Novi analgetici-što je trend?

Knežević, Luciana

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:163:173638

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Luciana Knežević

Novi analgetici - što je trend?

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Petre Turčić i suvoditeljstvom doc. dr. sc. Jasminke Peršec.

Ovim putem bih se zahvalila mentorici doc. dr. sc. Petri Turčić i komentorici doc. dr. sc. Jasminki Peršec na uloženom trudu, strpljenju i pomoći prilikom pisanja diplomskoga rada. Veliko hvala mojoj obitelji koja mi je bila velika podrška i poticaj tijekom studiranja. Također, hvala mome dečku i prijateljima koji su bili uz mene i učinili mi ovaj period života posebnim.

SADRŽAJ:

1. UVOD ... 4

1.1. DEFINICIJA BOLI ... 5

1.2. VRSTE BOLI ... 5

1.2.1. VRSTE BOLI PREMA INTENZITETU ... 5

1.2.2. VRSTE BOLI PREMA DULJINI TRAJANJA ... 6

1.2.3. VRSTE BOLI PREMA ETIOLOGIJI ... 6

1.2.3.1. NOCICEPTIVNA BOL ... 6
1.2.3.2. NEUROPATSKA BOL ... 7
1.2.3.3. UPALNA BOL ... 8
1.2.3.4. DISFUNKCIONALNA BOL ... 8

1.3. TERAPIJA BOLI ... 9

1.3.1. NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA ... 9

1.3.2. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA ... 9

1.3.2.1. NEOPIOIDNI ANALGETICI ... 10
1.3.2.1.1. ACETILSALICILNA KISELINA ... 11
1.3.2.1.2. PARACETAMOL ... 13
1.3.2.2. OPIOIDNI ANALGETICI ... 14
1.3.2.2.1. MORFIN ... 17
1.3.2.3. AJDUVANTNA TERAPIJA ... 18
1.3.2.3.1. ANTIEPILEPTICI ... 18
1.3.2.3.2. ANTIDEPRESIVI ... 21
1.3.2.3.3. LOKALNI ANESTETICI ... 24

2. OBRAZLOŽENJE TEME ... 26

3. MATERIJALI I METODE ... 28

4. REZULTATI I RASPRAVA ... 30

4.1. NEOPIOIDNI ANALGETICI ... 31

4.2. OPIOIDNI ANALGETICI ... 33

4.2.1. OPIOIDNI AGONISTI DUALNOG DJELOVANJA ... 35

4.2.1.1. GPB-MOR AGONISTI ... 40
4.2.1.2. KANABINOIDI ... 41

4.3. BLOKATORI NATRIJEVIH KANALA OVISNI O NAPONU ... 44

4.4. BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA OVISNI O NAPONU ... 47

4.5. BLOKATORI ANTGIOTENZINSKIH RECEPTORA TIPA II (ATR2) ... 49

4.6. OSTALA CILJNA MJESTA DJELOVANJA ANALGETIKA ... 50

5. ZAKLJUČCI ... 51

6. LITERATURA ... 53

7. SAŽETAK / SUMMARY ... 63

8. POPIS KRATICA ... 66

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD ... 67

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA BOLI

Bol je neugodno, subjektivno, osjetilno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisano u vrijeme takvoga oštećenja (Wells i sur., 2009). Fiziološka bol ima zaštitnu ulogu. Ona je posljedica djelovanja podražaja visokog intenziteta mehaničke, termalne ili kemijske prirode na periferne nociceptore. Može se pojaviti nakon ozljede, kirurškog postupka, akutne bolesti i upale te traje kratko. Međutim, bol može biti i patološka, odnosno trajati i nakon nestanka njezina izvora boli (i popratnog oštećenja tkiva). Za razliku od fiziološke boli, ona nema zaštitnu ulogu, već može narušiti funkcioniranje organizma (Bach-Rojecky, 2016).

Bol je najčešći razlog radi kojega pacijenti traže liječničku pomoć. U Americi čak 40% populacije pati od kronične boli (Yekkirala i sur., 2017). U terapiji boli koriste se analgetici čija je potrošnja u Hrvatskoj prema DDD/1000 stanovnika/dan iznosi 10,30, a acetilsalicilna kiselina i ibuprofen su među deset najprodavanijih lijekova u izvanbolničkoj potrošnji u Hrvatskoj (www.halmed.hr).

1.2. VRSTE BOLI

Bol se dijeli prema intenzitetu (blaga, umjerena, jaka), trajanju (akutna i kronična), porijeklu (kutana, visceralna, koštana, mišićna i dr.) i etiologiji (nociceptivna, neurološka, upalna i disfunkcionalna) (Bach-Rojecky, 2006).

1.2.1. VRSTE BOLI PREMA INTENZITETU

Teško je odrediti intenzitet boli jer je ona subjektivan doživljaj te ovisi o okolnostima pod kojima je nastala kao što su nemir, strah i anksioznost (Saleem i Naz, 2017). Dakle, bihevioristička, kognitivne, socijalne i kulturološke karakteristike mogu utjecati na doživljaj boli. Uzima se u obzir pacijentov opis boli, fizički test i povijest bolesti (Wells i sur., 2009). U praksi se najčešće za procjenu razine boli koristi vizualno-analogna ljestvica (VAS). Pacijent pokazuje mjesto na ljestvici koje opisuje njegovu bol. Ljestvica je podijeljena na deset razina gdje se 0 odnosi na odsustvo boli, a 10 opisuje najjaču moguću bol (www.sciencedirect.com).

Na temelju VAS, bol se može se podijeliti na tri razine: blagu (1-4), umjerenu (4-7) i jaku bol (7-10) (www.med.wisc.edu).

1.2.2. VRSTE BOLI PREMA DULJINI TRAJANJA

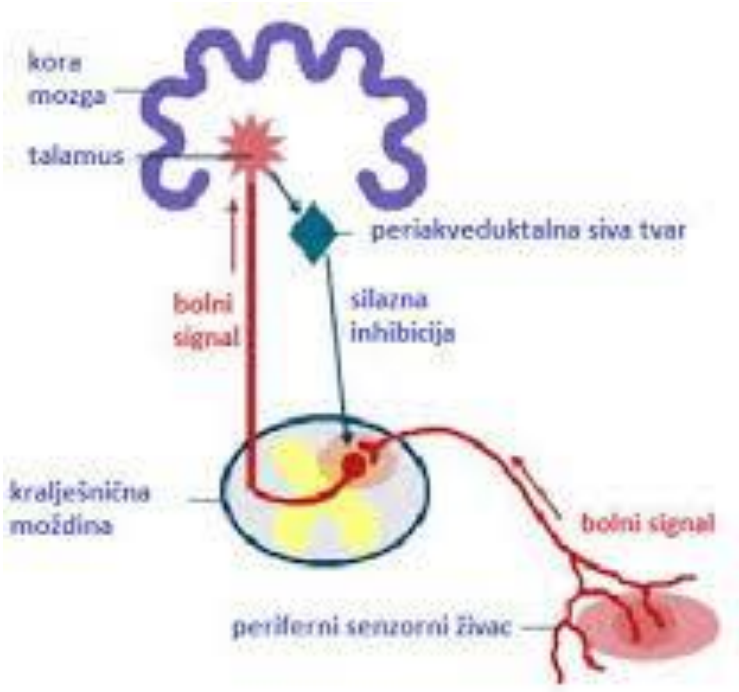
Prema duljini trajanja bol se dijeli na akutnu i kroničnu. Akutna je bol predvidljivi fiziološki odgovor organizma na mehanički, temperaturni ili kemijski podražaj, a mogu je izazvati ozljeda, kirurška trauma ili akutna bolest. Prema mehanizmu nastanka akutna se bol dijeli na nocicepcijsku somatsku i visceralnu bol te neuropatsku bol koja može biti periferna i centralna (Kogler, 2014; www.medri.uniri.hr). Akutna bol se smatra najznačajnijim čimbenikom razvoja endokrinih i neurohumoralnih poremećaja u neposrednom postoperacijskom ili posttraumatskom razdoblju te u nizu ostalih kliničkih stanja praćenih snažnom boli. Ta stanja obilježava porast katabolizma, povećano lučenje stresnih hormona, povećano opterećenje kardiovaskularnoga sustava, poremećaj plućne funkcije, hiperkoagubilnost, smanjenje fibrinolize, imunosupresija, paralitički ileus, mučnina i povraćanje (www.hdlb.org). Neliječena akutna bol može evoluirati u kroničnu bol uslijed razvoja patoloških promjena u perifernom i središnjem živčanom sustavu. Kronična bol može biti konstantna ili opetovana, a zbog svoje dugotrajnosti i intenziteta smanjuje kvalitetu života. Traje dulje od 3 ili 6 mjeseci, a može trajati i doživotno (Kogler, 2014; www.medri.uniri.hr).

1.2.3. VRSTE BOLI PREMA ETIOLOGIJI

1.2.3.1. NOCICEPTIVNA BOL

Nociceptivna bol je somatska (nastala iz kože, kostiju, zglobova, mišićnog tkiva ili vezivnog tkiva) ili visceralna (unutrašnji organi). Njen je intenzitet proporcionalan broju podraženih nociceptora i aktivaciji senzornih živčanih vlakana kojima se bol prenosi. Najčešće je kontinuirana i dobro lokalizirana te traje do 3 ili 6 mjeseci. Dolazi do stimulacije nociceptora (receptori za bol) mehaničkim, toplinskim ili kemijskim putem te oslobađanja tvari poput bradikinina, kalija, prostaglandina, histamina, leukotriena, serotonina, supstance P, peptida povezanih s kalcitoninskim genom (CGRP) i N-metil-D-aspartata (NMDA) nakon čega se prenosi akcijski potencijal putem aferentnih živčanih vlakana do dorzalnog roga leđne moždine. Zatim, prolazi putem talamusa i odlazi prema višim centrima (senzornim) gdje dolazi do

percepcije boli (lokalizacija, intenzitet). U SŽU-u (središnjem živčanom sustavu) nalaze se receptori μ, κ i δ na koje se vežu neurotransmitori (endogeni opijati- enkefalini, dinorfini i B-endorfini) te dolazi do prijenosa impulsa boli. SŽS sadrži silazni inhibitorni put koji sprječava širenje bolnog impulsa putem neurotransmitora (endogeni opioidi, serotonin, norepinefrin, GABA, neurotenzin) (Slika 1) (Wells i sur., 2009; www.med.wisc.edu).



Slika 1. Prijenos bolnog impulsa nakon periferne ozljede (preuzeto s: www.spinesurgery-wecareindia.com)

1.2.3.2. NEUROPATSKA BOL

Neuropatska bol je najčešće duljeg trajanja, za razliku od nociceptivne koja je akutna. Javlja se kao posljedica oštećenja ili disfunkcije središnjeg ili perifernog živčanog sustava (Wells i sur., 2009). Najčešći uzroci periferne neuropatske boli su: dijabetička polineuropatija, postherpetična i trigeminalna neuralgija, posttraumatske neuralgije, fantomska bol, alkoholne polineuropatije i mnoge druge. Najčešće centralne neuropatske boli su: bol nakon moždanog udara, multipla skleroza, Parkinskonova bolest, postradijacijska bolest, postishemijska mijelopatija, bol nakon povrede kralježničke moždine i dr. (www.plivamed.net). Klinički je neuropatska bol karakterizirana spontanim tijekom boli ili se iznenadno javlja. Karakterizira ju

žareća, prosijavajuća i sijevajuća bol. Bolesnici s neuropatskom boli najčešće pate od preosjetljivosti koja zahvaća ozlijeđeno područje. Razlikuju se dvije vrste preosjetljivosti; alodinija i hiperalgezija. Alodinija je bol koja se javlja kao odgovor na gotovo neosjetljivi stimulans (npr.lagani mehanički dodir) dok je hiperalgezija pretjerano bolan odgovor na neki stimulans (Baron i sur., 2010).

Mehanizmi periferne i središnje senzitizacije karakteriziraju upalnu i neuropatsku vrstu boli. Periferna sentizacija stanje je povećane podražljivosti nociceptora. Kao posljedica ozljede oslobođeni medijatori upale, vežu se za specifične receptore na membrani perifernih živčanih završetaka. Posljedično se u neuronima aktiviraju protein kinaze A i C koje fosforiliraju različite ionske kanale i receptore i time im smanjuju pragove aktivacije, što povećava podražljivost membrane nociceptora. Središnja senzitizacija, tj. povećana podražljivost neurona u središnjem dijelu nociceptivnog puta posljedica je periferne senzitizacije i učestalog ulaza informacija s periferije. Središnja senzitizacija može biti brza i odgođena. Brza je posljedica intenziviranja neurotransmisije u dorzalnom rogu zbog pojačanog ulaza informacija s periferije i posljedičnoga pojačanog izlučivanja ekscitacijskih neurotransmitora iz središnje grane primarnog neurona. Pri tome su posebno važni glutamatni sustav, odnosno aktivacija NMDA (N-metil-D-aspartat) glutamatnih receptora neurona drugog reda, ali i aktivacija glija stanica koje počinju lučiti proupalne citokine i tako pridonositi središnjoj senzitizaciji. Odgođena središnja senzitizacija nastaje kao posljedica transkripcijskih promjena u neuronima dorzalnog roga kralježnične moždine.

1.2.3.3. UPALNA BOL

Upala je zapravo rezultat stimulacije nociceptora prilikom čega dolazi do otpuštanja medijatora upale: IL-1-α, IL-1-β, IL-6, TNF-α, kemokina, ROS, vazoaktivnih amina, lipida itd. Primjeri upalnih boli su reumatoidni artritis, herpes zoster i upalne bolesti crijeva (www.med.wisc.edu).

1.2.3.4. DISFUNKCIONALNA BOL

Disfunkcionalna bol se odnosi na poremećaj u radu živčanog sustava. Dolazi do spontane stimulacije i širenja abnormalnog živčanog impulsa. Uzrok je najčešće nepoznat, a primjer su fibromialgija te intersticijski cistitis (Wells i sur., 2009).

1.3. TERAPIJA BOLI

1.3.1. NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA

Od nefarmakoloških mjera razllikuju se akupunktura, transkutana i perkutana električna stimulacija živaca, fizikalne mjere koje uključuju tople i hladne obloge, masaže, imobilizaciju i dr. Zatim, psihološke metode (bihevioralna terapija, hipnotička analgezija) te brojne kirurške metode (Pak i sur, 2015).

1.3.2. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA

Dvije su glavne skupine analgetika: neopioidni i opioidni analgetici. Lijekovi jedne i druge skupine se mogu upotrebljavati u liječenju akutne i kronične boli. Neopioidni analgetici se dijele na nesteroidne protuupalne lijekove, unutar kojih posebnu kategoriju čine salicilati i selektivni inhibitori ciklooksigenaze 2, te na druge neopioidne analgetike, poput paracetamola i metamizola. Opioidni analgetici se dijele na snažne,umjerene i blage agoniste, antagoniste te opioide s miješanim učinkom na receptore. Osim njih razlikujemo i adjuvantnu terapiju za liječenje određenih vrsta boli, poput nekih antidepresiva i antiepileptika (Matanović, 2014; www.hdlb.org). Bol liječimo prema trostupanjskoj ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije (Tablica 1.)

Tablica 1. Liječenje boli odvija se po trostupanjskoj ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). (preuzeto s: www.hdlb.org)

JAČINA BOLI	TERAPIJSKI POSTUPAK
BLAGA	▪ započeti neopiodnim analgetikom ▪ po potrebi niske doze jakih opioida (titracija na zahtjev bolesnika)
SREDNJE JAKA	▪ započeti niskim dozama jakih opioida + neopioidni analgetik
JAKA	▪ jaki opioid + neopioidni analgetik

1.3.2.1. NEOPIOIDNI ANALGETICI

Neopioidni analgetici se dijele na nesteroidne protuupalne lijekove te na druge neopioidne analgetike. Primjenjuju se u liječenju blage do umjerene boli, akutne, kronične, nociceptivne boli, a kod neuropatskih boli najčešće nisu djelotvorni. Mogu se primjenjivati kod malignih oboljenja uz adjuvantnu terapiju (Attal i sur., 2006; Wells i sur., 2009). Nesteroidni protuupalni lijekovi ili nesteroidni antireumatici (NSAR) mogu se podijeliti u nekoliko kemijskih skupina: derivati propionske kiseline (ibuprofen, ketoprofen, naproksen), derivati feniloctene kiseline (diklofenak), derivati indola (indometacin), oksikami (piroksikam), naftilalkanon (nabumeton), derivati paraaminofenola (paracetamol), salicilati (acetilsalicilna kiselina), fenamati, pirazoli , pirolo-pirolo derivati (www.msd-prirucnici.placebo.hr).

FARMAKODINAMSKA SVOJSTVA NEOPIOIDNIH ANALGETIKA

NSAR imaju analgetski, protuupalni i antipiretski učinak. U nižim dozama učinkoviti su za liječenje blage do umjerene boli, dok u višim dozama imaju izraženo protuupalno djelovanje. (Kogler, 2014). Učinak ostvaruju inhibicijom enzima ciklooksigenaze, COX-1 i COX-2, što kao posljedicu ima inhibiciju biosinteze prostaglandina. COX-1 je eksprimirana u normalnim fiziološkim uvjetima i ima važnu ulogu u sintezi prostaglandina te djeluje citoprotektivno. Nalazi se u želucu, trombocitima i bubregu. COX-2 nije normalno eksprimirana u fiziološkim uvjetima i nalazi se u upalnim stanicama, endotelu, osteoklastima, reproduktivnom sustavu, GIT-u (gastrointestinalnom sustavu), SŽS-u, bubrezima i dr. Acetilsalicilna kiselina je jedini lijek koji ireverzibilno inhibira oba enzima. Ostali reverzibilno inhibiraju COX. Također, postoji određeni stupanj selektivnosti za COX-1 i COX-2. Lijekovi koji su selektivniji za COX-1 djeluju gastrotoksično. S druge strane, lijekovi koji su selektivniji inhibitori za COX-2 imaju povećan rizik za tromboembolijski incident zbog smanjene sinteze prostaciklina (PgI2) u endotelu, uz nepromijenjenu sintezu tromboksana i posljedičnu povećanu agregaciju trombocita (Sharma i sur., 2019; Matanović, 2014).

FARMAKOKINETSKA SVOJSTVA NEOPIOIDNIH ANALGETIKA

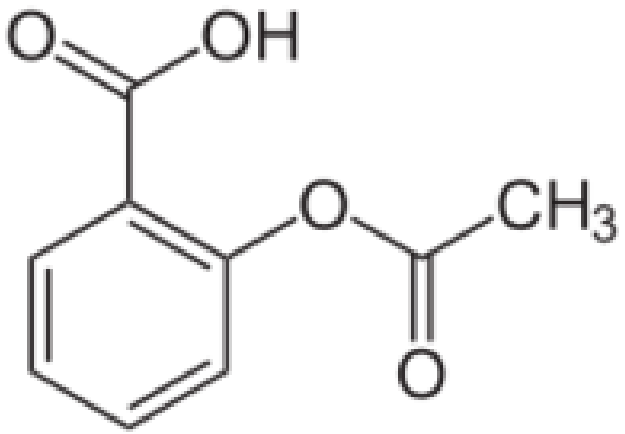
Svi su slabe organske kiseline i većina ih se dobro apsorbira iz probavnog sustava te hrana ne utječe značajno na njihovu bioraspoloživost. Većina se ovih lijekova značajno veže za proteine

plazme, pretežno za albumine. Metaboliziraju se putem reakcija prve (CYP3A ili CYP2C) i druge faze biotransformacije. Izlučuju se uglavnom putem bubrega glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom, ali gotovo svi se djelomično izlučuju i putem žuči, uz reapsorpciju u crijevu (enterohepatička cirkulacija). Stoga, kod bubrežnih i jetrenih bolesnika treba optimizirati dozu kako ne bi došlo do povećane koncentracije u plazmi te mogućih nuspojava. (Matanović, 2014).

NUSPOJAVE NEOPIOIDNIH ANALGETIKA

Javljaju se gastrointestinalne nuspojave (bol u trbuhu, mučnina, povraćanje) kao posljedica inhibicije COX-1. Nefrotoksičnost (hiperkalemija, proteinurija) se javlja kao posljedica smanjene sinteze prostaglandina koji ima važnu ulogu u autoregulaciji bubrežnog protoka, a incidencija je veća kod bubrežnih bolesnika. S obzirom na metabolički put putem CYP enzima, moguća je hepatotoksičnost koja se manifestira povišenjem jetrenih enzima, a rijetko i zatajenjem jetrene funkcije. Moguće su i kardiovaskularne nuspojave, nuspojave SŽS-a (glavobolja, tinitus, omaglica), astma i kožne reakcije (Matanović,2014).

1.3.2.1.1. ACETILSALICILNA KISELINA



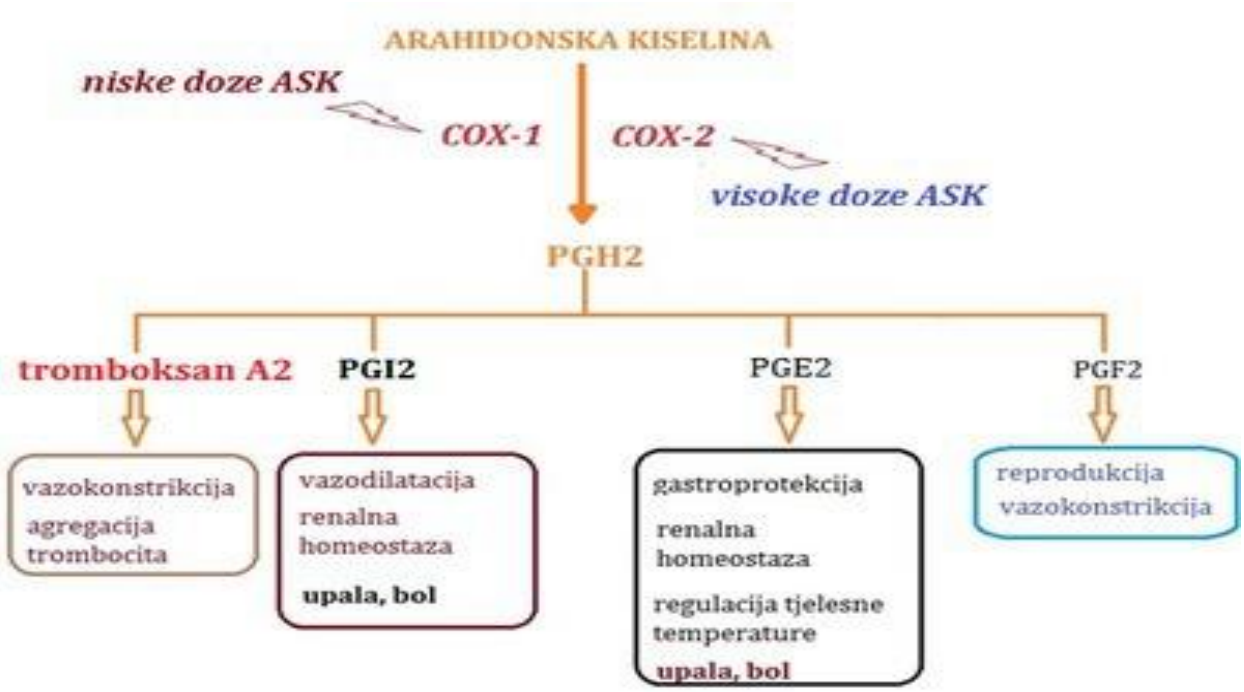
Slika 2. Struktura acetilsalicilne kiseline (preuzeto s: hr.glosbe.com)

Acetilsalicilna kiselina (Slika 2.) je indicirana za kratkotrajno simptomatsko ublažavanje blagih do umjerenih bolova i sniženje vrućice. Djeluje analgetski i antipiretski u dozama od 300-1000 mg, protuupalno u većim dozama te se primjenjuje u liječenju raznih vaskularnih

bolesti u dozi od 75-300 mg (inhibira sintezu prostaglandina A2 u trombocitima) (Slika 3.). Maksimalna dnevna doza iznosi 4 g. Ireverzibilni je inhibitor COX (www.halmed.hr).

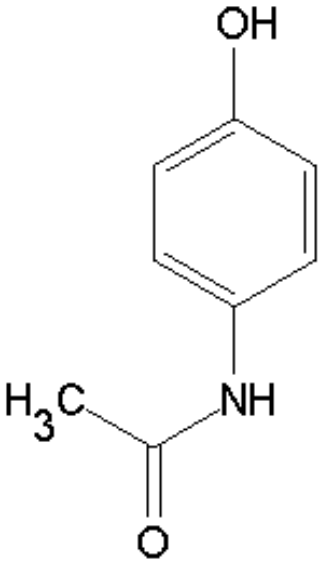
Nakon oralne primjene, apsorbira se brzo i u potpunosti. Snažno se veže se za proteine plazme (oprez kod istovremene primjene lijekova koji se također vežu za proteine plazme), brzo se distribuira, prelazi posteljicu (zabranjena primjena u zadnjem tromjesečju trudnoće), i u majčino mlijeko (kod dulje primjene treba biti oprezan prilikom dojenja). Metabolizira se najvećim djelom u salicilurnu kiselinu. Brzina eliminacije je ovisna o dozi zbog saturacije jetrenih enzima te se izlučuje bubrezima (www.halmed.hr).

Kontraindicirana je kod preosjetljivosti na salicilate, ulkusa, krvarenja, teškog zatajenja jetre, bubrega i srca te kod djece mlađe od 16 godina zbog rizika od razvoja Reyevog sindroma. Može doći do krvarenja kod istovremene primjene s antikoagulansima, SNRI (inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina) i drugim NSAR-ovima zbog sinergističkog djelovanja. Najčešće nuspojave su tinitus i gastrointestinalne tegobe (www.halmed.hr).



Slika 3. Prikaz mehanizma djelovanja acetilsalicilne kiseline (preuzeto s: http://www.plivamed.net)

1.3.2.1.2. PARACETAMOL



Slika 4. Struktura paracetamola (preuzeto s: www.chemsynthesis.com)

Paracetamol (Slika 4.) je učinkoviti analgetik i antipiretik. Namijenjen je za kratkotrajno ublažavanje blagih do umjerenih bolova te za snižavanje povišene tjelesne temperature. Paracetamol djeluje antipiretički tako što selektivno inhibira COX-2 te POX (peroksidazu) koja koči nastajanje prostaglandina (PGH2) u hipotalamusu. Uobičajena pojedinačna doza je 10 – 15 mg/kg tjelesne težine. U odraslih, maksimalna pojedinačna doza je 1 g, a maksimalna dnevna doza je 4 g (www.halmed.hr).

Paracetamol se nakon oralne primjene iz probavnog sustava apsorbira brzo i potpuno te postiže najvišu koncentraciju u plazmi nakon 30 do 60 minuta. Oralna bioraspoloživost iznosi oko 90 %, a primjenom uz hranu se snižava. Paracetamol se brzo i jednakomjerno raspoređuje po tijelu te se u niskoj mjeri veže na proteine plazme. Metabolizira se uglavnom glukuronidacijom i sulfatacijom, a kod zasićenja tih putova (primjenom velikih doza ili kod nerazvijenosti jetre u djece) dolazi do metabolizma putem CYP2E1 pri čemu nastaje toksični metabolit N-acetil-para-benzo-kinonimin koji djeluje hepatotoksično. Uglavnom se izlučuje putem bubrega, a vrijeme polueliminacije iznosi oko 2 h (www.halmed.hr).

Paracetamol ne bi trebali uzimati bolesnici osjetljivi na paracetamol i oni s teškim oštećenjem jetre. Ne smije se uzimati zajedno s lijekovima koji induciraju CYP enzime (npr.barbiturati, antiepileptici, antituberkulotici) te s alkoholom jer može djelovati hepatotoksično. Nadalje, primjenom s varfarinom može doći do krvarenja (www.halmed.hr).

Jednake je analgetičke i antipiretičke učinkovitosti kao i acetilsalicilna kiselina. Ne nadražuje želučanu sluznicu te u bolesnika koji uzimaju antikoagulanse ili su imali/imaju ulkus želuca ili dvanaesnika, primjena paracetamola je sigurnija od primjene acetilsalicilne kiseline. Nuspojave su uglavnom rijetke i vrlo rijetke: hemolitička anemija, reakcije preosjetljivosti, osip, svrbež, žutica i povišene vrijednosti jetrenih enzima (www.halmed.hr).

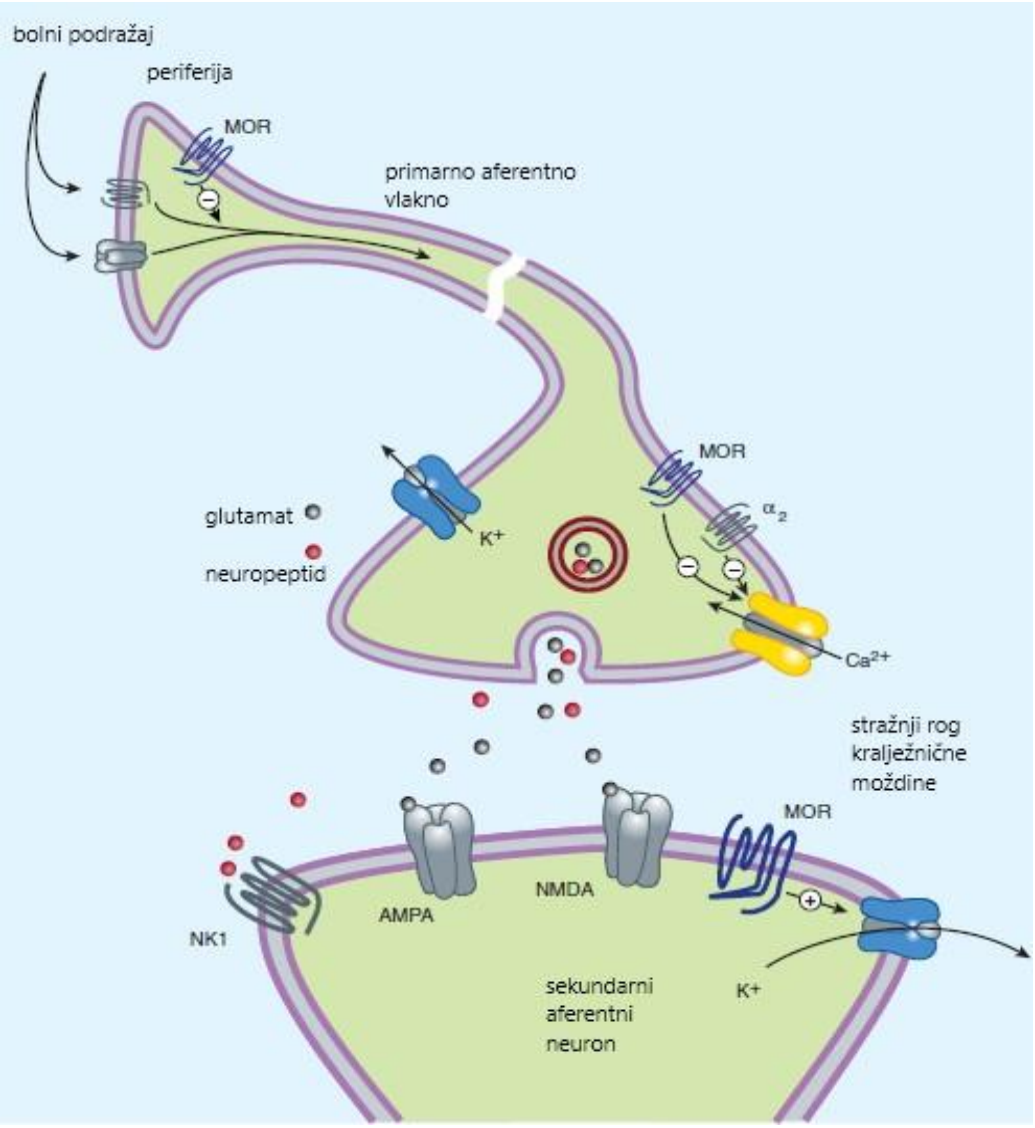
1.3.2.2. OPIOIDNI ANALGETICI

Izbor opioidnog analgetika određuju njegova farmakokinetska i farmakodinamska svojstva te potencijal za nastanak nuspojava. Opioidi se rabe kao sistemski analgetici u liječenju umjerene i jake akutne boli. Danas su temeljni analgetici u terapiji akutne postoperacijske boli (Kogler, 2014). Dokazana je i učinkovitost u liječenju bolnih polineuropatija (Attal i sur., 2006). Primjenjuju se i u liječenju nekih kroničkih boli kao i karcinomskih boli (Lončarić i sur., 2011). Prema farmakodinamskim karakteristikama dijele se na agoniste (morfin, kodein, oksikodon, metadon, fentanil, sufentanil, tramadol, tapentadol), parcijalne agoniste (buprenorfin), agoniste-antagoniste (pentazocin) te antagoniste (nalokson, naltrekson) (www.msd-prirucnici.placebo.hr).

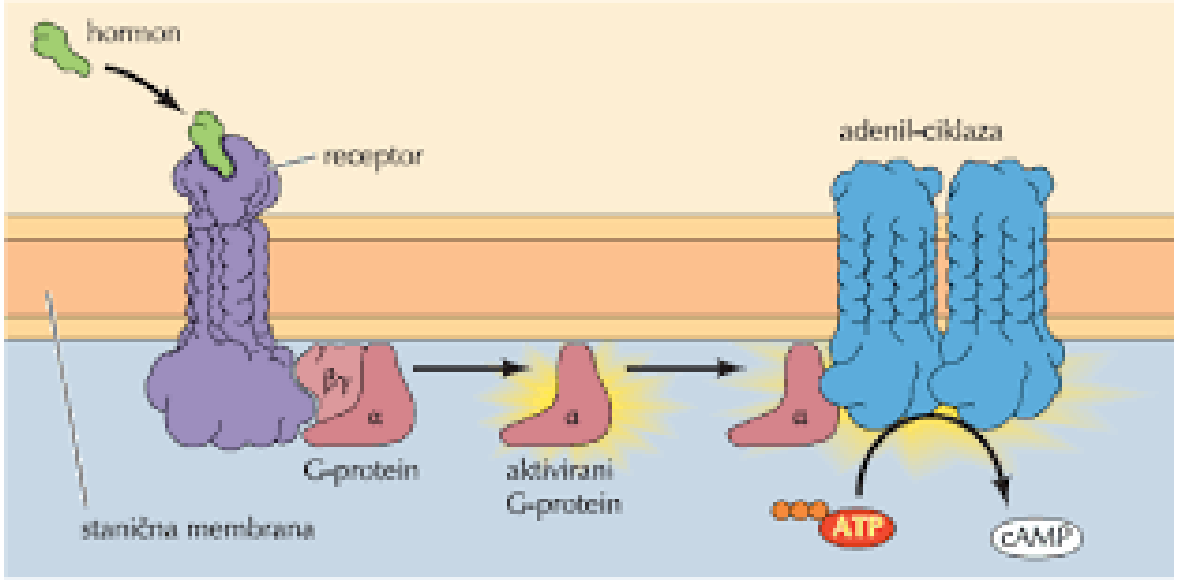
FARMAKODINAMSKA SVOJSTVA OPIOIDNIH ANALGETIKA

Opioidni receptori pripadaju skupini receptora vezanih s G-proteinima i prenose signale od površine stanice do unutarstaničnih ciljeva posredstvom proteina koji vežu gvanin-nukleotid, nazvanih G-proteinima. Receptori vezani s G-proteinima strukturno su i funkcionalno srodni proteini, čija je zajednička osobina sedam transmembranskih α-uzvojnica. Vezanjem liganada (endogenih opioidnih supstanci ili egzogenih opioidnih analgetika) za izvanstaničnu domenu receptora započinje konformacijska promjena koja omogućuje vezanje citosolne domene receptora za G-protein koji je povezan s unutrašnjom stranom stanične membrane (Slika 5., Slika 6.). Ovo međudjelovanje aktivira G-protein koji se potom odvaja od receptora i prenosi signal do unutarstaničnoga cilja, koji može biti enzim ili ionski kanal. U neuronima unutarstanični cilj su ionski kanali. Presinptički, dolazi do zatvaranja kalcijevih kanala ovisnih o naponu i smanjenog otpuštanja neurotransmitora (npr. glutamata, acetilkolina). Postsinaptički, otvaranjem kalijevih kanala nastupa hiperpolarizacija neurona i otežana

provodljivost stanice(Morović, 2018). Receptori se dijele u tri skupine: μ, κ i δ. Različito su distribuirani u SŽS-u te imaju različite učinke. Stimulacijom μ-receptora dolazi do supraspinalne (aktivacija silaznih inhibicijskih puteva) i spinalne (inhibicija transmisije) analgezije, sedacije, depresije disanja, tjelesne ovisnosti, smanjenog gastrointestinalnog motiliteta, modulacije otpuštanja hormona i neurotransmitera. Putem δ-receptora dolazi do supraspinalne i spinalne analgezije i modulacije otpuštanja hormona i neurotransmitera, dok je učinak κ-receptora supraspinalna i spinalna analgezija te smanjen gastrointestinalni motilitet. Opioidne analgetike karakterizira razvoj tolerancije kao i fizička ovisnost. Sindrom ustezanja se javlja kao posljedica naglog prestanka uzimanja terapije (Inturissi, 2002; Matanović, 2014).



Slika 5. Prikaz mehanizma djelovanja opioidnih analgetika (preuzeto sa: Katzung, 2018.)



Slika 6. Općeniti mehanizam djelovanja receptora vezanog s G-proteinom (preuzeto s: http://neuron.mefst.hr)

FARMAKOKINETSKA SVOJSTVA OPIOIDNIH ANALGETIKA

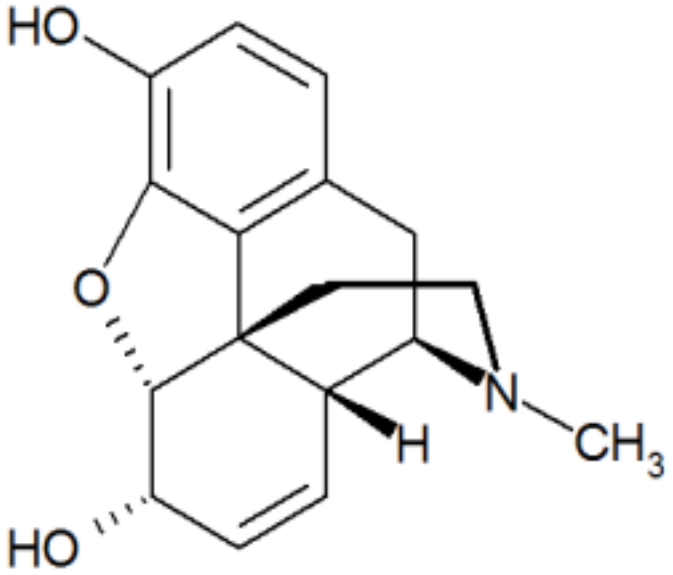
Većina opioidnih analgetika dobro se apsorbira nakon peroralne, subkutane ili intramuskularne primjene. Zbog izraženog učinka prvog prolaza kroz jetru, peroralna doza nekih opioida mora biti znatno viša od parenteralne za postizanje jednakog učinka. Na tržištu postoje i transdermalni sustavi (fentanil i buprenorfin). Opioidi najviše koncentracije postižu u dobro prokrvljenim tkivima, a nakupljaju se u masnom tkivu. Često se metaboliziraju putem reakcija druge faze (glukoronidacija) te se izlučuju putem bubrega. Moguća je i enterohepatička cirkulacija. Podliježu i reakcijama prve faze (demetilacije, dealkilacije) pri čemu treba biti na oprezu kod bolesnika s genetskim polimorfizmom CYP enzima (Matanović, 2014).

NUSPOJAVE OPIOIDNIH ANALGETIKA

Uobičajene nuspojave su sedacija, opstipacija, depresija disanja, mučnina i povraćanje. Također, moguće su i supresija kašlja, euforija, disforija, mioza, bradikardija, hipotenzija, kontrakcija glatkih mišića u bilijarnom traktu i povećanje tonusa sfinktera. U starijih bolesnika nuspojave su veće učestalosti, pa treba biti oprezan. Isto tako, oprez je nužan kod bolesnika koji

imaju benignu hiperplaziju prostate jer mogu dovesti do retencije urina. Prilagodba doze nužna je i kod bubrežnih bolesnika, bolesnika koji imaju KOPB i jetrenih bolesnika (Inturissi, 2002).

1.3.2.2.1. MORFIN



Slika 7. Struktura morfina (preuzeto s: http://www.academickids.com)

Primjenjuje se oralno u obliku tableta (morfin-sulfat) za ublažavanje jakih bolova i kao otopina za injekciju (morfin-hidroklorid) kod jakih bolova, uklanjanja dispneje kod zatajenja lijevog srca i edema pluća, te kao preanestetička premedikacija (Slika 7.).

Prvenstveno djeluje na μ-receptore, a manjoj mjeri na κ-receptore (www.halmed.hr). Morfin se dobro apsorbira u probavnom sustavu nakon oralne primjene. Bioraspoloživost nakon oralne primjene je približno 30%. Sporo se ali opsežno distribuira u organizmu. U maloj mjeri se veže za proteine plazme. Oko 1% ukupnog morfina može biti prisutno u majčinom mlijeku (ne preporučuje se primjena za vrijeme dojenja). Morfin se značajno metabolizira prvim prolazom kroz jetru (oprez kod jetrenih bolesnika), a rezultat je manja bioraspoloživost. Glavni metaboliti nastaju glukuronidacijom: inaktivni morfin 3-glukuronid (oko 45% doze) i aktivni morfin 6-glukuronid (oko 5% doze). Podložan je enterohepatičkoj cirkulaciji. Metaboliti su uglavnom podvrgnuti izlučivanju putem jetre. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije iznosi oko 3 h (Inturissi 2002; www.halmed.hr).

Kontraindiciran je kod preosjetljivosti na djelatnu tvar, depresije disanja, ozljeda glave, opstruktivne bolesti pluća, paralitičkog ileusa, akutnog abdomena, usporenog pražnjenja želuca, akutnog zatajenja jetre, te kod bolesnika na terapiji inhibitorima monoaminooksidaze

(MAOI) istodobno ili unutar dva tjedna nakon njihove zadnje doze (moguća ekscitacija i/ili depresija SŽS-a s hipertenzivnom ili hipotenzivnom krizom). Ne preporučuje se primjena u trudnoći zbog rizika od depresije disanja djeteta. Postoji rizik od fizičke ovisnosti, zlouporabe i tolerancije.

Potreban je poseban oprez kod istovremene uporabe ostalih depresora središnjeg živčanog sustava zbog rizika od depresije disanja, hipotenzije, sedacije i kome (www.halmed.hr).

Najčešće nuspojave su: smetenost, nesanica, omaglica, glavobolja, nehotične kontrakcije mišića, somnolencija, mučnina, zatvor, bol u trbuhu, anoreksija, suha usta, povraćanje, pojačano znojenje, osip (oslobađanje histamina) i svrbež (Morović 2018; www.halmed.hr).

1.3.2.3. AJDUVANTNA TERAPIJA

Kliničke studije su pokazale da pacijenti koji pate od kroničke neuropatske boli pokazuju simptome anksioznosti, depresije i kognitivnih oštećenja. Takvim pacijentima je potreban terapija antipsihoticima ili antiepilepticima (Belinskaia i sur., 2019).

Neki antidepresivi i antiepileptici pokazali su se vrlo učinkoviti u liječenju neuropatskih boli, za razliku od nesteroidnih protuupalnih lijekova koji najčešće nisu djelotvorni (www.cochrane.org).

1.3.2.3.1. ANTIEPILEPTICI

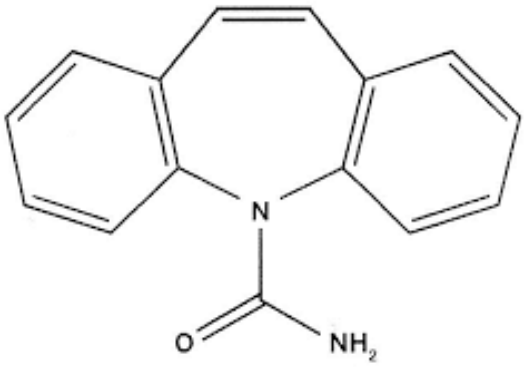
Antiepileptici koriste se za liječenje epilepsije, ali također se propisuju za liječenje neuropatske boli i fibromialgije. Primjeri lijekova su karbamazepin, gabapentin i pregabalin (www.cochtaine.org).

BLOKATORI NATRIJEVIH KANALA OVISNI O NAPONU

VGSC (o naponu ovisni natrijevi kanali) su heteromerni transmembranski proteini koji se aktiviraju membranskom depolarizacijom te igraju važnu ulogu u prijenosu akcijskog potencijala u neuronima. VGSC se sastoji od polipeptidnog lanca kojeg čine α i β podjedinica

(Xu i sur., 2019). α podjedinica formira poru kroz koju prolaze natrijevi ioni, dok β podjedinica igra važnu ulogu u otvaranju i zatvaranju kanala. U sisavaca postoji deset izoformi α podjedinica: Nav1.1 - Nav1.9 i NaX koja nije o naponu ovisan natrijevi kanal. Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3 i Nav1.6 su uglavnom eksprimirane u SŽS-u, a Nav1.7, Nav1.8 i Nav1.9 u PŽS-u. Svaka α podjedinica se sastoji od 4 domene koje sadrže 6 heliksa (S1-S6). Za vrijeme depolarizacije S4 heliks odlazi na površinu stanice što rezultira otvaranjem VGSC i natrij ulazi u stanicu. Nakon nekoliko milisekundi kanal se inaktivira i dolazi do završetka signala (Xu i sur., 2019).

KARBAMAZEPIN



Slika 8. Struktura karbamazepina (preuzeto s: repozitorij.mefos.hr)

Karbamazepin (Slika 8.) je djelotvoran kod liječenja neuropatskih boli kao što su neuralgija trigeminusa, dijabetička neuropatija, neuralgija glasofaringeusa. Primjenjuje se oralno. Osnovni mu je mehanizam djelovanja blokada natrijskih kanala ovisnih o naponu (Bašić i sur.; www.halmed.hr).

Karbamazepin se apsorbira iz probavnog sustava gotovo u cijelosti, ali relativno sporo. 70-80 % lijeka se veže na proteine plazme. U velikoj mjeri se koncentrira u majčinom mlijeku te prolazi kroz posteljicu (kategorija D rizika). Putem CYP3A4 u jetri nastaje aktivni metabolit karbamazepin-10,11 epoksid. Karbamazepin je autoinduktor CYP enzima, pa uzrokuje pojačanu eliminaciju lijekova istoga metaboličkog puta. Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 36 h te se uglavnom eliminira putem urina (Bašić i sur.; www.halmed.hr).

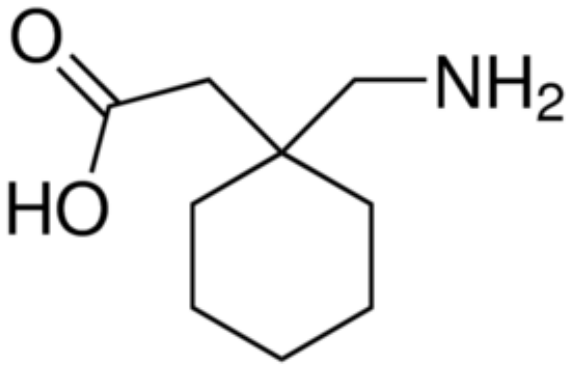
Kontraindiciran je kod preosjetljivosti na djelatnu tvar, AV bloka, depresije koštane srži (zabilježeni slučajevi agranulocitoze i aplastične anemije), hepatičkih porfirija te kod istodobne primjene s MAO inhibitorima (www.halmed.hr).

Najčešće opisane nuspojave su glavobolja, somnolencija, omaglica, dvoslike, osip, hiponatrijemija, leukopenija, jetrene lezije. Može izazvati različite kožne reakcije, između ostalih i Stevens-Johnsonov sindrom (Bašić i sur., 2018).

BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA OVISNI O NAPONU

Kalcijevi kanali su velike transmembranske molekule koje su široko rasprostranjene. Omogućavaju selektivni ulaz kalcijevih iona u stanicu nakon njezine aktivacije, odnosno membranske depolarizacije. Porast intracelularnog kalcija izaziva staničnu aktivaciju ovisnu o vrsti stanice: u mišićnih stanica kontrakciju, u neurona oslobađanje neurotransmitera, u endokrinih stanica sekreciju. Kalcijski kanal građen je od pet podjedinica visoke molekularne mase: α1, α2 , β, γ i δ. Podjedinica α1 formira pore za kalcijeve ione i vezna mjesta za blokatore kalcijevih kanala (BKK) dok ostale sudjeluju u zatvaranju i otvaranju kanala. Specifičnim vezanjem za određena mjesta na α1-podjedinici, BKK inhibiraju ulaz kalcijevih iona u stanicu, smanjuju njezinu funkciju i tako ostvaruju svoje farmakološko djelovanje. Postoji šest vrsta kalcijskih kanala, koji se međusobno razlikuju po brzini kondukcije, pragu i duljini aktivacije, staničnoj distribuciji i funkciji. Kalcijski kanali N, P, Q i R-tipa nalaze se u živčanom sustavu i sudjeluju u regulaciji oslobađanja neurotransmitera. Za kardiovaskularnu kliničku farmakologiju posebno su važni kalcijski kanali L i T (www.kardio.hr).

GABAPENTIN



Slika 9. Strukturna formula gabapentina (preuzeto s: www.sigmaaldrich.comung)

Indiciran je za liječenje neuropatske boli i postherpetične neuralgije (u dozi iznad 1800 mg).

Primjenjuje se oralno. Gabapentin (Slika 9.) je analog GABA-e, ali ne djeluje izravno preko GABA receptora. Osnovni mu je mehanizam djelovanja vezanje na α2-δ-podjedinicu Q-tipa kalcijskih kanala ovisnih o naponu i inhibicija utoka kalcija u stanicu. Veže se i za α2-δ -1 podjedinicu odgovornu za analgetski učinak i na α2-δ -2 podjedinicu odgovornu za nastanak nuspojava.

Bioraspoloživost ovisi o dozi, a hrana ne utječe na apsorpciju. Ne veže se za proteine plazme. Ne podliježe hepatičkom metabolizmu te se u potpunosti izlučuje nepromijenjen putem bubrega, a poluvrijeme eliminacije iznosi 5-7 h.

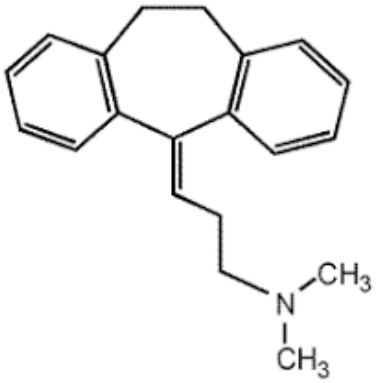
Najčešće nuspojave su pospanost, omaglica, ataksija, glavobolja, tremor, periferni edem, porast težine, infekcije, leukopenija, mučnina i povraćanje. Moguć je i utjecaj na kognitivne sposobnosti. Kod bubrežnih bolesnika treba optimizirati dozu zbog veće incidencije od razvoja nuspojava (Bašić i sur., 2018; Calandre i sur., 2016; Matanović, 2014; www.halmed.hr).

1.3.2.3.2. ANTIDEPRESIVI

U terapiji boli upotrebljavaju se triciklički antidepresivi te inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina kao što su venlafaksin i duloksetin (www.cochraine.org).

TRICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI

AMITRIPTILIN



Slika 10. Struktura amitriptilina (preuzeto s: pharmacysearch.net)

Primjenjuje se u liječenju postherpetičke neuralgije i dijabetičke polineuropatije premda ne postoje čvrsti dokazi o učinkovitosti. Samo kod malog broja pacijenata bol je dobro kontrolirana (Moore i sur., 2015).

Inhibitor je ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, blokira histaminske, kolinergične i adrenergične receptore. Ne zna se koji je točno mehanizam najvažniji u analgeziji, ali se smatra da je najvažniji silazni noradrenergični inhibitorni. Ima izražen sedacijski učinak djelovanjem putem histaminskih H1 receptora. Zbog djelovanja na muskarinske receptore javljaju se i atropinske nuspojave kao što su suha usta, zamućeni vid, konstipacija, retencija urina, tahikardija te poremećaj pamćenja (Hiroki i sur., 2017). U slučaju predoziranja tricikličkim antidepresivima može doći do kome, metaboličke acidoze, depresije disanja, agitacije, konvulzija i različitih srčanih poremećaja, uključujući aritmije i smetnje provođenja impulsa (Gillman, 2007.; Matanović 2014.; www.halmed.hr).

Nakon oralne primjene nastupa brza apsorpcija. U velikoj mjeri se veže na proteine plazme (98%). Amitriptilin i metabolit nortriptilin prelaze u majčino mlijeko (ne smije se upotrebljavati za vrijeme dojenja), a nortriptilin prolazi kroz posteljicu. Metabolizira se N-demetilacijom u jetri putem CYP (2C9, 2D6, 3A4-opasnost od interakcija) enzima u aktivni metabolit nortriptilin. Eliminira se urinom i fecsom, a prosječno vrijeme polueliminacije iznosi 15 h.

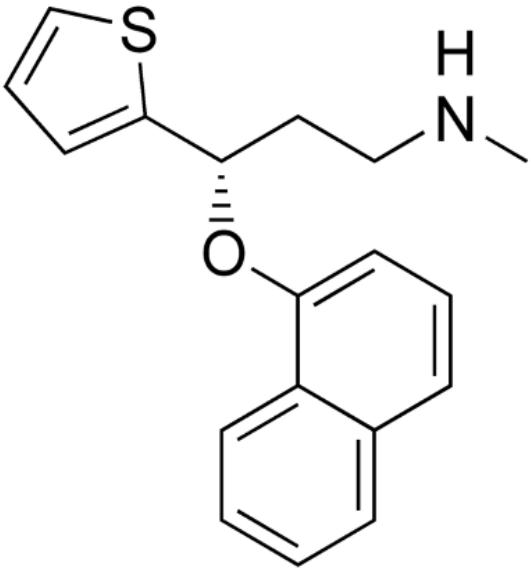
Kontraindiciran je kod preosjetljivosti na djelatnu tvar, sumnje na akutno trovanje depresorima SŽS-a, delirija, bipolarnog poremećaja, retencije urina, srčanih aritmija i smetnji provođenja impulsa, hipokalijemije, porfirije, dojenja te kod djeca mlađa od 6 godina. Poseban oprez je potreban kod psihijatrijskih bolesnika, teškog oštećenja jetre, bolesti štitnjače i epilepsije (www.halmed.hr).

INHIBITORI PONOVNE POHRANE SEROTONINA I NORADRENALINA

Koriste se u liječenju neuropatske boli i fibromialgije. Osim što su SNRI, blokiraju i α2-δ podjedinicu o naponu ovisnih kalcijskih kanala (Hiroki i sur.,2017). Manja je učestalost nuspojava u usporedbi s tricikličkim antidepresivima jer ne pokazuju značajan afinitet vezanja za muskarinske, α-adrenergične receptore i histaminske H1 receptore. Nuspojave su slične selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (gastrointestinalne nuspojave, seksualna disfunkcija). Prilikom većih doza javljaju se noradrenergične nuspojave (znojenje, suha usta, tahikardija, hipertenzija). Moguća je aktivacije SŽS-a sa simptomima poput nesanice, agitacije

i tjeskobe. Prilikom prekida liječenja, potrebno je postupno snižavati doze, kako ne bi došlo do sindroma ustezanja (Aiyer i sur.,2017; Matanović 2014).

DULOKSETIN



Slika 11. Struktura duloksetina (preuzeto s: medicalcheatsheets.blogspot.com)

Duloksetin klorid (Slika 11.) indiciran je za liječenje boli kod dijabetičke periferne neuropatije. Smatra se da je inhibitorno djelovanje duloksetina na bol rezultat potenciranja silaznih puteva koji inhibiraju bol u središnjem živčanom sustavu (https://mediately.co).

Duloksetin se nakon oralne primjene dobro apsorbira, pri čemu srednja bioraspoloživost iznosi 50%, a hrana može smanjiti opseg apsorpcije. 96% lijeka se veže za proteine plazme. Duloksetin se opsežno metabolizira, a metaboliti se izlučuju prvenstveno urinom. CYP 2D6 i 1A2 kataliziraju stvaranje dvaju glavnih metabolita koji se potom konjugiraju. Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 12 h (https://mediately.co).

Kontraindiciran je kod preosjetljivosti na djelatnu tvar, teškog oštećenja jetrene i bubrežne funkcije, nekontrolirane hipertenzije (može povisiti krvni tlak zbog noradrenergičnog učinka), kod istovremene primjene s MAOI i inhibitorima CYP1A2 (mogu povećati koncentracije u plazmi i dovesti do toksičnog učinka). Treba biti oprezan ako se primjenjuje s drugim lijekovima koji djeluju na serotoninski sustav, NSAR-ovima (opasnost od krvarenja) te onima koji djeluju na SŽS (https://mediately.co).

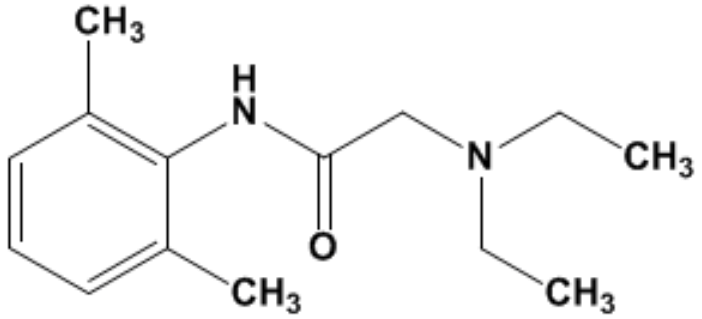
1.3.2.3.3. LOKALNI ANESTETICI

Lokalni anestetici se primjenjuju u niskim koncentracijama kod lokalne i epiduralne anestezije za liječenje akutne postoperacijske boli. Intravenski lokalni anestetici se mogu koristiti u svrhu smanjenja boli u perioperativnom razdoblju. Oralni i parenteralni oblici se koriste kod neuropatske boli. Većina lokalnih anestetika su esteri (prokain) i amidi (lidokan, ropivakain, bupivakain) (Katzung, 2015; Matanović 2014.)

Mnogi lokalni anestetici su kratkodjelujući i lako se apsorbiraju. Zbog kratkog djelovanja mogu se primijeniti u kombinaciji s vazokonstriktorima koji će smanjiti dotok krvi u područje primjene i produljiti djelovanje. Esteri se metaboliziraju pseudokolinesterazama, dok se amidi metaboliziraju putem citokroma P450 u jetri. Stoga, disfunkcija jetre može utjecati na povećanje vremena poluživota i uzrokovati toksičnost. Eliminiraju se urinom. Prokain, lidokain i ropivakain su kratkodjelujući, a bupivakain i levobupivakain dugodjelujući lokalni anestetici (Katzung, 2015; Pešec i sur.,2019).

Lokalni anestetici blokiraju natrijeve kanale ovisne o naponu te smanjuju dotok natrijevih iona. Zbog toga je spriječena depolarizacija membrana i blokira se provođenje akcijskog potencijala. Lipofilni dio lokalnog anestetika odgovoran je za prolaz kroz staničnu membranu, a hidrofilni dio se veže za ciljne receptore. U slučaju predoziranja mogući su neželjeni učinci na kardiovaskularni sustav (aritmija, hipertenzija, moždani udar) te na središnji živčani sustav (ekscitacije, konvulzije, depresija središnjeg živčanog sustava) (Katzung,2015; Peršec i sur., 2019).

LIDOKAIN



Slika 12. Struktura lidokaina (preuzeto s: www.biosite.dk)

Lidokain (Slika 12.) indiciran je za liječenje neuropatske boli povezane s prethodnom herpes zoster infekcijom. Topikalno se primjenjuje se na bolno mjesto, na intaktnu kožu tijekom 12 sati (Matanović, 2014).

Samo mala količina aktivne tvari se sistemski apsorbira, a od toga se 70 % veže na proteine plazme. Prolazi placetarnu barijeru i odlazi u majčino mlijeko. Metabolizira se u jetri reakcijama N-dealkilacije i hidroksilacije. Metabolit, 2,6-ksilidin ima nepoznatu farmakološku aktivnost, ali u štakora pokazuje karcinogeni potencijal (oprez kod dugoročne primjene). Lidokain i njegovi metaboliti izlučuju se bubrezima, a samo 10% se izlučuje nepromijenjeno. Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 7 h. Kontraindiciran je kod preosjetljivosti na tvar te kod ozlijeđene kože, a najčešća nuspojava je reakcija na mjestu primjene (www.halmed.hr).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Bol je popratna pojava brojnih bolesti i stanja. Neučinkovito liječena akutna bol ima niz negativnih učinaka na organe i organske sustave (kardiovaskularni, respiratorni, gastrointestinalni, renalni, metabolički i imunološki). Cilj je adekvatno liječiti akutnu bol kako ne bi dugotrajnim podraživanjem nociceptora postupno se pojačavala i prerasla u kroničnu bol. Za razliku od akutne boli koja uglavnom dobro reagira na liječenje, terapija kronične boli nalaže dugotrajnu primjenu lijekova, a često i kombinacije različitih analgetika pri čemu raste rizik od neželjenih učinaka. Danas je znanstveno dokazano da kronična bol predstavlja medicinski i socijalni problem. Osobe s kroničnom boli percipiraju osobni stupanj zdravlja kao znatno narušen, imaju niz funkcionalnih ograničenja u svakodnevnom životu, smanjenje stupnja kvalitete života, radna sposobnost znatno je smanjena, i to kvantitativno i kvalitativno. Liječenje neuropatske boli i dalje nije zadovoljavajuće i područje je izrazito velikog broja istraživanja. Danas prisutni analgetici kao što su to nesteroidni protuupalni lijekovi, antidepresivi, antiepileptici te opiodi imaju niske razine analgetske učinkovitosti te su povezani s mnogim štetnim učincima. Opioidni analgetici se sve više zloupotrebljavaju i imaju niz neželjenih učinaka. Stoga je cilj razvijati nove, učinkovitije te selektivnije analgetike kako bi se primjenom adekvatne terapije poboljšala kvaliteta života pacijentima.

3. MATERIJALI I METODE

U izradi ovog diplomskog rada proučavana je znanstvena i stručna literatura koja uključuje udžbenike iz farmakologije, znanstvene radove objavljeni u bibliografskim bazama podataka kao što su PubMed, Google Scholar, Cochrane, Medscape, IntechOpen, ScienceDirect, SpringerLink, NCBI i Hrčak. Pregled baza vršio se prema ključnim riječima na engleskome jeziku: *kronična bol, akutna bol, analgetici, novi analgetici, nesteroidni protuupalni lijekovi, opioidi, antiepileptici, antidepresivi, kanabinodi i dr.* Pri izradi rada korištene su i različite mrežne stranice među kojima je i Baza Lijekova (HALMED) iz kojih su preuzete informacije o indikacijama, kontraindikacijama, farmakodinamici, farmakokinetici, nuspojavama te o doziranju analgetika. Za izradu diplomskog rada korišten je program Microsoft Office Word 2016.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Unatoč velikom broju danas dostupnih analgetika, liječenje akutne i kronične boli je još uvijek neadekvatno. Pred farmaceutskom industrijom je izazov za razvoj novih, djelotvornijih lijekova s manjom učestalošću štetnih učinaka i rizika od razvoja ovisnosti i predoziranja. U razvoju lijekova se često postavlja pitanje hoće li se podaci dobiveni na životinjskim modelima moći translocirati na ljude, hoće li se molekula lijeka moći dopremiti na ciljano mjesto djelovanja, primjerice proći kroz krvno moždanu barijeru. Isto tako prolazak kroz krvno moždanu barijeru se ponekad želi izbjeći jer može uzrokovati mnoge neželjene centralne nuspojave. Jedan od problema je i kompleksnost i razlike u patofiziologijama boli. S vremenom se dolazi do sve većeg napretka i razumijevanja patofiziologije boli, a time i do otkrivanja novih potencijalnih ciljnih mjesta djelovanja i analgetika koji će na njih djelovati (Aiyer i sur.,2017).

Također, zbog mnogih prepreka u razvoju novih ciljnih mjesta djelovanja analgetika, poteškoća tijekom pretkliničkih i kliničkih studija koje vuku za sobom velike troškove za farmaceutske industrije, one odustaju od razvoja novih analgetika. Često se okreću prenamjeni, odnosno otkrivanju novih indikacija za postojeće lijekove. To je alternativni pristup koji je ekonomičniji, skraćuje se vrijeme istraživanja i manja su ulaganja (Sisignano i sur.,2016).

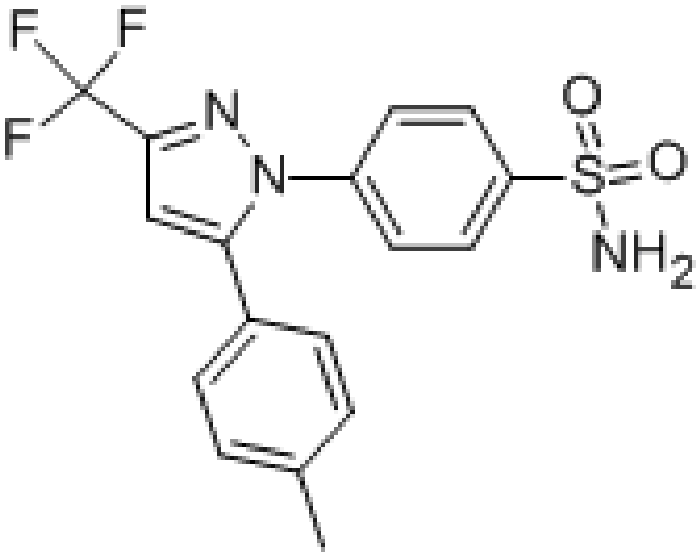
4.1. NEOPIOIDNI ANALGETICI

Opioidi su se pokazali učinkoviti u liječenju boli. No, danas je velik problem njihova zlouporaba, tolerancija te mnoge opasne nuspojave. Iz tog razloga je velika potreba za razvojem neopioidnih analgetika. Postojeća terapija koja uključuje NSAR, antiepileptike, antidepresive i druge, nije se pokazala u potpunosti učinkovitom u liječenju kronične boli što zahtjeva razvoj novih neopioidnih analgetika (Kaye i sur., 2018).

Kao što je već spomenuto, nesteroidni protuupalni lijekovi ostvaruju učinak inhibicijom ciklooksigenaze i posljedično inhibicijom biosinteze prostaglandina. COX-1 je eksprimirana u normalnim fiziološkim uvjetima i ima važnu ulogu u sintezi prostaglandina te djeluje citoprotektivno. Nalazi se u želucu, trombocitima i bubregu. COX-2 nije normalno eksprimirana u fiziološkim uvjetima i nalazi se u upalnim stanicama, endotelu, osteoklastima, reproduktivnom sustavu, gastrointestinalnom sustavu, SŽS-u, bubrezima i dr. Iz tog razloga, sve se više razvijaju lijekovi selektivniji za COX-2 koja se smatra glavnim čimbenikom sinteze prostanoidnih medijatora boli, upale i vrućice (Azmi i sur., 2019; Matanović, 2014).

Najvažnija prednost selektivnih inhibitora COX-2 kao što je celekoksib u odnosu prema neselektivnim NSAR jest niža incidencija gastrointestinalnih nuspojava. Uz to, prema studijama, pacijenti liječeni celekoksibom imaju jednaku incidencija krvarenja, hepatičke i renalne toksičnosti u usporedbi s drugim NSAR-ovima (Grazio, 2015).

CELEKOKSIB



Slika 13. struktura celekoksiba (preuzeto s: http://ba.nutrientraws.com)

Celekoksib (Slika 13.) je prvi selektivni inhibitor COX-2 koji je uveden u kliničku praksu (1998. godine) i koji je odobren u cijelom svijetu u različitim indikacijama, koje uključuju stanja obilježena boli i upalom.

Indiciran je za ublažavanje boli u odraslih osoba s osteoartritisom, reumatoidnim artritisom i ankilozatnim spondilitisom (Grazio, 2015; www.halmed.hr).

COX-1 je eksprimiran u bazalnim uvjetima u različitim tkivima i smatra se konstitutivnim, dok je COX-2 inducibilan i javlja se u upali i drugim patološkim stanjima. S jedne strane, COX-2 se smatra glavnim čimbenikom sinteze prostanoidnih medijatora boli, upale i vrućice. S druge strane, COX-2 povezuju se s povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja u odnosu prema tradicionalnim NSAR. Mehanizam nastanka tih nuspojava nije potpuno jasan. Jedno objašnjenje uključuje neravnotežu između prostaciklina, koji ima vazodilatacijski i antiagregacijski učinak (nastaje putem COX-2) i tromboksana A2, koji ima suprotan učinak (nastaje putem COX-1) (Grazio, 2015; www.halmed.hr).

Dobro se apsorbira dosežući vršnu koncentraciju u plazmi nakon približno 2-3 sata. Uzimanje s hranom (obrokom s visokim udjelom masti) odgađa apsorpciju celekoksiba za oko 1 sat što rezultira s vršnom koncentracijom u plazmi u plazmi od oko 4 sata i povećanjem bioraspoloživosti. Vezanje za proteine plazme iznosi oko 97%. Metabolizam celekoksiba primarno je posredovan citokromom P450 2C9. Budući da CYP2C9 ima izražen polimorfizam, interindividualna varijabilnost izloženosti celekoksibu relativno je visoka. Celekoksib se uglavnom eliminira metabolizmom, a manje od 1% doze izlučuje se urinom u nepromijenjenom obliku (Grazio, 2015; www.halmed.hr).

Kontraindiciran je kod preosjetljivosti na djelatnu tvar, ulkusa ili GIT krvarenja, dojenja, teškog oštećenja jetre, upalne bolesti crijev, kongestivnog zatajenja srca, ishemijske bolesti srca, bolesti perifernih arteija i/ili cerebrovaskularne bolesti.

Vrlo česta nuspojava je hipertenzija, dok su ostale česte nuspojave sinusitis, faringitis, rinitis, kašalj, dispneja, infekcija mokraćnog sustava, preosjetljivost, nesanica, omaglica, glavobolja, infarkt miokarda, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, osip, artralgija, simptomi nalik gripi, retencija urina i edem (www.halmed.hr).

Stoga, bitno je biti na oprezu kod kardiovaskularnih bolesnika (regulirati dozu, duljinu izloženosti, praćenje terapije), kod bolesnika s komplikacijama u GIT-u (perforacije, ulkusi, krvarenja), izbjegavati istodobnu primjenu s nekim drugim NSAR-om (zbog mogućnosti krvarenja), jetrenih, bubrežnih bolesnika te kod sumnje na genetski polimorfizam CYP2C9 (www.halmed.hr).

Za razliku od celekoksiba, rofekoksib i valdekoksib su povučeni iz kliničke primjene. Studije su pokazale kako je veliki rizik od razvoja kardiovaskularnih događaja, odnosno infarkta miokarda i moždanog udara (www.ema.europa.eu).

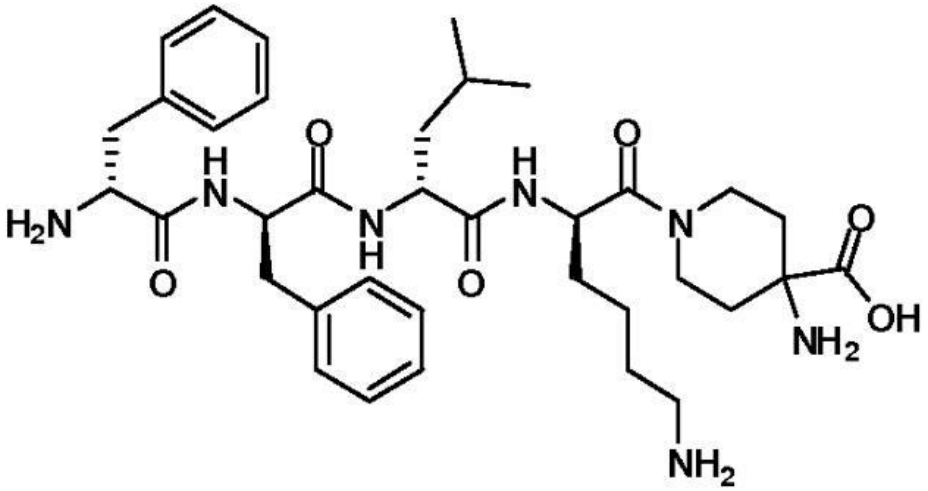
4.2. OPIOIDNI ANALGETICI

Većina današnjih opioidnih analgetika djeluje neselektivno, agonisti su μ, κ i δ opioidnih receptora. Vezanjem na μ opioidne receptore dolazi do ozbiljnih nuspojava kao što su

sedacija, depresije disanja i fizičke ovisnosti. U novije vrijeme radi se na razvoju novih, κ ili δ selektivnih liganda kako bih se smanjila ovisnost i zlouporaba. Međutim, δ selektivni opioidi su često neučinkoviti, a κ agonisti uzrokuju brojne psihomimetske i disforične učinke (umor,

sedaciju, konfuziju, tjeskobu, vizualne i slušne smetnje i depersonalizaciju). S obzirom na to da su mnoge nuspojave κ agonista centralne, cilja se na selektivno periferno djelovanje.

DIFELIKEFALIN (CR845)



Slika 14. struktura difelikefalina (preuzeto s: www.seekingalpha.com)

Cara Therapeutics trenutno razvija lijek pod nazivom difelikefalin (Slika 14.) za oralnu ili intravensku uporabu. Kliničko ispitivanje faze I započelo je 2009.godine. Prema kliničkim studijama u fazi II, intravenski oblik se pokazao djelotvoran kod postoperativne abdominalne boli, dok je oralna forma u fazi II ispitivanja kod pacijenata s osteoartritisom kuka i koljena. Za sada se pokazalo da je oralna forma u dozi od 1.0, 2.5 te 5.0 mg uzimana dva puta dnevno kroz osam tjedana sigurna, bez težih nuspojava. Najznačajnije nuspojave su suha usta i konstipacija (Kaye i sur. ,2018). Difelikefalin je također u fazi II kliničkog ispitivanja kod uremičkog svrbeža kod hemodijaliziranih boelsnika (Cowan i Yosipovitch, 2015). Cara Therapeutics se ove godine (2019). fokusirala na razvoj oralnog oblika u liječenju pruritusa kod jetrenih bolesnika (www.globenewswire.com).

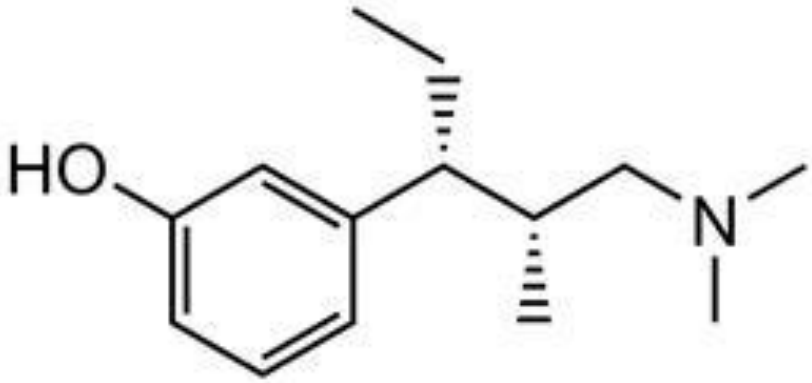
Difelikefalin djeluje analgetski, protuupalno i antipruritski selektivnom aktivacijom κ receptora na završetcima perifernih živaca i κ receptora koji se eksprimiraju na određenim stanicama imunološkog sustava. Aktivacija κ opioidnih receptora na krajevima perifernih živaca rezultira inhibicijom ionskih kanala odgovornih za aktivnost aferentnog živca, uzrokujući smanjeni prijenos signala boli, dok aktivacija κ receptora na stanicama imunološkog sustava dovodi do smanjenog oslobađanja proupalnih medijatora. CR854 se uspoređivao s prethodno razvijenim

κ agonistima i dokazano je da ima šest puta veći afinitet za κ receptore te da se ne veže za druge neopioidne receptore (Hasselink, 2017).
Slabo prodire kroz krvno-moždanu barijeru te pokazuje minimalne nuspojave unutar SŽS-a (Yekkirala i sur., 2019; www.caratherapeutics.com). Vrijeme polueliminacije prilikom intravenske primjene iznosi 2 sata, a eliminira se nepromjenjen se putem jetre i bubrega.
Glavne nuspojave su trnci, utrnulost lica, vrtoglavica i umor (Hasselink, 2017).

4.2.1. OPIOIDNI AGONISTI DUALNOG DJELOVANJA

Kako bi se postigao antinociceptivni učinak, a izbjegli štetni učinci i tolerancija razvijaju se opioidni analgetici koji će djelovati na više ciljnih mjesta. To primjerice mogu biti μ agonisti i NRI, μ agonisti i SRI i dr. Među takve lijekove spadaju tapentadol i o-dezmetiltramadol, metabolit tramadola.

TAPENTADOL



Slika 15. struktura tapentadola (preuzeto s: www.lipomed.com)

Tapentadol (Slika 15.) se primjenjuje kod srednje do jake akutne boli, a njegov oblik produljenog djelovanja i kod kronične boli te kod neuropatskih boli (www.halmed.hr).

Tapentadol djeluje analgetski putem dva mehanizma. Agonist je μ opioidnih receptora (MOR) i inhibitor ponovne pohrane noradrenalina (NRI). Karakterizira ga selektivno vezanje za μ opioidne receptore, ali nešto nižim afinitetom od morfina. Kao NRI povećava razine noradrenalina što aktivira α-2-adrenergični receptor te dovodi do analgezije. Tapentadol je i slab inhibitor ponovne pohrane serotonina (SRI). Osim noradrenalina i serotonin djeluje kao

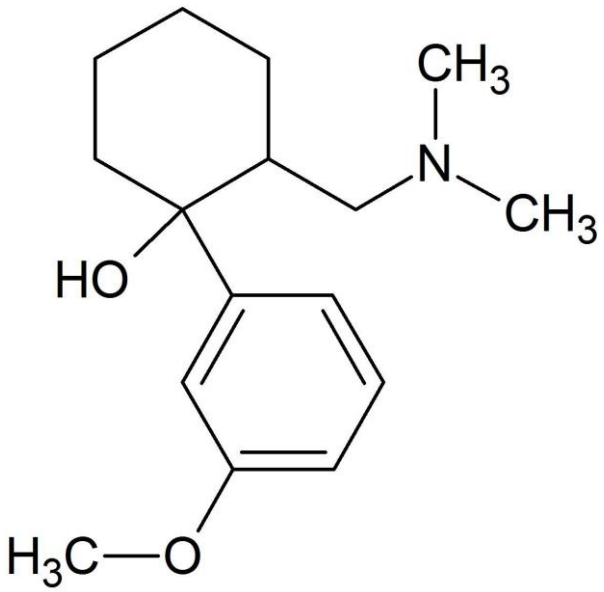
transmiter u inhibitornom silanom putu boli, ali uloga serotonina je manje značajna (Kaye, 2018; Singh i sur., 2013).

Primjenjuje se oralno i intravenski kao tapentadol hidroklorid. Oralni oblik se brzo apsorbira i učinak postiže nakon pola sata. U manjoj mjeri se veže za proteine plazme. Najvećim djelom se metabolizira glukuronidacijom pri čemu nastaje inaktivni oblik. Podložan je i reakcijama prve faze biotransformacije putem CYP enzima. Eliminira se putem bubrega. Vrijeme polueliminacije iznosi 4 h (www.halmed.hr).

Zbog djelovanja putem μ opioidnih receptora postoji rizik od razvoja ovisnosti i zlouporabe te rizik od respiratorne depresije. Istodobnom primjernom s lijekovima sedativnog učinka povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresorskog učinka na SŽS. Postoji opasnost od razvoja serotoninskog sindroma ako se primjenjuje istovremeno sa serotoninergičkim lijekovima kao što su SSRI, SNRI i triciklički antidepresivi.

U usporedbi s ostalim opioidnim analgeticima ima nižu učestalost nuspojava, a najčešće su gastrointestinalne, omaglica i glavobolja (Kaye i sur., 2018; Singh i sur., 2013; www.halmed.hr;).

TRAMADOL



Slika 16. Struktura tramadola (preuzeto s: www.aleretoxicology.co.uk)

Tramadol (Slika 16.) je indiciran kod srednje do jake boli, akutne (npr. postoperativno, akutna renalna bol), kronične (maligne i nemaligne) i neuropatske boli (www.halmed.hr; www.who.int). Poput tapentadola je u hidrokloridnom obliku. Primjenjuje se kao racematna smjesa (1S,2S) i (1R,2R) enantiomera u omjer 1:1.

(1R,2R) enantiomer ima nizak afinitet za središnje μ-opioidne receptore i inhibira ponovnu pohranu serotonina, a (1S,2S) enantiomer inhibira ponovnu pohranu noradrenalina te djeluje kao autoinduktor (Subedi i sur.,2019). O-desmetiltramadol (M1) koji nastaje metabolizmom putem CYP2D6 ima veći afinitet za μ opioidne receptore od roditeljskog lijeka (Bravo i sur., 2017).

Kao što je već spomenuto, tramadol ima niži afinitet za μ opioidne receptora te vrlo nizak afinitet za κ i δ opioidne receptore radi čega ima manje nuspojava od tradicionalnih opioida. Tramadol specifično inhibira noradrenalinske transportere posredno mehanizmom koji uključuje α-2-adrenoreceptore. Inhibicijom 5HTA1 receptora tramadol doprinosi analgetskom učinku kod akutne i neuropatske boli. Uz ta tri mehanizma, dokazano je da tramadol ima inhibicijski mehanizam na kalijeve kanale u živčanim stanicama. Odgađa repolarizaciju stanica neurona i prijenos akcijskog potencijala te širenja impulsa boli. Upravo radi toga, tramadol uzrokuje dugu anesteziju kod epiduralne anestezije. Učinak tramadola se povezuje i s TRPV1 receptorom koji se uglavnom nalazi na periferiji u nociceptivnim neuronima i uključen je u prijenos bolnog impulsa. Tramadol djeluje agonistički te povećava unutarstaničnu koncentraciju kalcija pri čemu dolazi do desentizacije receptora i analgezije. Postoji mogućnost i da djeluje inhibitorno putem muskarinskih i nikotinskih receptora što bi objasnilo neke od nuspojava kao što su suha usta i konstipacija (Bravo i sur., 2017).

Može se primjenjivati oralno, sublingvalno, subkutano, intravenski, intramuskularno i rektalno. Nakon oralne primjene, vrlo se brzo apsorbira te ima vrlo visoku bioraspoloživost (nakon jedne doze bioraspoloživost iznosi 70%, a nakon više primijenjenih doza 90-100% što se može objasniti saturacijskom kinetikom).

Tramadol prolazi krvno-moždanu barijeru i placentarnu barijeru i u maloj se mjeri veže za proteine plazme (20%). Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 6 h za razliku od njegovog aktivnog metabolita M1 (O-dezmetiltramadol) kojemu iznosi 9 h. O-dezmetiltramadol nastaje putem CYP2D6 čiji su geni vrlo polimorfni. Putem CYP2B6 i CYP3A4 nastaje inaktivni oblik lijeka N-dezmetiltramadol. Oba metabolita se dalje metaboliziraju putem reakcija I faze, a potom i II

faze (sulfatacije i glukuronidacije) nakon čega se izlučuju putem urina. Samo 10-30 % lijeka se izlučuje nepromijenjeno (Berrococosoa i sur., 2017; www.halmed.hr).

Mogući je razvoj tolerancije i ovisnosti. Treba biti posebno oprezan kod bolesnika koji uzimaju druge lijekove sedativnog djelovanja, bolesnika s respiratornom poremećajima, osoba s genetskim polimorfizmom CYP2D6, jetrenih i bubrežnih bolesnika te treba obratiti pozornost na moguće interakcije sa lijekovima koji se metaboliziraju istim putem.

Najčešće nuspojave su gastrointestinalne, omaglica, glavobolja, umor i pretjerano znojenje. U nešto manjoj mjeri mogući su srčani i krvožilni poremećaji (www.halmed.hr).

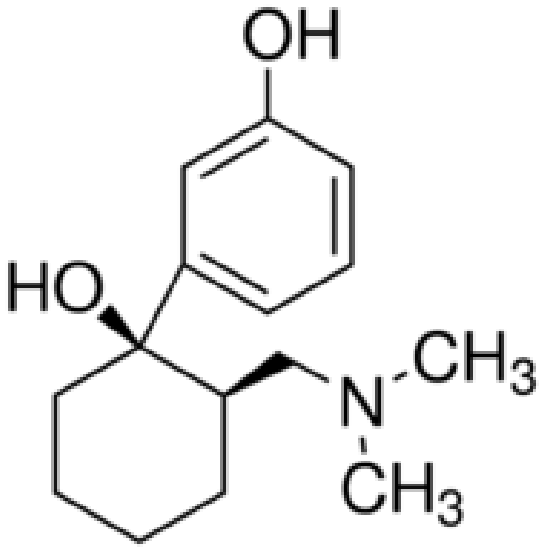
Tablica 2. Usporedba farmakoloških karakteristika tapentadola i tramadola (preuzeto s: www.emedexpert.com)

naziv lijeka	tapentadol	tramadol	prednost tapentadola
djelotvornost	potentniji opioid	slabiji opioid	jači analgetik
mehanizam djelovanja	NRI i slabi SNI	NRI i SNI	manje nuspojava
prolijek / aktivni oblik lijeka	aktivni oblik lijeka	prolijek	brži učinak
brzina učinka	početak dj. nakon 30 min	početak dj.nakon 60 min	brže djelovanje
metabolizam	slab metabolizam putem CYP-a	jak metabolizam putem CYP-a	manje interakcija
genetski polimorfizam	/	genetski polimorfizam CYP2D6	manja mogućnost toksičnog efekta

S obzirom na brzinu metabolizma putem enzima citokroma P450 razlikujemo ultrabrze, ekstenzivne, srednje i slabe metabolizatore (Höppner i Primorac, 2016). Iz tramadola putem

enzima CYP2D6 nastaje njegov aktivni metabolit O-dezmetiltramadol (M1). Kod ultrabrzih metabolizatora primjenom tramadola (u preporučenim dnevnim dozama) nastat će velike razine aktivnog M1 metabolita što može dovesti do toksičnog efekta. S druge strane, kod sporih metabolizatora optimalna dnevna doza tramadola neće biti učinkovita jer će se stvarati premalo aktivnog metabolita. Važno je napomenuti da se veliki broj lijekova metabolizira putem enzima CYP2D6 te je velik rizik od interakcija s drugim lijekovima (Zebala i sur., 2019) (Tablica 2.). S obzirom na navedene razloge O-dezmetiltramadol se nastoji razviti kao zaseban lijek.

O-DEZMETILTRAMADOL



Slika 17. Struktura O-dezmetiltramadola (preuzeto s: www.sigmaaldrich.com)

O-dezmetiltramadol (Slika 17.) se sastoji od (1R,2R) i (1S,2S). (1S,2S) enentiomer inhibira ponovnu pohranu noradrenalina, a (1R,2R) enantiomer je agonist μ opioidnih receptora te se veže većim afinitetom no roditeljski lijek. Oba enantiomera inhibiraju ponovnu pohranu serotonina. Lijek je gotovo jednakih farmakokinetičkih karakteristika kao tramadol, osim već spomenutog vremena polueliminacije koje je kod O-dezmetiltramadola dulje.

U studiji (Johnson i sur., 2019), ispitivala se plazmatska koncentracija o-dezmetiltramadola, analgetski učinak te sigurnosni profil u usporedbi s tramadolom.

Dokazano je da O-dezmetiltramadol ima superiorni analgetski učinak kod pacijenata koji su spori metabolizatori CYP2D6, a jednaki analgetski učinak kod pacijenata koji nemaju genetski

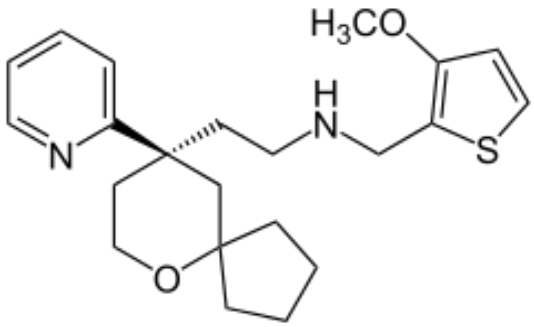
polimofrizam. Može se reći da je O-dezmetiltramadol sigurniji lijek jer njegov učinak ne ovisi o metabolizmu putem CYP2D6 pa je manji rizik od toksičnosti. Uz to, manja je mogućnost interakcija s lijekovima koji se metaboliziraju istim putem.

4.2.1.1. GPB-MOR AGONISTI

Kao posljedica velike zlouporabe opioida i smrti uzrokovanih predoziranjem pojavila se potreba za razvojem novih opioida koji bi zadržali učinkovitost, a smanjili nuspojave odnosno zlouporabu. Primjer takvih lijekova su GPB-MOR agonisti (μ opioidni receptori vezani s G proteinom) (Negus i Freeman, 2018).

Nedavno je otkriveno kako se protein β-arestin veže na fosforilirani MOR (G-protein-vezani receptor), uzrokuje njegovu internalizaciju, desenzitizaciju, toleranciju i posljedičnu inhibiciju staničnog odgovora (umanjuje analgetski učinak). Neki opioidni ligandi se vežu na μ opioidne receptore i neselektivno aktiviraju dva unutrastanična puta: stanični put posredovan G proteinom koji uzrokuje analgeziju i beta arestinski put koji je odgovoran za nuspojave u puno većoj mjeri. Stoga, aktualan je razvoj opioidnih analgetika koji će djelovati selektivno, dajući analgetski učinak uz manje nuspojava (respiratorna depresija i GIT nuspojave). Primjer lijeka je TRV130 (Oliceridin) kojeg FDA nije odobrila 2018. godine u kliničkoj fazi III jer uzrokuje depresiju disanja i produljuje QT interval (www.fiercebiotech.com), iako su u početku rezultati kliničkih ispitivanja bili obećavajući. Upućivali su na sigurnost, veliku učinkovitost s relativno brzim nastupom djelovanja te manjim brojem nuspojava od starijih opioida (Aiyer i sur.,2017; Ok i sur.,2018).

OLICERIDIN (TRV130)



Slika 18. Struktura oliceridina (preuzeto s: de.wikipedia.org)

Oliceridin (Slika 18.) je namijenjen za liječenje umjerene do jake akutne boli (www.trevena.com). Aktivira μ opioidni receptor što uzrokuje disocijaciju α podjedinice G-proteina od βγ podjedinice. α podjedinica se veže za adenilat ciklazu i prenosi signal do unutarstaničnog cilja. Povećava se izlazak kalija iz stanice i smanjuje utok kalcija u stanicu što smanjuje lučenje neurotransmitora i provodljivost. Posljedično dolazi do analgezije (Ok i sur.,2018).

Oliceridin se primjenjuje intravenski te postiže maksimalnu plazmatsku koncentraciju primjenom IV bolusa već nakon 10 minuta od upotrebe. Brzo se distribuira i veže se za proteine plazme oko 70%. Primarno se metabolizira putem CYP2D6 i CYP3A4. Najviše se izlučuje urinom.Vrijeme poluživota iznosi od 1.6-2.7 h nakon jednosatne infuzije (Ok i sur.,2018; www.fda.gov/media).

Najčešće nuspojave su: mučnina, vrtoglavica, glavobolja, povraćanje, pospanost, konstipacija, znojenje, napadi vrućine i suha usta. Neke studije su pokazale da je učestalost supresije disanja i sedacija te mučnine i povraćanje značajno niža u usporedbi s morfinom (Urits i sur., 2019; Ok i sur.,2018; www.fda.gov/media).

Isto tako, određene studije su pokazale da je mogućnost razvoja ovisnosti i zlouporabe jednak kao kod ostalih opioidnih analgetika zbog „pozitivnih nuspojava“ kao što su euforija i porast raspoloženja (Urits i sur., 2019).

4.2.1.2. KANABINOIDI

Kanabinoidni receptori, CB1 i CB2 se aktivno istražuju kao ciljna mjesta djelovanja novih analgetika. Agonisti CB1 receptora uzrokuju psihomimetični učinak te izazivaju ovisnost. S druge strane selektivni agonisti CB2 receptora uzrokuju analgeziju bez značajnih centralnih nuspojava pa je manji rizik od razvoja ovisnosti i zlouporabe. Iz toga razloga razvijaju se selektivni agonisti CB2 receptora koji često bivaju napušteni u kliničkim ispitivanjima zbog slabe učinkovitosti (Yekkirala i sur., 2017).
U studiji je dokazano da se upotrebom selektivnih kanabinoida značajno poboljšava kvaliteta života pacijenata, imaju bolji san bez značajnih nuspojave. Međutim, analgetski učinak nije uvelike izražen kod pacijenata s neuropatskim bolima (Meng i sur., 2017).

Endokanabinoidi su lipidni medijatori, izolirani iz mozga i perifernoga tkiva, koji uključuju amide i estere dugolančanih polinezasićenih masnih kiselina (Paić,2012). Biosinteza endokanabinoida odvija se u neuronima kao odgovor na živčani signal. Važnu ulogu u tome ima kalcij, čija se koncentracija unutar postsinaptičke stanice povećava kao odgovor na djelovanje ekscitacijskog neurotransmitora, primjerice glutamata. Endokanabinoidi se potom vežu na endokanabionoidni receptor CB1 na presinaptičkom neuronu te inhibiraju oslobađanje glutamata, GABA-e i drugih neurotransmitora u sinaptičku pukotinu (Lončar i Rotim, 2017).

Centralni ili CB1 receptor u velikoj mjeri se nalazi u mozgu, točnije u bazalnim ganglijama, hipokampusu, cerebelumu i korteksu, ali i u plućima, jetri, slezeni i bubrezima. Uključen je u nekoliko vitalnih funkcija središnjega živčanog sustava, uključujući učenje i pamćenje, motivaciju i spoznaju, percepciju boli, neuroendokrinu kontrolu i mnoge druge funkcije. Iz tog razloga su uključeni u brojne nuspojave središnjeg živčanog sustava.

Selektivni CB2 ligandi imaju potencijalnu terapeutsku primjenu kao modulatori imuniteta za supresiju tumora i upala. CB2 receptori su smješteni izvan središnjega živčanog sustava, pa agonisti koji selektivno aktiviraju CB2 receptor (periferni) dovode do efektivne analgezije bez neželjenih psihoaktivnih učinaka na središnji živčani sustav. Ekspresija CB2 receptora većinom je ograničena na imunosna tkiva (slezena, krajnici) i hematopoetske matične stanice. Nađen je i u mikroglijalnim, u malignim gliomalnim stanicama, kao i stanicama tumora kože (Paić, 2012). Na životinjskim modelima pokazano je da selektivna aktivacija CB1 receptora posreduje antiemetički učinak, smanjuje intraokularni tlak, ublažava kliničku sliku multiple skleroze, dok selektivna aktivacija CB2 receptora rezultira smanjenjem upale. Antinociceptivno djelovanje posljedica je aktivacije obaju tipova kanabinoidnih receptora (Lončar i Rotim, 2017).

Kanabinoidi se nalaze u smoli, listovima i cvjetovima ženske biljke indijske konoplje (Cannabis sativa subsp. indica) od kojih je najaktivniji Δ9-tetrahidrokanabinol (THC) kojem se pripisuju farmakološki učinci. Biljka sadrži preko šezdeset različitih kanabinoida poput kanabidiola i kanabinola, s djelovanjem direktno na kanabinoidne receptore (Lončar i Rotim, 2017).

S aspekta apsorpcije, pušenje je glavni način primjene konoplje jer omogućava brzo djelovanje zbog brzog dotoka aktivnih tvari u SŽS, a isto tako se karboksilna kiselina

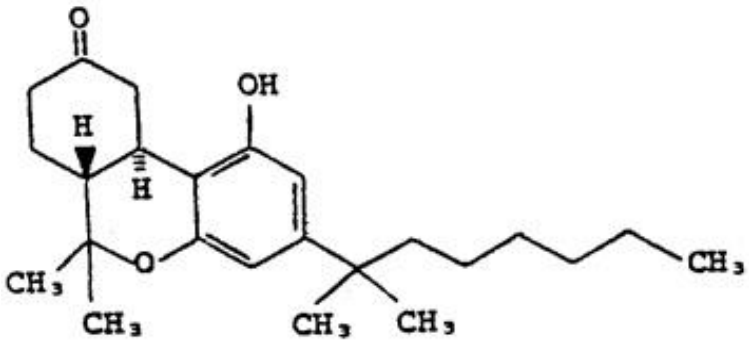
THC-a gotovo u potpunosti dekarboksilira i prelazi u aktivni THC. Bioraspoloživost THC-a nakon pušenja iznosi oko 60 %. Vršne koncentracije postižu se brzo nakon primjene kao i eliminacija. THC se ovisno o koncentraciji može dokazati krvi 12 do 27 sati nakon jednokratne primjene. Oralna bioraspoloživost THC-a znatno je niža u odnosu na pušenje i iznosi 4 do 20

%, što se pripisuje metabolizmu prvog prolaza. Budući da je THC lipofilan, nakuplja se u masnom tkivu. Podložan je reakcijama oksidacije putem CYP-a. U konačnici nastaje inaktivni 11-nor-9-karboksi-THC koji se izlučuje urinom u obliku glukuronida (Lončar i Roter, 2017).

Kod akutne primjene moguće su nuspojave poput vrtoglavice, suhih usta, dezorjentacije, mučnine, euforije, konfuzije, halucinacija, stimulacija apetita i dr, dok kod kronične uporabe može doći i do poremećaja u pamćenju i psihoza (EMCDDA, 2018).

Na tržištu su dostupna tri derivata kanabisa; nabilon i dronabilon u oralnom obliku, te bukalni sprej koji sadrži THC i dronabilon u omjeru 50:50 te je on trenutno jedini namjenjen za terapiju boli (Tsang i Giudice, 2016).

NABILON



Slika 19. Struktura nabilona (preuzeto s: www.drugs.com)

Nabilon (Slika 19.) je sintetski kanabinoid, registriran u mnogim zemljama kod mučnine i povraćanja uzrokovane kemoterapijom (Tsang i Giudice, 2016).

Sukladno odredbama Pravilnika o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept ("Narodne novine" broj 86/2013, 90/2013, 102/2014 i 107/2015), lijekove koji sadrže tetrahidrokanabinol, dronabinol i nabilon propisuju izabrani doktori medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti temeljem preporuke doktora medicine specijalista i time je osigurana dostupnost lijekova na bazi kanabisa pacijentima oboljelima od karcinoma, multiple skleroze, najtežih oblika epilepsije i AIDS-a u Hrvatskoj (www.hlk.hr).

Njegova apsorpcija je brza i prehrana ne utječe na nju. Bioraspoloživost iznosi 95-100%. Maksimalnu koncentraciju u krvi postiže nakon 2 sata. Dobro se preraspodjeljuje u tkiva. U velikoj se mjeri veže na proteine plazme. Radi svoje lipofilnosti skladišti se u masnom tkivu.

Podložan je metaboličkoj oksidaciji i redukciji putem CYP enzima. Vrijeme polueliminacije iznosi 2 h, a njegovih metabolita 35 h. Eliminira se putem fecesa (Tsang i Giudice, 2016).

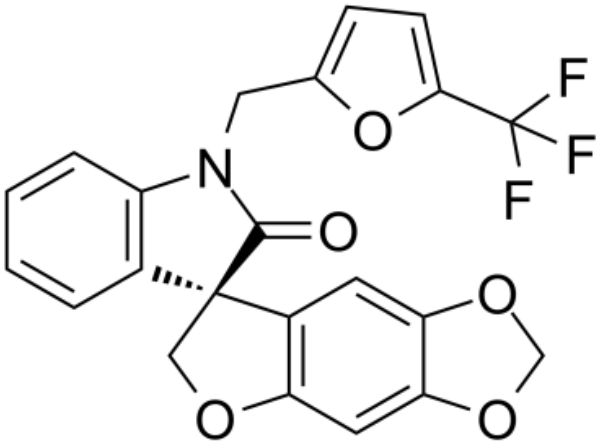
Nuspojave su slične kao i kod drugih kanabinoida (vrtoglavica, pospanost, euforija, disforija, depresija, dezorijentacija, halucinacije, psihoza, suha usta, tahikardija, hipotenzija) No, pozitivne nuspojave (euforija, porast raspoloženja) općenito su rjeđe nego negativne (pospanost, vrtoglavica, suha usta) pa je manji rizik od zlouporabe. Uporabom nabilona zajedno s alkoholom i drugim depresorima SŽS-a dolazi do aditivnog učinka. Nabilon može istisnuti lijekove koji se u velikoj mjeri vežu na proteine plazme i dovesti do toksičnog učinka (Tsang i Giudice, 2016; www.drugs.com).

4.3. BLOKATORI NATRIJEVIH KANALA OVISNI O NAPONU

VGSC se sastoji od polipeptidnog lanca kojeg čine α i β podjedinica . α podjedinica formira poru kroz koju prolaze natrijevi ioni, dok β podjedinica igra važnu ulogu u otvaranju i zatvaranju kanala. U sisavaca postoji deset izoformi α podjedinica: Nav1.1 - Nav1.9 koje su različito distribuirane u SŽS-u i PŽS-u (Xu i sur., 2019). Homologija α podjedinice u sisavaca iznosi oko 70%, a kod kroničnih boli dolazi do promjena u ekspresiji gena za VGSC, posttranslacijskih modifikacija pa je teško dizajnirati lijek koji će se vezati selektivno za kanale (Bennett i sur.,2019).

Kako bi se smanjile centralne nuspojave, ciljano se djeluje na periferne o naponu ovisne natrijeve kanale. Tako da je jedno od glavnih ciljnih mjesta djelovanja Nav1.7. Njihova je ekspresija minimalna u SŽS-u, a najviše ga je u primarnom njušnom živcu što može uzrokovati gubitak osjeta njuha (Aiyer i sur, 2017).

FUNAPID (TV 45070; XEN402)



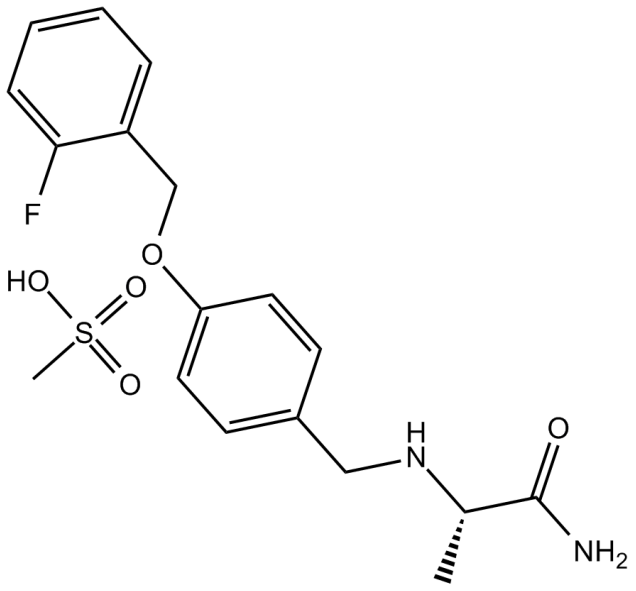
Slika 20. Struktura funapida (preuzeto s: www.medchemexpress.com)

Funapid (Slika 20.) je novi potentni inhibitor Nav1.7 i ostalih kanala koji su eksprimirani u PŽS-u. Kako bih se povećala inhibicija Nav lokalno, a izbjegle sistemske nuspojave razvija se za topikalnu primjenu i trenutno je u fazi II kliničkih ispitivanja (Price i sur., 2017).

U studiji se ispitivala učinkovitost i sigurnost topikalnog oblika lijeka za primjenu kod herpetičke neuralgije te povezanost sa Nav1.7 R1150W genetskim polimofrizmom (Price i sur., 2017). U 15-30% populacije arginin je zamijen triptofanom na mjestu 1150 (mutacija SCN9A gena) u proteinskom slijedu Nav1.7 što može uzrokovati povećanu aktivnost Nav1.7 te povećanu osjetljivost na bol. Bolest se naziva primarna eritromelalgija i karakterizira ju žareća bol, toplina i crvenilo stopala ili šaka traje nekoliko minuta do nekoliko sati (www.msd-prirucnici.placebo.hr).

U studiji je pokazano da je lijek siguran. Javljaju se uglavnom lokalne kožne reakcije na mjestu aplikacije koje su se javljale u manjom mjeri nego primjenom placeba. Također dokazano je da se ne javljaju nuspojave na bazi SŽS-a niti da djeluje kardiotoksično. Kod većeg broja pacijenata učinkovitost je bila 30 % i 50 % veća primjenom funapida u usporedi s placebom (kod divljih tipova). Nadalje, kod svih pacijenata s primarnom eritromelalgijom je pokazana učinkovitost veća od 30% i 50% u usporedbi s divljim tipovima.

RALFINAMID (NW-1029, FCE-26742A, PNU-0154339E)



Slika 21. Strukura ralfinamida (preuzeto s: www.apexbt.com)

Ralfinamid-mesilat (Slika 21.) je u fazi III kliničkih ispitivanja za neuropatsku bol. Prema kliničkim ispitivanjima faze II dokazano je da je ralfinamid potentni analgetik kod neuropatske boli. Ispitivanje u fazi III je obustavljeno kod neuropatske boli u leđima (Liang i sur., 2018).

Inhibitor je natrijevih kanala ovisnih o naponu i N-tipa kalcijevih kanala. Inhibira Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8, i Cav 2.2 kanale (N-tip). N-tip kalcijevih kanala je eksprimiran duž cijelog živčanog sustava i uključen je u otpuštanje neurotransmitora i prijenos živčanih signala.

Uz to, nekompetitivni je NMDA antagonist u centralnim neuronima, veže se umjesto glutamata te je MAO-B inhibitor (Bauer i sur.,2010; Columbo i sur., 2007).

U studiji Bauer i sur., 2010. je dokazano da se lijek dobro podnosi te da je učinkovitost značajno veća u usporedbi s placebom. Nakon oralne primjene, maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže za oko 30 min. Glavni metaboliti su N-dealkilirana kiselina koja nastaje putem MAO te deaminirani produkt koji nastaje uz amidnu hidrolazu. Poluvrijeme eliminacije iznosi 15 h. U najvećem postotku eliminira se putem bubrega.

Od nuspojava bile su prisutne vrtoglavica, utrnuće jezika, grla, simptomi gripe i blago povišene serumske koncentracije alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze.

U studiji Liang i sur., 2018. analgetski učinak ralfinamida je proučavan kod traumatske i kemoterapijom uzrokovane neuropatske boli. Ralfinamid je ublažio mehaničku alodiniju u svim neuropatskim bolovima kod testiranih modela, s malim razlikama u učinkovitosti. Učinak je usporediv s učinkom gabapentina. U studiji je dokazano kako ralfinamid nije utjecao na pokretljivost kao ni na kardiovaskularne funkcije (krvni tlak, rad srca).

Navedena studija podupire učinkovitost selektivnosti blokatora natrijevih kanala kao analgetsku strategiju, kao i razvoj spojeva sličnih ralfinamidu. Selektivna blokada perifernih neuronskih natrijevih kanala umanjuje centralne nuspojave (Liang i sur.,2018).

4.4. BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA OVISNI O NAPONU

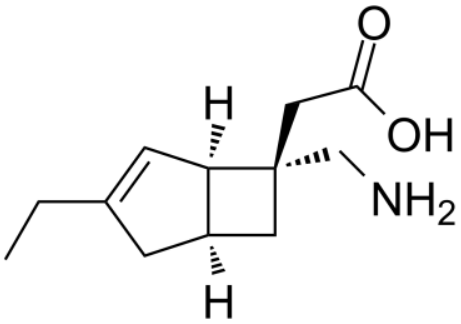
Ulaskom kalcija kroz presinaptičke kanale prenosi se signal. Uglavnom, prijenos signala u mozgu i kralježničkoj moždini se odvija putem Cav2.1 (P/Q-tip) i Cav2.2 (N-tip) kanala. Zanimljivo je da se prijenos signala od primarnih do sekundarnih neurona, kod prvih sinapsi oslanja isključivo na presinaptičke Cav2.2 (N-tip) kanale (Aiyer i sur.,2017).

Kao što je već spomenuto, kalcijski kanali ovisni o naponu su važni za mnoge neurološke funkcije (stanična ekscitabilnost, otpuštanje neurotransmitora) i selektivni su za kalcij. Zatvoreni su kod potencijala u mirovanju, a otvaraju se depolarizacijom.

Razlikuju se četiri gena koji kodiraju za α2δ-podjedinice. α2δ-1 podjedinica je eksprimirana svuda po organizmu, a najviše u skeletnim mišićima dok je α2δ-2 eksprimirana u mozgu. Smatra se da bi se trebalo raditi na razvoju α2δ-1 selektivnih lijekova jer od tuda proizlazi analgetski učinak, a vezanjem za α2δ-2 dolazi do nuspojava (Bean,2017; Davies i sur.,2007).

Uporaba pregabalina i gabapentina je ograničena zbog vezanja na obje podjedinice, odnosno zbog čestih nuspojava (sedacije i kognitivnih oštećenja) (Kaye i sur., 2018). Uz to, oni djeluju kod manjeg broja pacijenata, a razlog nije u potpunosti poznat (Bean,2017).

MIROGABALIN



Slika 22. Struktura mirogabalina (preuzeto s: www.medchemexpress.com)

Mirogabalin (Mirogabalin besilat) (Slika 22.) je indiciran za dijabetičku neuropatiju i post-herpetičnu neuralgiju, registriran u Japanu u siječnju, 2019.godine (www.pmlive.com). Nadalje, kliničko ispitivanje je obustavljeno u fazi III u Americi i Europi za liječenje fibromialgije (Deeks, 2019).

Mirogabalin inhibira α2δ-1 podjedinicu kalcijevih kanala ovisnih o naponu koji se nalaze u živčanom sustavu te inhibira otpuštanje neurotransmitora odgovornih za prijenos bolnog signala. U biti, on se veže i na α2δ-1 i α2δ-2 podjedinicu, ali brže disocira s α2δ-2 podjedinice što rezultira s manjim brojem nuspojava u usporedbi s gabapentinom i pregabalinom (Deeks, 2019). Isto tako, studije su pokazale da pregabalin i gabapentin brže disociraju sa α2δ-1 podjedinice za razliku od mirogabalina. Iz tog razloga se mirogabalinu pripisuje dulje djelovanje (Calandre i sur., 2016).

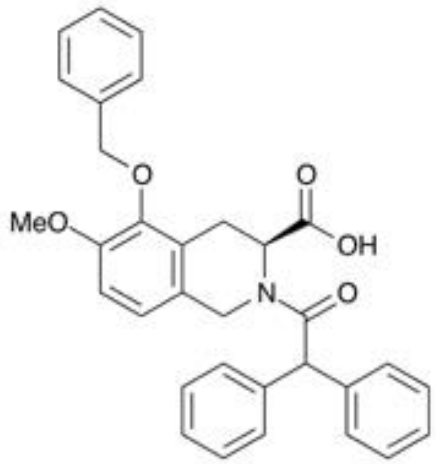
Oralnom primjenom, maksimalna plazmatska koncentracija se postiže za oko 1 h. Bioraspoloživost iznosi oko 85%. U manjoj mjeri se veže za proteine plazme (25%). Gotovo ne podliježe metabolizmu te se eliminira nepromijenjen bubrezima. Kod bubrežnih bolesnika potrebno je smanjiti dozu (Javed i sur.,2018; Calandre i sur., 2016). U studiji (Kato i sur., 2017.) se pokazalo da mirogabalin dobro toleriraju bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega. Lijek je pokazao jednaku učinkovitost u usporedbi s pregabalinom i gabapentinom, ali uz manje nuspojava. One najčešće su mučnina, povraćanje, vrtoglavica i gubitak težine. Stoga je mirogabalin prva opcija kod bubrežnih bolesnika (Deeks, 2019;Kato i sur., 2017).

4.5. BLOKATORI ANTGIOTENZINSKIH RECEPTORA TIPA II (ATR2)

ATR2 pripada reninin-angiotenzinskom sustavu. U jetri se stvara angiotenzinogen kojeg proteaza, renin prevodi u jugstaglomerularnom aparatu bubrega u inaktivni angiotenzin I. Potom djelovanjem angiotenzin-konvertaze (ACE), koja potječe iz pluća, prevodi se u angiotenzin II koji se veže kao agonist za angiotenzinske receptore, ATR1 i ATR2. Oni se sastoje od 7 transmembranskih regija vezanih s G-proteinom. Vezanjem za ATR1 dolazi do učinaka na kardiovaskularni sustav, bubrege, tumoregenezu, remodeliranje tkiva, pamćenje, embrionalni razvoj, reprodukciju i koštanu hemostazu. S druge strane vezanje za ATR2 se još istražuje ali se zna da sudjeluje u neuropatskoj boli. Angiotenzin II i AT2R su prisutnih u lumbalnim dorzalnim ganglijima (DRG). S naglaskom da su ATR2 receptori više eksprimirani kod oštećenih neurona (Anand i sur., 2013).

Aktivacijom ATR2 se povećava razina kinaza (npr. cAMP-ovisna proteinska kinaza) u neuronima. Fosforilirane kinaze aktiviraju o naponu ovisne ionske kanale u neuronima kao što su TRPV1 (kapsaicinski receptor). Otvaranjem tih kanala dolazi do ulaska natrija i kalcija i depolarizacije. PKA (cAMP-ovisna proteinska kinaza) izravno fosforilira serin TRPV1 i senzibilizira ga. Fosforilirani TRPV1 ima niži prag za aktivaciju i dolazi do veće podražljivosti neurona. Aktivacijom ATR2 povećavaju se razine cAMP što rezultira većim brojem fosforiliranih TRPV1 i dolazi do hiperalgezije (Anand i sur., 2013; Smith i Muralidharan, 2015).

OLODANRIGAN (EMA401)



Slika 23. Struktura olodanrigana (preuzeto s: www.manufacturingchemist.com)

Trenutno je u razvoju lijek EMA401 (Slika 23.) indiciran za liječenje neuroptskih boli, dijabetičku neuropatiju i postherpetičnu neuralgiju (adisinsight.springer.com). Prema kliničkim ispitivanjima faze I i faze II lijek je siguran i učinkovit kod pacijenata sa postherpetičnom neuralgijom (Aiyer i sur., 2017).

Olodanrigan je AT2R antagonist te smanjuje razine cAMP radi čega će se i TRPV1 manje fosforilirati i djelovat će analgetski (Smith i Muralidharan, 2015; Anand i sur., 2013).

Oralna bioraspoloživost iznosi 30%. Ima nizak volumen distribucije što znači da ne prelazi krvno moždanu barijeru i ne izaziva štetne učinke na SŽS. Vrijeme polueliminacije iznosi 6 h nakon prve doze, a s duljinom primjene se povećava (Smith i Muralidharan, 2015). Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave, a one najčešće su: faringitis, alergijski dermatitis i glavobolja (www.clinicaltrialsregister.eu).

4.6. OSTALA CILJNA MJESTA DJELOVANJA ANALGETIKA

Osim već spomenutih mjesta i mehanizama djelovanja lijekova razvijaju se i agonisti α-adrenergičnih receptora, cilja se i na kemokinske receptore koji igraju ulogu u kroničnim upalnim bolima, kalijeve kanale, tetrahidrobiopterin čija se razina povećava za vrijeme ozljede živaca, inhibitori prostaglandian E2, neke proteaze i mnogi drugi (Aiyer i sur., 2017).

5. ZAKLJUČCI

Bol je popratna pojava mnogih bolesti i stanja. Ona je najčešći razlog radi kojega pacijenti traže liječničku pomoć zbog narušene kvalitete života. Otežava im ili onemogućuje svakodnevne životne aktivnosti. Isto tako, neadekvatno liječena akutna bol može prerasti u kroničnu bol. Stoga, bitno je primjenjivati pravilnu terapiju. Unatoč velikom broju prisutnih analgetika, određena bolna stanja nisu dobro tretirana što zahtjeva razvoj novih analgetika koji djeluju na već poznata ciljna mjesta djelovanja ili se otkrivaju nova potencijalna mjesta djelovanja.

Nesteroidni protuupalni lijekovi uglavnom djeluju neselektivno na COX-1 i COX-2. Teži se za postizanjem selektivnijeg učinak djelovanjem na COX-2 kako bih se smanjila razina gastrointestinalnih nuspojava.

Opioidne analgetike se često povezuje s tolerancijom, brojnim štetnim učincima te ovisnošću i zlouporabom. Cilj je to izbjeći, pa se razvijaju opioidi dualnog djelovanja, κ selektivni opioidi te GPB-MOR agonisti.

Kanabinoidni receptori se aktivno istražuju kao ciljna mjesta djelovanja analgetika. No, nastoji se izbjeći učinak na CB1 receptore, a djelovati selektivno na CB2 receptore. Tako se postiže analgetski učinak bez centralnih nuspojava.

Također, ionski kanali igraju važnu ulogu u analgeziji odnosno prijenosu živčanih impulsa duž neurona. Prijenos signala od primarnih do sekundarnih neurona, kod prvih sinapsi oslanja se isključivo na presinaptičke kalcijeve N-tip kanale pa to predstavlja jednu od glavnih ciljnih mjesta djelovanja analgetika, dok se kod natrijevih kanala ciljano djeluje na Nav7, Nav8 i Nav9 kanale jer su smješteni u PŽS-u.

Novija istraživanja su pokazala da ATR2 sudjeluje u neuropatskoj boli. Njegovom aktivacijom dolazi do hiperalgezije pa se razvijaju inhibitori ATR2.

Također se razvijaju lijekovi koji ciljano djeluju na α-adrenergične receptore, kalijeve kanale, kemokinske receptore koji igraju važnu ulogu u kroničnim upalnim bolima, na tetrahidrobiopterin čija se razina povećava za vrijeme ozljede živaca. Zatim, inhibitori prostaglandina E2, proteaze i mnogi drugi.

S napretkom znanosti dolazi do mnogih otkrića na području patofiziologije mnogih bolnih stanja što za sobom povlači razvoj novih analgetika i otkrivanja novih ciljnih mjesta djelovanja. No, to je samo početak i ostavlja se prostora za još veći napredak u razvoju novih, potentnijih i sigurnijih analgetika.

6. LITERATURA

Aclexia 100 mg tvrde kapsule, 2019., http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Aclexa-100-mg-tvrde-kapsule/15290/, pristupljeno 19.7.2019.

Aiyer R, Barkin RL, Bathia A. Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review. *Pain Med*, 2017, 18, 1999–2012.

Amyzol 10 mg filmom obložene tablete, 2016., http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Amyzol-10-mg-filmom-oblozene-tablete/12998/, pristupljeno 24.7.2019.

Anand U, Facer P, Yiangou Y, Sinisi M, Fox M, McCarthy T, Bontura C, Korchev YE, Anand P. Angiotensin II type 2 receptor (AT_2R) localization and antagonist-mediated inhibition of capsaicin responses and neurite outgrowth in human and rat sensory neurons. *Eur J Pain*, 2013, 17, 1012–1026.

Antidepresivi za liječenje neuropatske boli, 2007., https://www.cochrane.org/hr/CD005454/antidepresivi-za-lijecenje-neuropatske-boli, pristupljeno 14.7.2019.

Aspirin 500 mg tablete, 2018., http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Aspirin-500-mg-tablete/12558/, pristupljeno 16.7.2019.

Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio S. Sindrup S i Wiffen P. Smjernice EFNS-a za farmakološko liječenje neuropatske boli. *Eur J Neurol*, 2006, 13, 1153-1169.

Awardix 50 mg tvrde kapsule. 2018., http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Awardix-50-mg-tvrde-kapsule/14388/, pristupljeno 18.7.2019.

Azmi S, ElHadd KT, Nelson A, Chapman A, Bowling FL, Perumbalath A, Lim J, Marshall A, Malik RA, Alam U. Pregabalin in the Management of Painful Diabetic Neuropathy: A Narrative Review. *Diabetes Ther*, 2019, 10, 35-36.

Bach-Rojecky L. Antinociceptivno djelovanje botulinum toksina tipa A. Zagreb, Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, 2006., 5-31.

Bach- Rojecky L. Brzodjelujući oblik ibuprofena u liječenju boli. *Medicus*, 2016, 103-106.

Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology*, 2010, 9, 807-819.

Bašić S, Marković I, Sporiš D, Šušak-Sporiš I, Čolak-Romić Z, Županić S. Antiepileptici i njihove interakcije. *Medicus*, 2019, 28, 13-22.

Bauer M, Bliesath H, Leuratti C, Lackner E, Dieterle W, Muller M, Brunner M. Disposition and Metabolism of Ralfinamide, a Novel Na-Channel Blocker, in Healthy Male Volunteers. *Pharmacology*, 2010, 86, 297–305.

Belinskaia DA, Belinskaia MA, Barygin OI, Vanchakova NP, Shestakova NN. Psychotropic Drugs for the Management of Chronic Pain and Itch. *Pharmaceuticals*, 2019, 12, 99.

Bennett DL, Clark AJ, Huang J, Waxman SG, Dib-Hajj S. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiol Rev*, 2019, 99, 1079 –1151,

Blokatori kalcijskih kanala ovisni o naponu, 2011., https://www.kardio.hr/2011/02/18/blokatori-kalcijskih-kanala-farmakologija/, pristupljeno 21.7.2019.

Bravo L, Mico JA, Berrocosoa E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. *Expert Opin Drug Discov*, 2017, 12, 1281-1291.

Brufen 400 mg tablete, 2016., http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Brufen-400-mg-sumece-granule/12637/, pristupljeno 16.7.2019.

Calandre EP, Rico-Vilademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinicalpharmacology and therapeutic use. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2016, 16, 1263-1277.

Cara Therapeutics Announces Initiation of Phase 2 Trial of Oral KORSUVA™ (CR845/difelikefalin) for Pruritus in Patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC), 2019., https://www.globenewswire.com/news-release/2019/06/26/1874350/0/en/Cara-Therapeutics-

Announces-Initiation-of-Phase-2-Trial-of-Oral-KORSUVA%E1%B5%80%E1%B4%B9-CR845-difelikefalin-for-Pruritus-in-Patients-with-Primary-Biliary-Cholangitis-PBC.html, pristupljeno 17.7.2019.

Cesamet, 2019., https://www.drugs.com/pro/cesamet.html, pristupljeno 20.7.2019.

Clinical trials, 2012., https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000977-29/CZ/, pristupljeno 26.7.2019.

Columbo E, Curatolo L, Caccia C, Salvati P, Fatavelli L. Ralfinamide acts through nmda receptor complex: a central role for chronic pain treatment. *Eur J Pain*, 2007, 11, 152-153.

Cowan A i Yosipovitch G. Pharmacology of Itch. Philadephia, Springer, 2015., 307.

Davies A, Hendrich J, Van Minh AT, Wratten J, Douglass L, Dolphin AC. Functional biology of the a2d subunits of voltage-gated calcium channels. *Trends in Pharmacol Sci*, 2007, 28, 220-228.

Deeks Emma. Mirogabalin: First Global Approval. Springer Nature Switzerland, 2019., 79, 463-468.

Duloksetin Pliva 30 mg želučanootporne tvrde kapsule, 2018., https://mediately.co/hr/drugs/VDwZFtcOE48DBKxuUgOCNay7UYx/duloksetin-pliva-30-mg-zelucanootporne-tvrde-kapsule, pristupljeno 25.7.2019.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2019., http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001ENN_PDF.pdf, pristupljeno 29.8.2019.

Gillman PG. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology*, 2007, 151, 737–748.

Grazio S. Celekoksib – prvi selektivni inhibitor COX-2 ukliničkoj praksi. Medicus, 2015., 24, 173-182.

Hasselink JMK. CR845 (Difelikefalin), A Kappa Receptors Agonist In Phase III By CARA Therapeutics: A Case Of 'Spin' In Scientific Writing? *J of Pharmacol and Clin Res*. 2017, 2.

Hiroki T, Saito S, Suto T, Obata H. Anesth Analg. Repeated Administration of Amitriptyline in Neuropathic Pain: Modulation of the Noradrenergic Descending Inhibitory System. *Anesth Analg*, 2017, 125, 1281-1288.

Höppner W, Primorac D. Pharmacogenetics in clinical practice Experience with 16 commonly used drugs. Zagreb, Berlin, Hamburg, St. Catherine Hospital, Republic of Croatia, 2016., 19.

Inturissi E.C., Clinical pharmacology of opioids for pain. Clin j pain, 2002., 18, 3-1.3

Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2017. godini, http://www.almp.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/#Tablica_5, pristupljeno 12.7.2019.

Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2017. godini, http://www.almp.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/#Tablica_3, pristupljeno 12.7.2019.

Javed S, Alam U, Malik RA. Mirogabalin and emerging therapies for diabetic Neuropathy. *J Pain Res*, 2018, 11 1559–1566.

Kappa Opioid Receptor Agonists (KORAs), 2019., https://www.caratherapeutics.com/pipeline-technology/kappa-opioid-receptor-agonists/, pristupljeno 17.7.2019.

Katena, 2017., http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Katena-100-mg-kapsule/11073/, pristupljeno 24.7.2019.

Kato M, Tajima N, Shimizu T, Sugihara M, Furihata K, Harada K, Ishizuka K. Pharmacokinetics and Safety of a Single Oral Dose of Mirogabalin in Japanese Subjects With Varying Degrees of Renal Impairment . *J Clin Pharmac*, 2018, 58, 57–63.

Katzung BG, Kruidering-Hall M, Trevor AJ. Pharmacology Examination & Board Review. 11th edition, New York, McGraw-Hill Education, 2015., 26.

Kaye AD, Cornett EM, Hart B, Patil S, Pham A, Spalitta M, Mancuso KF. Novel Pharmacological Nonopioid Therapies in Chronic Pain. Curr Pain Headache Rep, 2018., 22.

Kogler Majerić V. Acute pain. *Medicus*, 2014, 23, 83-92.

Lekadol 500 mg tablete, 2018., http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lekadol-500-mg-tablete/9305/, pristupljeno 16.7.2019.

Liang X, Yu G, Su R. Effects of ralfinamide in models of nerve injury and chemotherapy-induced neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*, 2018,15, 27–34.

Liječenje akutne i kronične boli. 2017., https://www.medri.uniri.hr/files//nastava/anesteziologija/lijeenje_akutne_i_kronine_boli_Pdf.pdf, pristupljeno 23.7.2019.

Liječenje boli, 2014., http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/bol/lijecenje-boli, pristupljeno 13.7.2019.

Liječenje neuropatske boli pregabalinom, 2017., http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/12094/Lijecenje-neuropatske-boli-pregabalinom.html, pristupljeno 16.7.2019.

Lijekovi antiepileptici za ublažavanje neuropatske boli i fibromialgije, 2013., https://www.cochrane.org/hr/CD010567/lijekovi-antiepileptici-za-ublazavanje-neuropatske-boli-i-fibromijalgije-prikaz-cochrane-sustavnih, pristupljeno 14.7.2019.

Lončar Z, Rotim K. Bol, peti vitalni znak. Zdravstveno veleučilište, Zagreb, 2017., 231-234.

Lončarić-Katušin M, Jurteić A, Persoli-Gudelj M. Smjernice u liječenju karcinomske boli odraslih. Bol, Glasilo Hrvatskog društva za lijećenje boli, 2011.

Meng H, Johnston B, Englesakis M, Moulin DE, Bhatia A. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain:A Systematic Review and Meta-analysis. *Anest Analg*, 2017, 125, 1638-1652.

Mimica Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus*, 2014, 23, 31-46.

Mirogabalin, 2019., https://www.pmlive.com/pharma_news/daiichi_sankyo_starts_mirogabalin_trial_in_spinal_injury_pain_1282805?SQ_DESIGN_NAME=2, pristupljeno 21.7.2019.

Moore RA, Derry S,' Aldington D, Cole P,Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2015., 6.

Morović Jure. Neparenteralna primjena opioidnih analgetika. Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Specijalistički rad, 2018., 2-9.

Negus SS, Freeman KB. Abuse Potential of Biased Mu Opioid Receptor Agonists. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2018, 39, 916-919.

Ok HG, Kim SY, Lee SJ, Kim KH, Huh BK. Can oliceridine (TRV130), an ideal novel mu receptor G protein pathway selective (mu-GPS) modulator, provide analgesia without opioid-related adverse reactions? *The Korean journal of pain*. 2018, 31, 73-79.

Oliceridine injection, https://www.trevena.com/Oliceridine.php, pristupljeno 20.7.2019.

Oliceridine, 2018., https://www.fiercebiotech.com/biotech/fda-rejects-trevena-s-painkiller-oliceridine, pristupljeno 20.7.2019.

Oliceridine, 2018., https://www.fda.gov/media/121230/download#page=84&zoom=100,0,132, pristupljeno 29.8.2019.

Olodanringan, 2019., https://adisinsight.springer.com/drugs/800022957, pristupljno 26.7.2019.

Pain management. 2010., http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/session2.4.html, pristupljeno 13.7.2019.

Pain management novel trends, 2016., https:// www.slideshare.net/HaripriyaUppala/pain-management-novel-trends, pristupljeno 17.7.2019.

Paić Ana Tomašić. Svojstva kanabinoidnih receptora ljekovite biljke Cannabis sativa, Med Vjesn 2012; 44, 147-162.

Pak CP, Micalos PS, Maria SJ, Lord B. Nonpharmacological Interventions for Pain Management in Paramedicine and the Emergency Setting: A Review of the Literature. Evid Based Complement Alternat Med. 2015., 1-8.

Palexia 100 mg filmom obložene tablete. 2015., http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Palexia-100-mg-filmom-oblozene-tablete/11723/, pristupljeno 18.7.2019.

Peršec J i sur. Anesteziologija u dentalnoj medicini. Zagreb, Medicinska naklada, 2019.

Price N, Namdari R, Neville J, Proctor KJ, Kaber S, Vest J, Fetell M, Malamut R, Pimstone PM, Goldberg JP, Sherrington RP. Safety and Efficacy of a Topical Sodium Channel Inhibitor (TV-45070) in Patients With Postherpetic Neuralgia (PHN). *Clin J Pain*, 2017, 33, 310-318.

Primarna eritromelalgija, 2014., http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/kardiologija/bolesti-perifernih-arterija/eritromelalgija, pristupljeno 22.7.2019.

Pripravci na bazi kanabisa. https://www.hlk.hr/pripravci-na-bazi-kanabisa-preporuke-za-primjenu-i-upute-o-doziranju.aspx, pristupljeno 19.7.2019.

Rofekoksib, 2004., https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-statement-following-withdrawal-vioxx-rofecoxib, pristupljeno 25.7.2019.

Saleem M , Naz H. Analgesics: New Target and Sources. 2017., 16, 316-333.

Sevredrol 10 mg filmom obložene tablete. 2018., http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Sevredol-10-mg-filmom-oblozene-tablete/15003/, pristupljeno 24.7.2019.

Sharma V, Bhatia P, Alam O, Javed Naim M, Nawaz F, Ahmad Sheikh A, Jha M. Recent advancement in the discovery and development of COX-2 inhibitors: Insight into biological activities and SAR studies. *Bioorg Chem*, 2019, 89.

Singh DR, Nag K, Shettti AN, Krishnaveni N. Tapentadol hydrochloride: A novel analgesic. Saudi Journal of Anaesthesia, 2013., 7, 322-326.

Sisignano M, Parnham MJ. Geisslinger G. Drug Repurposing for the Development of Novel Analgesics. *Trends in Pharmacological Science*, 2016., 37, 172-183.

Smith MT, Muralidharan M. Targeting angiotensin IItype 2 receptor pathways to treat neuropathic pain and inflammatory pain. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2015., 19, 25-35.

Smjernice hrvatskog društva za liječenje boli. 2006., https://www.hdlb.org/publikacije/publikacije-za-zdravstvene-djelatnike/smjernice-hrvatskog-drustva-za-lijecenje-boli/, pristupljeno 16.7.2019.

Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, YC M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed Pharmacother*, 2019., 111, 443–451.

Tagretol 200 mg tablete, 2018., http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Tegretol-200-mg-tablete/13760/, pristupljeno 24.7.2019.

Tramadol, 2014., https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_1_Update.pdf, pristupljeno 18.7.2019.

Tsang CC, Giudice MG. Nabilone for the Management of Pain. *Pharmacotherapy* 2016., 36, 273–286.

Urits I, Viswanath O, Orhurhu V, Gress K, Charipova K, Kaye AD, Ngo A. The Utilization of Mu-Opioid Receptor Biased Agonists: Oliceridine, an Opioid Analgesic with Reduced Adverse Effects. *Curr Pain Headache Rep*, 2019, 18, 31.

VAS ljestvica, 2009., https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/visual-analog-scale, pristupljeno 16.8.2019.

Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer T, DiPiro Cecily. Pharmacotherapy Handbook. America, Medical, 2009., 614-616.

Xu L, Ding X, Wang T, Mou S, Sun H, Hou T. Voltage-gated sodium channels: structures, functions, and molecular modeling. *Drug Disc Today*, 2019., 24, 1389-1397.

Yekkirala AS, Roberson DP, Bean BP, Woolf CJ. Breaking barriers to novel analgesic drug development. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16, 545–564.

Zebala JA, Searle SL, Webster LR, Johnson MS, Schuler AD, Maeda DY, Kahn JS. Desmetramadol Has the Safety and Analgesic Profile of Tramadol Without Its Metabolic Liabilities: Consecutive, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Trials. *J Pain*, 2019, 18, 1526-5900.

7. SAŽETAK / SUMMARY

SAŽETAK

Bol je neugodno, subjektivno, osjetilno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisano u vrijeme takvoga oštećenja. Dijeli se s obzirom na trajanje (akutna i kronična), porijeklo (kutana, visceralna, koštana, mišićna i dr.), etiologiju (nociceptivna, neurološka, upalna i disfunkcionalna) i intenzitet (blaga, umjerena, jaka).

Ona je popratna pojava brojnih bolesti i stanja. Neučinkovito liječena akutna bol ima niz negativnih učinaka na organe i organske sustave. Cilj je adekvatno liječiti akutnu bol kako ne bi dugotrajnim podraživanjem nociceptora postupno se pojačavala i prerasla u kroničnu bol.

Liječimo ju analgeticima koje možemo podijeliti na neopioidne i opioidne analgetike te adjuvantnu terapiju u koju spadaju antiepileptici, antidepresivi te lokalni anestetici. Unatoč velikom broju danas dostupnih analgetika, liječenje akutne i kronične boli je još uvijek neadekvatno. Pred farmaceutskom industrijom je izazov za razvoj novih, djelotvornijih lijekova s manjom učestalošću štetnih učinaka i rizika od razvoja ovisnosti i predoziranja. Stoga je važno razvijati nove analgetike kako bi se primjenom adekvatne terapije smanjila bol, obnovila funkcija, omogućio miran san, povratak na posao, odnosno poboljšala kvaliteta života pacijentima. U razvoju lijekova javljaju se poteškoće tijekom pretkliničkih i kliničkih studija, velike su razlike u patofiziologijama boli. No, s vremenom se dolazi do sve većeg napretka i razumijevanja patofiziologije boli, a time i do otkrivanja novih potencijalnih ciljnih mjesta djelovanja i analgetika koji će na njih djelovati.

SUMMARY

Pain is an unpleasant, subjective, sensory, and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage. It is characterized by duration (acute and chronic), origin (cutaneous, visceral, bone, muscular, etc.), etiology (nociceptive, neurological, inflammatory and dysfunctional) and intensity (mild, moderate, severe).

Pain is followed by many diseases and conditions. If acute pain is treated inappropriate way, it can cause many negative effects on organs and whole organ system. The goal is to treat acute pain adequately so it would not increase and gradually develop into cronic pain by prolonged nociceptor stimulation.

It is treated with analgesics we can divide on nonopioids, opioids and adjuvant therapy like antiepileptics, antidepressants and local anesthetics. Pharmaceutical industry has a challenge to

develop novel, more effective, more safety analgesics with less incidence of adverse effects, abuse potential and overdose. Hence, it is important to develop novel analgesics in order to minimize pain, restore function, provide sleeping, returning to job, improvement of quality of life. There are difficulties during the preclinical and clinical trials and big differences in patophisiology of pain. During the time, there is growing progress and understanding of the pathophysiology of pain, which brings to the discovering of novel potential targets and analgesics.

8. POPIS KRATICA

1) ATR -angiotenzinski receptor
2) AV blok - atrioventrikularni blok
3) cAMP – ciklički adenozin monofosfat
4) CB – kanabinoidni receptori
5) CGRP - eng. calcitonin gene-related peptide
6) CYP – citokrom P450
7) DDD/1000 stanovnika/dan – definirana dnevna doza na tisuću stanovnika po danu
8) GABA- gamaaminomaslačna kiselina
9) GPB-MOR agonist – engl. G protein-biased μ opioid receptor agonist
10) HIV- virus humane imunodeficijencije
11) H1 – histaminski receptori tipa 1
12) IL- interleukin
13) KOPB – kronična opstrukcija bolest pluća
14) MAO-B – monooksigenaza B
15) MAOI- inhibitor monooksigenaze
16) NMDA – N-metil-D-aspartat receptor
17) NRI – inhibitor ponovne pohrane noradrenalina
18) NSAR/NSAID- nesteroidni protuupalni lijekovi
19) PŽS- periferni živčani sustav
20) ROS- reaktivni kisikovi spojevi
21) SNRI - inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina
22) SRI- inhibitor ponovne pohrane serotonina
23) SSRI- selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina
24) SŽS- središnji živčani sustav
25) TRPV1 – engl.The transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (kapsaicinski receptor ili vaniloidni receptor)
26) VAS – vizualno-analogna ljestvica
27) VGSC – o naponu ovisni natrijevi kanali
28) 5HTA1 – 5 hidroksitriptaminski receptor 1A

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA
/ BASIC DOCUMENTATION CARD

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

NOVI ANALGETICI – ŠTO JE TREND?

Luciana Knežević

SAŽETAK

Bol je neugodno, subjektivno, osjetilno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisano u vrijeme takvoga oštećenja. Dijeli se s obzirom na trajanje (akutna i kronična), porijeklo (kutana, visceralna, koštana, mišićna i dr.), etiologiju (nociceptivna, neurološka, upalna i disfunkcionalna) i intenzitet (blaga, umjerena, jaka). Ona je popratna pojava brojnih bolesti i stanja. Neučinkovito liječena akutna bol ima niz negativnih učinaka na organe i organske sustave. Cilj je adekvatno liječiti akutnu bol kako ne bi dugotrajnim podraživanjem nociceptora postupno se pojačavala i prerasla u kroničnu bol. Liječimo ju analgeticima koje možemo podijeliti na neopioidne i opioidne analgetike te adjuvantnu terapiju u koju spadaju antiepileptici, antidepresivi te lokalni anestetici. Unatoč velikom broju danas dostupnih analgetika, liječenje akutne i kronične boli je još uvijek neadekvatno. Pred farmaceutskom industrijom je izazov za razvoj novih, djelotvornijih lijekova s manjom učestalošću štetnih učinaka i rizika od razvoja ovisnosti i predoziranja. Stoga je važno razvijati nove analgetike kako bi se primjenom adekvatne terapije smanjila bol, obnovila funkcija, omogućio miran san, povratak na posao, odnosno poboljšala kvaliteta života pacijentima. U razvoju lijekova javljaju se poteškoće tijekom pretkliničkih i kliničkih studija, velike su razlike u patofiziologijama boli. No, s vremenom se dolazi do sve većeg napretka i razumijevanja patofiziologije boli, a time i do otkrivanja novih potencijalnih ciljnih mjesta djelovanja i analgetika koji će na njih djelovati.

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

Rad sadrži: 66 stranica, 23 slike, 2 tablice i 90 literaturnhi navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: kronična bol, akutna bol, novi analgetici, nesteroidni protuupalni lijekovi, opioidi, antidepresivi, antiepileptici, kanabinoidi

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Komentor: **Dr. sc. Jasminka Peršec,** *docentica, Sveučilišta u Zagrebu Stomatološki fakultet i Klinička bolnica Dubrava*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Jasminka Peršec, *docentica, Sveučilišta u Zagrebu Stomatološki fakultet i Klinička bolnica Dubrava*

Dr. sc. Ana-Marija Domijan, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2019.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

NOVEL ANALGETICS – WHAT IS NEW TREND?

Luciana Knežević

SUMMARY

Pain is an unpleasant, subjective, sensory, and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage. It is characterized by duration (acute and chronic), origin (cutaneous, visceral, bone, muscular, etc.), etiology (nociceptive, neurological, inflammatory and dysfunctional) and intensity (mild, moderate, severe). Pain is followed by many diseases and conditions. If acute pain is treated inappropriate way, it can cause many negative effects on organs and whole organ system. The goal is to treat acute pain adequately so it would not increase and gradually develop into cronic pain by prolonged nociceptor stimulation. It is treated with analgesics we can divide on nonopioids, opioids and adjuvant therapy like antiepileptics, antidepressants and local anesthetics. Pharmaceutical industry has a challenge to develop novel, more effective, more safety analgesics with less incidence of adverse effects, abuse potential and overdose. Hence, it is important to develop novel analgesics in order to minimize pain, restore function, provide sleeping, returning to job, improvement of quality of life. There are difficulties during the preclinical and clinical trials and big differences in patophisiology of pain. During the time, there is growing progress and understanding of the pathophysiology of pain, which brings to the discovering of novel potential targets and analgesics.

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

Thesis includes: 66 pages, 23 figures, 2 tables and 90 references. Original is in Croatian language.

Keywords: cronic pain, acute pain, novel analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, antidepressants, antiepileptics, cannabinoids

Mentor: **Petra Turčić**, **Ph.D.** *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Co-mentor: **Jasminka Peršec**, **Ph.D.** *Assistant Professor, University of Zagreb School of Dental Medicine and University Hospital Dubrava*

Reviewers: **Petra Turčić**, **Ph.D.** *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Jasminka Peršec, **Ph.D.** *Assistant Professor, University of Zagreb School of Dental Medicine and University Hospital Dubrava*

Ana-Marija Domijan, Ph.D. *Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

The thesis was accepted: September 2019.