



seminar

HRONIČNI BOL: značaj i lečenje

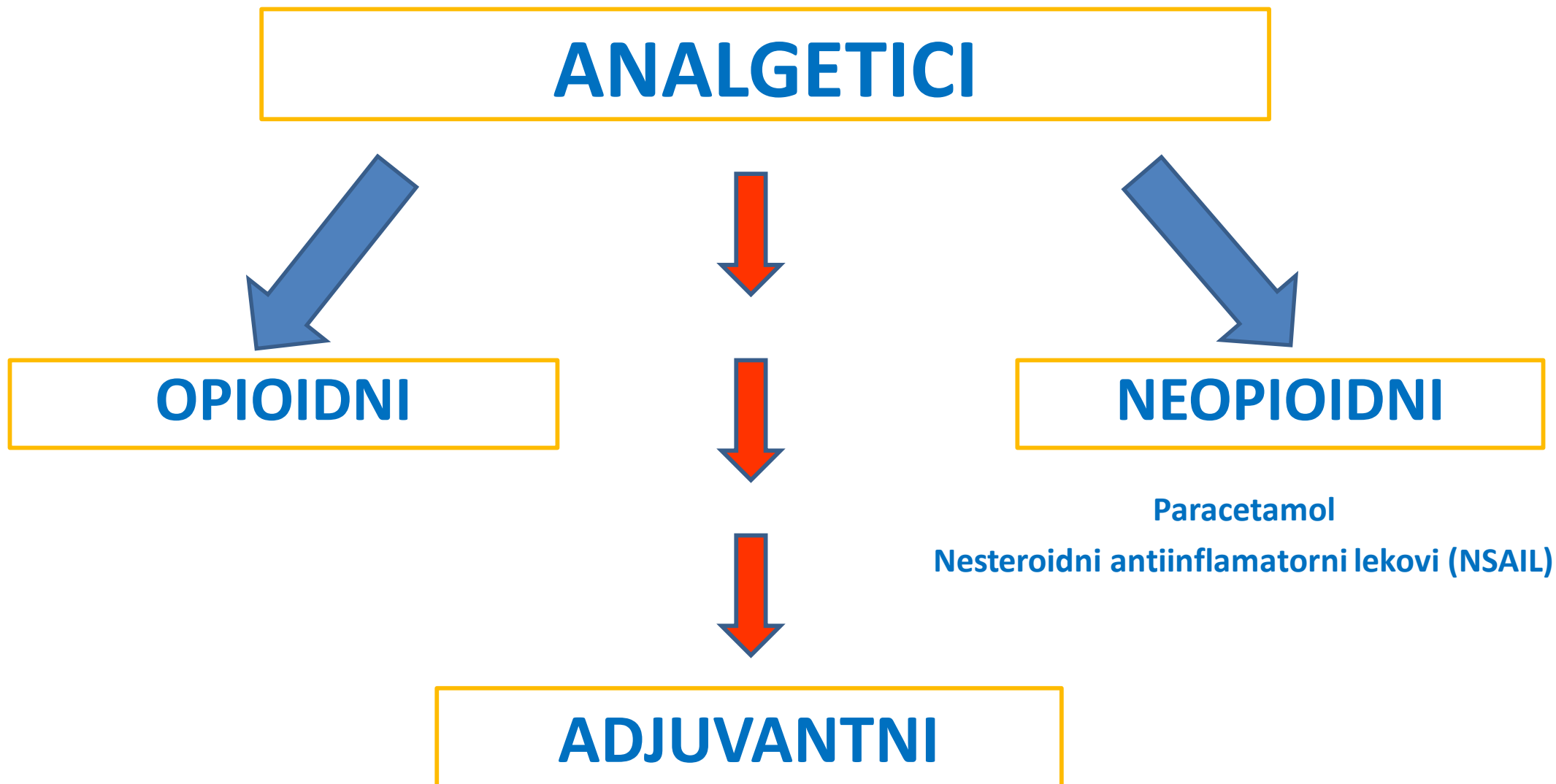
Dom zdravlja "Dr Milorad Mika Pavlović" Indija

ADJUVANTNI ANALGETICI

Asist. dr sci. med. Dragana Srebro

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

Podela analgetika



DEFINICIJA

adjuvantnih analgetika

- **Adjuvantni analgetici ili koanalgetici** su raznorodne grupe lekova čija primarna indikacija nije lečenje bola, ali se mogu koristiti za njegovo lečenje.
- **Neuropatski, kancerski, hronične glavobolje i hronični mišićno-skeletni bol**

PODELA

adjuvantnih analgetika

- **Antikonvulzivi**
- **Antidepresivi**
- **Lokalni anestetici**
- **Antagonisti NMDA receptora**
- **Kortikosteroidi**
- **Bisfosfonati**
- **Miorelaksansi**

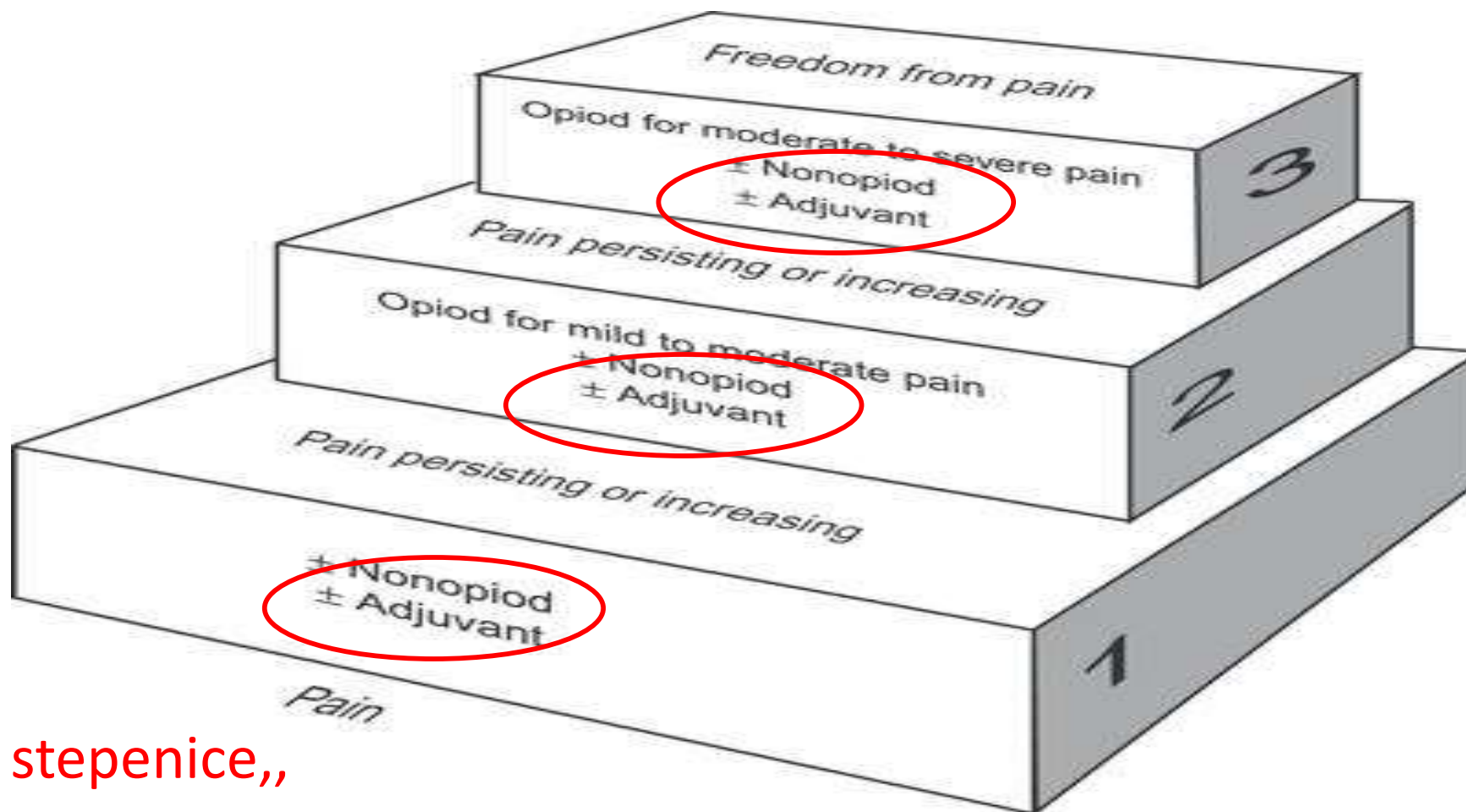


KARAKTERISTIKE adjuvantnih analgetika

- Koriste se sami ili u kombinaciji sa NSAID i opioidima
- Povećavaju analgetski efekt NSAID i opioida
- Smanjuju neželjena dejstva NSAID i opioida
- Imaju nezavisnu analgetsku aktivnost za određene vrste bolova (npr. neuropatski bol)

Adjuvantni analgetici mogu se davati u svakom koraku lečenja bola!

Multimodalni pristup terapiji hroničnog bola



„Analgetske stepenice,,

Adjuvantni analgetici u terapiji neuropatskog bola

- Inicijalna strategija

- Tretirati etiologiju, ako je moguće i prikladno

- Lekovi prve linije su antikonvulzivi, antidepresivi i lokalna sredstva

- Gabapentin ili pregabalin, osim ako je prisutna komorbidna depresija
 - Ako je prisutna komorbidna depresija razmotriti duloksetin, desipramin ili nortriptilin
 - Uvek razmotriti istovremeno i lokalnu primenu lekova

Adjuvantni analgetici u terapiji neuropatskog bola

- Inicijalna strategija
 - Ako je primena leka iz prve linije nezadovoljavajuća, razmotriti druge antidepresive ili antikonvulzive
 - Zatim razmotriti lekove druge i treće linije
 - Kombinovana terapija je prihvatljiva sve dok je svaki lek dokazano efikasan i podnošljiv

ANTIPILEPTICI

➤ GABAPENTIN

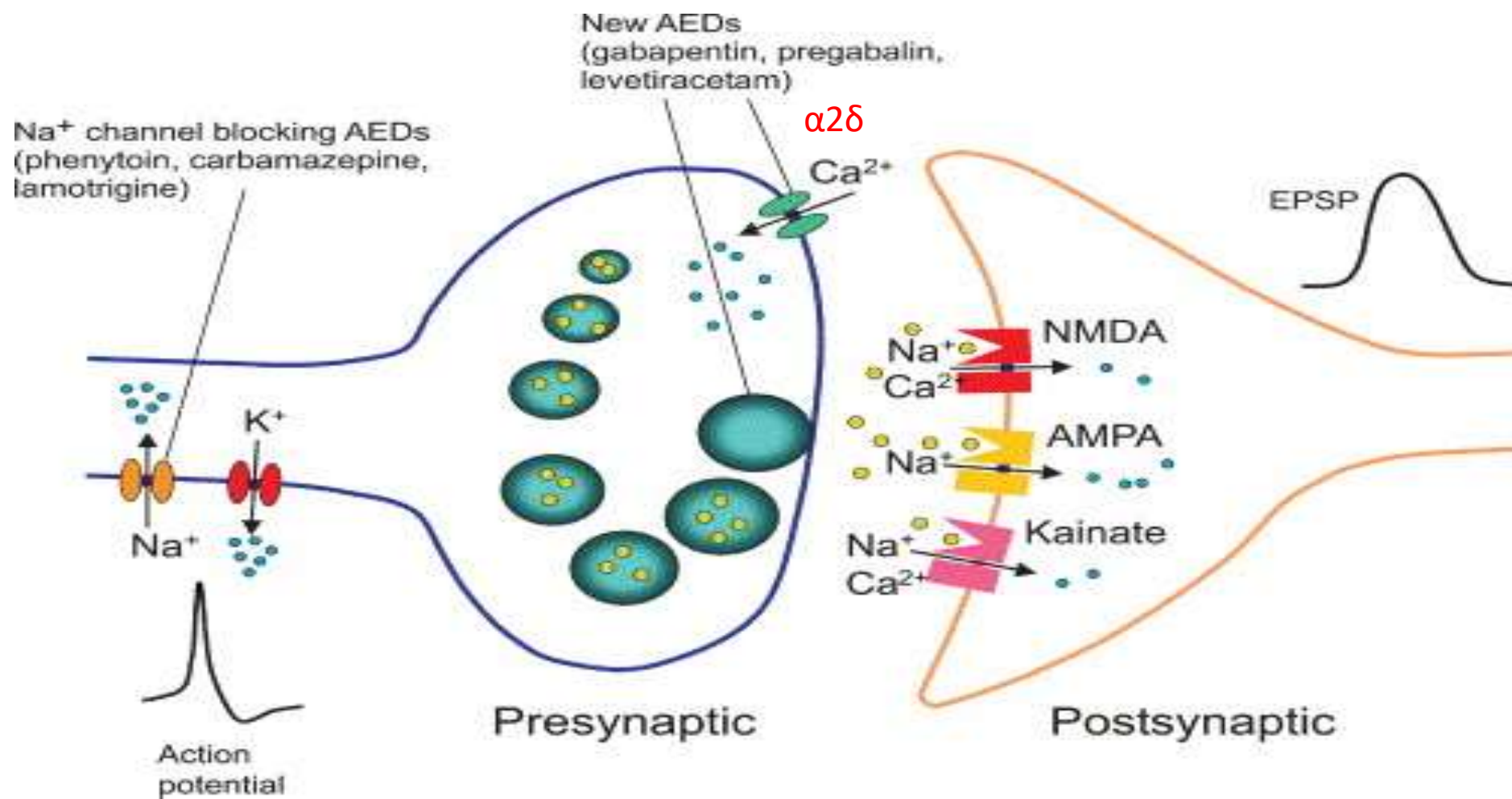
➤ PREGABALIN

➤ KARBAMAZEPIN

- Gabapentin i pregabalin su prva linija terapije za dijabetesnu polineuropatiju i postherpetičnu neuralgiju.
- Karbamazepin je prva linija terapije za trigeminalnu neuralgiju.

ANTIPILEPTICI

Mehanizmi delovanja nekih antiepileptičkih lekova relevantnih za terapiju bola



ANTIEPILEPTICI

- **GABAPENTIN**
- periferni, centralni neuropatski bol i fibromijalgija
- Za razliku od drugih antiepileptika **ima povoljnu farmakokinetiku:**
 - ✓ ne metaboliše se i ne indukuje enzime jetre
 - ✓ pokazuje nizak stepen vezivanja za proteine: < 3%
 - ✓ izlučuje se nepromenjen putem bubrega
- Sporo i postepeno povećavati dozu! **600 – 3600 mg/24h PO (3 dnevne doze)**
- **Ne stupa u neželjene interakcije s drugim lekovima!**
- Najčešća neželjena dejstva: **sedacija, ataksija**, glavobolja...

ANTIPILEPTICI

- **PREGABALIN**
- Koristi se za lečenje **neuropatskog bola i fibromijalgije**.
- Morfološki sličan gabapentinu, tj. analog je GABA-e, a po mehanizmu delovanja je identičan gabapentinu.
- Pregabalin ima stabilniju i **povoljniju farmakokinetiku od gabapentina** (**brža i bolja resorpcija, veća biološka raspoloživost, duže dejstvo**) sa lakšom titracijom i bržim dejstvom od gabapentina.
- **150-600 mg/24h PO (2 dnevne doze)**
- Postepeno ga isključivati iz terapije tokom najmanje 1 nedelje!
- Neželjena dejstva: angioedem, vrtoglavica i pospanost, zamućenje vida

ANTIEPILEPTICI

- **KARBAMAZEPIN**
- **Snažan induktor mikrozomalnih enzima jetre!** Posledica: ubrzan sopstveni kao i metabolizam drugih lekova
- U visokom procentu se vezuje za proteine plazme.
- Potrebna je pažljiva titracija doze. **Doza održavanja 600 -1200 mg/24h podeljeno u 3 doze.**
- Karbamazepin dovodi do **klinički značajnih interakcija!**(antiaritmici, antibiotici, antidepresivi, tramadol..)
- Neželjena dejstva: - diplopija, ataksija, **pospanost**,
 - **aplastična anemija i agranulocitoza**,
 - različite kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom)

OKSKARBAZEPIN –bolja podnošljivost i manje interakcija, 1200-1400 mg/24h.

KORTIKOSTEROIDI

- **Deksametazon**

- Višenamenski: uprkos ograničenim podacima, široko koristi za
 - **Neuropatski bol**
 - **Bol u kostima / metastaze u kostima**
 - **Bol u zglobnoj kapsuli**
 - **Glavobolje**
 - ...
- Režim visokih doza se koristi za veoma jak bol, pa se nastavlja sa niskim dozama
- Oprez kod GI krvarenja, hiperglikemije, promenjenog mentalnog statusa, posebno kod starijih osoba ili pacijenata sa neurološkom disfunkcijom

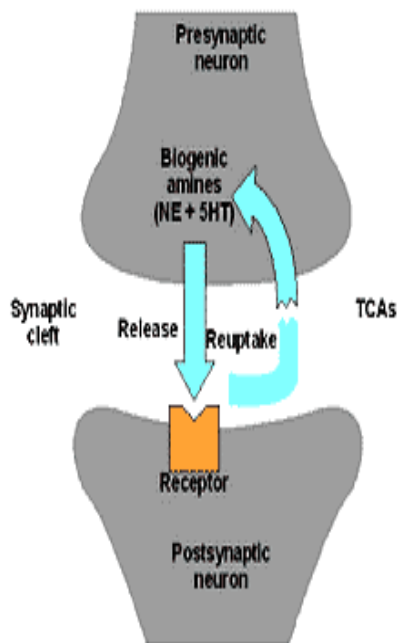
ANTIDEPRESIVI

- TRICIKLICNI ANTIDEPRESIVI (TCA)
 - Amitriptilin
 - Nortriptilin
 - Ciklobenzaprin
 - Klomipramin
- INHIBITORI PREUZIMANJA NORADRENALINA I SEROTONINA (SNRI)
 - Venlafaksin
 - Duloksetin
- SELEKTIVNI INHIBITORI PREUZIMANJA SEROTONINA (SSRI)
 - Fluoksetin
 - Paroksetin
 - Citalopram

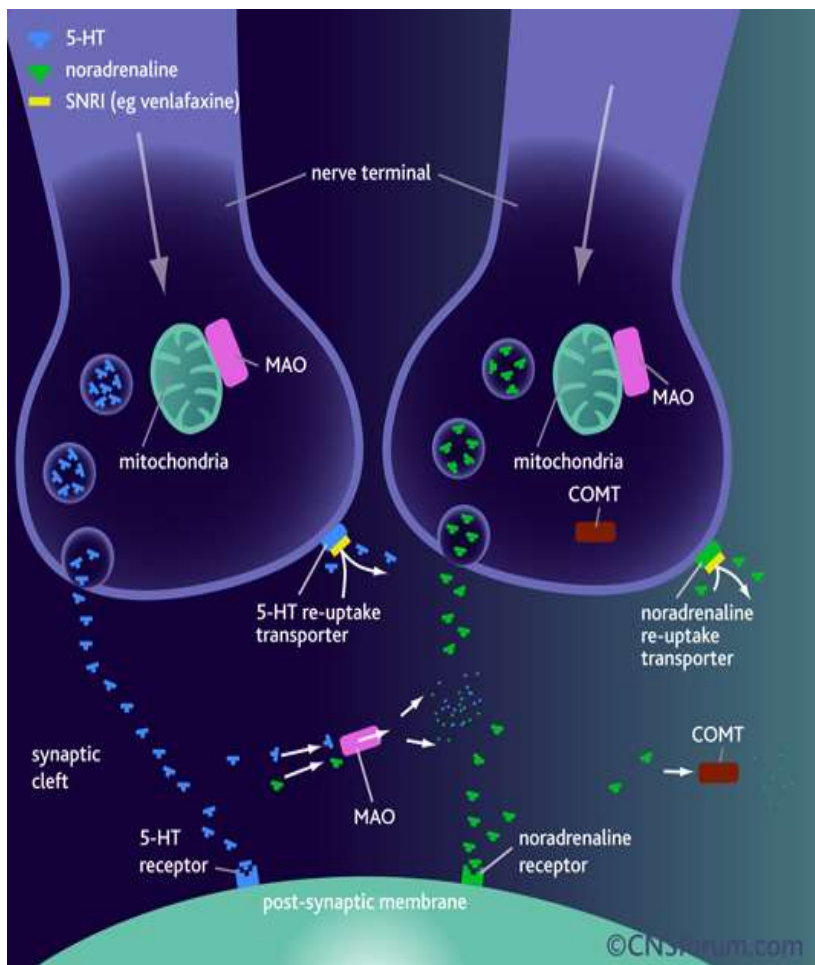
Mehanizmi delovanja antidepresivnih lekova u terapiji bola

TRICIKLICNI ANTIDEPRESIVI

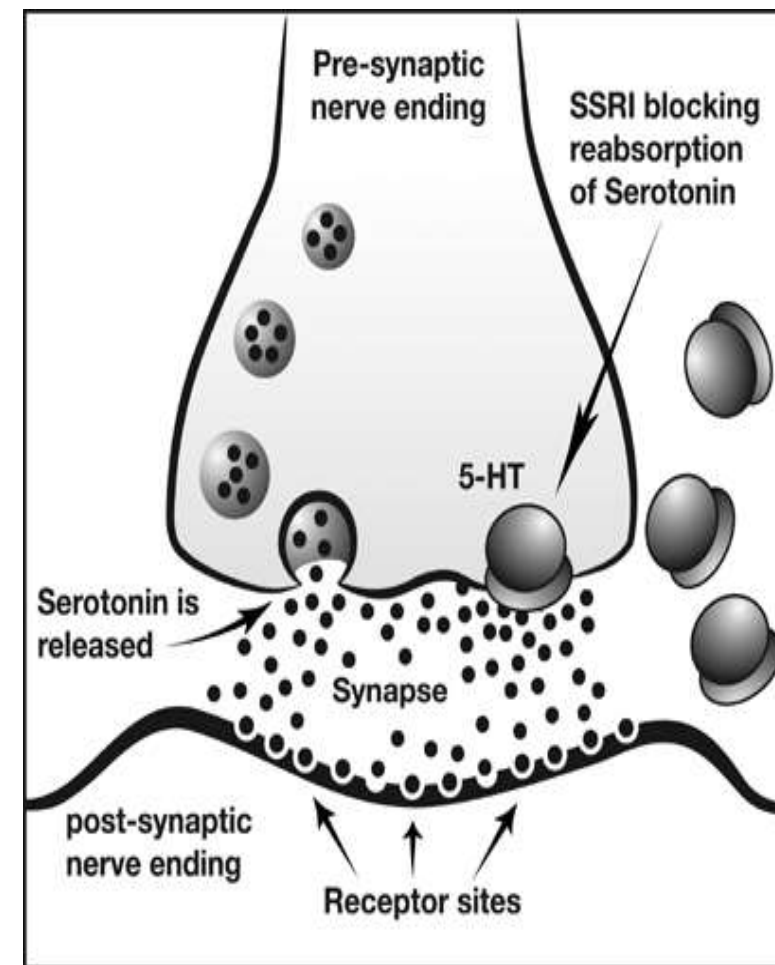
Mechanism of action of tricyclic antidepressants



INHIBITORI PREUZIMANJA NORADRENALINA I SEROTONINA



SELEKTIVNI INHIBITORI PREUZIMANJA SEROTONINA



ANTIDEPRESIVI

- **Analgetska efikasnost u neuropatskom bolu i fibromijalgiji**
 - Studije sugerišu **TCA > SNRI > SSRI**
 - Od tricikličnih lekova: amitriptilin > imipramin
 - Nisu proučavani svi lekovi
 - duloksetinu – indikovano za bol u dijabetesnoj polineuropatiji
- **Neželjena dejstva**
 - **TCA > SNRI/SSRI**
 - sedacija, suvoća usta, opstipacija, vrtoglavica, aritmije i hipotenzija (TCA), erektilna disfunkcija (SSRI, SNRI)
- Venlafaksin i duloksetin se u znatnoj meri metabolišu u jetri putem CYP2D6 i CYP1A2.
- SNRI i SSRI postepeno isključivati iz terapije!
- Stupaju u **klinički značajne interakcije** sa drugim lekovima!

Antagonisti NMDA-Receptora

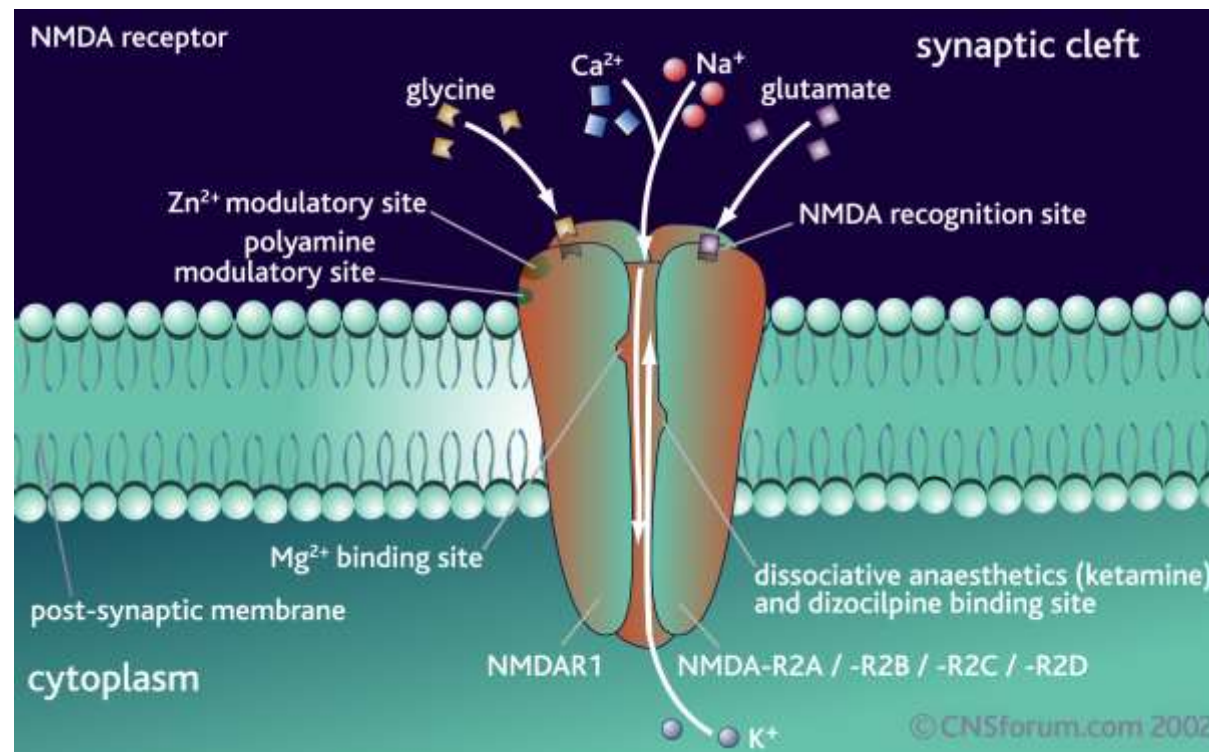
- NMDA receptori učestvuju u nastanku i održavanju centralne senzitivacije.
- Efikasni u **lečenju neuropatskog bola i tolerancije na opioide.**
- Komercijalno dostupni lekovi:

■ **Ketamin**

■ **Memantin**

■ **Dekstrometorfan**

■ **Magnezijum**



Antagonisti NMDA-Receptora

- **KETAMIN**
- **U subanestetičkim dozama ima analgetsko dejstvo!**
- **Mehanizam dejstva:** nekompetitivno blokira NMDA receptor, inhibiše preuzimanje serotonina i dopamina, modulacija nikotinskih, muskarinskih, opioidnih, AMPA i kainatnih receptora.
- Efikasan **u lečenju jakih akutnih bolova, neuropatskog bola i hiperalgezije izazvane opioidima.**
- Može da se koristi kao **dodatak multimodalnoj analgeziji u postoperativnom i posttraumatskom periodu.**
- **Smanjuje potrebu za opioidima,** a time i neželjena dejstva opioda kao što su postoperativna mučnina i povraćanje.
- Poslednjih godina sve više koristi **u lečenju hroničnih bolnih stanja (npr. fantomski bol, kompleksni regionalni bolni sindrom, kancerski bol) koja ne reaguju na druge lekove.**
- Sprečavajući hiperalgeziju, senzitivaciju i *wind up* može da **smanji i incidencu hroničnog postoperativnog bola.**
- **Neželjena dejstva:** **neuropsihijatrijski poremećaj,** sindrom sličan shizofreniji, bol u abdomenu, poremećaj funkcije jetre..

Bisfosfonati se koriste u lečenju **bola izazvanog koštanim metastazama** i u tretmanu posledične hiperkalcemije.

Mišićni relaksanti centralnog dejstva se koriste za otklanjanje **bolnog spasticiteta**.

Kanabinoidi

- efikasni su u otklanjanju **neuropatskog bola** (multipla skleroza)
- dejstvo ostvaruju preko kanabinoidnih receptora na zadnjim rogovima kičmene moždine (CB1) i na periferiji (CB2)
- upotreba im je ograničena zbog neželjenih dejstva i legaliteta
- **Nabilon** je pokazao slabo analgetičko dejstvo kod neuropatskog bola i kliničke studije su pokazale da je manje efikasan i ima više neželjenih dejstava od dihidrokodeina

Topikalni analgetici

- Za lečenje neuropatskog bola
 - Kao dodatak sistemski primenjenim analgeticima
 - RCT podržavaju korist od različitih klasa lekova u akutnom i hroničnom bolu
-
- **Lokalni anestetici, uključujući lidokain 5% flaster ili gel**
 - **Kapsaicin**
 - **Doksepin**
 - **NSAIL: diklofenak, ibuprofen**
 - **Nitrati**
 - **Opioidi**

LOKALNI ANESTETICI

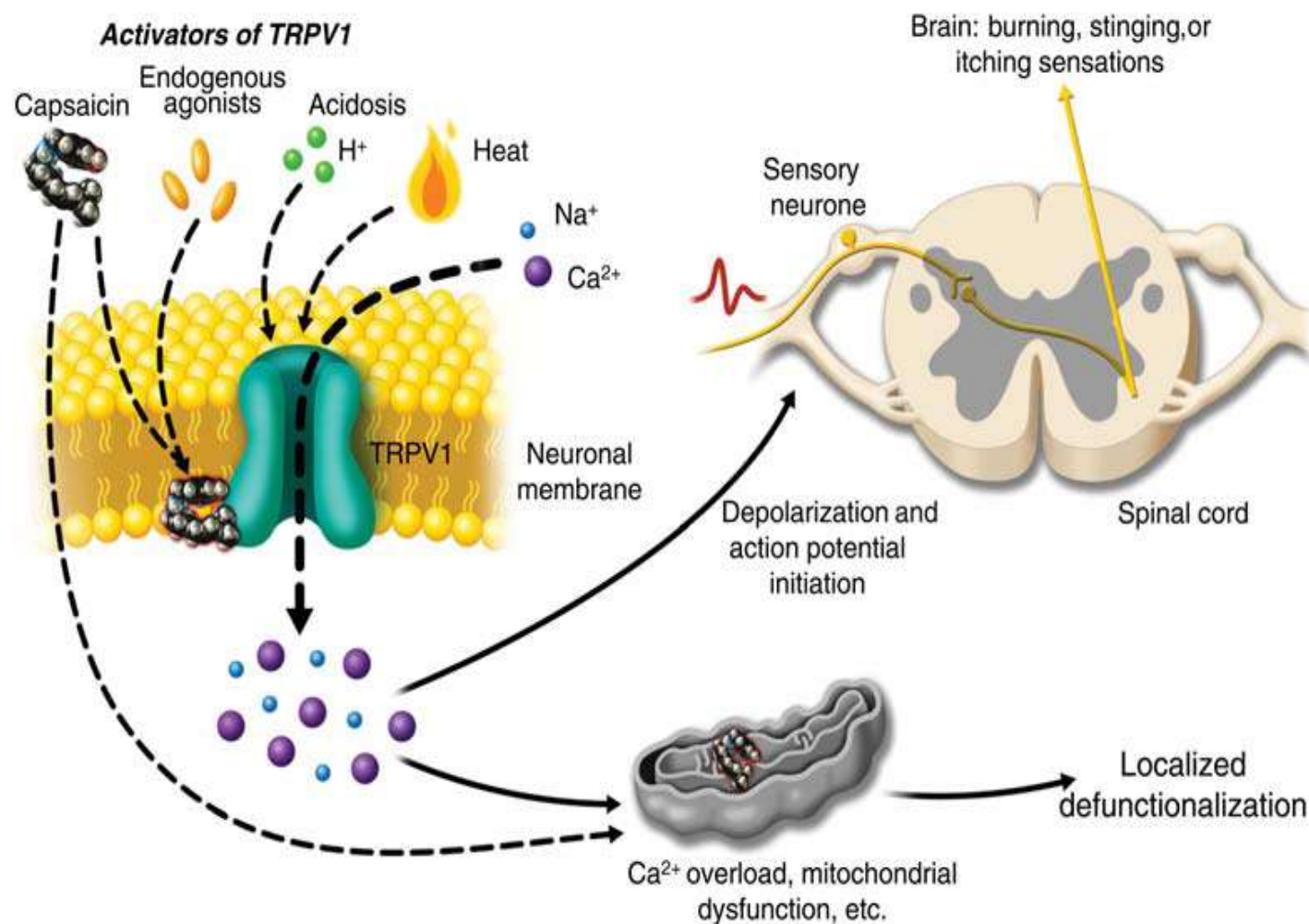
- **LIDOKAIN**
- Koristi se za lečenje **postherpetične neuralgije (lek izbora) i dijabetesne neuropatije.**
- **5% lidokain flaster** bolji je od placebo, a bolji je/komparabilan od oralnog pregabalina kod postherpetične neuralgije/dijabetesne neuropatije.
- U poredjenju sa oralnim pregabalinom, lidokain flaster obezbedjuje **bolji kvalitet života i nižu incidencu neželjenih događaja.**
- Kad se lidokain flaster primeni na kožu nastupa analgezija, a ne kompletna blokada nerva (nije namenjen za bolne procedure).
- **Mehanizam dejstva:** lidokain blokira natrijumove kanala i sprečava prenošenje impulsa.

Kapsaicin

- Do danas postoje ograničeni dokazi o efikasnosti ponavljane primene niskih koncentracija (<1%) kapsaicina kod neuropatskih i reumatskih bolova.
- Kapsaicin u obliku **krema (0,025%-0,075%)** odobren je za simptomatsku terapiju bola kod **postherpetične neuralgije i osteoartritisa**.
- Utrljavaju se 3-4 puta dnevno na intaktnu kožu iznad bolnog mesta.
- Bol se smanjuje već tokom prve nedelje primene, a efekt se povećava tokom regularne primene sledećih 2-8 nedelja.
- Efekt je uglavnom blag i ovi preparati uglavnom se mogu koristiti kao **dodatak drugim lekovima**.
- Kapsaicin u visokim koncentracijama (**8%**) u obliku **flastera** pokazao se efikasnim kod **postherpetične i neuropatije udružene sa HIV-om**.

Mehanizam dejstva kapsaicina

- Kapsaicin je agonist TRPV1.
- Nakon **inicijalne stimulacije TRPV1** i osećaja paljenja, kapsaicin vrši kratkotrajnu **desenzitizaciju TRPV1**.
- Ponavljana primena i veće doze izazivaju regresiju neurona u koži koji sadrže TRPV1 i dugotrajniji gubitak funkcije nociceptora.



Nitroglicerín

- **Topikalno primenjen (flaster, mast, sprej i dr.) smanjuje bol kod**
 - **tromboflebitisa nastalog posle infuzije,**
 - **tendinitisa i**
 - **osteoartritisa**
- Zamena za NSAID ili kao dodatak NSAID.
- Glavno neželjeno dejstvo je glavobolja.
- Posle osam nedelja lečenja hroničnog lateralnog epikondilitisa nađen je značajan analgetski efekat nitroglicerín kreme (0,72 mg/d).
- Povoljniji efekat od placeba i same fizikalne terapije kod tendopatije ahilove tetive (1,25 do 5 mg/d tokom 6 meseci).

Hvala na pažnji!