Propisivanje opioidnih analgetika kod osoba starije životne dobi: uloga ljekarnika

Palac, Zvonimir

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:163:984283

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Zvonimir Palac

Propisivanje opioidnih analgetika kod osoba starije životne dobi: uloga ljekarnika

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Sociologija i zdravstvo Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Živke Juričić.

Zahvala:

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Živki Juričić na pomoći i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem roditeljima na svemu što su mi pružili, što su mi omogućili bezbrižno studiranje i uvijek bili velika podrška. Žao mi je zbog stresa ako sam vam ga prouzročio.

Zahvaljujem bratu Ivanu i šogorici Kristini koji su također bili velika podrška tijekom cijelog studiranja i kojima sam se uvijek mogao obratit ako mi je trebala pomoć.

Veliko hvala mojoj Anji koja je bila uvijek uz mene. Hvala za sve antistres i motivirajuće razgovore kada je bilo teško, za sva druženja nakon dugih dana učenja, koja su mi puno pomogla i na neki način bila odmor od svega, za sve što si učinila za mene u proteklih 5 godina. S tobom je studiranje prošlo jako brzo.

Zahvaljujem se ekipi Tulipana i Kanalista s kojima je studiranje prošlo brzo, na svakom antistres nogometu nedjeljom i svakoj proslavi položenog ispita.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Socio-demografski trendovi starenja stanovništva 1
1.2. Specifični medicinski problemi osoba starije životne dobi 1
1.3. Opioidni analgetici 2
1.4. Farmakokinetika 4
1.4.1. Apsorpcija 4
1.4.2. Distribucija lijeka u organizmu 5
1.4.3. Metabolizam 6
1.4.4. Izlučivanje 7
1.5. Farmakodinamika 8
1.5.1. Mehanizam djelovanja 8
1.3.2. Učinak opioidnih analgetika na organske sustave 10
2. OBRAZLOŽENJE TEME 13
3. MATERIJALI I METODE 14
4. REZULTATI I RASPRAVA 15
4.1.Klinička upotreba opioidnih analgetika 15
4.2. Neželjeni štetni učinci opiodnih analgetika i njihova toksičnost 16
4.3. Morfin 19
4.4. Kodein 20
4.5. Oksikodon 20
4.6. Hidromorfon 22
4.7. Fentanil 23
4.8. Tramadol 24
4.9. Metadon 25
4.10. Buprenorfin 26
4.11. Tapentadol 27
4.12. Izazovi propisivanja lijekova kod osoba starije životne dobi 28
4.13. Prikladna primjena opioida kod osoba starije životne dobi 31
4.14. Upravljanje nuspojavama uzrokovane opioidnim analgeticima 31
4.15. Pristup primjeni opioida kod osoba starije životne dobi 33
4.16. Ljekarnička skrb 34

4.17. Uloga ljekarnika u liječenju boli 35
5. ZAKLJUČAK 36
6. LITERATURA 37
7. SAŽETAK/SUMMARY 39

1. UVOD

1.1. Socio-demografski trendovi starenja stanovništva

Svjetsko stanovništvo je sve starije. Gotovo svaka zemlja doživljava rast broja i udjela starijih osoba u njihovoj populaciji. Po definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) starija životna dob uključuje sve osobe starije od 65 godina (www.who.int). U 2011. godini svjetska populacija dostigla je 7 milijardi stanovnika, a prema posljednjim podacima na svijetu živi 7,6 milijardi stanovnika (www.worldometers.info). Prema podacima Ujedinjenih naroda (UN) u 2017. godini na svijetu je živjelo više od 900 milijuna osoba starijih od 65 godina, što je negdje oko 13% populacije, te na godišnjoj razini taj broj raste za 3%. Smatra se da će se taj broj do 2050. godine udvostručiti, a do 2100. godine čak i utrostručiti. Procjenjuje se da je srednja životna dob danas u svijetu 30 godina (www.un.org).

Od svih zemalja na svijetu upravo je u Europskoj uniji (EU) najveći udio stanovnika starijih od 65 godina i iznosi 25%. Životni vijek stanovništva u spomenutim zemljama povećao se za 10 godina u odnosu na rane 1960-e pri čemu žene i dalje u prosjeku žive duže od muškaraca. I dok se konstantno produljuje prosječna životna dob, istovremeno pada prosječan broj novorođenčadi (od oko 2,5 djece po ženi 1960. godine na 1,6 danas) (www.un.org). Nastali jaz je krajnje zabrinjavajući jer ima brojne negativne posljedice na ukupan razvoj društva.

Prosječna životna dob u Republici Hrvatskoj (RH) danas je 42,6 godina, što nas svrstava među najstarije nacije Europe. Negdje oko 19% populacije RH obuhvaćaju osobe starije od 65 godina (www.dzs.hr).

Broj stanovnika koji imaju 65 ili više godina raste puno brže nego što rastu mlađe dobne skupine, te se smatra da je starija populacija najbrže rastući segment globalne populacije. Smrtnost u starijoj životnoj dobi je sve manja. Prije 100 godina samo je 41% populacije doživjelo starosnu dob, a 2003. godine taj broj se više nego udvostručio (83%). Ovakvi demografski pritisci uzrokuju drugačije potrebe za zdravstvenom skrbi i stvaraju brojne i dosad nepoznate zdravstvene probleme (Huang i Mallet, 2012).

1.2. Specifični medicinski problemi osoba starije životne dobi

Osim što predstavlja socijalni problem starenje populacije predstavlja sve ozbiljniji medicinski i javno zdravstveni problem. Starenje se naime definira kao progresivna, o

vremenu ovisna akumulacija promjena na molekularnoj, staničnoj i tkivnoj razini, koja rezultira gubitkom funkcionalnih jedinica, te dovodi do slabljenja regulacijskih mehanizama između stanica i organa. To sve uzrokuje pad kapaciteta homeostaze (Walker i Edwards, 2004).

Kao posljedica pada kapaciteta homeostaze međuostalim pojavljuje se ustrajana bol, koja može biti karcinomske ili nekarcinomske prirode. U liječenju takvog stanja koriste se Opioidni analgetici. Njihova upotreba se pokazala kao prikladna u terapiji umjerene do intenzivne i ustrajne boli. No u propisivanju opioidnih analgetika medicina i farmakologija stoje pred brojnim izazovima. U odabiru odgovarajuće terapije (vrsti lijeka i dužinira primjene) važno je voditi računa o nekoliko čimbenika: o općem zdravstevnom statusu bolesnika, osobnoj percepciji boli, interakciji među lijekovima i njihovim nuspojavama. Subjektivnu percepciju boli nastoji se objektivizirati. U tu svrhu razvijene su skale procjene boli. Cilj upravljanja boli ,korištenjem opioidnih analgetika, je postizanje poboljšane funkcije i kvalitete života (Huang i Mallet, 2012).

1.3. Opioidni analgetici

Opioidi su najsnažniji poznati analgetici. Dokazi o njihovom korištenju i zloupotrebljavanju potječu još od antičkih vremena. Njihova proizvodnja i korištenje odpočetka sve do danas je ispunjena brojnim sukobima i kriminalom (www.talbottcampus.com).

Opioidni analgetici su jedni od najpropisivanijih lijekova na svijetu. U SAD-u, između 2007.-2011. godine, kombinacija hidrokodon/paracetamol je zauzela prvo mjesto po izdavanju pojedinačnih lijekova na recept, dok je skupina analgetskih narkotika zauzela treće mjesto po ukupnoj potrošnji lijekova (Huang i Mallet, 2012).

Tijekom posljednjih 25 godina potrošnja opioida znatno je porasla jer su se počeli rabiti za liječenje ne samo kronične karcinomske boli nego i za liječenje akutne boli prouzročene različitim bolnim stanjima. Potrošnja opioida u SAD-u značajno raste ne samo zato jer se povećao broj indikacija, već se povećala i doza, tako da je doza morfina (ili ekvivalentna doza drugog opioida) od 96 mg u 1997. godini porasla na 710 mg po osobi u 2010. godini (Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli, 2014).

U Republici Hrvatskoj, prema podacima iz 2016. godine, analgetici se nalaze na 9. mjestu po potrošnji, te je u istoj godini na njih potrošeno oko 180 milijuna kuna. (www.halmed.hr)

Već je dugo poznato da morfin, koji je prototip opioidnih analgetika, iznimno uspješno ublažuje jaku bol. Izvor morfina je opij koji se dobiva iz maka, *Papaver somniferum* i *Papaver album.* Opijumski mak izvor je sirovog opija iz kojeg je Sertürner 1803. godine izolirao čisti alkaloid morfin. Nazvao ga je po Morfeusu, grčkom bogu snova (www.talbottcampus.com).

Postupak dobivanja morfina je sljedeći: čahura sjemenke se zareže i pri tome izlučuje bjelkastu tvar koja se pretvara u smeđu gumu, koja zapravo predstavlja sirovi opij. Opij sadrži oko 25 alkaloida, od kojih je glavni morfin, koji je prisutan u koncentraciji od 10%. Morfin je danas standard prema kojem se uspoređuju svi lijekovi sa snažnom analgetskom aktivnošću (Katzung i sur., 2012).

Opioidnim analgeticima pripadaju prirodni i polusintetski alkaloidni derivati opija, sintetski surogati, drugi opioidima slični lijekovi, čiju aktivnost blokira neselektivni antagonist nalokson, te neki endogeni peptidi koji djeluju na različite podtipove opioidnih receptora (Katzung i sur., 2012).

Opioidni lijekovi sprječavaju prijenos bolnih impulsa u središnji živčani sustav, te smanjuju i kvantitativno mijenjaju percepciju boli. U opioidne lijekove ubrajamo potpune agoniste, parcijalne agoniste i antagoniste. Vežu se na opioidne receptore μ (mi), κ (kappa) i δ (delta). Uz to, neki od njih se biotransformiraju u jetri, pa nastaju metaboliti s jačom analgetskom aktivnošću (Katzung i sur., 2012).

Brojne su i raznolike indikacije za primjenu opioidnih analgetika su: terapija jake, kronične, visceralne boli; uznapredovali karcinomi; postoperativni bolovi; saobraćajne i druge nesreće; akutni plućni edem; pankreatitis; osteoartritis; reumatoidni artritis; križobolja. Glavna kontraindikacija je ozljeda glave, ali jednako tako potrebno povećati oprez kod značajno oštećene funkcije jetre i bubrega (Zorc, 2016).

Nuspojave koje izazivaju opioidni analgetici su: depresija respiracije (dolazi do depresije respiratornog centra i smanjena je osjetljivost na ugljikov(IV)oksid), depresija centra za kašalj, ekscitacija, euforija, sedacija, mioza, mučnina, povraćanje, konstipacija, porast tonusa glatkih mišića (Zorc, 2016).

Djelovanjem na μ-receptore postiže se analgetsko djelovanje, ali također djelovanjem na iste receptore dolazi do respiratorne depresije, euforije i ovisnosti. Djelovanjem na κ-receptore postiže se slabiji analgetski učinak, a δ-receptori su manje značajni. Na staničnoj razini

opiodni analgetici djeluju tako što na postsinaptičkim neuronima otvaraju kanale za kalijeve ione i smanjuju podražljivost neurona, te također moduliraju oslobađanje neurotransmitora (Katzung i sur., 2012; Zorc, 2016).

Opioidni alkaloidi postižu analgeziju djelovanjem na receptore u središnjem živčanom sustavu koji sadržava peptide s farmakološkim svojstvima sličnim opioidima. Spomenute endogene tvari općenito nazivamo endogenim opioidnim peptidima. Najpoznatije su tri skupine endogenih opioida: endorfini, encefalini i dinorfini. Sve navedene skupine nastaju iz triju prekursorskih molekula: prepro-opiomelanokortina (POMC), preproencefalina (proencefalin A) i preprdinorfina (proencefalin B). Endogene opioidne prekursorske molekule nalaze se na mjestima u središnjem živčanom sustavu gdje se obavlja modulacija osjeta boli. U stresnim situacijama kao što je predviđanje bolne situacije ili stvarni osjet boli, one se izlučuju i smanjuju osjet boli (Katzung i sur., 2012).

1.4. Farmakokinetika

1.4.1. Apsorpcija

Opioidni analgetici dobro se apsorbiraju supkutanom, intramuskularnom i intravenskom primjenom. Zbog intenzivnog metabolizma prvog prolaska kroz jetru oralna doza mora biti znatno viša nego parenteralna doza kako bi se postigao isti terapijski učinak. Budući da među bolesnicima postoji značajna varijabilnost u metabolizmu prvog prolaska, određivanje učinkovite oralne doze je izrazito otežano. Metabolizam prvog prolaska i ponavljanu parenteralnu primjenu možemo izbjeći nazalnom primjenom. Za sad se jedino butorfanol primjenjuje intranazalno. S obzirom na brojna trenutna istraživanja možemo očekivati još sličnih pripravaka.

Opioidni analgetici mogu se primijeniti i u obliku pastila apsorpcijom kroz sluznicu usne šupljine, te putem transdermalnih flastera koji omogućuju primjenu jakih analgetika tijekom više uzastopnih dana.

Uz sve navedene putove primjene opioidni analgetici primjenjuju se i bukalni transmukozni put. Riječ je o ljekovitim tvarima u obliku septoleta ili oblikovanih na štapiću u obliku lizalice (Katzung i sur., 2012).

1.4.2. Distribucija lijeka u organizmu

Unos opioida u različita tkiva i organe ovisi o brojnim fiziološkim i kemijskim čimbenicima. Svi opioidni analgetici vežu se za proteine plazme (ali različitim afinitetom), brzo napuštaju krv, te se u najvećim koncentracijama nakupljaju u dobro prokrvljenim organima kao što su mozak, pluća, bubrezi, jetra i slezena.

Koncentracija opioida u skeletnim mišićima mnogo je niža, ali oni ipak služe kao glavna pričuva zbog svog velikog ukupnog volumena. Kod česte primjene visokih doza ili kontinuirane infuzije lipofilnih opioidnih analgetika, može doći do akumulacije takvih lijekova. Stoga pacijenti koji imaju višak masnog tkiva, njegovim naglim gubitkom dolazi do naglog otpuštanja akumulirane količine opioidnih analgetika, koja u ovom slučaju nije poželjna (Katzung i sur., 2012).

Tablica 1. Usporedba različitih formulacija opioidnih analgetika (Huang i Mallet, 2012).

Lijek	Primjena lijeka	Početak djelovanja	Maksimum	Trajanje djelovanja
Buprenorfin	Transdermalni flaster	24-36 h	3 dana	7 dana
Kodein	Pripravak za oralnu primjenu kratkog djelovanja	30-60 min	1-1.5 h	4-6 h
	Pripravak za oralnu primjenu dugog djelovanja	30-60 min	3-4 h	12 h
	Subkutano (SC)	15-30 min	30-60 min	4-6 h
	Intramuskularno (IM)	10-30 min	30-60 min	4-6 h
Fentanil	Transdermalni flaster	6-8 h	24h	72 h
	IM	7-15 min	-	1-2 h
	Intravenski (IV)	Odmah	-	30-60 min
	Sublingvalne tablete (SL)	5-15 min	15-30 min	2 h
Hidromorfon	Pripravak za oralnu primjenu kratkog djelovanja	15-30 min	30-60 min	4-5 h
	Pripravak za oralnu primjenu dugog djelovanja (12 h)	15-30 min	4-5 h	12 h
	Pripravak za oralnu primjenu dugog djelovanja (24 h)	15-30 min	8h	24 h
	SC i IM	15 min	30-60 min	>5 h
	IV	5-10 min	15 min	4-5 h
Metadon	Pripravak za oralnu primjenu kratkog djelovanja	30-60 min	1.5-2 h	24-36 h
Morfin	Pripravak za oralnu primjenu kratkog djelovanja	30 min	60 min	4-5 h
	Tekući pripravak za oralnu primjenu kratkog djelovanja	20 min	60 min	4-5 h
	Pripravak za oralnu primjenu dugog djelovanja (12 h)	60 min	4-5 h	12 h
	Pripravak za oralnu primjenu dugog djelovanja (24 h)	60 min	10 h	24 h
	SC	50-90 min	1-1.5 h	4-5 h
	IM	30-60 min	0.5-1 h	4-5 h
	IV	5-10 min	15 min	4-5 h
Tapentadol	Pripravak dugog djelovanja	-	-	12 h
Tramadol	Pripravak za oralnu primjenu kratkog djelovanja	60 min	2-4 h	3-6 h
	Pripravak za oralnu primjenu kratkog djelovanja sa acetaminofenom	< 60 min	2-3 h	Do 9 h
	Pripravak za oralnu primjenu dugog djelovanja (24 h)	?	4-8 h, 12-15 h	24 h

1.4.3. Metabolizam

Opioidni analgetici metabolizmom se pretvaraju u polarne metabolite koji se izlučuju bubregom. Morfin, koji sadržava slobodne hidroksilne grupe, konjugira se i pretvara u morfin-3-glukuronid (M3G). M3G ima neuroekscitacijska svojstva. Samo 10% morfina metabolizira se u morfin-6-glukuronid (M6G), koji je zapravo aktivni metabolit s analgetskim učinkom četiri do šest puta većim od ishodne molekule.

Nakupljanje takvih metabolita može uzrokovati štetne učinke kod bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom i ako se primjenjuju visoke doze morfina kroz dulje razdoblje. U slučaju nakupljanja M3G može doći do ekscitacije središnjeg živčanog sustava (konvulzije), a ako se nakuplja M6G dolazi do pojačanog i produljenog opioidnog djelovanja. Ako se morfin istodobno primjenjuje s probenecidom ili lijekovima koji inhibiraju transport lijekova P-glikoproteinom, javlja se povećanje unosa M3G i M6G u središnji živčani sustav.

Hidromorfon se također metabolizira konjugacijom. Kao rezultat tog metabolizma nastaje hidromorfon-3-glukuronid (H3G) koji uzrokuje ekscitaciju središnjeg živčanog sustava. No valja istaknuti da u slučaju hidromorfona metabolizmom ne nastaju značajne količine hidromorfon-6-glukuronida.

Opioidni analgetici koji su u obliku estera metaboliziraju se jednostavnim tkivnim esterazama. Npr. heroin se hidrolizira u monoacetilmorfin, pa zatim u morfin koji se dalje konjugira s glukuronskom kiselinom.

Fenilpiperidnski opioidi (fentanil) razgrađuju se jetrenim oksidacijskim metabolizmom, nakon kojeg za izlučivanje ostaje vrlo mala količina nepromijenjenih ishodnih molekula. U jetri enzim CYP3A4 metabolizira fentanil N-dealkilacijom. Taj izoenzim prisutan je u sluznici tankog crijeva, te pridonosi metabolizmu prvog prolaska fentanila nakon oralne primjene. Pomoću drugog enzima, CYP2D6, metaboliziraju se kodein i oksikodon. Takvim metabolizmom nastaju potentniji metaboliti, kao npr. morfin demetilacijom kodeina.

Problem je polimorfizam CYP2D6 koji uzrokuje razlike u analgetskom odgovoru među različitim bolesnicima. Metaboliti oksikodona su od manje važnosti, te je za analgetsku aktivnost prvenstveno odgovorna ishodna molekula. Međutim, kod kodeina važna je njegova pretvorba u morfin, jer on sam po sebi ima nizak afinitet prema opoidnim receptorima. Zato neki bolesnici ne osjećaju dovoljan analgetski učinak, dok je kod drugih taj učinak pretjeran, ovisno o razlikama u metabolizmu lijeka (Katzung i sur., 2012).

Tablica 2. Usporedba metabolizma opioidnih analgetika (Huang i Mallet, 2012).

Lijek	Metabolički put	Aktivni metabolit	Metabolit s toksičnim učinkom	Komentar
Buprenorfin	CYP3A4	Da	-	Mogućnost lijek-lijek interakcija preko CYP3A4
Kodein	CYP2D6	Da	-	Za analgetski učinak potreban je metabolizam u morfin. Pojedinci s oštećenom aktivnošću CYP2D6 imaju manji analgetski učinak ili on izostaje.
Fentanil	CYP3A4	Ne	-	Mogućnost lijek-lijek interakcija preko CYP3A4
Hidromorfon	Glukurokonjugacija	Ne	Hidromorfon-3-glukuronid (H3G)	H3G uzrokuje neuroekscitacije
Metadon	CYP3A4	Ograničen	-	Brojne lijek-lijek interakcije preko CYP3A4
Morfin	Glukuronidacija	M6G	M3G	M3G uzrokuje neuroekscitacije
Oksikodon	CYP2D6	Da	-	Analgetski učinak ne izostaje u slučaju genetskog polimorfizma ili inhibicije CYP2D6 zazo što su i metaboliti uz oksikodon aktivni
Tapentadol	Glukuronidacija, oksidacija uz CYP2D6, CYP2C9 i CYP2C19	Ne	-	Nema dovoljno studija
Tramadol	CYP2D6 i CYP3A4	Da	-	Aktivni metabolit ima veći afinitet za μ-opioidne receptore nego lijek. Mogućnost lijek-lijek interakcija preko CYP2D6.

Svi opioidi koji se metaboliziraju putem CYP enzima (kodein, oksikodon, hidrokodon, fentanil, tramadol i metadon) su povezani sa bezbroj interakcija s drugim lijekovima i to može rezultirati smanjenjem ili povećanjem njihovog učinka. S druge strane opioidni analgetici (morfin, hidromorfon) koji se ne metaboliziraju istim putevim, stvaraju manje CYP-posredovanih interakcija (Huang i Mallet, 2012).

1.4.4. Izlučivanje

Glukuronski konjugati i polarni metaboliti opioidnih analgetika izlučuju se urinom i putem žuči. U urinu se može naći mala količina nemetaboliziranih lijekova. U žuči se mogu naći male količine glukuronskih konjugata, dok je enterohepatičko kruženje ipak samo mali dio procesa izlučivanja ovih lijekova (Katzung i sur., 2012).

1.5. Farmakodinamika

1.5.1. Mehanizam djelovanja

Agonisti opioidnih receptora postižu analgetski učinak tako što se vežu za receptore koji su povezani s G-proteinima. Takvi receptori se nalaze u regijama mozga i kralježničke moždine koji su odgovorni za prijenos i modulaciju osjeta boli.

Kao što je već navedeno, poznate su tri glavne skupine opioidnih receptora (μ, δ, κ), koji se nalaze u različitim dijelovima živčanog sustava. Svi navedeni receptori pripadaju skupini receptora povezanih s G-proteinima. Također su otkriveni mnogi podtipovi navedenih receptora, ali su do sada uspješno izolirani i opisani geni koji kodiraju samo jedan podtip iz svake od μ, κ, δ obitelji receptora. S obzirom da opioidni analgetici mogu djelovati kao potpuni agonisti, parcijalni agonisti ili antagonisti na više skupina i podtipova receptora, ne iznenađuje činjenica da svi oni imaju različite farmakološke učinke.

Što se tiče njihovog učinka na razini stanice, opioidni receptori putem interakcije s G-proteinima utječu na otvaranje ionskih kanala i mijenjaju količinu unutarstaničnih Ca^{2+} iona i fosforilaciju proteina. Opioidni analgetici obavljaju dvije aktivnosti. Prva je da zatvaraju kalcijske kanale na presinaptičkim živčanim završecima i tako smanjuju otpuštanje neurotransmitora. To je dokazano za nekoliko neurotransmitora kao što su glutamat, acetilkolin, noradrenalin i serotonin. Druga aktivnost je da uzrokuju hiperpolarizaciju stanice i na taj način inhibiraju postsinaptičke neurone otvaranjem kalijskih kanala.

Ukratko ćemo objasniti i vezu između fizioloških učinaka i vrste receptora. Danas poznati opioidni analgetici djeluju primarno putem μ-receptora. Učinci morfina kao što su analgezija, euforija, depresija disanja i fizička ovisnost također su rezultat djelovanja na μ-receptore. Treba istaknuti kako je analgetski učinak opioida složen te uključuje interakciju s δ i κ-receptorima. Ako bi razvili agoniste koji su selektivni za δ-receptore, to bi moglo biti korisno pod uvjetom da su štetni učinci manje izraženi nego u slučaju agonista μ-receptora. Za morfin se pouzdano zna da on djeluje i na δ i κ-receptore, ali nije do kraja razjašnjeno koliko to doprinosi njegovoj analgetskoj aktivnosti.

Tri glavna receptora nalaze se u stražnjim rogovima kralježničke moždine, u vrlo visokim koncentracijama. Receptori se također nalaze na neuronima za prijenos boli u kralježničkoj moždini i na primarnim aferentnim neuronima koji njima prosljeđuju bolnu poruku.

U djelovanju opioidnih analgetika jako su važne spinalna i supraspinalna aktivnost. Naime sistemske primjene opioidnih analgetika dolazi do supraspinalne aktivnosti, te kao posljedica nastaju depresija disanja, mučnina, povraćanje i sedacija. Primjenom opoidnih analgetika u subarahnoidalni ili epiduralni prostor postiže se lokalni analgetski učinak i smanjuju se nepoželjni učinci. No veliki problem je što se opioidni analgetici primjenjuju sistemski što znači da djeluju istodobno na više mjesta u organizmu.

Egzogeni opioidni agonisti, osim što imaju analgetski učinak, uzrokuju otpuštanje endogenih opioidnih agonista. Konkretno, egzogeni opioidni agonist djeluje na μ-receptore pri čemu dolazi do otpuštanja endogenih opioida koji dodatno djeluju na δ i κ-receptore, a sve zajedno u konačnici vodi do povećanog analgetskog učinka.

Osim spomenutog učinka, endogeni i egzogeni opioidi mogu postići analgetski učinak i na mjestima izvan središnjeg živčanog sustava. To se postiže djelovanjem na μ-receptore na perifernim završecima osjetnih neurona. Aktivacijom tih receptora smanjuje se aktivnost i otpuštanje transmitora iz osjetnih neurona (Katzung i sur., 2012).

Veliki problem kod primjene opioidnih analgetika je razvoj tolerancije i fizičke ovisnosti. Ponavljano ili dugotrajno primjenjivanje opioidnih analgetika dovodi do tolerancije. Što je zapravo smanjenje farmakološkog odgovora. Tolerancija nastaje adaptacijom organizma na trajnu nazočnost lijeka. Za ovu pojavu odgovorna su dva mehanizma: (1) ubrzanje metabolizma lijeka, većinom zbog povećane aktivnosti jetrenih ezima i (2) smanjenje broja receptora ili smanjenja njihovog afiniteta za lijek. Ovisno o stupnju tolerancije liječnik može povisiti dozu ili odrediti alternativni lijek (www.msd-prirucnici.placebo.hr).

Česti problem kod učestale primjene morfina ili njegovih derivata je da dolazi do smanjenja učinkovitosti lijeka. Da bi se postigao početni odgovor, moraju se primijeniti veće doze. Svako povećanje doze povećava rizik od nuspojava, pa čak i rizik od letalnog učinka. Osim tolerancije, opioidni analgetici mogu razviti i snažnu fizičku ovisnost. Fizička ovisnost je definirana karakterističnim sindromom ustezanja ili apstinencijskim sindromom koji se javlja nakon prestanka uzimanja lijeka ili kad se primijeni njegov antagonist. Primjerice, u liječenju jake kronične boli, dugotrajna aktivacija μ-receptora ima glavnu ulogu u započinjanju i održavanju tolerancije i fizičke ovisnosti.

Hipoteza o razvoju tolerancije i fizičke ovisnost temelji se na konceptu recikliranja receptora. Nakon aktivacije μ-receptora opioidnim analgetikom dolazi do njegove endocitoze, nakon koje slijedi resenzitizacija i recikliranje receptora natrag na plazmatsku membranu stanice.

Međutim, treba znati da u slučaju primjene morfina, on nije sposoban inducirati endocitozu μ-recepotora i dolazi do razvoja tolerancije i fizičke ovisnosti. Metadon, agonist μ-receptora, može inducirati endocitozu receptora, pa se koristi u liječenju tolerancije i ovisnosti. Sve to pokazuje da nam je za održavanje normalne osjetljivosti μ-receptora potrebna njihova inaktivacija/reaktivacija endocitozom i recikliranje.

Uz sve navedeno valja upozoriti da dugotrajna primjena opioidnih analgetika paradoksalno može povećati osjećaj boli i uzrokovati stanje hiperalgezije. Taj je fenomen primijećen pri davanju morfina i fentanila.

U kontekstu ove problematike javlja se hipoteza o rasparivanja receptora. Prema toj hipotezi, tolerancija nastaje kao posljedica poremećaja u strukturnim interakcijama između μ-receptora i G-proteina, sustava drugih glasnika i njihovih ciljnih ionskih kanala (Katzung i sur., 2012).

1.3.2. Učinak opioidnih analgetika na organske sustave

Učinci morfina, kojeg smatramo da je prototip opioidnih agonista, pojavljuju se i kod drugih agonista, parcijalnih agonista i tvari s miješanim receptorskim učinkom.

Opioidni analgetici koji djeluju na μ-receptore svoje glavne učinke ostvaruju u središnjem živčanom sustavu, te uzrokuju sljedeće učinke:

- analgeziju – osjet boli sastoji se od osjetne i emocionalne komponente. Učinak opioidnih analgetika je poseban, zato jer djeluju na obje komponente boli, dok npr. nesteroidni protuupalni lijekovi djeluju samo na osjetnu komponentu.

- euforiju – bolesnici ili ovisnici o opijatima koji prime morfin intravenskim putem opisuju svoje stanje kao ugodan lebdeći doživljaj uz smanjenje anksioznosti i nelagode. No valja istaknuti kako može doći do disforije i neugodnih stanja koji su karakterizirani nemirom i lošim osjećajem.

- sedaciju – uobičajeni učinci opioida su pospanost, zamagljeno razmišljanje i smetnje pamćenja. Kod osoba starije životne dobi nuspojava spavanje je posebno izražena. No takav san je plitak što znači da se bolesna osoba iz takvog sna može probuditi. No ukoliko se morfin kombinira s nekim drugim centralnim depresorima, poput sedativa-hipnotika, njihov

zajednički učinak može uzrokovati duboki san. Također pri uobičajenim dozama opioidni analgetici mogu poremetiti REM (engl. rapid eye movement) i ne-REM obrasce spavanja.

- depresiju disanja – svi opioidni analgetici inhibiraju respiracijski centar u moždanom deblu i uzrokuju depresiju disanja. Intenzitet depresije disanja ovisi o dozi i količini senzoričkih informacija kojoj je u tom trenutku izložen organizam. Opioidnu depresiju disanja moguće je djelomično prevladati pomoću različitih vrsta podražaja. Poremećaj funkcije disanja procijenjuje se na temelju povećanja PCO_2 (parcijalni tlak CO_2) i može se dobro podnijeti ako bolesnik nema otprije postojećih smjetni disanja. Bolesnici koji boluju od astme ili kronične opstruktivne bolesti pluća, neće dobro podnijeti pad respiracijske funkcije. Upravo je depresija disanja najteži klinički izazov u liječenju jake boli.

- supresiju kašlja – kao jedna od nuspojava primjene kodeina u terapiji patološkog kašlja pojavljuje se supresija kašlja. Ta supresija kašlja može uzrokovati nakupljanje sekreta i začepljenje dišnih putova, što otežava normalnu plućnu funkciju.

- miozu – poznatu kao suženje zjenica. Javlja se nakon primjene svih opioidnih agonista i korisna je za dijagnozu predoziranja. Suženje zjenica može se blokirati upotrebom opioidnih antagonista.

- ukočenost trupa – javlja se kao posljedica djelovanja opioidnih analgetika na supraspinalnoj razini. Ukočenost trupa smanjuje pomicanje prsnog koša i tako otežava plućnu ventilaciju. Da bi to spriječili, a istovremeno zadržali analgeziju, potrebno je istodobno primijeniti i neuromuskulatorne blokatore.

- mučnina i povraćanje – do toga dolazi jer opioidni analgetici aktiviraju kemoreceptore u moždanom deblu.

- temperatura – utjecaj opioidnih analgetika na temperaturu može biti na 2 načina. Hipertermija nastaje djelovanje agonista μ-opioidnih receptora u hipotalamusu, a hipotermija djelovanjem agonista κ-opioidnih receptora (Katzung i sur., 2012).

Osim što djeluju u središnjem živčanom sustavu, opioidni analgetici utječu također na organske sustave na periferiji:

- kardiovaskularni sustav – najznačajniji utjecaj opioidnih analgetika na srce je nastanak bradikardije. Bolesnici koji primjenjuju opioidne analgetike nemaju problema s krvnim tlakom, osim u slučaju kada kardiovaskularni sustav nije izložen naprezanju, tada se može

javiti hipotenzija, koja nastaje kao posljedica vazodilatacije perifernih krvnih žila. Propisivanje opioidnih analgetika mora biti s posebnim oprezom kod bolesnika sa smanjenim volumenom krvi, jer su podložniji razvoju hipotenzije.

- probavni sustav – od učinaka opioidnih analgetika na probavni sustav, najpoznatiji je konstipacijski učinak, na koji se ne razvija tolerancija. Konstipacija nastaje jer su opioidni receptori gusto raspoređeni u probavnom sustavu. Takvim rasporedom opioidnih receptora i djelovanjem opioida na njih dolazi do smanjenja motiliteta želuca (ritmična kontrakcija i relaksacija), ali se njegov tonus (perzistentna kontrakcija) povećava. No sekrecija klorovodične kiseline ostaje normalna. Što se tiče tankog crijeva valja reći da se njegov tonus povećava u mirovanju uz povremene spazme, ali se peristaltičke kontrakcije smanjuju. U debelom crijevu se povećava tonus, a smanjuju se provodni peristaltički valovi. Sve to dovodi do usporenog prolaska fekalnih masa i povećane apsorpcije vode u crijevima što rezultira konstipacijom. Ovaj učinak opioidnih analgetika na debelo crijevo može se koristiti u liječenju proljeva.

- bilijarni sustav – opioidni analgetici uzrokuju bilijarne kolike, zato što kontrahiraju glatke mišiće u bilijarnom sustavu. Opioidni analgetici pri tome uzrokuju stezanje Oddijeva sfinktera, pa dolazi do refluksa bilijarnog i pankreatičnog sekreta, te se povisuju razine amilaza i lipaza u plazmi.

- bubrežni sustav – opioidni analgetici smanjuju bubrežnu funkciju, a to nastaje kao posljedica smanjenog bubrežnog protoka krvi. Povećavaju bubrežnu tubularnu reapsorpciju natrija. Također je otkriveno da μ-agonisti imaju antidiuretski učinak. Često kod bolesnika nakon operacije opioidi uzrokuju povećanje tonusa sfinktera, pa dolazi do retencije urina.

- pruritus – vrlo često nakon parenteralne primjene terapijskih doza opioidnih analgetika razvija se crvenilo i toplina na površini kože, što može biti praćeno znojenjem i svrbežom. To se događa zbog djelovanja na središnji živčani sustav i otpuštanja histamina na periferiji.

- imunosni sustav – opioidni analgetici djeluju na proliferaciju limfocita, produkciju protutijela te kemotaksiju. Također, leukociti migriraju na mjesto oštećenja tkiva i tamo otpuštaju opioidne peptide koji zatim pomažu pri smanjenju upalne boli (Katzung i sur., 2012).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Sve veći udio osoba starije životne dobi u ukupnom stanovništvu i općenito produženi životni vijek dovodi do sve veće potrošnje lijekova i sve većeg rasta troškova u zdravstvenom sustavu. Raste potrošnja svih lijekova, pa tako i opioidnih analgetika.

Kronična bol je javnozdravstveni, društveni, gospodarski i humani problem u svijetu. Randominizirane studije su pokazale da je uporaba opioida za liječenje akutne i karcinomske boli opravdana i učinkovita. A s druge strane uporaba opioida za liječenje kronične ne-karcinomske boli je kontroverzna i nema dovoljno dobrih studija o opravdanosti i učinkovitosti opioida. Liječenje kronične nekarcinomske boli opioidima opravdano je ako se poštuju stručne preporuke.

Također danas je sve veći porast oboljelih od različitih karcinoma, osobito osobe starije životne dobi. U takvim situacijama opioidini analgetici su jedni od najkorištenijih lijekova.

Cilj rada je ukazati na biološke, kemijske i fizičke promjene koje se događaju kod osoba starije životne dobi, te poteškoće koje nastaju pri primjeni lijekova u toj dobi. Također se želi objasniti uloga ljekarnika u propisivanju opioidnih analgetika, jer od svih zdravstvenih radnika ljekarnik ima nesumnjivo najveće znanje o sastavu, farmakokinetici, farmakodinamici, nuspojavama i interakcijama opioidnih analgetika, te s obzirom na taj veliki korpus znanja može odrediti optimalnu terapiju za svaku pojedinu osobu. Proširivanjem tradicionalne uloge ljekarnika poboljšat će se bolesnikova adherencija, odabrat će se najbolji terapijski plan koji ljekarnik kontinuirano provodi, prati i po potrebi pravovremeno mijenja, bolje će se liječiti bol čime će se u konačnici značajno poboljšati ukupna kvaliteta života bolesne osobe. Preuzimanjem ljekarnikove odgovornosti u određivanju farmakoterapije značajno će se smanjiti troškovi samog liječenja koji predstavljaju veliki teret proračunu mnogih zemalja, pa tako i Republike Hrvatske.

3. MATERIJALI I METODE

U izradi ovog diplomskog rada korišteni su znanstveni radovi iz raznih časopisa koji su dostupni u bazama podataka Medline, PubMed i Mendeley, te udžbenici i ostala relevantna literatura.

Ključne riječi u istraživanju:

- Svjetska populacija, opioidni analgetici, morfin, nuspojave, osobe starije životne dobi, ljekarnik, ljekarnička skrb

Razdoblje pretraživanja literature: srpanj 2018. – rujan 2018.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1.Klinička upotreba opioidnih analgetika

Za uspješno liječenje boli jako je važno procijeniti izvor i intenzitet boli. Intenzitet boli koju doživljava bolesnik mjeri se numeričkom vizualnom analognom ocjenskom ljestvicom (VAS, eng. visual analog scale) koja se sastoji od verbalnog opisa samog bolesnika, te njegove numeričke protuvrijednosti u rasponu od „nema boli“ (0) do „nepodnošljiva bol“ (10) (Katzung i sur., 2012).
U bolesnika s jakom ustrajnom boli primjena opioidnih analgetika je primarni postupak u cjelokupnom planu liječenja.

Pri odabiru opioidnog analgetika treba voditi računa o:

- određivanju puta primjene,
- duljini trajanja djelovanja lijeka,
- vršnom učinku lijeka,
- duljini trajanja sveukupnog liječenja,
- o potencijalnim nepoželjnim učincima,
- o dotadašnjim iskustvima bolesnika u liječenju opioidima (Katzung i sur., 2012).

Najčešće pogreške koje se događaju u spomenutom nizu su kriva procjena jačine boli i određivanje primjerene uporabe lijekova. Upravo je zbog ovog razloga potrebno da ljekarnik uspostavi kvalitetan intersubjektivni odnos s pacijentom. Jako je važno pratiti utvrđeni plan liječenja i mijenjati ga u slučaju da odgovor na liječenje bude pretjeran ili nedovoljan.

Jednako tako je bitno razlikovati upotrebu opioidnih analgetika u akutnim stanjima u odnosu na upotrebu u liječenju kroničnih boli. Naime treba imati na umu da u situaciji kada liječimo kroničnu bol može doći do razvoja tolerancije i fizičke ovisnosti.

Za terapiju jake i konstantne boli koriste se opioidni analgetici visoke intrizične aktivnosti, dok se oštra i intermitentna bol ne kontrolira jednako uspješno. U slučaju da je bol povezana s karcinomima, liječenju treba pristupiti prontno i sa dozama koje će postići odgovarajući učinak. Kompleksnost u liječenju takve vrste boli često zahtijeva multidisciplinarni pristup. Iako se može razviti tolerancija i fizička ovisnost taj se učinak ne smije shvatiti kao prepreku u pružanju najbolje moguće njege i kvalitete života.

Iako se u otklanjanju boli medicinski profesionalac mora voditi zahtjevima bolesnika za primjenu terapije po njegovim povremenim zahtjevima, istraživanja su ipak pokazala kako je primjena opioidnih analgetika u fiksnim vremenskim intervalima puno učinkovitija nego povremena primjena. Osim toga u posljednje vrijeme su dostupni novi farmaceutski oblici opioidnih analgetika koji omogućavaju postupno i produljeno oslobađanje lijeka u krv. Na taj način lijek postiže dugotrajniju i stabilniju analgeziju.

U terapiji akutnog plućnog edema najčešće se koristi morfin i to u obliku intravenskog pripravka, koji dovodi do olakšanja dispneje u plućnom edemu povezane sa zatajenjem lijevog srčanog ventrikula.

Opioidi se koriste u terapiji kašlja, ali se upotreba u posljednje vrijeme smanjuje zbog razvoja sintetičkih tvari koje nemaju analgetsko djelovanje i ne izazivaju ovisnost.

Proljev, bez obzira na njegovu etiologiju, se također može kontrolirati opioidnim analgeticima, ali se danas ipak koriste sintetičke tvari koje imaju selektivnije djelovanje na probavni sustav i malo ili nimalo djeluju na središnji živčani sustav.

Opioidi se često primjenjuju i u premedikaciji prije anestezije i operacije, jer imaju sedativno, anksiolitičko i analgetsko djelovanje (Katzung i sur., 2012).

4.2. Neželjeni štetni učinci opiodnih analgetika i njihova toksičnost

Depresija disanja, povraćanje, mučnina i konstipacija spadaju u izravne neželjene učinke opioidnih analgetika. Svi ti učinci nastaju kao rezultat akutnih farmakoloških aktivnosti opioidnih analgetika.

Ovisnost o opioidnim analgeticima je obilježena sindromom ustezanja ili apstinencijom. Dakako valja istaknuti da postoje razlike u psihološkoj ovisnosti i težini simptoma ustezanja između pojedinih opioidnih analgetika. Lijekovi koji su jaki agonisti imaju veći potencijal za razvoj psihičke i fizičke ovisnosti nego lijekovi koji imaju agonističko-antagonistička svojstva.

Razvoj tolerancije počinje primjenom prve doze, ali ona postaje klinički primjetna tek nakon 2 do 3 tjedna terapije uobičajenim dozama. Tolerancija se najlakše razvija ukoliko se primjenjuju velike doze opioidnih analgetika u kratkim vremenskim intervalima. Ukoliko se primjenjuju male doze s dužim intervalima, smanjuje se mogućnost razvoja tolerancije.

Tolerancija se može razviti i na antidiuretske, emetske i hipotenzivne učinke opioida. Tolerancija na emetsko djelovanje perzistira i nekoliko mjeseci nakon ustezanja lijeka, dok tolerancija na sedacijsko i respiracijsko djelovanje prestaje nakon nekoliko dana. O vrsti opioidnog analgetika ovisi stupanj tolerancije i brzina kojom se ona pojavljuje i nestaje.

Važna značajka opioidnih analgetika je i ukrižana tolerancija. To znači da bolesnici koji su tolerantni na morfin pokazuju smanjeni analgetski odgovor na druge opioidne agoniste. To je sve dovelo do razvoja koncepta *opioidne rotacije*. Bolesnik kod kojeg je smanjena djelotvornost jednog opioidnog analgetika rotira se na drugi opioidni analgetik. Primjenom koncepta opioidne rotacije dokazano je da dolazi do značajnog poboljšanja analgezije pri smanjenoj ukupnoj ekvivalentnoj dozi.

Uz razvoj tolerancije zbog ponavljane primjene opioida, razvija se i fizička ovisnost. Javlja se karakteristični sindrom ustezanja ili apstinencije čiji su znakovi i simptomi: rinoreja, pojačano suzenje, zijevanje, zimica, naježena koža, hiperventilacija, hipertermija, bolovi u mišićima, povraćanje, proljev i anksioznost. Jačina znakova i simptoma, te njihova brojnost ovise o stupnju fizičke ovisnosti koje se razvila. Ukoliko se u to vrijeme primjene opioidi, suprimirat će se znakovi i simptomi apstinencije.

Osim fizičke ovisnosti, razvija se i psihička ovisnost. Opioidni analgetici pri intravenskoj primjeni mogu uzrokovati euforiju, sedaciju i indiferentnost prema raznim podražajima.

Rizik od stvaranja ovisnosti je vrlo važna okolnost koju treba uzeti u obzir pri terapijskoj upotrebi opioidnih analgetika. „*Unatoč tom riziku, ni pod kakvim okolnostima ne smije se uskratiti adekvatno olakšanje boli samo zbog toga što opioidi imaju potencijal za stvaranje ovisnosti ili zato što zakonske regulative kompliciraju proces propisivanja opijata.“* (Katzung i sur., 2012).

Tablica 3.

Principi kojih se treba pridržavati kako bi se smanjili problemi pri uporabi opioidnih analgetika (Katzung i sur., 2012).
1.) Prije početka terapije, obavezno treba definirati terapijske ciljeve. To će ograničiti potencijal za razvoj tjelesne tolerancije. Bolesnik i njegova ili njezina obitelj moraju biti uključeni u ovaj proces.
2.) Nakon što se ustanovi djelotvorna doza, treba pokušati ograničiti doziranje na tu razinu. Treba izričito zabraniti preuranjeno podizanje nove količine lijeka ili da više liječnika propisuje lijekove istom bolesniku.
3.) U kroničnom liječenju dobro bi bilo razmotriti i upotrebu drugih analgetika ili tvari koje imaju manje izražene simptome ustezanja.
4.) Učestalo procjenjivati nastavak analgetskog liječenja i potrebe bolesnika za opioidima.

Od kontraindikacija i mjera opreza u liječenju ističemo:

- vrlo veliki rizik od smanjenja analgezije ili induciranja stanja ustezanja ukoliko se zajedno primjenjuju agonist i slabi parcijalni agonist.

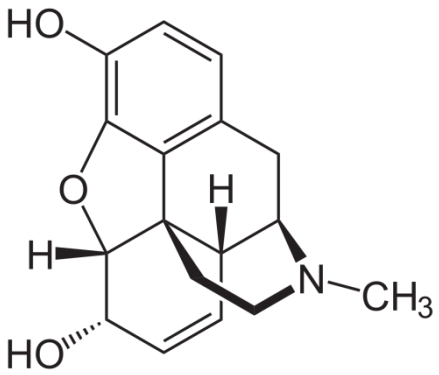
- ukoliko bolesnik ima ozljede glave, a opioidni analgetici izazovu depresiju disanja, može doći do nakupljanja ugljikovog dioksida u mozgu i to dovodi do cerebralne vazodilatacije. I takvo stanje u bolesnika s povišenim intrakranijalnim tlakom može uzrokovati promjene moždane funkcije.

- u slučaju da bolesnik ima oslabljenu plućnu funkciju, opioidni analgetici mogu uzrokovati akutno zatajenje disanja.

- u bolesnika s oslabljenom funkcijom jetrom, treba pripaziti na metabolizam lijekova, a u bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom, treba pripaziti na puteve izlučivanja lijekova. U oba slučaja potrebno je smanjiti dozu lijekova (Katzung i sur., 2012).

4.3. Morfin

Morfin je jaki agonist μ-opioidnih receptora. Građen je od pet prstenova u obliku slova T. Morfin je amfoteran spoj. Kao što se vidi na njegovoj strukturi sadržava tercijarnu amino, fenolnu i alkoholhu skupinu, te eterski most, dvostruku vezu i benzenski prsten.



Slika 1. Morfin

Kod osoba starije životne dobi oralna bioraspoloživost morfina raste zato što se smanjuje njegov intenzivan metabolizam prvog prolaska kroz jetru. Može se koristiti alternativnim putovima primjene u obliku rektalnog supozitorija, ako oralni i parenteralni putovi primjene nisu poželjni.

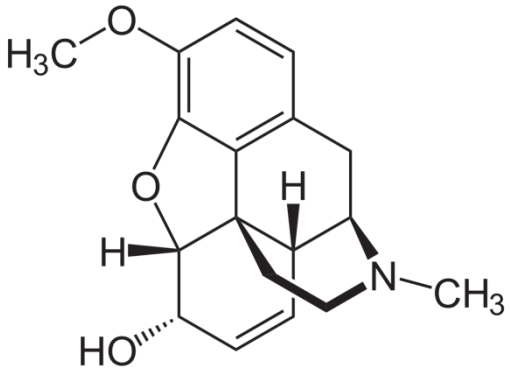
Do 40 mg morfina dnevno (ekvivalentna vrijednost drugog opioida) smatra se niskom dozom, 41 do 90 mg morfina smatra se umjerenim dozama, a dnevna doza veća od 91 mg morfina visoka je doza. Maksimalna dnevna doza je 100 mg. 6-10 sati nakon zadnje primjenjene doze pojavljuju se znakovi ustezanja, dok su vršni učinci vidljivi nakon 36-48 sati. Samo 10% doze eliminira se nepromijenjeno urinom.
Primarni put njegove biotransformacije je glukuronidacija. Nastaju dva produkta: morfin-6-glukuronid (M6G) i morfin-3-glukuronid (M3G). M6G ima visoki afinitet za μ-opioidne receptore čija je aktivacija odgovorna za analgetski učinak opioida i šest puta je potentniji nego morfin. M3G metabolit je inaktivan, ali uzrokuje neurotoksične efekte. Oba metabolita eliminiraju se bubrezima i u slučaju bubrežne insuficijencije dolazi do njihove akumulacije.

Propisuje se bolesnicima koji nemaju odgovarajući odgovor na slabe opioide kao što su kodein i tramadol. Preporučuju se male početne doze i spora titracija, uz edukaciju bolesnika i praćenje stanja. Osobe starije životne dobi su osjetljivije na učinke morfina, ali to još nije objašnjeno farmakokinetičkim promjenama. Dalje se nastavlja sa istraživanjem drugih faktora, uključujući i genetičku raznolikost u genu za μ-opioidni receptor (Katzung i sur.,

2012; Huang i Mallet, 2012; Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli, 2014; Zorc, 2016).

4.4. Kodein

Kodein je parcijalni agonist, slabi opioidni analgetik, koji je strukturno sličan morfinu. Kao što se vidi na slici razlika je u tome što kodein ima metiliranu fenolnu skupinu.



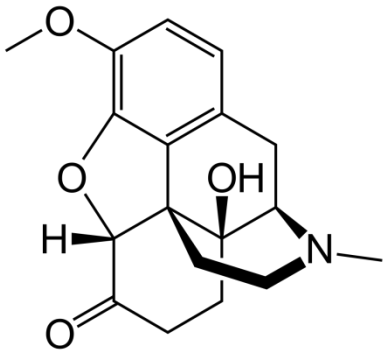
Slika 2. Kodein

Preporučuje se za terapiju srednje jake boli, ali ne predstavljaju prvu liniju liječenja kronične nekarcinomske boli. Koristi se još kao antitusik i za terapiju dijareje. Primarno se metabolizira u jetri u kodein-6-glukuronid i norkodein. Otprilike 10% kodeina O-demetilira se u morfin.
On sam po sebi ima vrlo mali afinitet za μ-opioidne receptore. Manje je snažan od morfina i njegov analgetski učinak počiva na njegovoj pretvorbi u morfin pomoću citokroma P450, točnije enzima CYP2D6. 6-10% bijele populacije ima smanjenu razinu aktivnosti CYP2D6 i kod njih će doći do poremećaja pretvorbe, a samim time i smanjenog analgetskog učinka.

Poluživot u plazmi je od dva do četiri sata. Ako se primjenjuje samostalno, doza je 30 do 60 mg oralno svaka četiri sata. No kodein se rijetko koristi samostalno i najčešće se kombinira s acetilsalicilnom, paracetamolom ili drugim lijekovima (Npr. 30 do 60 mg kodeina i 300 mg acetilsalicilne kiseline (ASA)). Dnevna se doza kreće od 360 mg do maksimalno 600 mg kodeina na dan. Ukoliko kodeinu povećamo dozu da postignemo analgetski učinak morfina, doći će do štetnih učinaka koji ograničavaju najvišu podnošljivu dozu (Katzung i sur., 2012; Huang i Mallet, 2012; Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli, 2014; Zorc, 2016).

4.5. Oksikodon

Oksikodon je polusintetički agonist μ-opioidnih receptora. Učinkovit je nakon oralne primjene jer ima smanjen učinak prvog prolaza. Smanjen učinak prvog prolaza postižemo dodavanjem metil-skupine na aromatskoj hidroksilnoj skupini.



Slika 3. Oksikodon

Propisuje se bolesnicima koji nemaju dobar odgovor na terapiju slabijim opioidima kao što su kodein i tramadol. Preporučuju se male početne doze i spora titracija uz edukaciju bolesnika i praćenje stanja. Također se može koristiti za liječenje dijabetičke neuropatije.

Terapiju treba početi s dozama od 5 do 15 mg svakih četiri do šest sati po potrebi u slučaju pojave boli. U slučaju da se radi o teškoj kroničnoj boli treba ga primjenjivati redovito po rasporedu svakih 4-6 sati, u najnižoj dozi kojom se postiže analgezija (www.ndrugs.com).

Zadnjih nekoliko godina odobrena (licencirana) je oralna kombinacija agonista/antagonista (oksikodon/nalokson). Oksikodon se rabi za liječenje jake boli, a nalokson kao opioidni antagonist. Oralna primjena naloksona djeluje isključivo na opioidne receptore u gastrointestinalnom traktu bez djelovanja na središnji živčani sustav, pa ne utječe na središnji analgetski učinak. Ta kombinacija preporučuje se za poboljšanje funkcije crijeva pri opioidnoj terapiji.

Metabolizira se enzimima oksidacije, CYP3A4 i CYP2D6. Ti enzimi kataliziraju reakciju pretvorbe oksikodona u noroksikodon i u oksimorfon. Oba metabolita su aktivna, te ukoliko osoba ima oštećenu bubrežnu funckiju dolazi do njihovog nakupljanja. Kod individualaca koji imaju nižu aktivnost CYP2D6, smanjeno je pretvaranje oksikodona u aktivni oksimorfon.

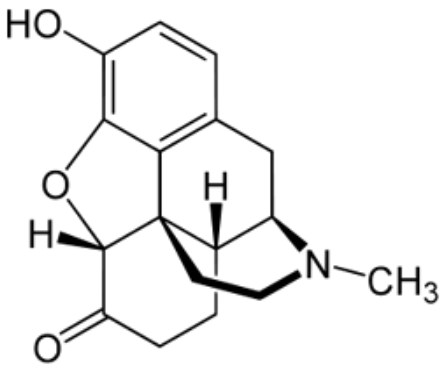
Oksikodon hidroklorid s kontroliranim oslobađanjem pogodan je pri jetrenoj i bubrežnoj insuficijenciji, nema klinički aktivnih metabolita, bioraspoloživost mu je 60% - 87%, te ima brz početak djelovanja (< 1 h).

Postoji vrlo malo informacija o njegovoj farmakokinetici kod osoba starije životne dobi. Potrebne su dodatne studije kako bi odredili učinak godina, genotipa i interakcija među

lijekovim na varijabilnost farmakokinetike oksikodona (Katzung i sur., 2012; Huang i Mallet, 2012; Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli, 2014; Zorc, 2016).

4.6. Hidromorfon

Hidromorfon je polusintetički opioid, jaki agonist. Indiciran je za liječenje jake boli povezane s karcinomima. Dobro se podnosi, rizik od interakcija je malen, te nema krovnog (engl. *ceiling)* učinka. Podliježe intenzivnom metabolizmu prvog prolaska kroz jetru. Može se koristiti alternativnim putovima primjene u obliku rektalnog supozitorija, ako oralni i parenteralni putovi primjene nisu poželjni.



Slika 4. Hidromorfon

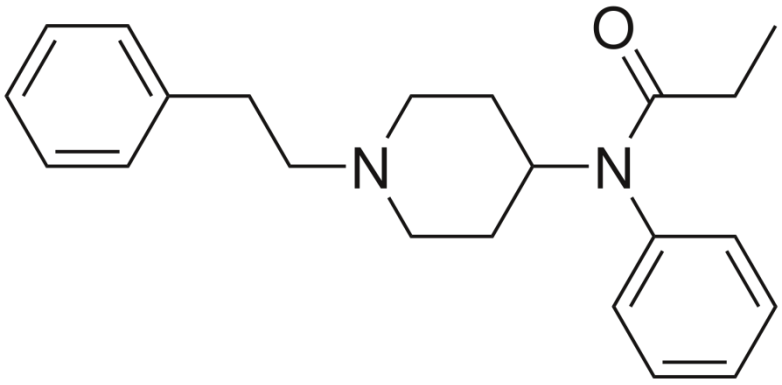
Hidromorfon se, kao i morfin i oksikodon, propisuje bolesnicima koji nemaju dobar odgovor na terapiju slabim opioidima kao što su kodein i tramadol. Preporučuju se male početne doze i spora titracija uz edukaciju bolesnika i praćenje stanja.

Nakon parenteralne injekcije razina brzo raste, ali učinak na središnji živčani sustav je sporiji, nastupa postupno. Poluživot u plazmi traje dva do tri sata nakon intravenske doze. Uobičajene su doze 2 do 6 mg oralno i 1,5 mg parenteralno svaka tri do četiri sata.

Kod osoba starije životne dobi raste njegova koncentracija u plazmi, zato što se smanjuje njegov metabolizam. Primarno se metabolizira glukurokonjugacijom u hidromorfon-3-glukuronid koji je neurotoksičan i akumulira se u slučaju oštećene bubrežne funkcije (Katzung i sur., 2012; Huang i Mallet, 2012; Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli, 2014; Zorc, 2016).

4.7. Fentanil

Fentanil je jedan od najkorištenijih lijekova iz skupine sintetskih opioida. Spada u fenilpiperidinsku skupinu. Opioidi iz te skupine razlikuju se po potentnosti i bioraspoloživosti.



Slika 5. Fentanil

Fentanil je polusintetički opioid, visoke lipofilnosti. Sto puta je aktivniji od morfina, 0,1 mg fentanila odgovara analgetskom učinku 10 mg morfina. Brzo prodire kroz krvno-moždanu barijeru.

Nije pogodan za oralnu primjenu jer ima intenzivan metabolizam prvog prolaska kroz jetru. Njegov metabolizam katalizira enzim CYP3A4 i nastaje inaktivan metabolit norfentanil koji se izlučuje bubregom.

Najčešće se koristi u obliku transdermalnih flastera. Transdermalni flaster omogućava održavanje stabilne koncentracije lijeka u krvi i bolju kontrolu boli, nema potrebe za ponavljajućim parenteralnim injekcijama, te je manja učestalost konstipacije i pospanosti. Nakon primjene flastera fentanil se nakuplja u subkutanom sloju kože nakon čega slijedi apsorpcija u opću cirkulaciju.

Na apsorpciju fentanila utječu: mjesto primjene flastera, temperatura kože, znojenje te funkcija i integritet kože.

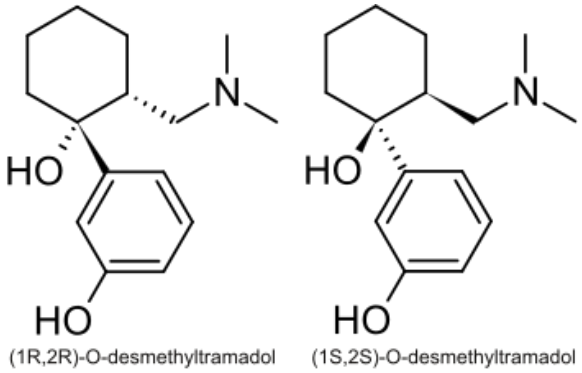
Istraživanja pokazuju kako se kod osoba starije životne dobi vršna koncentracija u plazmi postiže nakon 11h, a kod mladih nakon 4h. Također postoji razlike u poluvremenu eliminacije, koje kod osoba starije životne dobi iznosi 30h, a kod mladih 21h.

Indiciran je u terapiji srednje jake do jake boli ako NSAIDs i slabi opijati nisu učinkoviti ili postoje nuspojave na te lijekove, osteoartritisa i reumatoidnog atritisa, dijabetičke polineuropatije (Katzung i sur., 2012; Huang i Mallet, 2012; Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli, 2014; Zorc, 2016).

4.8. Tramadol

Tramadol je opioidni analgetik koji ima centralno djelovanje, slabi agonist μ-opioidnih receptora. Ima 10 do 20% aktivnosti morfina. Indiciran za liječenje srednje jake boli.

Mehanizam djelovanja je da inhibira povratni unos serotonina. Također inhibira i funkciju transportera za noradrenalin.



Slika 6. Tramadol

Primjenjuje se oralnim putem u dozi od 50 do 100 mg 4 puta na dan. U slučaju prekomjerne upotrebe uzrokuje konvulzije, mučninu i vrtoglavicu. Tramadol se ne smije davati bolesnicima koji uzimaju tricikličke antidepresive, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitore ponovne pohrane norepinefrina i serotonina (SNRI) jer može doći do nastanka serotoninskog sindroma. Ako se izostave triciklički antidepresivi iz terapije, treba proći barem 14 dana prije uključivanja tramadola u terapiju boli. Tramadol može povećati razinu digoksina i varfarina u plazmi ili smanjiti razinu karbamazepina. Kontraindiciran je u bolesnika koji u anamnezi imaju epileptične napadaje.

Kao što smo rekli on je slabi agonist μ-opioidnih receptora i njegova analgetska aktivnost uglavnom je neovisna o djelovanju na μ-receptore, pa se može koristiti kao dodatak drugim opioidnim agonistima u liječenju kronične neuropatske boli.

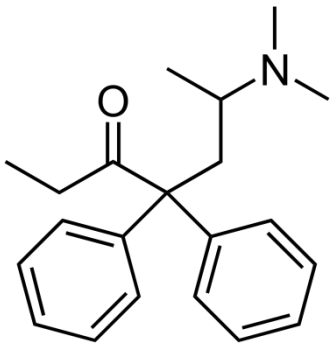
Tramadol ima intenzivan metabolizam u jetri. 80% tramadola transformira se u reakciji koju katalizira CYP2D6, te je glavni metabolit O-demetiltramadol. Tramadol sam po sebi ima višu monoaminergičku aktivnost, a njegov metabolit O-demetiltramadol jače aktivira μ-opioidne receptore.

Njegova prednost je što ima minimalni rizik od navikavanja, od respiratnorne depresije. Može se koristiti u kombinaciji s paracetamolom i ta kombinacija može biti učinkovita u pri

liječenju dijabetičke neuropatije (Katzung i sur., 2012; Huang i Mallet, 2012; Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli, 2014; Zorc, 2016).

4.9. Metadon

Metadon je sintetički opioidni analgetik s produljenim djelovanjem. Učinak postiže vezanjem i agonističkim učinkom na μ-opioidne receptore u središnjem živčanom sustavu, mijenjajući percepciju boli u kralježničnoj moždini i višim razinama središnjeg živčanog sustava te emocionalni odgovor na bol.



Slika 7. Metadon

Ima kompliciranu i varijabilnu farmakokinetiku i farmakodinamiku, pa nije lijek izbora za liječenje kronične nekarcinomske boli. Može se uporabiti kao alternativni lijek, ali s posebnom pozornošću. Upotreba se preporučuje u kasnim fazama nakon neuspjeha terapije drugim opioidima.

Primjenjuje se oralnim, intravenskim, supkutanim, spinalnim i rektalnim putem. Ne podliježe metabolizmu prvog prolaska kroz jetru i dobro se apsorbira oralnim putem, a njegova bioraspoloživost nadmašuje bioraspoloživost oralno primjenjenog morfina.

Za liječenje boli daje se peroralno (2,5 do 15 mg), sk. ili im. 2,5 do 10 mg svakih četiri do šestsati. Nakon oralne dozeanalgetički učinak nastupa za 30 do 60 minuta. Nakon parenteralnoga davanja analgezija nastupa za 10 do 20 minuta, s vrškom učinka nakon jednog do dva sata.

Metadon je racemična smjesa D i L-metadonskih izomera, može blokirati i NMDA receptore, te monoaminske transportere. Ima sposobnost smanjenja teško lječive boli kao što su neuropatska i karcinomska, kada je prethodni pokušaj liječenja morfinom neuspješan.

U slučaju da se razvije analgetska tolerancija ili bilo kakva nuspojava provodi se opioidna rotacija sa morfina ili hidromorfona na metadon. To će rezultirati boljom analgezijom već na 10-20% ekvivalnetne doze morfina.

Njegova upotreba u svrhu analgezije mora biti u intervalima ne duljima od 8 sati. Metadon ima vrlo dug poluvijek eliminacije (25-52h) pa treba nadzirati početak primjene da se izbjegnu štetni učinci kao što je depresija disanja.

Indikacije za primjenu su jaka bol, jak nadražajni kašalj i za liječenje heroinskih ovisnika. Fizička ovisnost i tolerancija razvijaju se sporije nego na morfin, a uslijed naglog prestanka terapije simptomi ustezanja su blaži. Stvara interakcije s antibioticima i antivirusnim lijekovima.

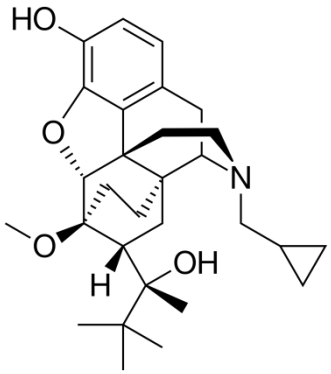
Intenzivno se metabolizira reakcijom N-demetilacije u aktivni metabolit 2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidin (EDDP). Reakciju kataliziraju CYP3A4 i u manjoj količini CYP2D6 enzimi. Eliminacija metadona i njegovih metabolita je uglavnom putem urina. Pri bubrežnoj insuficijenciji moguća je akumulacija toksičnih metabolita.

Stariji i oslabjeli bolesnici te oni s dišnim problemima mogu biti osjetljiviji na učinke metadona, te im zbog opasnosti od depresije disanja treba dati niže doze. Oni su osjetljiviji i na analgetski učinak metadona, te će manje doze ili dulji razmaci između pojedinih doza osigurati učinkovitu analgeziju.

Veličina doza i učestalost doziranja prilagođavaju se svakom bolesniku ponaosob, ovisno o jakosti boli, stanju bolesnika, ostalim istodobno primijenjenim lijekovima i bolesnikovu odgovoru na terapiju (Katzung i sur., 2012; Huang i Mallet, 2012; Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli, 2014; Zorc, 2016).

4.10. Buprenorfin

Buprenorfin spada u skupinu fenantrenskih derivata. Potentan i dugodjelujući derivat, visoko lipofilan. Ima dvostruku ulogu. Djeluje kao parcijalni agonist μ-opioidnih receptora, pokazuje visoki afinitet vezanja, ali nisku intrizičnu aktivnost μ-receptora i kao antagonist δ i κ-receptora. Zbog toga ga zovemo mješoviti agonist-antagonist.



Slika 8. Buprenorfin

Doza za analgeziju je 0,3 mg im. ili iv. svakih šest sati, sublingvalno 0,2 - 0,4 mg, a maksimalna dnevna doza je sublingvalno 1,6 mg i parenteralno 1,2 mg.

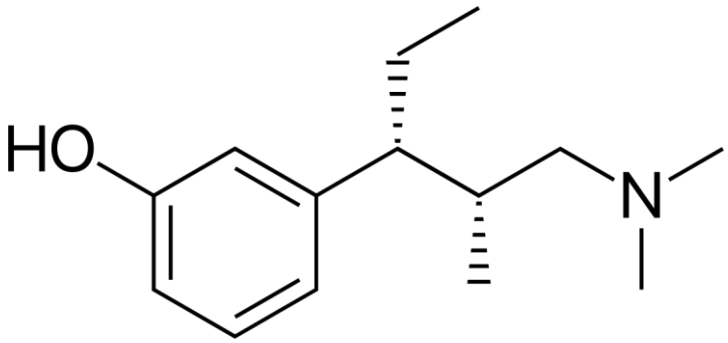
Ima značajan metabolizam prvog prolaska, pa se preferira sublingvalna, parenteralna ili transdermalna primjena. Jedna trećina se metabolizira u norbuprenorfin, norbuprenorfin-glukuronid i buprenorfin-3-glukuronid. Reakciju kataliziraju CYP3A4 enzimi.

80-90% eliminacije odvija se putem fecesa. Veći udio lijeka podliježe enterohepatičkoj cirkulaciji, a manji dio eliminira se bubrezima. Zbog te male eliminacije putem bubrega, buprenorfin je siguran lijek kod bolesnika koji ima oslabljenu funkciju bubrega, dok kod bolesnika koji imaju oslabljenu funkciju jetre treba pažljivo motriti terapiju.

Dugo djelovanje je posljedica spore disocijacije kompleksa s μ-receptora i zbog tog svojstva je otporan na djelovanje naloksona kao antagonista. Ukoliko se koristi u visokim dozama dolazi do njegovog antagonističkog djelovanja na μ-receptore, što ograničava analgetski učinak (Katzung i sur., 2012; Huang i Mallet, 2012; Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli, 2014; Zorc, 2016).

4.11. Tapentadol

Tapentadol je analgetik dualnog djelovanja. Agonist je μ-opioidnih receptora i značajan inhibicijski učinak na povratni unos noradrenalina, ali slabo djeluje na ponovnu pohranu serotonina. Ima mali afinitet za μ-receptore i slabije djeluje od morfina.



Slika 9. Tapentadol

Nakon peroralne primjene učinak nastupa brzo. U jetri se konjugira u tapentadol-O-glukuronid i tapentadol sulfat. Reakcije kataliziraju enzimi CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6. Primjena je kontraindicirana kod bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom (Katzung i sur., 2012; Huang i Mallet, 2012; Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli, 2014; Zorc, 2016).

4.12. Izazovi propisivanja lijekova kod osoba starije životne dobi

Postoji nekoliko izazova kada propisujemo lijekove za osobe starije životne dobi.

Prvo treba istaknuti prisutnost fizičkih promjena koje su povezane s normalnim starenjem koje oponašaju ili pojačavaju nuspojave lijekova. Vrtoglavica i konstipacija su uobičajene nuspojave. Funkcija crijeva i mjehura ugrožena je zbog opuštenosti mišića zdjelice. Također propada i jetrena i bubrežna funkcija. Promjene u sastavu tijela, kao što su smanjenje količine ukupne vode, smanjenje ukupne mase tijela i povećanje udjela masnog tkiva rezultira povećanjem volumena distribucije liposolubilnih lijekova pa se njihova koncentracija u plazmi smanjuje, a s druge strane rezultira smanjenjem volumena distribucije hidrosolubilnih lijekova čija se koncentracija u plazmi povećava. Malnutricija i sarkopenija su stanja koja mogu smanjiti serumske koncentracije albumina, zbog čega dolazi do povećanja slobodne frakcije lijekova koji su inače snažno vezani za proteine plazme i povećava se rizik od nuspojava. Smanjenje jetrene funkcije, zbog smanjenja mase jetre i smanjenog protoka krvi, može povećati bioraspoloživost lijekova koji prolaze intenzivan metabolizam prvog prolaska kroz jetru. Lijekovi koji su u inaktivnom obliku, prolijekovi, zbog smanjenog metabolizma imaju smanjenu ili usporenu aktivaciju i sistemsku bioraspoloživost. Snižene koncentracije

jetrenih monooksigenaza i citokroma uzrokuje smanjeno izlučivanje lijekova putem jetre za 30-40%. Smanjenje bubrežne funkcije nastupa zbog smanjenja mase bubrega, smanjenog bubrežnog protoka krvi, te smanjene glomerularne filtracije i tubularne sekrecije. Zbog smanjene mišićne mase smanjuje se produkcija kreatinina. Procjena klirensa kreatinina ili stvarno mjerenje pomoću analize klirensa inulina potrebno je kliničarima za prilagodbu doziranja lijekova koji se izlučuju putem bubrega. Ostale promjene koje se pojavljuju su smanjenje elastičnosti aorte i velikih arterija zbog čega dolazi do povišenja sistoličkog tlaka, pa kao posljedica nastaje hipertrofija lijeve klijetke. Smanjuje se sekrecija klorovodične kiseline i pepsina u želucu. U tom procesu dolazi do usporavanja motiliteta kolona i gastričnog pražnjenja pa su sve češće opstipacije. Osobe starije životne dobi općenito imaju dulje poluvrijeme eliminacije, zbog dugotrajne primjene lijekova i njihove akumulacije u organizmu (Walker i Edwards, 2004; Huang i Mallet, 2012).

Drugi veliki izazov je taj što osobe starije životne dobi imaju veću učestalost mnogih pratećih bolesti kao što su bolesti srca, povišeni krvni tlak, dijabetes, artritis, srčani udar, hipotiroidizam, hipertrofija prostate i demencija. Taj teret pratećih bolesti može također utjecati na njihov odgovor na lijekove. Bolesnici proučavani u različitim okolnostima (hospitalizirani, bolesnici s odjela za hitne slučajeve, staračkih domovi) predstavljaju heterogenu skupinu zbog različitih pratećih bolesti i zato što je ograničen nalaz tim skupinama. Dosadašnja klinička istraživanja isključuju osobe starije životne dobi, posebno one starije od 80 godina s puno pratećih bolesti (Walker i Edwards, 2004; Huang i Mallet, 2012).

Treći veliki izazov je prisutnost polipragmazije. Osobe starije životne dobi koriste više lijekova zbog istovremene prisutnosti mnogih bolesti. Polipragmazija se definira kao neopravdana i nepotrebna istodobna upotreba više lijekova (četiri ili više) ili postupaka pri čemu se ne vodi računa o mogućim međudjelovanjima takvih kombinacija, što kao posljedicu može imati opasne nuspojave. Iako se istovremeno uzimanje više lijekova smatra prikladnim, polipragmazija je često uzrok letalnih komplikacija ako se njome ne upravlja pravilno. Osim toga kompromitiran je uspjeh liječenja, a moguće je dodatno narušavanje zdravlja, lošija kvaliteta života i nepotreban trošak. Osobe starije životne dobi koje posjećuju više različitih liječnika i podižu njihove recepte u različitim ljekarnama također povećavaju rizik od polipragmazije i neprikladnog i nepoželjnog propisivanja lijekova. Osobama starije životne dobi treba pažljivo odabrati lijek i dozu (često je za njih potrebna niža doza od uobičajene). Postoje kriteriji za provjeru prikladnosti terapije: Beersovi (ima 3 kategorije: lijekovi koje

treba izbjegavati, lijekovi koje treba izbjegavati u određenim stanjima i bolestima, lijekovi za koje je potreban oprez), EU(7)-PIM list, START, STOPP i IPET (Improved Prescribing in the Elderly Tool). Opioidi su bili uključeni na listu potencijalno neprikladnih lijekova (PIMs – potentially inappropiate medications), ali to se s vremenom mijenja. Prema zadnjem popisu Beer kriterija samo se meperidin smatra neprikladnim. STOPP/START kriterij preporuča oprez samo ukoliko se koriste jako snažni opioidi za produljenu primjenu.

Poveznica između upotrebe opioida i post-operativnog delirijuma nije izjašnjena. Upotreba opioida može povećati rizik od padova. Upotreba kodeina u kombinacijama povećava rizik ozljede za 127% po jednom povećanju doze za odrasle. Dodatak opioida koji se metaboliziraju CYP sustavom povećava rizik od mogućih lijek-lijek interakcija i nuspojava (Huang i Mallet, 2012).

Individualizacija terapije trebala bi se temeljiti na saznanjima o strukturnim i fiziološkim promjenama, promjenama učinka lijekova, komorbiditetima i politerapiji. Uvijek se treba liječiti uzrok, a ne simptom, pogotovo ne simptom koji je posljedica pogrešnog propisivanja lijekova. Izbor lijeka mora biti prikladan s obzirom na: dob, titriraciju doze (od manjih pa povećavati postupno), režim doziranja (politerapija), oblik (može li pacijent gutati, žvakati...), pakiranje (može li pacijent otvoriti pakiranje i pratiti uzete doze).

Osobe starije životne dobi čine više od 1/3 ukupne potrošnje lijekova na recept u razvijenim zemljama. Veći potrošači su žene starije od 65 godina koje u prosjeku koriste pet do sedam lijekova na recept i dva do tri OTC lijeka. Čak 70% potrošnje svih OTC lijekova odnosi se na osobe starije životne dobi. Valja istaknuti 40% bolesnika starijih od 65 godina koristi 5 ili više lijekova, a 12% čak 10 ili više lijekova. Individualna varijabilnost zbog genske raznolikosti, životnih navika i utjecaja okoliša uzrokuje različiti odgovor na lijekove kod osoba starije životne dobi (Walker i Edwards, 2004; Huang i Mallet, 2012).

4.13. Prikladna primjena opioida kod osoba starije životne dobi

Kod osoba starije životne dobi kronična bol je uobičajena. Istraživanja su pokazala da 18% starijih Amerikanaca uzima analgetike, a 63% od njih koristi ih 6 mjeseci ili više.

Primjena opioidnih analgetika u terapiji umjerene do teške karcinomske boli, uključujući osobe starije životne dobi, je integralna komponenta strategije u tri koraka koju je odredila SZO. Zbog toga su, o primjeni opioidnih analgetika kod osoba starije životne dobi, dostupne visokokvalitetne informacije.

Zajednička izjava Josepha Pergolizzia i Američkog gerijatrijskog društva promiče upotrebu opioida za terapiju kronične teške boli kod osoba starije životne dobi. Dokumentacija o procjeni boli važna je za nadzor kvalitete regulatorne i zdravstvene skrbi, povezane s propisivanjem opioida, kao i za praćenje njihove učinkovitosti (Huang i Mallet, 2012).

4.14. Upravljanje nuspojavama uzrokovane opioidnim analgeticima

Upravljanje predoziranjem opioidima počiva na općim podržavajućim mjerama i liječenju naloksonom. Najčešće nuspojave koje se javljaju zbog primjene opioida su konstipacija i mučnina. Također može doći do sedacije, vrtoglavice i respiratorne depresije. Jako rijetke nuspojave koje se mogu javiti su hiperalgezija, disfunkcija imunološkog i hormonalnog sustava, fizička ovisnost, odgođeno gastrično pražnjenje, krutost mišića i mioclonus.

Starija dob, nepokretnost, dehidracija i upotreba drugih lijekova koji usporavaju motilitet crijeva mogu povećati konstipaciju uzrokovanu opioidima. U tom slučaju prikladna je preventivna primjena osmotskog laksativa koji se može titrirati prema pojedinom odgovoru bolesnika. Može se razmotriti primjena kombinacije oksikodona i naloksona u omjeru 2:1, a u slučaju težih slučajeva mogu se razmotriti novije supstance kao što su metilnaltrekson i prukaloprid.

Ako se koriste niske doze lijekova i spora titracija prilikom početka liječenja vrlo rijetko će doći do razvoja respiratorne depresije. Rizik se može povećati ukoliko se koriste lijekovi koji stvaraju međusobne interakcije ili bolesnik ima od prije tegobe s plućima. Buprenorfin uzrokuje krovni učinak (eng. ceiling effect), dok morfin, oksikodon, hidromorfon, fentanil i metadon uzrokuju o dozi ovisnu respiratornu depresiju, uz apneju pri visokim dozama.

Visoke doze opioida mogu povećati otpuštanje histamina, pa zbog toga dolazi do crvenila, znojenja i svrbeža po glavi, vratu i prsima.

Hiperalgezija inducirana opioidima je promatrana kao povećanje boli u odsutnosti pogoršanja trenutnog stanja tijekom tretmana opioidima.

Imunosupresija inducirana opioidima javlja se zbog prisutnosti μ-opioidnih receptora u središnjem živčanom sustavu i na imunosnim stanicama. Najjači imunosupresivni učinak imaju morfin i fentanil. Zato je potrebno obavezno uzeti u obzir ovaj fenomen, u slučaju duže terapije.

Ako nuspojave nekog lijeka prevagnu njegove korisne učinke, regulatorna agencija može povući odobrenje za njegovu prodaju i reklamiranje. To može biti za određeni lijek ili za određenu formulaciju nekog lijeka (Huang i Mallet, 2012).

4.15. Pristup primjeni opioida kod osoba starije životne dobi

Tablica 4. (Huang i Mallet, 2012).

1.) Procjena boli.
a. Alati za opće pacijente. **b. Alati za pacijente s kognitivnim poremećajem.**
2.) Pretražiti trenutne nenormalne probleme s ponašanjem lijekova ili moguće buduće zloupotrebljavanje supstance.
a. ORT, revidirani preglednik, SOAPP-R
3.) Procijeniti jesmo li u mogućnosti tretirati bolesnika samostalno.
a. Prisutnost kompleksnih pratećih bolesti, kompleksnih socijalnih i za ponašanje vezanih okolnosti bi pomogle u preporukama. **b. Dostupnost specijalista za upravljanje boli i gerijatriju koji bi mogli pomoći u ko-upravljanju.**
4.) Započeti liječenje.
a. Krenuti sa normalnim dozama paracetamola, maksimalna dnevna doza 2400-3000 mg. **b. Dodavati kratkodjelujuće opioide. Lijek izabrati na temelju raspona doze, formulacije i metabolizma. Izbjegavati primjenu meperidina.** **c. Prebaciti na dugodjelujuće opioide, te ako je moguće minimalizirati broj tableta i poboljšati adherenciju i prilagoditi se na prodorne boli.** **d. Nadzirati sigurnost i efikasnost** **i. Prilagoditi dozu kako bi upravljali nuspojavama i toksičnošću** **ii. Ako se mijenja doza, mora se uzeti u obzir formulaciju lijeka i vrijeme trajanja učinka.** **iii. U slučaju hiperalgezije ili gubitka efikasnosti lijeka, razmotriti strategiju opioidne rotacije.**
5.) Upravljanje konstipacijom
a. Prvi korak je primjena osmotskog laksativa **b. Može se uzeti u obzir kombinacija oksikodona i naloksona.** **c. U težim slučajevima treba uzeti u obzir primjenu metilnaltreksona ili prukaloprida.**

4.16. Ljekarnička skrb

Prema *Odboru za farmaceutsku praksu* definicija ljekarnika je: „Ljekarnik je znanstveno-obrazovan zdravstveni profesionalac, stručnjak u svim aspektima opskrbe i uporabe lijekova. Ljekarnici osiguravaju pristup sigurnim, povoljnim i kvalitetnim lijekovima, te se brinu za njihovu odgovornu uporabu od strane pacijenta i zdravstvenog sustava“ (www.fip.org).

Prema Hrvatskoj ljekarničkoj komori u javnim i bolničkim ljekarnama, ljekarnici su odgovorni za nabavu lijekova, stručno izdavanje lijekova, izradu i kontrolu kvalitete galenskih i magistralnih pripravaka, prijavljivanje nuspojava, te za informiranje zdravstvenih radnika i pučanstva o lijekovima (www.hljk.hr).

Ljekarnička djelatnost osigurava opskrbu i izradu lijekova te opskrbu medicinskih proizvoda pučanstvu, zdravstvenim ustanovama i drugim pravnim osobama, te zdravstvenim radnicima koji obavljaju privatnu praksu. Pod opskrbom lijekovima podrazumijeva se promet lijekova na malo. Promet lijekova na malo obavlja se u ljekarnama i ljekarničkim depoima, a obuhvaća naručivanje, čuvanje i izdavanje lijekova na recept i bez recepta kao i izradu i izdavanje magistralnih i galenskih pripravaka provjerene kakvoće.

U obavljanju ljekarničke djelatnosti magistri farmacije, u suradnji s drugim zdravstvenim radnicima, provode ljekarničku skrb u cilju postizanja optimalnog farmakoterapijskog učinka i promicanja racionalne uporabe lijekova i medicinskih proizvoda te aktivno sudjeluju u sprječavanju bolesti i zaštiti zdravlja

Ljekarnička skrb obuhvaća:

- racionalizaciju troškova za određene terapijske protokole,
- unapređivanje farmakoterapijskih postupaka i postizanje terapijskih ciljeva,
- praćenje, izbjegavanje ili smanjivanje nuspojava lijekova,
- izbjegavanje interakcija, terapijskog dupliciranja ili pojave alergija,
- skrb nad pridržavanjem terapijskih protokola od strane pacijenta,
- poboljšanje učinka kliničkog liječenja i
- provođenje preventivnih mjera očuvanja i zaštite zdravlja (Zakon o ljekarništvu, NN 121/03, 142/06, 35/08, 117/08).

Ljekarnička skrb je novi koncept ljekarnikovog profesionalnog djelovanja koji u središte pozornosti umjesto kemijskog sastava lijeka ima pacijenta i njegove specifične potrebe za farmakoterapijom. Pružanje ljekarničke skrbi znači da ljekarnik preuzima profesionalnu odgovornost za odabir i primjenu farmakoterapije (www.pharmacy-old.ouhsc.edu).

4.17. Uloga ljekarnika u liječenju boli

Ljekarnici, kao najdostupniji zdravstveni radnici, svakodnevno se susreću s bolesnicima koji pate od određenog oblika i intenziteta boli. Najčešće se radi o akutnoj boli (zubobolja, glavobolja, bolovi nakon ozljeda), ali i o kroničnoj boli uslijed mišićno-koštanih promjena ili jakim bolovima kod malignih bolesti.

Temeljni postulati medicine predstavljaju individualni pristup i individualnu terapiju. Jednako kao i drugi zdravstveno zaštitni profesionalci i ljekarnici u svom djelovanju trebaju primjenjivati individualni pristup. Takav individualni pristup pretpostavlja intersubjektivnu komunikaciju (licem u lice) tijekom koje ljekarnik može saznati sve relevantne podatke o pacijentu: o drugim lijekovima koje koristi (lijekovi na recept, bezreceptni lijekovi, biljni lijekovi, kao i drugi alternativni oblici liječenja), o životnom stilu, o pratećim bolestima.

U komunikaciji s ovakvom vrstom bolesnika treba biti obazriv, jer ih stanje dugotrajne boli ometa u normalnom funkcioniranju u rutini svakodnevnog života, što kod njih može stvoriti stanje očaja, uzrajanosti i svadljivosti. Stoga ljekarnik mora pokazati visoki stupanj razumijevanja, pružati empatiju, umirenje i nadu u ozdravljenje.

Treba imati na umu da se bol javlja kao jedan od prvih simptoma kod mnogih bolesti, te da ljekarnici prepoznavanjem boli i uzroka nastanka, mogu pravovremeno uputiti pacijenta liječniku.

Ujedno, važno je i pravodobno prepoznavanje zlouporabe lijekova, tolerancije te ovisnosti. Kod ovih pacijenata često puta je potrebno i savjetovanje o medicinskim proizvodima, načinu života i ostalim aspektima samopomoći (Uloga ljekarnika u liječenju boli, 2012).

5. ZAKLJUČAK

U okviru ovog diplomskog rada prikazana je problematika primjene opioida kod osoba starije životne dobi. Riječ je o populaciji koja čini sve veći udio u stanovništvu razvijenih zemalja. U takvoj populaciji, uz sve druge bolesti, sve je veća pojavnost karcinomske bolesti, koja je praćena jakom i kroničnom boli, što znači da propisivanje opioidnih analgetika eksponencijalno raste.

Opioidni analgetici su se pokazali učinkoviti u liječenju kronične boli, ali valja voditi računa o brojnim problemima koji prate njihovu upotrebu. Osim činjenice da se opioidni analgetici mogu zloupotrijebiti, najveći problem vezan za primjenu je tolerancija i fizička ovisnost. Svi ovi problemi posebno dolaze do izražaja kod osoba starije životne dobi.

Veliki problem je i primjena više lijekova kod osoba starije životne dobi. Veliki broj fizičkih promjena, koje su povezane s normalnim starenjem, utječe na apsorpciju, metabolizam, raspodjelu i eliminaciju lijekova. Kod osoba starije životne dobi često je prisutan veliki broj pratećih bolesti, zbog kojih koriste veliki broj lijekova. To sve vodi ka polipragmaziji i neadherenciji, a to u konačnici vodi do neprikladne primjene lijekova, neuspješne terapije i rasta troškova liječenja.

Zbog svih navedenih razloga uloga ljekarnika dobiva na značaju. Kao najpristupačniji zdravstveni profesionalac, koji ima najviše znanja o lijekovima (farmakokinetici, farmakodinamici, interakciji), ljekarnik treba preuzeti skrb o takvim bolesnicima kako bi korištenje opioidnih analgetika imalo optimalni analgetski učinak i unaprijedilo kvalitetu života bolesnika.

6. LITERATURA

Ageing UN, http://www.un.org/en/sections/issues-depth/ageing/index.html, pristupljeno 14.08.2018.

Branka Zorc: Farmaceutska kemija 2, interna skripta, 2016.
Definition of Pharmaceutical Care, https://pharmacy-old.ouhsc.edu/about/pharmcare.asp, pristupljeno 30.08.2018.

Državni zavod za statistiku, https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2016/07-01-04_01_2016.htm, pristupljeno 14.08.2018.

Generic drugs, https://www.ndrugs.com/?s=oksikodon&t=dosage , pristupljeno 27.08.2018.

HALMED, http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2016/#Tablica_1, pristupljeno 14.08.2018.

HDLB. Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli, Zagreb, siječanj 2014.
HLJK,
http://www.hljk.hr/Zapacijenta/Ljekarni%C5%A1tvouHrvatskoj/tabid/1240/ctl/Details/mid/1807/ItemID/1600/Default.aspx , pristupljeno 29.08.2018.

HLJK, Uloga ljekarnika u liječenju boli, Zagreb, 2012.
Huang AR, Mallet L. Prescribing opioids in older people. Maturitas74, 2012, 123-129.

Katzung BG , Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Opioidni analgetici i antagonisti. (urednici: Šalković-Petrišić, Trkulja, Klarica), Medicinska naklada, Zagreb 2012., str. 531-552.

Medicinski priručnik, http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/lijekovi/farmakodinamika/tolerancija, pristupljeno 20.08.2018.

Proleksis enciklopedija, http://proleksis.lzmk.hr/42130/, pristupljeno 13.08.2018.

R. Walker, C. Edwards. Klinička farmacija i terapija - hrvatsko izdanje, Školska knjiga 2004.
Talbott, https://talbottcampus.com/history-of-morphine/, pristupljeno 16.08.2018.

WHO, http://www.who.int/, pristupljeno 14.08.2018.

Worldo Meters, http://www.worldometers.info/world-population/, pristupljeno 13.08.2018.

Zakon o ljekarništvu, https://www.zakon.hr/z/409/Zakon-o-ljekarni%C5%A1tvu, pristupljeno 30.08.2018.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Osobe starije životne dobi smatramo sve osobe starije od 65 godina. Starenje se definira kao progresivna, o vremenu ovisna akumulacija promjena na molekularnoj, staničnoj i tkivnoj razini, koja rezultira gubitkom funkcionalnih jedinica. Zbog toga je ustrajana bol učestalija u toj populaciji i raste primjena opioidnih analgetika koji su najsnažniji poznati analgetici. Rast propisivanja opioidnih analgetika je briga u mnogim razvijenim zemljama. Međutim, propisivanje opioidnih analgetika trebalo bi se smatrati prikladnim kao odgovor na kliničke potrebe osoba starije životne dobi, koje zahtijevaju efektivno olakšanje za kroničnu tešku bol.

Opioidni analgetici djeluju kao agonisti, parcijalni agonisti i antagonisti μ, κ i δ- opiodinih receptora. Kod propisivanja opioidnih analgetika važno je dobro procijeniti izvor i intenzitet boli, kako bi se bol što uspješnije liječila. U radu smo opisali farmakološku aktivnost morfin, kodein, oksikodon, hidromorfon, fentanil, tramadol, metadon, buprenorfin, tapentadol i problematiku njihove primjene kod osoba starije životne dobi.

Cilj rada bio je ukazati na posljedice neprikladne primjene opioidnih analgetika, do koji nuspojava najčešće dolazi, kako upravljati nuspojavama ako do njih dođe, kako pristupiti pravilnoj primjeni opioidnih analgetika kod osoba starije životne dobi i koja je uloga ljekarnika u liječenju boli. U izradi su korišteni znanstveni radovi iz časopisa dostupnih u bazama podataka Medline, PubMed i Mendeley, te udžbenici i sva dostupna relevantna literatura. U ovom slučaju vidi se važnost ljekarničke skrbi, kao sve raširenijeg koncepta, kojom se osigurava prikladna, učinkovita i sigurna uporaba lijekova, te pridonosi povećanju adherencije pacijenta i poboljšanju kvalitete života.

Persons who are older than 65 years are considered to be elderly. Aging is defined as a progressive, time-dependent accumulation of changes in molecular, cellular and tissue levels, resulting in loss of functional units. This is why persistent pain often persist in this population and the use of opioid analgesics is growing. Opioid analgesics are the most powerful known analgesics. The growth in prescribing opioid analgesics is a concern in many developed countries. However, the prescribing of opioid analgesics should be considered appropriate in response to the clinical needs of the elderly population, which require effective relief for chronic severe pain.

Opioid analgesics act as agonists, partial agonists and antagonists of μ, κ and δ-opiodine receptors. When prescribing opioid analgesics it is important to evaluate well the source and intensity of the pain in order to treat pain as effectively as possible. When prescribing opioid analgesics it is important to evaluate well the source and intensity of the pain in order to treat pain as effectively as possible. In the diploma thesis we have described the pharmacological activity of morphine, codeine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl, tramadol, methadone, buprenorphine, tapentadol and problems of their use in older persons.

The aim of the study was to point to the consequences of inappropriate use of opioid analgesics, the most common side effect, how to manage side effects if they appear, how to access the correct application of opioid analgesics in older persons and the role of a pharmacist in the treatment of pain. Scientific papers from the journals available in Medline, PubMed, and Mendeley databases, as well as textbooks and all available relevant literature, have been used. In this case, the importance of pharmacy care, as an increasingly widespread approach, is demonstrated to ensure the appropriate, effective and safe use of drugs, and contributes to increasing patient adherence and improving the quality of life.

Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

Propisivanje opioidnih analgetika kod osoba starije životne dobi: uloga ljekarnika.

Zvonimir Palac

SAŽETAK

Osobe starije životne dobi smatramo sve osobe starije od 65 godina. Starenje se definira kao progresivna, o vremenu ovisna akumulacija promjena na molekularnoj, staničnoj i tkivnoj razini, koja rezultira gubitkom funkcionalnih jedinica. Zbog toga je ustrajana bol učestalija u toj populaciji i raste primjena opioidnih analgetika koji su najsnažniji poznati analgetici. Rast propisivanja opioidnih analgetika je briga u mnogim razvijenim zemljama. Međutim, propisivanje opioidnih analgetika trebalo bi se smatrati prikladnim kao odgovor na kliničke potrebe osoba starije životne populacije, koje zahtijevaju efektivan olakšanje za kroničnu tešku bol.

Opioidni analgetici djeluju kao agonisti, parcijalni agonisti i antagonisti μ, κ i δ- opiodinih receptora. Kod propisivanja opioidnih analgetika važno je dobro procijeniti izvor i intenzitet boli, kako bi se bol što uspješnije liječila. U radu smo opisali farmakološku aktivnost morfin, kodein, oksikodon, hidromorfon, fentanil, tramadol, metadon, buprenorfin, tapentadol i problematika njihove primjene kod osoba starije životne dobi.

Cilj rada bio je ukazati na posljedice neprikladne primjene opioidnih analgetika, do koji nuspojava najčešće dolazi, kako upravljati nuspojavama ako do njih dođe, kako pristupiti pravilnoj primjeni opioidnih analgetika kod osoba starije životne dobi i koja je uloga ljekarnika u liječenju boli. U izradi su korišteni znanstveni radovi iz časopisa dostupnih u bazama podataka Medline, PubMed i Mendeley, te udžbenici i sva dostupna relevantna literatura. U ovom slučaju vidi se važnost ljekarničke skrbi, kao sve raširenijeg kocepta, kojom se osigurava prikladna, učinkovita i sigurna uporaba lijekova, te pridonosi povećanju adherencije pacijenta i poboljšanju kvalitete života.

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

Rad sadrži: 40 stranica, 0 grafičkih prikaza, 4 tablica i 17 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Svjetska populacija, opioidni analgetici, morfin, nuspojave, osobe starije životne dobi, ljekarnik, ljekarnička skrb

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

Ocjenjivači: **Dr. sc. Živka Juričić**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Petra Turčić, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2018.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

Prescribing opioids in older people: the role of a pharmacist.

Zvonimir Palac

SUMMARY

Persons who are older than 65 years are considered to be elderly. Aging is defined as a progressive, time-dependent accumulation of changes in molecular, cellular and tissue levels, resulting in loss of functional units. This is why persistent pain often persist in this population and the use of opioid analgesics is growing. Opioid analgesics are the most powerful known analgesics. The growth in prescribing opioid analgesics is a concern in many developed countries. However, the prescribing of opioid analgesics should be considered appropriate in response to the clinical needs of the elderly population, which require effective relief for chronic severe pain.
Opioid analgesics act as agonists, partial agonists and antagonists of μ, κ and δ-opiodine receptors. When prescribing opioid analgesics it is important to evaluate well the source and intensity of the pain in order to treat pain as effectively as possible. When prescribing opioid analgesics it is important to evaluate well the source and intensity of the pain in order to treat pain as effectively as possible. In the diploma thesis we have described the pharmacological activity of morphine, codeine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl, tramadol, methadone, buprenorphine, tapentadol and problems of their use in older persons.
The aim of the study was to point to the consequences of inappropriate use of opioid analgesics, the most common side effect, how to manage side effects if they appear, how to access the correct application of opioid analgesics in older persons and the role of a pharmacist in the treatment of pain. Scientific papers from the journals available in Medline, PubMed, and Mendeley databases, as well as textbooks and all available relevant literature, have been used. In this case, the importance of pharmacy care, as an increasingly widespread approach, is demonstrated to ensure the appropriate, effective and safe use of drugs, and contributes to increasing patient adherence and improving the quality of life.

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

Thesis includes: 40 pages, 0 figures, 4 tables and 17 references. Original is in Croatian language.

Keywords: World population, opioid analgesics, morphine, side effects, elderly people, pharmacist, pharmaceutical care

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

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

Maja Ortner Hadžiabdić, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Petra Turčić, **Ph.D** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: rujan 2018.