

Farmakoterapija bola

The pharmacological treatment of pain

Bojan Milanov*, Goran Lakičević, Anel Livaja, Marko Bošnjak

Neurokirurški odjel,
Klinika za kirurgiju KBC-a Mostar, Mostar

Prispjelo: 20. 1. 2012.
Prihvaćeno: 15. 4. 2012.

Adresa za dopisivanje:
***Bojan Milanov, dr. med.**
Odjel za neurokirurgiju, Klinika za kirurgiju
Sveučilišna klinička bolnica Mostar
Kralja Tvrtka b. b., 88 000 Mostar
e-mail: milanov.nsurgery@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

Sažetak. Bol je neugodno tjelesno i emocionalno iskustvo povezano s oštećenjem tkiva. Akutni bol nastaje kao reakcija na ozljedu tkiva i nestaje kako tkivo cijeli. Za razliku od akutnog, kronični bol perzistira i nakon što prođe uobičajeni tijek bolesti. Maligni bol, kao zasebna kategorija, ima karakteristike i akutnog i kroničnog bola, a intenzitet mu jača kako bolest napreduje. Procjenjuje se da trećina svjetske populacije ima kronične bolne tegobe. Farmakoterapijski pristup u liječenju bola zasniva se na trostupanjnom algoritmu liječenja prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije.

Ključne riječi: akutni i kronični bol, bol, SZO

Abstract. Pain is an unpleasant physical and emotional response associated with tissue damage. Acute pain occurs as a response to tissue injury and disappears as tissue repair. Chronic pain persists after pass the normal course of the disease. Malignant pain as a separate category has the characteristics of both acute and chronic pain, and its intensity strengthens as the disease progresses. It is estimated that one third of world population have chronic pain problems. Pharmacological approach in the pain treatment is based on a three-stage algorithm of the WHO.

Key words: acute and chronic pain, pain, WHO

Definicija Svjetskog udruženja za bol (IASP) glasi: "Bol je neugodan emocionalni i osjetni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva." Postoje različiti uzroci bolnih stanja i različite farmakološke mogućnosti za smanjivanje bola¹ (tablica 1).

Akutni bol nastaje kao reakcija na ozljedu tkiva i nestaje kako tkivo cijeli. Za razliku od akutnog, kronični bol perzistira i nakon što prođe uobičajeni tijek bolesti. Maligni bol kao zasebna kategorija ima karakteristike i akutnog i kroničnog bola, a intenzitet mu jača kako bolest napreduje. Neki od autora smatraju da je maligni bol dio kroničnog bola^{1,2}. Najčešći uzroci kroničnog bola su neuropatski bol, osteoartritis, te bol u leđima i nogama. Procjenjuje se da trećina svjetske populacije ima kronične bolne tegobe³.

PERCEPCIJA I PRIJENOS BOLA

Neuropeptidi i neurotransmiteri uključeni su u prijenos bola. Nociceptivni neuroni prevode mehaničke, kemijske i toplinske podražaje u električne signale. Prijenos signala ide kroz dvije vrste živčanih vlakana⁴. *A-vlakna* su mala mijelizirana vlakna koja brzo prenose signal u SŽS, a nemijelizirana *C-vlakna* sporo prenose signale. *Na-kanali* u staničnoj membrani odgovorni su za prijenos električnih signala.

Lokalni faktori koji se oslobađaju pri oštećenju tkiva pokreću upalnu reakciju što podražuje nociceptore.

Prostaglandin E2 aktivira ionske kanale u perifernim neuronima⁵. *Supstancija P* povećava izlučivanje faktora iz mastocita, što rezultira vazodilatacijom i povećanom propusnošću stanične membrane.

Daljnji prijenos bola uključuje stanice stražnjih rogova leđne moždine, gdje se vrši vremenska i prostorna integracija bolnog podražaja uz utjecaj inhibitornih descendentnih GABA-nergičnih puteva ili glicinskih inhibitornih interneurona.

Lokalni upalni procesi mogu dovesti do preosjetljivosti nociceptora gubitkom sinaptičke inhibicije, što se naziva periferna senzitivizacija. Oslobađanje leukotriena, citokina i neurotrofnih faktora dovodi do povećanja broja Na-kanala, promjene u proteinima prijenosnicima te povećanog priljeva Ca u sustav drugog glasnika. Time se povećava

centralna senzitivizacija u neuronima višeg stupnja, kao posljedica zbroja signala kroz C-vlakna. Daljnji prijenos ide preko neurona drugog reda u supstanciji gelatinosi i preko spinothalamičkog trakta u thalamus i cortex, periakveduktnu i periventricularnu sivu masu, *nucleus raphe* i limbički sustav. Kordinirana akcija subkortikalnih i kortikalnih centara određuje subjektivnu, afektivnu i kognitivnu reakciju na bol. Neuropsihološki procesi utječu na doživljaj bola. Postoji bliska veza između kulturnog okruženja i doživljaja bola, a po-

Terapijske smjernice liječenja bola potrebno je prilagoditi smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije, kako bi se smanjilo neracionalno korištenje analgetika u svakodnevnoj kliničkoj primjeni.

vezana je s različitim životnim stavovima te emocionalnim i psihičkim stanjem bolesnika^{1,2}.

ANALGETICI

Analgetici su farmakološka sredstva koja smanjuju osjet bola, a pritom znatnije ne remete svijest. Dijele se na opioidne i neopoidne analgetike. *Morfin* u obliku opijata koristi se već nekoliko tisućljeća, a *acetilsalicilna kiselina* više od jednog stoljeća, pa ipak do sedamdesetih godina prošlog stoljeća nije bilo poznato kako oni smanjuju osjet bola. Početkom sedamdesetih godina John Vane sa suradnicima pokazuje da *acetilsalicilna kiselina* inhibicijom sinteze prostaglandina smanjuju bol, te dobiva Nobelovu nagradu za medicinu. Nešto kasnije jedna škotska istraživačka skupina otkriva u mozgu dva mala peptida (*enkefalin* i *endorfin*) koji se vežu na iste receptore kao i morfin i djeluju analgetski slično morfinu. Danas su poznate tri skupine opioidnih peptida u SŽS-u koji djeluju analgetski: enkefalini (metionin i leucin enkefalin), endorfini (b-endorfin) i dinorfini (A i B-dinorfin). Oni su smješteni u neuronima kojima se prenose bolni impulsi. Različita istraživanja pokazala su da električna stimulacija neurona bolnog puta dovodi do otpuštanja endogenih opioidnih peptida i analgezije. SŽS posjeduje endogeni opioidni sustav koji nas štiti od bola, a određene stimulacije aktiviraju taj sustav i slično morfinu dovode do analgezije.

Tablica 1. Farmakološke mogućnosti liječenja različitih bolnih stanja**Table 1** Pharmacological possibilities in treatment of different pain conditions

UZROCI BOLA	LIJEKOVI
Trauma, kirurške intervencije	NSAID-i, opioidi, acetaminofen, epiduralna analgezija
Pogoršanje karcinomskog bola	Opioidi, NSAID-i, acetaminofen, steroidi
Kronični bol u leđima	NSAID-i, opioidi, mišićni relaksansi
Dijabetička periferna neuropatija	Antidepresivi, antikonvulzivi
Trigeminalna neuralgija	Karbamazepim, baklofen
Postherpetička neuralgija	Antidepresivi
Fantomski bol	Karbamazepim, epiduralna analgezija
Tumori/HIV	Različite kombinacije lijekova

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAID) inhibitori su sinteze prostaglandina koji blokiraju ciklooksigenazu (COX), čime se smanjuje sinteza prostaglandina i tromboxana, što dovodi do anti-piretičkog, analgetičkog te antiupalnog djelovanja. Među tim lijekovima ističu se neselektivni inhibitori COX-1 i COX-2, kao što su aspirin i

ibuprofen, te selektivni inhibitori COX-2 kao što je diklofenak⁷. Pažnju na njihovo djelovanje treba obratiti prema utjecaju na gastrointestinalni sustav te poremećaje hemostaze zbog inhibicije tromboxana A.

Acetaminophen je NSAID koji nema protuupalno djelovanje. Pretpostavljeni mehanizam djelovanja

Tablica 2. Lijekovi koji se koriste u liječenju akutnog bola**Table 2** Drugs used in the treatment of acute pain

LIJEK	DOZA	MAKSIMALNA DOZA
Acetaminophen	325 – 1000 mg <i>per os</i> /dan u 4 – 6 puta	4 g/24 h
Parenteralni NSAID		
Ketorolac	30 – 60 mg i. m. ili 15 – 30 mg i. v. svakih 6 h	120 mg/24 h
Oralni NSAID		
Ketorolac	10 mg <i>per os</i> /dan u 4 – 6 puta	40 mg/24 h; < 5 dana
Celecoxib	200 mg <i>per os</i> bid	400 mg/24 h
Ibuprofen	400 – 600 mg <i>per os</i> /dan u 4 – 6 puta	2400 mg/24 h
Naproxen	250 – 500 mg <i>per os</i> bid	1250 mg/24 h
Parenteralni opioidi		
Fentanyl	50 – 100 µg i. v. svakih 1 – 2 h ili 0,5 – 1,5 µg/kg/hr u i. v. infuziji	
Morphine	2,5 – 10 mg sc/im/iv svakih 2 – 6 h ili 0,8 – 10 mg/hr i. v.	
Hydromorphone	1 – 4 mg sc/im/iv svakih 4 – 6 h	
Meperidine	50 – 150 mg sc/im svakih 3 – 4 h	
Methadone	2,5 – 5 mg sc/im/iv svakih 8 – 12 h	
Oralni opioidi		
Morphine	10 – 30 mg po/sl svakih 3 – 4 h ili 15 – 30 mg er, po svakih 8 – 12 h	
Hydromorphone	2 – 8 mg po svakih 3 – 4 h	
Methadone	2,5 – 10 mg po svakih 8 – 12 h	
Codeine	15 – 60 mg po svakih 4 – 6 h	60 mg/dose
Hydrocodone	5 – 20 mg po svakih 4 – 6 h	8 tableta u 24 h
Oxycodone	5 – 30 mg po svakih 4 h ili 10 – 160 mg er, po svakih 12 h	
Tramadol	50 – 100 mg po svakih 4 – 6 h	400 mg/dan; 300 mg/dan nakon 75 godina
Benzodiazepini		
Diazepam	2 – 10 mg po	30 mg/8 h
Lorazepam	2 – 3 mg/dan po/im/iv	10 mg/dan

Tablica 3. Lijekovi koji se uz standardne analgetike koriste u liječenju kroničnog bola**Table 3** Drugs used with standard analgetics in treatment of chronic pain

LIJEK	POČETNA DOZA	TITRIRANJE	MAKSIMALNA DOZA	TRAJANJE TERAPIJE
LIGANDI Ca – KANALA				
Gabapentin	100 – 300 mg uvečer ili 300 mg 3 puta na dan	Povećanje od 100 – 300 mg 3 put/dan svakih 7 dana do tolerancije	3600 mg/dan (1200 mg 3 put/dan); smanjuje se ako je nizak klirens kreatinina	3 – 8 tjedana za titraciju 1 – 2 tjedna uzimanja maksimalne doze
Pregabalin	50 mg tid ili 75 mg bid	Povećanje od 300 mg dan nakon 3 – 7 dana, ako se 150 mg/dan svakih 3 – 7 dana tolerira	600 mg dnevno (200 mg 3 puta ili 300 mg dvaput na dan) smanjuje se kod oštećene bubrežne funkcije	4 tjedna
TRICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI <i>nortriptyline hydrochloride</i> <i>desipramine hydrochloride</i>	10 – 25 mg uvečer	Povećanje od 10 – 25 mg/dan svakih 3 – 7 dana	75 – 150 mg/dan; ako je aktivna supstancija i njezini metaboliti manji od 100 ng/mL, nastavlja se titracija uz upozorenje	6 – 8 tjedana, pritom barem 1 – 2 tjedna s maksimalno toleriranom dozom
SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVOG UNOSA SEROTONINA I NOREPINEFRINA				
Duloxetine	30 mg jedanput dnevno	Povećanje do 60 mg jedanput dnevno nakon 1 tjedna	60 mg dvaput dnevno	4 tjedna
Venlafaxine	37,5 mg jedanput ili dvaput dnevno	Povećanje od 75 mg svaki tjedan	225 mg dnevno	4 – 6 tjedana
OSTALO				
Lokalno 5 % lidocaine	triput dnevno	nepotrebno	triput dnevno	2 tjedna
Morphine	5 – 15 mg svakih 4 sata	Poslije 1 – 2 tjedna konvertirati maksimalnu dnevnu dozu s dugodjelujućim opioidom i nastaviti s analgeticima kratkog djelovanja, ako je potrebno	Nema maksimalne doze kod dobre titracije	4 – 6 tjedna
Tramadol hydrochloride	50 mg jedanput ili dvaput dnevno	Povećanje od 50 – 100 mg/dan u različitim dozama svakih 3 – 7 dana uz toleranciju	400 mg/dan (100 mg 4 puta dan); u bolesnika starijih od 75 god, 300 mg/dan u različitim dozama	4 tjedna

nja je preko inhibicije prostaglandin H2 sinteze. Neželjeno djelovanje je njegova hepatotoksičnost.

Antikonvulzivi se koriste u liječenju neuropatskog bola. Mehanizam djelovanja je nejasan, ali se pretpostavlja da se radi o GABA inhibiciji, stabilizaciji stanične membrane te vezanju na GABA i NMDA receptore⁸.

Opioidi se koriste za liječenje akutnog i kroničnog bola. Oni djeluju preko supresije μ -receptora na primarnim aferentnim vlaknima, neuronima stražnjeg roga i supraspinalnim neuronima. Presinaptička inhibicija smanjuje oslobađanje neurotransmitera, a postsinaptička hiperpolarizacija odvija se preko K-kanala. Jedan od najčešće propisivanih lijekova je tramadol, koji je atipični opioid po-

vezan s kodeinom. Ima djelovanje na smanjenje bola kao opioidi, ali uz manje nuspojave. Smanjenje neuropatskog bola djelovanjem tramadola je oko 50 %.

Blokatori ionskih kanala djeluju preko podizanja granice za postizanje akcijskog potencijala Na-kanala u perifernim nociceptorima. Ovi lijekovi imaju djelomičan učinak na kronični bol. Neželjeno djelovanje uključuje vrtoglavicu, konstipaciju, mučninu i glavobolje⁹.

Triciklički antidepresivi (TCA) bili su prvi lijekovi za neuropatski bol. Manja doza lijekova ima analgetički učinak. Mnogo je studija koje su pokazale njihovo djelovanje na postherpetičku neuralgiju te dijabetičku perifernu neuropatiju. Za njih je karakteristično da je odgovor bolesnika vrlo individua-

lan te da više od 60 % bolesnika osjeća olakšanje pri uzimanju ovih lijekova. Glavni neželjeni učinak TCA je srčana toksičnost, a manji neželjeni učinci uključuju sedaciju, suha usta i retenciju urina.

Ligandi kalcijevih kanala djeluju vezanjem na kalcijevske kanale te stabilizacijom stanične membrane izazivaju inhibiciju glutamata i GABA¹⁰. Po jednoj studiji djelovanje na smanjenje bola procjenjuje se na 42 % u odnosu na 19 % u skupini s placebom. Glavni čimbenici u ograničenju doze su sedacija i vrtoglavica.

ZAKLJUČAK

Liječenje akutnog bola usmjereno je na uklanjanje upalnih medijatora koji pridonose perifernoj nociceptornoj hiperekscitabilnosti¹¹. U tome mogu koristiti NSAID-i, opioidi te lokalni anestetici. NSAID-i onemogućavaju stvaranje prostaglandina, lokalni anestetici blokiraju voltažno regulirane ionskih kanala, a opioidi djeluju na interneurone te inhibiraju sinaptičku transmisiju perifernih signala (tablica 2).

Za kronični bol potrebna je različita strategija liječenja, aferentni bolni podražaj je promijenjen zbog periferne i centralne senzitivacije. Lijekovi koji se koriste uključuju NSAID, TCA, blokatore ionskih kanala i opioide. Važni su i antidepresivi, anksiolitici fizikalna i psihoterapija. Stav je da se kronični bol najbolje uklanja multimodalnim pristupom, koji osim medicinskog dijela uključuje i promjene u ponašanju bolesnika i njegova životnog stila^{1-3,12} (tablica 3).

LITERATURA

1. Bates MS. Ethnicity and pain: a biocultural model. *Soc Sci Med* 1987;24:47-50.
2. Kitahara M, Kojima KK, Ohmura A. Efficacy of interdisciplinary treatment for chronic nonmalignant pain patients in Japan. *Clin J Pain* 2006;22:647-55.
3. Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL. Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2006;9:1-39.
4. Foley KM. Opioids and chronic neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348:1279-81.
5. Gureje O, Von Korff M, Simon GE. Persistent pain and well-being: a World Health Organization study in primary care. *JAMA* 1998;280:147-51.
6. Helme RD, Gibson SJ. The epidemiology of pain in elderly people. *Clin Geriatr Med* 2001;17:417-31.
7. Von Korff M, Lin EHB, Fenton JJ. Frequency and priority of pain patients' health care use. *Clin J Pain* 2007;23:400-8.
8. Krafft DS, Bannon AW. Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:50-6.
9. Zeilhofer HU. Loss of glycinergic and GABAergic inhibition in chronic pain—contributions of inflammation and microglia. *Int Immunopharmacol* 2008;8:182-7.
10. Waxman SG. The molecular pathophysiology of pain: abnormal expression of sodium channel genes and its contribution to hyperexcitability of primary sensory neurons. *Pain* 1999;6:S133-40.
11. Cicala RS, Jones JW, Westbrook LL. Causalgic pain responding to epidural but not sympathetic nerve blockade. *Anesth Analg* 1990;70:218-9.
12. Dirksen R, Rutgers MJ, Coolen MW. Cervical epidural steroids in reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 1987;66:7173.