

# Mogućnosti ljekarničke intervencije u farmakoterapiji opioidnim analgeticima

---

Omerzu, Nives

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:826740>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Nives Omerzu**

**Mogućnosti ljekarničke intervencije u  
farmakoterapiji opioidnim analgeticima**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, na predmetu Sociologija i zdravstvo, pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Živke Juričić.

*Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Živki Juričić koja mi je uvelike pomogla svojim stručnim savjetima, strpljivošću i nepresušnom inspicijom.*

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. BOL.....	2
1.1.1. Anatomija i fiziologija boli .....	2
1.1.2. Uloga opioidnih receptora u regulaciji boli .....	8
1.1.3. Podjela boli i farmakoterapija .....	10
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	13
3. MATERIJALI I METODE .....	14
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	15
4.1. OPIOIDNI ANALGETICI .....	15
4.1.1. Kratka povijest opioida .....	15
4.1.2. Farmakoterapijski profil odabranih opioidnih analgetika.....	22
4.1.3. Individualizacija terapije.....	33
4.2. PSIHO-SOCIJALNO STANOVIŠTE O TERAPIJI OPIOIDIMA.....	36
4.3. MOGUĆNOSTI LJEKARNIČKE INTERVENCIJE.....	38
5. ZAKLJUČCI.....	40
6. LITERATURA.....	42
7. SAŽETAK/SUMMARY.....	46
8. PRILOZI.....	48
9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

# 1. UVOD

Ljekarnička skrb o pacijentu se odvija na više razina: u neposrednoj interakciji s pacijentom, evidenciji i prijavljivanju nuspojava nadležnim zdravstvenim institucijama, sudjelovanjem u izradi nacionalnih i globalnih farmakoterapijskih smjernica i naposljetku, provođenjem javnozdravstvenih kampanja o pravilnom korištenju lijekova i zdravijem stilu života. Prisustvo boli smanjuje kvalitetu života pacijenta, a njezin nadzor jedan je od prioriteta svakog liječenja. Bol se može objasniti kao subjektivno neugodno iskustvo koje služi kao osnovni biološki znak da je došlo do poremećaja u normalnom funkcioniranju organizma, odnosno da je došlo do ozljede ili oboljenja. Postoje mnoge definicije boli. Izdvojit ćemo najelementarniju definiciju boli po kojoj je ona biokemijska, fizička i psihička reakcija na mehaničke, kemijske ili toplinske podražaje iznad praga osjetljivosti podražajnih receptora. Jednako tako može se definirati i kao neugodni osjet uzrokovan nizom električnih i kemijskih reakcija u živčanom sustavu (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008).

Opioidi su u mnogim zemljama strogo kontrolirani radi mogućnosti zlorabotrebepovezane s velikom dostupnošću narkotika ilegalnim putem te pretjeranim propisivanjem u medicinske svrhe. Ipak, usprkos svim kontroverzama, opioidni analgetici su prijeko potrebni u ublažavanju umjereno jake i jake boli. Primjena ove vrste lijekova je osobito važna kod palijativne skrbi koju, prema podacima *Svjetske zdravstvene organizacije* (SZO, eng. WHO), dobiva samo 14% pacijenata od ukupnog broja kojemu je potrebna ([www.who.int](http://www.who.int)). Upravo zbog toga SZO sugerira da morfin i ostali opioidni analgetici postanu što pristupačniji kako bi se, njihovim ispravnim korištenjem, smanjila ljudska patnja i očuvalo ljudsko dostojanstvo.

U ovom radu analizirat će se mehanizmi nastanka i prijenosa boli, njena klasifikacija i farmakoterapija. Potom će biti prikazani društveni pogled na opioide tijekom povijesti te farmakoterapijski profili nekih opioidnih analgetika (morfin, oksikodon, fentanil, tramadol, buprenorfin i pentazocin) koji su registrirani u Republici Hrvatskoj (RH). Prema podacima iz baze podataka *Agencije za lijekove i medicinske proizvode* (HALMED) o potrošnji lijekova u RH za 2016. godinu ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)) vidljivo je da se najviše propisuje tramadol, sam ili u kombinacijama s drugim analgeticima. Zanimljiv je podatak da su četiri od 1000 stanovnika svaki dan uzimali barem jednu definiranu dnevnu dozu tramadola izdanog u toj istoj godini. U radu se obrađuju i teme psiho-socijalnog stanovišta o terapiji opioidima te mogućnosti ljekarničke intervencije pri izdavanju opioidnih analgetika.

## 1.1. BOL

Bol se prema mehanizmu nastanka bolnog signala može podijeliti na nociceptivnu i nenociceptivnu (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008). U poglavljima koja slijede najviše će se razmatrati upravo nociceptivna bol radi njene povezanosti s farmakoterapijom analgeticima koji također uključuju i opioidne analgetike. Iskustvo nociceptivne boli nastaje u mozgu nakon dolaska bolnog podražaja preko živaca s perifernih receptora. U mozgu dolazi do obrade signala proizašlih iz perifernih receptora i kod različitih pojedinaca stvara različitu subjektivnu percepciju boli što je dodatno uvjetovano utjecajima kulture, iskustva, straha, iščekivanja, tjeskobe i brojnih drugih faktora (Puljak i Sapunar, 2014). Međunarodno udruženje za istraživanje boli, *International Association for the Study of Pain* (IASP, [www.iasp-pain.org](http://www.iasp-pain.org)), navodi da je bol neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo povezano s ozljedom tkiva ili iskustvo opisano u kontekstu takve ozljede. Treba naglasiti da navedene definicije opisuju samo nociceptivnu bol, nastalu preko štetnog stimulansa (mehaničkog, kemijskog ili toplotnog podražaja). No bol se može pojaviti i bez stimulansa, odnosno može biti psihološke naravi. Takva bol se smatra nenociceptivnom. Zbog svega navedenog iznimno je važno precizno utvrđivanje točne etiologije boli.

### 1.1.1. Anatomija i fiziologija boli

Opis tipičnog nociceptivnog puta boli polazi od pretvorbe vanjskog podražaja u električni impuls koji se odvija u različitim perifernim živčanim završecima smještenima u koži ili visceralnim strukturama, a preko receptora koji se još nazivaju nociceptori po kojima je nociceptivna bol i dobila naziv (Puljak i Sapunar, 2014.). Riječ je o vrlo raznolikim skupinama membranskih proteinskih receptora koji se mogu aktivirati nakon mehaničke deformacije, kao što su *High-threshold mechanoreceptors* (HTM) ili HTM-receptori, ili nakon što se na njih veže neki upalni medijator kao što su citokini, 5-hidroksitriptamin, histamin, bradikinin, prostaglandini i leukotrieni. Spomenuti nociceptori mogu uz to reagirati na promjene u naponu u obliku protonskih pumpi, pa se radi o *Polymodal nociceptors* (PMN) ili PMN-receptorima. Većina proupalnih medijatora preko nociceptora aktivira kaskadu sekundarnih glasnika putem G-proteina i time se dalje širi signal (Steeds, 2009).

Aferentna živčana vlakna dijelimo na temelju brzine provođenja akcijskog potencijala na A $\delta$  i C-tip. A $\delta$ -vlakna su mijelinizirana i brzo provode signal te su smještena na tjelesnoj površini, mišićima i zglobovima, dok su C-vlakna nemijelinizirana, sporije provode signal i

smještena su u većini tkiva. Njihovi aksoni se protežu kroz trigeminalne i spinalne ganglije te završavaju u dorzalnom rogu kralježnične moždine na sekundarnim osjetnim neuronima i interneuronima. A $\delta$ -vlakna i C-vlakna nakon ulaska u kralježničnu moždinu granaju se na uzlaznu i silaznu granu. Sva primarna aferentna vlakna koriste se glutamatom kao glavnim ekscitacijskim neurotransmiterom. Oslobođanje glutamata aktivira postsinaptičke  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionat (AMPA) glutamatne receptore (Puljak i Sapunar, 2014). Eferentni putevi regulirani su preko neurotransmitera noradrenalina i 5-hidroksitriptamina (5-HT) koji imaju važnu ulogu u modulaciji boli (Steeds, 2009).

Regulacijski mehanizmi prijenosa bolnog signala kroz kralježničnu moždinu mogu biti: inhibitorna modulacija od strane viših centara središnjeg živčanog sustava (SŽS), aktivnosti posebnih A $\beta$  vlakana i regulacija na razini kralježnične moždine. Inhibitorna modulacija podrazumijava da silazna vlakna koja proizvode enkefaline djeluju na presinaptičke i postsinaptičke stanice kako bi inhibirale prijenos podražaja u više centre. Aktivacija posebnih A $\beta$  vlakana ovisi o prijenosu informacija o vibracijama i lakom dodiru te mogu mijenjati osjetljivost postsinaptičkih stanica na ulazne signale koji stižu C- i A $\delta$ -vlaknima. Što se tiče regulacije same kralježnične moždine, ona se odvija putem endogenih kanabinoidnih sustava, GABA-e te u ovome radu vrlo važnih opioidnih sustava, ali i drugih (Puljak i Sapunar, 2014) kao što je prikazano u Tablici 1.

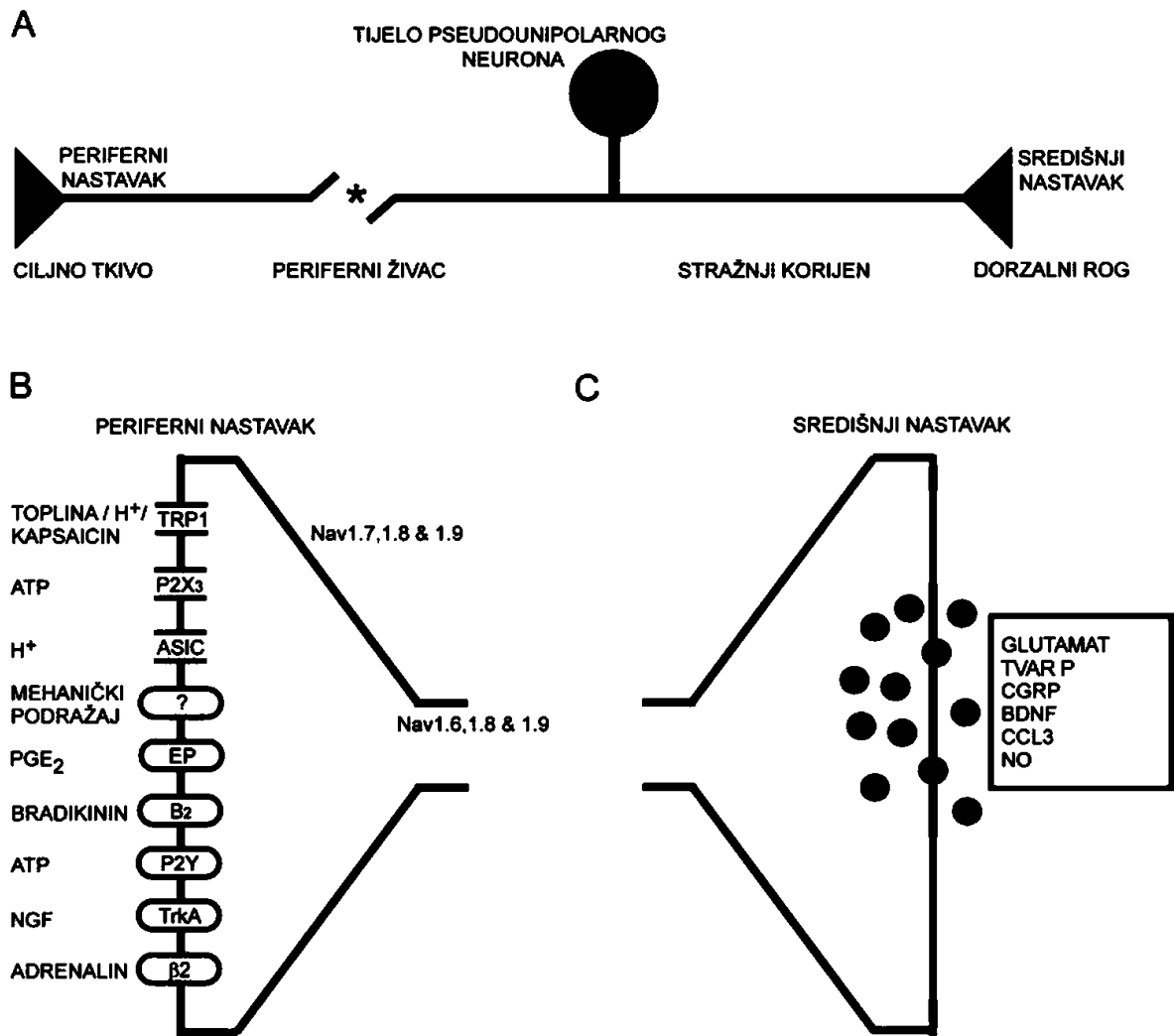
Nakon sinaptičke pukotine signal prelazi na sljedeći neuron (Slika 1). Pritom nocicepcijska primarna aferentna vlakna izravno ili neizravno djeluju na tri glavne vrste sekundarnih neurona dorzalnog roga: projekcijske sekundarne osjetne neurone, ekscitacijske interneurone, koji prenose osjetne informacije na projekcijske neurone, i inhibicijske interneurone, koji nadziru tijek nocicepcijskih informacija od prvog do drugog neurona osjetnog puta za bol (Puljak i Sapunar, 2014).

**Tablica 1.** Kemijske komponente u prijenosu boli (preuzeto i prilagođeno iz: Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008)

**Amini:**

<i>Noradrenalin</i>	Modulacija silazne boli
<i>Serotonin</i>	Modulacija silazne boli
<i>Endogeni opioidni peptidi (enkefalini, <math>\beta</math>-endorfini, dinorfini)</i>	Iz inaktivnih prekursora u neuronima, a završavaju na aksonima, endogeni ligandi opioidnih receptora
<b>Neopiodni peptidi:</b>	
<i>Tvar P</i>	Tvar prisutna svugdje uzduž bolnog puta, njezino oslobađanje je popraćeno upalom
<i>Galanin</i>	U cijelom SŽS-u, protubolna aktivnost
<i>Kolecistokinin</i>	Stražnji gangliji i stražnji rog kralježnične moždine
<i>Angiotenzin</i>	Sudjeluje u visceralnoj boli
<i>Oksitocin</i>	Hormon, neurotransmiter
<i>Somatostatin i vazoaktivni crijevni peptidi</i>	Ozljede živaca smanjuju količinu ovih spojeva u stražnjem rogu kralježnične moždine
<i>Glutamati (ekscitatori aminokiselina)</i>	Preko NMDA receptora uključeni u procese memorije i razvoj
<i>GABA i glicini (inhibitori aminokiselina)</i>	Upravljaју zbivanjima u nebolnim podražajima, njihovi antagonisti dovode do osjeta boli
<i>Dušikov oksid (NO)</i>	Nastaje iz l-arginina i nalazi se u neuronima stražnjeg roga kralježnične moždine
<i>Kanabinoidi</i>	Imaju svoje prijarnike u kralježničnoj moždini i primarnim aferentnim neuronima, uključeni u sprječavanje boli





**Slika 1.** Shematski prikaz a) osjetnog neurona i njegova b) perifernog i c) centralnog nastavka. Periferni nastavak sadržava brojne receptore koji registriraju fizikalne i kemijske podražaje iz okoline. Informacija o tim podražajima širi se duž perifernog živca i dorzalnog korijena te na centralnom nastavku izaziva oslobađanje neurotransmitora. Oznaka \* upućuje na činjenicu da akson može biti dug i više od jednog metra te da sadržava više od 99% ukupnoga staničnog materijala osjetnog neurona (Puljak i Sapunar, 2014).

Receptori dorzalnog roga koji primaju i prenose aferentne osjetne podražaje dijele se na mehanoreceptore niskoga praga, specifične nociceptivne neurone visokoga praga i multireceptivne ili *Wide dynamic range* (WDR) neurone. Središnji nastavci u dorzalnom rogu ostvaruju do 1000 sinapsa raspoređenih duž nekoliko segmenata kralježnične moždine (Puljak i Sapunar, 2014).

Sekundarni neuroni sežu do viših centara preko spinotalamičnih i spinoretikularnih traktova lociranih u bijeloj tvari kralježnične moždine. Odatle se spajaju sa specifičnim jezgicama (nucleima) u mozgu nakon čega se neuroni projektiraju do primarnog i sekundarnog somatosenzornog dijela kore, uključujući prednju, cingularnu koru (ACC) i stražnju, inzularnu koru. Najjača aktivacija mozga se, dakle, odvija u limbičkom dijelu kore i važna je za stvaranje percepcije boli, ali valja napomenuti da je talamus glavni procesor somatosenzoričkih informacija (Puljak i Sapunar, 2014). Regulacija na razini tkiva u mozgu, važnih za redukciju boli, događa se preko periakvaduktne sive tvari (PAG) koja se nalazi u srednjem mozgu i zadužena je za analgeziju te jezgre *raph magnus* (NRM) koja se nalazi u meduli mozga i sadrži neurone koji otpuštaju serotonin (Steeds, 2009). Zanimljiv je podatak da je najveću moguću analgeziju morfinom, u odnosu na cijeli SŽS, moguće dobiti upravo injektiranjem u područje PAG-a. Ono prerađuje informacije iz drugih dijelova SŽS-a te potiče aktivaciju NRM-regije koja blokira širenje bolnog podražaja proizašlog iz dorzalnog roga.

Bol općenito aktivira različite regije mozga i samo nastajanje percepcije boli je vrlo složen proces čemu svjedoče i različiti disocijativni sindromi za koje je karakteristično razdvajanje normalne percepcije boli i prikladne emocionalne reakcije. Primjerice, asimbolija boli, stanje u kojem se bol percipira, ali ne uzrokuje negativnu osjetilnu reakciju. Činjenica da nije moguće točno identificirati područje mozga u kojem nastaje iskustvo boli svjedoči o njezinoj iznimnoj evolucijskoj vrijednosti (Puljak i Sapunar, 2014).

Puljak i Sapunar nabrajaju (2014) kronične boli kod kojih se događaju lokalne morfološke promjene u područjima mozga (cingularnoj kori, orbitofrontalnoj kori, inzuli i dorzalnog ponsu) za koja je poznato da sudjeluju u prijenosu informacije o boli. To su: fantomska bol, kronična križobolja, sindrom iritabilnog crijeva, fibromialgija i dvije vrste čestih glavobolja. Morfološki izmijenjene regije djeluju kao multiintegrativne strukture tijekom iskustva i iščekivanja boli. Moglo bi se zaključiti kako su svim pacijentima koji pate od kronične boli iste moždane strukture uključene u regulaciju boli pa se postavlja pitanje jesu li te promjene moždanih struktura uzrok ili posljedica kronične boli.

Prema mehanizmu nastanka, osim nociceptivne boli, koja je i najčešća, postoji i neuropatska bol koja je posljedica oštećenja ili disfunkcije (motorne, senzoričke ili autonomne) dijelova živčanog sustava (Puljak i Sapunar, 2014). Za razliku od nociceptivne, kod neuropatske se boli osjet pojavljuje spontano i u odsutnosti stimulansa, a često se opisuje kao žarenje, probadanje, sijevanje i drugi (Steeds, 2009). S obzirom na oštećeni dio živčanog

sustava neuropatsku bol možemo podijeliti na perifernu i centralnu. Periferna neuropatska bol je posljedica anatomskih, kemijskih ili metaboličkih oštećenja perifernih živčanih struktura nakon kirurškog zahvata, traume, tumorske kompresije, dijabetesa, kemoterapije, itd. Kao primjere možemo navesti postherpetičku neuralgiju i neuralgiju trigeminusa. Centralna neuropatska bol je posljedica patofizioloških oštećenja u mozgu ili kralježničnoj moždini, a primjeri su talamička bol kod moždanog udara i fantomska bol (Puljak i Sapunar, 2014). U mehanizmu periferne neuropatske boli zamjećuje se da pri oštećenju perifernih aferentnih vlakana dolazi do pokušaja njihovog popravka na način da nastane upala. U okolnom području se javljaju spontane neuronske ekscitacije za koje se smatra da su posljedica promijenjene distribucije, ekspresije i regulacije natrijevih kanala. Periferni nociceptori u tom slučaju imaju smanjen prag ekscitacije, a time im se povećava učestalost reagiranja na štetne podražaje, ali i na one neštetne. Hiperekzitabilnost i ektopično izbijanje impulsa utječe i na Schwannove i glija stanice zadužene za podršku i pružanje nutrijenata neuronima. Oštećenje neurona potiče fenotipske promjene spomenutih stanica što dovodi do razgradnje mijelina, promjene u lučenju faktora rasta i time jako utječu na funkcionalnost okolnih aksona (Steeds, 2009).

Kod centralne neuropatske boli dolazi do promjena u provođenju signala preko C-vlakana koja konstantnom stimulacijom produljuju odgovor dorzalnog roga. Pri tome se smanjuju razine inhibitornih neurotransmitora kao što su gama-aminomanslačna kiselina (GABA) – glavni inhibitorni neurotransmitor u mozgu kojemu je uloga smanjiti ili zaustaviti antinociceptivni signal iz PAG regije – i glicin, a jačaju ekscitatorne sinaptičke veze. Zbog toga uzlazni aksoni razvijaju ektopičko izbijanje signala i pojačano slanje signala prema mozgu. Također se odvija i neurokemijska promjena preko N-metil-D-aspartata (NMDA), neurokinina i dušikovog oksida koja uzrokuje smanjenje praga ekscitacije i proširenje područja bolnih podražaja. Na supraspinalnoj razini nakon ozljede dolazi do kortikalne reorganizacije u primarnom somatosenzornom i motornom korteksu te u subkortikalnom području (Steeds, 2009).

### 1.1.2. Uloga opioidnih receptora u regulaciji boli

Glavne opioidne receptore dijelimo na  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$ , a dobili su ime po spojevima koji su se koristili za njihovu karakterizaciju, a to su: morfin, ketociklazocin i *vas deferens (ductus deferens)* (McDonald i Lambert, 2015).  $\mu$ -receptori su odgovorni za glavni analgetski učinak, ali i za najvažnija neželjena djelovanja kao što su depresija disanja, mučnina, konstipacija, euforija, sedacija i ovisnost.  $\delta$ -receptori uz analgetski, ispoljavaju još i anksiolitički učinak, a mogu izazvati još i konvulzije te konstipaciju.  $\kappa$ -receptori pridonose analgeziji, sedaciji i anksiolitičkom djelovanju s relativno malo nepoželjnih učinaka kao što je primjerice disforija, i, što je najvažnije, ne izazivaju ovisnost zbog čega je povećan interes za istraživanje agonista  $\kappa$ -receptora u terapiji opioidima (Stein, 2016). Osim spomenutih receptora otkriveni su još i neopioidni nociceptinski receptori (NOP), odnosno nociceptin orfantin FQ-peptid (N/OFQ) receptori. NOP-receptori osim analgetskog učinka imaju i učinak na lokomotorne funkcije, stres, anksioznost, osjet gladi, učenje i pamćenje, ovisnost te urogenitalnu aktivnost (McDonald i Lambert, 2015).

Svi oni su redom iz porodice receptora sa sedam transmembranskih polipeptida i upareni su s G-proteinom. Aktivacija receptora opioidom potiče konformacijske promjene i aktivaciju G-proteina, koji potom aktivira proteinsku signalnu kaskadu na razini stanice. Pokreće se zatvaranje kalcijevih kanala ovisnih o naponu, stimulacija efluksa kalija i hiperpolarizacija te smanjena proizvodnja cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) preko inaktivacije adenilil ciklaze. Rezultat je manja ekscitabilnost neurona što dovodi do smanjenog prijenosa živčanih signala te inhibicije otpuštanja neurotransmitera (McDonald i Lambert, 2015).

**$\mu$ -receptori** su locirani u centralnom živčanom sustavu u područjima zaduženima za senzoričke i motorne funkcije te područjima zaduženima za integraciju i percepciju osjeta boli. Nalaze se na primarnim aferentnim neuronima u dorzalnom rogu kralježnične moždine gdje inhibiraju ispuštanje glutamata i time prijenos bolnog podražaja preko C- i A $\delta$ -vlakna. Eferentna silazna inhibitorna regulacija posredovana je preko PAG-regije iz srednjeg mozga, a djelovanje na opioidne receptore, koji su u njoj gusto koncentrirani, pretpostavljeno uzrokuje analgeziju preko inhibicije GABA-ergičnog sustava (McDonald i Lambert, 2015).

Velik dio nuspojava povezanih s agonistima  $\mu$ -receptora uključuju respiratornu depresiju, inhibiciju gastro-intestinalne sekrecije i peristaltike (konstipacija), a imaju učinak i na kardiovaskularni sustav, termoregulaciju, sekreciju hormona i imunitet (McDonald i

Lambert, 2015). Iz toga se može zaključiti da je analgetski učinak potaknut aktivacijom centralnih opioidnih receptora, dok su najčešće nuspojave potaknute aktivacijom periferno smještenih opioidnih receptora.

**δ-receptori** se također nalaze u primarnim aferentnim putevima gdje inhibiraju izlučivanje neurotransmitera. Spinalno i supraspinalno pokazuju analgetski učinak, ali i smanjuju gastrointestinalni motilitet te uzrokuju depresiju disanja i mogu utjecati na promjenu raspoloženja (McDonald i Lambert, 2015).

**κ-receptori** su pri karakterizaciji pomoću ketociklazocina pokazali različita svojstva od μ-receptora, primjerice sedaciju bez utjecaja na srčanu frekvenciju. Nuspojave agonista (spiradolin, enadolin), koji se još istražuju, su pojačana diureza, sedacija i disforija te zbunjenost i vrtoglavica, ali pod dozama manjima od onih potrebnih za analgetski učinak. Iako njihova djelotvornost nije klinički dokazana, do sada su pokazali neuroprotektivne učinke preko inhibicije postishemičkog izlučivanja glutamata. Prednost agonista κ-receptora je da ne uzrokuju depresiju disanja. Na razini silazne regulacije kralježnične moždine važno je NRM-područje srednjeg mozga koje čine primarne i sekundarne stanice. Sekundarne stanice su zadužene za prijenos nociceptivnog podražaja, dok ga primarne inhibiraju. Analgezija se, preko egzogeno dovedenih opioda, odvija uglavnom preko μ-receptora smještenih u sekundarnim stanicama NRM-područja, a nakon njihove aktivacije slijedi inhibicija GABA-ergičnog sustava regulacije primarnih stanica. To dovodi do njihove aktivacije i analgezije na razini kralježnične moždine. Agonisti κ-receptora inhibiraju primarne stanice u kojima su i smješteni te direktno pokazuju antianalgetski učinak, dok s druge strane zaustavljaju indirektnu stimulaciju preko μ-receptora (McDonald i Lambert, 2015).

**NOP-receptori** pokazuju antianalgetski učinak supraspinalnom primjenom njihovog agonista N/OFQ, dok spinalna primjena uzrokuje analgeziju tek pri višim koncentracijama. Njihov antianalgetski učinak se pripisuje lokalizaciji na primarnim stanicama NRM-područja koje, analogno κ-receptorima, inhibiraju. Endogene razine N/OFQ sudjeluju u postavljanju praga boli, a NOP-antagonisti pridonose dugoročnoj analgeziji, slično morfinu. U novim istraživanjima analgetika pridaje se važnost NOP-antagonistima kao i adjuvansima kojima bi se smanjila doza klasičnih opioidnih analgetika. Posljedično bi došlo i do manjeg razvitka nuspojava. N/OFQ–NOP sistem ima značajnu ulogu i u razvijanju tolerancije na morfin te iskazuje urodinamička svojstva korisna kod inkontinencije (McDonald i Lambert, 2015).

Opioidni lijekovi različitim intenzitetom djeluju na receptore. Agonisti djeluju na receptore kao pravi opioidni ligand. Parcijalni agonisti i agonisti-antagonisti djeluju u smanjenoj ili moduliranoj mjeri, a antagonisti se vežu za receptor, ali ne potiču njegov učinak (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008).

**Tablica 2.** Primjeri lijekova s različitim afinitetima za opioidne receptore (preuzeto i prilagođeno iz: Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008)

Agonist	Agonist-antagonist i parcijalni agonist	Antagonist
Morfin	Pentazocin	Nalokson
Metadon	Buprenorfin	Naltrekson
Fentanil		

### 1.1.3. Podjela boli i farmakoterapija

Klasifikacija boli je važna zbog izrade ispravnog farmakoterapijskog plana u liječenju boli i zato ćemo spomenuti nekoliko važnijih podjela kako su prikazali Kiseljak i Persoli-Gudelj (2008). Vrste boli prema duljini trajanja možemo podijeliti na akutnu i kroničnu bol. Ranije spomenuta neurofiziološka podjela boli prema mehanizmu nastanka bolnog podražaja, bol dijeli na nociceptivnu, koja se smatra ozljednom boli, a podvrste su joj somatska, visceralna i neuropatska bol, a posredovana je A $\delta$ - i C-živčanim vlaknima; te na nenociceptivnu bol koja je neurogena i psihogena. Postoje još i mnoga druga razvrstavanja boli kao što su: prema uzroku nastanka (ozljedna i neozljedna), mjestu boli i podlozi za bol (upala zglobova, maligna bolest). Grundler (2012) pomnije opisuje somatsku bol kao bolni podražaj koji se javlja na koži, mišićima ili kostima, zatim visceralnu bol kao bolni podražaj koji dolazi iz unutarnjih organa te neuropatsku bol kao posljedicu izravne ozlijede živaca ili njihovih patofizioloških bolesti.

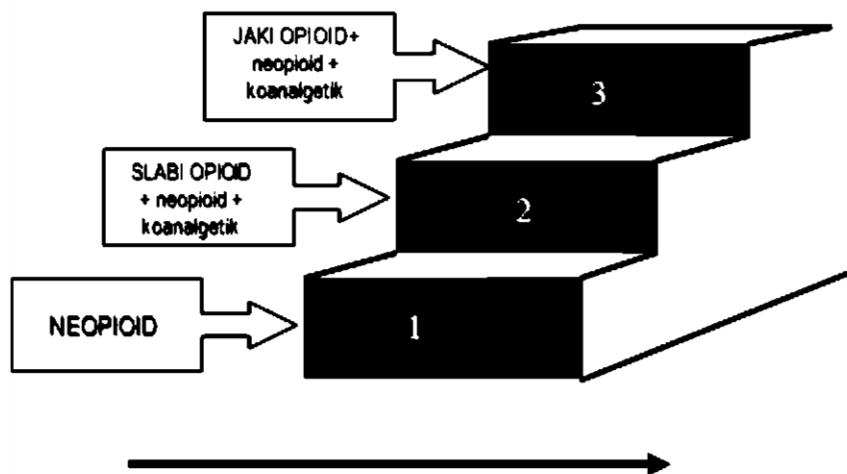
Akutna bol nastaje iznenadno, jaka je i oštra, traje kratko i intenzitet joj postupno opada zacjeljivanjem. Izravno je povezana s oštećenjem tkiva te sukladno tome ukazuje na mjesto boli, što ju čini korisnom u procesu dijagnoze. Akutne boli izazivaju ozljede kao što su mehanička porezotina, upala, ubod, ali i bolesna stanja kao kolike, začepljenje krvnih žila, postoperativno stanje i mnoga druga (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008). Akutna bol ima

korisnu adaptivno-zaštitnu funkciju – ozlijeđeno ili upalno područje i okolno tkivo učini preosjetljivim na sve vrste podražaja i izbjegne bilo kakav dodatni vanjski utjecaj (Puljak i Sapunar, 2014).

Kronična bol je bol koja ostaje i nakon sanacije ozljede ili bolesti te traje dulje od 3 mjeseca (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008). Rezultat je trajnoga patološkog poremećaja, a može biti spontana ili provocirana. Primjeri su osteoartritis, reumatoidni artritis, spinalna bol, periferna neuropatija, maligne bolesti, etc. Spontana se bol događa u mnogim stanjima kronične boli, ali djelomično i zaslugom sindroma denervacije kod kojeg je narušen osjetilni put između periferije i središnjega živčanog sustava. Provocirana je bol potaknuta perifernim podražajem, ali odgovor je tipično preuveličan po amplitudi i trajnosti. Osobita značajka kronične boli jest i preosjetljivost na uobičajene bolne podražaje – fenomen hiperalgezije, ali i fenomen alodinije kod kojeg u normalnim okolnostima bolni podražaji ne izazivaju osjet boli (Puljak i Sapunar, 2014). Kronična bol nije ograničena samo na bol u užem smislu već je popraćena neugodom, umorom, nesanicom i raznim oblicima depresivnih poremećaja što negativno utječe na svakodnevni život pacijenata (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008). Neuropatska bol je zapravo oblik kronične boli koji se teško liječi, a djelomično olakšanje mogu pružiti neki antikonvulzivni lijekovi, triciklički antidepresivi, antiaritmici i lokalni anestetici (Francetić i sur., 2015). Neuropatska bol reagira na opioide, ali u manjoj mjeri nego upalna bol (Puljak i Sapunar, 2014).

Noiceptivna bol prati i akutnu i kroničnu bol, dobro reagira na nesteroidne protuupalne lijekove (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs* – NSAID, hrv. NSAIL) i opioidne analgetike (ukoliko se ne postiže dobra kontrola s prethodno navedenom skupinom lijekova), a terapija se se može kombinirati s nefarmakološkim oblikom liječenja (alternativna medicina, promjena životnog stila). Kod kronične boli često se uzimaju kombinacije opioidnih analgetika i NSAIL skupine. Postoji i pravilo doziranja koje glasi: „Akutna je bol analgeticima hipodozirana, a kronična bol hiperdozirana“ (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008). Prema SZO trostupanjskoj analgetskoj ljestvici, terapiju boli možemo podijeliti na liječenje blage do umjerene boli neopiodnim analgeticima (paracetamol ili NSAIL), umjereno jake boli blagim opioidnim analgeticima (kodein, tramadol) ili kombinacijom s NSAIL, te jake boli (pankreatitis, plućna embolija, infarkt miokarda, politrauma, maligna bol) snažnim opioidnim analgeticima (morfin, fentanil, oksikodon, buprenorfin). Stupnjevi ljestvice se podižu dok se pacijent ne oslobodi boli, a za održavanje zadovoljavajućeg stupnja analgezije lijekovi se daju „by the clock“, odnosno vremenski određeno, svakih 3-6 sati, radije nego „on

demand“, tj. po zahtjevu. Ovo se pokazalo efektivno u 80-90% slučajeva zahvaljujući trostupanjskoj ljestvici koja osigurava da se pacijentu daje ispravni lijek, u ispravnoj dozi i u pravo vrijeme. Napomenimo da se navedena ljestvica odnosi na kronični oblik boli, a izvorno je osmišljena za tretiranje pacijenata s malignim oboljenjima (www.who.int). Također, uz svaki stupanj boli mogu se dodati takozvani adjuvansi kao što su psihofarmaci, kortikosteroidi, koanalgetici, lokalni anestetici, spinalni blokovi i razni nefarmakološki oblici liječenja (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008). Danas, zbog brojnih gastrointestinalnih nuspojava NSAIL skupine, opioidni analgetici dobivaju sve veću prednost u liječenju jake kronične boli što se često odnosi na pacijente kojima je potrebna palijativna skrb.



**Slika 2.** Trostupanjska ljestvica terapije boli prema SZO-u (Grundler, 2012)

Dobro planiranje farmakoterapije boli opioidnim analgeticima, osim samog izbora lijeka, zahtijeva i odabir pacijentu prihvatljivog farmaceutskog oblika primjene (peroralno, transdermalno, sublingvalno, i dr.), zatim individualizaciju terapije po pitanju doziranja opioidnih lijekova, moguće interakcije s drugim lijekovima u već postojećoj terapiji te pomno praćenje nuspojava (Grundler, 2012).



## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Cilj ovog rada je sagledati ulogu ljekarnika u izdavanju opioidnih analgetika iz farmakološkog i psiho-socijalnog aspekta. Upotreba opioidnih analgetika se povećava zbog sve veće učestalosti teških kroničnih oboljenja u općoj populaciji te sve većom potrebom za poboljšanjem palijativne skrbi.

Ljekarnik je jedini zdravstveni djelatnik koji ima ekskluzivno pravo na izdavanje opioidnih analgetika i to isključivo na temelju valjano napisanog i izdanog recepta čiju vjerodostojnost svaki put mora višestruko provjeriti. Članak 6. Zakona o ljekarništvu (NN 121/2003, narodne-novine.nn.hr) propisuje da je magistar farmacije odgovoran za provođenje ljekarničke skrbi u cilju postizanja boljih farmakoterapijskih učinaka i promicanja racionalne uporabe lijekova i medicinskih proizvoda.

U ovom radu se uz medicinsku i farmaceutsku literaturu koje opisuju razloge i načine korištenja opioidnih analgetika, analiziraju i članci iz područja sociologije i psihologije koji promatraju kvalitetu života pacijenta, njegov položaj i integraciju u društvu. Naime, valja voditi računa o svim negativnim oblicima društvenog ponašanja koji se često vežu za neprimjereno korištenje opioidnih analgetika.

### **3. MATERIJALI I METODE**

U izradi diplomskog rada korišteni su radovi objavljeni na znanstveno utemeljenim *on-line* tražilicama kao što su PubMed i ScienceDirect te kohortnim istraživanjima kao što je Cochrane; radovi objavljeni u znanstvenim i istraživačkim časopisima, stručne knjige iz područja fiziologije, priručnici iz područja farmacije te *on-line* dostupne uredbe o lijekovima preko HALMED-a. Metoda rada pomoću tražilica bila je ciljano pretraživanje ključnih riječi bitnih za temu diplomskog rada. Osim toga korištena je i stručna relevantna literatura.

## 4. RASPRAVA

### 4.1. OPIOIDNI ANALGETICI

U uvodnom poglavlju su prikazani različiti oblici boli i njihova podjela, a terapija opioidnim analgeticima smještena je u terapiju kronične umjerene do jake boli. U poglavlju koje slijedi detaljnije će se predstaviti ispravna terapija opioidnim analgeticima. No prvo će se razmotriti povijesni razvoj konzumacije opijata.

#### 4.1.1. Kratka povijest opioida

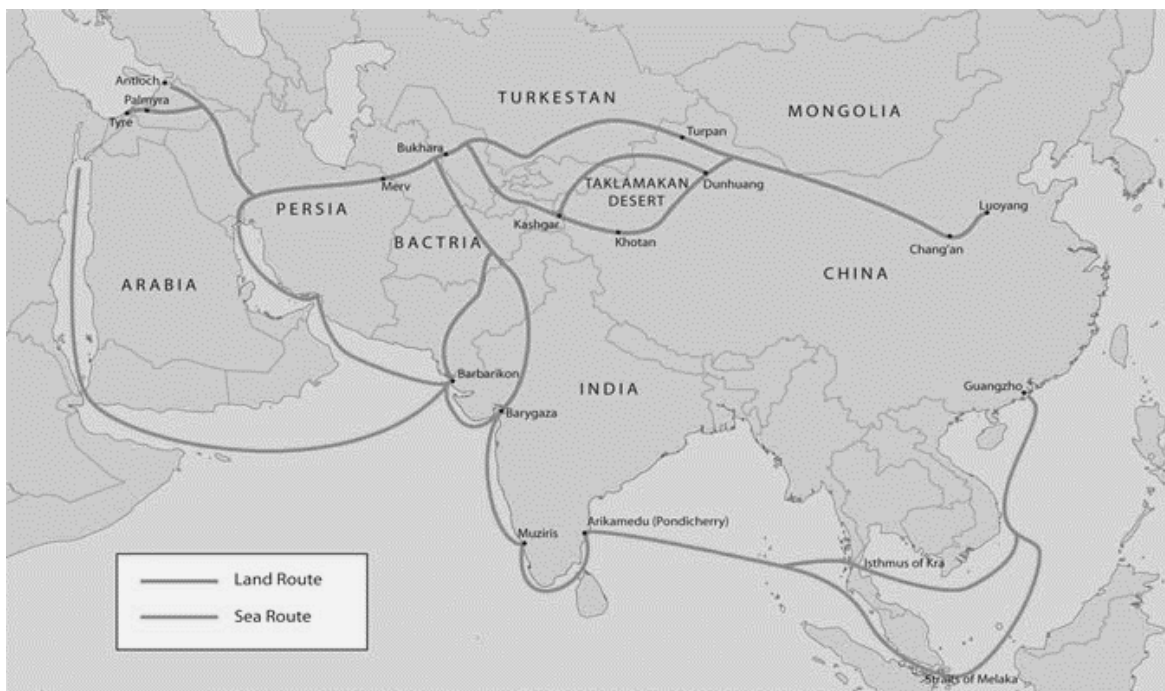
Pretpostavlja se da se za opijum znalo još i prije nego što postoje zapisani dokazi, no čak i oni ukazuju da uporaba opija datira sve do oko 3400. g. pr. Kr. za vrijeme Sumerana koji su uzgajali polja maka u donjoj Mezopotamiji (na današnjem području Iraka). Nazivali su mak „Hul Gil“ odnosno biljkom sreće (<https://www.deamuseum.org>).



**Slika 3.** Cvijet maka (plants.usda.gov)

Uporaba maka dalje se širila u različitim narodima, između ostalih i među Egipćanima koji oko 1300. g. pr. Kr. usavršavaju preradu i uzgoj tebanskog maka (prema glavnom gradu Tebi) te opijem opskrbljuju Europu. U starome svijetu, opij se koristio za stvaranje euforije tijekom religijskih obreda, uziman oralno ili inhalacijom. Svojstva maka isprva je poznavalo

samo svećenstvo u kojem je bila utjelovljena „božanska“ sposobnost liječenja i pružanja blage smrti svojim podanicima. Sam je proces liječenja bio magično iskustvo. S obzirom da su uzroci mnogih bolesti bili nepoznati, odrješenje od, tj. uklanjanje boli gotovo se smatralo izlječenjem. Boli se pripisivala velika važnost i povezivala se uz ljudsko dostojanstvo i patnju iz čega se može zaključiti da su tada stvoreni začeci palijativne skrbi. *Papirus Ebers*, poznata medicinska zbirka starih Egipćana, navodi preradu opija i indikacije – većinom za ublažavanje boli, sedativ za lakše spavanje, nervoze, ali i smirivanje djece (Brownstein, 1993).



**Slika 4.** Putevi svile - oko 400. g., povezivali su Europu s centralnom Azijom, Indijom i Kinom (www.deamuseum.org)

Pojavom puteva svile, opij postaje globalno priznat trgovački proizvod, a što je više zemalja poznavalo njegove „blagodati“ to je više rasla potražnja. Mnoge zemlje, zbog velikog interesa i potencijala zarade, osim preprodaje tebanskog opija počinju i same uzgajati mak. Svi znani antički narodi poznavali su sedativna svojstva opija. Hipokrat, „otac medicine“, najpoznatiji starogrčki liječnik je odbacivao stav o njegovim magičnim svojstvima, ali je zato priznavao njegovu učinkovitost kao narkotika, anestetika u operacijama, lijeka u terapiji bolesti unutarnjih organa, veneričnih bolesti te raznih epidemija. U Homerovoj *Ilijadi* je

također zabilježeno korištenje opija u društvu u svrhu razonode, koji se stavljao u vino i razne napitke (Brownstein, 1993).

U 14. stoljeću, za vrijeme Inkvizicije, opij nestaje iz europskih povijesnih zapisa na 200 godina zbog povezanosti s Istokom, zlom i nemoralom. Tek za vrijeme Reformacije opij ponovno dolazi u medicinske krugove preko Paracelsusa koji ga naziva *laudanom* te od njega prvotno izrađuje „kamenčiće besmrtnosti“, tablete za ublažavanje boli i alkoholnu tinkturu opija ([www.pbs.org/wgbh/pages/frontline](http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline)).

U 17. stoljeću Perzija i Indija, već prije upoznate s opijumom, trgovinskim putevima i preko osvajačkih ratova Aleksandra Velikog, šire rekreativnu konzumaciju opijumskih pripravaka i započinju s velikim uzgojem vlastitog opija. Potražnja za indijskim opijumom raste na Istoku i na Zapadu. Što se Zapadnog svijeta tiče, potražnja i poznavanje opija prednjači u Engleskoj, gdje je opij poznat još otprije kao *laudan*, u obliku alkoholne tinkture opija te je miješan s različitim alkoholnim i voćnim pripravcima čime su se dobivali ljekoviti sirupi. Korišten je i kao analgetik, antidijaroik i hipnotik ([www.pbs.org/wgbh/pages/frontline](http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline)). Liječnici su u to doba vrlo često propisivali *laudan* pacijentima, bez obzira na indikaciju ili nedostatak dijagnoze.

18. stoljeće sa sobom nosi i početak političke manipulacije opijumom, ogroman porast prodaje i konzumacije te porast ovisnika. Tada započinje zaoštavanje odnosa između Kine i Zapadnih sila, posebice Engleske koja je imala apsolutni monopol nad indijskim opijumom i nametala ga je azijskim zemljama iz političko-ekonomskih razloga. Tome je posredovala britanska preookeanska trgovačka kompanija – *The British East India Company* – koja je uz neke osnovne potrepštine kao što su sol, pamuk, svila, čaj i začini, prevozila i opij. U Kini su uvidjeli velik javnozdravstveni problem opija zbog čega je bio zakonski zabranjen, a dozvoljen jedino u medicinske svrhe. Taj stav ih dovodi u sukob s njihovim opskrbljivačem, Engleskom. Stoljeće kasnije, to će zaoštavanje odnosa eskalirati u opijumske ratove ([www.pbs.org/wgbh/pages/frontline](http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline)).



**Slika 5.** Pušači opijuma u Kini, oko 1880. godine (www.nytimes.com).

Istovremeno, točnije 1753. godine, Linnaeus, „otac botanike“, klasificira opijumski mak kao *Papaver somniferum*, kako ga i danas prepoznajemo, te navodi da ima sedativna svojstva. Pedesetak godina kasnije, 1803. g., njemački znanstvenik Friedrich Sertürner izolira morfin iz opija otapanjem mliječnog soka opija u kiselom mediju i zatim neutralizacijom s amonijakom (www.pbs.org/wgbh/pages/frontline). Morfin se pri otkriću smatrao izrazito sigurnim lijekom, nazivali su ga i „lijekom bogova“, a sam naziv potječe od grčkog boga sna, *Morpheus* (Brownstein, 1993). Dr. Alexander Wood nedugo nakon otkrića morfina uvodi novi način administracije lijeka i to intravenozno putem injekcije što pridonosi brzini učinka i potentnosti samog morfina. Nadalje, 1874. godine engleski kemičar Alder Wright otkriva diacetilmorfin koji tvrtka Bayer započinje proizvoditi kao dobru i sigurniju zamjenu za morfin. Suprotno današnjim saznanjima, u vrijeme njegova otkrića smatralo se da ima manje izražene nuspojave i da manje izaziva ovisnost. Diacetilmorfin je danas poznat i kao heroin (www.pbs.org/wgbh/pages/frontline).

19. stoljeće su u mnogočemu označili opijumski ratovi između Zapada i Istoka. Ti su se ratovi protezali tijekom 19. i 20. stoljeća i utjecali su na širenje opijuma na objema stranama, prvenstveno kao droge u svrhu zabave. Širenje konzumacije se nije moglo zaustaviti ni raznim zakonima i javnim kampanjama koje su naglašavale štetnost opioida za zdravlje i moral. U *Sjedinjenim Američkim Državama* (SAD) je čak bilo zabranjeno liječiti ovisnike o opioidima jer se ovisnost nije smatrala bolešću već moralnim propadanjem. Daljnjim zabranama opioidi su uklonjeni iz područja javnog zdravstva i premješteni su u područje provedbe zakona. Usprkos tome uzgoj opijumskog maka je rastao, a posljedice opijumskih ratova mogu se uočiti i danas jer su, osim na širenje opijata, utjecali i na razvoj novih derivata te na stvaranje negativnog mišljenja o opioidima zbog njihove zlouporabe ([www.pbs.org/wgbh/pages/frontline](http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline)).

Najpoznatiji derivat morfina, heroin, nastavlja svoj put kao lijek alternativan morfinu, kao lijek za odvikavanje od morfina, lijek protiv kašlja, dijareje i ublažavanje boli kod rasta dječjih zubiju, lijek za smirivanje dječjeg plača i kao lijek protiv alkoholizma. Nadalje, postojeća potreba za pronalaskom efikasnog analgetika bez simptoma stvaranja ovisnosti uzrokovala je razvoj opioidnih derivata kao što su kodein i oksikodon, ali i drugih opioida bez morfinske strukture koji su pripravljeni prema strukturi atropina, primjerice meperidin, tj. petidin i metadon (koji se i danas koristi kod odvikavanja od opioida). Antagonisti opioidnih receptora su u daljnjim istraživanjima doprinjeli i boljem razumijevanju opioidnih receptora. Među prvima je bio otkriven nalorfin, a kasnije su se proizveli bolji antagonisti kao što je nalokson. Kod opioidnih antagonista je uočeno smanjenje općih nuspojava poput opioidne opstipacije, depresije disanja, mučnine i povraćanja (Brownstein, 1993).

Posljedica otkrića morfinskih derivata, posebice heroina, bila je široko rasprostranjena zlouporaba koja je u 20. stoljeću prvo dovela do zabrane morfina, a zatim i heroina te njihovog uvoza, legalne prodaje i distribucije u Sjedinjenim Američkim Državama. Postojale su kampanje u kojima je alkohol postao društveno prihvatljiviji od opijata, a korisnici heroina su u potpunosti marginalizirani kao „drogeraši“ (eng. *junkies*) čime se razvijala društvena stigmatizacija korištenja opioida. Zabrana je djelovala poput dvosjeklog mača. Iako je donekle uspjela smanjiti potrošnju opioida, stvorila je novi svijet ilegalne trgovine ovim drogama.

Općim zaoštavanjem političkih odnosa koji su rezultirali Drugim svjetskim ratom, SAD počinje oružjem opskrbljivati zemlje Zlatnog trokuta (Laos, Tajland i Burmu) kako bi

lakše utjecao na održavanje komunizma u Aziji. Uz to se podržavala proizvodnja i omogućavao transport opija koji je u mnogim slučajevima završio kao sredstvo financiranja ratova ili pak kao stimulans za vojnike. Nakon Drugog svjetskog rata bilježi se velik porast broja ovisnika o heroinu. Problem društvene stigmatizacije ovisnika izaziva pojavu „opiofobije“ među zdravstvenim radnicima koji žele izbjeći izdavanje opioidnih lijekova (Nevius, 2016).

Bez obzira na politička previranja, gašenjem jednog izvora heroina otvaraju se novi, primjerice u Meksiku, Peruu, Kolumbiji, Iraku, Afganistanu, Pakistanu, a s europske strane u Turskoj čiji se opij do heroina prerađivao u Francuskoj. SAD provodi eradikaciju polja opijumskog maka u većini zemalja izvoznica, ponekad uz pomoć vrlo otrovne tvari *Agent orange*<sup>1</sup>. Ova praksa se nastavlja u osamdesetim i devedesetim godinama 20. stoljeća no sa slabim rezultatima. Na samom prijelazu u 21. stoljeće internacionalne organizacije krijumčarenja droge (iz Kine, Nigerije, Kolumbije i Meksika) agresivno guraju heroin na američko i europsko tržište, dok s druge strane farmaceutska industrija potiče propisivanje legalnih opioidnih analgetika poput hidrokodona i oksikodona ([www.pbs.org/wgbh/pages/frontline](http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline)).

Dr. Celine Gounder je 2013. za novinski list *The New Yorker* navela da je u razdoblju od 1999. do 2010. propaganda farmaceutskih tvrtki vidljiva po učeterostručenju prodaji opioidnih analgetika. Nadodaje da je do 2010. SAD trošio 95% ukupno proizvedenog hidrokodona ([www.newyorker.com](http://www.newyorker.com)). Opioidna se kriza u SAD-u nastavlja i dalje, a ima velik globalni učinak radi utjecaja SAD-a i njegove agencije *Food and Drug Administration* (FDA) na svjetsko zdravstvo. Najrecentniji događaj u 2019. godini vezan je uz višestruke tužbe podignute protiv tvrtke Purdue Pharma, proizvođača OxyContin-a<sup>2</sup>, za propagiranje opioidne epidemije koja je rezultirala pozamašnim iznosom odštete. Unatoč tome, nije donešena odluka o nezakonitom djelu i prodaja OxyContina će se nastaviti nakon određenih promjena u reorganizaciji i preimenovanju tvrtke. Slične tužbe podignute su i protiv drugih farmaceutskih kompanija koje su proizvodile opioidne analgetike s time da za sada Purdue Pharma prednjači u iznosu koji je dužna isplatiti oštećenima. Također, u znak isprike, a i radi poboljšanja javnog imidža, Purdue Pharma je obećala podizateljima optužbi donirati lijekove za terapiju ovisnosti i predoziranja. Nažalost, to ne riješava problem opioidne krize koja u SAD-u bilježi

---

<sup>1</sup> *Agent orange* – herbicid i eksfolijator korišten u Vijetnamskom ratu; osim štetnih učinaka na okoliš otrovan je i za ljude; vrlo kancerogen.

<sup>2</sup> Oxycontin kao djelatnu tvar sadrži opioidni agonist oksikodon, indiciran u terapiji jake kronične boli.



preko 700 000 smrtnih slučajeva izazvanih predoziranjem opioidnim analgeticima od 1999. godine.

Naime, suvremena opioidna epidemija u SAD-u datira od devedesetih godina prošlog stoljeća i može se objasniti u tri etape. Prva je trajala do otprilike 2000. godine i do tada su liječnici prekomjerno propisivali opioidne analgetike čemu je uslijedilo proširenje zlouporabe i ovisnosti o tim lijekovima. Osim pacijenata, opioidnom krizom pogođene su njihove obitelji i prijatelji kojima su opioidni lijekovi bili dostupni, a došlo je i do njihove prodaje na crnom tržištu. Nakon toga, u drugoj etapi, se pojavila velika potražnja za heroinom među već o opioidima ovisnom populacijom, kao jeftinije i jače alternative, posebice kod osoba koje su izgubile pristup opioidnim analgeticima. Treća etapa se može uočiti u posljednjih nekoliko godina s porastom korištenja fentanila čime zlouporaba postaje još pristupačnija i opasnija. Farmaceutske tvrtke su, uz povećan marketing opioidnih analgetika i „edukacijske“ kampanje o sigurnosti korištenja tih lijekova, lobirale i za smanjenje zakonskih regulativa koje su ograničavale njihovu dostupnost (Lopez, 2019). Prema istraživanjima objavljenim u *Annual Review of Public Health* povezana je povećana prodaja opioidnih analgetika s porastom ovisnosti i smrti od predoziranja (Kolodny i sur., 2015).

Može se zaključiti da bi se opioidni analgetici trebali propisivati kod osoba kod kojih njihova korist nadilazi rizik od njihovih štetnih učinaka. Time bi se smanjila ciljana skupina pacijenata na one s jakom kroničnom boli kod koje ne djeluju drugi analgetici i na one kojima su potrebni u palijativnoj skrbi, a smanjila bi se i široka uporaba u općoj populaciji. Postizanje cilja smanjenja uporabe opioida moguće je jedino uz suradnju zdravstvenih djelatnika, koji imaju autoritet nad liječenjem pacijenata, i njihovim trudom za podizanje javne svijesti o racionalnoj i kontroliranoj terapiji opioidnim lijekovima. Farmaceutske tvrtke bi u tom slučaju imale manji utjecaj u širenju nekontroliranog korištenja opioida i, što je najvažnije, smanjila bi se smrtnost od predoziranja.

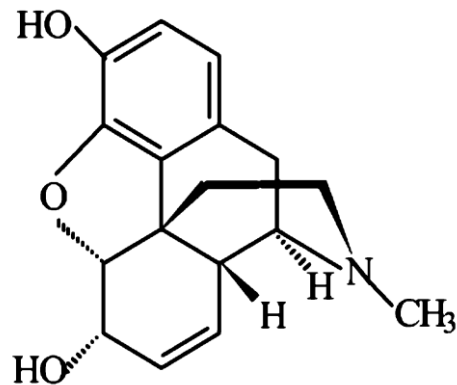
#### 4.1.2. Farmakoterapijski profil odabranih opioidnih analgetika

Kroz čitav rad spominju se nazivi „opijati“ i „opioidi“, a za potpunije objašnjenje potrebno je nadodati da su opijati prirodni ili polusintetski spojevi dobiveni iz soka opijumskog maka, *Papaver somniferum*, dok su opioidi prirodni ili sintetski spojevi koji imaju učinak sličan alkaloidima opija (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008). Svima im je poveznica isti mehanizam djelovanja preko opioidnih receptora, a međusobno se razlikuju po specifičnom afinitetu za različite opioidne receptore što mijenja i njihov učinak. U ovome dijelu rada prikazat će se relevantni farmakoterapijski podaci za svaki odabrani opioidni analgetik.

**Tablica 3.** Popis glavnih registriranih opioidnih analgetika u Hrvatskoj i njihovih trgovačkih naziva kao i njihovih čestih kombinacija (Francetić i sur., 2015; www.halmed.hr).

<i>Aktivna tvar</i>	<i>Trgovački naziv (RH)</i>
<i>Morfin</i>	Morfinklorid Alkaloid, MST Continus, Sevredol
<i>Oksikodon</i>	OxyContin, Oxygerolan
<i>Oksikodon i nalokson</i>	Adolax, Armoneve, Oksikodon/nalokson Pliva, Targinact
<i>Fentanil</i>	Abstral, Durogesic, Fentagesic, Fentanyl, Matrifen
<i>Metadon</i>	Heptanon, Metadon Alkaloid, Metadon Molteni
<i>Buprenorfin</i>	Buprenorfin Alkaloid, Buprenorfin Sandoz, Laribon, Nimedol, Subutex, Transtec
<i>Buprenorfin i nalokson</i>	Bulnexo, Bunalict, Bupensanduo, Buprenorfin/nalokson Mylan
<i>Tramadol</i>	Awardix, Lumidol, Toram, Tramadol Farmal, Tramadol Krka, Tramadol retard, Tramal, Tramundin retard
<i>Tramadol i paracetamol</i>	Doreta, Tramadol DUO, Tramadox, Trapar, Zaldiar, Zaracet, Zotramid, Skudexa (deksketoprofen)
<i>Tapentadol</i>	Palexia
<i>Kodein</i>	Kodeinfosfat Alkaloid
<i>Pentazocin</i>	Fortral

**Morfin** je zlatni standard opioidnih lijekova i prema njemu se određuju ekvivalencijske doze drugih opioidnih analgetika te se koristi kao prvi izbor pri terapiji jake nociceptivne boli.



**Slika 6.** Struktura morfina

Morfin je još i anksiolitik i sedativ. Indiciran je za akutnu i kroničnu bol, perioperacijsku analgeziju i akutni plućni edem te je lijek izbora za peroralnu terapiju jakih bolova u palijativnoj skrbi (Francetić i sur., 2015). Jaki je agonist  $\mu$ -receptora. Poluvrijeme života morfina u krvotoku je 3 sata s time da se ono produljuje na 7,5 sati kod osoba s oštećenom bubrežnom funkcijom. U tom slučaju treba pripaziti i kod osoba starije životne dobi te po potrebi smanjiti dozu. Metabolizira se uglavnom u jetri, oksidacijom i glukuronidacijom, a najvažniji metaboliti su morfin-3-glukuronid (M3G) i morfin-6-glukuronid (M6G) od kojih je M6G analgetički aktivan kao i početni lijek (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008). Što se tiče doziranja, ispravna doza je najmanja doza pri kojoj se postiže zadovoljavajuća analgezija. Preporučuje se, kod *per os* primjene, početna doza od 5 mg/svaka 4 sata, uz nadzor boli, a ukoliko je potrebno doza se povećava za 50 do 100%. Veoma je važno naglasiti da se doze ne uzimaju po potrebi već po određenim vremenskim intervalima od 4, 8, 12, 24 sata. Kod kroničnih bolesnika prednost se daje primjeni lijeka na usta (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008). Oralna doza je općenito 2 do 3 puta veća od parenteralne, a često se koriste lijekovi s produljenim djelovanjem svakih 12 ili 24 sata, a moguće su i kombinacije s kratkodjelujućim oblikom u slučaju iznenadne probadajuće boli (Francetić i sur., 2015). Parenteralni pripravci nemaju veći učinak od *per os* primjene, ali su korisni u situaciji kada

pacijent nije sposoban primiti lijek preko probavnog sustava kao što je u slučaju mučnine, povraćanja ili proljeva (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008). Kod parenteralne primjene (intramuskularne, subkutane i intravenske) u obzir se mora uzeti moguća depresija disanja zbog čega se uz lijek priprema reanimacijski set za opioide koji sadržava nalokson (antagonist opioidnih receptora), balon za disanje i kisik s kateterom za davanje na nos ili na masku. Preporučena početna doza intravenozno (*i.v.*) za odrasle je 2mg/min i povećava se do željenog učinka. U akutnim stanjima se najčešće koristi intramuskularna (*i.m.*) doza od 0,2 mg/kg (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008). Ukupna dnevna doza je individualna. Titrira se za svakog pojedinog pacijenta do zadovoljavajuće analgezije, a zabilježeni su slučajevi pacijenata kojima su davane doze i do 1000 mg bez posebnih nuspojava (Francetić i sur., 2015).

Neželjeni učinci morfina su mučnina i povraćanje koji su vrlo česti na početku primjene, prvih 5-6 dana, a o čemu je potrebno obavijestiti pacijente. Moguće je uzimati i antiemetike kao profilaksu. Daljnje nuspojave na početku terapije i pri svakom povećanju doza mogu biti konstipacija, pospanost i tromost (nestaje za 3 do 5 dana). Kod konstipacije, koja se javlja kod gotovo svih pacijenata na opioidnoj terapiji, uspješno se koriste opioidni antagonisti koji blokiraju lokalne opioidne receptore u crijevu i djeluju kao laksativi. Više doze lijeka mogu uzrokovati depresiju disanja i hipotenziju. Moguće su i teškoće mokrenja, laringo- i bronhospazam, suha usta, promijenjen okus, anoreksija, crvenilo lica, znojenje, kožne promjene (osip, urtikarija, pruritus, edem), vertigo, bradikardija, tahikardija, palpitacije, posturalna hipotenzija, sinkope, hipertenzija, hipotermija, disforija, halucinacije, nesanica, poremećaji vida i smanjenje libida. Velik dio ovih nuspojava posljedica je pojačanog oslobađanja histamina i moguće ih je otkloniti antihistaminicima. Ovisnost, uglavnom fizička, je problematična pri skidanju s terapije i tada se pojavljuje apstinencijski sindrom za koji su karakteristične sljedeće pojave: proljevi, bolovi u tijelu, anoreksija, piloerekcija, rinoreja, kihanje, nemir, nervoza, tremor, abdominalne kolike, poremećaji sna, slabost, tahikardija i znojenje (Francetić i sur., 2015).

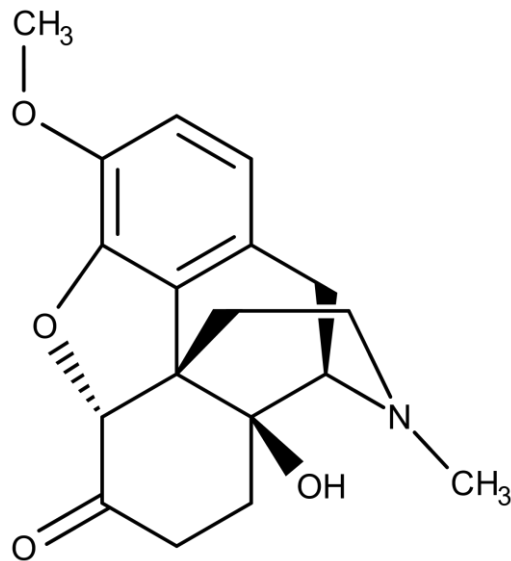
Morfin može biti kontraindiciran u slučaju preosjetljivosti na opioide, akutne respiracijske depresije, teške bronhalne astme, kod bolesnika s povećanim rizikom od paralitičkog ileusa, opstrukcije crijeva, teške hemoragijske dijateze. Određeni načini primjene, kao što su epiduralna i intratekalna, također mogu biti kontraindicirani. Situacije u kojima se morfin, ali i ostali opioidi, ne smiju upotrijebiti su: u osoba s povišenim intrakranijalnim tlakom (povišene vrijednosti CO<sub>2</sub> i depresija disanja), osoba sa žučnim kolikama (povisuje mišićni tonus i grčeve, a učinkovitiji su NSAIL ili petidin), osoba koje su asmatski reagirale

na aspirin te kod novorođenčadi sklonoj respiratornoj depresiji (inače djeca podnose morfin podjednako kao i odrasli). Treba također paziti na razinu kreatinina, posebice kod starijih osoba kod kojih je razina kreatinina snižena pa lakše dolazi do depresije disanja. Zato se kod njih snižavaju doze i učestalost ponavljanja (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008).

**Tablica 4.** Otklanjanje neželjenih učinaka morfina (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008)

<b>Neželjeni učinci</b>	<b>Razlozi</b>	<b>Postupci</b>
<b>Depresija disanja</b>	Zbog neposrednog učinka na $\mu$ -receptore u ponsu i moždini dubina i brzina disanja se mijenjaju i dovode do nakupljanja CO <sub>2</sub>	Nalokson <i>i.v./s.c.</i> , potpomognuto disanje
<b>Mučnina i povraćanje</b>	Zbog podraživanja kemoreceptora i zastoja u želucu	Antiemetici poput haloperidola 1,5 mg <i>s.c.</i> ili metoklopramida 10-20 mg
<b>Zastoj stolice</b>	Neposredni učinak na glatke mišiće probavnog sustava	Primjena laksativa
<b>Sedacija</b>	Centralni učinak morfina	Smanjiti dozu morfina ili primijeniti drugi opioid
<b>Mučnine u pokretu</b>	Podraživanje vestibuluma	Cyclizin 50-100 mg <i>p.o., s.c.</i>
<b>Zastoj diureze</b>	Pojačani tonus mišića u sustavu	Kateterizacija
<b>Svrbež</b>	Oslobađanje histamina	Ondasetron 8 mg <i>i.v., p.o.</i> , 5 dana
<b>Bronhospazam</b>	Oslobađanje histamina u bronhima	<i>i.v.</i> ili <i>i.m.</i> antihistaminik, promijeniti opioid
<b>Psihomimetični učinci</b>	Poput disforije, halucinacija	Haloperidol 3-5 mg <i>p.o./s.c.</i> za noć
<b>Morfinska bol</b>	Nagomilavanje M3G	Prijeći na drugi opioid, poput metadona
<b>Mioklonus</b>	Snažno trzanje jedne ili više skupina mišića	Smanjiti dozu morfina, midazolam ili diazepam 2-5 mg <i>p.o./s.c.</i>
<b>Halicinacije/delirij</b>	Vjerojatno podražavanjem $\sigma$ -receptora	Haloperidol 1,5-3 mg

**Oksikodon** je sintetički derivat morfina koji se najčešće koristi peroralno. Najviše djeluje preko  $\kappa$ -receptora, a manjim dijelom preko  $\mu$ -receptora. Metabolizira se u jetri do oksimorfona koji je aktivan i 10 puta je jači od morfina. Dobra je zamjena za morfin kod bolesnika koji pokazuju znakove neurotoksičnih nuspojava (konfuzija, sedacija, halucinacije), a potreban je oprez kod bolesnika s oštećenjem jetre (kreatinin u serumu preko 230 mmol/L) (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008).

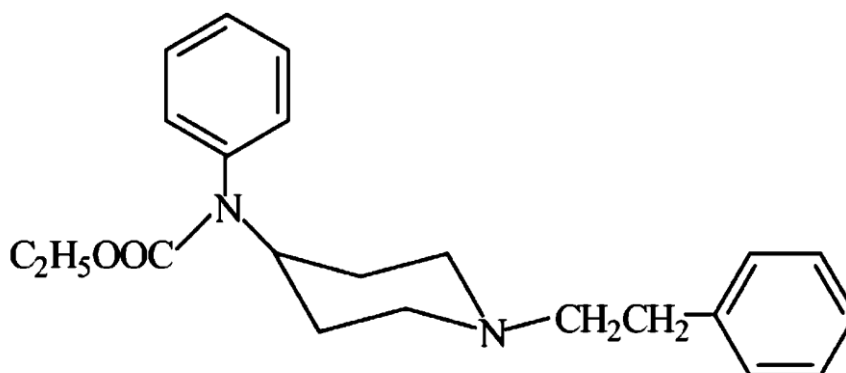


**Slika 7.** Struktura oksikodona

Osnovna indikacija mu je analgezija u palijativnoj skrbi i općenito teška maligna bol koja ne reagira na prethodnu neopioidnu terapiju. Doziranje za osobe starije od 18 godina započinje s 10 mg dva puta dnevno *per os*. Što se tiče jačine, 30 mg oksikodona *per os* odgovara 10 mg morfina *i.m.* Vrlo često se u terapiji opioidima nailazi i na gotove kombinacije opioidnih agonista s antagonistima pa se tako na tržištu nalaze brojne kombinacije oksikodona i naloksona. Pritom nalokson sprječava opioidima uzrokovanu konstipaciju. Doziranje je slično kao i kod samog oksikodona, s time da se kod pacijenata koji su već koristili opioidne lijekove može započeti i s višim dozama (Francetić i sur., 2015).

**Fentanil** se može svrstati u jake opioidne analgetike. Njegova je posebnost to što za razliku od drugih jakih opioida ne izaziva oslobađanje histamina i time je pogodan kod

astmatičara. Dolazi najčešće u transdermalnom obliku, dok se parenteralni oblik primjenjuje u anesteziji u kojoj je vrlo djelotvoran radi brzog i kratkotrajnog učinka (Francetić i sur., 2015).



**Slika 8.** Struktura fentanila

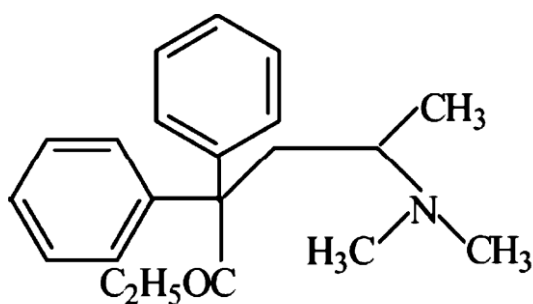
On se u jetri razgrađuje do norfentanila i izlučuje mokraćom. Također se veže na masti što može dovesti do iznenadnog oslobađanja ukoliko osoba počne gubiti na masi. Djeluje unutar 2-3 minute, a poluvrijeme života u krvi 2 sata. Velika analgetička snaga anestetskog fentanila te sedativni učinak pogoduju smirivanju tahikardije i hipertenzije ozlijeđenih. Nedostatak je opasnost od depresije disanja, a može dovesti i do konvulzija, zakočenja prsnog koša i grčenja mišića. Navedene nuspojave ovise o dozi. Uobičajena *i.v.* doza je 2-3 mcg/kg (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008).

Za transdermalni oblik primjene vrijedi da po učinku odgovara 60 mg morfina, a stabilno farmakoterapijsko djelovanje se postiže tek za 12 do 24 sata. Do početka djelovanja se može intervenirati drugim analgeticima. Zbog dugotrajnog otpuštanja lijeka iz farmaceutskog oblika nije pogodan za akutnu bol. Treba pripaziti da se naljepak stavi na suhu neozljeđenu kožu, da se svaki put mijenja mjesto primjene i da je uz oprez moguće istovremeno staviti više od jednog flastera (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008; Grundler, 2012).

Nuspojave su slične kao i kod morfina, samo što treba pažljivo pratiti pacijente s povišenom temperaturom jer je kod njih povećana apsorpcija lijeka, a time je povećan i rizik

od njihova razvoja. Doziranje se kod osoba koje ranije nisu uzimale opioide započinje s 25  $\mu\text{g/sat}$ , a ukoliko je potrebno povisiti dozu, ona se povećava za dodatnih 25  $\mu\text{g/sat}$  nakon 3 dana. Točnija doza se može izračunati preko ekvivalencije s morfinom, pri čemu vrijedi da 25  $\mu\text{g/sat}$  fentanila odgovara 90 mg oralnog morfina na dan. Kod bolesnika koji su već otprije na opioidnoj terapiji treba izračunati dnevnu dozu oralnog morfina preko njihovih ekvivalencijskih vrijednosti. Nakon toga se prema dobivenom rezultatu gleda odgovarajuća doza u transdermalnom obliku koja je navedena u uputama o lijeku pojedinačnog proizvođača. 30 mg peroralnog morfina u ponovljenim dozama ili 60 mg u pojedinačnim i povremenim tijekom 24 sata odgovara sljedećim vrijednostima peroralnih opioida: 20 mg metadona, 30 mg oksikodona, 200 mg kodeina, 0,8 mg buprenorfina (sublingvalno). Naljepci fentanila se mijenjaju svaka 72 sata, tj. tri dana (Francetić i sur., 2015). Postoje i sublingvalne tablete koje brzo unose fentanil u usnu sluznicu, a on se dalje brzo resorbira radi velike lipofilnosti. Sve se to odvija unutar 5-10 minuta, slično kao i kod djelovanja *i.v.* morfina. Za tablete je važno napomenuti da se ne smiju žvakati (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008).

**Metadon** je najpoznatiji kao lijek u borbi protiv ovisnosti o heroinu, ali je također koristan i kao analgetik. Kontraindikacije i nuspojave su mu iste kao i kod morfina. Uglavnom djeluje preko  $\mu$ -receptora, ali ima i značajan učinak na  $\delta$ -receptore te antagonistički djeluje na NMDA-receptore (n-metil-D-aspartat).



**Slika 9.** Struktura metadona

Za razliku od morfina ima dugo poluvrijeme života. Dugotrajnim korištenjem može se nakupljati te ugroziti funkciju disanja i zato se ne koristi često u terapiji boli. Ima brz učinak, već nakon 30 minuta, a bioaktivnost mu doseže 80%. Najčešći oblik u kojemu dolazi je peroralni, ali su mogući i čepići te intramuskularna primjena. Subkutano (radi iritacije kože) i

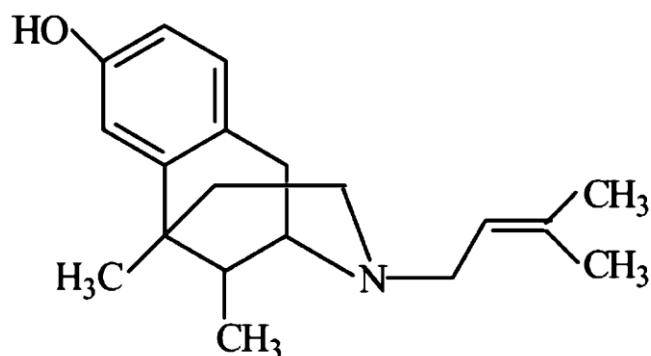


preko kralježnične moždine se ne preporuča. Razgrađuje se u jetri bez aktivnih metabolita. Dobra je zamjena za morfin posebice kod ljudi koji su alergični na opioide jer je strukturno posve različit. Inače, kada morfin dostigne 60-100 mg po dozi može se razmisliti o prelasku na metadon. Prijelaz s morfina na metadon se izvršava postupnom titracijom doza kroz dulje vrijeme. Metadon je koristan ovisnicima o morfinu jer ima manju tendenciju izazivanja ovisnosti (koristi se samo peroralni oblik). Također je dobar kod bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega i kod bolesnika s neurotoksičnim sindromom. Prednost mu je da se stabilizacija bolnog stanja pri kroničnoj uporabi postiže s nižim dozama lijeka što uvelike smanjuje nuspojave i poboljšava kvalitetu života bolesnika. Često se kombinira s hidroksizinom, amitriptilinom i doksepinom te obavezno naloksonom (kod dulje primjene). Za akutnu bol je kontraindiciran, a daljnje kontraindikacije su porodništvo, djeca, starija životna dob te demencija (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008). S time da se može zamijeniti neke opioide metadonom kod starijih osoba, ali se treba pripaziti da se stave niže doze. Trudnicama, dojiljama i djeci mlađoj od 18 godina, koji su ovisnici o narkoticima, daju se najniže moguće doze (Francetić i sur., 2015).

Liječenje boli peroralno, subkutano ili intramuskularno provodi se na početku terapije u dozama od 2,5 do 10 mg metadona svakih 4-6 sati s time da je peroralni oblik dvostruko slabijeg djelovanja. Uobičajena dnevna doza je oko 40 mg metadona, pojedinačno ili u dvije doze. Apstinencijski sindrom zahtjeva puno veće doze, čak do 120 mg. Nakon što se bolesnik stabilizira od apstinencijske krize slijedi postupno smanjivanje doze svaka 2 dana (Francetić i sur., 2015).

**Pentazocin** je opioid agonističkog i antagonističkog djelovanja, odnosno slab je antagonist  $\mu$ -receptora, a agonist  $\kappa$ - i  $\delta$ -receptora. Agonističko djelovanje odgovorno je za prekid provođenja bolnog podražaja u kralježničnoj moždini.

Ima kratkotrajno trosatno djelovanje i zato je pogodan samo za akutnu bol. Radi antagonističkog učinka ne preporuča se davati ovisnicima o opijatima te pacijentima koji primaju opioidne analgetike jer u prvom slučaju dovodi do apstinencijskog sindroma ili sustezanja, a u drugom do poništavanja terapijskog učinka analgetika. Također vrijedi i upozorenje da je neprimjeren nakon anestezije u kojoj je korišten fentanil ili njegovi derivati, kod bolesnika s hipertenzijom, slabom srčanom funkcijom, depresijom disanja, porfirijom, ozljedom glave ili povišenim intrakranijalnim tlakom te kod epileptičara.

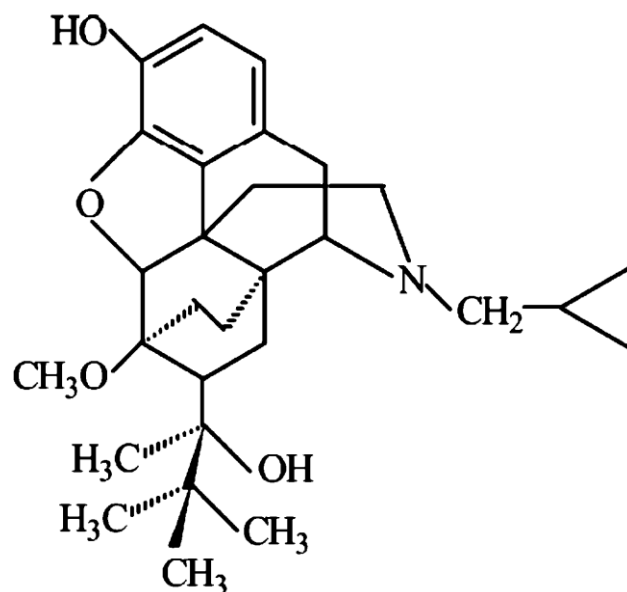


**Slika 10.** Struktura pentazocina

Kontraindikacije i nuspojave su identične onima kod morfina, uključujući izazivanje disforije i halucinacija. Peroralno se daje 50 do 100 mg (djeca 25 mg) svaka 3-4 sata, poslije jela. Maksimalna peroralna dnevna doza je 600 mg. Subkutana i intramuskularna primjena zahtijevaju 30 do 60 mg, a intravenozna 30 mg svaka 3-4 sata, s razlikom da je maksimalna parenteralna dnevna doza 360 mg (Francetić i sur., 2015).

**Buprenorfin** je polusintetski lijek dobiven preradom iz tebaina. Djelomični je agonist  $\mu$ -receptora, a po snazi je 30 puta jači od morfina.

Kao i fentanil, buprenorfin je jak analgetik koji se koristi transdermalno u obliku naljepka ili sublingvalno. Općenito analgezija buprenorfinom traje 4-14 sati. Ima manje neželjenih učinaka od morfina i dulje trajanje, jedino treba pripaziti kod osoba s ozljedom glave i pacijenata na terapiji antidepressivima. On može prekinuti učinak drugih opioidnih agonista pa ih se ne bi trebalo davati istodobno. Zbog toga se u novije vrijeme koristi kod predoziranja morfinom (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008). Izaziva ovisnost i ne preporuča se osobama mlađima od 18 godina. Nalokson u ovom slučaju nema adekvatni učinak jer samo djelomično antagonizira djelovanje buprenorfina.



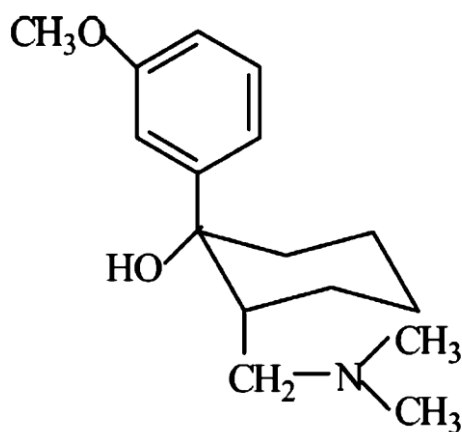
**Slika 11.** Struktura buprenorfina

Kontraindikacije i nuspojave su vrlo slične morfinu s time da možemo pridodati da je kod buprenorfina moguća odgođena reakcija preosjetljivosti na mjestu primjene flastera. Doziranje transdermalnih oblika se računa isto kao i kod fentanila. Osobama koje tek započinju s opioidnom terapijom daje se najmanja doza, a onim osobama koje su već na postojećoj opioidnoj terapiji zbrajaju se ekvivalentne doze svih trenutnih opioida u upotrebi i dobiva se 24-satna peroralna doza morfina koja dalje služi za bolje određivanje buprenorfina u naljepku. Flaster se nanosi na suhu i zdravu kožu gornjeg dijela tijela i nosi se 4 dana, a mjesto primjene se često treba mijenjati (Francetić i sur., 2015).

**Tramadol** je blagi opioidni analgetik s dvojakim djelovanjem. S jedne strane ima slabi opioidni agonistički učinak na  $\mu$ -receptore, dok s druge neopioidnim putem inhibira pohranu noradrenalina i serotonina čime se koči prijenos bolnih impulsa.

Tramadol je metabolit antidepresiva trazodona. Primjenjuje se *per os*, parenteralno, čepićima za uspostavu lijeka u debelo crijevo, a može i preko kože. Prema SZO ljestvici boli koristi se kao lijek izbora (uz kodein) na 2. stupnju kronične boli, ali je koristan i kod akutnih boli kao što su postoperativno i postinfarktno stanje. Kontraindiciran je kod bolesnika s epilepsijom i ne preporuča se za vrijeme trudnoće i dojenja (Kiseljak i Persoli-Gudelj, 2008).

Prednosti tramadola su što slabije utječe na depresiju disanja i kardiovaskularni sustav te ima manju mogućnost stvaranja ovisnosti, iako ona nije izuzeta kod dugotrajne primjene.



**Slika 12.** Struktura tramadola

Doziranje oralnog oblika lijeka za odrasle i djecu stariju od 14 godina je 50-100 mg, svakih 4-6 sati s maksimalnom dnevnom dozom od 400 mg. Oralne kapi u 20 kapi sadrže 50 mg tramadola mogu se radi okusa dati s malo tekućine ili na kocki šećera, a koristi se doza do 8 puta po 15 kapi. Bilo kod oralnog oblika (tableta) ili oralnih kapi, doza se može povećati ukoliko izostane zadovoljavajuće djelovanje, i to nakon 30-60 minuta. Supozitoriji od 100 mg se daju svakih 4-6 sati, a retard tablete 100-200 mg jednom do dva puta na dan. Intramuskularna, subkutana i intravenska primjena 50-100 mg se daje svakih 4-6 sati, a mogu se dati i u infuziji. Pri oštećenju jetre i bubrega potrebno je smanjiti dozu (Francetić i sur., 2015). Vrlo dobra kombinacija je tramadol s paracetamolom kojom se dobiva sinergistički učinak dvaju analgetika s različitim mehanizmima djelovanja. To im omogućuje smanjenje zasebnih doza te bolje djelovanje i manje nuspojave. Dolaze i u fiksnoj kombinaciji koja se kao takva može kupiti.

### 4.1.3. Individualizacija terapije

Individualni pristup terapiji temelj je suvremenog liječenja, a počiva na pomnom planiranju i optimizaciji terapije s obzirom na interindividualne razlike pacijenata kao što su: dob, spol, etnicitet, genetička podloga, sklonost alergijama i druge. Posebno je važan u liječenju kroničnih stanja kod kojih su uz glavnu bolest često prisutni brojni komorbiditeti i velik broj lijekova u istovremenoj primjeni.

Kod opioidnih analgetika je ovaj pristup koristan zbog pravilnog određivanja doza, izbjegavanja interakcija s drugim lijekovima te za utvrđivanje potrebe za rotacijom opioida kod razvika tolerancije. Metabolizam i eliminacija ovih lijekova najviše ovisi o funkciji jetre i bubrega te se prati laboratorijskim analizama. Dodatni pritisak na jetru i bubrege vrši kronična terapija, istovremena prisutnost više patoloških stanja te polifarmacija.

Za procjenu jetrene funkcije važno je prvo napraviti laboratorijsku analizu jetrenih enzima i proteina u krvi i urinu. Zatim se na temelju toga može procijeniti adekvatna i neštetna doza lijeka. Laboratorijski nalazi važni su i kod praćenja terapije jer ukazuju na moguće pogoršanje stanja jetre tijekom terapije. Jetreni biljezi koji se prate su: aminotransferaze (AST ili aspartat-aminotransferaza i ALT ili alanin-aminotrasferaza), GGT ili serumska gama-glutamyl-transferaza i ALP ili alkalna fosfataza. Uz jetrene enzime prate se još i razine bilirubina, ukupnih proteina, albumina te čimbenika zgrušavanja krvi (labtestsonline.org.uk). Ukoliko dobivenim rezultatima nije dobivena jasna dijagnoza rade se daljnje pretrage.

Također postoji i *Child-Turcotte-Pugh* klasifikacija težine kroničnog oboljenja jetre, pretežito ciroze. Ona se temelji na bodovanju određenih parametara u oboljenju jetre. Ti parametri su: prisutstvo i stupanj ascitesa i portalne encefalopatije, serumska vrijednost albumina i bilirubina te INR (*international normalized ratio*, odnosno standardizirani oblik za protrombinsko vrijeme). Pomoću njih težina stanja jetre se može odrediti unutar 3 kategorije – A, B i C, odnosno blage, umjerene i teške ciroze jetre. Kategorizacija služi za dobru prognozu bolesti, za procjenu adekvatne terapije i za procjenu potrebe za transplantacijom jetre. Parametri važni za bodovanje i procjenu stanja jetre navedeni su u Tablici 5.

**Tablica 5.** *Child-Pugh* sustav bodovanja za kronično oboljenje jetre. Stupanj A ima manje od 6 ukupnih bodova, stupanj B ima 7-9 bodova, stupanj C ima više od 10 bodova (www.mdcalc.com).

Pokazatelj	1 bod	2 boda	3 boda
<b>Ascites</b>	Nema	Blagi	Umjeren do teški
<b>Portalna encefalopatija</b>	Nema	Stupanj 1 i 2	Stupanj 3 i 4
<b>Bilirubin (μmol/L)</b>	<34	34-51	>51
<b>Albumin (g/L)</b>	>35	28-35	<28
<b>INR</b>	<1,7	1,7-2,2	>2,2

Najbolji pokazatelj stanja bubrežne funkcije je klirens kreatinina. Jedna od jednostavnijih formula za izračun klirensa kreatinina je *Cockcroft-Gaultova* jednadžba (ckdepi.org):

$$CrCl = \frac{1,23^* \times (140 - \text{dob/godine}) \times ITM/kg}{Scr/\mu\text{mol L}^{-1}}$$

\*1,23 = konstanta za muškarce, 1,04 za žene

CrCl = klirens kreatinina (ml/min)

ITM = indeks tjelesne mase (kg)

Scr = serumska koncentracija kreatinina (μmol/l)

Kako bi se dobila što pouzdanija vrijednost koja najbolje odražava funkciju bubrega, osmišljena je jednadžba za procijenjenu brzinu glomerularne filtracije ili eGFR. Pomoću eGFR se procjenjuje količina krvi koju glomeruli filtriraju unutar jedne minute, a izračunavanje se temelji na određivanju serumskog kreatinina. Što je veća vrijednost kreatinina u krvi to će biti manja vrijednost eGFR. Za eGFR općenito vrijedi: ako je dobivena vrijednost manja od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> onda se radi o bubrežnoj bolesti te je potrebno razmotriti smanjenje doze, dok se normalan rad bubrega očekuje ako je ta vrijednost iznad 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Jednadžba za eGFR glasi (ckdepi.org):

$$eGFR = 186 \times Scr(mg/dl)^{-1,154} \times dob(godine)^{-0,203} \times 1,212(\text{za afroamerikance}) \\ \times 0,742(\text{za žene})$$

Napomena: 1mg/dl=88,4 μmol/l

*The Modification of Diet in Renal Disease Study* (MDRD) jednadžba prihvatljiva je samo za kronične bubrežne bolesti, nikako za akutna stanja. Prema rezultatima razlikujemo 5 stupnjeva kronične bubrežne bolesti (eng. *chronic kidney disease*, CKD) kao što je prikazano u Tablici 6.

**Tablica 6.** Stupnjevi kronične bubrežne bolesti prema MDRD-jednadžbi za eGFR (www.mdcalc.com).

CKD stupanj	eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	>90
2	60-90
3	30-60
4	15-30
5	<15

Opioidi su vrlo skloni interakcijama za što je uglavnom zaslužan njihov metabolizam preko CYP-enzima, CYP3A4 i CYP2D6. CYP3A4 je enzim koji metabolizira velik broj lijekova u organizmu što ga čini pogodnim za interakcije, dok CYP2D6 metabolizira manji udio, ali je zato podložan genetičkom polimorfizmu što rezultira promjenom u brzini metaboliziranja lijekova i utječe na povećan ili smanjen učinak tih lijekova. Francetić i suradnici (2015) navode da najčešće interakcije s opioidima uzrokuju: antidepresivi (MAOI, SSRI, TCA)<sup>3</sup>, antiepileptici (karbamazepin, fenitoin), azolski antifungici (flukonazol, ketokonazol, itrakonazol), antikoagulansi (varfarin), antivirusni lijekovi (anti-HIV lijekovi;

<sup>3</sup> MAOI – inhibitori monoaminoksidaze; SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; TCA – triciklički antidepresivi

zidovudin, ritonavir) i općenito svi lijekovi koji uzrokuju sedaciju (neuroleptici, hipnotici, benzodiazepini, neki antihistaminici, barbiturati) radi povećanja rizika od depresije disanja. Različite dobne skupine ne mogu uzimati iste doze opioidnih analgetika već se kod pedijatrijske i gerijatrijske populacije smanjuju doze radi fizioloških razlika koje utječu na njihovu farmakokinetiku. Trudnice i dojilje su posebna rizična skupina i kod njih se uporaba opioida ne preporuča, osim ako je to prijeko potrebno. Opioidni lijekovi prelaze placentu i u dojenačko mlijeko te mogu kod novorođenčeta izazvati sedaciju, respiracijsku depresiju te apstinencijski sindrom nakon prestanka izlaganja opioidima. Kod opioidnih analgetika se može javiti i alergijska reakcija radi čega je to potrebno utvrditi prije planiranja daljnje terapije. Kod pojedinaca na kroničnoj opioidnoj terapiji može se razviti tolerancija i time je otežano daljnje liječenje, a rješava se rotacijom opioida. Prvo se smanji doza opioida koji je trenutno u terapiji od 25 do 50% te se istovremeno uvodi novi opioid. Zatim se u potpunosti zamijeni stari opioid novim, a doza novog opioida iznosi 50% ekvivalentne doze starog (Jukić i sur., 2014).

#### **4.2. PSIHO-SOCIJALNO STANOVIŠTE O TERAPIJI OPIOIDIMA**

Prihvatljivost droga u društvu ovisi od kulture do kulture. Tako je nekoć na Istoku opij bio široko prihvaćena razonoda, dok je na Zapadu sve do kasnog 19. stoljeća bio dostupan u prodavaonicama živežnih namirnica. U suvremenom svijetu je zabranjen, osim u medicinske svrhe. Velik dio društvenih stimulansa danas je pod skrutinizacijom društva te je njihova uporaba regulirana zakonima. Višekratno uzimanje tvari koje izazivaju ovisnost utječe na čovjekov slobodni izbor i racionalno procjenjivanje. Naime ovisnik gubi sposobnost odlučivanja i adaptibilnosti te kontrolu nad potrebom za uzimanjem droge koja se konstantno povećava. Promjena stanja svijesti događa se i na razini osobnih vrijednosti jer potreba za uzimanjem droge nadjačava razum i moguće je da će nastupiti stanje u kojemu će ovisnik napraviti sve kako bi došao do te droge. Mnogi se pokušavaju riješiti svojih poroka, ali osim što je to teško, ovisnicima ne ide u prilog niti činjenica da nakon duge apstinencije imaju veliku tendenciju ponovnog uzimanja. Osim psihološke ovisnosti, danas je poznat i pojam fizičke ovisnosti koja se može primjetiti kod naglog prestanka uzimanja droge pri čemu se javlja apstinencijski sindrom. Samo postojanje fizičke ovisnosti pomiče granice shvaćanja ovisnosti kao moralnog problema te se ona više ne vidi kao puki nedostatak volje za prekidom konzumacije. Ovisnost se stoga počinje tretirati kao bolest.



Ovisnost o drogama je, po definiciji SZO-a iz 1965. (Jaffe i sur., 1979), psihičko stanje, katkada i fizičko, koje nastupa uslijed interakcije između živog organizma i neke droge. Karakterizira ga promjena ponašanja i druge reakcije koje uključuju prisilu na uzimanje droge kako bi se doživjelo njeno psihološko djelovanje ili, katkada, da bi se izbjegle tegobe zbog njezinog nedostatka. Na početku ovisnosti nastaju biološke promjene u čovjeku i to već nakon prvog uzimanja. Ako se pacijentu nakon operativnog zahvata daju opioidi više puta dnevno, nakon 3-4 dana se, pomoću opioidnih antagonista, može dokazati blagi stupanj fizičke ovisnosti. Unatoč tome terapija boli opioidima društveno je uvriježena, a mnogobrojni pacijenti na toj terapiji uopće ne postaju ovisni o njima. Iz toga možemo zaključiti da je stvaranje ovisnosti zavisno ne samo o farmakološkim svojstvima droge već i o psihičkim, sociološkim i biološkim faktorima. Djelovanje opioidnih droga na raspoloženje ovisi o situaciji (okolini), o prethodnim iskustvima i očekivanjima osobe koja uzima drogu (raspoloženju) te o količini i načinu uzimanja. Mnogi ovisnici opisuju učinak opioida kao ravnodušnost prema zastrašujućim situacijama, a u nekim slučajevima i kao povećanje energije i osjećaj euforije. Euforično stanje se skraćuje razvitkom tolerancije na opioide. Opioidni apstinencijski sindrom sastoji se od niza simptoma koji su u teškom obliku potpuno suprotni djelovanju same droge. To su tjeskoba, nesanica, povećana osjetljivost na bol, mučnina, povraćanje, groznica, znojenje, trzanje, grčevi u trbuhu i dijareja (Jaffe i sur., 1979).

Društvo se protiv ovisnosti o drogama bori regulacijom cijene i dostupnosti droga te društvenim stavom u nadi da će se tako smanjiti konzumacija, a cilj mu je promjena ponašanja i navika ovisnih pojedinaca. Društveni stav prema drogama, pa tako i opioidima, od velike je važnosti u stigmatizaciji osoba koje ih zloupotrebljavaju. Taj je efekt kontraproduktivan u slučaju opioidnih analgetika koji su nezamjenjivi u otklanjanju jake boli u palijativnoj skrbi. Osim što društvo osuđuje korisnike tih lijekova, zdravstveni radnici imaju sve veći strah od njihovog propisivanja i izdavanja. Osim nabave ilegalnih opioida, postoje nabava te preprodaja legalno propisanih opioida što predstavlja dodatni javnozdravstveni problem. Popratna kriminalna ponašanja su prodaja ili davanje opioida drugima, krivotvorenje recepata, kupovanje opioida od drugih, krađa i zaduživanje kako bi se sakupila sredstva za financiranje nabave opioida (Jukić i sur., 2014). U zdravstvenoj skrbi se stvara sve veća potreba za strožim praćenjem propisivanja i izdavanja opioida. Postojanje određenih protokola daje i određenu vrstu sigurnosti i samopouzdanja zdravstvenim radnicima pri izdavanju opioida. Oni se u ljekarni čuvaju u posebnim sefovima (NN 62/99, narodne-

novine.nn.hr), a izdavanje im je podvrgnuto najstrožim pravilima. Recept za opioidni lijek se prilaže u dvije kopije, jedna se čuva u ljekarni, a druga se šalje osiguravajućoj kući. Izdani narkotik se upisuje u knjigu opojnih droga koju ima svaka ljekarna, a u koju se upisuje i broj osobne iskaznice osobe koja podiže lijek. Na taj način osigurano je izdavanje opioidnih lijekova, a policija ima uvid u knjigu opojnih droga ukoliko dođe do zlouporabe ([www.hzzo.hr](http://www.hzzo.hr)).

Pacijente ovisne o opijatima možemo prepoznati po sljedećim promjenama u ponašanju: naglom povećanju zahtjeva za većom dozom, neuobičajenom povećavanju doze, opijanju, neobjašnjivom povlačenju simptoma, višestrukom traženju recepta za opioid ili injekcije na Hitnoj medicinskoj pomoći, prodaji liječničkog recepta, kupnji droge ili krađi u svrhu njezine nabave (Jukić i sur., 2014). Problem stigmatizacije problematičnih pojedinaca negativno utječe na pacijente kojima je opioidna terapija potrebna. U svrhu prikladnog liječenja kronične boli potrebna je dodatna izobrazba liječnika i ljekarnika u propisivanju i izdavanju opioidnih lijekova. Važno je unaprijediti sustav probiranja pacijenata, adekvatno informirati pacijente o terapiji opioidima i detaljno proučiti kada i kako se koriste.

### **4.3. MOGUĆNOSTI LJEKARNIČKE INTERVENCIJE**

Ciljevi opioidne terapije pri kroničnoj boli su njezino uklanjanje, poboljšanje kvalitete života, povrat radne sposobnosti i poboljšanje općega zdravstvenog stanja pacijenta. Kod dugoročnog liječenja nekarcinomske boli opioidima često se nakon godinu dana reevaluira potreba za korištenjem opioida ili smanjenjem njihove doze. Nema čvrstih kliničkih dokaza da su opioidni analgetici korisniji od NSAID u vremenskom periodu duljem od 6 mjeseci (Jukić i sur., 2014). Suprotno tome, kod kronične karcinomske boli opioidi su neizostavni dio dugoročne terapije i njihova se doza često povećava uznapredovanjem pacijentove bolesti.

Prije uvođenja opioidne terapije mora se izvršiti pažljiv odabir pacijenata kako bi se maksimalno smanjili mogućnost zlouporabe opioida, rizik nasilnog ponašanja i samoubojstva. Opioidna terapija se uvodi kod bolesnika koji imaju srednje jaku do jaku bol (koja nije uklonjena pomoću NSAID i koanalgeticima kao što su antidepresivi), bolesnicima koji nemaju povijest zloupotrebe opioida i bolesnicima kod kojih nema kontraindikacija.

U praksi se ljekarnici najviše susreću s pacijentima koji su na terapiji opioidnim analgeticima zbog boli nekarcinomskog podrijetla. Niska doza kratkodjelujućeg opioida se

postupno uvodi u terapiju i prati se odgovor na nju. Nakon određivanja dnevne doze može se uključiti dugodjelujući opioid u ekvivalnetičkoj dozi, a nakon jednog mjeseca pravi se procjena učinkovitosti terapije, nuspojava i rizika te se odlučuje o nastavku ili prekidu terapije. Dnevna doza se može povećati u opravdanim situacijama, ali ne smije prelaziti dozu ekvivalentnu 100 mg morfina dnevno. Terapiju zajednički prate i liječnik i ljekarnik. Ljekarnik je u češćem izravnom kontaktu s pacijentom i može lakše doći do informacija o nuspojavama, razvitku ovisnosti, djelotvornosti terapije i nastanku tolerancije na opioid. On može uz pomoć smjernica temeljenih na dokazima usmjeravati terapiju opioidima tako da se postigne maksimalan učinak i smanje neželjene pojave.

Postoje i primjeri upitnika o praćenju terapije opioidima kao što je prikazano u Dodatku 1 i 2, a dobro mogu poslužiti ljekarnicima u razgovoru s pacijentom. Radi sigurnosti pacijenta, dobro je naglasiti da se pridržava propisanih doza i intervala uzimanja lijeka, da ne uzima druge lijekove na vlastitu odgovornost radi njihovih mogućih interakcija i da ne konzumira alkohol za vrijeme uzimanja lijeka, a može se pridodati i upozorenje za izbjegavanje upravljanja motornim vozilima radi sedativnog učinka opioida (Jukić i sur., 2014). Ljekarnici mogu imati veliku ulogu i u sprječavanju nekontrolirane konzumacije opioida, posebice u slučajevima u kojima njihova uporaba nije indicirana, a time mogu utjecati i na smanjenje broja pacijenata ovisnih o opioidnim analgeticima. Kolodny i suradnici (2015) predlažu tri koraka prevencije širenja nekontrolirane konzumacije opioida i ovisnosti o njima. Prvi korak je sprječavanje stvaranja novih ovisnika, u drugome je cilj rano otkrivanje ovisnika o opioidima, a u trećem je osiguravanje pristupačnosti terapije za odvikavanje. Takva strategija prevencije koristi se inače u epidemiološke svrhe, a pokazala se korisnom u izradi plana suzbijanja opioidne krize u SAD-u. Treća strategija prevencije je najvažnija za već ovisnu populaciju i kod nje postoji najveća mogućnost intervencije ljekarnika, iako ljekarnici mogu pridonijeti i kod prve dvije strategije uočavanjem i prijavljivanjem potencijalnih novih ovisnika njihovom liječniku te savjetovanjem o daljnjem nastavku terapije. Kod odvikavanja od opioidnih lijekova, ali i opioida općenito, koriste se metadon i buprenorfin uz postupno smanjivanje doze. Oni smanjuju nuspojave apstinencijskog sindroma i želju za uzimanjem opioida. Buprenorfin ima sigurniji farmakološki profil radi parcijalno-agonističkog svojstva, a uz opioide održavanja daje se i opioidni antagonist naltrekson koji smanjuje učinak opioida. U terapiji ovisnosti ljekarnik je velika podrška pacijentima, a može još predlagati i druge farmaceutske pripravke koji bi olakšali stanje pacijenata.

## 5. ZAKLJUČCI

U ovom diplomskom radu razmatrala se terapija opioidnim analgeticima i mogućnost ljekarničke intervencije ne samo na farmakološkoj razini već i u pogledu kvalitete života pacijenta na opioidnoj terapiji. Izražene su različite definicije boli kojima je zajedničko to što se radi o subjektivnom osjetu, ali se ipak zbog potrebe liječenja bol klasificira po jačini, etiologiji, mehanizmu prijenosa bolnog impulsa, vremenskom trajanju i dr. Prema SZO trostupanjskoj ljestvici se opioidne analgetike koriste u liječenju jačih oblika kronične boli koji predstavljaju sve veći javnozdravstveni problem.

U povijesnom prikazu korištenja opioida pokazano je da su opioidi upotrebljavani u svrhu liječenja, ali i rasonode, a njihova zlouporaba je naposljetku doprinjela današnjoj stigmatizaciji osoba koje ih koriste. Općeniti društveni stav prema opijatima ovisi od kulture do kulture, a borba protiv ovisnosti vrši se uz pomoć reguliranja cijena i dostupnosti droga kao i društvenim pritiskom koji cilja na promjene u ponašanju i navikama ovisnih pojedinaca. Ovisnost stvara veliki strah zdravstvenih radnika u propisivanju i izdavanju opioida u medicinske svrhe, ali i pacijenata koji su skeptični prema terapiji. Usprkos tome opioidi ostaju zlatni standard u palijativnoj skrbi i liječenju jake kronične boli.

Izraženo je mišljenje kako je uloga ljekarnika uputiti pacijenta da se pridržava terapije opioidima koja mu je propisana, da prijavi pojavu nuspojava, da se suzdrži od alkohola i upravljanja motornim vozilima te da ne uzima dodatne lijekove na vlastitu odgovornost već da zatraži savjetovanje kako bi se izbjegle interakcije. U slučajevima u kojima se opioidi propisuju, korist uklanjanja boli najčešće prevladava rizik od nastanka nuspojava i razvitka ovisnosti. Kod pacijenata koji se pravilno pridržavaju terapije ovisnost može biti minimalna, a zavisi o farmakološkim svojstvima droge te o psihičkim, sociološkim i biološkim faktorima. Također su doneseni argumenti koji potvrđuju važnost ljekarnika kao pružatelja ljekarničke skrbi jer je u izravnijem kontaktu s pacijentom. To znači da ima velik utjecaj na praćenje provođenja terapije, pravo na izdavanje opioidnih analgetika te je pozvan uočavati potencijalne zlouporabe opioida.

Optimizaciju doza opioidnih lijekova potrebno je vršiti kod svakog pojedinačnog pacijenta u svrhu individualizacije terapije. Kako bi se poboljšala sigurnost propisivanja i izdavanja ovih lijekova, zdravstveni radnici koriste razne smjernice i formule. Osim raznih kriterija za liječenje opioidima i smjernica liječenja boli analgeticima kao što opisuju

Grundler (2012), postoje i smjernice za uporabu opioida u jakoj kroničnoj nekarcinomskoj boli (Jukić, 2014), a sve su one vrlo važne u planiranju adekvatne terapije opioidima.

## 6. LITERATURA

Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 5391-5393.

CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Creatinine Based Equations, 2014, <http://ckdepi.org/equations/estimating-equations/creatinine-based-equations/>, pristupljeno 14. rujna 2019.

DEA (Drug Enforcement Administration Museum). Opium poppy: history, <https://www.dea-museum.org/ccp/opium/history.html>, pristupljeno 7. kolovoza 2019.

Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik, 7. izdanje. Zagreb, Medicinska naklada, 2015.

Frontline. The opium kings: Opium throughout history. *PBS (Public Broadcasting Service)*, <https://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/shows/heroin/etc/history.html>, pristupljeno 7. kolovoza 2019.

Gounder C. Who Is Responsible for the Pain-Pill Epidemic? *The New Yorker*, 2013, <https://www.newyorker.com/business/currency/who-is-responsible-for-the-pain-pill-epidemic>, pristupljeno 7. kolovoza 2019.

Grundler A. Uloga ljekarnika u dijagnosticiranju i liječenju boli. Hrvatska ljekarnička komora (HLJK), 2012, <http://www.hljk.hr/Portals/0/Brosura%20Tecaj%20boli.pdf>, pristupljeno 19. rujna 2019.

HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Potrošnja lijekova u RH za 2012-2016, [http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-RH\\_2012-2016.pdf](http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-RH_2012-2016.pdf), pristupljeno 3. kolovoza 2019.

HZZO (Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje). Pravni akti: Pravilnik o načinu propisivanja i izdavanja lijekova na recept, NN 46/09; NN 4/10; NN 110/10; NN 131/10; NN 1/11; NN 52/11, <https://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/poveznice-na-nacionalno-i-eu-zakonodavstvo/>, pristupljeno 19. rujna 2019.

IASP (International Association for the Study of Pain). IASP Terminology: Pain, <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>, pristupljeno 3. kolovoza 2019.

Jaffe J, Petersen R, Hodgson R. Addictions, Issues and answers. *Multimedia Publications (UK) limited*, 1979.

Jukić M, Puljak L, Katić M. Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli. Hrvatsko društvo za liječenje boli (HDLB), 2014, <http://www.hdlb.org/wp-content/uploads/2014/09/Smjernice-o-uporabi-opioida-za-lijecenje-kronicne-nekarcinomske-boli.-pdf.pdf>, pristupljeno 14. rujna 2019.

Kiseljak V, Persoli-Gudelj M. O kroničnoj boli iznova. Zagreb, Medicinska naklada, 2008.

Kolodny A, Courtwright DT, Hwang CS, Kreiner P, Eadie JL, Clark TW, Alexander GC. The Prescription Opioid and Heroin Crisis: A Public Health Approach to an Epidemic of Addiction. *Annu Rev Public Health*, 2015, 36: 559–574.

Lab Tests Online-UK. Liver Function Tests, 2018, <https://labtestsonline.org.uk/tests/liver-function-tests>, pristupljeno 19. rujna 2019.

Lopez G. The maker of OxyContin will reportedly pay billions to settle opioid epidemic lawsuits. *Vox*, 2019, <https://www.vox.com/policy-and-politics/2019/9/11/20861226/purdue-oxycontin-settlement-opioid-epidemic>, pristupljeno 21. rujna 2019.

McDonald J, Lambert DC. Opioid receptors. U: BJA Education, Vol 15, issue 5. *Elsevier*, 2015, 219–224.

MDCalc. Child-Pugh Score for Cirrhosis Mortality, <https://www.mdcalc.com/child-pugh-score-cirrhosis-mortality#next-steps>, pristupljeno 16. rujna 2019.

MDCalc. MDRD GFR Equation, [https://www.mdcalc.com/mdrd-gfr-equation#pearls-pitfalls\\_](https://www.mdcalc.com/mdrd-gfr-equation#pearls-pitfalls_), pristupljeno 14. rujna 2019.

Nevius J. The strange history of opiates in America: from morphine for kids to heroin for soldiers. *The Guardian*, 2016, <https://www.theguardian.com/commentisfree/2016/mar/15/long-opiate-use-history-america-latest-epidemic>, pristupljeno 7. kolovoza 2019.

Pravilnik o uvjetima i načinu postupanja s narkoticima i psihotropnim tvarima, postupku davanja suglasnosti za uvoz i izvoz narkotika i psihotropnih tvari, te uvjetima i načinu prometa i vođenja očevidnika prometa narkotika i psihotropnih tvari, 1999, Zagreb, Narodne novine, NN 62/99, [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/1999\\_06\\_62\\_1158.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/1999_06_62_1158.html), pristupljeno 18. rujna 2019.

Puljak L, Sapunar D. Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli, Vol. 23. Medicus, 2014.

Steeds EC. The anatomy and physiology of pain. U: Surgery (Oxford), Vol: 27, Issue: 12. *Elsevier*, 2009, 507-511.

Stein C. Opioid receptors. U: Annual Review of Medicine, Vol. 67. *Annu Rev Med*, 2016, 433-451.

The New York Times Editorial Bord. An Opioid Crisis Foretold. *The New York Times*, 2018, <https://www.nytimes.com/2018/04/21/opinion/an-opioid-crisis-foretold.html>, pristupljeno 7. kolovoza 2019.

USDA (United States Department of Agriculture), Natural Resources Conservation Service. Papaver somniferum L., opium poppy, [https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=PASO2&photoID=paso2\\_001\\_avd.tif](https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=PASO2&photoID=paso2_001_avd.tif), pristupljeno 7. kolovoza 2019.



WHO (World Health Organization). Fact sheets: Palliative care, <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>, pristupljeno 3. kolovoza 2019.

WHO (World Health Organization). Cancer: Palliative care, Pain ladder, <https://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>, pristupljeno 4. rujna 2019.

Zakon o ljekarništvu, 2003, Zagreb, Narodne novine, NN 121/2003, [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2003\\_07\\_121\\_1711.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2003_07_121_1711.html), pristupljeno 18. rujna 2019.

## 7. SAŽETAK/ SUMMARY

Prema SZO-u, svaki čovjek ima pravo na uklanjanje boli što predstavlja korak u smanjenju ljudske patnje i očuvanju ljudskog dostojanstva.

Opioidni analgetici su lijekovi koji se koriste pri liječenju umjerene do snažne boli, a indicirani su kod nekancerogene i kancerogene boli, posebice u palijativnoj skrbi. Djeluju na opioidne receptore, oponašajući endogene endorfine što znači da inhibiraju silazni put odgovora na bol. Glavne nuspojave na koje treba pripaziti su depresija disanja, mučnina, povraćanje i konstipacija. Kod pacijenata je, između ostalih interindividualnih razlika, važno pratiti funkciju jetre i bubrega te je po potrebi moguće smanjiti doze tih lijekova. Individualizacija medikamentoznog liječenja je suvremen pristup u farmakoterapiji, a odnosi se i na optimizaciju terapije opioidnim analgeticima kod svakog pacijenta zasebno. Svi opioidi mogu razviti ovisnost i toleranciju. Zbog toga bi se trebalo pobliže pratiti pacijente na kroničnoj terapiji opioidima te im pružiti informacije o terapiji, pomoć pri skidanju s opioidne terapije te savjetovanje o rotaciji opioidnih lijekova u slučaju razvitka tolerancije. Korištenje kratkodjelujućih opioidnih analgetika s trenutnim djelovanjem u akutne svrhe postaje sve veći problem javnog zdravstva radi potencijala stvaranja novih ovisnika te je potrebno bolje ograničiti njihovo propisivanje i izdavanje.

U ljekarnama se zloupotreba opioida nastoji ograničiti držanjem opioida u sefovima, dvostrukim receptima, vođenjem knjige evidencije narkotika te uz pomoć podizanja opioidnog lijeka samo uz predočavanje osobne iskaznice. Zloupotreba se može smanjiti i izdavanjem dugodjelujućih farmaceutskih oblika koji ne zadovoljavaju potrebe ovisnika za njihovim brzim djelovanjem.

Smanjenje straha od propisivanja i izdavanja opioida postiže se na više načina. Najznačajniji su: konstantna nadogradnja različitih smjernica za opioidnu terapiju, postroženje protokola o korištenju opioida te dodatno usavršavanje znanja zdravstvenih djelatnika. Od velike je važnosti i pravilno savjetovanje pacijenata o terapiji.

## SUMMARY

According to the WHO, every man has the right to dissolution from pain, which is a step towards reducing human suffering and preserving human dignity.

Opioid analgesics are medicines used in the treatment of moderate to severe pain and are indicated in non-carcinogenic and carcinogenic pain, especially in palliative care. They act on opioid receptors, mimicking endogenous endorphins, which means they inhibit the descending pathway of response to pain. The main side effects to take into account are respiratory depression, nausea, vomiting and constipation. In every patient, among other inter-individual differences, it is important to monitor liver and kidney function and to reduce the doses of these drugs as necessary. Individualization of drug treatment is a modern approach in pharmacotherapy and it also refers to the optimization of opioid analgesic therapy in each patient separately. All opioids can develop dependence and tolerance. Therefore, patients on chronic opioid therapy should be closely monitored and provided with information on treatment, assistance in removal from opioid therapy and advice on the rotation of opioid medication in case of tolerance development. The use of short-acting opioid analgesics with immediate action for acute purposes is becoming a growing public health problem due to the potential of generating new addicts and it is necessary to better the limitations of their prescribing and issuance.

In pharmacies, opioid abuse is sought to be limited by holding opioids in safes, issuing double recipes, keeping a register of narcotics and with taking an opioid medicine only by the presentation of an ID card. Opioid abuse can also be reduced by the prescription of long-acting pharmaceutical forms that do not satisfy the needs of addicts for rapid drug action.

Reducing the fear of prescribing and dispensing opioids is achieved in a number of ways. The most significant ones are: constant upgrading of various guidelines for opioid therapy, the reinforcement of the protocol on opioid use and further improvement of the knowledge of healthcare professionals. Great importance is also put on proper counselling for patients on opioid therapy.

## 8. PRILOZI

### Dodatak 1. Procjena učinkovitosti opioidne terapije (Jukić i sur., 2014)

Datum: \_\_\_\_\_

Ime i prezime bolesnika \_\_\_\_\_

DG.: \_\_\_\_\_

Navesti terapiju koju uzima (sve lijekove i doze) \_\_\_\_\_

#### **Analgezija (ocjena)**

- Prosječna dnevna razina boli VAS (0 - 10) \_\_\_\_\_
- Probijajuća bol DA/NE, ako DA, VAS \_\_\_\_\_
- Intenzitet boli prošli tjedan VAS \_\_\_\_\_
- Intenzitet boli ovaj tjedan VAS \_\_\_\_\_
- Ocjena učinkovitosti terapije (ublažavanja boli) u postotcima (0% - 100%) \_\_\_\_\_

#### **Dnevne aktivnosti**

- Radi: DA/NE • Fizičke aktivnosti: DA/NE • Obiteljski odnosi: dobri/loši • Druženje: DA/NE
- Raspoloženje: dobro/loše • San: dobar/loš • Druge aktivnosti (navesti): \_\_\_\_\_

#### **Neželjeni učinci**

- Mučnina: DA/NE • Povraćanje: DA/NE • Opstipacija: DA/NE • Umor: DA/NE • Pospanost: DA/NE
- Znojenje: DA/NE • Svrbež: DA/NE • Mentalna zakočenost: DA/NE • Ostali simptomi/smetnje:

#### **Ocjena liječnika (dojam koji ostavlja bolesnik):**

- Ponašanje (dojam koji ostavlja bolesnik) \_\_\_\_\_
- Fizička aktivnost (radi, ne radi, aktivan, pasivan) \_\_\_\_\_
- Socijalne aktivnosti (druži se, s kim se druži) \_\_\_\_\_
- Prekršaji (prometni, drugi prekršaji, prijave/uhićenja): Da/Ne; ako da, koji \_\_\_\_\_
- Ozljede (radne, prometne); DA/NE; ako da, koje \_\_\_\_\_

#### **Plan daljnjeg liječenja**

- Nastaviti s dosadašnjom terapijom \_\_\_\_\_
- Smanjiti dozu analgetika (opioida) \_\_\_\_\_
- Povećati dozu analgetika (opioida) \_\_\_\_\_
- Prekinuti terapiju opioidom \_\_\_\_\_
- Dodatna terapija: dodati/izmijeniti neopioidni lijek koji bolesnik uzima

Zaključak liječnika: \_\_\_\_\_

Navesti datum i vrijeme sljedećega kontrolnog pregleda: \_\_\_\_\_

Potpis i faksimil doktora medicine: \_\_\_\_\_

**Dodatak 2.** Upitnik za ljekarničku intervenciju kod boli (Grundler, 2012)

<b>UPITNIK ZA LJEKARNIČKU INTERVENCIJU KOD BOLI</b>			
Datum:	Ljekarnik:	Liječnik:	
Pacijent:	Broj sobe:		
Broj bolesničkog lista:	Alergije:		
Spol:	Muško	Žensko	Težina:
Liječnik izvršio potpuni pregled:	da	ne	
Medic.sestra spec. za bol izvršila potpuni pregled:	da	ne	
<b>PODACI O BOLI:</b>			
Uzrok boli:			
Prethodno primjenjivani lijekovi:			
Da li je pacijent uzimao lijekove prema uputi:	da	ne	
Da li je pacijent primjenjivao samoliječenje	da	ne	
Da li je već prije obavljena ljekarnička konzultacija	da	ne	
Da li je u povij. medikacije bilo zlouporabe lijekova	da	ne	
Da li je pacijent operiran:	da	ne	Datum:
Prethodne ozlijede:			Datum:
Da li postoje kontraindikacije:	da	ne	
<b>LABORATORIJSKE VRIJEDNOSTI:</b>			
AST:			Datum:
ALT:			Datum:
serumski kreatinin:			Datum:
očekivani klirens kreatinina:			
<b>KONZULTACIJA:</b>			
Upitnik za jačinu boli (0-10):			
Željeni cilj supresije boli:			
Preporučeni režim medikacije:			
Napomene:			
<b>REVIZIJA TIMA ZA BOL:</b>			
Ljekarnik:			Datum:
Liječnik:			
Registrirana med. sestra:			
Licencirani socijalni radnik:			
Datum početka medikacije:			
Da li je terapija dogovorena s pacijentom, da li je pristao	da	ne	
Napomene:			
<b>KONTROLA PRAĆENJA PACIJENTA NAKON 24 h</b>			
Ljekarnik:			Datum:
Upitnik za jačinu boli (0-10)			
Komentar:			
Preporuke:			

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Samostalni kolegij, Sociologija i zdravstvo  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## Mogućnosti ljekarničke intervencije u farmakoterapiji opioidnim analgeticima

Nives Omerzu

### SAŽETAK

Prema SZO-u, svaki čovjek ima pravo na uklanjanje boli što predstavlja korak u smanjenju ljudske patnje i očuvanju ljudskog dostojanstva.

Opioidni analgetici su lijekovi koji se koriste pri liječenju umjerene do snažne boli, a indicirani su kod nekancerogene i kancerogene boli, posebice u palijativnoj skrbi. Djeluju na opioidne receptore, oponašajući endogene endorfine što znači da inhibiraju silazni put odgovora na bol. Glavne nuspojave na koje treba pripaziti su depresija disanja, mučnina, povraćanje i konstipacija. Kod pacijenata je, između ostalih interindividualnih razlika, važno pratiti funkciju jetre i bubrega te je po potrebi moguće smanjiti doze tih lijekova. Individualizacija medikamentoznog liječenja je suvremen pristup u farmakoterapiji, a odnosi se i na optimizaciju terapije opioidnim analgeticima kod svakog pacijenta zasebno. Svi opioidi mogu razviti ovisnost i toleranciju. Zbog toga bi se trebalo pobliže pratiti pacijente na kroničnoj terapiji opioidima te im pružiti informacije o terapiji, pomoć pri skidanju s opioidne terapije te savjetovanje o rotaciji opioidnih lijekova u slučaju razvitka tolerancije. Korištenje kratkodjelujućih opioidnih analgetika s trenutnim djelovanjem u akutne svrhe postaje sve veći problem javnog zdravstva radi potencijala stvaranja novih ovisnika te je potrebno bolje ograničiti njihovo propisivanje i izdavanje.

U ljekarnama se zloupotreba opioida nastoji ograničiti držanjem opioida u sefovima, dvostrukim receptima, vođenjem knjige evidencije narkotika te uz pomoć podizanja opioidnog lijeka samo uz predočavanje osobne iskaznice. Zloupotreba se može smanjiti i izdavanjem dugodjelujućih farmaceutskih oblika koji ne zadovoljavaju potrebe ovisnika za njihovim brzim djelovanjem.

Smanjenje straha od propisivanja i izdavanja opioida postiže se na više načina. Najznačajniji su: konstantna nadogradnja različitih smjernica za opioidnu terapiju, postroženje protokola o korištenju opioida te dodatno usavršavanje znanja zdravstvenih djelatnika. Od velike je važnosti i pravilno savjetovanje pacijenata o terapiji.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 49 stranica, 12 grafičkih prikaza, 6 tablica i 29 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: terapija boli, opioidni analgetici, ljekarnička skrb, individualizacija terapije, zlouporaba opioida

Mentor: **Dr. sc. Živka Juričić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Živka Juričić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Renata Jurišić Grubešić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Ivana Perković**, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: Rujan 2019.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Independent course, Sociology and Healthcare  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### Possible pharmacist interventions in pharmacotherapy with opioid analgesics

Nives Omerzu

#### SUMMARY

According to the WHO, every man has the right to dissolution from pain, which is a step towards reducing human suffering and preserving human dignity.

Opioid analgesics are medicines used in the treatment of moderate to severe pain and are indicated in non-carcinogenic and carcinogenic pain, especially in palliative care. They act on opioid receptors, mimicking endogenous endorphins, which means they inhibit the descending pathway of response to pain. The main side effects to take into account are respiratory depression, nausea, vomiting and constipation. In every patient, among other inter-individual differences, it is important to monitor liver and kidney function and to reduce the doses of these drugs as necessary. Individualization of drug treatment is a modern approach in pharmacotherapy and it also refers to the optimization of opioid analgesic therapy in each patient separately. All opioids can develop dependence and tolerance. Therefore, patients on chronic opioid therapy should be closely monitored and provided with information on treatment, assistance in removal from opioid therapy and advice on the rotation of opioid medication in case of tolerance development. The use of short-acting opioid analgesics with immediate action for acute purposes is becoming a growing public health problem due to the potential of generating new addicts and it is necessary to better the limitations of their prescribing and issuance.

In pharmacies, opioid abuse is sought to be limited by holding opioids in safes, issuing double recipes, keeping a register of narcotics and with taking an opioid medicine only by the presentation of an ID card. Opioid abuse can also be reduced by the prescription of long-acting pharmaceutical forms that do not satisfy the needs of addicts for rapid drug action.

Reducing the fear of prescribing and dispensing opioids is achieved in a number of ways. The most significant ones are: constant upgrading of various guidelines for opioid therapy, the reinforcement of the protocol on opioid use and further improvement of the knowledge of healthcare professionals. Great importance is also put on proper counselling for patients on opioid therapy.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 49 pages, 12 figures, 6 tables and 29 references. Original is in Croatian language.

Keywords: pain management, opioid analgesics, pharmaceutical care, therapy individualisation, opioid abuse

Mentor: **Živka Juričić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Živka Juričić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Renata Jurišić Grubešić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Ivana Perković, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2019.