

FARMAKOTERAPIJA HRONIČNOG NEKANCERSKOG BOLA KOD ODRASLIH

PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC NONCANCER PAIN IN ADULTS

Miroslava Pjević^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Specijalna ginekološka bolnica „Ferona“, Novi Sad, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Miroslava Pjević

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu,
Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Srbija

mira.pjevic@gmail.com

Sažetak

Hronični nekancerski bol (*Chronic Non-Cancer Pain*, CNCP) kod odraslih jedan je od najčešćih razloga zbog kog pacijenti traže medicinsku pomoć. Hronični bol je zastupljen kod oko 20% odrasle svetske populacije i kao globalni zdravstveni problem zahteva veću pažnju svakog društva. Hronični bol negativno utiče ne samo na pojedinca, već povećavajući troškove, direktno i na zdravstveni sistem i indirektno na ekonomiju celog društva. Njegov adekvatni tretman je ljudsko pravo, a dužnost svakog zdravstvenog sistema je da to obezbedi. S tim u vezi, veliki napredak učinjen je implementacijom hroničnog bola u revidiranu MKB-11, što će doprineti promeni zdravstvene politike i fokusiranju veće pažnje na prevenciju i tretman hroničnog bola širom sveta.

Integrativni farmakološki i nefarmakološki terapijski pristupi sa pacijentom u fokusu (*patient-centric approach*) imaju najjače dokaze o efikasnosti, jer redukuju ne samo jačinu bola, već poboljšavaju fizičku, psihološku i socijalnu funkcionalnost i povećavaju zadovoljstvo pacijenta.

Individualno skrojeni balansirani farmakološki pristupi kod različitih fenotipova hroničnog bola (nociceptivni, neuropatski, nocioplastički) podrazumevaju upotrebu neselektivnih i selektivnih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (*Nonsteroidal Antiinflammatory Drug*, NSAID), acetaminofena, antidepresanata, antikonvulzanata, drugih adjuvantnih terapija i opioidnih analgetika. Ovi farmakološki pristupi zasnovani na mehanizmima,

intenzitetu bola i komorbiditetima, doprinose optimizaciji individualnih terapijskih ciljeva i maksimizaciji bezbednosti i kvaliteta života osoba koje se leče.

Liberalizacija preskripcije opioida kod CNCP, neadekvatna selekcija i praćenje pacijenata doprineli su da propisivanje opioida zauzme epidemijske razmere u SAD, Kanadi i nekim zapadnoevropskim zemljama i dovede do fenomena medikalizacije, jatrogeneze i smrtnih ishoda, tj. opioidne krize. Vodič američkih centara za kontrolu bolesti (*U.S Centers for Disease Control* - CDC, 2022.) za preskripciju opioida, rezimiran je u 12 ključnih preporuka zasnovanih na jakim dokazima i odnose se na započinjanje terapije, selekciju opioida i određivanje doze, trajanje terapije, monitoring i procenu potencijalnih neželjenih efekata od upotrebe opioida.

Ključne reči: hronični nekancerski bol, odrasli, farmakoterapija

Uvod

Hronični nekancerski bol opisuje se kao perzistentni ili rekurentni bol koji traje tri meseca ili više i uključuje multipla hronična bolna stanja (bol u leđima, osteoartritis, glavobolju, fibromijalgiju i dr.). CNCP kod odraslih jedan je od najčešćih razloga zbog kog pacijenti traže medicinsku pomoć i zastupljen je kod oko 20% odrasle svetske populacije i kao globalni zdravstveni problem zahteva veću pažnju svakog društva. CNCP je kompleksni multidimenzionalni fenomen: kombinacija bioloških, psiholoških i socijalnih faktora. Biopsihosocijalni model bola^{1,2} mnogo je širi nego tradicionalni biomedicinski koji bol posmatra unidimenzionalno. Pored biološke, psihološke i socijalna dimenzija hroničnog bola rutinski se procenjuju i leče kao deo multimodalnog zbrinjavanja, jer predstavljaju integralne komponente kliničkog stanja pacijenta sa hroničnim bolom i uvek se posmatraju u bidirekcionom odnosu. Tako, psihosocijalni faktori značajno utiču na oblikovanje doživljaja bola. Kod bola koji perzistira, veća je verovatnoća da će osoba postati depresivna, socijalno izolovana, što povratnom spregom pojačava bol. CNCP negativno utiče ne samo na pojedinca, već povećavajući

troškove, direktno utiče i na zdravstveni sistem i indirektno na ekonomiju celog društva³.

Odgovor na to da li je hronični bol bolest ili simptom, prezentovala je ekspertska radna grupa Internacionalne asocijacije za proučavanje bola (*International Association for the Study of Pain*, IASP) i posle višegodišnjeg napornog rada i konsultacija, klasifikovala hronična bolna stanja, što je poslužilo za implementaciju odgovarajućih kodova za hronične primarne i sekundarna bolne sindrome u MKB-1⁴. Kod hroničnih primarnih bolnih sindroma, bol se shvata kao bolest i povezan je sa značajnom funkcionalnom nesposobnošću (FMS, KRBS tip I, hronična migrena, hronični nespecifični bol u donjem delu leđa, hronični nespecifični bol u vratu). Kod hroničnih sekundarnih bolnih sindroma, bol se manifestuje kao simptom neke bolesti: hronični bol povezan sa malignitetom, hronični posthirurški/posttraumatski bol, bolna dijabetesna neuropatija, hronični sekundarni mišićnoskeletni bol (osteoartritis, reumatoidni artritis), hronična sekundarna glavobolja ili orofacijalni bol. Diferencijalna dijagnoza primarnih i sekundarnih bolnih stanja može biti izazov, ali u svakom slučaju, subjektivni doživljaj pacijentovog bola zahteva posebnu pažnju i pacijenta u fokusu (*patient-centric approach*), naročito ako je bol umerenog ili jakog intenziteta. Adekvatni tretman bola je ljudsko pravo, a dužnost svakog zdravstvenog sistema je da to obezbedi. Implementacija hroničnog bola u revidiranu MKB-11, koja je prihvaćena na Skupštini Svetske zdravstvene organizacije (*World Health Organization*, WHO) 2019. godine treba da doprinese promeni zdravstvene politike i fokusiranju veće pažnje na prevenciju i tretman hroničnog bola širom sveta.

Patofiziološka klasifikacija hroničnog bola

Patofiziološka klasifikacija, tj. klasifikacija bola prema mehanizmu nastanka, podrazumeva: nociceptivni, neuropatski i nociplastički bol. Ova tri tipa bola, glavni su fenotipovi hroničnog bola⁵⁻⁹, iako se često preklapaju, što se klinički manifestuje kao „mešoviti bol“¹⁰. Identifikacijom fenotipova hroničnog bola sprovodi se individualno skrojena terapija zasnovana na mehanizmu bola. WHO analgetska lestvica zasnovana je na intenzitetu bola, podrazumevanoj efikasnosti analgetika i konvencionalnoj eskalacionoj strategiji od slabih ka jakim analgeticima. Multimehanistička etiologija bola uticala je da intenzitet bola ostane praktični,

ne i jedini deskriptor bola. WHO analgetska lestvica održiva je i danas kao osnovna, praktična alatka i terapijska smerica širom sveta¹¹, a novi pristup za CNCP zasnovan je na mehanizmima bola i molekularnim targetima analgetika (μ opioidni receptori, natrijum jonski kanali, kalcijum jonski kanali, inhibicija preuzimanja bioamina, enzimska inhibicija).

Nociceptivni bol potiče od aktuelnog ili pretećeg oštećenja neneuralnog tkiva i nastaje aktivacijom nociceptora^{12, 13}: somatski bol (stimulacija nociceptora unutar mišićno-skeletnog sistema) i visceralni bol (stimulacija nociceptora unutar viscera: istezanje, ishemija, inflamacija).

Neuropatski bol (*Neuropathic Pain*, NeuP) nastaje zbog bolesti ili lezije somatosenzornog nervnog sistema, perifernog ili centralnog (mehanička trauma, metaboličke bolesti, neurotoksične hemikalije, infekcije, tumorska invazija). Periferni NeuP (bolna dijabetesna neuropatija, postherpetička neuralgija, postamputacijski bol i dr.) i centralni NeuP (postapopleksijski, posttraumatski spinalni bol, kompresivni sindrom kod stenoze spinalnog kanala i dr.).

Nociplastički bol (*Nociplastic pain*, NcplP) nastaje zbog izmenjene nocicepcije iako nema jasnog dokaza o aktuelnom ili pretećem oštećenju tkiva, niti dokaza o bolesti ili leziji somatosenzornog sistema^{5, 7, 8}: sindrom iritabilnog creva (*Irritable Bowel Syndrome*, IBS), sindrom fibromijalgije (*Fibromyalgia Syndrome*, FMS), kompleksni regionalni bolni sindrom (*Complex Regional Pain Syndrome*, CRPS type I), hronična migrena, hronična tenziona glavobolja, nespecifični hronični bol u donjem delu leđa, nespecifični hronični bol u vratu.

Mešoviti bol se potencijalno može manifestovati kod nekih bolnih stanja: hronični posthirurški bol, lumbalna spinalna stenoza, hronični temporomandibularni poremećaj, osteoartritis, hronični bol u donjem delu leđa¹⁰ i dr. Suštinske karakteristike tri glavna fenotipa bola prikazane su na tabeli 1.

Farmakoterapija prilagođena predominantnom fenotipu hroničnog bola

Farmakoterapijski ciljevi podrazumevaju ne samo redukciju bola, već i poboljšanje funkcionalnosti (fizička, psihička, socijalna) i popravljjanje kvaliteta života, koji nije

Tabela 1. Suštinske karakteristike tri glavna fenotipa hroničnog bola

Mehanizam bola	Nociceptivni bol Aktivacija nociceptora	Neuropatski bol Bolest ili lezija somatosenzornog nervnog sistema	Nociplastički bol Izmenjena nocicepcija
Lokalizacija	Većinom lokalizovan. Preneseni bol je moguć ali je povezan sa pretpostavljenim izvorom nocicepcije	Bol ograničen na neuroanatomsku distribuciju	Regionalni bol ali nije u neuroanatomskoj distribuciji
Simptomi koji nisu bol	Senzorni simptomi su manje uobičajeni	Senzorni simptomi (peckanje, bockanje, mravinjanje, utrnutost) visoko su specifični i pripadaju neuroanatomskoj distribuciji	Slabost, zamor, kognitivni problemi, problemi spavanja, visoko su prevalentni
Dijagnostički testovi	Otkrivaju tkivno oštećenje (inflamacija, povreda) koje odgovara kliničkoj prezentaciji bola	Otkrivaju bolest ili leziju somatosenzornog nervnog sistema	Mogu otkriti tkivno oštećenje ali taj nalaz objašnjava samo deo kliničke slike

Izvor: Nijs L, Baets LD, Hodges P. 2023.

kompromitovan neželjenim efektima. Farmakoterapija je osnovna opcija u lečenju hroničnog bola, ali upotreba lekova mora biti racionalna i balansirana kako bi se sa manjim dozama dva ili više lekova sinergističkom interakcijom obezbedili optimizacija analgezije i minimalni rizik za pacijenta. Međutim, imajući u vidu multidimenzionalnost hroničnog bola, farmakoterapija često nije dovoljna, pa se pored kombinacije lekova različitih mehanizama dejstva, upotrebljavaju i nefarmakološki pristupi.

Za hronični nociceptivni bol, osteoartritis (*Osteoarthritis*, OA) i bol u donjem delu leđa (*Low Back Pain*, LBP), upotrebljavaju se nesteroidni antiinflamatorni lekovi^{14, 15} kao prva linija farmakološke terapije, pri čemu se ograničava doza i trajanje medikacije kad god i koliko god je moguće. Topikalni NSAID pripadaju prvoj terapijskoj liniji kod fokalnog miofascijalnog bola i bola zglobova šake, ručja, stopala, članka, kolena. Zbog nedostatka analgetske efikasnosti i potencijalne hepatotoksičnosti, acetaminofen ne pripada prvoj liniji medikacije. Adjuvantna farmakološka sredstva (antidepresanti i/ili antikonvulzanti) razmatraju se onda kada su NSAID neefikasni, a pri tome je potrebno preispitati elemente prisustva nociplastičkog, neuropatskog ili mešovitog bola. Opioidni analgetici kao treća terapijska opcija, sagledavaju se samo kada drugi tretmani za bol umerenog/jakog intenziteta ne obezbeđuju adekvatno otklanjanje bola i poboljšanje funkcije. Dugoročna opioidna terapija (tri ili više meseci) izbegava se kad god je moguće. Dokazano je malo i kratkotrajno poboljšanje bola i funkcije kod OA i LBP pri upotrebi opioida^{16, 17}. Kod hroničnog NeuP (postherpetička neuralgija (*Postherpetic Neuralgia*, PHN), bolna dijabetična neuropatija), prva terapijska linija su antidepresanti sa akcentom na triciklične antidepresante (*Tricyclic Antidepressants*, TCAs): amitriptilin, nortriptilin i inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (*Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor*, SNRI): venlafaksin, duloksetin. Antikonvulzanti (gabapentinoidi, karbamazepin) su prva linija monoterapije ili u kombinaciji sa antidepresantima. Adjuvanti za topikalnu terapiju (lidokain flaster, kapsaicin flaster) su druga linija terapije kod lokalizovanog NeuP. Slabi opioidi (tramadol) mogu biti drugi terapijski izbor, a jaki opioidi uvek su treća linija i uvek uz titriranu najnižu efektivnu dozu i procenu koristi i rizika. Njihova efikasnost kod NeuP je neizvesna^{17, 18}. Za nociplastički bol (FMS, CRPS I), antidepresanti (TCA, SNRI) i antikonvulzanti, predstavljaju prvi terapijski izbor. NSAID pokazuju samo izvesni analgetski efekt, dok je opioide potrebno izbegavati^{9, 17}. N-metil-D-aspartat receptor antagonisti i lekovi zasnovani na kanabisu pokazuju terapijski potencijal kod odabranih pacijenata, ali su potrebna dalja istraživanja^{19, 20}. U cilju utvrđivanja efikasnosti lekova u lečenju hroničnih bolnih stanja, parametar koji ukazuje na realnu efikasnost leka, tzv. NNT (*Numbers Needed to Treat*) izražava broj bolesnika koje je potrebno lečiti da bi se kod jednog ostvario željeni terapijski odgovor, tj. smanjenje bola za $\geq 50\%$.

Analgetski lekovi u farmakoterapiji hroničnog bola

Najšira podela analgetika je:

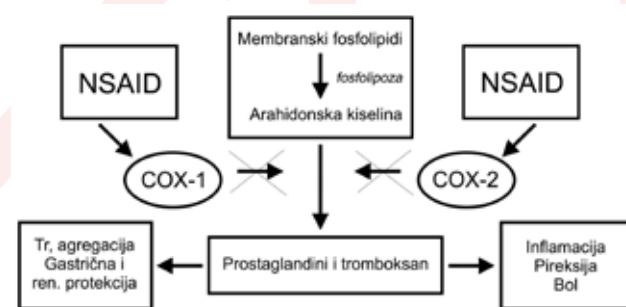
- Neopiodni analgetici (NSAID i acetaminofen).
- Adjuvantni analgetici (koanalgetici) (antidepresanti i antikonvulzanti).
- Drugi adjuvantni analgetici: topikalni (topikalni NSAID, topikalni lidokain, topikalni kapsaicin), kanabis i kanabinoidi, alfa-2-adrenergički agonisti, infuzione terapije (ketamin, lidokain).
- Opioidni analgetici: atipični (nekonvencionalni) i konvencionalni (klasični).

1. Neopiodni analgetici

1.1. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi

NSAID su ciklooksigenaza-1 (COX-1) inhibitori (neselektivni NSAID) i ciklooksigenaza-2 (COX-2) inhibitori (selektivni NSAID, koksibi). COX-1 je konstitutivni enzim, prisutan u skoro svim tkivima. Stvara prostaglandine za održavanje homeostaze: funkcionisanje trombocita, gastrointestinalnog trakta, bubrega, kardiovaskularnog sistema. COX-2 je inducibilni enzim, indukovano tkivnom inflamacijom. Stvara prostanoidne medijatore inflamacije. Inhibicija COX-2 je poželjna. Mehanizam dejstva NSAID povezan je sa fosfolipidnom ćelijskom membranom i zasniva se na inhibiciji dejstva COX na metabolizam arahidonske kiseline (slika 1). Većina NSAID inhibiraju oba COX-1 i COX-2. NSAID inhibicijom COX-1, blokiraju sintezu prostaglandina i ostavljaju želudac bez zaštite i zbog toga COX-1 inhibicija nije poželjna.

Slika 1. Mehanizam dejstva NSAID



Glavni farmakološki efekti NSAID su analgetski (zasnovan na smanjenoj sintezi prostaglandina i smanjenoj senzitivaciji nociceptora); antiinflamatorni (inhibicija sinteze proinflammatory prostaglandina i smanjenje vazodilatacije zbog pada produkcije vazodilatornih prostaglandina PGE2 i PGI2) i antipiretički kao rezultat inhibicije produkcije prostaglandina u hipotalamusu.

Prema hemijskoj strukturi, NSAID su slabe organske kiseline i posle oralne upotrebe, apsorbuju se brzo pasivnom difuzijom u gornjem delu gastrointestinalnog trakta. Najčešće upotrebljavani NSAID su derivati sirćetne kiseline

(diklofenak, alkofenak, indometacin); derivati enolinske kiseline (oksikami) (piroksikam, meloksikam); derivati propionske kiseline (ibuprofen, ketoprofen, naproksen); derivati salicilne kiseline (aspirin); koksibi (celekosib, etorikoksib, rofekoksib). Nije dokazana razlika u efektivnosti u pogledu analgetskog i antiinflamatornog dejstva između konvencionalnih NSAID i koksiba, iako postoje izražene razlike u neželjenim efektima i tolerabilnosti. Analgetska upotreba NSAID treba da je individualizovano skrojena prema mehanizmu, jačini bola, komorbiditetima i predstavlja prvu terapijsku liniju za hronični nociceptivni bol (OA, LBP), slabog do umereno jakog intenziteta^{14, 15}. Preporučuje se najmanja efikasna doza i najkraće moguće vreme. NSAID imaju gornju granicu analgetske efikasnosti (*ceiling effect*) (maksimalne oralne dnevne doze: diklofenak 150 mg, indometacin 150 mg, meloksikam 15 mg, ibuprofen 2.400 mg, ketoprofen 300 mg, etorikoksib 60 mg). Ne kombinuju se dva ili više NSAID. Parenteralna upotreba nije efikasnija od oralne upotrebe jednakih doza pojedinih NSAID. Upotrebljavaju se kao monoterapija i u kombinaciji sa drugim neopioidnim i opioidnim analgeticima.

Neželjeni efekti su dozno-zavisni. Najčešće se ispoljavaju gastrointestinalni: mučnina, povraćanje, dijareja, krvarenje (COX-1). Kod starijih od 45 god, obavezna preskripcija inhibitora protonске pumpe (*Proton Pump Inhibitor*, PPI). Bubrežni neželjeni efekti: retencija natrijuma, edemi, akutna bubrežna insuficijencija, nefrotski sindrom (COX-1 = COX-2); kardiovaskularni: hipertenzija, kongestivna srčana insuficijencija (COX-2 > COX-1), antitrombotična aktivnost (COX-1 inhibitori). COX-2 inhibitori ne kompromituju gastričnu mukozu i ne povećavaju rizik od krvarenja ali ispoljavaju kardiovaskularni rizik (rizik od tromboze). Kod upotrebe NSAID, poseban oprez potreban je kod starijih osoba i osoba sa gastrointestinalnim, bubrežnim, kardiovaskularnim komorbiditetima i kod terapije aspirinom.

1.2. Acetaminofen

Acetaminofen (paracetamol, PCM) ispoljava analgetski i antipiretički efekt (centralna inhibicija sinteze prostaglandina)²¹. Analgetska upotreba je individualizovano skrojena prema mehanizmu, jačini bola i komorbiditetima za hronični nociceptivni bol (LBP, OA), slabog do umereno jakog intenziteta kao druga linija terapije²¹. Ispoljava gornju granicu analgetske efikasnosti (maksimalna dnevna doza 4 gr i 2 gr kod starijih). Upotrebljava se kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim neopioidnim i opioidnim analgeticima. Neželjeni efekti su dozno-zavisni. PCM ispoljava potencijalnu hepatotoksičnost (aktivni metabolit *N-acetyl-p-benzoquinone*) te je potreban oprez kod osoba sa oštećenom funkcijom jetre. S obzirom na hepatotoksičnost, neželjene gastrointestinalne efekte (PCM < COX-1 inhibitori), hipertenziju, glavobolju i drugo, nije začuđujuće što smatraju da je slobodna prodaja PCM nelogična i opasna²².

2. Adjuvantni analgetici

2.1. Antidepresanti

Upotreba adjuvantnih analgetika nezaobilazna je kod pacijenata sa NeuP, kao monoterapija, a mnogo češće kao kombinovana terapija u cilju optimizacije analgetske efektivnosti. Za razliku od nociceptivnog bola, konvencionalni analgetici su neefikasni u otklanjanju NeuP.

- Triciklični antidepresanti (amitriptilin, nortriptilin, imipramin, klomipramin) inhibiraju preuzimanje noradrenalina i serotonina u nervne završetke nishodnih inhibitornih puteva za bol i predstavljaju prvu terapijsku liniju za NeuP i NcplP. Najčešće se upotrebljava amitriptilin u inicijalnoj dozi 10-25 mg/dn, 1-2 h pre spavanja uz nedeljno povećanje doze za 10 mg/dn do maksimalne doze 150 mg/dn. U odnosu na ostale TCA, amitriptilin izaziva najviše sedacija i antiholinergičkih neželjenih efekata (mučnina, suvoća usta, urinarna retencija, konstipacija, tahikardija, QT prolongacija). Ortostatska hipotenzija rezultat je blokade alfa-1-adrenoreceptora i naročito je izražena kod starijih. Opisuje se lek-lek interakcije sa NSAID, opioidima, a interakcije sa SNRI, SSRI i tramadolom mogu razviti serotoniniski sindrom. Neželjeni efekti ograničavaju terapijsku upotrebu, pa 1/5 pacijenata odustaje od terapije. Nagli prekid terapije dovodi do apstinencijalnih simptoma. Kontraindikovano je kod glaukoma, kardiovaskularnih bolesti i potreban je oprez kod starijih.

- Inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (venlafaksin, duloksetin) su prva terapijska linija za NeuP (bolna dijabetesna neuropatija) i NcplP (FMS). Upotreba SNRI zahteva postepeno uvođenje (*start low, go slow*). Venlafaksin (37,5 mg/dn sa nedeljnim povećanjem za 37,5 mg/dn do terapijske doze 75-225 mg/dn), duloksetin (20 mg/dn do terapijske doze 60-120 mg/dn). Nagli prekid terapije može dovesti do apstinencijalnih simptoma. Podnošljivost je bolja nego kod TCA. Nedostaju antiholinergički efekti, a najčešći neželjeni efekti su: sedacija, hipertenzija i tahikardija. Oprez, kod starijih i glaukoma. Interakcija sa tramadolom, TCA, SSRI, može izazvati serotoniniski sindrom.

- Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina: fluoksetin, sertralin, citalopram ne smatraju se prvom linijom medikacije ni za jedno hronično bolno stanje.

Kod upotrebe antidepresanata, analgetski efekt nastupa u nižim dozama i brže nego antidepresivni i nezavisno od antidepresivnog efekta. Analgezija nastaje kod pacijenata sa i bez depresije. Analgetska efikasnost se postiže nakon 2 do 4 nedelje terapije. Mogu se upotrebljavati kao monoterapija ili u kombinaciji, najčešće sa antikonvulzantima. Celokupni NNT za TCA i SNRI za NeuP iznosi 3,6-6,4²³.

2.2. Antikonvulzanti

Od 1960. antikonvulzanti se upotrebljavaju u farmakoterapiji bola sa dokazanom efikasnošću kod NeuP i NcplP kao prva terapijska linija. Ordiniraju se monoterapijski ili u kombinaciji sa antidepresantima i drugim analgeticima.

Antikonvulzanti su adjuvantni analgetici sa različitim mehanizmima dejstva preko multiplih targeta (blokatori Na voltažnih kanala, modulacija Ca voltažnih kanala, NMDA receptori).

- Gabapentinoidi (gabapentin i pregabalin) su $\alpha_2\delta$ ligand koji se vezuju se za $\alpha_2\delta$ podjedinicu voltažno zavisnog kalcijumovog kanala neurona zadnjih rogova kičmene moždine i sprečavaju ulazak kalcijuma u presinaptički neuron, njegovu hiperekscitabilnost i oslobađanje neurotransmitera noradrenalina, glutamata, supstance P u sinaptičku pukotinu. Predstavljaju prvu liniju u lečenju PHN, bolne dijabetesne neuropatije²⁴, FMS. U terapiju se uvode postepeno (gabapentin 100-300 mg/dn uveče ili 3 puta dnevno, uz nedeljno povećanje doze za 300 mg/dn do maksimalne doze od 3.600 mg/dn; pregabalin 50-75 mg, 2 puta dnevno uz nedeljno povećanje doze za 150 mg/dn do maksimalne doze od 600 mg/dn). Studije o efikasnosti gabapentinoida u lečenju NeuP daju heterogene rezultate: kod PHN, NNT za gabapentin je 4,3-7,7, za pregabalin NNT je 3,9-5,3, dok za bolnu dijabetesnu neuropatiju NNT za pregabalin je 5-11, a za gabapentin, NNT je 4,7-28. Gabapentinoidi se ne metabolišu, izlučuju se nepromenjeni preko bubrega i ne stupaju u interakcije sa drugim lekovima. Neželjeni efekti su doznno-zavisni: vrtoglavica, sedacija, edemi, povećanje telesne mase.

- Karbamazepin i okskarbazepin. Karbamazepin blokira voltažno zavisne natrijumske kanale stabilizujući membrane aferentnih neurona i inhibiše generisanje ektopičnih impulsa u aferentnim A δ i C vlaknima i utiče na perifernu senzitivizaciju. Karbamazepin je lek prve terapijske linije za trigeminalnu neuralgiju (NNT 1,4-2,8). U terapiju se postepeno uvodi (100 mg/dn sa nedeljnim povećanjem doze za 100-200 mg/dn do 3 puta po 200-400 mg/dn). Maksimalna dnevna doza je 1.200 mg. Neželjeni efekti često kompromituju njegovu terapijsku upotrebu (sedacija, vrtoglavica, glavobolja, ataksija, mučnina, leukopenija), pa se zamenjuje sa okskarbamazepinom koji ima isti mehanizam dejstva i sličnu analgetsku efikasnost, ali pokazuje bolju podnošljivost, manje lek-lek interakcija, ne zahteva praćenje broja leukocita, nije induktor jetrenih enzima. Novija klinička ispitivanja ukazuju da je okskarbamazepin efikasan i u lečenju bolne dijabetesne neuropatije.

3. Drugi adjuvantni analgetici

3.1. Topikalni analgetici

Topikalna analgetska sredstva imaju prednost nad sistemskim, jer je sistemska apsorpcija značajno niža, a tako i sistemski neželjeni efekti. Indikovani su kao prva linija terapije kod dobro lokalizovanih nociceptivnih ili neuropatskih bolnih stanja, a prepisuju se i kao dodatak sistemskej medicini.

- Topikalni NSAIDs se u formulaciji gela, kreme, spreja upotrebljavaju za mišićnoskeletni bol (OA, LBP, miofascijalni bol) kao prva terapijska linija. Gastrointestinalni,

kardiovaskularni i renalni rizici mnogo su niži u poređenju sa oralnim formulacijama (5-17 puta niža za topikalni diklofenak).

- Topikalni 5% lidokain (ukupno 700 mg) u obliku flastera postavlja se na kožu bolne regije, do tri flastera u pojedinačnoj aplikaciji tokom 24 h, pa 12 h pauza. Upotrebljava se kao druga linija terapije kod PHN, bolne dijabetesne neuropatije, iako su dokazi o efikasnosti ograničeni²⁵.

- Topikalni 8% kapsaicin u obliku flastera postavlja se na kožu bolnog mesta tokom 30-60 min svaka tri meseca^{26, 27}. Procenjuje se da je NNT 6,7. Aplicira se i 0,1% krem/losion/gel 3-4 puta dnevno. Terapijske indikacije za kapsaicin su: PHN, HIV neuropatije, bolna dijabetesna neuropatija, OA. Kapsaicin je selektivni agonist vaniloidnih TRPV1 receptora na aferentnim α δ i C vlaknima, što dovodi do smanjenog oslobađanja supstance P i desenzitivizacije.

3.2 Kanabis i kanabinoidi

Upotreba lekova zasnovanih na kanabisu, kontroverzna je tema u terapiji bola. I pored neizvesne efikasnosti i bezbednosti, produkti kanabisa (kanabinoidi) za medicinsku upotrebu dozvoljeni su u mnogim zemljama. Aktivna komponenta kanabisa, tetrahidrokanabinol (*Tetrahydrocannabinol*, THC) aktivacijom kanabinoidnih CB₁ receptora (spinalno, supraspinalno, senzitivni nervni završeci) blokira ulaz kalcijuma u neuron i smanjuje oslobađanje neurotransmitera u sinapse i inhibicijom sinaptičke transmisije doprinosi otklanjanju bola uz psihomimetičke efekte. Drugi značajni konstituent kanabisa, kanabidiol (*Cannabidiol*, CBD) aktivacijom kanabinoidnih CB₂ receptora (ćelije imunog sistema) pokazuje imunomodulatorni efekt i inhibicijom oslobađanja citokina pokazuje antiinflamatorni efekt. Sintetski preparati zasnovani na THC, upotrebljavaju se za tretman FMS, mučnine, anksioznosti, anoreksije, a sintetska kombinacija THC/CBD, kod bolnih spazama povezanih sa multipla sklerozom i kod refraktornog NeuP^{19, 20}. Neželjeni efekti su centralni (sedacija, pospanost, halucinacije) i periferni (suvoća usta, hipotenzija, bradikardija).

3.3. Alfa-2-adrenergički agonisti

Adrenergički receptori imaju važnu ulogu u nastanku bola kod nekih hroničnih bolnih stanja („simpatički podržan bol“) (npr. CRPS). Četiri tipa alfa-2-adrenoreceptora (spinalno, supraspinalno, periferni nervni završeci) povezani su sa analgezijom, sedacijom, miorelaksacijom. Aktivacija selektivnih alfa-2-adrenoreceptora dovodi do membranske neuronske hiperpolarizacije i inhibicije neurotransmisije između primarnih aferentnih nociceptivnih vlakana i sekundarnih neurona u zadnjim rogovima kičmene moždine. Klonidin ordiniran peroralno i parenteralno (topikalno, transdermalno, epiduralno) deluje analgetski kod CNCP, koji je podržan simpatikusom. Deksmetomidin je visoko selektivan alfa-2-adrenergički agonista, ordinira se intravenski i svojim analgetskim efektom štedi upotrebu opioda kod nekih bolnih stanja. Međutim, neželjeni efekti: hipotenzija,

bradikardija, sinkopa i sedacija ograničavaju upotrebu ovih lekova za analgetske indikacije.

3.4. Adjuvantna infuziona terapija

- Ketamin je neselektivni antagonist N-Metil-D-Aspartat (*N-methyl-D-aspartate*, NMDA) receptora (spinalno, supraspinalno). Blokira ulazak kalcijuma u NMDA kanal i sprečava oslobađanje glutamata i aktivaciju NMDA receptora pomoću glutamata, te tako inhibira centralnu senzitivizaciju (antihiperalgezik). Ketamin je intravenski anestetik, a u subanestetičkim dozama deluje analgetski. Intravenska infuzija 0,2-0,5 mg/kg tokom nekoliko sati, ponavljano na 7-10 dana, olakšava bol tokom nekoliko nedelja²⁸. U toku infuzije, obavezan je monitoring krvnog pritiska i Ekg-a. Analgetske indikacije su: hronični NcplP (CRPS I, FMS) i NeuP (PHN, bolna dijabetesna neuropatija) kada su rezistentni na prethodne terapije, pa ketamin predstavlja četvrtu terapijsku liniju. Ketamin kombinovan sa opioidnom medikacijom, redukuje upotrebu opioida za 25-50% i prevenira opioidnu toleranciju. Ponavljane infuzije mogu dovesti do hepatobilijarne disfunkcije²⁹, uz to, i drugi neželjeni efekti (tahikardija, halucinacije) značajno ograničavaju upotrebu ketamina i preporučuje se samo kada su iscrpljene druge terapijske mogućnosti.

- Lidokain je lokalni anestetik za lokalnu i regionalnu anesteziju i intravenski antiaritmik kod ventrikularnih aritmija. Intravenska infuzija lidokaina 3-5 mg/kg tokom 30-60 minuta uz Ekg monitoring, može biti korisna u terapiji hroničnog NeuP i NcplP (CRPS, FMS) kada su refraktorni na prethodne tretmane³⁰. Lidokain je ne samo blokator natrijumskih kanala preko kojih smanjuje perifernu senzitivizaciju i centralnu hiperekscitabilnost (antihiperalgezik), već deluje antiinflamatorno, smanjuje cirkulišuće citokine i sprečava centralnu senzitivizaciju.

4. Opioidni analgetici

Iako su opioidi esencijalni analgetici za kancerski bol, njihova primena preneti i na CNCP kontroverzna je i malo je dokaza da bi se odredio benefit dugoročne opioidne terapije^{3, 16, 17, 31}. Opioidi deluju preko opioidnih receptora: μ , κ , δ i novije identifikovanih ORL1 (*Opioid Receptor Like 1*) unutar centralnog (spinalno i supraspinalno) i perifernog nervnog sistema. Vezivanjem za OR, opioidi ispoljavaju analgetski efekat kao glavno farmakološko dejstvo. Opioidni receptori pripadaju grupi receptora spregnutih sa G-proteinima. Aktivacijom (μ) receptora sa opioidnim lekovima nastaje: spinalna i supraspinalna analgezija, sedacija, euforija, respiratorna depresija, mučnina, povraćanje, opstipacija, imunosupresija, tolerancija, fizička zavisnost, adikcija. Aktivacijom (κ) receptora sa opioidnim lekovima, nastaje: spinalna i supraspinalna analgezija, smanjen gastrointestinalni motilitet, disforija, halucinacije, dok je respiratorna depresija slabija. Aktivacija (δ) receptora sa opioidnim lekovima nastaje: spinalna i supraspinalna analgezija i promena raspoloženja.

Aktivacijom OR, opioidi deluju na nekoliko nivoa: a) Presinaptički spinalni nivo - aktivacijom presinaptičkih OR (npr. morfin) (μ , κ , δ) zatvaraju se kalcijum voltažni kanali i inhibira presinaptičko oslobađanje neurotransmitera (glutamat, 5-HT, noradrenalin, supstancija P); b) Postsinaptički spinalni nivo - aktivacijom postsinaptičkih OR (npr. morfin) stimuliše se otvaranje K^+ kanala i povećava efluks K^+ što dovodi do hiperpolarizacije membrane, tj. inhibicije postsinaptičkog neurona; c) Supraspinalni nivo - aktivacija OR u talamusu i korteksu smanjuje percepciju bola, u limbičkom sistemu suprimira emocionalnu komponentu bola, u retikularnoj formaciji suprimira autoimune reakcije na bol, u *locus ceruleus*, *raphe nuclei*, nukleusi centralne sive mase pojačavaju descedentnu inhibiciju bola; d) Periferni nivo - detektovani su OR u nociceptivnim C vlaknima u inflamiranom tkivu.

Klasifikacija opioida je višestruka. Farmakodinamska podela: slabi opioidi (tramadol, kodein, dihidrokodoin) i jaki opioidi (morfin, fentanil, hidromorfon, oksikodon, petidin, buprenorfin, tapentadol, metadon). Prema receptorskoj aktivnosti: kompletni agonisti predominantno se vezuju za μ receptore (morfin, fentanil, oksikodon, hidromorfon, petidin); parcijalni agonisti (buprenorfin μ agonista i κ antagonista); mešoviti agonisti-antagonisti (pentazocin, butorfanol) su κ agonisti i μ antagonisti; antagonisti (nalokson, naltrekson) imaju afinitet za OR, ali ne dovode do aktivacije. Prema hemijskim svojstvima: prirodni (morfin, kodein), semisintetski (hidromorfon, oksikodon, buprenorfin), sintetski (fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, meperidin, metadon). Novija klasifikacija³² podrazumeva podelu na: konvencionalne (klasične) opioide, koji su primarno μ opioidni agonisti (morfin, fentanil, hidromorfon, oksikodon) i nekonvencionalne (atipične) opioide koji imaju i neopioide mehanizme dejstva pored μ receptorskog agonizma (tramadol, tapentadol, buprenorfin). Ispoljavaju manje neželjenih efekata i manji rizik od zloupotrebe, pa su bezbedniji.

4.1. Atipični (nekonvencionalni) opioidni analgetici

- Tramadol je sintetski opioidni analgetik, slab agonista μ OR i inhibitor preuzimanja serotonina i noradrenalina u nervne završetke nishodnih inhibitorynih puteva za bol. Kao slab opioidni analgetik, tramadol je analgetik druge stepenice WHO analgetske lestvice. Ima gornju granicu analgetske efikasnosti. Maksimalna doza je 400 mg/dn (ekvivalentska je oralnom morfinu od 60 mg/dn). U praksi se kao monoterapija ordinira oralno kao IR formulacija (kratkodelujući) 50 mg 4 puta dnevno i SR (dugodelujući) 100, 150 i 200 mg dva puta dnevno. Bezbedno se kombinuje sa PCM i NSAID. Kod nociceptivnog bola (OA) je treća linija terapije, NeuP, druga terapijska linija (NNT 3,5-3,9) i nocioplastičkog bola (FMS) je druga linija. Zbog rizika od nastanka serotoninskog sindroma, nebezbedne su kombinacije tramadola i antidepresanta: TCA, SNRI i SSRI. Iako u mnogim zemljama ne spada u kontrolisane supstance, ipak, WHO 2014. preporučuje upotrebu tramadola kod CNCP maksimalno tri meseca zbog prevencije neželjenih efekata i potencijalnih zloupotreba.

Dozno-zavisni neželjeni efekti su: mučnina, povraćanje, opstipacija, pospanost, vrtoglavica, konvulzije (O-desmetil-tramadol aktivni metabolit). Kontraindikacije za upotrebu su: epilepsija, povišen intrakranijalni pritisak.

- Tapentadol je sintetski analgetik, jak agonista μ OR i inhibitor preuzimanja noradrenalina u nervne završetke nishodnih inhibitornih puteva za bol. Zbog svoje analgetske efikasnosti, tapentadol je analgetik treće stepenice WHO analgetske lestvice. Kod CNCP ordinira se kao monoterapija, oralno IR formulacija 50, 75, 100 mg, 4 puta dnevno ili SR formulacija 50,100,150 mg, 2 puta dnevno. Maksimalna doza je 500 mg/dn (ekvianalgetska oralnom morfinu od 120 mg/dn), što znači da ispoljava gornju granicu analgetske efikasnosti. Bezbedno se kombinuje sa PCM i NSAID, dok se izbegava kombinacija sa antidepresantima (serotoninski sindrom). Analgetske indikacije su: nociceptivni bol (OA) kao treća linija terapije i NeuP (bolna dijabetesna neuropatija) kao drugi terapijski izbor. Zbog svoje analgetske efikasnosti (NNT 2,5) i bezbednosti, tapentadol se približava svojstvima idealnog analgetika. Ipak, kontraindikovano je kod osoba sa epilepsijom.

- Buprenorfin je semisintetski opioidni analgetik, parcijalni agonista μ OR i antagonista κ OR. Ispoljava pretežno μ receptorske efekte, ali slabije od konvencionalnih opioida. Analgetik je treće stepenice WHO analgetske lestvice. Za CNCP najčešće se upotrebljava transdermalno (TD flaster). TD 35 mcg/h (20 mg buprenorfina); TD 52,5 mcg/h (30 mg buprenorfina); TD 70 mcg/h (40 mg buprenorfina). Doza buprenorfina TD 35 mcg/h ekvianalgetska je oralnom morfinu od 60 mg/dn. Analgezija nastupa posle 12-24 h i traje preko 72 h. Maksimalna doza TD buprenorfina su 2 flastera (70 mcg/h), što ukazuje da buprenorfin ima gornju granicu analgetske efikasnosti, te ukoliko ova doza nije analgetski dovoljna, zamenjuje se sa drugim SR opioidnim agonistom. Upotrebljava se monoanalgetski ili u kombinaciji sa PCM, NSAID i adjuvantnim analgeticima kod hroničnog nociceptivnog bola (mišićno-skeletni) i hroničnog NeuP (bolna dijabetesna neuropatija)^{33, 34}. TD aplikacija je bezbedna kod starijih i osoba sa bubrežnom slabošću. Sublingvalna (*Sublingual*, SL) formulacija je brzodelujuća, ali ima više neželjenih efekata.

4.2. Konvencionalni jaki opioidni analgetici

Jaki opioidni analgetici se prepisuju pacijentima koji imaju perzistentni hronični bol umereno jakog do jakog intenziteta i kod kojih prethodna analgetska terapija nije bila efektivna^{16, 17, 31, 35}. Mehanizam dejstva zasnovan je prvenstveno na μ receptorskom agonizmu: morfin μ OR agonista, fentanil μ OR agonista, hidromorfon μ OR agonista, oksikodon μ OR agonista i κ agonista.

Morfin je „zlatni standard“ prema kome se alternative morfinu upoređuju.

MME (*Morphine Milligram Equivalents*, MME) kalkulator³⁶,³⁷ prikazan je na tabeli 2. Peroralni put davanja je prvi izbor

kao IR rastvor 10 mg/5 mL, za titraciju 5-10 mg, 6 puta dnevno oralno, zatim prelaz na SR morfin tablete 30 mg, 2 puta dnevno oralno ili neki alternativni SR opioid u ekvianalgetskoj dozi (MME). Metaboliše se u jetri glukuronidacijom od kojih je morfin-6-glukoronid farmakološki aktivan. Eliminacija je preko bubrega i potreban je oprez kod bubrežne slabosti.

- Fentanil je 50 puta jači od morfina. Dostupan je u IR formulaciji (bukalno, sublingvalno) i u SR formulaciji (TD flaster 25, 50, 75, 100 mcg/h, odgovara ekvianalgetskim dozama morfina od 60-240 mg/dn. Nije potrebna korekcija doze kod oštećenja funkcije jetre i bubrega.

Tabela 2. Morfin Miligram Ekvivalent doze (MME) za najčešće prepisivane opioide za hronični bol

Opioid	Konverzioni faktor
Morfin	1,0
Fentanil TD (mcg/h)	2,4
Hidromorfon	5,0
Metadon	4,7
Oksikodon	1,5
Tapentadol	0,4
Tramadol	0,2

Izvor: Nielsen S, Degenhardt L, Hoban B, Gisev N. A synthesis of oral morphine equivalents (OME) for opioid utilisation studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016 Jun;25(6):733-7.

- Hidromorfon je oko 5 puta jači od morfina. Njegov metabolit hidromorfon-3-glukoronid nije analgetski aktivan, ali kumulacijom postaje toksičan. SR tablete 8, 16, 32, 64 mg jednom dnevno odgovaraju ekvianalgetskim dozama morfina 40-320 mg/dn.

- Oksikodon je dostupan u IR formulaciji za peroralnu upotrebu 5, 10, 20 mg kapsule 4-6 puta dnevno (maksimalno 400 mg/dn) za titraciju, pa prelaz na SR oksikodon ili neki alternativni SR opioid u ekvianalgetskoj dozi (MME). SR tablete 5, 10, 20, 40, 80, 2 puta dnevno (maksimalno 400 mg/dn). Metaboliše se u jetri u aktivni metabolit oksimorfon i neaktivan noroksikodon. Kod starijih osoba dobro se toleriše i nema značajnih neželjenih efekata. Novija široko upotrebljavana SR kombinovana formulacija je oksikodon i nalokson (5+2,5); (10+5); (20+10); (40+20) 2 puta dnevno (maksimalno 160+80 mg/dn). Svi pomenuti su analgetici treće stepenice WHO analgetske lestvice. Osim oksikodona, nemaju gornju granicu analgetske efikasnosti, ali imajući u vidu bezbednost upotrebe kod CNCP, postavljena je gornja granica, tj. maksimalna dnevna doza^{17, 35, 38}. Ovi opioidni analgetici se ne upotrebljavaju kao monoterapija, već kombinovano sa neopiodnim analgeticima da bi se smanjila opioidna doza i mogućnost opioidne tolerancije. Benzodiazepini se ne preporučuju tokom opioidne terapije. Jaki opioidi nisu prva terapijska opcija, osim u slučajevima kada neopiodna farmakološka i/ili nefarmakološka terapija nisu efikasne, tolerabilne ili su kontraindikovane i ako se očekuje klinički značajno poboljšanje bola i funkcionalnosti, koji prevazilaze rizike za bezbednost pacijenta. Prepisuju se kod nociceptivnog bola (mišićno-skeletni) i NeuP kao treća linija

terapije, dok se kod NcPlP (FMS, IBS, hronična migrena), jaki opioidni analgetici ne preporučuju¹⁷. Rezultati terapijskog ishoda kratkoročno danih opioda (90 dana ≤) pokazuju da se terapijski cilj kod CNCP retko postiže i da manje od 40% pacijenata dostiže 30% otklanjanja bola, a još manje poboljšanje funkcije, a kod 80% pacijenata razvija se bar jedan od neželjenih efekata. Podaci o dugoročnoj upotrebi opioda (90 dana ≥) kod CNCP su ograničeni, ali pokazuju nedovoljno otklanjanje bola, poboljšanje funkcionalnosti i kvaliteta života^{17, 35}. Opioidna preskripcija kod CNCP zahteva pažljivu procenu, odabir bolesnika i izbor inicijalne doze kratkododeljujuće formulacije (IR), titraciju i pažljivo monitorisanje terapije (4 „A“: *analgesia, activity, aberrant behavior, adverse effects*).

Neželjeni efekti: sedacija, konfuzija, respiratorna depresija, suvoća usta, mučnina, povraćanje, opstipacija, urinarna retencija, svrab, supresija imuniteta, opioidna tolerancija, opiodima izazvana hiperalgezija, fizička zavisnost, adikcija, zloupotreba.

Opioidna tolerancija se razvija zavisno od dužine izloženosti opiodima. Ispoljava se smanjenjem efektivne analgezije na datu dozu opioda. Krivulja doza - analgetski efekat se pomera u desno (potrebna je veća doza da se postigne

isti analgetski efekat). Opioidna tolerancija se razvija na analgeziju, sedaciju, respiratornu depresiju, mučninu, ali ne na: miozu i crevni motilitet. Opioidnu toleranciju je potrebno razlikovati od opiodima izazvane hiperalgezije (*Opioid-Induced Hyperalgesia*, OIH) kada smanjeni intenzitet stimulusa pojačava bol, tj. krivulja stimulus - jačina bola pomera se u levo.

Fizička zavisnost (apstinencijalni sindrom) nastaje naglim prekidom upotrebe opioda ili naglim smanjenjem doze. Apstinencijalni sindrom ima simptome suprotne od farmakološkog dejstva opioda: uznemirenost, tremor, znojenje, tahikardija, teškoće sa spavanjem, povećana osetljivost na bol. Može se izbeći postepenim ukidanjem doze, a nastali problem se smanjuje upotrebom gabapentinoida ili alfa-2-adrenergičkih agonista.

Za postavljanje dijagnoze sindroma u zavisnosti od opioda (adikcija) potrebna su bar tri od sledećih šest: neodoljiva želja za lekom, nekontrolisano uzimanje leka, zanemarivanje drugih interesovanja, uzimanje leka bez obzira na štetne posledice, tolerancija, apstinencijalni sindrom. Može se izbeći prethodnom pažljivom procenom i selekcijom pacijenata sa CNCP, pažljivim izborom individualne početne doze, titracijom i pažljivim monitoringom tokom terapije.

Tabela 3. Preporuke za preskripciju opioda za bol (U.S. Centers for Disease Control CDC, 2022)

Odlučivanje da li ili ne započeti opiodnu terapiju	
1	Neopiodna farmakološka i nefarmakološka terapija prvi su izbor. Opioidna terapija se uvodi samo ako se očekuje koristan efekat, kako u pogledu bola, tako i funkcije. Lekar upoznaje pacijenta sa realnim benefitima i poznatim rizicima opiodne terapije. Opioidne kombinovati sa neopiodnom farmakološkom i nefarmakološkom terapijom
2	Pre započinjanja terapije potrebno je da se odrede realni terapijski ciljevi za bol i funkcionalnost. Terapija opiodima se započinje samo ako se očekuje klinički značajno poboljšanje bola (30% ≥) i funkcionalnosti, koji prevazilaze rizike za bezbednost pacijenta. Potrebno je razmotriti kako prekinuti opiodnu terapiju ako benefiti ne prevazilaze rizike
Selekcija opioda i određivanje doze	
3	Opioidna terapija hroničnog bola započinje preskripcijom kratkododeljujućeg opioda (IR) umesto dugododeljućeg (SR). SR opiodi rezervisani su za jak kontinuirani bol i samo za pacijente koji su dobijali IR opiod bar jednu nedelju (morfin 60 mg/dn ili oksikodon 30 mg/dn)
4	Kada se opiodna terapija započinje kod opiod-naive, preporučuje se najniža efektivna doza sa pažljivom procenom individualne koristi i rizika. Ako se opiodna terapija nastavlja, treba oprezno procenjivati individualne benefite i rizike, kao i povećanje doze. Izbegavati povećanje doze iznad 90 mg/dn MME
5	Kod pacijenata koji već dobijaju opiodnu terapiju, lekar brižljivo odmerava korist i rizik. Ako korist prevazilazi rizik nastavlja se opiodna terapija i u tesnoj saradnji sa pacijentom, optimizuje se neopiodna terapija, dok se opiodna terapija nastavlja ako korist ne prevazilazi rizik. Lekar optimizuje druge terapije i u saradnji sa pacijentom postepeno smanjuje opiodnu dozu do ukidanja
Odlučivanje o trajanju opiodne terapije	
6	Kada se opiodi upotrebljavaju za akutni bol, potrebno je prepisati najnižu efektivnu dozu kratkododeljujućeg (IR) opioda u količini koja je potrebna za očekivani period trajanja jakog bola. Tri dana ili manje često je dovoljno, a više od 7 dana retko je potrebno
7	Kod pacijenata sa hroničnim bolom, potrebno je da lekar evaluira korisne i neželjene efekte unutar 1 do 4 nedelje od početka terapije hroničnog bola ili kod eskalacije doze. Kod kontinuirane terapije potrebno je da lekar evaluira korisne i neželjene efekte svaka 3 meseca ili češće. Ako korisni ne prevazilaze neželjene efekte, lekar optimizuje terapiju i smanjuje dozu do najniže, ili smanjuje dozu do ukidanja
Procena potencijalnih neželjenih efekata upotrebe opioda	
8	Pre započinjanja i periodično tokom nastavljanja opiodne terapije potrebno je da lekar evaluira faktore rizika za neželjene efekte povezane sa upotrebom opioda. Potrebno je da se u terapijski plan implementiraju i strategije za ublažavanje rizika, uključujući, nalokson, kada su prisutni faktori koji povećavaju rizik (predoziranje, anamneza o predoziranju, anamneza o uzimanju alkohola, kontrolisanih supstanci)
9	Potrebno je da lekar pri započinjanju opiodne terapije i periodično tokom opiodne terapije za hronični bol (svaka 3 meseca), pregleda istoriju bolesti i dobije podatke o kontrolisanim supstancama (opiodi ili druge kombinacije) koje mogu predstavljati rizik od predoziranja
10	Kada se prepisuju opiodi za hronični bol, lekar treba da traži testiranje urina pre započinjanja terapije i bar godišnje za procenu prepisane opiodne medikacije, kao i drugih prepisanih i neprepisanih kontrolisanih supstanci
11	Lekar treba da izbegne istovremenu preskripciju opiodne medikacije i benzodiazepina
12	Lekar treba da upotrebi tretman zasnovan na dokazima (buprenorfin ili metadon u kombinaciji sa biheviornom terapijom) za pacijente sa sindromom zavisnosti od opioda

Izvor: Dowell D, Ragan KR, Jones CM, Baldwin GT, Chou R. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain - United States, 2022. MMWR Recomm Rep. 2022 Nov 4;71(3):1-95.

Liberalna preskripcija opioida, neadekvatna selekcija i monitoring pacijenata doprineli su da opioidna preskripcija kod CNCP poprimi epidemijske razmere³⁵ u SAD, Kanadi i nekim zapadnoevropskim zemljama i dovede do fenomena

medikalizacije, jatrogeneze i smrtnih ishoda, tj. opioidne krize. Najnoviji vodič američkih centara za kontrolu bolesti³⁸ za adekvatnu preskripciju opioida, rezimiran je u 12 ključnih preporuka zasnovanih na jakim dokazima (tabela 3).

Zaključak

Efektivna terapija hroničnog nekancerskog bola zahteva individualizovanu multimodalnu analgeziju zasnovanu na nefarmakološkoj i farmakološkoj terapiji zavisno od tipa bola sa pacijentom u fokusu. Farmakološka terapija zasnovana je na fenotipu hroničnog bola (nociceptivni, neuropatski, nociplastički), intenzitetu bola i komorbiditetima. Kod nociceptivnog bola somatskog porekla, oralni i lokalni NSAID su prva linija terapije. Ako terapija kod predominantno nociceptivnog bola nije efektivna, razmatraju se NeuP, NcplP ili mešoviti bol i terapija se koriguje. Kod NeuP, farmakoterapija podrazumeva antidepresante (TCA, SNRI) ili antikon (gabapentinoidi, karbamazepin) i adjuvantnu topikalnu terapiju (lidokain, kapsaicin). Pacijenti sa nociplastičkim bolom zahtevaju kombinaciju lekova za NeuP i nefarmakološku terapiju. Antidepresanti (TCA i SNRI) su prva linija terapije za mnoga hronična neuropatska bolna stanja nezavisno od njihovog antidepresantnog efekta. Za ispoljavanje analgezije potrebno je 2-4 nedelje. Neželjeni efekti ovih lekova mogu limitirati njihovu analgetsku upotrebu. SSRI nisu prva terapijska linija ni za jedno hronično bolno stanje. Antikonvulzanti gabapentinoidi su prvi terapijski izbor za postherpetičku neuralgiju i bolnu dijabetesnu neuropatiju. Izrazita sedacija može ograničiti njihovu upotrebu kod starijih. Karbamazepin je prva terapijska opcija za trigeminalnu neuralgiju, a okskarbazepin je alternativa. Drugi adjuvantni, kao topikalni lidokain ili kapsaicin i kanabinoidi, mogu biti korisni kod nekih hroničnih bolnih stanja. Infuziona terapija ketamina i lidokaina može biti korisna kada su prethodne terapije neefikasne.

Nekonvencionalni opiodi (tramadol, tapentadol, buprenorfin) ispoljavaju manje neželjenih efekata, manji rizik od zloupotreba, pa su bezbedniji od konvencionalnih opioida kod nociceptivnog, NeuP i NcplP. Konvencionalni jaki opiodi nisu prvi terapijski izbor kod CNCP i upotrebljavaju se samo kod pažljivo procenjenih i odabranih pacijenata, koji imaju perzistentni bol i bol umereno jakog i jakog intenziteta (nociceptivni, NeuP) i kod kojih prethodna analgetska terapija nije bila efektivna. Ne upotrebljavaju se kod NcplP. Terapija jakim opiodima se započinje sa kratkodelujućim opiodima, samo ako se očekuje klinički značajno poboljšanje bola i funkcionalnosti koji prevazilaze rizike za bezbednost pacijenta. Postepeno se povećava doza i prelazi na dugodelujući opiod izbegavajući dozu veću od 90 mg/dn MME. Jaki opiodi se kod CNCP ne preporučuju kao monoterapija, već kombinovano sa neopiodnom farmakološkom i nefarmakološkom terapijom uz pažljiv monitoring koristi i rizika.

Abstract

Chronic non-cancer pain (CNCP) in adults is one of the most common reasons for which patients seek medical help. Chronic pain is present in about 20% of the world's adult population and as a global health problem requires greater attention from every society. Chronic pain has a negative impact not only on the individual but by increasing costs, directly on the health system and indirectly on the economy of the whole society. Its adequate treatment is a human right, and every healthcare

system must ensure it. In this regard, great progress has been made with the implementation of chronic pain in the revised ICD-11, which will contribute to changing health policy and focusing more attention on the prevention and treatment of chronic pain worldwide. Integrative pharmacological and nonpharmacological therapeutic approaches with the patient in focus (patient-centric approach) have the strongest evidence of effectiveness; because they reduce not only the intensity of pain but also improve physical, psychological, and social functionality and increase patient satisfaction. Individually tailored balanced pharmacological approaches for different phenotypes of chronic pain (nociceptive, neuropathic, nociplastic) involve the use of nonselective and selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), acetaminophen, antidepressants, anticonvulsants, other adjuvant therapies and opioid analgesics. These pharmacological approaches based on mechanisms, intensity of pain, and comorbidities, contribute to the optimization of individual therapeutic goals and the maximization of safety and quality of life of persons being treated. Liberalization of opioid prescription in CNCP and inadequate selection and follow-up of patients have contributed to opioid prescription reaching epidemic proportions in the USA, Canada, and some Western European countries and led to the phenomenon of medicalization, iatrogenesis, and fatal outcomes, i.e. opioid crisis. The U.S. Centers for Disease Control (CDC, 2022) guideline for opioid prescribing is summarized in 12 key recommendations based on strong evidence and related to initiation of opioid therapy, opioid selection, dose determination, duration of therapy, monitoring, and assessment of potential side effects from the use of opioids.

Keywords: chronic non-cancer pain, adults, pharmacotherapy

Literatura

- Pjevic M, urednica. Hronični bol: Mehanizmi, Dijagnostika i Lečenje. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2017, str 15.
- Nicholas MK. The biopsychosocial model of pain 40 years on: time for a reappraisal? *Pain*. 2022 Nov 1;163(Suppl 1):S3-S14.
- Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ*. 2017 May 8;189(18):E659-E666.
- Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan;160(1):19-27.
- Kosek E, Clauw D, Nijs J, Baron R, Gilton I, Harris RE, et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain*. 2021 Nov 1;162(11):2629-34.
- Loeser JD. A new way of thinking about pains. *Pain*. 2022 Sep 1;163(9):1670-4.
- Nijs J, De Baets L, Hodges P. Phenotyping nociceptive, neuropathic, and nociplastic pain: who, how, & why? *Braz J Phys Ther*. 2023 Jul-Aug;27(4):100537.
- Nijs J, Malfliet A, Nishigami T. Nociplastic pain and central sensitization in patients with chronic pain conditions: a terminology update for clinicians. *Braz J Phys Ther*. 2023 May-Jun;27(3):100518.
- Bułyś K, Górnicki T, Kałka D, Szuster E, Biernikiewicz M, Markuszewski L, et al. What Do We Know about Nociplastic Pain? *Healthcare (Basel)*. 2023 Jun 17;11(12):1794.
- Freyenhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, Chen J, Rakhmawati Emril D, Fernández-Villacorta FJ, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2019 Jun;35(6):1011-8.
- Ballantyne JC, Kalso E, Stannard C. WHO analgesic ladder: a good concept gone astray. *BMJ*. 2016 Jan 6;352:i20.
- Treede RD. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Rep*. 2018 Mar 5;3(2):e643.
- Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-82.
- Brandt C, Bell L, Atkinson T. Special Report: Return of the NSAIDs. *PPM Journal* 2022; 22(2)
- Enthoven WTM, Roelofs PD, Koes BW. NSAIDs for Chronic Low Back Pain. *JAMA*. 2017 Jun 13;317(22):2327-8.
- Petzke F, Bock F, Hüppe M, Nothacker M, Norda H, Radbruch L, et al. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: second update of the German guidelines. *Pain Rep*. 2020 Aug 20;5(5):e840.
- Häuser W, Morlion B, Vowles KE, Bannister K, Buchser E, Casale R, et al. European* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain - Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain. *Eur J Pain*. 2021 May;25(5):949-68.
- Krčevski Škvarč N, Morlion B, Vowles KE, Bannister K, Buchsner E, Casale R, et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain - Part 2: Special situations. *Eur J Pain*. 2021 May;25(5):969-85.
- McDonagh MS, Morasco BJ, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, Kansagara D, et al. Cannabis-Based Products for Chronic Pain : A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2022 Aug;175(8):1143-53.
- McParland AL, Bhatia A, Matelski J, Tian C, Diep C, Clarke H, et al. Evaluating the impact of cannabinoids on sleep health and pain in patients with chronic neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reg Anesth Pain Med*. 2023 Apr;48(4):180-90.
- Ennis ZN, Dideriksen D, Vaegter HB, Handberg G, Pottegård A. Acetaminophen for Chronic Pain: A Systematic Review on Efficacy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016 Mar;118(3):184-9.
- Brune K, Renner B, Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain*. 2015 Aug;19(7):953-65.
- Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Jan-Feb;175(1-2):46-50.
- Chou R, Carson S, Chan BK. Gabapentin versus tricyclic antidepressants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: discrepancies between direct and indirect meta-analyses of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*. 2009 Feb;24(2):178-88.
- Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 24;2014(7):CD010958.
- Bonezzi C, Costantini A, Cruccu G, Fornasari DMM, Guardamagna V, Palmieri V, et al. Capsaicin 8% dermal patch in clinical practice: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Aug;21(11):1377-87.
- Freyenhagen R, Argoff C, Eerdekens M, Engelen S, Perrot S. Progressive Response to Repeat Application of Capsaicin 179 mg (8% w/w) Cutaneous Patch in Peripheral Neuropathic Pain: Comprehensive New Analysis and Clinical Implications. *Pain Med*. 2021 Oct 8;22(10):2324-36.

28. Orhurhu V, Orhurhu MS, Bhatia A, Cohen SP. Ketamine Infusions for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg*. 2019 Jul;129(1):241-54.
29. Cotter S, Wong J, Gada N, Gill R, Jones SC, Chai G, et al. Repeated or Continuous Medically Supervised Ketamine Administration Associated with Hepatobiliary Adverse Events: A Retrospective Case Series. *Drug Saf*. 2021 Dec;44(12):1365-74.
30. Jacob E, Hagn EE, Sindt J, Brogan S, Tadler SC, Kennington KS, et al. Tertiary Care Clinical Experience with Intravenous Lidocaine Infusions for the Treatment of Chronic Pain. *Pain Med*. 2018 Jun 1;19(6):1245-53.
31. Chou R, Hartung D, Turner J, Blazina I, Chan B, Levander X, et al. Opioid Treatments for Chronic Pain. Comparative Effectiveness Review No. 229. Agency for Healthcare Research and Quality; 2020.
32. Raffa RB. On subclasses of opioid analgesics. *Curr Med Res Opin*. 2014 Dec;30(12):2579-84.
33. Gudín J, Fudin J. A Narrative Pharmacological Review of Buprenorphine: A Unique Opioid for the Treatment of Chronic Pain. *Pain Ther*. 2020 Jun;9(1):41-54.
34. Dalal S, Chitneni A, Berger AA, Orhurhu V, Dar B, Kramer B, et al. Buprenorphine for Chronic Pain: A Safer Alternative to Traditional Opioids. *Health Psychol Res*. 2021 Aug 6;9(1):27241.
35. Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, Giordano J, Applewhite MK, Bautista A, et al. Comprehensive, Evidence-Based, Consensus Guidelines for Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain from the American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP). *Pain Physician*. 2023 Dec;26(7S):S7-S126.
36. Von Korff M, Saunders K, Thomas Ray G, Boudreau D, Campbell C, Merrill J, et al. De facto long-term opioid therapy for noncancer pain. *Clin J Pain*. 2008 Jul-Aug;24(6):521-7.
37. Nielsen S, Degenhardt L, Hoban B, Gisev N. A synthesis of oral morphine equivalents (OME) for opioid utilisation studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Jun;25(6):733-7.
38. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, Baldwin GT, Chou R. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain - United States, 2022. *MMWR Recomm Rep*. 2022 Nov 4;71(3):1-95.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 31. 03. 2024.

Prihvaćeno: 16. 04. 2024.

Onlajn: 30. 06. 2024.