

Neopioidni analgetici u savremenom lečenju bola

Maja Tomić*, Uroš Pecikoza, Ana Micov

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

*Autor za korespondenciju: Dr Maja Tomić, vanredni profesor
e-mail: majat@pharmacy.bg.ac.rs
Tel: +381 11 39 51 374 Faks: +381 11 39 70 840

Kratak sadržaj

Bol je simptom većine oboljenja koji može značajno narušiti kvalitet života pacijenta. Kod mnogih oboljenja nemoguće je otkloniti uzrok bola, stoga je realni cilj lečenja uklanjanje bola kao simptoma, primenom analgetika. Savremena farmakoterapija raspolaže klasičnim (opioidni i ne-opioidni analgetici: NSAIL i paracetamol) i adjuvantnim analgeticima (antiepileptici, antidepresivi i drugi). Analgetičko dejstvo ne-opioidnih analgetika uglavnom je posledica inhibicije sinteze prostaglandina. Efikasni su kod bola blagog/umerenog intenziteta. Kod akutnog bola nema razlike u efikasnosti između NSAIL i paracetamola pa je izbor leka individualan. NSAIL su efikasniji kod hroničnih bolnih stanja u kojima je prisutna inflamacija, ali njihovu dugotrajnu primenu često prate neželjena dejstva. Kako bi se smanjila učestalost neželjenih efekata NSAIL, treba izvršiti pažljivu procenu rizika za svakog pacijenta, odabrati lek sa niskim rizikom za određeno neželjeno dejstvo, ograničiti dozu i trajanje tretmana i razmotriti mogućnost topikalne primene. Potrebu za dugotrajnom primenom NSAIL treba povremeno preispitivati.

Ključne reči: bol, neopioidni analgetici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi - NSAIL, paracetamol

1. Uvod – bol i analgetici

Svetsko udruženje za proučavanje bola (*International Association for the Study of Pain, IASP*) definiše bol kao neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo uzrokovano stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (1). Bol je normalan protektivni signal, simptom koji najčešće upućuje pacijenta lekaru ili farmaceutu. Međutim, ukoliko je intenzivan i/ili dugotrajan, bol značajno narušava radnu sposobnost i kvalitet života pacijenta. Zato je ublažavanje bola jedan od najhumanijih ciljeva savremene farmakoterapije, a analgetici spadaju među najšire korišćene lekove.

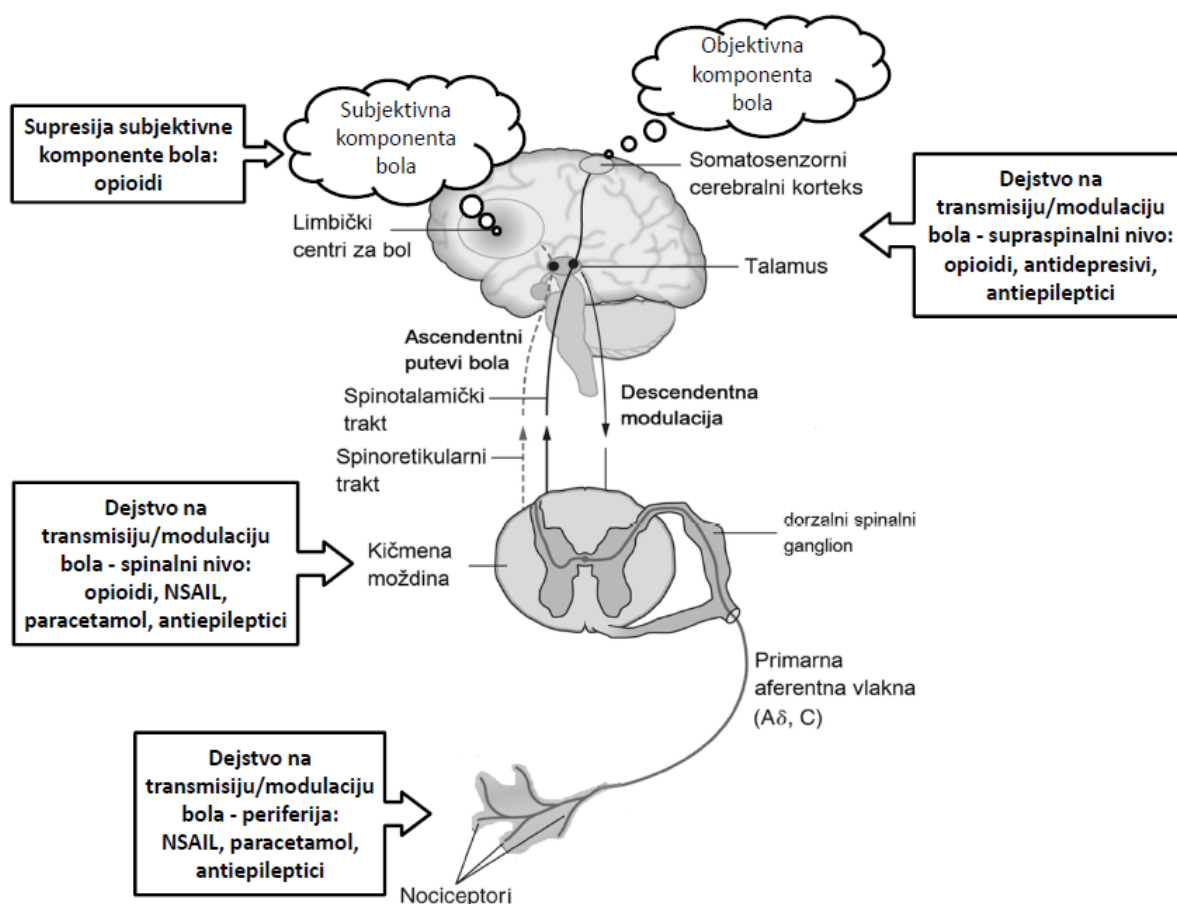
Idealan cilj lečenja bola bio bi uklanjanje njegovog uzroka. Međutim, uzrok često nije moguće otkloniti (npr. kod artritisa, migrene, dijabetesa, kancera koji se ne može lečiti kauzalno) ili to zahteva mnogo vremena tokom kojeg pacijent može da trpi bolove (npr. prilikom zarastanja rana/fraktura). Otuda je *realni cilj terapije bola uklanjanje/ublažavanje bola kao simptoma*. Iako postoje izvesne nefarmakološke metode (poput akupunkture ili fizikalne terapije) koje mogu biti efikasne kod određenih bolnih stanja, glavni način za lečenje bola jeste farmakoterapija, odnosno primena analgetika (2,3).

Analgetici su lekovi koji ublažavaju bol kao simptom. U savremenoj farmakoterapiji koriste se:

Klasični (ili standardni) analgetici:

- I. **Opioidni analgetici** (morfin, fentanil i njihovi derivati, tramadol i dr.),
- II. **Neopioidni analgetici:** nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i paracetamol;
- III. **Adjuvantni (ili alternativni) analgetici:** antiepileptici, antidepresivi i lekovi iz drugih farmakoloških grupa, sa različitim primarnim indikacijama, koji su pokazali efikasnost u određenim, prevažodno neuropatskim, bolnim stanjima (3).

Analgetici ublažavaju bol tako što deluju na mehanizme transmisije (nastanka i sprovođenja bolnog signala) i modulacije bola. Modulatorni mehanizmi mogu pojačati ili smanjiti transmisiju bola i prisutni su na svim nivoima bolnog puta (Slika 1).



Slika 1. Sistem za transmisiju i modulaciju bola sa mestima dejstva analgetika (prilagodeno prema referencama 2, 3 i 15).

Figure 1. System for transmission and modulation of pain with sites of action of analgesics (adapted from references 2, 3 and 15).

2. Neopioidni analgetici

Analgetičko dejstvo neopioidnih analgetika uglavnom potiče od njihove sposobnosti da inhibiraju sintezu prostaglandina. Prostaglandini u inflamiranom tkivu izazivaju preosetljivost nervnih vlakana, a u kičmenoj moždini olakšavaju ushodno provođenje bolnih impulsa. Neopioidni analgetici inhibiraju ove pojačavajuće efekte prostaglandina na bol – NSAIL deluju i na periferiji i centralno, dok paracetamol deluje samo u centralnom nervnom sistemu (4,5) (Slika 1).

2. 1. NSAIL

NSAIL spadaju među najšire korišćene lekove, zahvaljujući svom analgetičkom, antiinflamatornom i antipiretičkom dejstvu. Ova dejstva posledica su inhibicije sinteze prostaglandina, koja nastaje usled inhibicije enzima ciklooksigenaze (COX). COX-1 je dominantno konstitutivni enzim koji katalizuje sintezu prostaglandina koji imaju regulatornu ulogu (npr. zaštita želudačne sluznice, regulacija agregacije trombocita, održavanje prokrvljenosti bubrega). COX-2 je dominantno inducibilni enzim koji katalizuje sintezu prostaglandina koji učestvuju u nastanku inflamacije, bola i povišene telesne temperature. Analgetičko, antiinflamatorno i antipiretičko dejstvo NSAIL su većinom posledica inhibicije COX-2, dok su neželjeni efekti u vezi sa inhibicijom uglavnom COX-1. Neselektivni NSAIL (npr. ibuprofen, naproksen, aspirin) inhibiraju obe izoforme enzima, dok selektivni COX-2 inhibitori - koksibi (npr. celekoksib, etorikoksib) deluju više na COX-2. Međutim, nekolicina starijih NSAIL (npr. diklofenak, meloksikam, etodolak) ispoljavaju dominantno inhibitorno dejstvo na COX-2, slično koksibima, ali se i dalje svrstavaju u grupu tradicionalnih NSAIL (4,6).

NSAIL su analgetici izbora kod **bolnih stanja manjeg do umerenog intenziteta**, obično povezanih sa inflamacijom: **akutnih**, kao što su zubobolja, glavobolja (tenzionog tipa, migrena), dismenoreja, postoperativni bol, akutni napad gihta, i **hroničnih**, kao što su osteoartritis, reumatoidni artritis i druge inflamatorne bolesti lokomotornog sistema. NSAIL se mogu dati i kod neuropatskih bolova, međutim obično imaju slabu efikasnost. Kod bolova većeg intenziteta NSAIL se često kombinuju sa opioidima (npr. kod metastaza u kostima). Kod određenih bolnih stanja NSAIL se mogu primeniti i **topikalno**. Preparati NSAIL za primenu na kožu koriste se za ublažavanje bola i inflamacije u lokomotornom sistemu, kako kod akutnih (sportske povrede), tako i kod hroničnih poremećaja (reumatske bolesti, npr. osteoartritis kolena). U Srbiji su dostupni preparati diklofenaka, ibuprofena, ketoprofena, etofenamata ili nimesulida u obliku gela/krema/spreja za primenu na kožu. Flurbiprofen je dostupan u obliku lozengi ili spreja koji se primenjuje na sluznicu i ostvaruje lokalno analgetičko i antiinflamatorno dejstvo kod zapaljenja ždrebla (7,8).

Na svetskom tržištu ima preko 50, a na našem preko 15 različitih predstavnika NSAIL (8,9), pa je logično postaviti pitanje koji lek odabrati za određeno bolno stanje u određenog pacijenta. Pri **izboru NSAIL** razmatraju se:

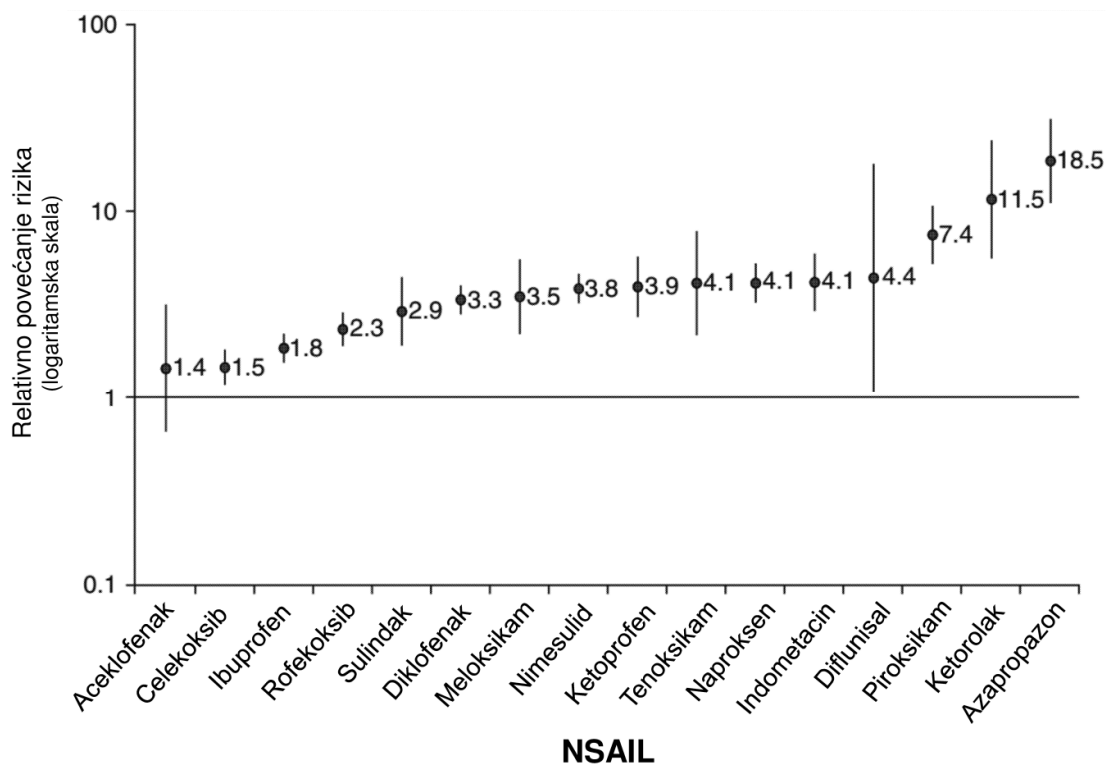
- *anamnestički podaci o prethodnoj efikasnosti određenog NSAIL* - Postoje velike razlike među pacijentima u odgovoru na pojedinačne predstavnike NSAIL. Svaki pacijent ima „svoj analgetik” zbog prethodnog pozitivnog iskustva;

- *rizik od ispoljavanja neželjenih efekata kod pacijenta* - Prevažodno se razmatra rizik od gastrointestinalnih i kardiovaskularnih neželjenih dejstava (v. ispod);
- *drugi lekovi koje pacijent primenjuje*, kako bi se izbegle interakcije.

Kod hroničnih bolnih stanja preporučuje se otpočinjanje terapije manjom dozom NSAID, a zatim, po potrebi, postepeno povećavanje doze sve dok se ne postigne željeni nivo analgezije. Povećanje doze može biti ograničeno pojavom dozno-zavisnih neželjenih efekata, kao i dostizanjem maksimalne analgetičke doze („efekat plafona”).

S obzirom da se NSAID široko koriste u starijoj populaciji (za olakšanje simptoma reumatskih bolesti), često hronično, incidencija **neželjenih dejstava NSAID** je relativno visoka.

Najčešća su *gastrointestinalna (GI) neželjena dejstva* (javljaju se u oko 40% pacijenata) (4), koja uključuju dispepsiju, abdominalni bol, gorušicu, mučninu i dijareju. Kod hronične primene mogu nastati gastrične erozije/ulkus (u 30-50% redovnih korisnika NSAID), koje su često asimptomatske i teže spontanom zaceljenju. Ozbiljnije komplikacije (krvarenje, perforacija i opstrukcija), javljaju se u 1-2% pacijenata koji redovno koriste NSAID (4). COX-2 selektivni NSAID ređe izazivaju GI neželjene efekte od neselektivnih. Starije osobe su osetljivije na GI neželjena dejstva NSAID, kao i one sa *Helicobacter pylori* infekcijom, koje konzumiraju alkoholna pića ili koje paralelno primenjuju druge lekove koji mogu štetno delovati na GIT (npr. aspirin, kao antiagregacioni lek, ili glukokortikoide). Postoje razlike između pojedinih NSAID u pogledu rizika od ispoljavanja GI neželjenih efekata: ibuprofen pripada grupi lekova sa najnižim rizikom, zajedno sa koksibima; diklofenak, meloksikam, etodolak i naproksen pripadaju grupi sa srednjim; a piroksikam i ketorolak grupi NSAID sa najvećim rizikom od komplikacija u gornjem delu GIT-a (ibuprofen primenjivan u velikim dozama svrstava se u grupu sa srednjim rizikom) (Slika 2) (7,10,11). Zbog izraženog gastrotoksičnog potencijala ketorolak se primenjuje samo u lečenju akutnog (obično postoperativnog) bola, a trajanje terapije ograničeno je na najviše 5 dana (4).



Slika 2. Relativno povećanje rizika (sa 95% intervalom poverenja, prikazanim u obliku vertikalnih barova) od komplikacija na nivou gornjeg gastrointestinalnog trakta povezanih sa primenom pojedinih predstavnika NSAIL (preuzeto i prilagođeno prema referencama 6 i 11).

Figure 2. Relative increase of risk (with 95% confidence intervals, denoted by vertical bars) of upper gastrointestinal complications associated with the use of individual NSAIDs (adapted from references 6 and 11).

Mere za smanjenje rizika od GI neželjenih efekata NSAIL obuhvataju:

- primenu gastroprotektiva: inhibitora protonске pumpe, H₂ blokatora ili misoprostola,
- primenu leka u toku ili nakon obroka,
- izbegavanje paralelne primene dva NSAIL (uključujući aspirin u antiagregacionim dozama) ili NSAIL i glukokortikoida,
- izbegavanje prekomernog konzumiranja alkohola,
- topikalnu primenu NSAIL (kada je moguća),

- kombinovanje sa analgeticima iz drugih grupa, tj. sa drugačijim mehanizmom dejstva, koje omogućava redukovanje doze NSAIL (6).

Kardiovaskularna (KV) neželjena dejstva NSAIL. Svi NSAIL nose izvestan rizik od trombotičnih događaja (infarkta miokarda, infarkta mozga). Rizik je utoliko veći ukoliko se koriste velike doze NSAIL duže vreme. Primena koksiba, diklofenaka (150 mg/dan) i ibuprofena (2,4 g/dan) nosi povećan rizik od trombotičnih događaja. Rizik za diklofenak je sličan onom za etorikoksib. Rizik je manji prilikom primene naproksena (1 g/dan). Ibuprofen \leq 1,2 g/dan nije u vezi sa povećanim rizikom od nastanka infarkta miokarda (10).

Zbog KV rizika, primena NSAIL koji imaju veću selektivnost prema COX-2 treba da bude rezervisana za pacijente sa visokim rizikom od GI, a niskim rizikom od KV komplikacija (4).

Neželjeni efekti NSAIL kao posledica dejstva na bubrege. NSAIL u uobičajenim režimima doziranja kod zdravih osoba retko utiču na funkciju bubrega i krvni pritisak. Međutim, u stanjima sa povećanom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. u stanju dehidracije, kongestivnoj srčanoj ili bubrežnoj insuficijenciji) oni mogu izazvati retenciju natrijuma i vode, hipertenziju, edeme, i dovesti do pogoršanja srčane ili bubrežne insuficijencije (4).

NSAIL mogu *maskirati znakove infekcije, reverzibilno smanjiti fertilitet u žena, izazvati reakcije preosetljivosti*, a neki mogu ispoljiti *hepatotoksičnost* (npr. nimesulid ili diklofenak u hroničnom tretmanu). Prilikom topikalne primene, NSAIL mogu izazvati *lokalnu iritaciju* kože ili sluzokože (7,8).

Posebna grupa NSAIL su **pirazoloni** (u našoj zemlji dostupni su metamizol, u obliku monokomponentnih i propifenazon, u obliku kombinovanih preparata). Pretpostavlja se da analgetičko (i antipiretičko) dejstvo ostvaruju inhibicijom COX u centralnom nervnom sistemu (12). Metamizol se povezuje sa rizikom od izazivanja agranulocitoze (12,13). Epidemiološki podaci ukazuju da je incidencija agranulocitoze usled primene metamizola generalno veoma niska (jedan slučaj u milion tretmana, *Engl. treatment periods*) (13). Dodatno, studija na više populacionih grupa u Evropi i Izraelu (*International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study*) ukazala je na značajnu regionalnu varijabilnost u ispoljavanju ovog neželjenog dejstva (14). Smatra se da je mogućnost nastanka agranulocitoze veoma mala, ukoliko se metamizol koristi u terapijskim dozama kratko vreme (12).

Generalno, kako bi se smanjila učestalost većine neželjenih efekata NSAIL, pre propisivanja treba izvršiti pažljivu procenu rizika za svakog pacijenta, odabrati lek sa niskim rizikom za određeno neželjeno dejstvo, ograničiti dozu i trajanje tretmana i razmotriti mogućnost topikalne primene. Potrebu za dugotrajnom primenom NSAIL treba povremeno preispitivati.

2. 2. Paracetamol

Paracetamol se primenjuje za lečenje blagog do umerenog bola (i povišene telesne temperature) u odraslih i dece. Kod akutnog bola podjednako je efikasan kao NSAIL (postoji takođe velika individualna varijabilnost u odgovoru na lek). Paracetamol ima veliki potencijal da ne proizvede efekat u pojedinca - čak 50% pacijenata ne reaguje na paracetamol (*Engl. non-responders*). U hroničnim bolnim stanjima u kojima je prisutna inflamacija, paracetamol je manje efikasan od NSAIL.

Za razliku od NSAIL, paracetamol nema GI i KV neželjena dejstva niti deluje na bubrege. Zato je naročito pogodan za primenu u starijih osoba (10). Uporedne karakteristike NSAIL i paracetamola prikazane su u Tabeli I.

Tabela I Uporedne karakteristike NSAIL i paracetamola

Table I Comparative characteristics of NSAIDs and paracetamol

	NSAIL	paracetamol
Mehanizam dejstva	inhibicija COX na periferiji i u CNS-u	inhibicija COX u CNS-u
Dejstva	analgetičko antiinflamatorno antipiretičko	analgetičko antipiretičko
Efikasnost u akutnim bolnim stanjima	individualna varijabilnost	individualna varijabilnost
Efikasnost kod hroničnog bola kada je prisutna inflamacija	veća efikasnost	manja efikasnost
Topikalna primena	da	ne
Neželjena dejstva	gastrointestinalni, kardiovaskularni i renalni neželjeni efekti	bez gastrointestinalnih, kardiovaskularnih i renalnih neželjenih efekata
Bezbednost pri predoziranju	relativno bezbedni	hepatotoksičan

COX – ciklooksigenaza; CNS – centralni nervni sistem

Paracetamol je najbezbedniji analgetik, ukoliko se koristi u terapijskim dozama. Ukoliko se predozira, može da izazove teško oštećenje jetre. U predoziranju se premašuje kapacitet jetre da detoksikuje metabolit N-acetil-*p*-benzohinon-imin.

Maksimalna dnevna doza paracetamola za odrasle iznosi 4 g/dan, međutim u osoba sa prisutnim faktorima rizika za ispoljavanje hepatotoksičnosti (izgladnjivanje, kaheksija, primena lekova induktora CYP ili redovan unos većih količina alkohola), maksimalan unos je 3 g/dan (4,10). Kako brojni kombinovani preparati za simptomatsku terapiju prehlade i gripa sadrže paracetamol, potrebno je voditi računa o ukupnom unosu leka iz različitih izvora.

3. Zaključak

Neopioidni analgetici su lekovi izbora za ublažavanje bola blagog/umerenog intenziteta. Kod akutnog bola nema razlike u efikasnosti između NSAIL i paracetamola, pa je izbor leka individualan. NSAIL su efikasniji kod hroničnih bolnih stanja u kojima je prisutna inflamacija, ali dugotrajnu primenu ograničavaju neželjena dejstva. Kako bi se smanjila njihova učestalost, treba izvršiti pažljivu procenu rizika za svakog pacijenta, odabrati lek sa niskim rizikom za određeno neželjeno dejstvo, ograničiti dozu i trajanje tretmana i razmotriti mogućnost topikalne primene. Potrebu za dugotrajnom primenom NSAIL treba povremeno preispitivati.

Zahvalnica

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

Literatura:

1. IASP Terminology [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP) [cited 2018 Dec 01]. Available from: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>
2. Rathmell JP, Fields HL. Pain: Patophysiology and Management. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 65-72.
3. Tomić M, Stepanović-Petrović R. Terapija bola i glavobolje. U: Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M, urednici. Farmakoterapija za farmaceute, 2. izmenjeno i dopunjeno izdanje. Novi Sad: Sajnos d.o.o.; 2018. s. 351-80.

4. Grosser T, Smith EM, FitzGerald GA. Pharmacotherapy of Inflammation, Fever, Pain and Gout. In Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 685-709.
5. Negm AA, Furst DE. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, & Drugs Used in Gout. In Katzung BG, editor. *Basic & Clinical Pharmacology*, 14th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 642–66.
6. Tomić M, Micov A, Pecikoza U, Stepanović-Petrović R. Clinical Uses of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Potential Benefits of NSAIDs Modified-Release Preparations. In: Čalija B, editor. *Microsized and Nanosized Carriers for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Formulation Challenges and Potential Benefits*. London: Academic Press (imprint of Elsevier Inc); 2017. p. 1-29.
7. Brayfield A, editor. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 39th edition. London: Pharmaceutical Press; 2017.
8. Ivanović Lj, urednik. *Registar lekova 2018*. Beograd: BB-Soft; 2018.
9. Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. In Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, editors. *Rang & Dale's Pharmacology*, 8th edition. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2016. p. 317-34.
10. *British National Formulary (BNF)*, Number 75. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press; 2018.
11. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec;35(12):1127-46.
12. Costa D, Marques AP, Reis RL, Lima JL, Fernandes E. Inhibition of human neutrophil oxidative burst by pyrazolone derivatives. *Free Radic Biol Med*. 2006 Feb;40(4):632-40.
13. Zeilhofer HU, Brune K. Cyclooxygenase Inhibitors: Basic Aspects. In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC, editors. *Wall & Melzack's Textbook of Pain*, 6th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 444-54.
14. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study*. *JAMA* 1986 Oct;256(13):1749-57.
15. Kral LA, Ghafoor VL. Pain and Its Management. In: Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson PA, Kradjan WA, Williams BR, editors. *Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 10th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 112-46.

Non-opioid analgesics in contemporary treatment of pain

Maja Tomić*, Uroš Pecikoza, Ana Micov

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

Corresponding author: Maja Tomić, PhD, Associate Professor
e-mail: majat@pharmacy.bg.ac.rs
Phone: +381 11 39 51 374 Fax: +381 11 39 70 840

Summary

Pain is a symptom of most diseases that can significantly impair the patient's quality of life. In many diseases it is impossible to eliminate the cause of pain therefore the real goal of treatment is the removal of pain as a symptom, by application of analgesics. Contemporary pharmacotherapy employs conventional (opioid and non-opioid analgesics - NSAIDs and paracetamol) and adjuvant analgesics (antiepileptics, antidepressants and others). Analgesic effect of non-opioid analgesics is mainly the consequence of prostaglandin synthesis inhibition. They are effective for pain of mild/moderate intensity. In acute pain there is no difference in efficiency between NSAIDs and paracetamol, so the choice of the drug is individual. In chronic pain, when inflammation is present, NSAIDs are more effective than paracetamol. Long-term use of high doses of NSAIDs is often accompanied by side effects. In order to reduce their frequency, a careful assessment of risk for each patient should be made, a drug with a low risk of certain side effects should be chosen, the dose and duration of treatment should be limited and the possibility of topical application should be considered. The need for long-term use of NSAIDs should be reviewed periodically.

Key words: pain, non-opioid analgesics,
nonsteroidal anti-inflammatory drugs - NSAIDs, paracetamol
