

## Revijalni članak

## Review article

## STARI LEKOVI – NOVI LEKOVI (Lekovi)

## OLD DRUGS ARE NEW AGAIN (Drugs)

Jelena Jovičić<sup>1</sup>, Branka Gvozdić<sup>1</sup>, Ljubiša Volaš<sup>1</sup>,  
Tatjana Brkić<sup>1</sup>, Nataša Petrović<sup>1</sup>, Nebojša Lađević<sup>1,2</sup>

Jelena Jovičić<sup>1</sup>, Branka Gvozdić<sup>1</sup>, Ljubiša Volaš<sup>1</sup>,  
Tatjana Brkić<sup>1</sup>, Nataša Petrović<sup>1</sup>, Nebojša Lađević<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za urologiju KCS, Odeljenje anestezije i reanimacije,  
Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

<sup>1</sup>Urology Hospital, Department of anesthesia and resuscitation,  
Clinical centre of Serbia, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

## Sažetak

## Abstract

Korišćenje postojećih lekova pri stvaranju novog oblika leka je jedan od načina primene povoljnih farmakoloških karakteristika leka. Tako su postupci preformulacije i promene indikacionog područja daleko isplativiji. Neraskidivi deo multimodalnog pristupa u terapiji bola su modulatori bola poput ketamina, klonidina i lidokaina, koji su pogodni za modifikovanje putem ova dva postupka. Decenijama korišćeni u osnovnim indikacijama, danas su sve bliži tome da postanu prihvaćeni kao lekovi poslednjeg izbora u terapiji bola.

The societal cost of development of new medications is high. The faster and more economical approach is to use already proven pharmacological characteristics of drugs in use for development of new drug formulations. Reformulation and repurposing processes are more economical. Modulator substances such as ketamine, clonidine and lidocaine represent an obligatory part of multimodal approach in pain therapy. They are ready for those two processes. For decades used in their basic indications, nowadays they are close to become accepted as medicines of last choice in modern approach of pain therapy.

**Gljučne reči:** bol; modulatori; terapija; indikacija

**Key words:** pain; modulators; therapy; indication

## Uvod

Obzirom na to da je akutni bol praiskonski zaštitni simptom, a da je hronični bol označen kao bolest savremenog čoveka, zbrinjavanje obe vrste bola, prema Montrealskoj deklaraciji, predstavlja osnovno pravo svakog čoveka i etički imperativ<sup>1</sup>. U eri dobro razvijene farmaceutske industrije, postoji ogroman pritisak društva za proizvodnju novih grupa farmakoloških sredstava u cilju tretiranja bolnih stanja.

Osnovna mana novih grupa lekova je nedovoljno poznati spektar neželjenih dejstava, koji se otkriva nakon dovoljno duge upotrebe u praksi. Kako navodi Pharmacy Times iz 2011. godine<sup>2</sup>, za dobijanje odobrenja od Federal drug administration (FDA) za plasiranje novog leka na tržište, potrebno je ogromno finansijsko ulaganje i prelazak dugog puta u sprovođenju pretkliničkih i kliničkih istraživanja. Na primer, 1996. godine, 53% podnetih zahteva za sprovođenje kliničkog istraživanja bilo je odobreno od strane FDA, za razliku od 19% zahteva koliko je bilo podržano 2009. godine<sup>3</sup>. Taj

trend se i dalje održava. Ono što je preporuka ovih autora je da se stari, već dobro poznati farmakološki profil lekova proširi novim indikacionim područjem (eng. repurposing) i da se poznate farmakokinetske i farmakodinamske osobine iskoriste za unapređenje formulacije leka (eng. preformulation). Kroz navedena dva procesa, prolaze neki od najmoćnijih medikamenata iz palete multimodalnog pristupa terapiji bola.

Kako navode Wu i saradnici, multimodalni pristup lečenju akutnog postoperativnog bola, koji obuhvata i upotrebu modulatora bola, terapijski je pristup koji bi poboljšao kontrolu bola i smanjio potrebu za primenom opioida<sup>4</sup>. Međutim, problematika koju ističu ovi autori se odnosi na širok dijapazon primenjenih doza istog leka, kombinaciju različitih tehnika u različitoj vrsti hirurgije, a sve to ne stvara podlogu za formiranje jednog konzistentnog zaključka. Nasuprot ovom podatku, u tertmanu hroničnog nemalignog bola, primena multimodalnog pristupa i modulatora bola je neophodan terapijski pristup s obzirom na komplek-

**Autor za korespondenciju:** Jelena Jovičić, Klinika za urologiju KCS, Resavska 51, 11000 Beograd, Telefon: 064/554 94 56, E-mail: jovicicjelena@gmail.com

**Corresponding author:** Jelena Jovičić, Urology Clinic Clinical Centre of Serbia, 51 Resavska Street, 11000 Belgrade, Telephone: +38164 554 94 56, E-mail: jovicicjelena@gmail.com

snost patofiziološke pozadine hroničnog bola<sup>5</sup>. U preventivnoj upotrebi i u modulaciji bola, primena dobro poznatih i dugo korišćenih lekova, kao što su ketamin, klonidin i lidokain, pronašla je svoje značajno mesto. Zajedničko svojstvo modulatornih supstanci je aditivni efekat sa opioidima pa se kao posledica njihove primene redukuje doza opioida i neželjeni efekti opioidne terapije.

## Metodologija

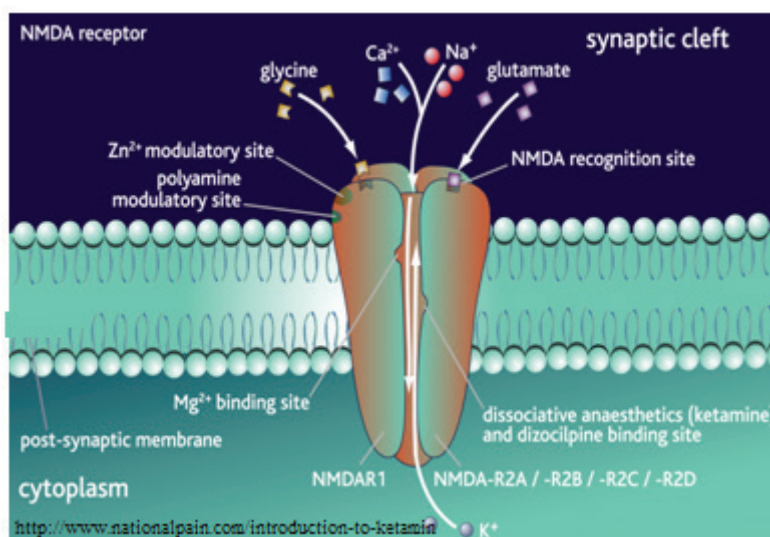
Pretragom stručne literature, Cochranove i PubMed elektronske baze podataka za poslednjih 20 godina, pronašli smo publikacije koje govore u prilog „starim” lekovima koji se uspešno koriste u novom indikacionom području, kod terapije akutnog i hroničnog bola.

## Ketamin

Ketamin je sintetisan 60-ih godina prošlog veka. Od početka je poznat po simpatikomimetskom svojstvu koje obezbeđuje izvanrednu stabilnost kardiovaskularnog sistema. Dugo je primenjivan u anesteziji kao hipnotik, a sa ispoljenim bronhodilatatornim efektom i efektom prezervacije faringealno-laringealnog refleksa, otvoren je put njegovoj primeni u jedinicama intenzivnog lečenja<sup>6</sup>. U pedijatrijskoj kardiohirurgiji je i dalje u upotrebi kao hipnotik, dok je u populaciji odraslih napušten, zbog disocijativnih fenomena za koje je dokazano da su dozno zavisni. Sa druge strane, u animalnoj medicini je jedini primenjivani hipnotik. Afinitet ketamina za različite grupe receptora i osobenost

ketamina da se primenom malih, subanaestetičkih doza postiže analgetski efekat, iskorišćen je u terapiji bola<sup>7</sup>. Farmakološki, ketamin predstavlja liposolubilni rastvor, sa volumenom distribucije 3 l/kg u biološkom sistemu, poluvremenom eliminacije 2–3 sata, koji se metaboliše u jetri do aktivnog metabolita norketamina, a ekskretuje se putem urina. Zbog ekscitacije simpatičkog nervnog sistema, ne primenjuje se kod pacijenata koji imaju povišen intrakranijalni ili intraokularni pritisak, neregulisanu hipertenziju, a sa oprezom se primenjuje kod pacijenata koji imaju koronarnu bolest.

Jedna od najinteresantnijih uloga ketamina je njegov modulatorni efekat u kontroli akutnog i hroničnog bola, zasnovan na mehanizmu dejstva ketamina na NMDA glicinsku grupu receptora u kičmenoj moždini, u interneuronima gde se menja percepcija bolne draži, odnosno na mestu gde se sreću ascendentni i descendentni signali. Ketamin se predominantno vezuje za NMDA receptor, ali i za  $\mu$  receptore, monoaminske receptore, muskarinske receptore i voltažno-zavisne kalcijumove kanale. NMDA receptor se smatra ključnim za razvoj opioidne tolerancije i hiperalgezije, pa se primenom ketamina prevenira nastanak fenomena centralne senzitivizacije. Ketamin predstavlja nekompetitivni blokator ove grupe receptora<sup>8</sup>. Za vezivanje ketamina za feniciklidinsko mesto na NMDA receptoru, sa unutrašnje strane jonskog kanala, potrebno je da jonski kanal bude otvoren, tj. da je receptor aktivan. To omogućava spora kalijumova struja koja održava kanal dovoljno dugo otvorenim i doprinosi vezivanju ketamina za receptorsko mesto (slika 1).



Slika 1: Vezujuće mesto ketamina na NMDA receptoru

Ovo su stara saznanja o ketaminu, a klinička iskustva stečena su na osnovu primene ketamina u anesteziji, iz čega se slobodno može zaključiti da su anesteziolozi oni od kojih se očekuje da pokažu smelost i inovativnost u primeni. Od pronalaska ketamina, u terapiji bola je prepoznata njegova primena u tretmanu hroničnog regionalnog bolnog sindroma i neuropatskog bola<sup>9</sup>. Međutim, ovo indikaciono područje je ostalo u senci primene ketamina kao hipnotika, od koje se na kraju odustalo zbog ispoljenih neželjenih ekscitatornih fenomena.

Zajednička činjenica u svim radovima koji opisuju primenu ketamina kao modulatora bola je da je doza višestruko manja od anestetičke, ali postoje razlike u podacima o optimalnoj dozi i dužini primene, kao i o vrstama hirurgije pogodnim za njegovu upotrebu.<sup>6,7</sup> U literaturi je navedena i njegova nedovoljno istražena epiduralna aplikacija<sup>10</sup>. Randomizirana dvostruko slepa studija koja je poredila efekte kombinacije ketamina i bupivakaina, aplicirane preoperativno kroz epiduralni kateter plasiran u 7–8 torakalnom međupršljenskom prostoru, pokazala je da se njenom primenom, kod pacijenata nakon totalne gastrektomije, obezbeđuje kvalitetna analgezija i bolja hemodinamska stabilnost u odnosu na fentanil i bupivakain, kombinaciju primenjenu istim putem<sup>11,12</sup>. Dodatno, kod ovih pacijenata je zabeležen brz psihomotorni oporavak i rana trahealna ekstubacija<sup>12,13</sup>. U ovim studijama je korišćen racemski oblik ketamina u dozi od 50 mg u 20 ml 0,125% bupivakaina<sup>11–13</sup>. Semple i saradnici su prikazali da epiduralno primenjen ketamin pokazuje dozno zavistan efekat, ali sa napomenom da veća doza povećava incidence komplikacija u formi promena ponašanja<sup>14</sup>. Korišćenje levogire forme može da snizi incidencu neželjenih efekata.

Najzastupljenije su publikacije koje opisuju intravensku primenu ketamina u abdominalnoj hirurgiji<sup>11–14</sup>. Kako u populaciji odraslih, ketamin se može sa velikim uspehom primenjivati i u pedijatrijskoj populaciji uz manji rizik za nastanak ekscitatornih fenomena<sup>15</sup>. U publikacijama koje su nama bile dostupne, intravenska doza 0,1–0,3 mg/kg je doza kojom se postiže željeni efekat bez ekscitatornih fenomena. Ukoliko su i zabeleženi, oni su u blagoj formi, kontrolišu se redukcijom primenjene doze leka. U svim publikacijama koje smo pronašli, ketamin je primenjen u subanestetičkoj dozi različitog intervala, u obliku intravenske infuzije različitog trajanja ili bolus doza. Laskowski

i saradnici su u revijalnom radu pokušali da sistematizuju studije, u cilju postizanja jedinstvenog zaključka<sup>16</sup>. U 64 studije, oni su posmatrali efekat ketamina na kontrolu postoperativnog bola, potrošnju opioida i neželjene efekte kombinovane terapije, u poređenju sa placebo grupama. Radi homogenizacije uzorka, nisu uzeli u obzir studije koje su razmatrale efikasnost ketamina u poređenju sa regionalnom anestezijom. Zaključili su da ketamin izuzetno dobro kontroliše akutni postoperativni bol, da redukuje dozu opioida, ali da ima ograničeni učinak kod hirurgije glave i vrata. Najveći učinak ostvaruje kod najbolnijih operativnih zahvata, u abdominalnoj i grudnoj hirurgiji. Kako navode pojedine grupe autora, intravenskom primenom bolus doze koja je  $\leq 0,5$  mg/kg i infuzije 0,12–0,2 mg/kg/h u trajanju do 72 sata, prevenira se pojava psihomimetskih fenomena<sup>17–19</sup>.

Gorlin i saradnici u revijalnom radu savetuju jedan modalitet bezbedne kliničke primene ketamina u terapiji akutnog postoperativnog bola<sup>20</sup>. Oni navode da bi kod operacija koje traju do 60 minuta trebalo primeniti bolus 0,1–0,3 mg/kg i.v. ketamine, neposredno posle indukcije anestezije. Kod operacija koje traju duže od 60 minuta, trebalo bi da se primene iste bolus doze, koje se ponavljaju na 45–60 minuta. Ukoliko se planira primena ketamina i postoperativno, potrebno je da isti bolus bude praćen infuzijom 0,1–0,2 mg/kg/h do 72 sata, najduže. Međutim, oprečan je stav među autorima o koristi primene subanestetičkih doza ketamina kod pacijenata koji su preoperativno na hroničnoj upotrebi opioida<sup>21,22</sup>.

U akutnom postoperativnom bolu, ketamin se primenjuje da bi redukovao primenjenu dozu opioida, neželjene efekte terapije opioidima, a sačuvao kontrolu bola. U hroničnom bolu, ketamin prevenira razvoj fenomena hiperalgezije i tolerancije. Kako navode Melzak i Wall<sup>23</sup>, u kontroli akutnog postoperativnog bola, ketamin kao najpotentniji modulator bola treba da se primeni kod populacije pacijenata kod koje se očekuje nezadovoljajuća kontrola postoperativnog bola (pacijenti na hroničnoj opioidnoj terapiji, višestruko operisani pacijenti, pacijenti koji su primali hemio ili radioterapiju). Takođe, prema navodima istih autora, u tretmanu hroničnog malignog i nemalignog bola, treba da se primeni kod neadekvatnog odgovora na primenjenu terapiju, naročito terapiju opioidima (kod sumnje na hiperalgeziju i toleranciju).

Populacija pacijenata koja je na hroničnoj terapiji opioidima je potencijalno grupa kod koje ketamin neće imati pozitivan učinak (tzv. non-responder). Prepreka u bezbednoj primeni ketamina u vanbolničkim uslovima je nedostatak preparata za oralnu upotrebu kao i adekvatnog nadzora za izdavanje i upotrebu ketamina.

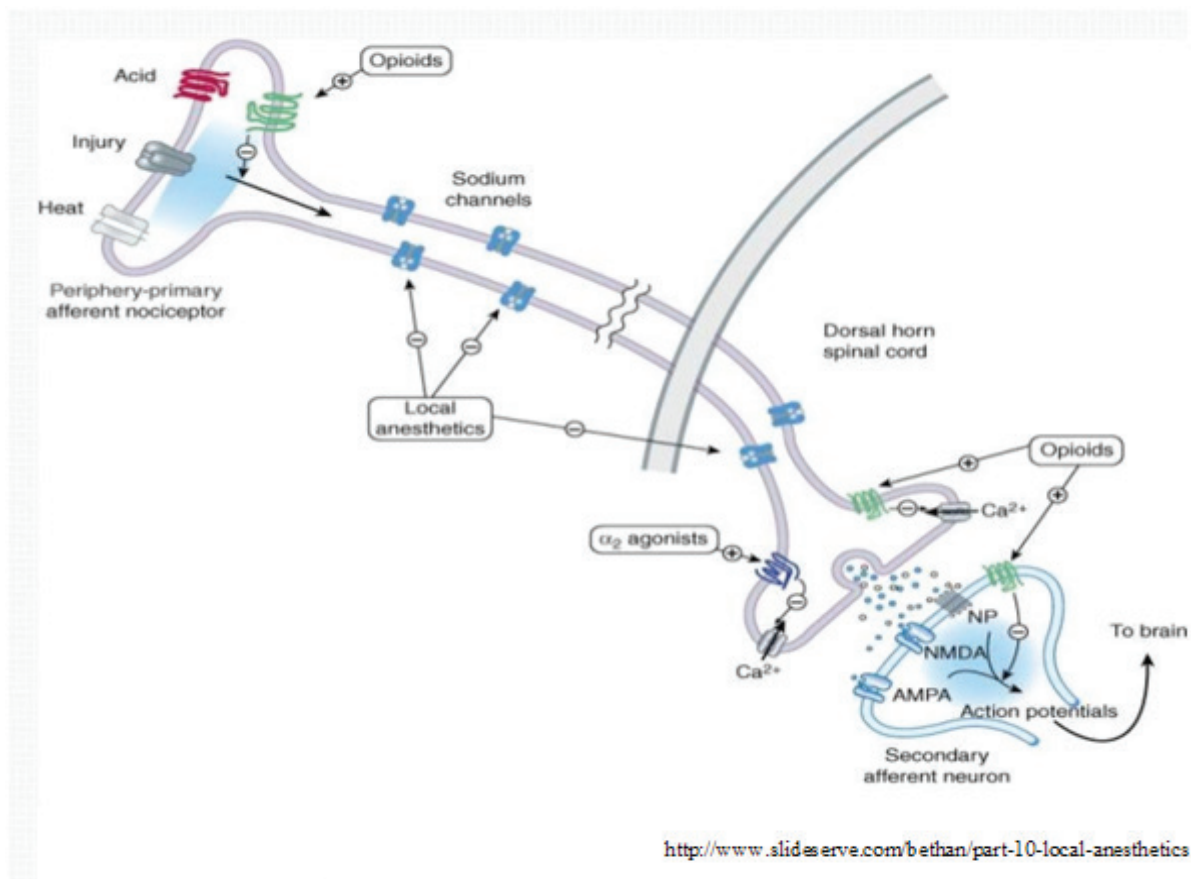
### **Klonidin**

Klonidin je poznat i niz godina korišćen kao antihipertenziv sa centralnim mehanizmom dejstva, zasnovanim na presinapsnoj aktivaciji  $\alpha_2$  receptora u nucleus tractus solitariusu. Kao posledica aktivacije ove grupe receptora, nastaje smanjeno postsinaptičko oslobađanje noradrenalina i vazodilatatorni efekat<sup>24</sup>. Izraženo simpatikolitičko svojstvo klonidina je njegova osnovna mana u primeni, intravenskim ili epiduralnim putem. Pored hemodinamskog neželjenog efekta, aktivacijom  $\alpha_2$  receptora dolazi do povećane sekrecije glukagona, a smanjene sekrecije insulina u pankreasu i posledičnog povećanja glikemije. Zbog inhibicije sekrecije noradrenalina, ne primenjuje se kod pacijenata obolelih od depresije i dijabetes melitusa.

Klonidin je liposolubiln, lako prolazi krvno-moždanu barijeru, metaboliše se u jetri do neaktivnih metabolita i izlučuje se putem bubrega<sup>25</sup>. Isti autor ističe i antiinflamatorni efekat klonidina sa smanjenim oslobađanjem proinflamatornih citokina, tumor necrosis factor alfa (TNF $\alpha$ ). Simpatikolitičko svojstvo je izraženije ukoliko se klonidin primenjuje intravenskim putem te je poželjnija epiduralna primena klonidina, kao dodatka osnovnom rastvoru analgetika i anestetika. Klonidin se primenjuje u bolusu od 1 mcg/kg, ne kao kontinuirana epiduralna infuzija. Nakon epiduralne aplikacije, analgetski efekat klonidina se ostvaruje aktivacijom  $\alpha_2$  receptora u ganglionima zadnjih korenova kičmene moždine (slika 2). Davne 1995. godine, Cook i saradnici su publikovali rad koji je analizirao efekat i trajanje kaudalnog bloka kod dece nakon jednokratno aplikovanih: lokalnog anestetika, ketamina, klonidina 2 mcg/kg i adrenalina. Zaključak ovih istraživača je da među grupama nije bilo statistički značajne razlike u kontroli bola, ali da je uočena visoko statistički značajna razlika u trajanju bloka između kontrolne grupe i ispitivanih grupa. U grupi koja je dobila ketamin, blok je bio najdužeg trajanja, što je u skladu sa publikaci-

jama ranijeg datuma na koje se pozivaju autori<sup>26</sup>. Uticaj na hemodinamiku nije komentarisano.

Rockemann i saradnici<sup>27</sup> su kod adultnih pacijenata podvrgnutih pankreatektomiji posmatrali uticaj datog klonidina 4 mcg/kg i 2 mg morfina, bez prisustva lokalnog anestetika u primenjenom rastvoru u epiduralni prostor kroz nivo T7–T10. Zaključak ove grupe autora je da je pretpostavljeni aditivni efekat klonidina i morfina dokazan, ali da je hemodinamska reperkusija primenjenog klonidina značajan faktor koji utiče na selekciju populacije pacijenata. Naime, oni su dokazali da je hipotenzija posledica značajnog smanjenja udarnog volumena srca, ali mnogo više je posledica bradikardije. Averbuch i saradnici<sup>24</sup>, u publikaciji od 2016. godine, ispitivali su do sada malo publikovanu oralnu administraciju klonidina od 0,15 mg u svrhu kontrole bola kod pacijenata podvrgnutih abdominalnoj hirurgiji. I ovi istraživači su se susreli sa istim hemodinamskim posledicama primene klonidina, ali sa dobrom kontrolom bola, sličnom kao posle epiduralne aplikacije. Dok Cook sa saradnicima, 1995. godine, opisuje spinalnu degeneraciju kod intratekalne administracije klonidina na osnovu prethodno publikovanih radova<sup>26</sup> i na osnovu istraživanja sprovedenih na animalnim modelima, Siddal sprovodi istraživanje, 2016. godine, na humanim modelima sa povredom kičmene moždine<sup>28</sup>. Kao posledicu povrede, pacijenti imaju zaostali neuropatski bol koji je farmako rezistentan. Takođe je ispitivan efekat intratekalno primenjenog 50–100 mcg klonidina u kombinaciji sa morfinom, čija se doza izračunavala prema dnevnoj oralnoj potrošnji opioida, u odnosu 1/100 – 1/200. Kontrolnim grupama je aplikovan jedan od ova dva leka. Iz studije su bili isključeni pacijenti sa oštećenjem kičmene moždine iznad C4 nivoa, zbog respiratorne depresije koja može da koincidira sa aplikacijom morfina. Utvrđeno je da je maksimalna efektivna doza morfina bila 0,75 mg, a klonidina 50 mcg. Ovi istraživači su određivali nivo oba leka u likvoru i serumu, 45 minuta nakon administracije. Utvrdili su da ne postoji klonidin ni u jednom kompartmentu, dok je morfin detektovan u oba. U ovom istraživanju, približno isti terapijski efekti postignuti su samostalnom primenom klonidina 50 – 100 mcg, sa manje hemodinamskih neželjenih efekata u poređenju sa kombinovanom primenom. U obe grupe, osim kontrolne, koja je primila fiziološki rastvor, zabeležena je hiposa-



**Slika 2:** Model nastanka bola i target mesta dejstva analgetika i modulatornih supstanci

turacija: kod 50% pacijenata u morfinskoj grupi, 33% u klonidin grupi i 44% u grupi koja je primila oba leka. Hipotenzija je zabeležena kod 56% pacijenata koji su primili oba leka, 6% pacijenata koji su primili morfin, 53% pacijenata koji su primili klonidin. Iz ovih rezultata bi se moglo zaključiti da hiposaturacija nije posledica hipotenzije, već efekta morfina na respiratorni centar. Intenzitet bola je smanjen za više od 80% u sve tri grupe, osim u kontrolnoj.

U publikacijama se ističe uspešna epiduralna primena klonidina kod porodilja, međutim sa ekstremno velikim oprezom zbog posledične hipotenzije i bradikardije. Kako klonidin prolazi placentalnu barijeru u dozama većim od 1 mcg/kg, posledično može da izazove fetalnu bradikardiju. Aveline i saradnici su primenili 30 mcg klonidina u kombinaciji sa 0,120% ropivakainom kod jedne grupe porodilja, dok su kod druge grupe porodilja primenili kombinaciju 0,120% ropivakaina i 60 mcg klonidina. Kontrolna grupa je primila samo ropivakain u istoj koncentraciji<sup>29</sup>. Poređenjem uticaja klonidina i ropivakaina na kupiranje bola i efekta na hemodinamiku porodilja i Apgar skor

novorođenčeta, autori su zaključili da ne postoji statistička značajnost u zabeleženoj jačini bola između ispitivanih grupa, ali da postoji statistička značajnost u trajanju bloka. Kod populacije koja je primila 60 mcg klonidina i ropivakain 0,120%, zabeležena je hipotenzija, gde je srednja maksimalna vrednost sistolonog pritiska 104 mmHg (75–135) u poređenju sa grupom koja je primila 30 mcg – 114 mmHg (90–133). U sve tri grupe, nije zabeležena maternalna bradikardija, niti uticaj na Apgar skor.

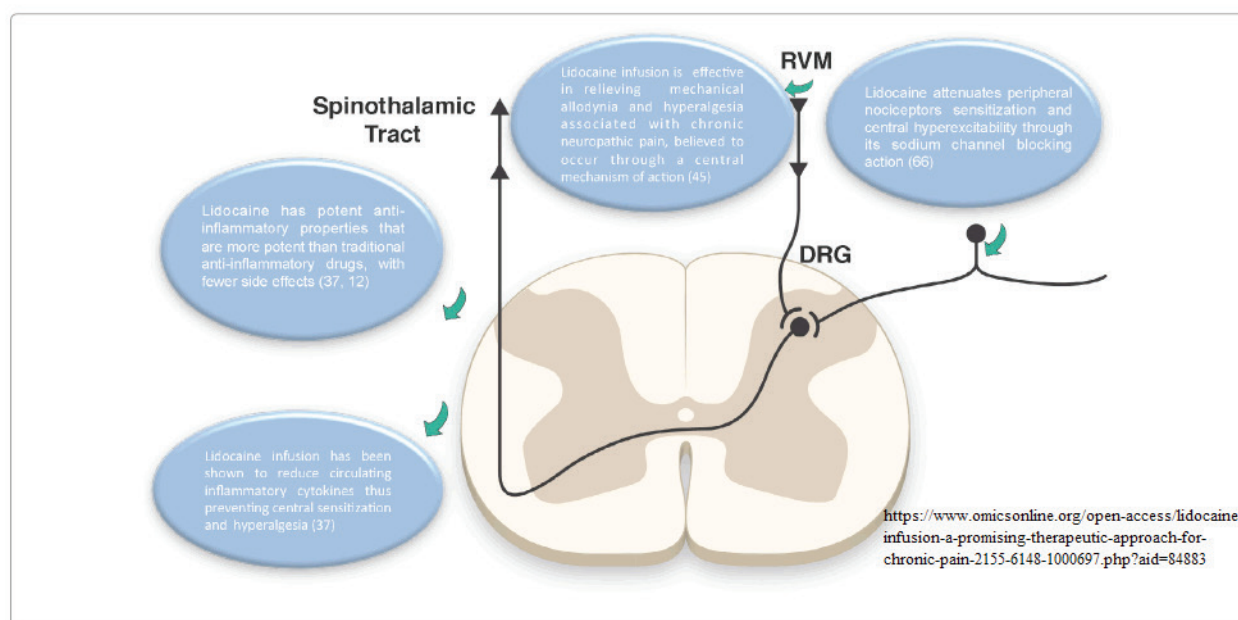
### **Lidokain**

Lidokain je poznat i široko primenjivan kao lokalni anestetik amido-amidne strukture, izrazito liposolubiln, što mu omogućuje različite puteve primene<sup>6</sup>. Metaboliše se u jetri do aktivnih metabolita, od kojih je etil-glicin-ksilidin (EGX) potentan isto koliko i lidokain, o čemu bi trebalo da se vodi računa prilikom ponavljane ili kontinuirane primene. Lidokain ima veliki ekstrakcioni koeficijent jetre (high extraction ratio), što znači da je njegov metabolizam u potpunosti uslovljen protokom krvi kroz jetru, značajno manje funkcionalnim sta-

tusom hepatocita. Kod pacijenata sa srčanom insuficijom i smanjenim udarnim volumenom, ne preporučuje se ponavljano primenjivanje lidokain.

Osnovni mehanizam dejstva lidokaina podrazumeva blokadu voltažno-zavisnih natrijumovih kanala, kojim se inhibiraju spontana ektopična pražnjenja oštećenog nerva, bez uticaja na normalnu kondukciju<sup>7</sup>. Istovremeno, na subcelularnom nivou deluje antinflatorno, inhibirajući stvaranje proinflatornih citokina inhibicijom sekretorne aktivnosti B-limfocita<sup>30</sup>. Lidokain se vrlo uspešno primenjuje u tretmanu hroničnog neuropatskog bola, koji se karakteriše ushodnom regulacijom broja natrijumovih kanala (slika 3).

za primenu lidokaina su abdominalne operacije, ali prema nekim publikacijama, samo one abdominalne operacije praćene resekcijom creva i otvaranjem peritoneuma. Preporučena doza lidokaina je i.v. 1–1,5 mg/kg/h<sup>34,35</sup>. Kako lidokain ima manji modulatorni i analgetski potencijal od ketamina i klonidina, zbog različitog mehanizma dejstva, bilo je pokušaja u pronalaženju pozitivnog efekta primenom većih doza od preporučene. Međutim, Dale i saradnici<sup>36</sup> su pokušali da merenjem plazmatske koncentracije lidokaina odrede najoptimalniji odnos doze i efekta. Pozivajući se na ranije publikacije, ovi autori su zaključili da benefit od intraoperativne primene lidokaina imaju samo pa-



**Slika 3:** Primena lidokaina u prevenciji centralne senzitivacije

Novo indikaciono područje za primenu lidokaina je prevencija postoperativnog ileusa i postoperativne mučnine koji su se pokazali kao značajni faktori kvaliteta postoperativnog oporavka i trajanja hospitalizacije<sup>31,32</sup>. Međutim, polemika se vodi oko indikacije za ovu primenu.

Lidokain je preporučan za perioperativnu analgeziju u donjoj otvorenoj abdominalnoj hirurgiji, kada postaje manifestno antiinflatorno dejstvo lidokaina<sup>33</sup>. Ovaj efekat za posledicu ima bolju kontrolu bola zbog uticaja na kondukciju u oštećenim nervnim vlaknima peritoneuma, smanjuje peritonealni nadražaj, posledično smanjuje potrebu za opioidima u terapiji bola, prevenira postoperativnu mučninu, poboljšava kvalitet oporavka i skraćuje hospitalizaciju. Indikaciono područje

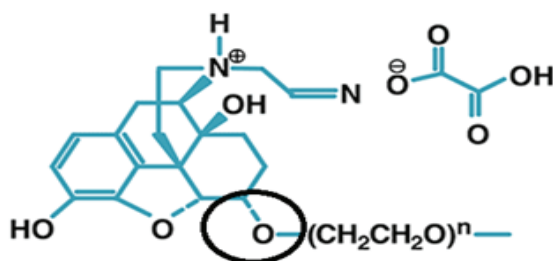
cijenti podvrgnuti operacijama na crevima i žučnoj kesi, dok su bez benefita urološke operacije (osim operacija prostate), ginekološke, ortopedske, operacije na srcu i operacije u regiji glave i vrata<sup>37–40</sup>.

### *$\alpha$ -Naloxol*

Primer leka čija je izmena farmakološke forme doprinela značajnom unapređenju terapije bola kod hronične primene opioida je derivat  $\alpha$ -naloxola. Naloxol je u literaturi i u praksi poznat kao antagonist  $\mu$ -opioidnih receptora, derivat naloksona koji se paraenteralno primenjuje u stanjima predoziranosti opioidima. Zbog kratkog poluvremena eliminacije, doze se moraju ponavljati. Hronična upotreba opioida u terapiji hroničnog

maligog bola, povezana je sa nizom neželjenih efekata opioidne terapije, od kojih su dominantni gastrointestinalni neželjeni efekti, mučnina i opstipacija, zbog vezivanja opioida za receptore mienteričkog pleksusa. Vrlo uporno neželjeno dejstvo opioidne terapije, uprkos dobrom kupiranju bola, značajno remeti kvalitet života pacijenata. Ovo je navelo farmaceutske kuće da razmišljaju o uvođenju leka koji bi kupirao gastrointestinalna neželjena dejstva opioida<sup>41</sup>.

Biohemijskom modifikacijom  $\alpha$ -naloxola došlo se do oralne formulacije leka veće molekulske mase, koji ostvaruje lokalni efekat na  $\mu$ 2-opioidnim receptorima. Takav preparat predstavlja „pegilovani” derivat  $\alpha$ -naloxola (slika 4), nastao



<https://newdrugapprovals.org/2016/08/25/naloxegol/>

**Slika 4:** Hemijska transformacija  $\alpha$ -Naloxola (proces „pegilacije”)

formiranjem etarske veze između molekula naloxola i polietilen-glikola (PEG). Ovaj preparat je u kliničkoj upotrebi od 2014. godine i za sada pokazuje zavidne rezultate. Kako navode Floettmann i saradnici<sup>42</sup>, primenjuje se oralnim putem, u jednoj dnevnoj dozi, brzo se apsorbuje, sa poluvremenom eliminacije 6–12 sati, metaboliše se mikrozomalnim sistemom jetre, a ekskretuje se putem creva. Ne prolazi hematoencefalnu barijeru, pa nema bojazni od antagonističkog efekta na  $\mu$ 1-receptorima I neutralizacije opioidne terapije.

### Zaključak

Prelistavajući literaturu kroz decenije, možemo uočiti da su se lekovi koji igraju ulogu modulatora bola zadržali u primeni pokušajima autora da izvuču njihove pozitivne efekte. Publikacije, objavljene sa vremenskom distancom od nekoliko decenija

ukazuju na različita, ali i zajednička iskustva u primeni ovih supstanci, različite puteve primene, indikacije i neželjena dejstva. Svakako da nas istorija uči da ovi lekovi predstavljaju značajnu osnovu za naprednu upotrebu modulatora bola i u vanbolničkim uslovima kao i da stari lekovi mogu imati niz novih indikacija u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

### Literatura

1. arhiv2012.labris.org.rs/labris/aktivnosti/pravno.../1309-montrealska-deklaracija.html
2. Hahn K. Old Drugs are New again. Pharmacy Times. [www.pharmacytimes.com/publications/issue/june](http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/june)
3. Di Masi Ja, Feldman L, Seckler A, Wilson A. Trends in risks associated with new drug development: success ra-

tes for investigational drugs. *Clinical Pharmacol Ther* 2010; 87:272–277.

4. Christopher W, Srinivasa R. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet* 2011; 377:2215–25.

5. Turk D, Wilson H, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet* 2011; 377:2226–35.

6. Miller R, Cochen N, Erikson L et al. Anesthesia and treatment of chronic pain. In: *Millers Anaesthesia*. Elsevier 2015; 64:1908–1910.

7. Barash P, Cullen B, Bruce F. Non-opioid intravenous anesthesia. In: *Clinical Anesthesia*. Lippincott W&W 2006; 13:345–347.

8. Hirota K, Lambert G. Ketamine its mechanism of action and unusual clinical uses. *Br J Anesthesia* 1996; 77:441–443.

9. Persson J. Ketamine in pain management. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2013; 19:396–402

10. Yaksha TL. Epidural ketamine: useful mechanistically novel adjuvant for epidural morphine. *Reg Anesth* 1996; 21:508–13.

11. Stamenković D, Janković Z. Thoracic peridural analgesia in combination with general anaesthesia for gastrectomy: bupivacaine with fentanyl vs. bupivacaine with ketamine. *British Journal of Anaesthesia* 1999; 82(Suppl.1):A 574.

12. Janković Z, Stamenković D, Milosavljević S, Peško P. Epiduralna analgezija za totalnu gastrektomiju. Kombinacija bupivakaina sa ketaminom ili fentanilom. *Acta Chirurgica Iugoslavica* 1999; XLVI (1/2):47–52.
13. Stamenković D, Janković Z, Randelović T, Milosavljević S, Palibrk I, Bašić M, Protić S. Uticaj ketamina i fentanila na trajanje epiduralne analgezije bupivakainom. *Anaesthesiol Iugosl* 2001; 24:69–74.
14. Semple D, Finlow D, Aldridge LM, Dozle E. The optimal dose of ketamine for caudal epidural blockade in children. *Anaesth* 1996; 51:1170–1172.
15. Sheehly K, Lippold C, Rice A et al. Subanesthetic ketamine for pain management in hospitalized children, adolescents and young adults. *J Pain Research* 2017; 10:787–795.
16. Laskowski K, Stirling A, McKay W et al. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 2011; 58:911–923.
17. Andrienssens G, Vermeyen KM, Hoffmen VL et al. Postoperative analgesia with iv patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999; 83:393–396.
18. Javery KB, Ussery TW, Steger HG. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996; 43:212–215.
19. Gullon N, Tanguy M, Seguin P et al. The effect of small dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003; 97:843–847.
20. Gorlin A, Rosenfeld D, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia-review article. *J Anaesthesiol and Clin Pharmacol* 2016; 32:160–167.
21. Barraveld AM, Corell DJ, Liu X et al. Ketamine decreases postoperative pain scores in patients taking opioids for chronic pain: results of prospective randomised double-blind study. *Pain Med* 2013; 14:925–34.
22. Subramaniam K, Akhouri V, Glazer PA et al. Intra- and postoperative very low dose intravenous ketamine infusion does not increase pain relief after major spine surgery in patients with preoperative narcotic analgesic intake. *Pain Medicine* 2011; 12:1276–83
23. Melzak R, Wall P. Clinical pain states. In: *Handbook of Pain Management*. Elsevier, 2003:16–19.
24. Averbuch H, Dayan L, Sprecher E et al. Pain modulation and autonomic function: the effect of clonidine. *Pain Med* 2016; 0:1–10.
25. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. Alpha 2 adrenergic agonists for regional anaesthesia: a clinical review of clonidine. *Anesthesiology* 1996; 85:655–668.
26. Cook B, Grubb DJ, Aldridge LA, Doyle E. Comparison of the effect of adrenaline, clonidine and ketamine on the duration of caudal analgesia by bupivacaine in children. *Br J Anaesth* 1995; 75:698–701.
27. Rockemann M, Seeling W, Brinkmann A et al. Analgesic and hemodynamic effects of epidural clonidine, clonidine/morphine and morphine after pancreatic surgery. *Anesth Analg* 1995; 80:896–74.
28. Siddal Ph, Molloy A, Walker S et al. The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury. *Anesth Analg* 2000; 91:1493–8.
29. Aveline C, Metaouma S, Masmoundi A et al. The effect of clonidine on the minimum local anesthetic concentration of epidural ropivacaine during labor. *Anesth Analg* 2002; 95:735–740.
30. Sinclair R, Erikson S, Gretzer C et al. Inhibitory effects of amide local anaesthetics on stimulus-induced human leukocyte metabolic activation, LTB<sub>4</sub> release and IL-1 secretion in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37:159–165.
31. Sun Y, Li T, Wang N et al. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Diseases Colon & Rectum* 2012; 55:1183–1194.
32. Vigneault L, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *British Journal Surgery* 2008; 95:1331–1338.
33. Procedure specific postoperative pain management. [http://www.postoppain.org/sections/?root\\_id=62600&section=13](http://www.postoppain.org/sections/?root_id=62600&section=13) (20<sup>th</sup> September 2017)
34. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *British Journal Surgery* 2008; 95(11):1331–38.
35. Scott B, Groudine A, Hugh G et al. Intravenous analgesia of lidocaine speeds the return of the bowel function, decreases postoperative pain, shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 1998; 86(2):235–239
36. Dale G, Philips S, Falk G. The analgesic efficacy of intravenous lidocaine infusion after laparoscopic fundoplication: a prospective randomised placebo controlled study. *Local and Regional Anaesthesia* 2016; 9:87–93.
37. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman Jr et al. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 1998; 86:235–239
38. Bryson GL, Charpov I, Krolezyk G et al. Intravenous lidocaine does not reduce length of hospital stay following abdominal hysterectomy. *Can J Anaesthesia* 2010; 57:759–766
39. Martin F, Cherif K, Gentili ME et al. Lack of impact of lidocaine on analgesia, functional recovery and nociceptive pain threshold after total knee arthroplasty. *Anesthesiology* 2008; 109:118–123
40. Insler SR, O'Connor M, Samonte AF et al. Lidocaine and the inhibition of postoperative pain in coronary artery bypass patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9:541–546
41. Webster L, Chey W, Tack J et al. The long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid induced constipation. *Alimentary Pharmacology Therapeutics* 2014; 40:791–799
42. Floettman E, Kahanch B, Sostek M et al. Pharmacologic profile of naloxegol, a peripherally acting  $\mu$  receptor antagonist for treatment of opioid induced constipation. *J of Pharmacol and Exp Ther* 2017; 361:280–291