

## **Opioidni i adjuvantni analgetici u savremenom lečenju bola**

**Radica Stepanović-Petrović\*, Maja Tomić**

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

\*Autor za korespondenciju: Prof. dr Radica Stepanović-Petrović  
e-mail: racabbr@eunet.rs

---

### **Kratak sadržaj**

Morfin, kao primer opioida se smatra „zlatnim standardom” u lečenju jakih bolova, sa kojim se svi drugi lekovi porede. Međutim, potencijal opioida da izazovu zavisnost/adikciju i depresiju disanja stvorilo je tzv. „opiofobe” među zdravstvenim radnicima, zbog kojih se opiodi nedovoljno koriste u lečenju jakih bolova. Ali, adikcija i izrazita depresija disanja gotovo nikada ne mogu da se jave u terminalnih pacijenata. Zato strah od zavisnosti i respiratorne depresije ne treba da spreči povećanje doze opioida kada pacijent i dalje pati od bola. Opioidi su slabo efikasni u lečenju neuropatskih bolova. Za lečenje neuropatskih bolova koriste se antiepileptici (karbamazepin, pregabalin, gabapentin) i antidepresivi (amitriptilin, duloksetin).

**Ključne reči:** morfin, opiodi, tolerancija, zavisnost, adjuvantni analgetici

---

## Uvod

Savremeni pristup farmakoterapiji bola je *multimodalan* i *preventivan*. Multimodalan, znači da se kombinuju analgetici različitog mehanizma dejstva, kako bi se stvorila mogućnost za sinergizam u dejstvu i s najmanjim količinama pojedinačnih analgetika postigao optimalan efekat, uz minimalne neželjene efekte. Preventivan, znači da je bol lakše sprečiti nego lečiti, da treba energično lečiti akutni bol kako bi se sprečio nastanak hroničnog bola i izbegao loš efekat nelečenog bola na psihu čoveka, kao i preventivno primeniti analgetike kod bolnih dijagnostičkih i terapijskih procedura.

Bol se sastoji od perceptivne i emocionalne komponente. Kada nas nešto boli, ne samo da opažamo gde nas boli, kakav je taj bol po svojoj prirodi (probadajući, tišteći, oštar, tup i sl.) i intenzitetu (slab, umeren, jak), već imamo i emocionalni doživljaj, nekada straha, uznemirenosti i gotovo uvek „neopravdane kazne”, zbog čega patimo. Zato se često koristi termin „bolna patnja”. Opioidi su jedinstveni analgetici jer otklanjaju kako perceptivnu, tako i emocionalnu komponentu bola. Svi ostali analgetici, neopioidni i alternativni, otklanjaju samo perceptivnu komponentu bola (1, 2).

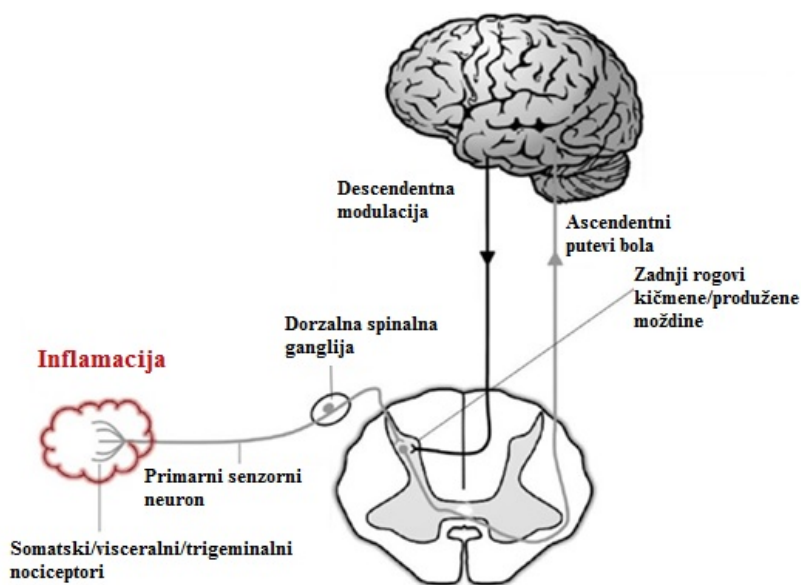
### 1. Transmisija bola

Prema mehanizmu nastanka bol može biti *nociceptivni* (somatski i visceralni) i *neuropatski*.

*Nociceptivni bol* nastaje kao posledica fizičkog ili potencijalnog oštećenja tkiva i organa. Prema mestu dejstva nokse i primarnih senzornih vlakana koja bivaju aktivirana, nociceptivni bol može biti *somatski* i *visceralni*. *Somatski* bol je posledica aktivacije nociceptora somatskih senzornih vlakana koja inervišu površinska tkiva (kožu, potkožno tkivo) ili dublje strukture kao što su zglobovi, tetive, kosti, skeletni mišići, i tipično je dobro lokalizovan. *Visceralni* bol nastaje kao posledica aktivacije nociceptora u unutrašnjim organima karlice, abdomena i grudne duplje i tipično je slabo lokalizovan. Za razliku od nociceptivnog bola, *neuropatski bol* nastaje kao posledica oštećenja nervnih vlakana bolnog puta. Prema dužini trajanja bol može biti akutan i hroničan. Nociceptivni bol je najčešće akutan (zubobolja, glavobolja, posekotine, oderotine, prelomi i dr.) mada postoji i hroničan nociceptivni bol, npr. osteoartritis, reumatoidni artritis, dok je neuropatski bol najčešće hroničan. Postoje i bolovi koji po svojoj prirodi imaju elemente nociceptivnog kao i neuropatskog bola (kancerski bol).

Postoje ushodni (ascendentni) ekscitatorni i nishodni (descendentni) inhibitorni putevi bola. Ushodni putevi bola prenose ekscitatorne informacije od periferije, preko kičmene moždine do mozga, a nishodni putevi prenose inhibitorne uticaje od mozga do kičmene moždine. Na nivou kičmene moždine, tzv. „kapiji za bol” se susreću ushodni i nishodni putevi, i u zavisnosti od rezultante tih uticaja pacijent će osetiti veći ili manji bol, ili uopšte neće osetiti bol.

Na **ushodnom, ekscitatornom putu** bola prijem bolnih draži sa periferije (kože, mišića, fascija, tetiva, zglobnih čaura) vrše primarni senzorni neuroni. Primarni senzorni neuroni (A $\delta$  i C vlakna) su po svojoj prirodi pseudounipolarni, zapravo jedna varijanta bipolarnih neurona sa telom i aksonom koji se pruža u dva suprotna pravca, jednim od tela neurona prema perifernim organima i drugim od tela neurona do kičmene moždine. Telo primarnog senzornog neurona je smešteno u gangliji dorzalnih korenova spinalnih živaca (spinalnoj gangliji) i njegov periferni produžetak prenosi informacije sa nociceptora (receptora za bol) do ganglije, a centralni produžetak od ganglije do dorzalnih rogova kičmene moždine, gde gradi sinapsu sa telom senzornog neurona drugog reda (sekundarni senzorni neuron). Aksoni neurona drugog reda prelaze kroz *commissura grisea et alba* na suprotnu stranu kičmene moždine i formiraju spinothalamički put. Spinoretikulotalamički put ima gotovo iste topografske karakteristike kao i spinothalamički put, pa se ova dva puta često opisuju zajedno, pod nazivom spinoretikulotalamički put. Vlakna spinoretikulotalamičkog puta se projektuju u talamus i završavaju se u njegovim jedrima, gde se nalaze tela senzornog neurona trećeg reda (tercijarni senzorni neuron) čiji aksoni se projektuju u koru velikog mozga i u limbicku koru, gde se formira svest o lokalizaciji, prirodi i intenzitetu bola kao i emocionalni doživljaj bola (Slika 1) (2, 3).



Slika 1. Shematski prikaz transmisije/modulacije bola (preuzeto iz Tomić i sar., 2018.)

Figure 1. Schematic display of pain transmission/modulation (taken from Tomić et al., 2018)

Nociceptori, polimodalni periferni aksonski završeci primarnih senzornih neurona, detektuju nokse, bolne stimuluse, koje pretvaraju u električne signale, koje onda prenose do centralnog nervnog sistema (CNS). Bolni stimulusi mogu biti mehaničke, termičke i hemijske prirode. Inzlamatorni medijatori kao što su bradikinin, serotonin, prostaglandini (PG), citokini, H<sup>+</sup>, purini i dr., oslobađaju se iz oštećenog tkiva i mogu da stimulišu nociceptore direktno ili indirektno preko vezivanja za odgovarajuće receptore. Oni takođe mogu (posebno prostaglandini) da snize prag za stvaranje impulsa u nociceptorima i tako ih učine pojačano osetljivim (senzitivizovanim) na dejstvo različitih stimulusa (npr. bradikinina i dr.).

Sinapsa prvog reda između primarnog i sekundarnog senzornog neurona u kičmenoj moždini se ostvaruje oslobađanjem ekscitatornih neurotransmitera, prvenstveno *glutamata* a manje i *supstance P*. Kompleksna interakcija se odigrava na nivou ove sinapse, počev od aktivnosti aferentnog neurona, preko interneurona koji oslobađaju gama-aminobuternu kiselinu (GABA) i glicin pa do descendnih modulatornih uticaja.

Depolarizacija i povećanje intracelularnog Ca<sup>+2</sup> sekundarnog senzornog neurona aktivira mnoge kinaze koje fosforilišu ciljne proteine. Tako, jedna vrsta kinaze aktivira enzime fosfolipazu A<sub>2</sub> i ciklooksigenazu što za posledicu ima sintezu i oslobađanje prostaglandina, koji deluju ekstracelularno na pre- i post-sinaptičku membranu. Na presinaptičkom nivou PG povećavaju oslobađanje glutamata i supstance P, a na postsinaptičkom nivou smanjuju inhibitorne uticaje interneurona, i na taj način olakšavaju (facilitiraju) prenos ekscitatorne informacije sa primarnog na sekundarni senzorni neuron. Dakle, PG-i ne samo da predstavljaju važne medijatore bola na periferiji, već predstavljaju i važne modulatore bola na centralnom nivou, konkretno, na nivou kičmene moždine.

U prenos bola na moždanom nivou uključene su mnoge kortikalne i subkortikalne strukture, koje čine mrežu između senzornih, limbičkih, asocijativnih i motornih područja. Moždana područja koja su najčešće aktivirana u bolu su primarna i sekundarna somatosenzorna kora, prednji cingularni korteks, insularni korteks, prefrontalni korteks, mali mozak, talamus, hipotalamus, periakveduktalna siva masa (periaqueductal grey matter, PAG), amigdala i rostroventralna medula (RVM, sastoji se od nucleus raphe magnus, nucleus gigantocellularis pars alpha i lateralni nucleus paragigantocellularis).

Važan aspekt transmisije bola u CNS je ***inhibitorni nishodni put*** iz viših centara ka kičmenoj moždini koji modulira nociceptivnu aktivnost na nivou sinapse prvog reda. Postoje dva inhibitorna puta, jedan koji ide od prednjeg cingularnog korteksa prema prefrontalnom korteksu a zatim ka PAG, i drugi koji ide od insule, preko amigdale do PAG. U PAG dolaze i vlakna iz locus coeruleus. Descendentni putevi iz PAG preko RVM šalju inhibitorne uticaje putem oslobađanja *endogenih opioida*, *serotonina* i

*noradrenalina* ka dorzalnim rogovima kičmene moždine gde inhibiraju aktivnost sinapse prvog reda (nociceptivnu aferentnu transmisiju) (1-4).

## **A. Opioidni analgetici**

### **2. Farmakologija opioida**

#### **2.1. Mehanizam dejstva opioida**

Opioidni analgetici deluju kao agonisti ili parcijalni agonisti opioidnih receptora. Skoro svi klinički važni opiodi imaju kao ciljno mesto dejstva  $\mu$  receptore, jer vezivanjem za ove receptorske strukture izazivaju njihovu aktivaciju i analgeziju. U CNS se opioidni receptori nalaze u dorzalnim rogovima kičmene moždine, PAG, RVM, hipotalamusu, amigdali, insularnom korteksu. Na periferiji se nalaze na nociceptorima aferentnih vlakana, ali u mnogo manjem broju nego što ih ima u CNS.

Nakon sistemskog davanja opioida, analgetički efekat se pre svega ostvaruje **inhibicijom ushodne** transmisije nociceptivnih informacija od dorzalnih rogova kičmene moždine do mozga i **aktivacijom nishodnog** sistema kontrole bola od srednjeg mozga preko medule do dorzalnih rogova kičmene moždine. Na ovaj način opiodi zatvaraju tzv. „kapiju za bol” na nivou primarne sinapse u kičmenoj moždini (Slika 1).

Na ushodnom, ekscitatornom putu prenosa bolnih draži, opioidni receptori su povezani sa G-proteinima. Prilikom aktivacije receptora, G-proteini posreduju sledeće intracelularne efekte:

- smanjenje otvorenosti voltažno zavisnih kanala za  $Ca^{2+}$  i usled toga inhibiciju oslobađanja transmitera iz presinaptičkih završetaka
- povećanje otvorenosti voltažno-zavisnih kanala za  $K^+$  i usled toga inhibiciju postsinaptičke ekscitabilnosti (hiperpolarizaciju).

Više od 75% opioidnih receptora u dorzalnim rogovima kičmene moždine su smešteni presinaptički i uglavnom pripadaju  $\mu$  tipu.

Na nivou mozga, u PAG opiodi blokiraju oslobađanje inhibitornog neurotransmitera GABA, i na taj način povećavaju oslobađanje noradrenalina, 5-HT i endogenih opioida ka kičmenoj moždini, kočeći prenos impulsa sa primarnog na sekundarni senzorni neuron. Dodatno, opiodi preko ekscitacije (koja nastaje inhibicijom oslobađanja inhibitornog neurotransmitera, GABA) u *nuclei raphe* (5-HT) i *locus coeruleus* (noradrenalin) ushodnim projekcijama ka limbičkoj kori inhibiraju emocionalnu komponentu bola. Dakle, opiodi smanjuju i emocionalnu komponentu bola, pored perceptivne. Ukupnom analgetičkom efektu opioida unekoliko doprinosi i njihovo dejstvo na opioidne receptore na periferiji.

U pune opioidne agoniste  $\mu$  receptora se ubrajaju: **morfin, diamorfin (heroin), kodein, dihidrokodein, hidromorfon, oksikodon, fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil, metadon, petidin, tramadol** i dr. **Buprenorfin** je parcijalni agonist  $\mu$  receptora i antagonist  $\kappa$  receptora, dok je **pentazocin** (i njemu slični butorfanol i nalbufin) agonist  $\kappa$  receptora, i parcijalni agonist/antagonist  $\mu$  receptora. **Nalokson, naltrekson i metilnaltrekson** su antagonisti opioidnih receptora.

## 2.2. Dejstva opioida

Navešćemo samo ona dejstva opioida koja su od kliničkog značaja.

### 2.2.1. Dejstvo opioida na supresiju bola

Opioidi su namenjeni pre svega za terapiju umerenih do jakih akutnih (infarkt miokarda, frakture, opekotine) i hroničnih bolova (kancerski bol), dok su mnogo manje efikasni u tretmanu neuropatskog bola. Pored antinociceptivnog efekta, opioidi smanjuju i afektivnu komponentu bola. Uzrok koji izaziva bol postoji i dalje, ali kod bolesnika nema straha i on ne reaguje panično. Analgezija se razvija bez gubitka svesti, mada često nastupa pospanost. Neki pacijenti mogu da dožive *euforiju* (bezrazložno razdragano, veselo raspoloženje), koja je verovatno u vezi sa uticajem opioida na limbičke strukture. Međutim, ako se opioid daje osobi koja nema bol, može se razviti neprijatno raspoloženje (*disforija*). **Morfin** se zajedno sa **oksikodonom, diamorfinom (heroinom), oksikodonom, metadonom, fentanilom, derivatima fentanila, hidromorfonom, buprenorfinom, petidinom (meperidinom), tapentadolom** ubraja u veoma efikasne (tzv. *jake*) opioide koji se koriste za umerene do jake akutne i hronične bolove, dok se **kodein, dihidrokodein i tramadol** ubrajaju u manje efikasne (tzv. *slabe*) opioide koji se najčešće primenjuju u kombinacijama sa NSAIL za otklanjanje blažih do umerenih bolova. Tramadol je slab agonist  $\mu$  receptora i inhibitor preuzimanja noradrenalina i 5-HT u presinaptički završetak, tako da mu je mehanizam analgetičkog dejstva višestruk. Morfin je **zlatni standard** za jake akutne i hronične bolove.

Međutim, najčešća greška u primeni opioida za lečenje jakog bola jeste propisivanje nedovoljne doze, što dovodi do nepotrebne patnje pacijenta. Odgovarajuća doza opioida je ona kojom se postiže poništenje bola. Morfin je antidot bola. Za razliku od NSAIL opiodi nemaju tzv. plafon efekat, koji se postiže sa maksimalnom dnevnom dozom. Dakle, opioidi nemaju maksimalnu dozu. U nekim slučajevima produžene primene, opioidi mogu izazvati hiperalgeziju (1, 5-8).

### 2.2.2. Dejstvo opioida na GIT

Opioidi povećavaju tonus i smanjuju motilitet glatke muskulature GIT, dovodeći do opstipacije (konstipacije), koja može biti ozbiljna i predstavljati veliki problem za pacijenta, jer se na ovo dejstvo opioida ne javlja tolerancija. Kodein, inače slab opioidni

analgetik ima snažan potencijal da izazove opstipaciju, pa nije pogodan za dužu primenu. Opioidni receptori su gusto rasprostranjeni u enteričkim neuronima koji se nalaze između mijenteričkog i submukoznog plexusa i na mnogim sekretornim ćelijama. Ovo periferno dejstvo opioida iskorišćeno je u terapijske svrhe, na primeru loperamida, opioidnog agoniste koji deluje samo periferno, i koristi se kao antidijaroik, kao i na primeru metilnaltreksona opioidnog antagoniste koji deluje samo periferno, i antagonizuje opstipantno dejstvo sistemski primenjenih opioida. Odloženo pražnjenje želuca kao posledica uticaja opioida može značajno da uspori resorpciju i početak dejstva drugih lekova primenjenih oralno.

U bilijarnom traktu opiodi povećavaju tonus glatke muskulature žučne kese, tako da se kod nekih pacijenata sa žučnim kolikama mogu povećati pre nego smanjiti bolovi pod dejstvom opioida. Zbog spazma Odijeovog sfinktera može doći do refluksa žučnih i pankreasnih sekreta i povećanja amilaza i lipaza u plazmi (1, 5-8).

### *2.2.3. Tolerancija i zavisnost na opioide*

Kada se opiodi duže koriste mogu se javiti tolerancija i fizička zavisnost (apstinencijalni sindrom). Tolerancija na opioide se javlja kako na njihova željena tako i na neželjena dejstva, izuzev opstipacije (zahteva redovnu primenu laksanasa ili perifernih antagonista opioidnih receptora, kao što je metilnaltrekson) i mioze. Tolerancija se definiše kao potreba za povećanjem doze kako bi se postigao analgetički efekat kao na početku primene. Međutim, tolerancija na analgetički efekat opioida se razvija vrlo sporo, i pacijent koji je na hroničnoj terapiji zbog kancerskog bola može biti na jednoj dozi opioida tokom dugog perioda, i potreba za povećanjem doze je pre posledica povećanja bola usled progresije bolesti nego razvoja tolerancije. Ukrštena tolerancija među  $\mu$  agonistima postoji, ali nije potpuna, što daje mogućnost rotacije opioida i postizanja boljeg terapijskog odgovora. Različiti jaki opiodi aktiviraju različite podtipove opioidnih receptora ili modulišu signalne puteve jednog opioidnog receptora na različite načine, što može predstavljati osnovu za sinergizam među njima (1, 5-9).

Za smanjivanje apstinencijalnog sindroma savetuje se postepeno obustavljanje terapije. Fizička zavisnost je posledica neuroadaptivnih mehanizama koji su u vezi sa intracelularnim drugim glasniciima kako na centralnom tako i na perifernom nivou. Apstinencijalni sindrom kao posledica nagle obustave opioida se karakteriše: lakrimacijom, midrijazom, rinorejom, zevanjem, tremorom, znojenjem, piloerekcijom, mučninom, dijarejom, nesanicom, anksioznošću, slabošću, grčevima u stomaku i mišićima, bolovima u telu, ubrzanjem srčanog rada i disanja. Dakle, u apstinencijalnom sindromu se javljaju efekti koji su suprotni od efekata u prisustvu opioida. Simptomi obustave obično dostižu svoj maksimum 2-3 dana od obustave i mogu trajati nekoliko dana. Tokom sindroma obustave simpatikusna aktivnost je dramatično povećana.

Sindrom obustave nema klinički značaj kod pacijenata koji su na hroničnoj terapiji kancerskog bola.

Samo tolerancija i apstinencijalni sindrom nisu dovoljni za dijagnozu sindroma zavisnosti od opioidnih analgetika. Za to je neophodno postojanje adicije ili psihičke (psihološke) zavisnosti, koju karakteriše neodoljiva želja da se uzme lek/droga. Adicija kao posledica terapijske upotrebe opioida kod pacijenata sa akutnim ili kancerskim bolom je ekstremno retka/ne postoji. Pod adicijom se podrazumeva 1. neodoljiva želja za lekom/drogom i gubitak kontrole nad upotrebom leka/droge, 2. poremećaj funkcionisanja, uključujući i zanemarivanje drugih zadovoljstava i interesovanja i 3. upotreba leka bez obzira na štetne posledice po pacijenta/zavisnika. Adicija i izrazita depresija disanja gotovo nikada ne mogu da se jave u terminalnih pacijenata. Zato strah od zavisnosti ne treba da spreči povećanje doze opioida kada pacijent i dalje pati od bola. U današnje vreme nijedan pacijent sa kancerskim bolom ne sme da pati od nelečenog bola i ovakvi pacijenti zahtevaju regularnu primenu analgetika po satnici a ne po potrebi. U nekih pacijenata, kod kojih bol nije otklonjen, može da se javi tzv. pseudozavisnost, ponašanje koje podseća na patološku zavisnost. Ova pseudozavisnost nestaje sa povećanjem doze leka, kada se postigne adekvatna analgezija (1, 10, 11).

### **3. Klinička primena opioidnih analgetika**

Opioidi se primenjuju u sledećim indikacijama:

- akutni bolovi srednjeg i jakog intenziteta (postoperativan bol, infarkt miokarda, frakture, opekotine)
- hroničan jak bol (kancerski bol)
- akutni edem pluća (smanjuju prethodno i naknadno opterećenje srca, otklanjaju hiperekscitabilnost respiratornog centra, smanjuju anksioznost)
- premedikacija uoči operacije
- opšta i regionalna anestezija (fentanil i derivati)
- terapija opioidne zavisnosti (metadon, buprenorfin)
- terapija kašlja (kodein, dekstrometorfan, folkodin)
- terapija dijareje (loperamid – „periferni opioid”) (9,11).

#### **3.1. Kombinovana terapija**

U stanjima hroničnog jakog bola sa periodičnim probojem bola, preporučuje se kombinacija sporo-oslobađajuće-formulacije morfina za bazični bol i kratko-delujuća formulacija (bukaleta) fentanila, koji ima brzi početak dejstva, za probojni bol. Za inflamatorni ili nociceptivni umereni bol često se koriste kod nas i u svetu kombinacije slabog opioida, kodeina, i drugih analgetika kao što je paracetamol ili neki NSAIL. U



slučaju neuropatskog bola koriste se druge vrste analgetika, tzv. atipični analgetici, kao što su antiepileptici (karbamazepin, pregabalin, gabapentin) ili antidepresivi (amitriptilin, duloksetin) sami ili u kombinaciji sa opioidima (10,11).

#### 4. Neželjeni efekti

Neželjeni efekti opioida uglavnom proističu iz njihovog mehanizma dejstva. U Tabeli I navedeni su neželjeni efekti opioida prema učestalosti (9,11).

**Tabela I** Neželjena dejstva opioidnih analgetika

**Table I** Side effects of opioid analgesics

Česta	Povremena	Retka
<i>Mučnina</i>	<i>Halucinacije</i>	<i>Respiratorna depresija</i>
<i>Povraćanje</i>	<i>Promene raspoloženja</i>	<i>Delirijum</i>
<i>Konstipacija</i>	<i>Anksioznost</i>	<i>Epileptični napadi</i>
<i>Sedacija</i>	<i>Svrab</i>	<i>Hiperalghezija</i>
<i>Kognitivno oštećenje</i>	<i>Mioklonus</i>	<i>Alodinija</i>
<i>Mioza</i>	<i>Ukočenost mišića</i>	<i>Bilijarni spazam</i>
<i>Supresija refleksa kašlja</i>	<i>Suva usta</i>	<i>Edem pluća nekardijalnog porekla</i>
<i>Retencija urina</i>	<i>Gastropareza</i>	<i>Fizička zavisnost</i>
	<i>Bronhokonstrikcija</i>	<i>Adikcija</i>

#### 5. Kontraindikacije

Kontraindikacije za primenu opioida su: povreda glave, akutna respiratorna depresija, GIT opstrukcija, uključujući i paralitički ileus, srčana slabost kao posledica hroničnog oboljenja pluća (9).

##### **B. Adjuvantni analgetici u lečenju neuropatskog bola**

**Neuropatski bol** nastaje usled oštećenja nerava u perifernom ili centralnom delu sistema za transmisiju bola. Nakon oštećenja senzornih vlakana, dolazi do značajnog povećanja ekspresije voltažno zavisnih kanala za Na<sup>+</sup> i Ca<sup>2+</sup> na primarnom i sekundarnom senzornom neuronu. Ovo dovodi do hiperekscitabilnosti, spontanog ektopičnog pražnjenja i snižavanja praga za mehanički stimulus, usled čega bolni impulsi mogu nastati i dejstvom veoma blagih bolnih stimulusa (hiperalgezija),

nebolnih stimulusa (alodinija) ili bez bilo kakve stimulacije (spontano). Oštećenje može biti posledica povrede ili operacije, dijabetesa melitusa, hemioterapije, radioterapije, ishemije, infekcije ili maligniteta (kancerski bol je uobičajeno kombinacija nociceptivnog i neuropatskog bola). Neuropatski bol se često opisuje kao žareći, ili kao prodoran ubodni bol, sličan električnom udaru, a nekada može proizvesti osećaj trnjenja, mravinjanja, bockanja (parestezije) ili svraba. U neuropatske bolove se ubrajaju: dijabetesna neuropatija, trigeminalna neuralgija, postherpetička neuralgija, fantomski bol (nakon amputacije), refleksna simpatička distrofija, bol kod multiple skleroze, centralni postishemijski bol. Od ove vrste bola pati 3-8% svetske populacije. Imajući u vidu mehanizam nastanka neuropatskog bola, jasno je zbog čega su antiepileptici koji su po svom mehanizmu dejstva inhibitori voltažno zavisnih kanala za  $\text{Na}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$  (karbamazepin, pregabalin, gabapentin), efikasni u lečenju ove vrste bola. Sa druge strane, antidepresivi koji deluju kao inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (amitriptilin, duloksetin) zbog učešća u nishodnoj modulaciji bola takođe imaju svoje mesto u terapiji ove vrste bola (12).

## Zahvalnica

Ovaj rad je finansiran od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Projekat br. 175 045).

## Literatura:

1. Yaksh T, Wallace M. Opioids, analgesia, and pain management. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 355-86.
2. Sorkin LS, Yaksh TL. Spinal pharmacology of nociceptive transmission. In: McMahon SB *et al.*, editors. Wall and Melzack's Textbook of pain. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 375-401.
3. Tomić M, Pecikoza U, Micov A, Vučković S, Stepanović-Petrović R. Antiepileptic drugs as analgesics/adjuvants in inflammatory pain: current preclinical evidence. *Pharmacol Ther.* 2018 Dec;192:42-64.

4. Tomić M, Stepanović-Petrović R. Terapija bola i glavobolje. U: Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M, urednici. Farmakoterapija za farmaceute. 2. izdanje. Beograd: Farmaceutski fakultet; 2018. p. 351-80.
5. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Analgesic drugs. In: Rang and Dale's Pharmacology. 8th ed. Elsevier Churchill Livingstone; 2016. p. 509-29.
6. Schumacher MA, Basbaum AI, Naidu RK. Opioid agonists & antagonists. In: Katzung BG, editor. Basic & Clinical Pharmacology. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 553-74.
7. Dale MM, Haylett DG. Analgesic drugs and the control of pain. In: Pharmacology Condensed. 2009. p. 96-8.
8. Dickenson AH, Kieffer BL. Opioids: Basic Mechanisms. In: McMahon SB *et al.*, editors. Wall and Melzack's Textbook of pain. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 413-28.
9. Martindale the complete drug reference. Brayfield A, editor. 39th ed. London: Pharmaceutical Press; 2017.
10. Vučković S. Farmakoterapija bola. U: Prostran M, urednik. Klinička farmakologija – odabrana poglavlja. 1. izdanje. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu; 2012. p. 103- 24.
11. Schug S. Opioids: clinical use. In: McMahon SB *et al.*, editors. Wall and Melzack's Textbook of pain. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 429-43.
12. Scadding JW, Koltzenburg M. Painful peripheral neuropathies. In: McMahon SB *et al.*, editors. Wall and Melzack's Textbook of pain. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 936-51.

# **Opioids and adjuvant analgesics in current treating of pain**

**Radica Stepanović-Petrović\*, Maja Tomić**

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

\*Corresponding author: e-mail: racabbr@eunet.rs

---

## **Summary**

Morphine, as a paradigm of opioids, is „gold standard” in treating severe pain, to which all other drugs are compared. However, abuse and respiratory depression potentials have resulted in „opiophobia” among health professionals, and underutilization of opioids as analgesics. But, addiction and respiratory depression are almost never present in pain management in palliative care. So, fear of addiction and respiratory depression should not prevent increasing of opioid dose in those patients in palliative care who still suffer of severe pain. Opioids are ineffective in treating neuropathic pain. Antiepileptics (carbamazepine, pregabalin, gabapentin) and antidepressants (amitriptyline, duloxetine) are used for neuropathic pain.

**Key words:** morphine, opioids, tolerance, dependence, neuropathic pain

---