

**Opioidi - agonisti, antagonisti, indikacije i neželjena dejstva**



**Bol** je neprijatan individualni osećaj koji je teško definisati. Percepcija bola kod ljudi se razlikuje. Međunarodno udruženje za proučavanje bola definiše bol kao neprijatno perceptivno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva.

**Akutni bol** je normalan i predvidljiv fiziološki odgovor na nadražaj (mehanički, hemijski, toplotni), izazvan hirurškim postupkom, povredom ili akutnom bolešću. Hronični bol je patološki bol koji traje duže od uobičajenog vremena za zarašćivanje povrede ili lečenja bolesti. Uzroci su hronični i nepopravljivi patološki procesi u telesnim ćelijama i organima ili oštećenjima perifernog ili centralnog nervnog sistema.

**Hronični bol** može biti uzrokovan malignim i nemalignim bolestima i on danas predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Ovde ubrajamo hronične bolesti (npr. karcinom, artritis, dijabetes) i povrede (npr. hernijacija diska, oštećenje ligamenata). Hronični bol može dovesti do psihičkih problema. Stalni, neprekidan bol utiče na aktivnost pa može izazvati depresiju i teskobu, prekinut san, te ometati gotovo sve aktivnosti. Njegovo lečenje vrlo je zahtevno i najčešće zahteva multimodalni i multidisciplinarni pristup uz primenu različitih lekova i psiholoških metoda.

Savremeni pristup farmakoterapiji bola je multimodalan i preventivan. Multimodalan, znači da se kombinuju analgetici različitog mehanizma dejstva, kako bi se stvorila mogućnost za sinergizam u dejstvu i s najmanjim količinama pojedinačnih analgetika postigao optimalan efekat, uz minimalne neželjene efekte. Preventivan, znači da je bol lakše sprečiti nego lečiti, da treba energično lečiti akutni bol kako bi se sprečio nastanak hroničnog bola i izbegao loš efekat nelečenog bola na psihu čoveka, kao i preventivno primeniti analgetike kod bolnih dijagnostičkih i terapijskih procedura.

Bol se sastoji od perceptivne i emocionalne komponente. Kada nas nešto boli, ne samo da opažamo gde nas boli, kakav je taj bol po svojoj prirodi (probadajući, tišteći, oštar, tup i sl.) i intenzitetu (slab, umeren, jak), već imamo i emocionalni doživljaj, nekada straha, uznemirenosti i gotovo uvek „neopravdane kazne”, zbog čega patimo. Zato se često koristi termin „bolna patnja”. Ako je bol dugotrajan i/ili veoma jak može značajno da naruši kvalitet života.

Bol se može klasifikovati prema mehanizmu nastanka (nociceptivni i neuropatski), prema intenzitetu (blag, umeren i jak), prema trajanju (akutni i hronični).

Starenjem bol postaje manje intenzivan simptom različitih akutnih medicinskih problema i posle operativnih zahvata. Oko 40% pacijenata starijih od 65 godina osećaju blag bol ili nemaju bol uopšte tokom peritonita, intestinalne opstrukcije, pneumonije. „Nemi“ akutni infarkt miokarda je česta pojava kod starijih osoba. Smanjena osetljivost na bol, može kompromitovati opominjuću funkciju bola i povećati rizik od nedijagnostikovanja bolesti ili povrede kod starih. Nasuprot tome, postoje dokazi da se starenjem povećava osetljivost i smanjuje tolerancija na jak, perzistentan bol.

Cilj terapije bola je uklanjanje ili ublažavanje bola i to najčešće primenom lekova.

Kod nekih, prevashodno hroničnih bolova, mogu se koristiti i nefarmakološke metode: fizikalna terapija, hirurška intervencija, akupunktura, transkutana električna stimulacija (TENS) i dr.

Lekove u terapiji bola delimo na :

* klasične analgetike (opioidne i neopioidne)
* adjuvantne analgetike (antiepileptici, antidepresivi...)

Optimalni rezultati u ublažavanju bola dobijaju se kombinacijom farmakoloških i nefarma-koloških tretmana.

Opioidi su jedinstveni analgetici jer otklanjaju kako perceptivnu, tako i emocionalnu komponentu bola. Svi ostali analgetici, neopioidni i alternativni, otklanjaju samo perceptivnu komponentu bola .

Opioidni analgetici su najefikasniji analgetici koji mogu da ublaže i bolove najjačeg intenziteta (akutni infarkt miokarda, opekotine, frakture, kancerski bol). Izbor opioidnog analgetika kao i način njegove primene zavisi od analgetičke efikasnosti kao i kliničke situacije. Za dugotrajnu terapiju kancerskog bola koriste se opioidi za per os primenu sa produženim dejstvom ili transdermalni flaster. Odgovarajući injekcioni preparati opioidnih analgetika mogu se primenjivati putem specijalnog aparata kojim pacijent sam sebi dozira parenteralni preparat (i.v.), zavisno od intenziteta bola koji pacijent trpi (patient controlled analgesia-PCA).

Opioidni analgetici nemaju gornju granicu efikasnosti, tj. doza se može povećavati dok se bol ne otkloni, ali u praksi povećanje doze ograničavaju neželjeni efekti. Opioidni analgetici su prepoznatljivi po brzom razvoju fizičke zavisnosti ali ne i psihičke (osim ako se prekorače terapijske doze). Postepeni prekid terapije može sprečiti pojavu apstinencijalnog sindroma.

Prema mehanizmu nastanka bol može biti nociceptivni i neuropatski. Nociceptivni bol nastaje kao posledica fizičkog ili potencijalnog oštećenja tkiva i organa.

Prema mestu dejstva nokse i primarnih senzornih vlakana koja bivaju aktivirana, nociceptivni bol može biti somatski i visceralni.

**Somatski bol** je posledica aktivacije nociceptora somatskih senzornih vlakana koja inervišu površinska tkiva (kožu, potkožno tkivo) ili dublje strukture kao što su zglobovi, tetive, kosti, skeletni mišići, i tipično je dobro lokalizovan.

**Visceralni bol** nastaje kao posledica aktivacije nociceptora u unutrašnjim organima karlice, abdomena i grudne duplje i tipično je slabo lokalizovan.

Za razliku od nociceptivnog bola, **neuropatski bol** nastaje kao posledica oštećenja nervnih vlakana bolnog puta.

Prema dužini trajanja bol može biti akutan i hroničan. **Nociceptivni bol** je najčešće akutan (zubobolja, glavobolja, posekotine, oderotine, prelomi i dr.) mada postoji i hroničan nociceptivni bol, npr. osteoartritis, reumatoidni artritis, dok je neuropatski bol najčešće hroničan. Postoje i bolovi koji po svojoj prirodi imaju elemente nociceptivnog kao i neuropatskog bola (kancerski bol).

Postoje ushodni (ascendentni) ekscitatorni i nishodni (descendentni) inhibitorni putevi bola. Ushodni putevi bola prenose ekscitatorne informacije od periferije, preko kičmene moždine do mozga, a nishodni putevi prenose inhibitorne uticaje od mozga do kičmene moždine. Na nivou kičmene moždine, tzv. „kapiji za bol” se sustiču ushodni i nishodni putevi, i u zavisnosti od rezultante tih uticaja pacijent će osetiti veći ili manji bol, ili uopšte neće osetiti bol.

**Opioidi**

**Opioidni analgetici**

"Opioidi" je generički naziv za prirodne ili sintetske tvari koje se vežu za specifične opioidne receptore u centralnom nervnom sistemu. Opioidne analgetike delimo na snažne agoniste, blage do umerene agoniste, opioide s mešanim dejstvom na receptore, te na ostale opioide. Fizička zavisnost javlja se često, ali psihička zavisnost se razvija kod malog broja bolesnika. Primenjuju se parenteralno, peroralno i rektalno, a neki i transdermalno, intranazalno i epiduralno.

**Istorijat**

Termin opioid odnosi se na bilo koju supstancu koja proizvodi efekte slične morfinu. Opijum je ekstrakt soka biljke maka (Papaver somniferum). Opijum sadrži mnoge alkaloide srodne morfinu. Opioidni analgetici blokiraju sprovođenje impulsa za bol od periferije ka mozgu.

Opijati su možda najstariji lekovi. Upotreba opijuma zabeležena je pre više od 2000 godina, a u Mesopotamiji još i ranije. Vekovima se opijum upotrebljavao kao sedativ, analgetik i sredstvo za uživanje, a tek od 19. veka započela je upotreba morfina, najvažnijeg sastojka opijuma, odgovornog za njegovo analgetsko delovanje. Opijum sadrži i druge alkaloide, među kojima su najvažniji kodein, papaverin i tebain.

Farmakološki efekti opijuma poznati su još iz doba starih Sumeraca. Prvi pisani dokument o soku maka ostavio je Teofrast još u 3. veku pre nove ere. Smatra se da mak vodi poreklo s područja između Jadranskog mora i Male Azije. Reč *opium* nastala je od grčke reči za sok, pošto se supstanca dobija iz soka maka (papaver somniferum). Lekari stare Arabije imali su iskustva u korišćenju opijuma, a arapski trgovci preneli su supstancu na Orijent gde je uglavnom korišćena za kontrolu dizenterije. Paracelzus je ponovo popularisao upotrebu opijuma u Evropi, nakon što je svojevremeno bila isključena iz upotrebe zbog toksičnosti. Serturner je izolovao čistu supstancu iz opijuma 1806.godine i nazvao je *morfin* po grčkom bogu Morfeju.Ubrzo je usledilo i izolovanje drugih alkaloida. Robikvet je izolovao kodein (1832), a Merk papaverin (1848). Do sredine XIX veka bilo je poznato više od 20 različitih alkaloida iz opijuma čije se prečišćavanje i korišćenje u medicinske svrhe sve više širilo.

 *Papaver somniferum*

Problem stvaranja zavisnosti od opioida podstaklo je traganje za novim analgeticima koji ne dovode do stvaranjja navike. Nešto pre i odmah nakon Drugog svetskog rata u kliničku praksu uvedena su sintetička jedinjenja kao što su meperidin i metadon, za koja je ubrzo otkriveno da imaju morfinske efekte. Nalorfin, derivat morfina, bio je izuzetak. On antagonizuje efekte morfina, pa je ranih pedesetih godina XX veka korišćen kao antidot pri trovanju morfinom.

Veće doze nalorfina mogu se koristiti kao analgetik nakon operacije, mada se klinički ne upotrebljava u te svrhe zbog neželjenih efekata kao što su disforija i uznemirenost. Međutim njegove neobične farmakološke osobine dovele su do razvoja novih kekova, kao što su relativno čist antagonist nalokson i jedinjenja sa mešanim svojstvom, kao što su pentazocine, butorfanol i buprenorfin.

Kompleksne reakcije morfina sa drugim lekovima sa mešanim osobinama agonist/antagonist kao što je nalorfin, navele su naučnike da pretpostave postojanje više klasa opioidnih receptora (Martin i Sloan 1977.). To je potvrđeno prvenstveno izučavanjem receptora za koje se ova jedinjenja vezuju, a zatim i kloniranjem četiri različite ali i bliske grupe opioidnih receptora. Ubrzo nakon toga izolovane su 3 klase endogenih opioidnih peptida. Oni su kodirani različitim genima i eksprimiraju se u različitim neuronskim putevima i tipovima ćelija, a imaju različitu selektivnost za različite klase opioidnih receptora.

**Opioidni receptori**

Opioidni analgetici deluju kao agonisti ili parcijalni agonisti opioidnih receptora. Skoro svi klinički važni opioidi imaju kao ciljno mesto dejstva μ receptore, jer vezivanjem za ove receptorske strukture izazivaju njihovu aktivaciju i analgeziju.

Na postojanje opioidnog receptora ukazuje strukturna sličnost velikog broja lekova iz grupe opioida, njihova stereospecifičnost, kao i postojanje specifičnih opioidnih antagonista. Postoje ubedljivi dokazi da opioidni antagonisti deluju kompetitivno sa opioidnin analgeticima, vezujući se za opioidni receptor. Ovaj receptor je verovatno jedan od proteolipida iz membrane nervnih ćelija. Opioidni receptor se nalazi samo u nervnim strukturama, kako u mozgu tako i u drugim organima. Aktivnost opijatnog receptora se gubi posle denervacije tkiva u kome se on nalazi.

U centralnom nervnom sistemu postoje najmanje četiri tipa opioidnog receptora: µ (mi, najlakše se može aktivirati morfinom), k (kapa, najlakše se može aktivirati katazocinom), δ (delta) i σ (sigma). Nadražaj mi receptora se povezuje sa analgezijom, depresijom disanja, euforijom i fizičkom zavisnošću. Nadražaj kapa receptora prouzrokuje analgeziju, miozu i sedaciju. Nadražaj sigma receptora uzrokuje nastajanje disforije i pojave halucinacije. Za sada nisu poznati određeni farmakološki efekti u centralnom nervnom sistemu čoveka koji bi se mogli povezati sa aktivacijom delta receptora.

Prema tome, delovanje opioidnih lekova i endogenih opioida kod čoveka se može povezati sa aktivacijom tri tipa opioidnih receptora: mi, kapa i sigma. Na ovim receptorima lekovi mogu delovati kao agonisti, kao parcijalni agonisti i antagonisti. Nalokson najlakše i najpotpunije blokira mi receptore, ali deluje i na druge tipove opioidnih receptora,

**Endogeni opioidi**

Endogeni opioidi su biološki aktivni peptidi koji se nalaze u centralnom nervnom sistemu i koji ispoljavaju slično delovanje kao morfin. Poznate su tri porodice ovih peptida: enkefalini, endorfini i dinorfini. Svaka od ovih porodica endogenih opioida potiče od posebnog polipeptidnog prekursora koji ima posebnu anatomsku raspodelu. Zbog toga se ovi prekusori nazivaju: prodinorfin, proenkefalin ipro-opiomelanokortin. Iz ovog poslednjeg, pored beta endorfina, nastaju još i melano-stimulantni hormone i adenokortikotropni hormoni.

Značajni efekti enkefalina i endorfina na ponašanje doveli su do shvatanja da opioidni receptori mogu imati i druge funkcije osim u modulaciji osećaja bola. Baš kao što i egzogeni opioidi mogu prouzrokovati euforiju i stanje emocionalnog razdvajanja od osećaja patnje, tako i endogeni opioidi verovatno mogu imati neku ulogu u afektivnoj i bihevioralnoj homeostazi.

**Lekovi na opioidnim receptorima**

**Specifični agonisti**

**Morfin** je prirodni alkaloid koji se dobija iz opijuma. Morfin je izolovan u čistom stanju 1803. godine i dobio je naziv po Morfusu, rimskom bogu sna. Tek je 1833. počela njegova proizvodnja u komercijalne svrhe (tvornica Macfarlane & Co. u Edinburghu, danas Macfarlane-Smith). Struktura morfina određena je 1902. godine. U medicini se koristi zbog snažnog analgetičkog dejstva. Zbog opasnosti od zavisnosti, koristi se retko, samo kod najtežih bolova. Predmet je zloupotrebe a predstavlja i polaznu sirovinu za dobijanje polisintetskih opijata, pre svega heroina.

Morfin se zajedno sa oksikodonom, diamorfinom (heroinom), oksikodonom, metadonom, fentanilom, derivatima fentanila, hidromorfonom, buprenorfinom, petidinom (meperidinom), tapentadolom ubraja u veoma efikasne (tzv. jake) opioide koji se koriste za umerene do jake akutne i hronične bolove, dok se kodein, dihidrokodein i tramadol ubrajaju u manje efikasne (tzv. slabe) opioide koji se najčešće primenjuju u kombinacijama sa NSAIL za otklanjanje blažih do umerenih bolova. Tramadol je slab agonist μ receptora i inhibitor preuzimanja noradrenalina i 5-HT u presinaptički završetak, tako da mu je mehanizam analgetičkog dejstva višestruk. Morfin je zlatni standard za jake akutne i hronične bolove.

Morfin deluje na sva tri tipa receptora, ali svoja farmakološka dejstva ostvaruje pre svega preko opioidnog receptora 3 (OR3). Glavna mesta delovanja morfina su centralni nervni sistem i gastrointestinalni trakt.

Centralni nervni sistem – morfin u nekim delovima CNSa deluje depresivno, a u drugima ekscitatorno.

Analgezija je najvažniji terapijski efekat morfina. Morfin je u stanju da ublaži i najjače bolove (infarkt miokarda, terminalne faze raka, prostrelne rane, opekotine, traume), i deluje kao specifični antagonista bola. To znači da se toksični efekti morfina (uključujući i zavisnost) ne ispoljavaju sve dok ima bola, ali ako bol naglo prestane mogu se javiti simptomi akutnog trovanja morfinom. Ne menjajući prag za ostala čula, morfin ublažava bol preko najmanje tri faktora:

1. promenom emocionalne reakcije prema bolu, verovatno najznačajnijim pojedinačnim efektom u otklanjanju postojećeg bola. Morfin pre svega deluje na doživljaj bola, uklanjajući panične reakcije i osećaj straha.
2. povišenjem praga osetljivosti bola, što je značajno ako se morfin primeni pre nastanka bola (npr. pred operaciju).
3. sedacijom, tokom koje se povećava i prag draži. U odgovarajućim uslovima, morfin može izazvati i san.
* Promene ponašanja se javljaju kako kod zavisnika i pacijenata sa bolom, tako i kod zdravih ljudi. Međutim, dok kod zavisnika (i bolesnika) izaziva euforiju, kod zdravih ljudi izaziva disforiju.
* Mučnina se javlja zbog stimulacije hemioreceptorne zone i dopaminskih receptora u produženoj moždini.
* Morfin, kao i svi opijati, snažno inhibira refleks kašlja.
* Gastrointestinalni trakt – morfin smanjuje pokretljivost creva, ali i povećava tonus glatkih mišića, čime izaziva opstipaciju. Zbog povećanja tonusa mišića žučnih i mokraćnih puteva, morfin nije dobro sredstvo za otklanjanje žučnih i bubrežnin kolika (osim ako se primenjuje zajedno sa spazmoliticima).
* Mioza se javlja kao posledica aktivacije OR3 receptora i predstavljaju značajnu karakteristiku za prepoznavanje trovanja opioidima, uključujući i morfinomaniju.
* Hipotenzija, bronhokonstrikcija i drugi efekti se javljaju samo posle unošenja velikih doza morfina i nisu od značaja, tako da se morfin može davati i kod srčanih oboljenja, uključujući infarkt miokarda.
* Neželjena dejstva koja pričinjavaju najviše problema su opstipacija i depresija disanja. Mogu se javiti i sedacija, mučnina i povraćanje, svrab, euforija.
* Međutim, najčešća greška u primeni opioida za lečenje jakog bola jeste propisivanje nedovoljne doze, što dovodi do nepotrebne patnje pacijenta. Odgovarajuća doza opioida je ona kojom se postiže poništenje bola. Akutno predoziranje morfinom dovodi do kome i depresije disanja.

**Metadon** je sintetička droga koja se koristi za smanjenje bolova, pre svega u supstitucionalnoj terapiji heroinskih zavisnika. Sam metadon izaziva zavisnost, ali su simptomi prestanka dejstva znatno blaži od heroina. Klinike mogu koristiti metadon u tretmanu samo uz stalnu superviziju upotrebe, a takav tretman može biti uspešan samo ako je kombinovan sa psihosocijalnom terapijom. Proizvodi se u obliku tableta ili kao tečnost zelene ili bledo žute boje. Rizik od predoziranja je veliki ako se ne koristi pod strogom kontrolom lekara, posebno ako se meša sa drugim drogama ili alkoholom. Često se koristi zajedno sa heroinom, što može da dovede do predoziranja i smrtnog ishoda.

**Fentanil** je jedan od najjačih opioidnih analgetika i narkotika koji su danas dostupni na tržištu. Naime, on je 100 puta snažniji i potentniji od morfina. Doze koje se primenjuju su izrazito male, a fentanil je izrazito lipofilan (u slobodnom prevodu: „mastoljubac“). Zbog svih tih karakteristika on se danas primenjuje u obliku transdermalnih flastera. Fentanil u obliku flastera se koristi u terapiji hroničnog bola kod karcinoma, tvrdokornih bolova koji zahtevaju analgeziju opioidima.

Međutim, ako se fentanil primeni intavenski (u kombinaciji s recimo, droperidolom) tada nastupa stanje neuroleptanalgezije. To je stanje u kome je pacijent smiren, bez ikakvog straha, apatičan i ravnodušan na sve što mu se događa. Takođe, osećaj za bol je izrazito smanjen, ali svest ostaje očuvana. Zbog kratkog delovanja fentanila pogodan je za kratke i banalne operacije ili endoskopiju.

**Meperidin** je vrlo sličan morfinu po svom morfološkom dejstvu, osim što može da izazove nemir pre nego sedaciju. Takođe ima dodatno antimuskarinsko dejstvo, koje može (kao neželjeni efekt) da ima za posledicu sušenje usta i zamagljen vid. Primenjuje se oralno ili intramuskularno i dužina dejstva mu je znatno manja nego kod morfina. Izaziva vrlo slična euforična stanja i može da izazove zavisnost u istoj meri kao i morfin. Petidin se koristi umesto morfina za analgeziju tokom porođaja, jer ima kraće dejstvo delovanja.

**Pentazocin** je mešoviti agonist-antagonist morfina. U malim dozama, njegovo dejstvo je veoma slično morfinu, ali povećanje doze ne izaziva odgovarajuće povećanje efekta. Zbog toga u velikim dozama, pentazocin izaziva samo blagu depresiju disanja, ali izaziva izraženu disforiju sa noćnim morama i halucinacijama. Takođe teži da izazove povišenje krvnog pritiska. Pokazuje manju tendenciju da izazove zavisnost, a njegova akutna toksičnost je mnogo manja.

**Tramadol** je noviji opioidni analgetik. Njegova analgetska aktivnost je značajno slabija od one morfina. Njegova sposobnost da inhibira disanje je izuzetno slaba, dok je rizik razvoja zavisnosti minimalna. Ali, ipak je veoma dobar analgetik. Izgleda da njegov mehanizam delovanja nije u potpunosti isti kao kod drugih opioida jer on deluje i preko noradrenalina i serotonina u kičmenoj moždini.

Tramadol se primenjuje u obliku kapsula, tableta, retard preparata, čepića, kapi i injekcija kod sledećih stanja: srednje jaki do jaki akutni ili hronični bol, bol kod tumora i infarkta miokarda, bol kod dijagnostičkih i terapijskih zahvata.

**Parcijalni agonisti**

Neki opioidni antagonisti nisu puni antagonisti već pokazuju i slabu agonističku aktivnost. Drugim rečima, ova jedinjenja deluju kao parcijalni agonisti na opioidne receptore (u odsustvu punog agoniste, npr. morfina). Ako se uzimaju posle morfina (tj. u prisustvu punog agoniste) deluju kao kompetitivni antagonisti i mogu se koristiti kod trovanja opioidima.

**Specifični antagonisti**

Najpoznatiji antagonisti opioida su nalokson, nalorfin i levalorfin. Oni su N-substituisani derivati oksimorfono, morfina i levorfanola. Ovi lekovi kompetitivnim mehanizmom antagonizuju delovanje opioida, istiskujući ih sa opioidnih receptora. Antagnisti opioida skoro trenutno prekidaju sve depresivne efekte opioida.

Antagonisti ispoljavaju dve vrste efekata:

1. Ovi lekovi sami po sebi ispojavaju skoro sve efekte kao i morfini drugi opioidi. Svi ti efekti se vide ukoliko bolesnik nije dobio neki od opioida. Posle malih doza ovi lekovi prouzrokuju čak i euforiju. Posle većih doza nastaje disforija, slabjeg ili jačeg stepena, te zbog toga nema opasnosti od navikavanja. Nalokson je u ovoj grupi izuzetak jer ne prouzrokuje nikakva “ morfinska” dejstva te se može smatrati čistim antagonistom.
2. Oni antagonizuju sva depresivna dejstva opioida, a naročito depresiju disanja. Kod osoba zavisnih od uzimanja opioida , ovi lekovi trenutno prouzrokuju apstinencijalni sindrom. Međutim, antagonisti opioida ne modifikuju stimulantne efekte opioida.

**Indikacije**

***Klinička primena opioidnih analgetika***

Opioidi se primenjuju u sledećim indikacijama:

* akutni bolovi srednjeg i jakog intenziteta (postoperativan bol, infarkt miokarda, frakture, opekotine)
* hroničan jak bol (kancerski bol)
* akutni edem pluća (smanjuju prethodno i naknadno opterećenje srca, otklanjaju
* hiperekscitabilnost respiratornog centra, smanjuju anksioznost)
* premedikacija uoči operacije
* opšta i regionalna anestezija (fentanil i derivati)
* terapija opioidne zavisnosti (metadon, buprenorfin)
* terapija kašlja (kodein, dekstrometorfan, folkodin)
* terapija dijareje (loperamid – „periferni opioid”)

**Suzbijanje bolova-** Morfin se oristi za suzbijanje samo najjačih bolova, kao na primer kod: opekotina teških fraktura, infarkta miokarda,šokaiI malignih oboljevanja. Bolovi kod bubrežne i žučne kolike otklanjaju se kombinacijom morfina, ili nekog drugog opioida sa spazmolitičkim lekovima, Slabiji bolovi uklanjaju se blagim analgeticima.

**Preanestetička priprema -** Morfin (kao i drugi opioidi) se koristi pre anestezije za psihičko umirenje bolesnika. Ovaj lek je posebno neophodan kod bolesnika koji osećaju veliki strah od operacije. U slučaju potrebe morfin i drugi opioidi mogu biti primenjeni *intra operationem.*

**Uporni kašalj** kod malignih oboljenja pluća može se suzbiti i dozama koje su znatno niže od onih koje se koriste za analgeziju.

**Dijareja,** bez obzira na uzrok nastajanja, može se efikasno zaustaviti bilo kojim opioidom. Bez obzira na ovako snažan efekat ova procedura je medicinski neopravdana jer je neophodno prvo lečiti uzrok bolesti, pa tek onda simptome.

**Akutni edem pluća -** Morfin znatno poboljšava dispneju koja prati akutni edem pluća i insuficijenciju leve srčane komore. Mehanizam ovog povoljnog dejstva morfina nije jasan, ali verovatno uključuje smanjenje percepcije samog osećaja dispneje, smanjenje anksioznosti, kao i smanjenje predhodnog i naknadnog opterećenja miokarda.

**Kombinovana terapija** - U stanjima hroničnog jakog bola sa periodičnim probojem bola, preporučuje se kombinacija sporo-oslobađajuće-formulacije morfina za bazični bol i kratko-delujuća formulacija (bukaleta) fentanila, koji ima brzi početak dejstva, za probojni bol. Za inflamatorni ili nociceptivni umereni bol često se koriste kod nas i u svetu kombinacije slabog opioida, kodeina, i drugih analgetika kao što je paracetamol ili neki NSAIL. U slučaju neuropatskog bola koriste se druge vrste analgetika, tzv. atipični analgetici, kao što su antiepileptici (karbamazepin pregabalin, gabapentin) ili antidepresivi (amitriptilin, duloksetin) sami ili u kombinaciji sa opioidima.



**Doziranje i način primene - Morphine hydrochloride - Rastvor za injekciju**

****

Injekcija se može primeniti intravenskim, intramuskularnim, supkutanim ili epiduralnim putem.

**Odrasli:**

Terapijska doza se zasniva na jačini bola, odgovoru i toleranciji pacijenta.

* ***Uobičajena doza za supkutanu ili intramusku-larnu primenu*** iznosi 10 mg na svaka 4 sata, ali može varirati u opsegu od 5 mg do 20 mg.
* ***Uobičajena doza za intravensku primenu*** je 2,5 mg do 15 mg, ne češće nego na 4 sata, po potrebi, ali primenjena doza i interval doziranja se mora titrirati u skladu sa odgovorom pacijenta, sve dok se ne postigne analgezija.
* ***Uobičajena doza za epiduralnu primenu*** je od 2 do 5 mg, primenjena u lumbalnoj regiji, koja dovodi do ublažavanja bolova tokom 24 časa. Ako se ne postigne zadovoljavajući odgovor, može se primeniti dodatna doza od 1 do 2 mg u intervalima potrebnim da se postigne analgezija.

Ne sme se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 10 mg tokom 24 časa.

* ***Dodatna terapija infarkta miokarda:*** Preporučena inicijalna doza je 5 do 10 mg sporom intravenskom injekcijom (1-2 mg/minutu), praćenih dodatnim 5 do 10 mg, ako je potrebno.
* ***Ublažavanje dispneje kod akutnog edema pluća:*** Spora intravenska injekcija (2 mg/min) u dozi od 5 do 10 mg. Supkutana primena leka nije indikovana kod edematoznih pacijenata.
* ***Preanestetička medikacija:*** Preporučena doza do 10 mg, primenjena intramuskularno ili supkutano, 60-90 minuta pre anestezije.

**Deca:**

Kod dece lek se može primenjivati isključivo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, pod nadzorom pedijatra specijaliste sa iskustvom u primeni ovog leka. Deca do 2 godine starosti mogu da budu osetljivija na efekte opioidnih analgetika, uključujući morfin, naročito na efekat depresije disanja, zbog čega se preporučuje stalni nadzor od strane lekara. Kod pedijatrijskih pacijenata koji primaju opioidne analgetike moguća je pojava paradoksalne ekscitacije.

U terapiji akutnog bola kod dece preporučuje se intravenska primena (spora intravenska injekcija ili intravenska infuzija).

* Novorođenčad: inicijalna doza iznosi 0,05 mg/kg telesne mase na svakih 6h (razblaženo sa izotoničnim rastvorom 0,9% NaCl); doza se prilagođava u zavisnosti od terapijskog odgovora.
* Deca uzrasta od 1 do 6 meseci: inicijalna doza iznosi 0,1 mg/kg telesne mase na svakih 6h (razblaženo sa izotoničnim rastvorom 0,9% NaCl); doza se prilagođava u zavisnosti od terapijskog odgovora.
* Deca uzrasta od 6 meseci do 12 godina: inicijalna doza iznosi 0,1 mg/kg telesne mase na svaka 4h (razblaženo sa izotoničnim rastvorom 0,9% NaCl); doza se prilagođava u zavisnosti od terapijskog odgovora.
* Adolescenti uzrasta od 12 do 18 godina: inicijalna doza iznosi 2,5 – 5 mg na svaka 4h (razblaženo sa izotoničnim rastvorom 0,9% NaCl); doza se prilagođava u zavisnosti od terapijskog odgovora.

**Stariji:**

Usled moguće pojave respiratorne depresije, neophodan je oprez pri primeni morfina starijim osobama. Može biti potrebna redukcija doze.

**Insuficijencija jetre i bubrega:**

* Kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre i/ili insuficijencijom bubrega (brzina glomerularne filtracije 10-50 mL/min) se preporučuje smanjenje doze za 25%.
* Kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (brzina glomerularne filtracije < 10 mL/min) dozu treba smanjiti za 50%.

U slučaju potrebe da se razblaži rastvor sadržan u bočici, moguće je koristiti 0,9% rastvor natrijum-hlorida (fiziološki rastvor) ili 5% rastvor glukoze.

 **Neželjena dejstva**

Neželjena dejstva opioida su: depresija disanja, muka, povraćanje, opstipacija, tolerancija na opioide, apstinencijalni sindrom, retencija mokraće, svrab, urtikarija.

**Akutno trovanje morfinom**

Upotrebljavan bez postojećeg bola, morfin deluje toksično. Kod osoba koje nisu koristile morfin, toksične su doze veće od 0,1 grama. Deca su još osetljivija na morfin od odraslih, zbog nerazvijene krvno-moždane barijere.

Akutno trovanje može biti samuobilačko ili slučajno (kod predoziranja). Javlja se euforija, koju prati mučnina, žeđ, hipotenzija, hipotermija, halucinacije, mioza, nesavladiva potreba za snom, koma i smrt usled depresije centra za disanje. Smrt nastupa za 1-24 sata.

Kao specifičan protivotrov se koristi nalokson. Zbog kratkog poluživota naloksona, potrebno je ponavljati injekcije više puta, sve dok ne prođe dejstvo morfina. Uz nalokson, daje se i kiseonik i infuzije tečnosti.

**Hronično trovanje morfinom**

Posle naglog prekida uzimanja morfina kod zavisne osobe javlja se apstinencijalni sindrom. Simptomi koji se razvijaju u okviru apstinencijalnog sindroma, upravo su suprotni uobičajenim farmakološkim efektima morfina. Među ovim simptomima najvažniji su: nesanica, nemir i razdražljivost, midrijaza i dijareja.



**Kontraindikacije**

Kontraindikacije za primenu opioida su: povreda glave, akutna respiratorna depresija, GIT opstrukcija, uključujući i paralitički ileus, srčana slabost kao posledica hroničnog oboljenja pluća.

**Primena opioidnih analgetika u trudnoći i dojenju**

Slabi i jaki opioidni analgetici imaju kategoriju rizika FDA C i mogu se primenjivati ako je indikovano, posebno ako se radi o kratkotrajnoj primeni.

Opioidni analgetici su obično kompatibilni s dojenjem, ali se ne može se isključiti dejstvo na dojenče u vidu sedacije i respiratorne depresije, posebno uz jake opioide.

**Tolerancija i zavisnost na opioide**

Kada se opioidi duže koriste mogu se javiti tolerancija i fizička zavisnost (apstinencijalni sindrom). Tolerancija na opioide se javlja kako na njihova željena tako i na neželjena dejstva, izuzev opstipacije (zahteva redovnu primenu laksanasa ili perifernih antagonista opioidnih receptora, kao što je metilnaltrekson) i mioze. Tolerancija se definiše kao potreba za povećanjem doze kako bi se postigao analgetički efekat kao na početku primene. Međutim, tolerancija na analgetički efekat opioida se razvija vrlo sporo, i pacijent koji je na hroničnoj terapiji zbog kancerskog bola može biti na jednoj dozi opioida tokom dugog perioda, i potreba za povećanjem doze je pre posledica povećanja bola usled progresije bolesti nego razvoja tolerancije. Ukrštena tolerancija među μ agonistima postoji, ali nije potpuna, što daje mogućnost rotacije opioida i postizanja boljeg terapijskog odgovora.

Različiti jaki opioidi aktiviraju različite podtipove opioidnih receptora ili modulišu signalne puteve jednog opioidnog receptora na različite načine, što može predstavljati osnovu za sinergizam među njima.

Za smanjivanje apstinencijalnog sindroma savetuje se postepeno obustavljanje terapije. Fizička zavisnost je posledica neuroadaptivnih mehanizama koji su u vezi sa intracelularnim drugim glasnicima kako na centralnom tako i na perifernom nivou.

Apstinencijalni sindrom kao posledica nagle obustave opioida se karakteriše: lakrimacijom, midrijazom, rinorejom, zevanjem, tremorom, znojenjem, piloerekcijom, mučninom, dijarejom, nesanicom, anksioznošću, slabošću, grčevima u stomaku i mišićima, bolovima u telu, ubrzanjem srčanog rada i disanja. Dakle, u apstinencijalnom sindromu se javljaju efekti koji su suprotni od efekata u prisustvu opioida.

Simptomi obustave obično dostižu svoj maksimum 2-3 dana od obustave i mogu trajati nekoliko dana. Tokom sindroma obustave simpatikusna aktivnost je dramatično povećana. Sindrom obustave nema klinički značaj kod pacijenata koji su na hroničnoj terapiji kancerskog bola. Samo tolerancija i apstinencijalni sindrom nisu dovoljni za dijagnozu sindroma zavisnosti od opioidnih analgetika. Za to je neophodno postojanje adikcije ili psihičke (psihološke) zavisnosti, koju karakteriše neodoljiva želja da se uzme lek/droga.

Zavisnost kao posledica terapijske upotrebe opioida kod pacijenata sa akutnim ili kancerskim bolom je ekstremno retka/ne postoji. Pod zavisnošću se podrazumeva:

1. neodoljiva želja za lekom/drogom i gubitak kontrole nad upotrebom leka/droge,

2. poremećaj funkcionisanja, uključujući i zanemarivanje drugih zadovoljstava i interesovanja i 3. upotreba leka bez obzira na štetne posledice po pacijenta/zavisnika.

Zavisnost i izrazita depresija disanja gotovo nikada ne mogu da se jave kod terminalnih pacijenata. Zato strah od zavisnosti ne treba da spreči povećanje doze opioida kada pacijent i dalje pati od bola.

U današnje vreme nijedan pacijent sa kancerskim bolom ne sme da pati od nelečenog bola i ovakvi pacijenti zahtevaju regularnu primenu analgetika po satnici a ne po potrebi. Kod nekih pacijenata, kod kojih bol nije otklonjen, može da se javi tzv. pseudozavisnost, ponašanje koje podseća na patološku zavisnost. Ova pseudozavisnost nestaje sa povećanjem doze leka, kada se postigne adekvatna analgezija.

**Pravni okvir za propisivanje opioida**

Opioidni analgetici imaju dvojnu prirodu. S jedne strane, ovi lekovi su ključni za uspešno lečenje umereno jakog i jakog kancerskog bola. Morfin se nalazi na listi esencijalnih lekova SZO, što potvrđuje njegovu vrednost i značaj u medicini. S druge strane, opioidi kao supstance imaju potencijal za zloupotrebu i mogu izazvati sindrom zavisnosti kada se zloupotrebljavaju, zbog čega se ubrajaju u narkotike.

Termin narkotik obuhvata supstance koje imaju legitimnu upotrebu u medicini (npr. opioidni analgetici), ali i supstance koje se ne koriste kao lekovi (npr. kokain, heroin). Proizvodnju, promet, propisivanje i izdavanje narkotika regulišu posebni propisi. Jedinstvena konvencija o narkoticima UN uvažava dvojnu prirodu narkotika.

Prema preporukama SZO, pri upotrebi termina u propisima za kontrolu narkotika treba napraviti jasnu razliku između legitimne upotrebe narkotika koji se koriste u medicini za lečenje bola i zloupotrebe narkotika, odnosno zavisnosti od narkotika. U našem zakonu, narkotici se nazivaju opojnim drogama i definišu kao “supstance prirodnog i sintetičkog porekla čijom se upotrebom mogu stvoriti stanja zavisnosti koja mogu da izazovu oštećenja zdravlja ili na drugi način ugroze ljudski integritet u fizičkom, psihičkom i socijalnom smislu...”

Naši propisi ograničavaju maksimalnu količinu opiodnog analgetika koja se može propisati na recept. Takođe, organičena je i dužina trajanja lečenja na maksimalno 14 dana. Od ovoga su izuzeti bolesnici sa malignim oboljenjima, količina opioida koja im se može propisati nije ograničena, ali jeste maksimalno trajanje lečenja koje iznosi 14 dana. Restrikcije koje se odnose na količinu leka koja se može propisati pacijentu onemogućavaju lekaru da izađe u susret individualnim potrebama bolesnika kada je reč o lekovima protiv bola. Savremene preporuke za lečenje bola ukazuju na to da za jake opioide ne postoji tzv. maksimalna doza. Naprotiv, postoji samo efikasna doza ili optimalna doza, a to je doza koja otklanja bol bez pojave neprihvatljivih neželjenih dejstava. Efikasna doza je za svakog bolesnika individualna, te prema tome količina leka koja se može propisati na recept ne bi trebalo da bude ograničena tzv. maksimalnom dozom. SZO predlaže da se trajanje lečenja ograniči na 28-30 dana. Maksimalan broj opioida koji se može propisati u isto vreme bolesnicima u Srbiji iznosi jedan.

Republika Srbija je donela Nacionalnu strategiju za palijativno zbrinjavanje, koja u prava pacijenata uključuje pravo na otklanjanje bola i prepoznaje opioidne analgetike kao neophodne i nezamenjive lekove za uspešno otklanjanje kancerskog bola i palijativno zbrinjavanje. Ova strategija uvažava obavezu vlade da obezbedi i osigura dostupnost opioida za primenu u medicine.

**Zaključak**

Opioidi (narkotički analgetici) su grupa analgetika koja u većoj ili manjoj dozi uzrokuju stvaranje zavisnosti. Oni su snažniji analgetici i mogu suzbiti čak i najjače bolove (opekotine, frakture, maligne bolesti).

Svi opioidi deluju na zajednički opioidni receptor u centralnom nervnom sistemu.

Najpoznatiji opioidni agonisti su morfin, metadon, fentanil, meperidine, dok su najpoznatiji antagonisti nalokson i naltrekson. Indikacije za korišćenje opioida susuzbijanje najjačih bolova (opekotina, teške frakture, infarkt miokarda, maligna oboljenja), akutni bol, hroničan jak bol,

preanestetička priprema i održavanje, akutni edem pluća.

Neželjena dejstva su depresija disanja, muka, povraćanje, opstipacija, tolerancija, apstinencijalni sindrom, retencija mokraće, svrab, urtikarija,akutno i hronično trovanje morfinom.