

# АДЈУВАНТНИ АНАЛГЕТИЦИ И КАНАБИНОИДИ У ТЕРАПИЈИ БОЛА

Проф др Светлана Милетић Дракулић

25.01.2020.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"*

# адјувантни аналгетици

Термин адјувантни аналгетици користи се за лекове који као примарну индикацију немају бол, али имају аналгетски ефекат у неким специфичним болним стањима

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"*

# У адјувантне аналгетике спадају:

- антиконвулзиви
- антидепресиви
- локални анестетици
- антагонисти НМДА рецептора
- кортикостероиди
- миорелаксенси
- канабиноиди

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"*

# Примена адјувантних аналгетика

- Адјувантни аналгетици су лекови прве линије у фармаколошком третману неуропатског бола
- Ограничена ефикасност конвенционалних аналгетика (парацетамол, нестероидни антиинфламаторни лекови и опиоиди)

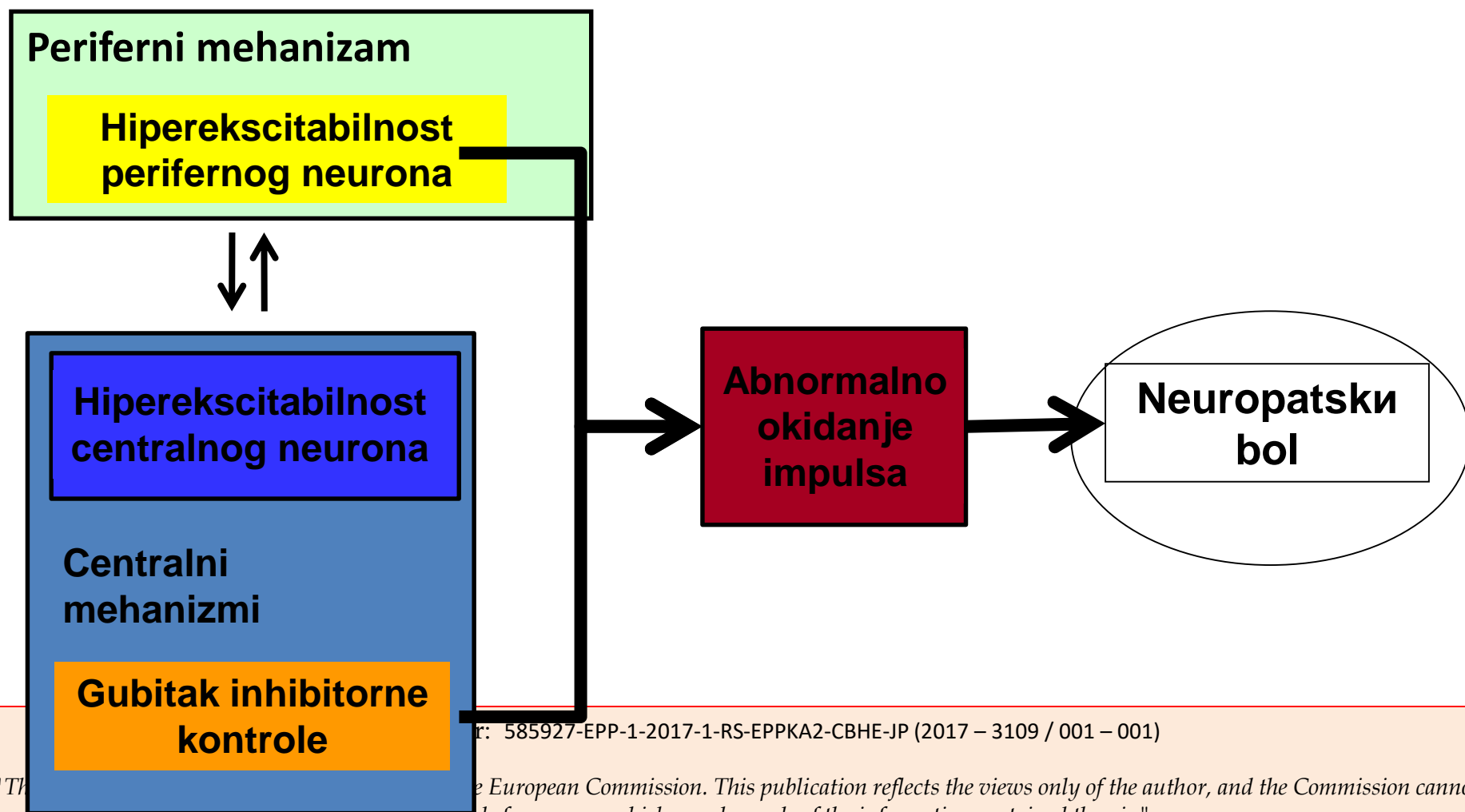
**Неуропатски бол (НБ) је дефинисан као бол узрокован лезијом соматосензорног система укључујући периферна влакна (А $\beta$ , А $\delta$  и С влакна) и централне неуроне**



Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

## Патогенеза неуропатског бола



Contract: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

# Како препознати неуропатски бол?

## СИМПТОМИ

- утрнулост
- боцкање
- пањење
- бридење
- жарење
- пароксизмални
- хладноћа
- струјног удара

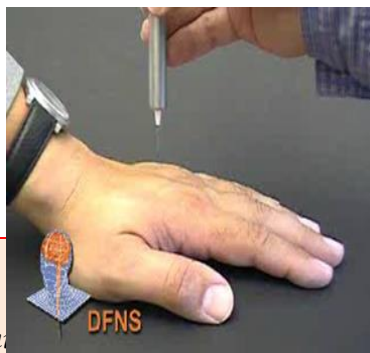
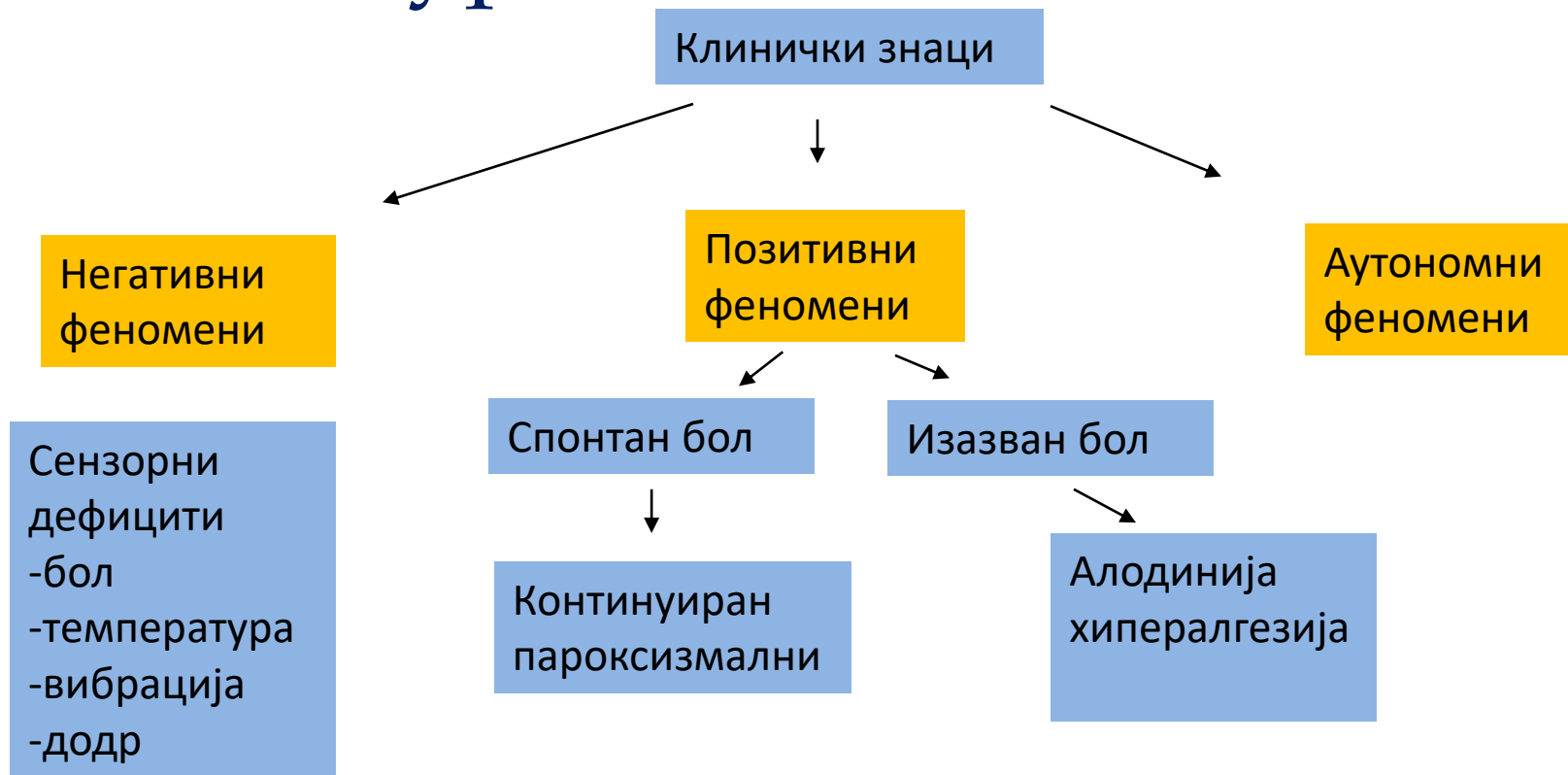


Интензитет-средње-јак

Ирадијација бола

Трајање-хронични бол

# Неуролошко испитивање



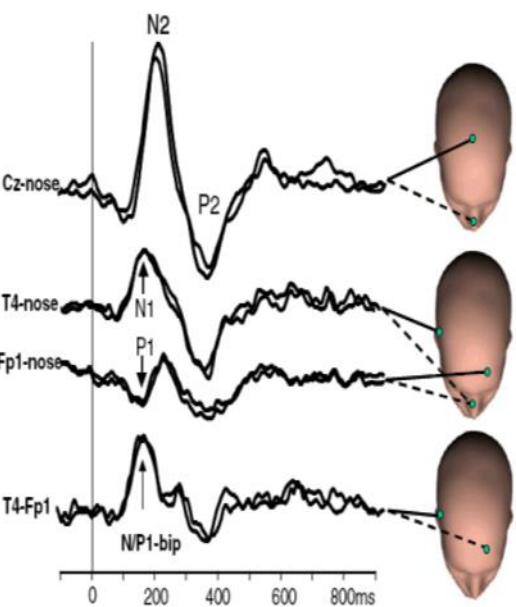
**коморбидитет** у виду поремећаја спавања, анксиозности и депресије што умањује њихов квалитет живота

project 7-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

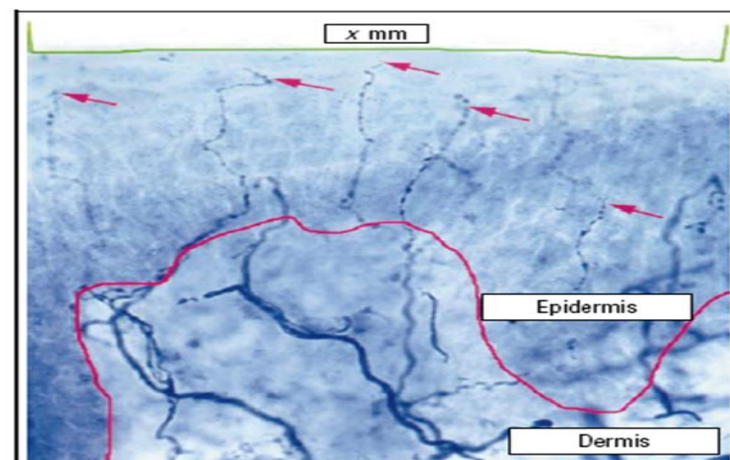


# Дијагностиковање узрока

EMNG, SSEP



Биопсија  
коже



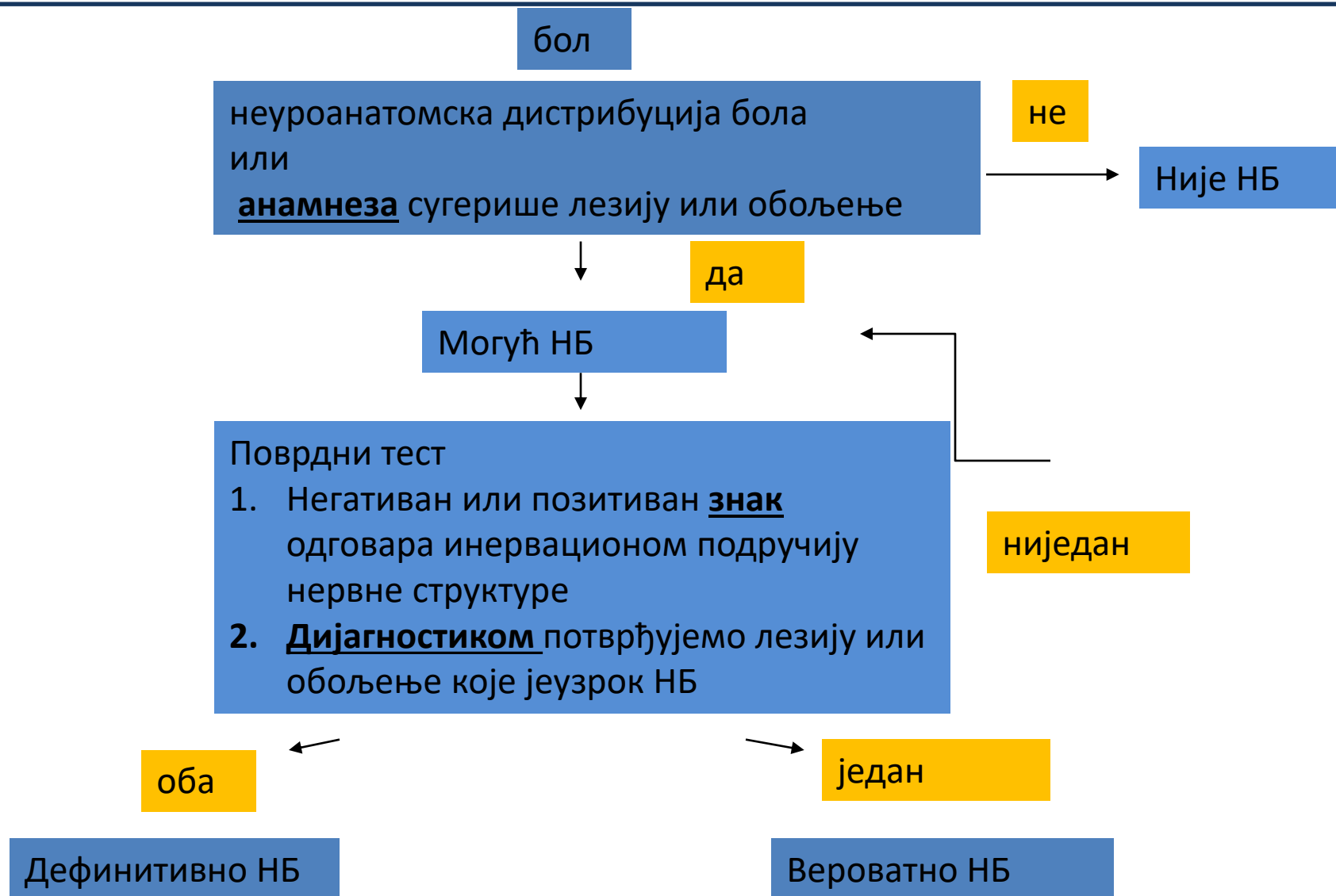
**n. suralis**



**n. medianus**

Project number:

"This project has been funded with support from the  
be held responsible



# Скале за процену интензитета НБ

**painDETECT** PAIN QUESTIONNAIRE

Date: \_\_\_\_\_ Patient: Last name: \_\_\_\_\_ First name: \_\_\_\_\_

How would you assess your pain now, at this moment?  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
none max.

How strong was the **strongest** pain during the past 4 weeks?  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
none max.

How strong was the pain during the past 4 weeks **on average**?  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
none max.

Mark the picture that best describes the course of your pain:

Persistent pain with slight fluctuations ☐

Persistent pain with pain attacks ☐

Pain attacks without pain between them ☐

Pain attacks with pain between them ☐

Please mark your main area of pain

Does your pain radiate to other regions of your body?  
yes ☐ no ☐  
If yes, please draw the direction in which the pain radiates.

Do you suffer from a burning sensation (e.g., stinging nettles) in the marked areas?  
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐

Do you have a tingling or prickling sensation in the area of your pain (like crawling ants or electrical tingling)?  
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐

Is light touching (clothing, a blanket) in this area painful?  
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐

Do you have sudden pain attacks in the area of your pain, like electric shocks?  
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐

Is cold or heat (bath water) in this area occasionally painful?  
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐

Do you suffer from a sensation of numbness in the areas that you marked?  
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐

Does slight pressure in this area, e.g., with a finger, trigger pain?  
never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐

(To be filled out by the physician)

never ☐ hardly noticed ☐ slightly ☐ moderately ☐ strongly ☐ very strongly ☐

x 0 = 0 x 1 = x 2 = x 3 = x 4 = x 5 =

Total score out of 35

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920 © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, Germany

Total score out of 35

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920 © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, Germany

**painDETECT** SCORING OF PAIN QUESTIONNAIRE

Date: \_\_\_\_\_ Patient: Last name: \_\_\_\_\_ First name: \_\_\_\_\_

Please transfer the total score from the pain questionnaire:  
Total score

Please add up the following numbers, depending on the marked pain behavior pattern and the pain radiation. Then total up the final score:

Persistent pain with slight fluctuations 0

Persistent pain with pain attacks -1 if marked, or

Pain attacks without pain between them +1 if marked, or

Pain attacks with pain between them +1 if marked

Radiating pains? +2 if yes

Final score

**Screening Result**  
on the presence of a neuropathic pain component

negative unclear positive

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38

A neuropathic pain component is unlikely (< 15%)

Result is ambiguous, however a neuropathic pain component can be present

A neuropathic pain component is likely (> 99%)

This sheet does not replace medical diagnostics.  
It is used for screening the presence of a neuropathic pain component.

DFNS

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920 © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, Germany

**VISUELL ANALOGSKALA (VAS)**

Lätt Måttig Medeltvår Svår Outörlig

Ingen smärta 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Värsta tänkbara smärta

ABBOTT

"This proje

, and the Commission cannot

# Антиконвулзиви

- габапентин и прегабалин

индикација

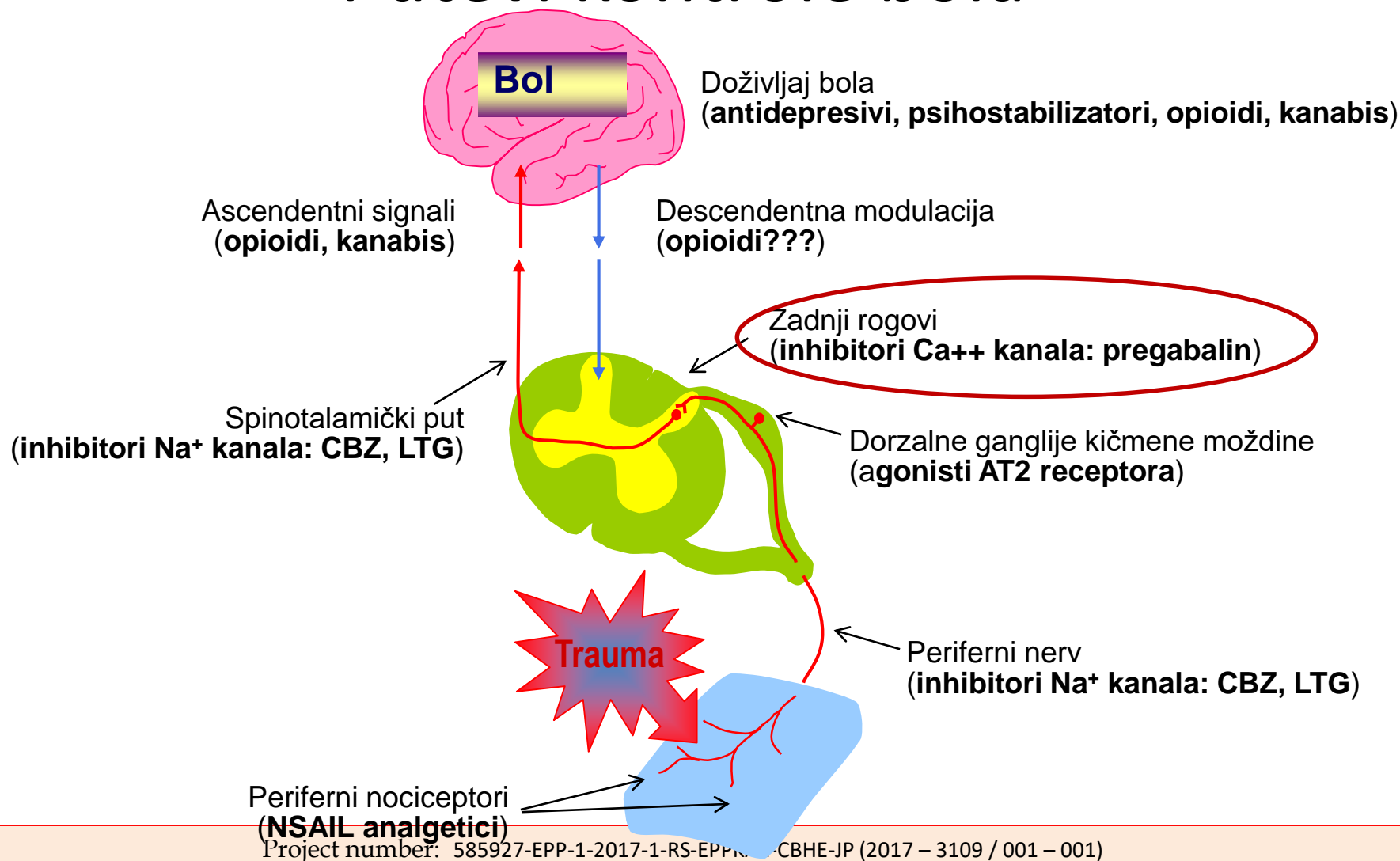
Генерализовани анксиозни  
поремећај Ф41.1

Додатна терапија код  
парцијалних конвулзија  
Г40

Неуропатски бол  
Г50-поремећај  
тригеминалног живца  
Г63--обољење живаца  
класификовани на другим  
местима

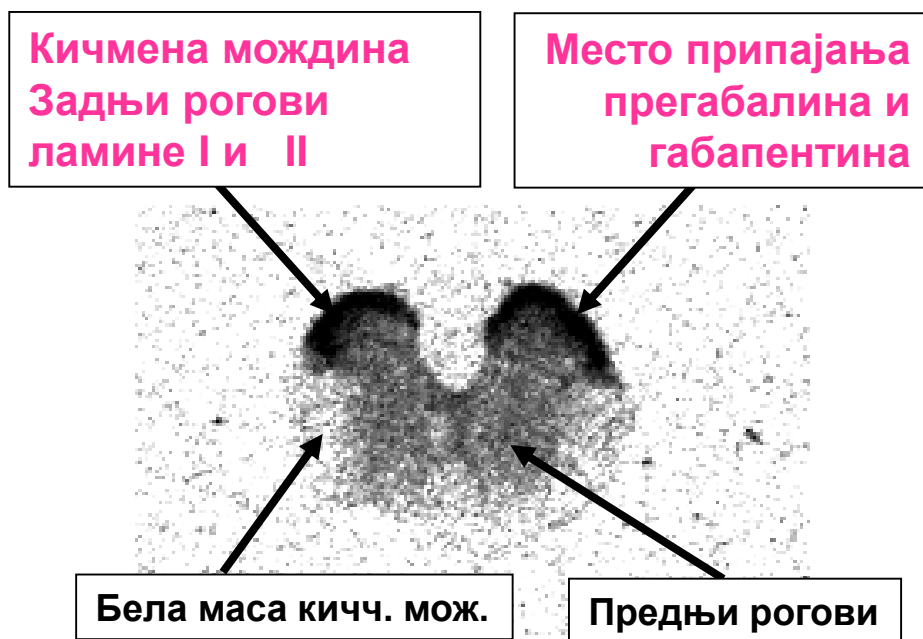
Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

# Putevi kontrole bola



Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPP-1-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

Прегабалин и габапентин се припајају на уласку задњих коренова у кичмену мождину  
То је последње место контроле уласка бола у ЦНС

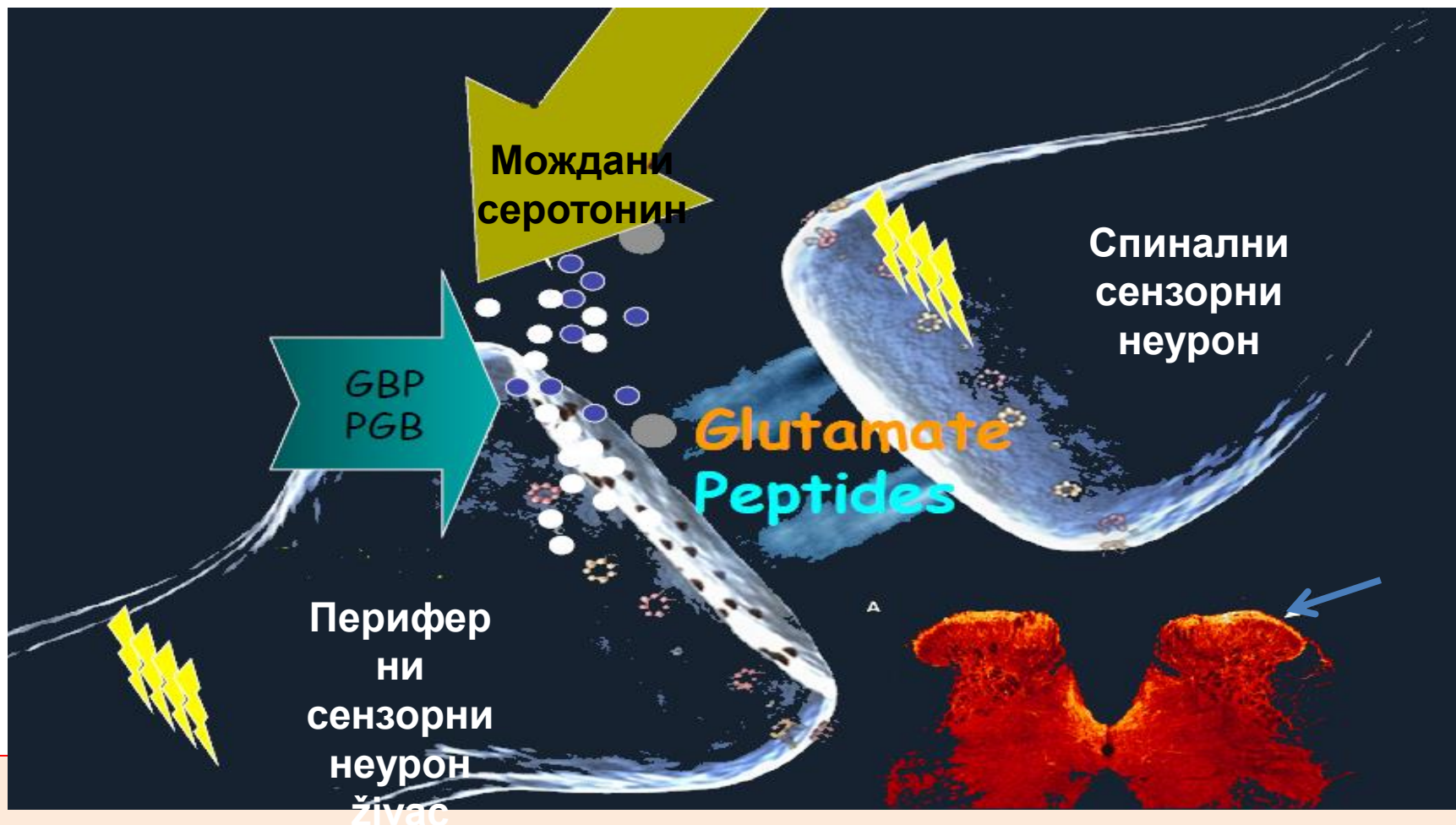


Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

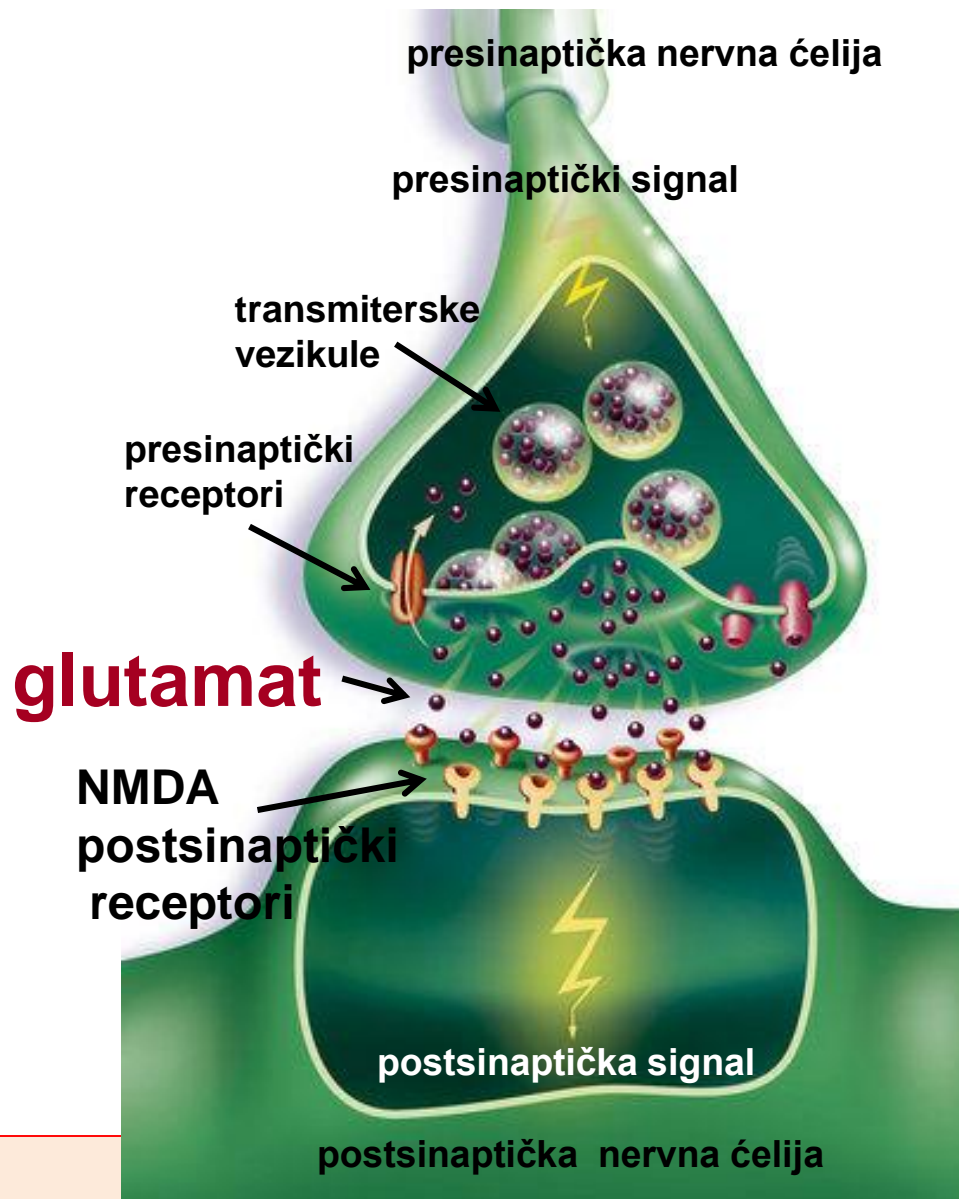
*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"*



# Прегабалин и габапентин индиректно контролишу улазак болних сигнала у задње коренове



"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

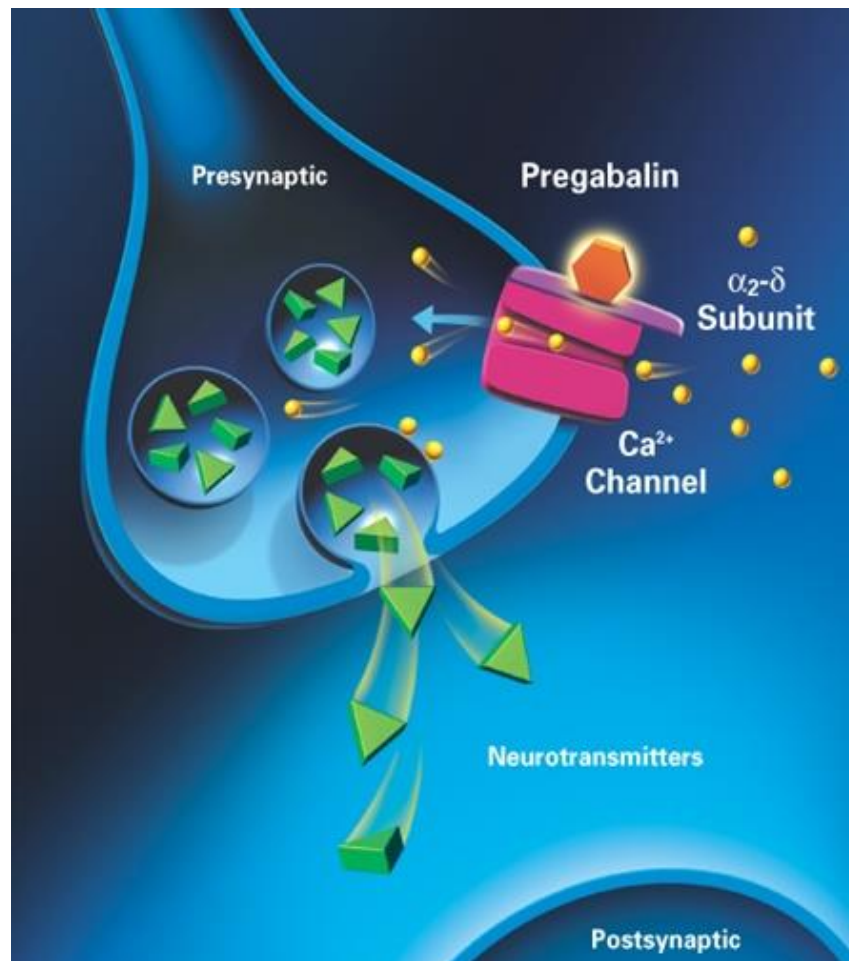
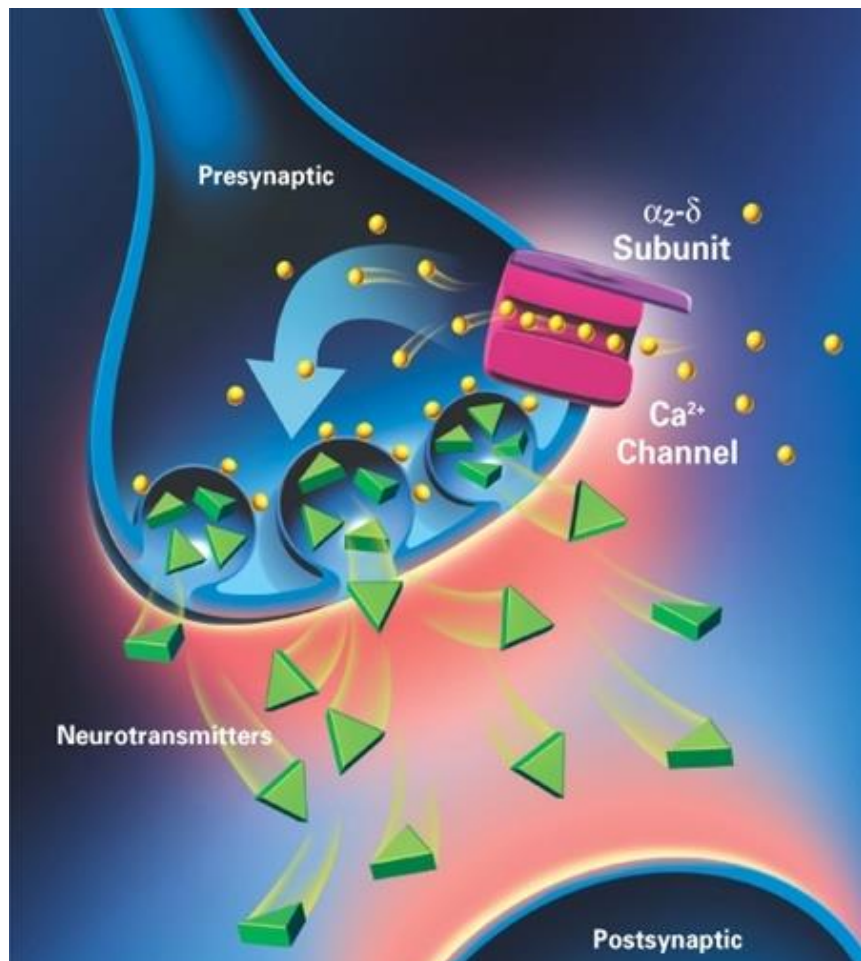


- Уколико се глутамат ослободи из пресинаптичких везикула и надраже се постсинаптички НМДА рецептори, болни сигнали пролазе контролне механизме и улазе у централни нервни систем

PKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)



Прегабалин и габапентин смањују улазак  $\text{Ca}^{++}$  у завршетак и дегранулацију трансмитерских везикула, ослобађање ескцитаторних неуротрансмитера (глутамата, супстанце П)- контролишу улазак болних сигнала у задње корене

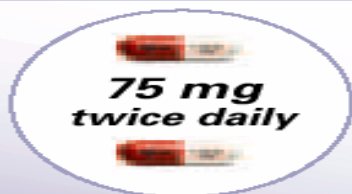


Код НБ: повећана експресија и активност субјединице N-тип  $\text{Ca}$  канала, повећање интрацелуларног  $\text{Ca}$  узрокује повећано ослобађање трансмитера и повећање мембранску ексцитабилност

# Pregabalin

Ефекат дозно завистан

**150 mg/day**



Почетак дозирања

**300 mg/day**



након 3-7 дана повећање дозе на 300  
мг дневно

se<sup>1</sup>

**600 mg/day**



После 7 дана повећање дозе до  
максималне дозе од 600 мг дневно

Capsules not actual size.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"*

# Нежељени ефекти

- Одсуство хепатичних нежељених ефеката
- Вртоглавица
- Поспаност
- Главобоља
- Сувоћа уста

Опрез !! код бубрежне инсуф.(корекција дозе)

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"*

# габапентин

1 dan	2 dan.	3 dan
1x300 mg	2x300mg	3x300 mg

- уобичајена доза 900мг



Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

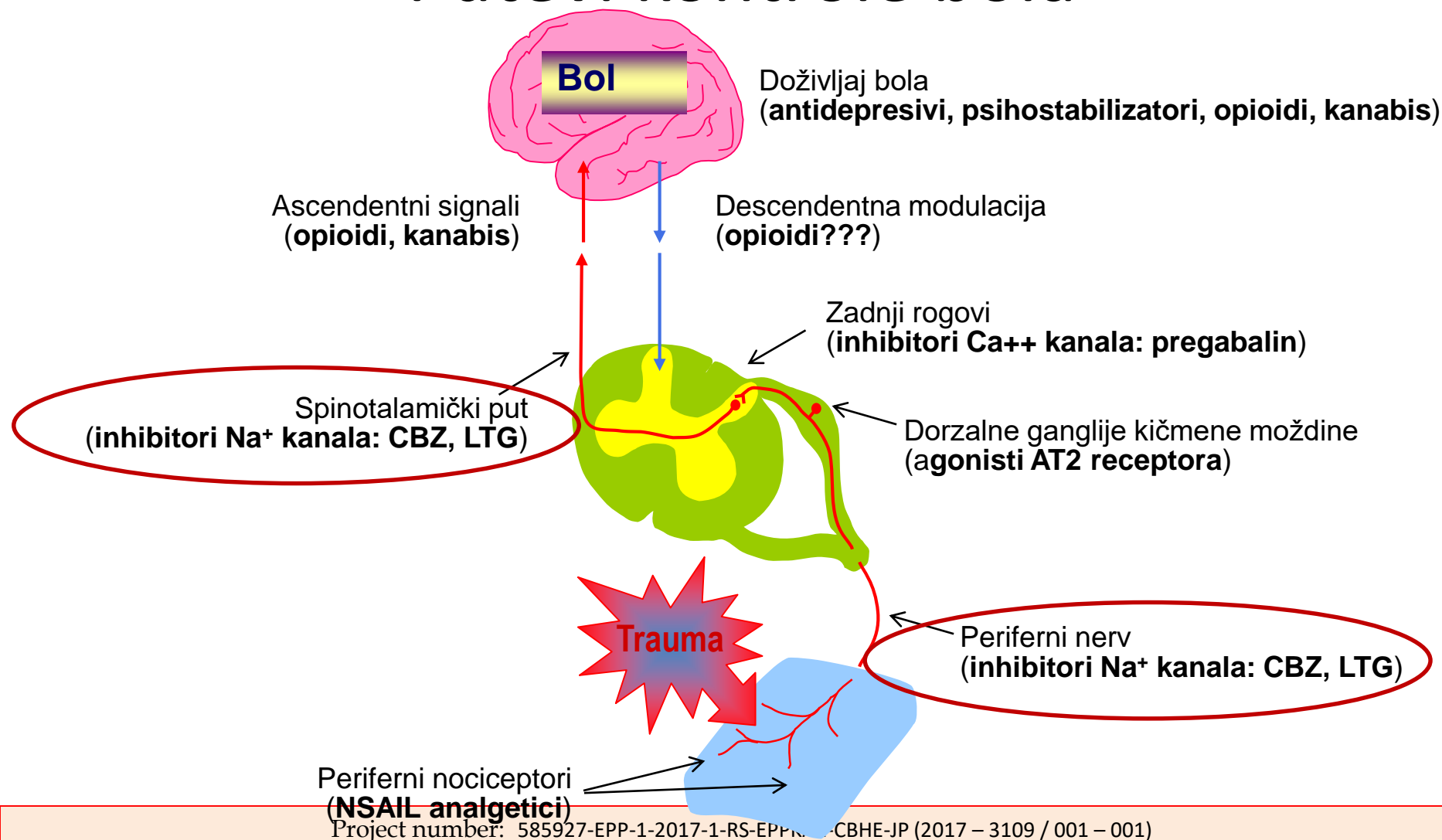
# Инхибитори На канала

- карбамазепин и окскарбазепин

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

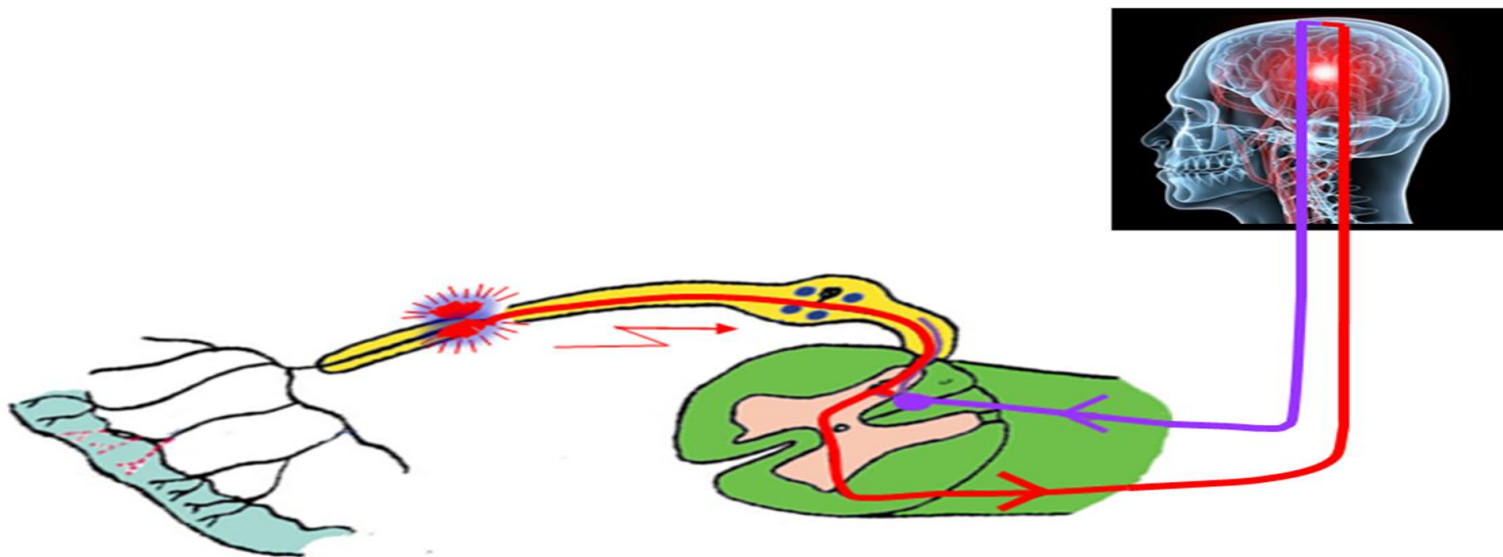
*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"*

# Putevi kontrole bola



# карбамазепин и окскарбазепин

- Они свој аналгетски ефекат остварују блокирањем волтажно зависних натријумових канала и инхибицијом генерисања ектопичних импулса

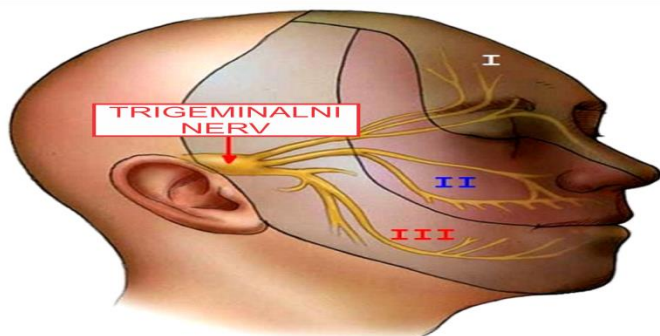


Место оштећења- проширена експресија Na канала, експресија непостојећих феталних Na канала (алфа3)  
-ектопично избијање ак. пот ефаптичком трансмисијом измедју немијел. влакана



# карбамазепин

- ефикасно утичу на отклањање бола код пацијената са тригминалном неуралгијом



- Препоручене дозе карбамазепина су 200-1200 мг дневно

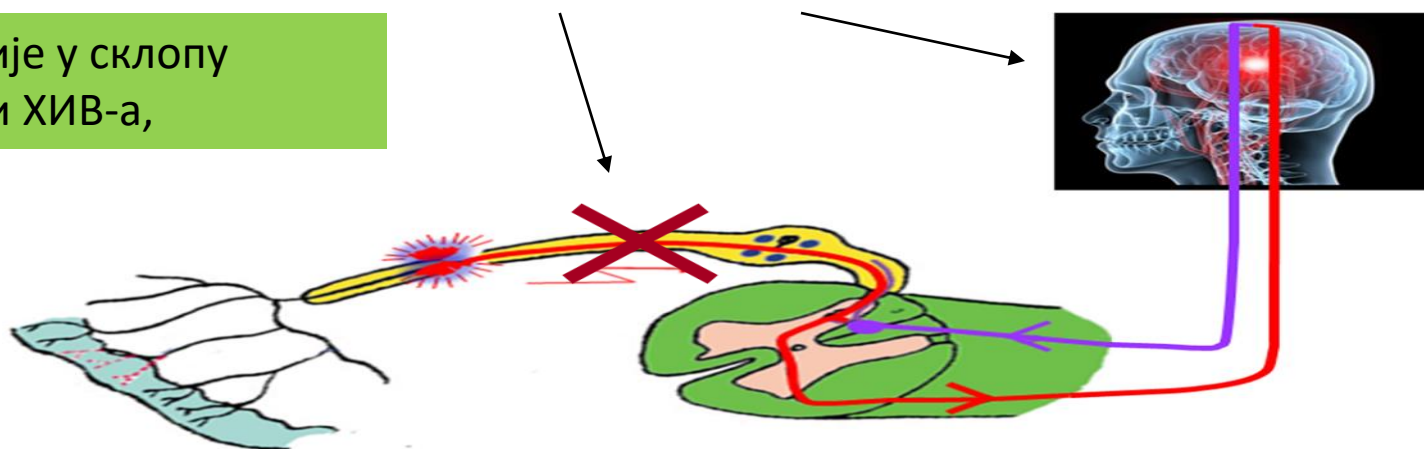


# ламотригин

- Ламотригин блокира волтажно-зависне  $\text{Na}^+$  канале и инхибира пресинаптичко ослобађање глутамата
- остварује аналгетичко деловање на нивоу периферног и централног нервног система

неуропатије у склопу  
дијабета и ХИВ-а,

мождан удар



Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

# Антидепресиви

- Трициклични антидепресиви (ТЦА)
- инхибитори преузимања серотонина и норадреналина

# Трициклични антидепресиви (ТЦА)

- амитриптилин,  
нортриптилин,  
дезипрамин

# Нежељени ефекти лека

## антихолинергични ефекти

- седације, конфузије
- поремећаја акомодације
- ретенције урина
- опстипације
- ортостатске хипотензије

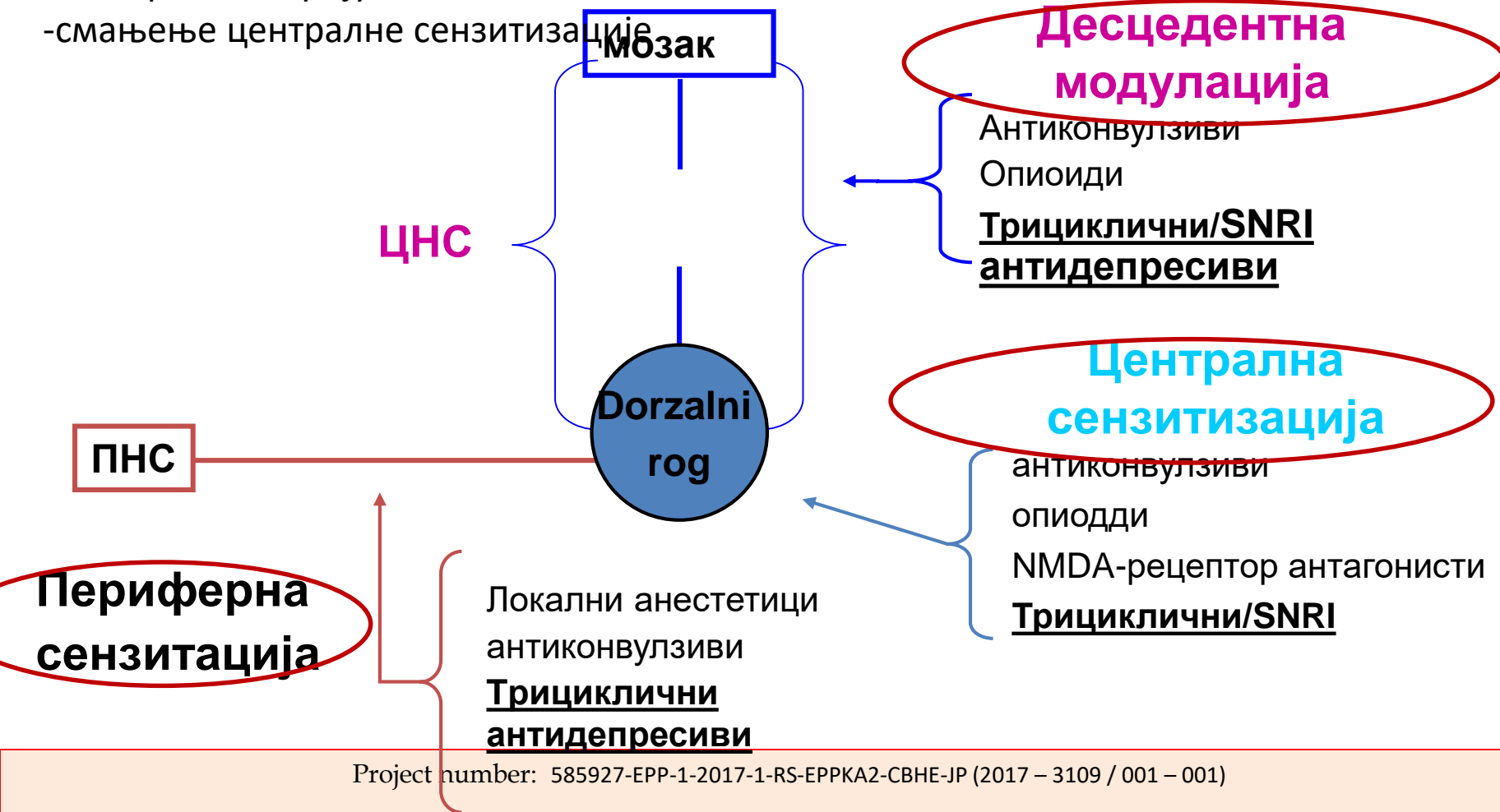
# Опрез!!!

Лек не треба примењивати

- код старијих особа преко 65 година
- код постојања кардиолошких поремећаја са постојањем блокова у срчаном спровођењу
- глаукома
- епилепсије
- аденома простате

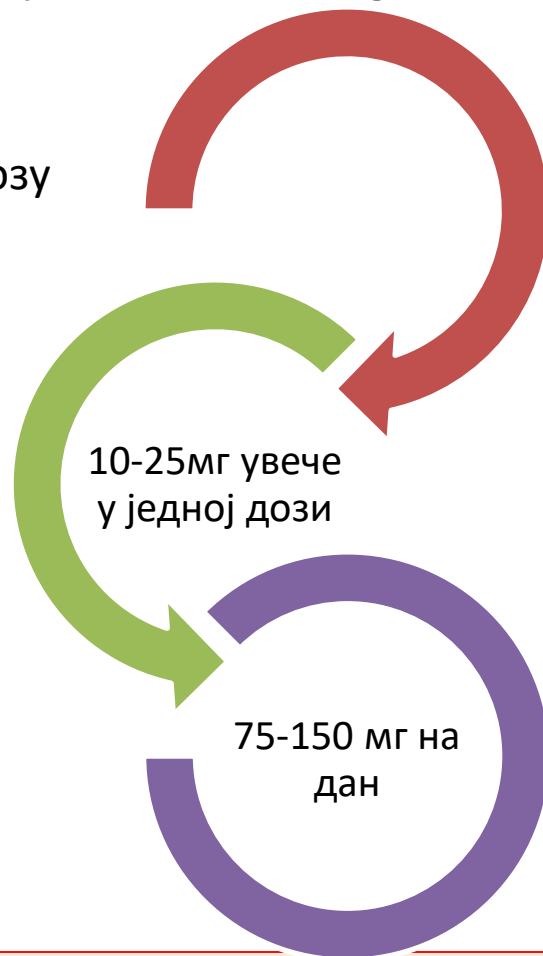
- инхибиција преузимања норадреналина и серотонина у нервне завршетке нисходних инхибиторних путева за бол
- блокирање натријумових канала,
- смањење централне сензитизације

# Механизам дејства



# Трициклични антидепресиви

Постепено повечавати дозу  
на 3-7 дана



Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

# селективни инхибитори преузимања серотонина и норадреналина

- венлафаксин
- дулоксетин

Индикација → депресија  
анксиозни поремећаји

неуропатски бол  
обољење обољење живаца код дијабета Г63.2



# венлафаксин

# дулоксетин

2x37.5  
mg=75 mg

- повећават  
и након 2  
недеље  
уколико је  
потребно

375 mg  
dnevno

- Не  
укидати  
нагло

60 мг  
једном  
дневно

120 мг  
дневно

# Мање нежељених ефеката ТЦА

- од стране гастроинтестиналног тракта (мучнина, повраћање, бол, опстипација)
  - артеријска хипертензија
- 
- Лек не треба комбиновати са Трамаadolом

# Комбинација лекова-честа



Примењујемо код НБ

# локални (топикални) анестетици

- Лидокаински фластер 5%
- Капсаицин крем

(додатак системским лековима у терапији НБ)

# Постхерпетичне неуралгије

**Лидокаински фластер** је лек првог избора

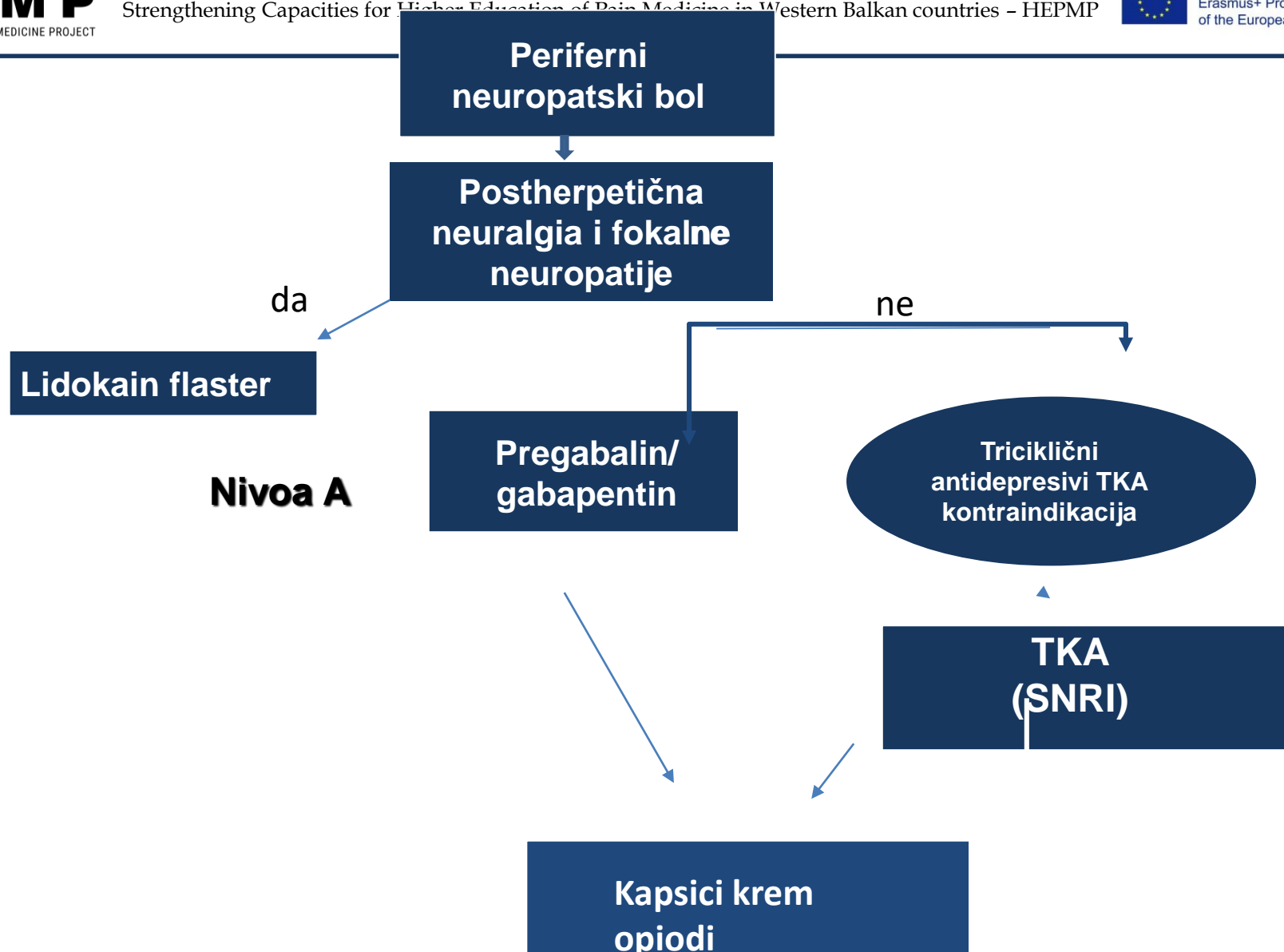
Дејство постиже блокирањем натријумових канала чиме спречава преношење импулса

**Капсаицин крем 8%**

Поновљеном применом изазива губитак неурона у кожи који садрже ТРПВ1 рецепторе и дуготрајнији губитак функције ноцицептора



Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)



Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

Tramadol, oxycodone

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

## водича Европске федерације неуролошких друштава за лечење НБ

	Дијабетична полинеуропатије	Постхерпетична неуралгија	Тригеминална неуралгија	Централни неуропатски бол
терапија првог реда	Прегабалин Габапентин Дулоксетин Венлафаксин ТЦА	Габапентин прегабалин ТЦА Лидокаински фластер	Карбамазепин окскарбазепин	Габапентин Прегабалин ТЦА
терапија другог реда	Трамадол	јаки опиоиди Капсаицин крем		Трамадол јаки опиоиди
терапија трећег реда	јаки опиоиди			
терапија четвртог реда				Ламотригин (након можданог удара)

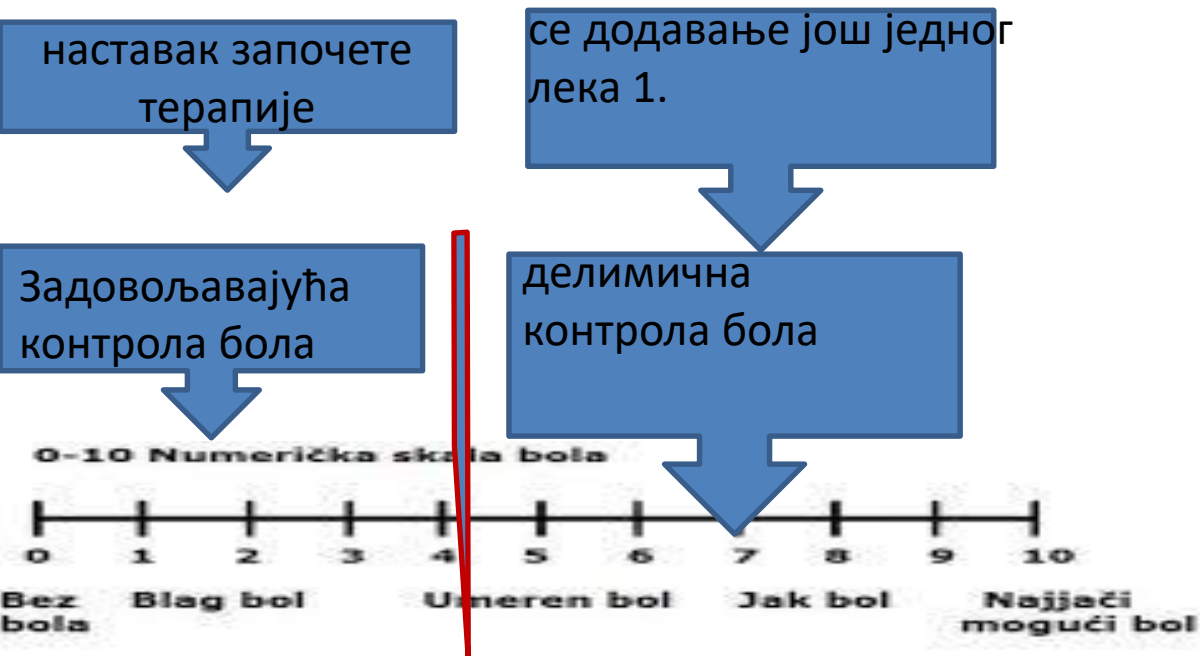
*EFNS guidelines on tretment of neuropathic pain:2010 revision  
Eur J Neurol 2010.*

Канабиноиди  
(мултипла склероза)

annot

# Како пратити ефекат терапије?

- пременом визуелне аналогне скале (ВАС)



Када монотерапија или комбинација лекова 1. линије не доведе до умањења бола препоручује се увођење лекова 2. или 3. избора и разматрање мултидисциплинарног приступа



.7 – 3109 / 001 – 001)

he views only 40 the author, and the Commission cannot  
m contained therein"



# Канабиноиди

- класа различитих хемијских једињења који делују на канабиноидне рецепторе који мењају ослобађање неуротрансмитера у мозгу
- Канабиноид се добија се из биљке *Canabis sativa* ( марихуана)

## Орални канабиноиди - у третману периферног и централног НБ, реуматоидног артритиса и фибромиалгиа

- делта-9-тетрахидроканабинол (ТХЦ)
- психоактивна супстанца

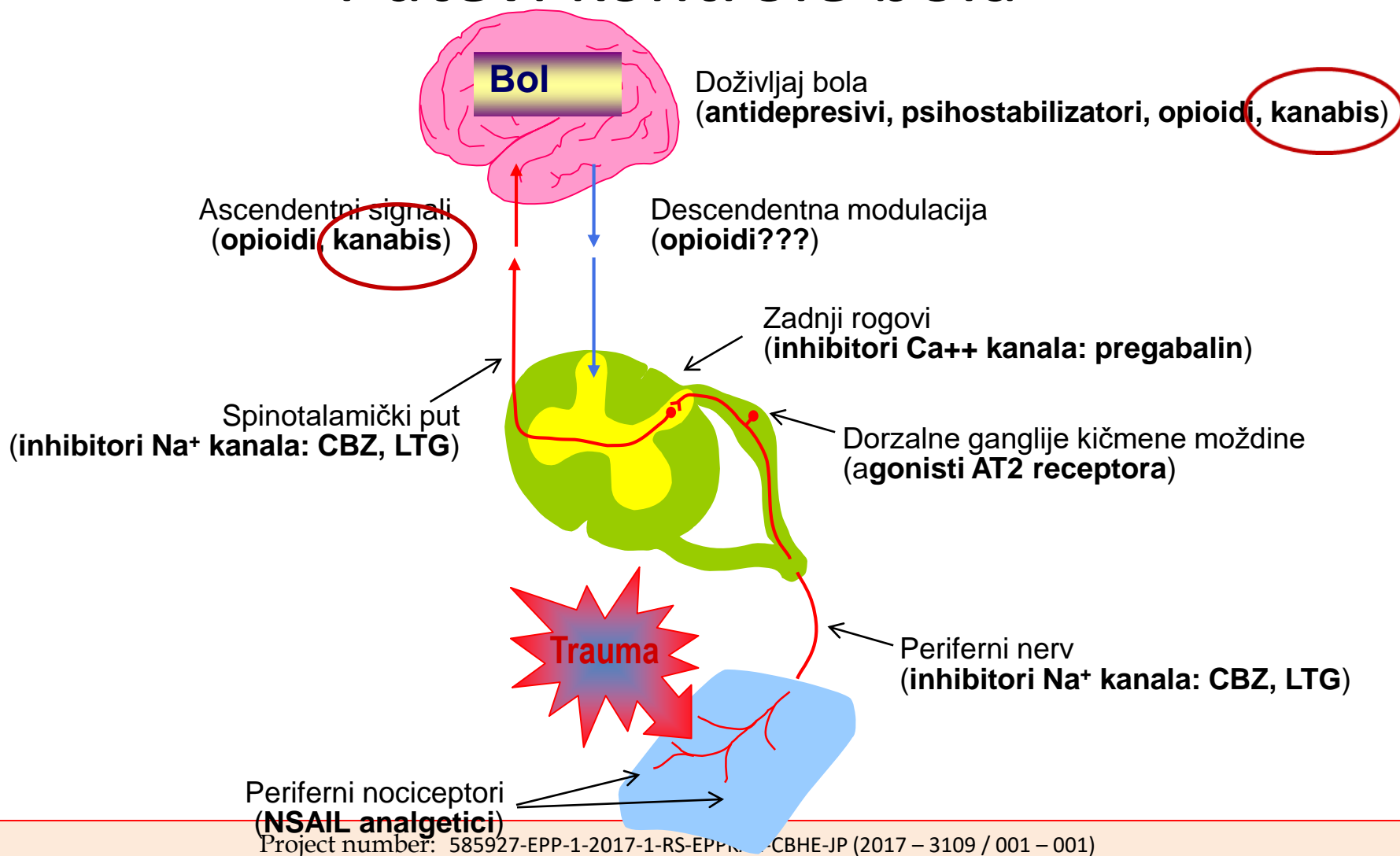
- канабидиол (ЦБД)
- није психички активан

медицинске ефекте канабиса:

- ✓ смањење мучнине, повраћања,
- ✓ смањење бола
- ✓ мишићних спазма

- ✓ показује анксиолитички
- ✓ ефекат у смањењу бола

# Putevi kontrole bola



Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPP-1-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

- канабиноидним рецепторима ЦБ1 (важни за ублажавање хипералгезије)
- на спиналном-дорзалним роговима кичмене мождине
- и супраспиналном нивоу-мозгу (концентрисаним у хипокампусу, асоцијативном кортексу, базалним ганглијама, церебелуму)
- и перфиреним нервима укључујући пресинаптичке завршетке симпатичких нерава
- ЦБ-2 рецептори нађени на периферији, укључујући ткива имуног система (лимфно ткивно)

Три канабиноидна лека су регистрована за употребу у медицинске сврхе

- **Дронабинол** (синтетизован ТХЦ)
- третман анорексије код болесника са ХИВ-ом
- За повраћање код болесника на хемиотерапији
- **Набилоне** (синтетски сличан ТХЦ)
- повраћање код примене хемиотарепије
- **Набиксимолс** ( природни екстракт биљке *Canabis sativa*) који садржи ТХЦ и канабидиол (ЦБД) 1:1
- одобрен у Канади и Европи
- за додатну терапију бола
- спастицитета код болесника са мултиплом склерозом

# Набиксимолс (Sativex®)

- 2010. године у Великој Британији
  - индикуван је код болесника са мултиплом склерозом са
  - тешком, рефракторном спастичношћу
  - централни неуропатски бол
- 
- Просечна доза ТХЦ-а је 22-32 мг/дан и канабидиол 20-30 мг/дан

# нежељени ефекти Набиксимолса

могу се избећи постепеним повећањем дозе

- вртоглавица
- диареа
- замор
- поспаност
- мучнина
- главобоља

Одсуство психотропног ефекта Сативекса

Канабидиол антагонизује психотропни ефекат ТХЦ-а који постиже везивањем за ЦБ1 рецептор

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"*

## водича Европске федерације неуролошких друштава за лечење НБ

	Дијабетична полинеуропатије	Постхерпетична неуралгија	Тригеминална неуралгија	Централни неуропатски бол
терапија првог реда	Прегабалин Габапентин Дулоксетин Венлафаксин ТЦА	Габапентин прегабалин ТЦА Лидокаински фластер	Карбамазепин карбазепин	Габапентин Прегабалин ТЦА
терапија другог реда	Трамадол	јаки опиоиди Капсаицин крем		Трамадол јаки опиоиди
терапија трећег реда	јаки опиоиди			
терапија четвртог реда				Ламотригин (након можданог удара)

*EFNS guidelines on tretment of neuropathic pain:2010 revision  
Eur J Neurol 2010.*

Канабиноиди  
(мултипла склероза)

annot