

**LEKOVI
U TERAPIJI AKUTNOG
POSTOPERATIVNOG BOLA**

Ass dr Suzana Bojić

ANALGETICI

- Paracetamol
- Nesterodni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)
- Opioidi
- NMDA antagonisti (ketamin)
- α_2 agonisti (deksmedetomidin, klonidin)
- Ligandi α_2 - δ subjedinica Ca kanala (gabapentin, pregabalin)
- Lokalni anestetici
- Koanalgetici (antidepresivi, antiepileptici, kortikosteroidi)

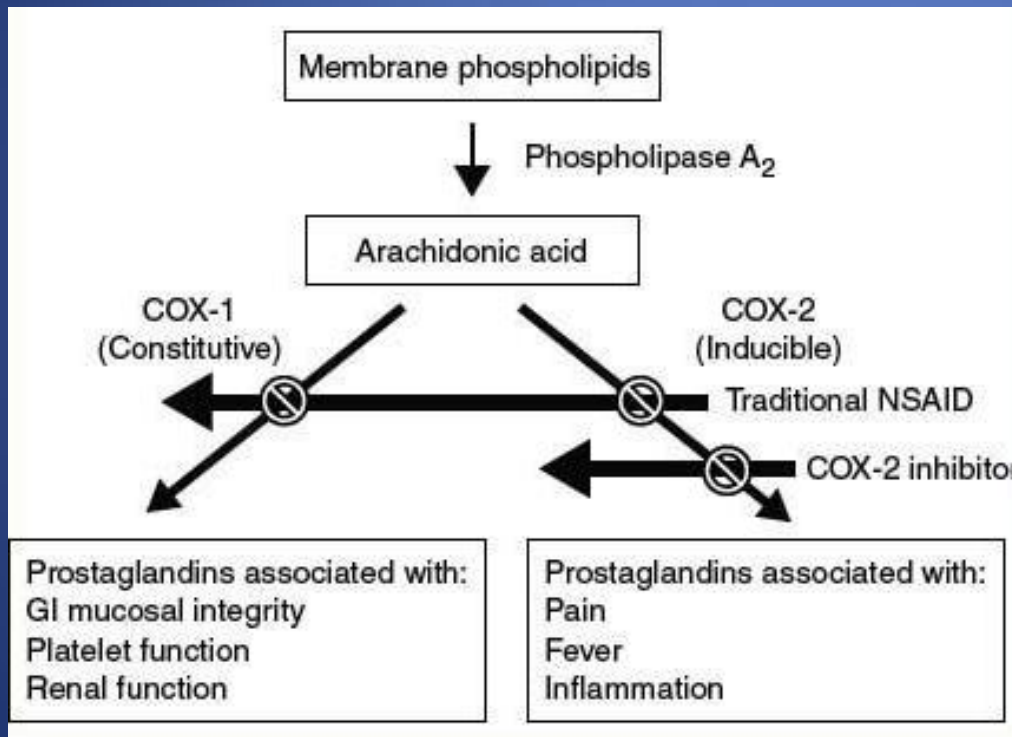
PARACETAMOL (ACETAMINOFEN)

- Analgetik i antipiretik ali nema antiinflamatorno dejstvo
- **Temelj analgetske terapije**
- Inhibicija COX-3 u CNSu, moguće opioidni i NMDA receptori
- **Jedan od najbezbednijih lekova, na listi esencijalnih lekova SZO**
- Doza: 4000 mg/24h (6-8h)
- Oprez kod insuficijencije jetre i alkoholičara!

NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LEKOVI (NSAIL)

- Analgetsko, antipiretičko i antiinflamatorno dejstvo
- Smanjuje se upotreba opioda
- „Plato“ analgetskog efekta → slabiji od opioda
- Neželjeni efekti: oštećenje sluznice gornjeg GITa, oštećenje funkcije bubrega, disfunkcija trombocita, bronhokonstrikcija, smanjeno zarastanje kostiju/rane, retencija Na i H₂O, hipertenzija
- Selektivni COX-2 inhibitori (Coxibi) povećavaju verovatnoću tromboembolijskih komplikacija → KI kod koronarne i cerebrovaskularne bolesti
- Samtersova trijada (astma, neosetljivost na aspirin i nazalna polipoza) je kontraindikacija za NSAIL

Mehanizam dejstva NSAIL



Prostaglandini (E2) deluju na sva 4 elementa procesovanja bola:

Periferno: povećavaju osetljivost nociceptora na histamin i bradikinin.

Centralno: povećavaju oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera iz neurona I reda, povećavaju osetljivost neurona II reda, inhibiraju oslobađanje neurotransmitera iz descendnih neuromodulatornih puteva.

Doziranje NSAIL

- Ibuprofen (Brufen[®]): 2400 mg/24 h (4-6 h)
 - Naproksen: 1500 mg/24 h (6-8 h)
 - Ketoprofen (Ketonal[®]): 300 mg/24 h (6-8 h)
 - Indometacin: 200 mg/24 h (8-12h)
 - Ketorolak (Zodol[®]): 120 mg/24 h (6-8 h)
 - Diklofenak: 150 mg/24h (8-12h)
 - Acetilsalicilna kiselina (Aspirin[®]): 4000 mg/24 h (4-6 h), KI za < 12 god

 - Trenutno nema registrovanih COX-2 inhibitora
- NHS: NSAIL ali ne i paracetamol su kontraindikovani kod starijih od 65 godina i u JIL!!!!**

ŠTA SU OPIOIDI?

Sve supstance,

endogene i egzogene,

koje deluju na opioidne receptore

Terminologija

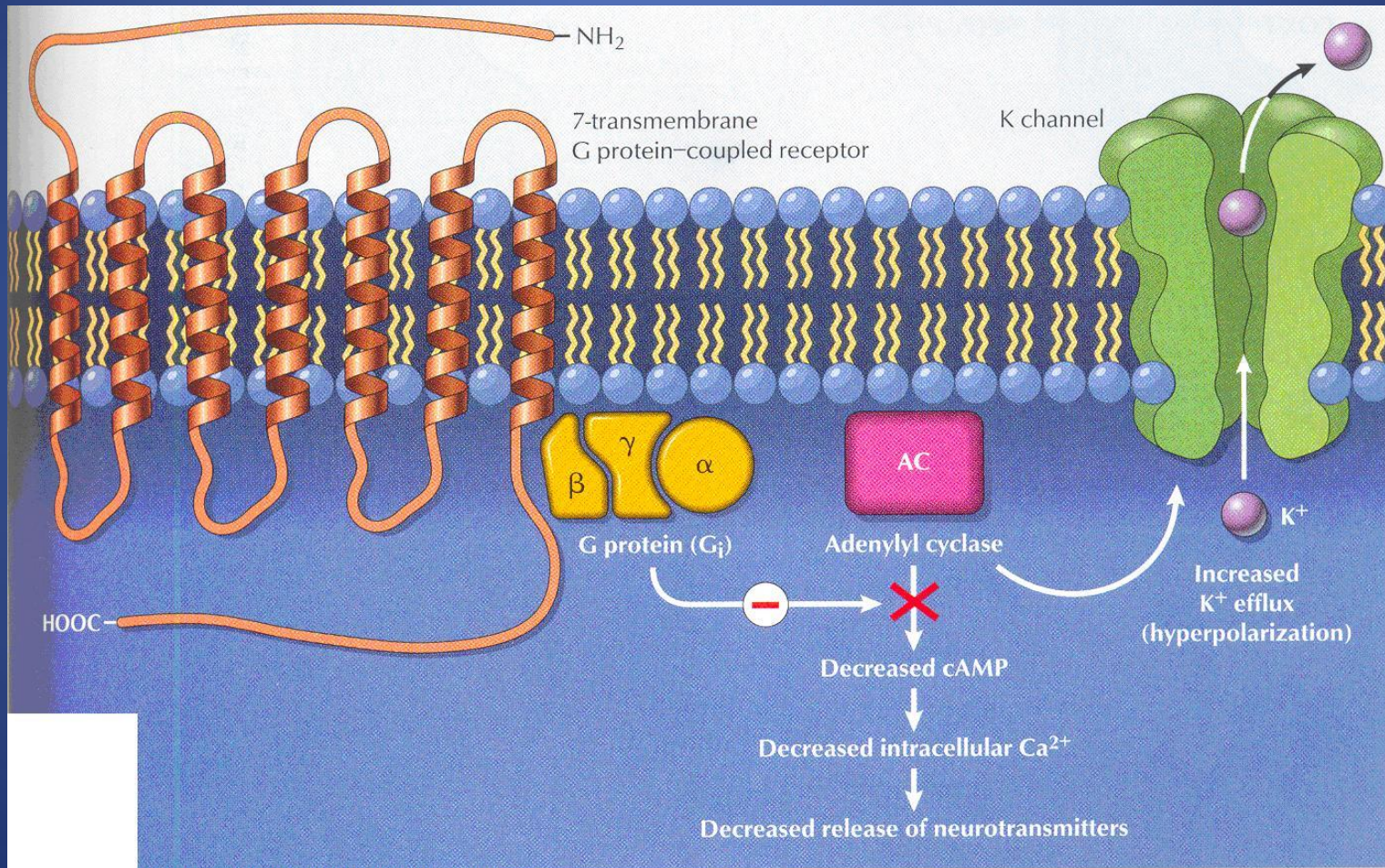
- **OPIJATI** su derivati opijuma
opijum je preradjeni sok semenki maka



- **NARKOTICI** morfijum i njemu slični lekovi

ZATO JE, KADA SE GOVORI O LEKOVIMA,
OPIOID JEDINI MEDICINSKI KOREKTAN IZRAZ

OPIOIDNI RECEPTORI



OPIOIDNI RECEPTORI

- Periferno (u tkivima)
- Spinalno u dorzalnim rogovima
- Supraspinalno u moždanom stablu, talamusu i korteksu

OPIOIDNI RECEPTORI

- **μ** analgezija, respiratorna depresija, inhibicija kašlja, smanjen motilitet i sekrecija GIT (opstipacija), bilijarni spazam, pruritus, urinarna retencija, mišićna rigidnost, imunosupresija, euforija, mioza, mučnina i povraćanje, posturalna hipotenzija
- **K** analgezija, sedacija, disforija, antipruritičko dejstvo
- **δ** analgezija, respiratorna depresija, smanjen motilitet GIT (opstipacija), urinarna retencija

KAKO OPIOIDI DELUJU?

- AGONISTI maksimalan efekat
- PARCIJALNI AGONISTI plato < max.efekat
- ANTAGONISTI bez efekta
- AGONISTI/ANTAGONISTI
(parcijalni) agonisti na jednom tipu receptora
a antagonisti na drugom

OPIOIDI.

ENDOGENI.

Endorfini
Enkefalini
Dinorfini

EGZOGENI=LEKOVI

SLABI

Kodein
Dihidrokodein
Tramadol

JAKI

Morfin	Hidromorfon
Oksikodon	Metadon
Fentanil i analozi	
Buprenorfin	Meperidin/Petidin

OPIOIDI.

ENDOGENI.

Endorfini
Enkefalini
Dinorfini

EGZOGENI=LEKOVI

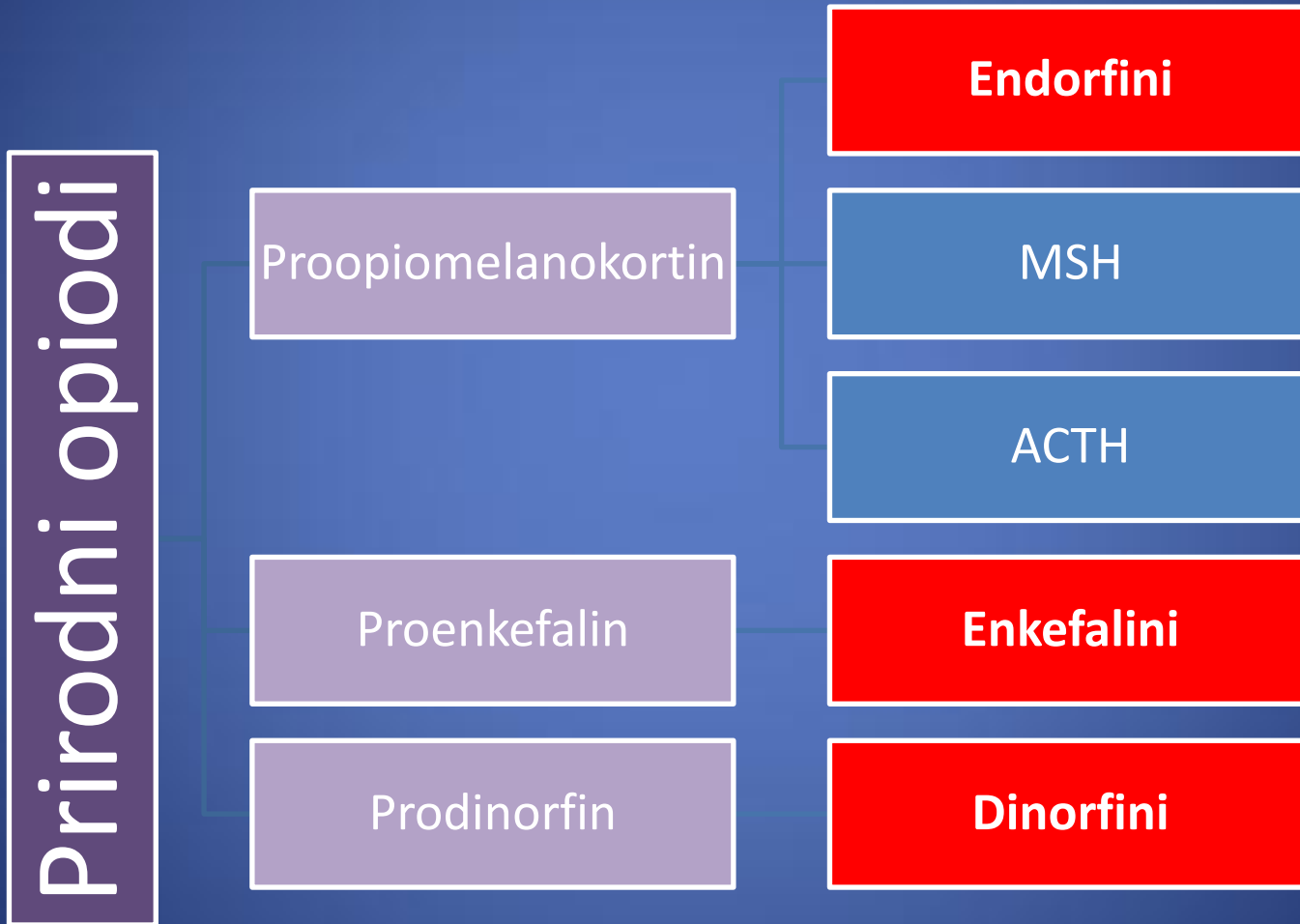
SLABI

Kodein
Dihidrokodein
Tramadol

JAKI

Morfin	Hidromorfon
Oksikodon	Metadon
Fentanil i analozi	
Buprenorfin	Meperidin/Petidin

ENDOGENI OPIOIDI



ENDOGENI OPIODI

Sintetišu se i deluju u:

- Mozgu
- Kičmenoj moždini
- Perifernim tkivima

- Akutno zapaljenje ↑ sintezu
- Hronično zapaljenje ↓ sintezu

- **PRIRODNI SISTEM NAGRADE → ZAVISNOST!**

OPIOIDI.

EDOGENI.

Endorfini
Enkefalini
Dinorfini

EGZOGENI=LEKOVI

SLABI

Kodein
Dihidrokodein
Tramadol

JAKI

Morfin	Hidromorfon
Oksikodon	Metadon
Fentanil i analozi	
Buprenorfin	Meperidin/Petidin

FARMAKOKINETIKA

- UNOS Hidrofilni: per os ili parenteralno
Lipofilni: bukalno ili transdermalno
- METABOLIZAM jetra u dve faze
aktivni metaboliti, prodrug
- IZLUČIVANJE bubrezi i minimalno GIT

IZUZECI POSTOJE!!! remifentanil

OPIOIDI.

EDOGENI.

Endorfini
Enkefalini
Dinorfini

EGZOGENI=LEKOVI

SLABI

Kodein
Dihidrokodein
Tramadol

JAKI

Morfin Hidromorfon
Oksikodon Metadon
Fentanil i analozi
Buprenorfin Meperidin/Petidin

JAKI OPIODI

U TERAPIJI AKUTNOG POSTOPERATIVNOG BOLA

- U Srbiji se koriste uglavnom u JIL.
- Na hirurškim odeljenjima kao i nakon otpuštanja hirurških bolesnika kući od njih se neopravdano zazire.
- Osnovni razlog je nepoznavanje farmakologije i strah od zavisnosti.
- Oba se mogu izbeći boljom edukacijom lekara.
- Hirurg će neminovno naići na pacijenta koji je već na hroničnoj terapiji jakim opioidima zbog lečenja hroničnog bola (obično kancerskog).

MORFIN

- Zlatni standard
- Alkaloid dobijen preradom opijuma
- μ agonista
- Histaminoliberator (nevezano za opioidne receptore)
- Aktivni metaboliti M3G i **M6G**
- Heroin je diamorfin, prodrug (metabolise se u morfin)

MORFIN

➤ Akutni bol-i.v. i i.m., 5-10 mg bolus

- Morfin-hidrohlorid 20 mg/ml rastvor za injekciju

➤ Hronični bol-p.o.

- Oramorf[®] oralne kapi 20 mg/ml,
oralni rastvor (jednodozni kontejner) 10 ili 30 mg/5ml
sirup 10 mg/5ml.

Dejstvo počne za 20-30 min i traje 3-6h (obično na 4h),
izbor za proboj bola

- Morfin-sulfat tablete sa produženim oslobađanjem

Dobar izbor za osnovni opioid je se uzima na 12 h (nije
registrovan u našoj zemlji)

HIDROMORFON

- μ agonista
- 5x jači od morfina
- Manje izraženi neželjeni efekti upoređenju sa morfinom
- Preferiran kod smanjene bubrežne funkcije
- Oralno, rektalno, parenteralno, neuroaksijalno, subkutano
- Journista[®] tableta sa produženim oslobađanjem 8, 16 i 32 mg koja se uzima jedanput dnevno
- Tableta se izbacuje stolicom

OKSIKODON

- Vrlo sličan morfinu
- Najčešći izbor za akutni postoperativni bol nakon otpusta.
- Nema aktivne metabolite
- Ima efekta i kod neuropatskog bola
- Codexy[®] kapsula 2, 10, 20 mg na 4-6 h
- Codexy PR[®] tableta sa produženim delovanjem, 5, 10, 20, 40, 80 mg na 12 h
- Targinact[®] (oksikodon+nalokson) tableta sa produženim oslobađanjem 5+2,5; 10+5; 20+10; 40+20 na 12 h

METADON

- Poznat zbog lečenja apstinencijalnog sindroma
- Sve češće u terapiji hroničnog i neuropatskog bola
- μ agonista + NMDA antagonista + SNRI
- Dejstvo traje 3-6h ali kod ponovljenog davanja i do 122h jer se akumulira u tkivima
- Metadon oralni rastvor i kapi 5 ili 10 mg/ml u pakovanju od 5, 10, 20 i 1000 ml

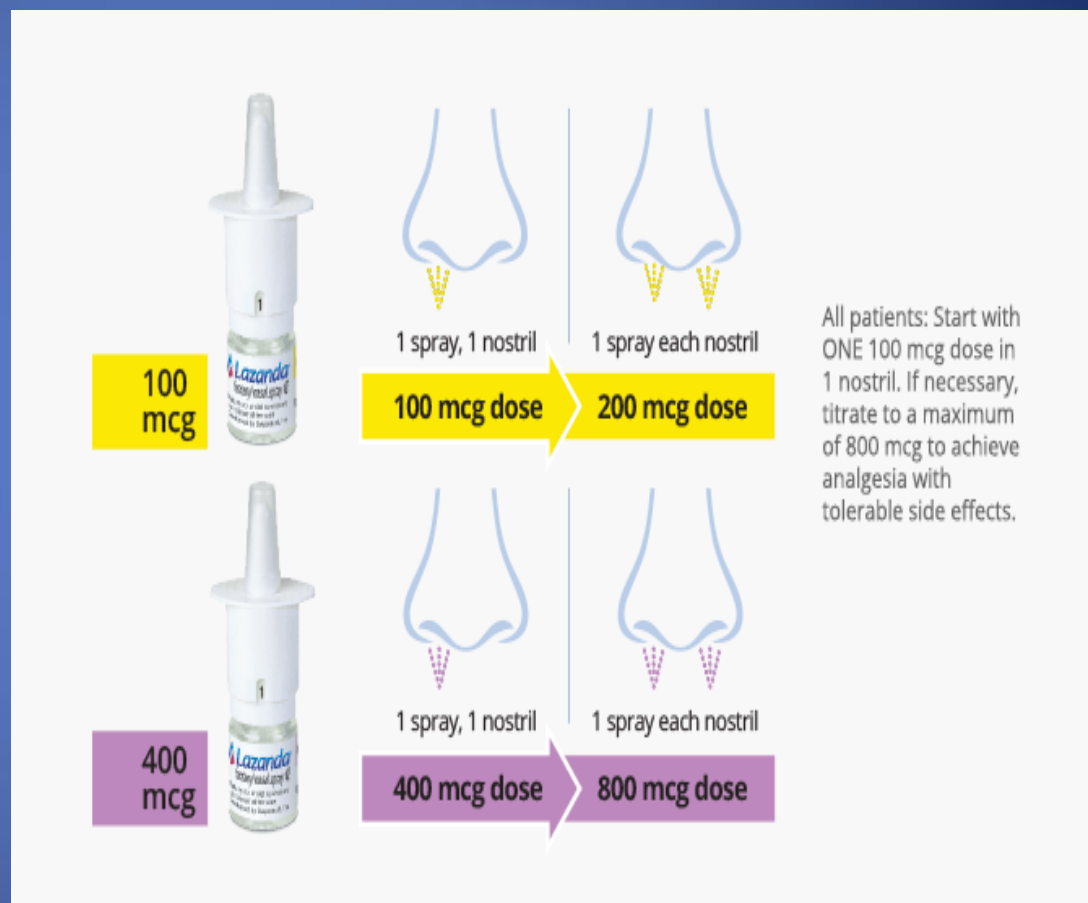
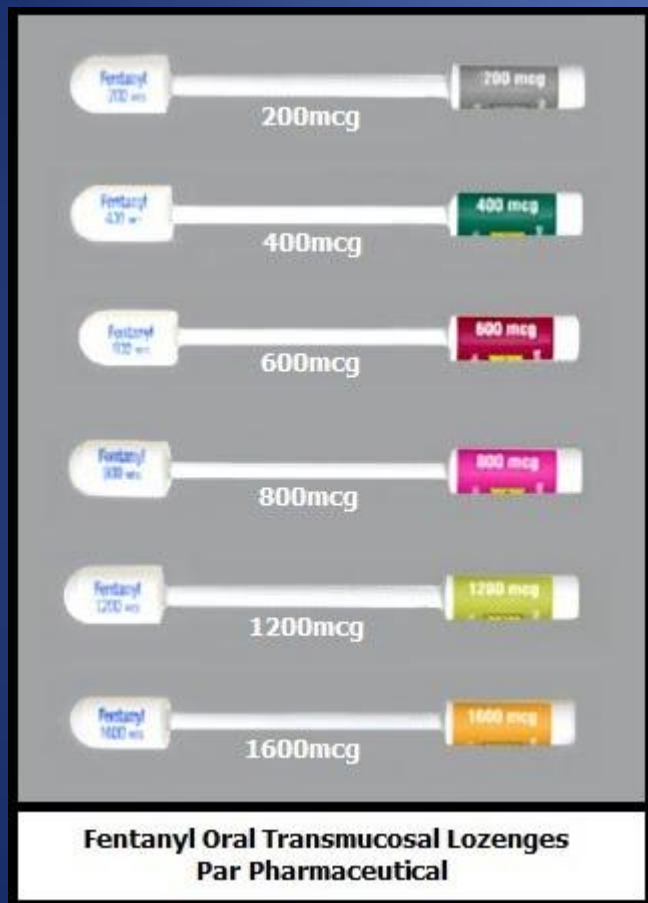
MEPERIDIN/PETIDIN

- $\mu\kappa\delta$ agonista + lokalni anestetik+antiholinergik
- 10 x slabiji od morfina
- Aktivni metabolit: normeperidin izlučuje se preko bubrega i toksičan je za CNS (konvulzije)
- Dolantin[®] rastvor za injekcije 100 mg/2ml
- Doza 0.5-1mg/kg (25-50mg)
- Max dnevno 600 mg i ne duže od 48h
- Nikad sa MAOI
- **Vrlo opasan kod hirurških bolesnika!**

FENTANIL

- μ agonista
- Akutni bol-i.v, spinalno, epiduralno, jako značajni u anesteziji i JIL
- Transmukozalno „lollipop“ ili sprej
10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ za decu i 400-800 mcg za odrasle
30 min pre bolne procedure ili za proboj bola
- Hronični bol - fentanil flasteri

FENTANIL



Ove forme su odličan izbor za period čekanja do operacije zbog npr. akutnog abdomena

FENTANIL



Durogesic[®] 25, 50, 75, 100 $\mu\text{g}/\text{h}$

Victanyl[®] 12, 25, 50, 75, 100 $\mu\text{g}/\text{h}$

ANALOZI FENTANILA

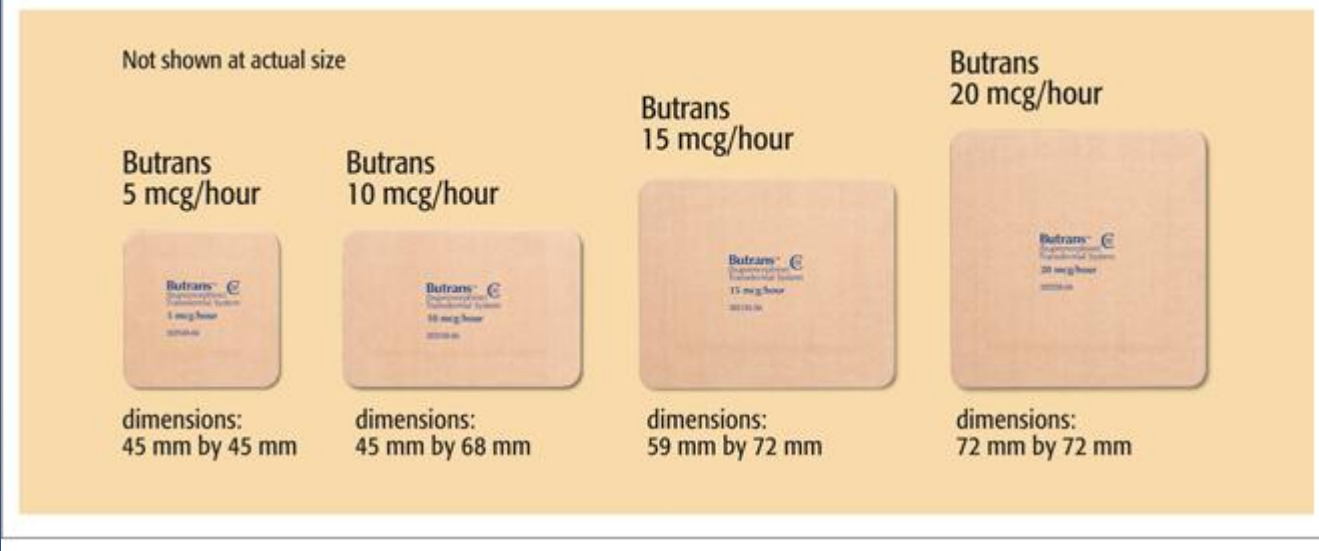
- Fentanil 100 x jači od morfina
- Sufentanil 2000-4000 x jači od morfina
- Alfentanil 10x jači od morfina ali kraćeg dejstva od fentanila i sufentanila
- Remifentanil 100x jači od morfina, ultrakratkog dejstva pa se koristi u infuziji, odličan za sedaciju, jedini koji podleže estarskoj hidrolizi i nezavistan je od rada bubrega i jetre
- **Esencijalni lekovi u operacionoj sali i JIL**

BUPRENORFIN

- Parcijalni agonista μ i δ i antagonist K
- Dizajniran da smanji respiratornu depresiju
- Antiinflamatorno dejtvo \rightarrow intraartikularno
- Vrlo liposolubiln, bukalno i transdermalno
- Hronični bol, opioidna detoksikacija (pre početka apstinencijalne krize)
- Sme kod alergije na morfin
- Suboxon[®] sublingvalna tableta 2 i 8 mg na 24 h

BUPRENORFIN

FIGURE: BUTRANS—AVAILABLE DOSAGE STRENGTHS



- Menjaju se na 7 dana a puni efekat postiže i za 72 h
- Menja se mesto: nadlaktica, gornji deo leđa ili grudnog koša

OPIOIDI.

EDOGENI.

Endorfini
Enkefalini
Dinorfini

EGZOGENI=LEKOVI

SLABI

Kodein
Tramadol

JAKI

Morfin	Hidromorfon
Oksikodon	Metadon
Fentanil i analozi	
Buprenorfin	Meperidin/Petidin

KODEIN

- Prirodni opioid iz opijuma
- Jeftin i na listi je SZO kao esencijalan lek
- Parcijalni μ agonista
- Prodrug, konverzija u morfin je neophodna
- Do 10% ljudi ne može da metaboliše kodein
- Antitusic (mozda nezavisno do konverzije) i antidijariok (IBS)
- Često u kombinaciji sa paracetamolom (co-codamol) ili NSAID ili antihistaminicima → u UK najčešće propisivani leka za akutni potoperativni bol u bolničkim i vanbolničkim uslovima!

KODEIN

- Nije registrovan u našoj zemlji
- Sirup 25mg/5ml ili tablete 15, 30, 60 mg
- Bol: 30 mg na 6h do 60 mg na 4h
- Kasalj: max 120 mg na dan (10 mg na 6h)
- Co-codamol 30/500 max 8 tableta na dan
- Dejstvo počne za 30-60 min i traje 4-6h
- Rekreativna droga, OTC

KODEIN



TRAMADOL

- μ agonista i SNRI
- Pogodan i za neuropatski bol
- Dejstvo počne za 30-60 min i traje 4-6h
- Trodon[®] rastvor za injekciju 50, 100 mg
- Trodon[®] i TramaFort[®] tableta sa produženim oslobadanjem 50, 100, 150 mg
- **Maksimalno 400-500 mg/dan**
- Pažljivo kod epilepsije

ANTAGONISTI

- Kompetivni inhibitori opioidnih agonista
 - Nalokson
 - Naltrekson

NALOKSON

- Lečenje opioidima izazvane respiratorne depresije i sedacije
- Doza i.v. 20-40 μg na par minuta
- Nije registrovan, najčešće 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$
- Problem: bol, hipertenzija, tahikardija, plućni edem i apstinencijalni sindrom (kod hroničnog bola i narkomana)

NALTREKSON

- Fizička zavisnost od opioda i alkoholizam
- Tableta 50 μg 1x dnevno blokira opiode na 24h
- Ali ako se njegovo dejstvo prevaziđe velikim dozama opioda javiće se histaminoliberacija

KAKO KORISTITI OPIOIDE?

VRSTA BOLA?

- Akutni bol
- Hronični bol
- Somatski bol
- ~~Visceralni bol~~ **nisu pogodni za visceralni bol**
- Neuropatski bol

VRSTA BOLA?

- **Akutni postoperativni bol je najvažnija indikacija**
- Kancerski bol
- Postherpetična neuralgija
- Dijabetična neuropatija
- Fantomski bol
- Low back pain
- Muskuloskeletni bol
- Osteoartritis

INTENZITET BOLA?

Figure 1: The WHO three-step analgesic ladder³⁰

Step 1, Mild pain (1–4)

Acetaminophen (Acet)
±Adjuvants



Step 2, Moderate pain (5–6)

Hydrocodone
Oxycodone
Tramadol
±Nonopioid analgesics
±Adjuvants



Step 3, Severe pain (7–10)

Hydromorphone
Methadone
Fentanyl
Oxycodone
±Nonopioid analgesics
±Adjuvants

“Adjuvants” refers either to medications that are coadministered to manage an adverse effect of an opioid, or to so-called adjuvant analgesics that are added to enhance analgesia such as steroids for pain from bone metastases. Adjuvants also includes medication such as anticonvulsants for neuropathic pain.

Trodon nije dovoljan za jak bol a akutni postoperatini bol je obično jak!!!

EKVIANALGETSKE DOZE

Equianalgesic Opioid Dosing

Drug	Equianalgesic Doses (mg)	
	Parenteral	Oral
Morphine	10	30
Buprenorphine	0.3	0.4 (sl)
Codeine	100	200
Fentanyl	0.1	NA
Hydrocodone	NA	30
Hydromorphone	1.5	7.5
Meperidine	100	300
Oxycodone	10*	20
Oxymorphone	1	10
Tramadol	100*	120

*Not available
in the US

McPherson ML. *Demystifying Opioid Conversion Calculations: A Guide For Effective Dosing*. Amer Soc of Health-Systems Pharm, Bethesda, MD, 2010. Copyright ASHP, 2010. Used with permission.

NOTE: Learner is STRONGLY encouraged to access original work to review all caveats and explanations pertaining to this chart.

NEŽELJENI EFEKTI - KONSTIPACIJA

- Najčešći neželjeni efekat
- Adekvatna ishrana (vlakna), tečnost
- Laksativi (laktuloza)
- Nalokson u kombinaciji sa opioidom
- Metilnatrekson - ne resorbuje se iz creva
- Alvimopan - ne resorbuje se iz creva
- Naloksegol - ne prolazi HE barijeru

NEŽELJENI EFEKTI - HIPERALGEZIJA

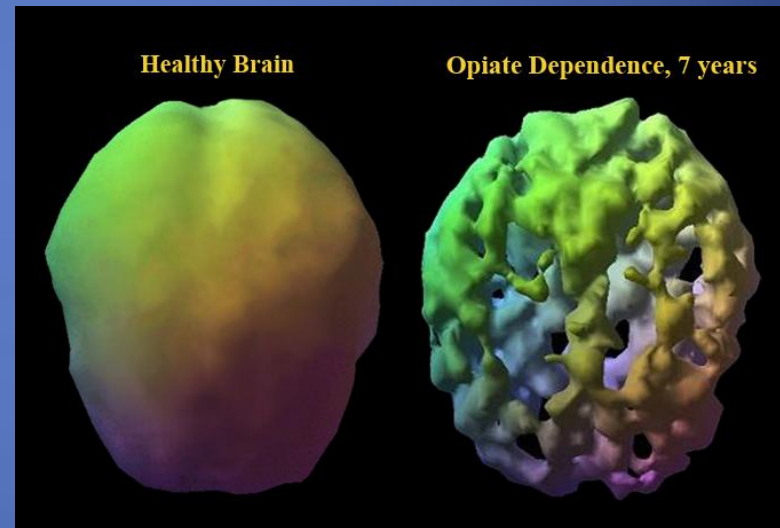
- Kod bolesnika koji su već neko vreme uzimaju opioide
- Ali može i akutno kod remifentanila
- Rotacija opioida po hemijskoj strukturi

NEŽELJENI EFEKTI - TOLERANCIJA

- Sve veće i veće doze
- Rotacija opioda
- Metadon je čest izbor

NEŽELJENI EFEKTI - ZAVISNOST

- Sve ozbiljniji problem, naročito u razvijenim zemljama
- I psihička i fizička
- SVI opioidi



**NIJE RAZLOG ZA PANIČAN STRAH OD
PROPISIVANJA OPIOIDA!!!**

LEGALNI ASPEKTI

Zakon o psihoaktivnim kontrolisanim supstancama

- Fizičko lice ima pravo na posedovanje samo za ličnu upotrebu u količini koju odredi lekar
- Preko granice RS se može preneti terapija za mesec dana uz medicinsku dokumentaciju ili 30 pojedinačnih doza u originalnom pakovanju bez medicinske dokumentacije

LEGALNI ASPEKTI

Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima

- Izdaju se isključivo na dupli recept samo za individualnu upotrebu od strane lekara

Pravilnik o Listi lekova

**koji se propisuju i izdaju na teret sredstava
obaveznog zdravstvenog osiguranja**