne puteve bola su:

- Opioidi
- Triciklični antidepresivi
- Inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRIs)
- Kanabinoidi
- Gabapentinoidi



# Percepcija bola

Percepciju bola menjaju:

- Triciklični antidepresivi,
- Inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina,
- Opioidi,
- Blokatori jonskih kanala.

# Opiodi izazivaju analgeziju:

- inhibicijom ekscitacije nervnih završetaka na periferiji (transdukcija),
- inhibicijom transmisije bola u zadnjem rogu kičmene moždine (central. senzitivizacija),
- aktiviranjem silaznih puteva kontrole bola (central. senzitivizacija),
- menjaju emotivnu reakciju na bol (percepcija).

Ciljna mesta dejstva lekova	Lekovi
<b>Transdukcija</b>	Kapsaicin, LA, opioidi, kanabinoidi, lekovi koji smanjuju perifernu senzitivaciju
<b>Periferna senzitivacija</b>	Kapsaicin, NSAID, glukokort., opioidi, inhibitori faktora nekroze tumora-a (TNF-a), inhibitori nervnog faktora rasta (NGF), okskarbazepin, lamotrigin
<b>Periferna i centralna transmisija</b>	Blokatori voltažno-zavisnih natrijumovih kanala
<b>Ektopicna aktivnost</b>	Blokatori voltažno-zavisnih natrijumovih kanala, blokatori voltažno-zavisnih kalcijumovih kanala, otvaraci kalijumovih kanala, lekovi koji smanjuju perifernu senzitivaciju
<b>Centralna senzitivacija</b>	Agonisti GABA, opioidi, gabapentinoidi, zikonotid, kanabinoidi, agonisti $\alpha_2$ adr. rec., inhibitori COX-2, adenozin ( $A_1$ ), serotonin, somatostatin, antagonisti NMDA receptora, inhibitori TNF-a
<b>Descendentna inhibicija bola</b>	TCA, SNRAI, opioidi
<b>Percepcija bola</b>	TCA, SNRAI, opioidi, blokatori jonskih kanala

# Klasifikacija lekova u terapiji bola