

LIJEČENJE AKUTNE BOLI U BOLESNIKA NA SUPSTITUCIJSKOJ TERAPIJI METADONOM ILI BUPRENORFINOM

VIŠNJA NESEK ADAM^{1,2}, MARTINA MATOLIĆ¹, ELVIRA GRIZELJ STOJČIĆ¹, VIVIANA MRŠIĆ¹
i ŽARKO RAŠIĆ^{3,4}

¹Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb; ²Sveučilište Josip Juraj Strossmayer u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek; ³Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za kirurgiju i ⁴Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Porastom konzumacije sredstava ovisnosti sve je veći broj osoba koje primaju metadonsku ili buprenorfinску supstitucijsku terapiju. Kao rezultat toga liječnici se sve više susreću s bolesnicima na supstitucijskoj terapiji u trenutku razvoja akutnog bolnog stanja ili u slučaju potrebe za kirurškim zahvatom. Iako bol ima osjetne kvalitete, radi se o izrazito osobnom i složenom iskustvu na čiji intenzitet i trajanje utječu mnogobrojni čimbenici. U uvjetima slabo kontrolirane boli dolazi do nepotrebne patnje bolesnika uz mogućnost nastanka trajnih promjena u ponašanju i smanjenja kvalitete života te se učinkovito liječenje boli smatra osnovnim pravom svakog bolesnika. Zbog složenog mehanizma nastanka i prijenosa boli, te emocionalne komponente uključene u doživljaj boli, odgovarajuća analgezija bolesnika na supstitucijskoj terapiji je veliki izazov kako za liječnike tako i za bolesnike. Članak sadrži pregled problematike liječenja akutne boli kod bolesnika na supstitucijskoj terapiji metadonom ili buprenorfinom te način njihove pripreme za kirurški zahvat. Naglašene su i česte zablude povezane s liječenjem boli koje su ujedno i najčešći uzrok neodgovarajućeg liječenja takvih bolesnika.

Ključne riječi: akutna bol, metadon, buprenorfin

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Višnja Neseck Adam, dr. med.
Žerjavićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel:0913712136
E-pošta: visnja.nesek@hotmail.com

UVOD

Bol je "neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo povezana s aktualnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva, ili opisano u uvjetima takvog oštećenja" (1) i jedan je od najčešćih razloga obraćanja bolesnika liječnicima (2). U uvjetima slabo kontrolirane boli dolazi do nepotrebne patnje bolesnika uz mogućnost nastanka trajnih promjena u ponašanju i smanjenja kvalitete života te se učinkovito liječenje boli smatra osnovnim pravom svakog bolesnika. Zbog složenog mehanizma nastanka i prijenosa boli, te emocionalne komponente koja je uključena u doživljaj boli, odgovarajuća analgezija je veliki izazov kako za liječnika tako i za bolesnika. Iako je kod mnogih skupina bolesnika liječenje akutne boli još uvijek neodgovarajuće (3-5), razumijevanje patofiziologije boli i nocicepcije dovelo je do razvoja brojnih terapijskih pristupa koji su danas značajno unaprijedili liječenje. U skupinu neodgovarajuće

liječenih bolesnika ubrajamo i bolesnike na opioidnoj supstitucijskoj terapiji (engl. *opioid substitution therapy* - OST). Supstitucijska terapija je medicinska skrb koja se primjenjuje kod ovisnika o opioidima a koristi agonističke tvari u zamjenu za primarno sredstvo ovisnosti s ciljem smanjenja ili eliminacije korištenja nedopuštenih opojnih droga. Strah od ponovnog navikavanja, nedostatak formalne edukacije iz područja ovisnosti i liječenja akutne boli, stigmatizacija takvih bolesnika uz problem boli zbog akutnog medicinskog problema samo su neki od razloga neodgovarajućeg liječenja boli. Važno je pri tome naglasiti da neodgovarajuće liječenje i nepovoljni emocionalni doživljaj boli mogu značajno utjecati na proces rehabilitacije. Osnovni cilj liječenja akutne boli kod bolesnika na supstitucijskoj terapiji je postići odgovarajuću analgeziju uz sprječavanje pojave simptoma sustezanja i vraćanja sredstvu ovisnosti.

Procjena i liječenje akutne boli kod bolesnika na supstitucijskoj terapiji je složen klinički problem, a osnovni preduvjet za odgovarajuću terapiju su dobra suradnja i realna očekivanja od bolesnika i liječnika te dobro poznavanje mehanizma djelovanja analgetika i lijekova za odvikavanje. Bolesnici na supstitucijskoj terapiji imaju ista prava u liječenju boli kao i opioidno naivni bolesnici. Terapija se mora provoditi prema standardima za liječenje boli koji je 2000. godine predložila Zajednička komisija za akreditaciju zdravstvenih organizacija (engl. *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* – JCAHO) (6) te prema analgetskoj ljestvici predloženoj od Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization* – WHO) (7). Danas za bolesnike na supstitucijskoj terapiji postoje i ciljane preporuke za liječenje boli također predložene od Svjetske zdravstvene organizacije (8) kao i Američke nacionalne administracije za zloupotrebu droga i mentalno zdravlje (*Substance Abuse and Mental Health Services Administration* – SAMHSA). (9)

Već više od 40 godina poznata je povezanost i međusoban utjecaj ovisnosti i boli kao dva različita klinička stanja. Naime, akutna bol smanjuje osjećaj euforije izazvan primjenom opioida, dok ovisnost pogoršava osjećaj boli. Martin i Inglis (10) u svom istraživanju pokazali da bolesnici ovisni o opioidima pokazuju izrazito nizak prag tolerancije boli i pojačan doživljaj koji nastaju kao rezultat čitavog niza fizioloških i psiholoških promjena i značajno otežavaju provođenje analgetske terapije. Do sličnih saznanja došli su i Savage i Schofferman (11). Oni su opisali sindrom sniženja praga refleksa za provođenje boli (*syndrome of pain facilitation*) koji se javlja u ovisnika s akutnom boli a rezultira smanjenim pragom tolerancije na bol, depresijom, povećanjem tjeskobe i poremećajem spavanja. Smatra se da promjene u fiziologiji opioidnih receptora i endogenog sustava inhibicije boli imaju važnu ulogu u promijenjenom odgovoru ovisnika na akutnu bol.

U cilju učinkovitijeg liječenja boli kod bolesnika na supstitucijskoj terapiji važno je poznavati određene pogrešne pretpostavke ili zablude koje često dovode do neodgovarajuće analgezije i razlog su nastanka kronične boli, smanjene kvalitete života, produženog boravka u bolnici kao i povećanja troškova liječenja. Alford i sur. (12) opisali su 4 najčešće zablude koje su odgovorne za neodgovarajuće liječenje boli kod spomenutih bolesnika. One proizlaze iz mišljenja da terapija održavanja opioidnim agonistima osigurava odgovarajuću analgeziju, da upotreba opijata rezultira vraćanju ovisnosti, da zajednička primjena opioidnih analgetika i supstitucijske terapije može izazvati respiracijsku depresiju i depresiju središnjeg živčanog sustava (SŽS) te da je pritužba na bol u ovisnika sredstvo

manipulacije za dobivanje opioidnih lijekova. Vezano uz mišljenje da terapija održavanja opioidnim agonistima osigurava odgovarajuću analgeziju je pogrešna budući da spomenuti lijekovi imaju drugačiji farmakodinamski i farmakokinetički profil ako se koriste kao analgetici ili kao lijekovi za odvikavanje. Također, kod bolesnika na dugotrajnoj terapiji opioidima dolazi do neuroplastičnih promjena u mozgu (tolerancija i hiperanalgezija) koje mogu značajno promijeniti analgetsku učinkovitost primijenjenih analgetika. Metadon i buprenorfin imaju snažan analgetski učinak u trajanju od 4 do 8 sati što je značajno kraće nego kada se primjenjuju kao supstitucijski lijekovi (24-48 sati). Naime, metadon podliježe bifazičnom obliku eliminacije koji se sastoji od alfa faze eliminacije koja traje 8-12 sati i korelira s dužinom trajanja analgezije od 6 do 8 sati, te beta faze eliminacije u trajanju od 30 do 60 sati. Koncentracija metadona u krvi tijekom beta faze eliminacije je dovoljna za sprječavanje pojave simptoma sustezanja, ali nije dovoljna za postizanje odgovarajuće analgezije (13). Budući da se supstitucijski lijekovi primjenjuju jedanput na dan ili jednom u 48 sati da bi se njima postigla odgovarajuća analgezija morali bi se primjenjivati 3-4 puta/dan. Vezano uz neuroplastične promjene u mozgu koje mijenjaju analgetsku učinkovitost primijenjenih analgetika važno je spomenuti toleranciju i hiperanalgeziju. Oba pojma vežu se uz promijenjen analgetski odgovor na opioide i vjerojatno dijele isti stanični mehanizam. Tolerancija je pojam koji označava smanjenu osjetljivost na opioide, što u kliničkom smislu znači potrebu za stalnim povećanjem analgetika da bi se postigla odgovarajuća analgezija. Tolerancija se može javiti na različite lijekove unutar opioidne skupine i to se naziva unakrsna tolerancija. Doherty i sur. (14) su u svom istraživanju objavili da kod bolesnika na metadonskoj terapiji postoji unakrsna tolerancija na morfin. Primjena morfina kod bolesnika na OST izaziva kraću analgeziju od očekivane, te da bi se postigla odgovarajuća analgezija potrebne su značajno više ili ponavljene doze.

Hiperanalgezija je pojam koji označava pojačanu osjetljivost na bol, odnosno fenomen kada bolesnik na OST koji prima opioide za liječenje boli razvija paradoksalni odgovor na bol u smislu jače osjetljivosti na određeni bolni podražaj. Iako se pretpostavlja da dijele isti stanični mehanizam nastanka, terapijski pristup kod bolesnika koji razvijaju toleranciju i bolesnika s hiperanalgezijom je drugačiji. Dok se tolerancija prevladava povećanjem doze opioida, liječenje bolesnika kod kojih je prisutna hiperanalgezija je puno teže. Teže ih je dijagnosticirati jer se proces najčešće razvija duže vrijeme, a terapija se sastoji u pronalaženju odgovarajućeg analgetika. Često je dovoljno samo smanjiti dozu primijenjenog opioida ili upotrijebiti analgetike neke druge skupine. Primjena ketamina, nesteroidnih protuupalnih lijekova, opioidna rotacija samo su neke od

terapijskih mogućnosti koje mogu pridonijeti liječenju boli kod bolesnika koji su razvili opioidnu hiperalgeziju.

Sljedeća pogrešna pretpostavka koja često vlada među liječnicima je da terapija opioidima u liječenju akutne boli rezultira vraćanjem sredstvu ovisnosti. Prema literaturnim podacima ne postoje dokazi da je primjena opioida kod akutne boli čimbenik rizika koji utječe na ponovno vraćanje ovisnosti kod bolesnika na supstitucijskoj terapiji (12,15) već postoje određeni podaci koji ukazuju da neodgovarajuća terapija boli izaziva stres koji može biti „okidač“ za relaps. Bolesnici na OST su tvrdili da je neodgovarajuća terapija boli imala značajnu ulogu u ponovnom vraćanju i uzimanju droge (16). Osim toga blokirajući učinak supstitucijske terapije u smislu smanjenja osjećaja euforije izazvanog opioidima ima zapravo zaštitni učinak i smanjuje vjerojatnost ponovnog uzimanja sredstva ovisnosti.

Iako postoji teorijski rizik razvoja respiracijske depresije i depresije središnjeg živčanog sustava klinički nikad nije dokazan kod bolesnika na OST (12). Naime, akutna bol se može smatrati prirodnim antagonistom respiracijskoj depresiji izazvanoj opioidima (17).

Zahtjev za opioidnom analgezijom kod bolesnika na OST često je okarakteriziran kao sredstvo manipulacije za dobivanje opioidnih lijekova ili „*drug-seeking behavior*“ (18). „*Drug-seeking behavior*“ je često korišten ali nedovoljno definiran pojam koji opisuje način ovisničkog ponašanja, a podrazumijeva manipulacijsko ponašanje ovisnika s ciljem dobivanja opioidnih analgetika. Ponekad je teško razlikovati jačinu akutne boli od manipulativnog ponašanja. Međutim, važno je naglasiti da je akutna bol s objektivnim pokazateljima rijetko manipulativna u odnosu na kroničnu bol nejasne simptomatologije. Veći problem je neodgovarajuća terapija boli zbog čega se bolesnici na OST mogu prezentirati kao pseudoovisnici. Radi se o bolesnicima koji zbog neodgovarajuće analgezije često iskazuju manipulativno ponašanje (*drug-seeking behavior*) s ciljem pronalaska alternativnog rješenja za postizanje analgezije.

KLINIČKE PREPORUKE ZA LIJEČENJE AKUTNE BOLI KOD BOLESNIKA NA SUPSTITUCIJSKOJ TERAPIJI

Metadon

Metadon je opioidni agonist koji se najčešće koristi u liječenju ovisnosti o opioidima, a primarno je sintetski analgetik, te se može koristiti i u liječenju boli. Analgetički učinak ostvaruje vezanjem i agonističkim djelovanjem na opioidne μ (μ) receptore u središnjem

živčanom sustavu (SŽS) mijenjanjem percepcije boli u kralješničkoj moždini i višim centrima SŽS, te promjenom emocionalnog odgovora na bol. Kao supstitucijski lijek najčešće se primjenjuje jednom na dan u dozi 70 -150 mg, no u slučaju liječenja boli potrebno ga je primjenjivati 2-4 puta na dan zbog značajno kraćeg analgetskog učinka (6-8 sati). Iako neki bolesnici mogu postići analgeziju u trajanju od 12 sati, ipak većina bolesnika zahtijeva doziranje svakih 6-8 sati. Glavna zamjerka metadonu je težina titiranja doze zbog interindividualne varijabilnosti pulvremenena života koja iznosi između 7-65 sati zbog čega je ponekad potrebno i nekoliko dana da se postigne stabilizacija boli.

Većina bolesnika na metadonskoj terapiji ima snižen prag boli, odnosno povećanu osjetljivost na bol u odnosu na opću populaciju. Compom i sur. (19) proučavajući akutnu bol induciranu hlađenjem (*cold-pressure pain*) utvrdili su da stabilne doze metadona koje se koriste kao nadomjesna terapija nisu dovoljne za postizanje analgetskog učinka, te spomenuti bolesnici najčešće zahtijevaju značajno više doze analgetika kako bi se postigla odgovarajuća supresija boli. Istraživanje koje je provedeno na ženama koje su tijekom poroda bile na supstitucijskoj terapiji metadonom pokazalo je da je njihova potreba za opioidima 70 % veća u odnosu na žene opće populacije (20).

Kliničke preporuke za liječenje akutne boli u prvom redu ovise o vrsti, jačini i očekivanom trajanju boli kao i mogućnosti uzimanja peroralne terapije. Najjednostavniji pristup u slučaju pojave akutne boli ili tijekom perioperacijskog vremena je nastaviti uzimati preporučenu dnevnu dozu metadona kako bi se izbjeglo izazivanje simptoma sustezanja uz dodatak analgetika ovisno o jačini boli (21). Kod boli slabijeg intenziteta može se pokušati s neopioidnim analgeticima dok kod boli jačeg intenziteta preporuča se primjena odgovarajuće doze opioidnih analgetika ponajprije s djelovanjem na μ -receptore. Ne preporuča se koristiti opioide koji imaju agonističko-antagonistička svojstva budući da lijekovi iz te skupine analgetski učinak ostvaruju preko ne- μ receptora, a djelujući kao antagonisti na μ -receptore poništavaju učinak metadona te mogu dovesti do simptoma sustezanja (22).

Ako bolesnici nisu u mogućnosti uzimati peroralnu terapiju može se primijeniti intravenski metadon, no doze se moraju smanjiti na polovicu peroralne terapije. Intramuskularna i supkutana primjena preporuča se također u smanjenoj dozi od 1/2 – 2/3 propisane doze podijeljene u 2-4 doze. Daljnja primjena analgetika isključivo ovisi o odgovoru bolesnika i stoga zahtijeva stalnu procjenu boli i modifikaciju terapije pri čemu se ne smije zaboraviti da bolesnici često zahtijevaju veće doze i/ili češće intervale.

Buprenorfin

Buprenorfin je semisintetski opioid dugog djelovanja koji se koristi u dva oblika: samostalno ili u kombinaciji s naloksonom. Djeluje kao parcijalni agonist μ receptora i antagonist κ (kapa) receptora. Preko μ -receptora pokriva želju za opijatima i sprječava pojavu simptoma sustezanja, a djelovanjem na κ receptore postiže se antidepresivno djelovanje što je također vrlo važno u terapiji ovisnosti. Uobičajena doza buprenorfina iznosi 8-24 mg /dan.

Visok afinitet buprenorfina za μ receptore znači da u većim dozama može blokirati učinak opioida i na taj način značajno otežati terapiju boli (23). Terapija boli otežana je i njegovim dugim djelovanjem koji je posljedica ne samo visokog afiniteta za receptore nego i spore disocijacije. Radovi ukazuju da blokirajući učinak buprenorfina može trajati i nekoliko dana nakon prestanka uzimanja terapije (24).

Iako se buprenorfin opisuje kao parcijalni agonist, klinički se zapravo ponaša kao čisti μ agonist (25) te bolesnici koji uzimaju spomenutu terapiju razvijaju značajnu toleranciju na opioide i mogu zahtijevati ekstremno visoke doze opioida kako bi se postigla učinkovita analgezija. U ovom trenutku ne postoje jasne smjernice koje bi ukazivale kako pristupiti bolesniku na supstitucijskoj terapiji buprenorfinom u slučaju pojave akutne boli ili potrebe za kirurškim zahvatom, odnosno potrebe za opioidnim analgeticima. Postoje samo kliničke preporuke koje su u svojoj osnovi oprečne a odnose se na pitanje ukidanja supstitucijske terapije ili nastavljanja prije nego se započne opioidna terapija.

Jedan od preporučenih terapijskih pristupa zasniva se na nastavku terapije buprenorfinom u preporučenoj dozi i primjeni kratkodjelujućeg opioidnog analgetika do postizanja željenog učinka.

Takav pristup prema nekim autorima pogodan je za zahvate umjereno jake do jake bolnosti kraćeg trajanja, a preporuča se upotreba opijata s jakim afinitetom za μ receptore kao što je npr. fentanil ili morfij. Kao što je već ranije naglašeno zbog kompetitivnog djelovanja buprenorfina i opijata potrebne se značajno veće doze za postizanje odgovarajućeg učinka. Kod zahvata umjerene bolnosti neki autori preporučaju raspodjelu dnevne doze i primjenu svakih 6-8 sati. Kod bolesnika koji su na manjim dozama buprenorfina, može se preporučena doza postepeno povećati te primijeniti u podijeljenim dozama. Ukupna dnevna doza može se povisiti do najviše doze od 32 mg/dan. Daljnje povećanje doze, zbog krovnog učinka (engl. - *ceiling effect*) neće dovesti do bolje analgezije već se mora razmišljati o promjeni analgetskog protokola. Npr. kod bolesnika

koji uzimaju 24 mg buprenorfina na dan preporučena doza je 4 mg svakih 6 sati. Iako neki radovi ukazuju da doze od 0,4 mg buprenorfina sublingvalno svakih 8 sati omogućuju zadovoljavajuću analgeziju kod bolesnika opće populacije te doze nisu dostatne za bolesnika na OST (26).

Postoji također preporuka da se ukine buprenorfin nekoliko dana prije kirurškog zahvata ako se ne radi o hitnoj operaciji i da se uvedu opioidni agonisti. Time se sprječava nastajanje simptoma sustezanja a povećanjem doze opioida postiže se željeni analgetski učinak. U tom slučaju nakon prestanka boli potrebno je ukinuti opioidne analgetike i prema protokolu ponovno uvesti buprenorfin (27). U pravilu je potrebno pričekati s uvođenjem buprenorfina 12-18 sati ako je primjenjivan kratkodjelujući opioid ili 24-36 sati kod bolesnika kod kojih je primjenjivan dugodjelujući opioid. Počinje se malim dozama od 1 do 2 mg te ako bolesnik dobro tolerira početnu dozu može se primijeniti sljedeću dozu od 2 do 4 mg te tijekom 1-2 dana dozu postepeno povećavati sve dok se ne postigne doza koju je bolesniku prethodno uzimao (28). Ukupna doza buprenorfina prvi dan ne bi smjela prelaziti 8 mg.

I zadnja terapijska preporuka u slučaju jače boli dužeg djelovanja odnosi se na ukidanje buprenorfina i zamjenu sa 30-40 mg metadona. Doza je dovoljna da se spriječi nastajanje simptoma sustezanja, a budući da metadon ima manji afinitet za opioidne receptore može se lakše, ili povećanjem doze metadona ili uvođenjem opioidnih analgetika postići zadovoljavajuća analgezija. Nakon prestanka akutne boli ukida se metadon i opioidni analgetik, a buprenorfin se uvodi prema protokolu.

Kao što je već naglašeno u literaturi, nema jasnih smjernica na koji način provesti odgovarajuću terapiju boli kod bolesnika na supstitucijskoj terapiji buprenorfinom, većina autora se slaže se da se današnje preporuke većinom zasnivaju na prikazima slučaja i kliničkom iskustvu, budući da nedostaju randomizirane kliničke studije.

Nedavno objavljeni rad koji je objedinio klinička iskustva temeljena na prikazima slučaja preporuča postepeno smanjivanje doze buprenorfina tijekom 2 tjedna s potpunim prekidom 3 dana prije kirurškog zahvata, a u slučaju nedostatka vremena preporuča se ukidanje 3 dana prije operacije bez ranijeg postepenog smanjivanja doze (29). No, sve veći broj literaturnih podataka ukazuje da nije potrebno ukinuti buprenorfinu terapiju naglašavajući da se nastavkom terapije i primjenom čistih opioidnih agonista postiže bolja analgezija u odnosu na bolesnike kod kojih je buprenorfin prekinut prije ili nakon kirurškog zahvata (30,31). Većina autora se međutim slaže da se ukidanje ne prepo-

ruča kod kirurških zahvata manje bolnosti kod kojih se odgovarajuća analgezija može postići primjenom neopioidnih analgetika ili nekim drugim metodama analgezije (regionalna anestezija).

ZAKLJUČAK

Treba naglasiti da je liječenje akutne boli kao i priprema za kirurški zahvat bolesnika na OST složen klinički problem koji zahtijeva usku suradnju liječnika i bolesnika. Odluku o načinu provođenja analgezije valja temeljiti na potrebama bolesnika, odnosno na odgovarajućoj procjeni boli kao i objektivizaciji kliničkog stanja koje je izazvalo bol te vrsti kirurškog zahvata (hitni ili planirani zahvat), očekivanom trajanju i jačini boli (veliki i mali kirurški zahvati) kao i bolesnikovom odgovoru na izabrani analgetski protokol.

L I T E R A T U R A

1. IASP Sub-committee on Taxonomy. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain* 1980; 8: 249-52.
2. Pain in America: Highlights from a Gallup Survey. Arthritis Foundation 1999. Dostupno na <http://www.arthritis.org/conditions/speakingofpain/factsheet.asp>.
3. Marks RM, Sachar EJ. Undertreatment of medical inpatients with narcotic analgesics. *Ann Intern Med* 1973; 78: 173-81.
4. Rupp T, Delaney KA. Inadequate analgesia in emergency medicine. *Ann Emerg Med* 2004; 43: 494-503.
5. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK i sur. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 592-6.
6. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations Pain Standards for 2001. (www.jcaho.org).
7. World Health Organization. Cancer pain relief. 2 izd. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996
8. World Health Organization. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. 2009. Dostupno na http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf
9. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Center for Substance Abuse Treatment. Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction: a treatment improvement protocol (TIP) 40; 2004.
10. Martin JE, Inglis J. Pain tolerance and narcotic addiction. *Br J Soc Clin Psychol* 1965; 4: 224-9.
11. Savage SR, Schofferman J. Pharmacological therapies of pain in drug and alcohol addictions. U: Miller N, Gold M, ur. *Pharmacological Therapies for Drug and Alcohol Addictions*. New York: Dekker; 1995, 373-409
12. Alford DP, Compton P, Samet JH. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann Intern Med* 2006; 144: 127-34.
13. Fishman SM, Wilsey B, Mahajan G, Molina P. Methadone reincarnated: novel clinical applications with related concerns. *Pain Med* 2002; 3: 339-48.
14. Doherty M, Somogyi AA, White JM i sur. Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of morphine. *Pain* 2001; 93: 155-63.
15. Manfredi PL, Gonzales GR, Cheville AL, Kornick C, Payne R. Methadone analgesia in cancer pain patients on chronic methadone maintenance therapy. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 169-74.
16. Karasz A, Zallman L, Berg K i sur. The experience of chronic severe pain in patients undergoing methadone maintenance treatment. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 517-25.
17. The use of opioids for the treatment of chronic pain. A consensus statement from the American Academy of Pain Medicine and the American Pain Society. *Clin J Pain* 1997; 13: 6-8.
18. Jones BE, Prada JA. Drug-seeking behavior during methadone maintenance. *Psychopharmacologia* 1975; 41: 7-10.
19. Campton MA. Cold pressor pain tolerance in opiate cocaine abuser. U: Correlates of drug type and use status. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 462-73.
20. Meyer M, Wagner K, Benvenuto A, Plante D, Howard D. Intrapartum and postpartum analgesia for women maintained on methadone during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 261-6.
21. Iocolano CF. Perioperative pain management in the chemically dependent patient. *J Perinesth Nurs* 2000; 15: 329-47.
22. Payte J, Khuri E. Principle of Methadone Dose Determination. U: Parrino Med. CSAT State Methadone Treatment Guidelines. Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services, 1993, 47-58.
23. Savage SR, Kirsh KL, Passik SD. Challenges in using opioids to treat pain in persons with substance use disorder. *Addict Sci Clin Pract* 2008; 4: 4-25.
24. Roberts DM, Meyer-Witting M. High-dose buprenorphine: perioperative precautions and management strategies *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 17-25.
25. Pergolizzi J, Aloisi AM, Dahan A i sur. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Pract* 2010; 10: 428-50.
26. Moa G, Zetterström H. Sublingual buprenorphine as postoperative analgesic: a double-blind comparison with pethidine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 68-71.
27. Center for Substance Abuse Treatment. Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 40. DHHS Publication No. (SMA) 04-3939. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2004. Dostupno na http://buprenorphine.samhsa.gov/Bup_Guidelines.pdf.

28. Lee JD, Grossman E, DiRocco D, Gourevitch MN. Home buprenorphine/naloxone induction in primary care. *J Gen Intern Med* 2009; 24: 226-32.

29. Bryson EO. The perioperative management of patients maintained on medication used to manage opioid addiction. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27: 359-64.

30. Macintyre PE, Russell RA, Usher KA, Gaughwin M, Huxtable CA. Pain relief and opioid requirements in the first 24 hours after surgery in patients taking buprenorphine and methadone opioid substitution therapy. *Anaesth Intensive Care* 2013; 41: 222-30.

31. Kornfeld H, Manfredi L. Effectiveness of full agonist opioids in patients stabilized on buprenorphine undergoing major surgery: a case series. *Am J Ther* 2010; 17: 523-8.

SUMMARY

ACUTE PAIN MANAGEMENT IN PATIENT ON OPIOID SUBSTITUTION THERAPY WITH METHADONE OR BUPRENORPHINE

V. Nesek Adam^{1,2}, M. Matolić¹, E. Grizelj Stojčić¹, V. Mršić¹ and Ž. Rašić^{3,4}

¹University Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Sveti Duh University Hospital, Zagreb; ²School of Medicine, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, ³University Department of Surgery, Sveti Duh University Hospital, Zagreb; ⁴University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

The result of the increase in drug abuse is a growing number of patients receiving methadone or buprenorphine substitution therapy. Physicians are increasingly confronted with patients on substitution therapy at the time when they are developing acute pain conditions or when they need surgery. Although pain has sensory qualities, it is a very personal and complex experience. The intensity and duration of pain are influenced by numerous factors. Poorly controlled pain leads to unnecessary suffering of the patients with the possibility of permanent changes in behavior and reduced quality of life. Efficacious pain treatment is considered a basic right of every patient. Because of the complex mechanisms of the emergence and transmission of pain and the emotional components that are involved in the experience of pain, appropriate pain relief in patients on substitution therapy is a major challenge for both the physicians and the patients. The article gives an overview of issues related to the treatment of acute pain and perioperative treatment in patients on substitution therapy with methadone and buprenorphine. The article highlights the wrong common misconception about pain treatment in these patients, which also are the most common cause of their inadequate treatment.

Key words: acute pain, methadone, buprenorphine