

**ОПИОИДИ У ТЕРАПИЈИ КАНЦЕРСКОГ БОЛА**

Јелена Вукосављевић<sup>1</sup>, Иван Вукосављевић<sup>2</sup>, Ивана Вукосављевић<sup>3</sup>, Јована Тодоровић<sup>4</sup>,  
Чедомирка Станојевић<sup>5</sup>

**OPIOIDS IN TREATMENT OF CANCER PAIN**

Jelena Vukosavljević, Ivan Vukosavljević, Ivana Vukosavljević, Jovana Todorović, Čedomirka Stanojević

**Сажетак**

*Бол је непријатно сензорно и емоционално искуство удружено са стварним или потенцијалним оштећењем ткива. Бол је све оно што пацијент каже да га боли. Бол је чест симптом канцера, али не и синоним. Присутан је у свим фазама малигне болести. Према етиологији, канцерски бол може бити изазван директним или индиректним присуством тумора, лечењем или неким неканцерским узроцима. Према патогенетској класификацији, разликује се ноцицептивни, неуропатски и психогени бол. Према понашању у времену разликујемо акутни и хронични бол. За процену јачине бола у пракси најчешће користимо нумеричку скалу за бол градуисану од 0 до 10. Опште принципе примене аналгетика формулисала је група експерата Светске здравствене организације. Препоручује се орална примена свих аналгетика увек када је то могуће. Аналгетици треба да се примењују у правилном временском интервалу. СЗО препоручује три степенице у примени аналгетика. За лечење благог бола препоручују се парацетамол и нестероидни антиинфламаторни лекови. Њима се у третману умерено јаког и јаког бола додају слаби опиоиди, док се у терапији јаког бола користе јаки опиоиди уз искључење слабог опиоида. Не постоји максимална доза лека, већ само оптимална доза лека која пацијента ослобађа бола без нежељених дејстава која се не могу подносити.*

**Summary**

*Pain is a sensory and emotionally unpleasant experience associated with actual or potential tissue damage. Pain is whatever the patient says it hurts. Pain is a common symptom of cancer, but not synonymous. The pain has been present in all stages of malignant disease. According to the etiology of cancer pain can be caused directly or indirectly by the presence of a tumor, or any medical treatment or some noncancer causes. According to the pathogenesis we differs nociceptiv, neuropathic and psychogenic pain. The behavior in time differentiate acute and chronic pain. To estimate pain intensity, numerical rating scale of 0-10 is frequently in use. General principles of analgesic are formulated by a group of experts of the World Health Organization. It is recommended oral administration of an analgesic, whenever possible. Analgesics should be applied at regular intervals. WHO recommends three steps in the application of analgesics. In the treatment of mild pain is recommended paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs. They are used in the treatment of moderate to severe pain when weak opioids are added, and in the treatment of severe pain strong opioids are used with exclusion of weak opioids. There is no maximum dose, but only the optimal dose that relieves the patient's pain without the side effects that can not be submitted.*

<sup>1</sup> Др Јелена Вукосављевић, доктор медицине на специјализацији из опште медицине, ЗУ Дом здравља Јагодина, Јагодина.

<sup>2</sup> Др Иван Вукосављевић, доктор медицине, ЗУ Дом здравља Јагодина, Јагодина.

<sup>3</sup> Ивана Вукосављевић, мастер организатор здравствене неге на докторским студијама, Висока медицинска школа струковних студија Њуприја, Њуприја.

<sup>4</sup> Др Јована Тодоровић, доктор медицине, ЗУ Дом здравља Јагодина, Јагодина.

<sup>5</sup> Чедомирка Станојевић, мастер организатор здравствене неге на докторским студијама, Висока медицинска школа струковних студија Њуприја, Њуприја.

**Кључне речи:** канцерски бол, класификација, јачина бола, принципи примене, неопиоидни аналгетици, опиоиди.

**Keywords:** cancer pain, classification, severity of pain, principles of administration, non-opioid analgesics, opioids.

## УВОД

Према подацима Светске здравствене организације (СЗО), у свету од малигнух болести болује 15 милиона људи. Чак 2/3 оболелих током своје болести има болове, тако да у овом часу око 10 милиона људи пати од хроничног канцерског бола.<sup>(1)</sup> Бол је непријатно сензорно и емоционално искуство удружено са стварним или потенцијалним оштећењем ткива. Бол је све оно што пацијент каже да га боли. Бол је чест симптом канцера, али не и синоним.<sup>(2)</sup> Бол је присутан у свим фазама малигне болести и код значајног броја пацијената није адекватно лечен.<sup>(3)</sup>

## КЛАСИФИКАЦИЈА КАНЦЕРСКОГ БОЛА

### Класификација према етиологији

А - Канцерски бол који је изазван тумором.

Б - Канцерски бол који је изазван лечењем.

В - Канцерски бол који је индиректно изазван малигнуом болешћу.

Г - Неканцерски узроци (придружен бол).<sup>(1)</sup>

Најчешће је бол изазван директним присуством тумора. Тумор може да се шири у околну ткиво и да изазове притисак на ноцицепторе или на нерве. Тумори локализовани у шупљим органима могу изазвати бол због опструкције лумена, док локално инвазивни и ерозивни тумори директно изазивају деструкцију ткива. Новије студије су показале да се као одговор на туморску инвазију или метастазе из одређених тумора или околних ткива директно ослобађају медијатори бола.

Различити модалитети лечења могу изазвати бол, најчешће након операције или друге инвазивне процедуре. Најчешћи постоперативни болни синдроми су: постмастектомијски бол, постторакотомијски бол и бол фантомског уда. Давање хемиотерапеутика само по себи може изазвати акутни бол или за последицу имати мукозитис, артралгије и главобоље. Поред тога овај вид терапије је повезан и са периферном неуропатијом. Зрачна терапија може оштетити меко ткиво или нерве резултујући проктитисом, ентеритисом, остео-некрозом и периферном неуропатијом.

Многи пацијенти могу бити неактивни или што је повезано са разним болним стањима. Нпр. пацијенти који су примили имunosупресивну терапију или имају хематолошки малигнитет у повећаном су ризику за развој постхерпетичне неуралгије. Такође многи малигнитети су повезани са повећаном инциденцом од тромбозе која може бити презентована болом и отицањем захваћеног подручја.

Пацијенти оболели од карцинома могу искусити и нелагодност која је директна последица истовремено присутног, хроничног обољења (нпр. дегенеративна обољења зглобова или дијабетична полинеуропатија).

Стога је веома важно размотрити историју болести и постојање било каквих немалигнух стања који могу бити извор симптома.<sup>(4)</sup>

### Класификација према патогенези

А – Ноцицептивни.

Б – Неуропатски.

В – Психогени.<sup>(4)</sup>

Ноцицептивни бол је последица оштећења ткива, а при нормалном функционисању нервног система. Изазван је активацијом периферних А и Ц ноцицептивних рецептора, а под дејством штетних дражи. Према пореклу стимулуса ноцицептивни бол се дели на висцерални и соматски (површински и дубоки).

Соматски бол настаје из структура мекких ткива која су у основи ненеуролошка и невисцерална укључујући кости, мишиће, кожу и зглобове. Бол је обично добро локализован и пацијенти га описују као оштар бол који се наизменично појачава и попушта. Соматски бол обично корелира са степеном оштећења ткива.

Висцерални бол настаје из органа торакса, абдомена и карлице. Типично је нејасно ограничен, дифузан и досадан. Малигнитет може индуковати висцерални бол због опструкције шупљег органа, дистензије зида, истезања капсуле солидног органа (панкреас или јетра) или ширењем у мезентеријум. Чест узрок висцералног бола су и перитонеалне метастазе које обично настају од примарних абдоминалних или пелвичних тумора.

Неуропатски бол је хетерогени ентитет и може бити изазван мултифакторијелно. Узрокован је лезијом или дисфункцијом нервног система и може се поделити на периферни и централни. Може бити последица компресије нерва, оштећења нерва или симпатички индукован. Неуропатски бол се клинички разликује од ноцицептивног. Обично се описује у виду боцкања, удара, електрицитета или жарења и може бити удружен са моторним, сензорним или аутономним дефицитом. Класично се локализује у дерматомима или у подручју које је инервисано захваћеним кичменим кореном или плексусом. Слабо реагује на опиоиде. Терапијске опције су неопиоидни адјувантни лекови: антиепилептици, антидепресиви и антиаритмици.

Психогени бол се ретко среће код пацијената оболелих од карцинома.

Значајан број пацијената има више од једног патолошког типа бола.<sup>(3, 4)</sup>

### **Класификација према понашању бола у времену**

А – Акутни.

Б – Хронични.

Акутни бол је симптом оштећења ткива, јасног је почетка и ограниченог трајања. Интензитет бола је сразмеран степену оштећења ткива и престаје са излечењем оштећења најкасније за шест месеци. Често, присуство акутног бола може бити сигнал нових метастаза или знак озбиљних компликација повезаних са карциномом, као што је патолошка фрактура. Хронични бол није симптом оштећења ткива, већ је болест сама по себи. Ремети све аспекте квалитета живота болесника, погоршава друге симптоме болести и има психичке, социјалне и културолошке последице. Траје дуже од шест месеци.<sup>(3, 4)</sup>

Канцерски бол је најчешће хроничан и прогресиван. У оквиру хроничног канцерског бола могу се јавити епизоде пробоја бола. Пробој бола дефинише се као пролазно погоршање бола које се јавља на терену хроничног бола, спонтано или у вези са специфичним предвидљивим или непредвидљивим окидачем. Пробој бола јавља се упркос релативно стабилној и адекватној контроли бола. Генерално се категорише као „спонтани“ када је непредвидив и „инцидентан“ када је повезан са познатим узроком. Бол који се јавља пред крај интервала дозирања не сматра се пробојем бола, већ се у основи налази лоше контролисан бол. Пробој бола типично има брз почетак (просечно три минута до постизања врхунца), кратко трајање (30–60 минута) и велику јачину.

У лечењу ове врсте бола терапија се узима по потреби. Додатна доза за пробој бола износи 1/6 укупне дневне дозе опиоида. Лечење пробоја бола је и даље проблем јер ефекат орално унесеног морфина (који се најчешће користи код нас) наступа након

30–45 минута, када бол најчешће и спонтано умине. Лек који би могао успешно да се користи за пробој бола требао би да има довољну јачину, да му дејство брзо наступа и кратко траје и да се лако примењује. Према препорукама европске асоцијације за палијативну негу (ЕАПЦ) једини лек који испуњава ове критеријуме је орални трансмукозни фентанил цитрат.<sup>(5)</sup>

### Јачина бола

Најважнија карактеристика бола је његова јачина. Не постоји мерило којим можемо мерити јачину бола. Лекар мора веровати пацијенту ако пацијент каже да има бол. Да бисмо одредили јачину бола, користимо се познатим скалама за бол које се заснивају на субјективној процени болесника. У пракси најчешће коришћена је нумеричка скала за бол градуисана од 0 до 10, при чему је 0 безболно стање, оцена 1–4 благ бол, 5–6 умерено јак, оцена већа од 7 јак бол, а оцена 10 најјачи могући бол. Бол оцењен са оценом преко 4 захтева примену аналгетика. Постоје и модификоване скале као што су визуелна и вербална скала за бол.<sup>(3)</sup>

## ЛЕЧЕЊЕ КАНЦЕРСКОГ БОЛА

### Општи принципи лечења

Бол је присутан у свим фазама малигног процеса, мада код значајног броја 56–82,3% болесника бол није адекватно лечен.<sup>(3)</sup>

Узроци неадекватног лечења су многобројни: недовољна обученост терапеута, доступност опиоида, опиофобија (како код пацијената, тако и код лекара), ставови средине и традиција. Лечење хроничног канцерског бола мора бити мултидисциплинарно са холистичким приступом, те да на тај начин лечимо целокупну патњу болесника.<sup>(3)</sup>

Опште принципе примене аналгетика формулисала је група експерата Светске здравствене организације (СЗО). Ти принципи су: „на уста“, „према сатници“,

„принцип степеница“, „према пацијенту“ и „обраћање пажње на детаље“. Уколико се ови принципи испоштују, хронични канцерски бол успешно се лечи у 70–90% пацијената.<sup>(1)</sup>

Принцип „на уста“ подразумева оралну примену свих аналгетика, укључујући и опиоиде увек када је то могуће. Од овога принципа одступа се код пацијената са дисфагијом, израженим повраћањем и гастроинтестиналном опструкцијом, као и код пацијената који не желе да узимају лек орално.

Принцип *према сатници* подразумева аналгетици треба да се примењују у редовним временским интервалима. Дозе аналгетика треба титрирати, односно постепено повећавати до постизања жељеног ефекта. Следећа доза аналгетика треба да се да пре него што престане ефекат претходне дозе. Само у том случају могуће је пацијента континуирано ослободити бола.

Принцип *степеница*: СЗО препоручује три степенице у примени аналгетика. *Прва степеница*: за лечење благог бола препоручује се примена неопиоидних аналгетика, парацетамол и нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ). *Друга степеница*: за лечење благог до умерено јаког бола користе се аналгетици прве степенице уз додатак слабих опиоида (кодеин). *Трећа степеница*: за лечење умерено јаког и јаког бола користе се јаки опиоиди (морфин) који могу да се комбинују са аналгетичима прве степенице. На овој степеници требало би искључити слаб опиоид. По потреби уз ове лекове додају се и коаналгетици. Овај постепен приступ у неким случајевима има и недостатака јер је потребно време да се интензитет бола смањи. У том случају се уместо степеница користи тзв. аналгетски лифт, који подразумева прескакање друге степенице и брзо увођење малих доза јаких опиоида. Овакав приступ захтева добро познавање терапије бола од стране лекара.

Принцип *према пацијенту* подразумева да не постоји стандардна, максимална доза лека, већ само оптимална доза, а то је она

доза лека која пацијента ослобађа бола без нежељених дејстава која се не могу подносити.

Принцип *обраћање пажње на детаље* наглашава потребу за правилном администрацијом аналгетика. Нпр. орални морфин треба давати на свака четири сата. Сатницу је потребно прилагодити навикама пацијента и пожељно је пацијенту дати детаљна упутства о примени лекова.<sup>(1)</sup>

### **Неопиоидни аналгетици у терапији канцерског бола**

Према принципима СЗО, парацетамол и НСАИЛ су први лекови који се примењују у терапији канцерског бола када је бол благог интензитета, док се у третману умерено јаког до јаког бола комбинују са опиоидима како би се избалансирао ефикасност и безбедност. Примена неопиоидних аналгетика у комбинацији са опиоидима одлаже развој толеранције, што омогућава употребу мањих доза опијата чиме се смањују њихова нежељена дејства.<sup>(1, 6)</sup>

**Ацетаминофен (парацетамол)** је неопиоидни аналгетик са мање нежељених ефеката у односу на НСАИЛ. Механизам дејства парацетамола још увек није довољно познат. Има веома слаб антиинфламаторни ефекат. Укупна дневна доза се ограничава на максимално 4gr/24 сата. Уколико се дуже употребљава у дози већој од максималне, може изазвати тешко оштећење јетре.<sup>(7)</sup>

**НСАИЛ** имају добро познату улогу у третману канцерског бола, било да се примењују сами или у комбинацији са опиоидима, када доводе до адитивне аналгезије. То је уобичајена пракса у третману одређених канцерских болних синдрома, као што су они коштаног порекла. Делују тако што инхибирају периферну синтезу простагландина, а тек недавно је сугерисано да делују и централно.<sup>(8)</sup> НСАИЛ инхибирају ензим циклооксигеназу који метаболише арахидонску киселину до простагландина и тромбоксана. Два главна изоензима циклооксигеназе су циклооксигеназа 1 (СОХ-1) и

циклооксигеназа 2 (СОХ-2). СОХ-1 је присутан у ткивима и ствара простагландине који учествују у одржавању хомеостазе, док се СОХ-2 индукује у запаљенским ћелијама и ствара медијаторе запаљења.<sup>(9)</sup> Централни ефекат је повезан са Н-метил Д-аспартатним рецепторима (НМДА) – индукованом активацијом система азот-оксид. Одређени НСАИЛ блокирају НМДА рецептор и инхибирају циклооксигеназу 1 и 2. Не постоје докази који подржавају употребу селективних инхибитора циклооксигеназе 2 у третману канцерског бола нити ови агенси имају предност над неселективним инхибиторима. Упркос широкој примени НСАИЛ само неколико студија су документовале њихову ефикасност у третману канцерског бола у поређењу са осталим болним синдромима. Поред тога подаци о безбедним и ефективним дозама из студија о неканцерском болу не могу се применити на канцерски бол с обзиром на то да пацијенти оболели од карцинома имају и друге придружене болести и да користе више лекова. Поред тога, потенцијални нежељени ефекти НСАИЛ могу бити израженији код пацијената са узнапредовалим карциномом. Најпотентнији лекови из групе НСАИЛ у остваривању аналгетског ефекта код канцерског бола су: диклофенак, индометацин и кеторолак.<sup>(8)</sup>

### **Слаби опиоиди у терапији канцерског бола**

Слаби опиоидни аналгетици користе се у третману умерено јаког до јаког бола, код болесника код којих није постигнута адекватна аналгезија неопиоидним аналгетцима. Максимална дневна доза слабих опиоида одређена је дозно зависним нежељеним ефектима, као и чињеницом да слаби опиоиди имају горњу границу ефикасности, што значи да повећање дозе слабих опиоида до максималне аналгетске дозе доводи до веће ефикасности лека, а са прекорачењем максималне дозе не повећава се ефикасност већ нежељена дејства.<sup>(10)</sup>

У групу слабих опиоидних аналгетика убрајају се: трамадол, кодеин, дихидрокодеин и декстропропоксифен.<sup>(1)</sup>

Један од најкориснијих и најинтересантнијих лекова из ове групе је трамадол. Трамадол је синтетски опиоидни аналгетик из групе аминоклохексанола. Механизам дејства је двострук, опиоидни и неопиоидни. Опиоидни механизам деловања заснива се на агонистичком дејству на опиоидне рецепторе  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ . Има умерени афинитет за  $\mu$  рецептор и слабији афинитет за  $\kappa$  и  $\delta$  рецепторе. Његов активни метаболит о- десметилтрамадол (М1) поседује већи афинитет везивања за  $\mu$  опиоидне рецепторе (има 300–400 пута већи афинитет од трамадола) чиме се остварује добра аналгезија. Неопиоидни механизам дејства остварује се блокадом преузимања норадреналина и серотонина у нервним завршецима нисходних инхибиторних путева за бол у продуженој моздини и у задњим роговима кичмене мождине чиме се онемогућава трансмисија болних надражаја у синапсама дорзалних рогова кичмене мождине. Након оралног уноса једне дозе од 100mg трамадол се брзо апсорбује и максималне серумске концентрације постиже унутар два сата. Биорасположивост након једне дозе је 68% и она расте на око 90–100% током мултипле оралне примене. Метаболише се у јетри путем цитохром П-450 ензимског система и излучује се путем бубрега. Полувреме елиминације трамадола је 5–6 сати док је за М1 8 сати.<sup>(11)</sup>

За лечење хроничног канцерског бола препоручује се орална примена трамадола и то у виду ретард таблета, са брзим и контролисаним ослобађањем. Ретард таблете трамадола су погодне за лечење хроничног канцерског бола због тога што њихово аналгетско дејство траје 8–12 сати те се узимају два пута дневно.<sup>(12)</sup>

Главна нежељена дејства су: мучнина, повраћање, вртоглавица, знојење, сува уста, поспаност и ортостатска хипотензија.

Нека нежељена дејства могу бити изазвана интеракцијом трамадола са пратећим лековима које прима око 45% пацијената. У поређењу са другим опиоидима има мали утицај на мотилитет гастроинтестиналног тракта. Респираторна депресија је ретка током хроничне употребе трамадола, мада је могућа код пацијената са бубрежном слабошћу. Ово је повезано са акумулацијом активног метаболита М1 који има дуже полувреме елиминације. Интоксикација је ретка. Симптоми предозирања јављају се када се унесе више од 25mg/kg трамадола и укључују: спазам мишића, конвулзије, кардиопулмонална депресија, миоза и повраћање. Потенцијални ризик од злоупотребе и психичке зависности је ниска у поређењу са другим опиоидима као што је морфин.<sup>(11)</sup>

### Јаки опиоиди у терапији канцерског бола

У третману јаког канцерског бола користе се јаки опиоиди: морфин, хидроморфон, фентанил ТД и метадон. Заједничка карактеристика јаких опиоида је да не постоји стандардна или максимална доза, већ оптимална доза која отклања бол без појаве нежељених ефеката који се не могу подносити.<sup>(1)</sup>

**Морфин** је ефективни аналгетик, тзв. „златни стандард“ у лечењу умерено јаког/ јаког бола. Оптималан пут уноса морфина је орални пут. Постоје две основне формулације: краткоделујући који се користи за титрацију дозе и „пробој бола“ и дугоделујући за одржавање аналгезије. Не постоји стандардна доза морфина, већ се доза титрира за сваког пацијента посебно, а почетна доза се одређује на основу претходног аналгетског третмана. Током титрације дозе пожељно је користити формулације које имају брз почетак и предвидљив ефекат како би се стабилно стање обезбедило што је пре могуће. Након оралне примене, краткоделујући морфин највише концентрације у плазми постиже већ у првом сату, а аналгетски ефекат траје 3–6 сати. Насупрот томе дугоделујући мор-

фини највишу концентрацију у плазми постижу након 2–4 сата, а аналгезија траје 12–24 сата.<sup>(13)</sup> На тржишту Републике Србије доступан је краткоделујући морфин у виду раствора који се примењују на четири сата.<sup>(14)</sup>

Морфин се метаболише у јетри, где подлеже различитим метаболичким путевима, од којих је најзначајнији глукуронидација која доводи до стварања два главна метаболита морфина: морфин-3-глукуронид (М3Г) и 3 морфин-6-глукуронид (М6Г). Примарни метаболит морфина је М3Г, али се он не може везати за опиоидне рецепторе, док М6Г испољава снажан афинитет за опиоидне  $\mu$  рецепторе и снажнији је аналгетик од самог морфина. Његови активни метаболити могу се нагомилавати код хроничне терапије, повећања дозе, дехидрације и слабости бубрега. Претпоставља се да нагомилавање М3Г доводи до неуротоксичних нежељених ефеката, док се за М6Г везује појава мучнине, седације и респираторне депресије.<sup>(15, 16)</sup>

Нежељена дејства морфина:

- од стране гастроинтестиналног тракта: мучнина, повраћање, опстипација.
- аутономна нежељена дејства: уринарна ретенција, ксеростомија, ортостатска хипотензија.
- од стране ЦНС-а: мамурлук, когнитивни поремећаји, халуцинације, делиријум, респираторна депресија, миоклонус, конвулзије, хипералгезија.
- кожа: свраб, знојење.<sup>(17)</sup>

**Хидроморфон** је полусинтетски дериват морфина, агонист  $\mu$  опиоидних рецептора. Моћнији је од морфина 5–7 пута и има слична нежељена дејства као и морфин. Постоји у формулацијама за оралну, парентералну и ректалну примену. Оралне формулације могу бити краткоделујуће и дугоделујуће.

Након оралне примене биорасположивост хидроморфона креће се од 33 до 62%. Хидроморфон се метаболише у јетри до неактивног облика, хидроморфон-3-глукуронида. Краткоделујући хидроморфон

испољава ефекат унутар 30 минута и тај ефекат траје око четири сата, док дејство дугоделујућег хидроморфона наступа након једног сата и траје 24 сата. Стабилна концентрација хидроморфона се одржава 48 сати. Примена хидроморфона захтева опрез код пацијената са инсуфицијенцијом бубрега и јетре.<sup>(18)</sup> Хидроморфон је једини орални дугоделујући опиоидни аналгетик на тржишту Републике Србије.<sup>(14)</sup>

**Фентанил** је синтетски опиоидни агонист који своје аналгетичко дејство остварује преко  $\mu$  опиоидних рецептора. Фентанил је 75–100 пута јачи од морфина вероватно због тога што је липофилан, што му омогућава брз пролазак кроз хематоенцефалну баријеру. У лечењу канцерског бола фентанил се користи у облику за трансдермалну примену и у облику за трансмукозну примену преко слузнице усне дупље. Трансдермални системи су дизајнирани тако да отпуштају фентанил при константној брзини у току 72 сата. Фентанил се на тржишту налази у дозама од 25, 50, 75 и 100mcg/часу, што одговара дози морфина од 60 до 240mg дневно.

Количина фентанила која се отпушта пропорционална је површини фластера. На апсорпцију не утиче локализација и локални проток крви. Фентанил не подлеже биотрансформацији. Углавном се метаболише преко ензимског система цитохром П-450. Главни метаболит је норфентанил, а други метаболити су: деспропионилфентанил, хидроксифентанил и хидроксиноर्फентанил. Ови метаболити показују занемарљиву фармаколошку активност. За разлику од других опиоида на метаболизам фентанила не утичу обољења јетре и бубрега. Концентрација фентанила у серуму постепено се повећава током прве апликације тако да аналгетско дејство наступа након 12 сати. Након тога концентрације остају релативно константне до краја апликационог периода.

Препоручује се за употребу код пацијената са стабилним болом који имају проблема са оралном употребом лекова и код пацијената који су активни и незгодно им је

орално дозирање. Старијим, кахектичним или изнуреним пацијентима не би требало дати више од 25mcg/сат ТД фентанила на почетку, осим уколико не узимају више од 25mg/дан оралног морфина или опиоидног еквивалента. Кoadминистрација лекова који инхибирају ЦУПЗА4 (макролиди, азолна антифунгицидна средства, инхибитори протеазе) може ослабити клиренс фентанила и може резултовати повећаним или продуженим опиоидним ефектом. Истовремена примена фентанила и централно делујућих депресора (седативи, други опијати, анестетици и хипнотици, фенотиазини, миорелаксанти, седативни антихистаминици и алкохол) може довести до хиповентилације, хипотензије и акутне седације. Фентанил је контраиндикуван у третману акутног или постоперативног бола, интермитентног или благог бола који може бити адекватно лечен неопиоидним аналгетцима. Такође, не треба га давати пацијентима који су преосетљиви на фентанил или неке друге компоненте система, код пацијената са повишеним интракранијалним притиском, тешком респираторном инсуфицијенцијом, код деце млађе од 12 година.

У облику фластера треба га применити целог на интактно подручје коже. Важно је одабрати подручје где нема длака. Пре него што се стави нови фластер, пацијенти морају правилно уклонити употребљени фластер. Примена фластера на различитим подручјима тела смањује ризик од нежељених дејстава или токсичности. Пацијенти се могу туширати са фластером. ТД фентанил неће деловати правилно и неће бити безбедан уколико се исече или оштети. Треба га заштитити од излагања екстремној топлоти. Битно је напоменути да пораст телесне температуре до 40 степени може повећати апсорпцију фентанила за око 1/3.

Најчешћа нежељена дејства су: мучнина, повраћање и опстипација. Најтеже нежељено дејство фентанила је депресија дисања. У 1–2% пацијената јављају се нежељена дејства на кожи – еритем, папуле и едем.<sup>(19)</sup>

**Метадон** је синтетски опиоид са јединственом фармакокинетиком и фармакодинамиком што доприноси његовој способности да ослободи бола пацијенте који не реагују на друге моћне опијате. Веома је потентан агонист  $\mu$  рецептора, али и антагонист НМДА рецептора и инхибитор поновног преузимања серотонина и норадреналина у ЦНС-у.<sup>(20)</sup> Ова три механизма могу објаснити бољу аналгезију и мању толеранцију на аналгетски ефекат метадона у односу на морфин. Метадон је рацемат: С-метадон углавном показује ефекат антитусика, док Р-метадон изазива аналгезију кроз афинитет за опиоидне рецепторе (његов аналгетски ефекат је дупло потентнији као рацемат).

Веома је липофилан и има велики волумен дистрибуције и висок афинитет за ткива где се акумулира након вишеструке апликације (мозак, плућа, јетра, бубрези, желудац). Има веома дуг полуживот (8–120 сати). Биорасположивост се креће од 70 до 90%. Највећим делом метаболише се у јетри преко микрозомалних ензима јетре, али такође и у зиду црева, деметилацијом преко ЦУПЗА4. Након оралне примене, појављују се у серуму већ након 30 минута, а максималне концентрације у плазми постиже након 3–4 сата. Аналгетски ефекат траје 6–12 сати, а стабилан ниво лека постиже се након 2–4 дана. Излучује се углавном преко дигестивног тракта, али и преко бубрега што зависи од рН урина. Закишељавањем урина (рН <6) расте ренална екскреција и смањује се концентрација метадона, док алкализација урина може подићи ниво метадона. У хроничној бубрежној инсуфицијенцији не долази до акумулације метадона, тако да дозе могу остати непромењене.

Антигљивична азолна средства (флуконазол и итраконазол), инхибитори поновног преузимања серотонина (ССРИ), макролиди и хинолони, диазепам, циметидин, блокатори калцијумских канала, дезипрамин, дихидроерготамин, сок грејпфрута и једна употреба алкохола могу повећати ниво метадона и погоршати неже-



љена дејства.<sup>(20)</sup> Због свог дугог и варијабилног полувремена живота није препоручљив у терапији хроничног бола малигне етиологије.<sup>(14)</sup>

**Оксикодон** је драгоцени опиоидни аналгетик који може да се примењује као прва линија терапије или када други јаки опиоиди не делују. У случају недовољне аналгезије и/или погоршања нежељених ефеката, замена другог опиоида оксикодоном може бити корисна. Ефикасна аналгезија оксикодона може бити повезана са високим афинитетом за к рецепторе, брзим проласком кроз хематоенцефалну баријеру и већим концентрацијама у мозгу него у плазми. Показује високу биорасположивост након оралне примене, што је и најзначајнија разлика између оксикодона и морфина. Највише концентрације у плазми постиже унутар 25 минута након интравенске примене,

1,3 сата након уноса брзоделујуће оралне формулације и 2,6 сати након примене формулације са контролисаним ослобађањем. Метаболише се у јетри до нор-оксикодона путем ЦУПЗА4 и много мање до оксиморфона преко ЦУП2Д6. За разлику од других метаболита, оксиморфон показује висок афинитет за к рецепторе. На елиминацију оксикодона значајно утиче хепатични проток крви, тако да дозу оксикодона треба редуковати код пацијената са цирозом јетре или неким другим општењем јетре. Излучује се путем бубрега па се доза смањује код пацијената са слабошћу бубрега.

Нежељени ефекти су слични као и код других опиоида: сува уста, опстипација, мучнина, повраћање, свраб, вртоглавица, сомноленција и конфузија.<sup>(21)</sup>

## ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Cancer pain relief with a guide to opioid availability. Second ed. Geneva: WHO, 1996.
2. International Association for the Study of pain, IASP. Twycross R et al. Oxon (UK): Radcliffe medical press. 2001.
3. Breivik H, Cherny N, Collet F. et al. Cancer-related pain: a pan European Survey of prevalence, treatment and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009; 20: 1420-1433.
4. Васић Љ, Војиновић Р. Терапија и таксономија канцерског бола – да ли је потребан нови приступ? *Medicus* 2008; 8(4): 138–143.
5. Guidelines for the management of breakthrough pain in patient with cancer. *JNCCN*. 2013; 11: 5-29-S-36.
6. Mercandante S, Giarratano A. The long and winding road of non steroidal antiinflammatory drugs and paracetamol in cancer pain management: A critical review. *Critical reviews in Oncology/Hematology* 2013; 87(2): 140–5.
7. Guidelines for the management of cancer-related pain in adults. *Cancer Care Nova Scotia*, 2005.
8. Induru R, Lagman R. Managing cancer pain: frequently asked questions. *Cleve Clin J Med*, 2001; 78(7): 449–64.
9. Patrignani P, Tacconelli S, Sculli MG, Capone ML. New insights into COX-2 biology and inhibition. *Brain Res Brain Res Rew*, 2005; 48(2): 352–9.
10. Lipman AG. Clinically relevant differences among the opioid analgesics. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47(8 Suppl): S7-13.
11. Leppert W. Tramadol as an analgesics for mild to moderate cancer pain. *Pharmacological reports*. 2009; 61: 978–992.
12. Бошњак С, Божовић-Спасојевић И, Бошков Н, Вјетров С, Шумарац Љ, Парезановић А. et al. Примена таблета трамадол ретарда у иницијалној фази лечења умерено јаког и јаког канцерског бола: отворено, мултицентрично, клиничко испитивање. *Српски Архив за*

целокупно лекарство, 2007; 135(2007): 7-8 п. 453-460-

13. European Association Fortnightly Review: Morphine in Cancer pain: Modes of administration - Expert Working group of the European Association for Palliative Care. *BMJ* 1996; 312: 823.

14. Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе. Хронични бол малигне етиологије. Национални водич добре клиничке праксе, 2013.

15. Buera E, Palmer JL, Bošnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C. et al. Methadone versus morphine at first line strong opioid for cancer pain: a randomized double blind study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 185–92.

16. De Gregory S, De Gregory M, Ranzani GU, Allegri M, Minela C, Regazzi M. Morphine metabolism, transport and brain disposition. *Metab Brain Dis*, 2012; 27(1): 1-5.

17. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davic C, Fallon M, McQuay H. et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: An evidence-based report. *JCO*, 2001; 19(9): 2542–2554.

18. Kumar M, Lin S. Hydromorphone in the management of Cancer-related pain: an update on routes of administration dosage forms. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 2007; 10(4): 504–518.

19. Radovanović D, Pjević M, Malbaša Z, Stokić A. The use of transdermal fentanyl in the treatment of cancer pain. *Archive of Oncology*, 2002; 10(4): 263–6.

20. Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer*, 2001; 9(2): 73–83.

21. Leppert W. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. *Pharmacological reports*, 2010; 62: 578–591.

---

Контакт: Др Јелена Вукосављевић, Козарачка 4/44, 35000 Јагодина, 060 627 0506,  
e-mail: cokicmokic@gmail.com