

Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli



HRVATSKO DRUŠTVO ZA LIJEĆENJE BOLI
HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA



Društvo nastavnika
opće / obiteljske
medicine



Društvo nastavnika
opće / obiteljske
medicine

HDLB

Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli

SMJERNICE PRIPREMILI

doc. dr. sc. Marko Jukić, dr. med.
prof. dr. sc. Livia Puljak, dr. med.
prof. dr. sc. Milica Katić, dr. med.

RECENZENTI

prof. dr. sc. Višnja Majerić Kogler, dr. med.
prof. dr. sc. Slavica Kvolik, dr. med.
prof. dr. sc. Biserka Bergman Marković

Zagreb, siječanj 2014.

Uvodnik

Poštovane kolegice i kolege,

kronična je bol javnozdravstveni, društveni, gospodarski i humani problem u svijetu. Od kronične boli pati oko 22% svjetskog stanovništva, te se sindromu kronične boli posvećuje velika pažnja. Pristup liječenju boli multidisciplinarni je i multimodalni. Više specijalista sudjeluje u dijagnostici i liječenju kronične boli. Farmakoterapija boli kamen je temeljac liječenja. Liječenje se provodi analgeticima (paracetamol, acetilsalicilna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi, opioidi) te koanalgeticima (antikonvulzivi, antidepresivi). Opioidi se primjenjuju za liječenje jake boli (akutne, kronične, karcinomske i nekarcinomske). Randomizirane studije pokazale su da je uporaba opioida za liječenje akutne i karcinomske boli opravdana i učinkovita. Uporaba opioida za liječenje kronične ne-karcinomske boli kontroverzna je i nema dovoljno dobrih studija o opravdanoći i učinkovitosti opioida. Liječenje kronične nekarcinomske boli opioidima opravданo je ako se poštuju stručne preporuke. U ovim se smjernicama navode preporuke o uporabi opioida pri liječenju kronične nekarcinomske boli.

Hrvatsko društvo za liječenje boli (HDLB) i Društvo nastavnika opće/obiteljske medicine (DNOOM) osnovali su stručnu skupinu koja je pripremila smjernice za liječenje kronične nekarcinomske boli opioidima. Uporaba opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli kontroverzna je, pa postoje različiti pristupi liječenju. Neujednačeni pristup koji varira od opofobije do nekritičnog propisivanja opioida potakao je HDLB na izradu ovih smjernica. Smjernice je izradila radna skupina u sastavu: doc. dr. sc. Marko Jukić, prof. dr. sc. Livia Puljak i prof. dr. sc. Milica Katić.

Recenzenti smjernica bili su prof. dr. sc. Višnja Majerić Kogler, prof. dr. sc. Slavica Kvolik i prof. dr. sc. Biserka Bergman Marković.

Smjernice trebaju pomoći liječniku pri donošenju odluke o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli. Smjernicama se želi ujednačiti pristup propisivanju opioida, poboljšati edukacija liječnika i upozoriti na moguće štete pri nekritičnom propisivanju opioida. Smjernice su namijenjene liječnicima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, ali i svim specijalistima koji preporučuju liječenje opioidima. Smjernice su nastale na temelju iskustava u razvijenim i mnogoljudnim zemljama svijeta koje imaju mnogo više iskustva s uporabom opioida pri liječenju boli. Provedene su studije i analizirani rezultati te su donesene smjernice za liječenje opioidima.

Liječenje je opioidima općeprihvaćeno za liječenje jake akutne boli te jake boli u terminalnoj fazi karcinomske ili druge boli na kraju života. Liječenje kronične nekarcinomske boli opioidima prihvatljivo je ako je odabir bolesnika dobar i ako se poštuju stručne preporuke. Liječenje kronične nekarcinomske boli opioidima može biti učinkovito kod pažljivo odabranih pojedinaca. Mora se napraviti pažljivi odabir bolesnika kod kojega će kronična nekarcinomska bol biti liječena opioidom. Bolesnik mora biti dobro obaviješten o liječenju, nuspojavama opioida, mogućim rizicima i komplikacijama liječenja. Liječnik mora pratiti stanje bolesnika i učinkovitost terapije zbog mogućih nuspojava i neželjenih učinaka liječenja opioidom. Da bi terapija bila sigurna i učinkovita potrebno je znanje i vještina te primjena preporuka za liječenje nekarcinomske boli opioidima. Štetni učinci o kojima se mora voditi računa jesu stvaranje ovisnosti, razvoj tolerancije na opioide i prodaja opioida. Nasilje povezano s opioidima jest javnozdravstveni problem.

Ove su smjernice napravljene za liječnike obiteljske medicine i specijaliste koji liječe kroničnu nekarcinomsku bol. Upotrebljene su smjernice stručnih društava za bol i stručnih medicinskih udruženja po pitanju uporabe opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli: Agency Medical Directors Group, Academy of Pain Medicine (AAPM), American Chronic Pain Association, American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM), American Pain Society (APS), American Society for Pain Management, American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP), Canadian Family Physician, Canadian Medical Association, Department of Defense, Department of Veterans Affairs, Federation of Medical Regulatory Authorities of Canada, The British Pain Society, The Department of Veterans Affairs (VA), The Department of Defense (DoD).

Smjernice se također temelje na dogovoru stručnjaka (multidisciplinarni tim) o sigurnoj i učinkovitoj uporabi opioida (Kronična opioidna terapija, KOT) za liječenje kronične nekarcinomske boli (KNKB).

Nadamo se da će ove smjernice pomoći liječnicima pri donošenju odluke o uporabi opioida za lijeчење kronične nekarcinomske boli. Također očekujemo da će postupnici i preporuke iz ovih smjernica doprinijeti odgovornijoj i racionalnijoj terapiji opioidima. Pristup svakom bolesniku individualan je, a smjernice pomažu da terapija bude racionalnija i učinkovitija te da se izbjegnu zlouporabe opioida. Ako se temeljem novih saznanja ukaže potreba da se smjernice poboljšaju, HDLB će to i učiniti.

Dodatak ovim smjernicama postupnici su o uključivanju, održavanju i ukidanju terapije opioidom. Također su naznačene farmakološke osobitosti opioida i zakonski propisi koje se mora poštovati pri uporabi opioida za liječeњe boli.

S poštovanjem,

voditelj radne skupine

doc. dr. sc. Marko Jukić



HDLB

**Smjernice o uporabi opioida
za liječenje kronične nekarcinomske boli**

Smjernice pripremili:

doc. dr. sc. Marko Jukić, dr. med.

prof. dr. sc. Livia Puljak, dr. med.

prof. dr. sc. Milica Katić, dr. med.

Recenzenti:

prof. dr. sc. Višnja Majerić Kogler, dr. med.

prof. dr. sc. Slavica Kvolik, dr. med.

prof. dr. sc. Biserka Bergman Marković

Zagreb, siječanj 2014.

Sadržaj

1. Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli	6
1.1. Sažetak preporuka	6
1.2. Zakoni i pravilnici	12
1.3. Razlozi izrade smjernica	12
1.4. Cilj smjernica	12
1.5. Izjava o nepostojanju sukoba interesa	13
1.6. Način procjene razine dokaza	13
1.7. Pojmovi	13
1.8. Popis kratica	15
1.9. Uvod	16
1.9.1. Kronična bol	16
1.9.2. Potrošnja opioida	16
1.9.3. Dugoročna terapija opioidima	18
1.9.4. Međunarodne smjernice o opioidnoj terapiji nekarcinomske boli	19
1.10. Razvoj hrvatskih smjernica	19
1.11. Preporuke	20
1.11.1. Opijadi se ne rabe rutinski za liječenje kronične nekarcinomske boli	21
1.11.2. Nužan je pomni probir bolesnika	24
1.11.3. Kad preporučiti terapiju opioidima kod kronične nekarcinomske boli	25
1.11.4. Primjena slabih opioida	34
1.11.5. Primjena jakih opioida	36
1.11.6. Nuspojave opioida	42
1.11.7. Optimalna doza opioida	48
1.11.8. Opijadi za kroničnu neuropatsku bol	49
1.11.9. Kontrola urina	51
1.11.10. Dugotrajna primjena opioida	53
1.11.11. Poštivanje zakona	54
1.12. Literatura	55
2. Farmakologija opioida	68
2.1. Definicija i klasifikacija opioida	68
2.2. Mechanizam djelovanja opioida	69
2.3. Farmakodinamika i farmakokinetika opioida	71
2.3.1. Učinci opioida	71
2.3.2. Farmakokinetika	72
2.4. Opis pojedinačnih opioida	76
2.5. Uporaba opioida	87

2.6. Antagonisti opioida	88
2.7. Literatura	90
Dodatak 1: Obavijest za bolesnike	92
Dodatak 2. Upitnik za bolesnike prije uključivanja opioidne terapije	94
Dodatak 3. Procjena učinkovitosti opioidne terapije	95
Dodatak 4. Suglasnost kojom bolesnik prihvata preporučeni postupak	97
Dodatak 5. Izjava bolesnika da je upoznat s terapijom	98
Dodatak 6. Zakonska regulativa	99

1. Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli

1.1. Sažetak preporuka

1) Opioidi se ne rabe rutinski za liječenje kronične nekarcinomske boli.

Rutinska uporaba opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli ne preporučuje se, razina dokaza C.

Preporuke

- a) Kroničnu nekarcinomsku bol treba liječiti klasičnim analgeticima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima, koanalgeticima (antikonvulzivi, antidepresivi), metodama fizičke medicine i psihosocijalnom terapijom. Nužno je poštovati stručne smjernice o liječenju kronične nekarcinomske boli.
- a) Opioidi se rutinski ne rabe za liječenje kronične nekarcinomske boli. Uporaba opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli opravdana je kada liječenje neopiodnim lijekovima i koanalgeticima nije bilo učinkovito. Umjerena do jaka bol koja nije ublažena neopiodnim lijekovima može se u određenim slučajevima liječiti opioidom. Nužno je pažljivo odabrati bolesnike koji će se liječiti opioidom i izbjegći štetne učinke (npr. nastanak ovisnosti). Nužno je izbjegći liječenje opioidom kod rizičnih bolesnika.
- a) Potencijalne prednosti opioidne terapije nadmašuju moguće rizike terapije opioidom (nema apsolutnih kontraindikacija). Etički je stav da treba osigurati učinkovito liječenje boli s najmanjom mogućom štetom.
- a) Bolesnik treba biti detaljno obaviješten o koristima i mogućim nuspojavama te treba dati suglasnost za liječenje opioidom.
- a) Nužno je napraviti plan liječenja opioidom, postaviti ciljeve liječenja i način procjene učinkovitosti liječenja.
- a) Medicinska dokumentacija o psihofizičkom stanju bolesnika, povijesti bolesti, trenutnom liječenju mora biti potpuna.
- a) Plan liječenja treba biti prilagođen pacijentu i njegovoj boli.
- a) Pored farmakoterapije treba razmotriti uporabu drugih terapijskih postupaka (fizička terapija, psihološka podrška).
- a) Planirati konzultacije (psihijatar, psiholog i ostali stručnjaci) ako je potrebno.
- a) Voditi računa o kontraindikacijama.

2) Nužan je pomni probir bolesnika

Prije primjene opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli mora se izvršiti pažljivi probir bolesnika (bolesnici koji imaju srednje jaku do jaku bol, bolesnici koji nisu zlorabili opioide, bolesnici kod kojih se ne očekuju komplikacije i teže nuspojave). Probir se vrši temeljem osobne i obiteljske anamneze, fizičkog i psihološkog statusa bolesnika, njegovih navika, obiteljskih prilika i socijalnog

statusa. Bolesnika (i njegovu obitelj) treba obavijestiti o liječenju te dobiti suglasnost bolesnika za liječenje. Nekada se može izvršiti testiranje urina na opioide i druge lijekove, ako liječnik procijeni da je to nužno. Informirani bolesnik mora potpisati obrazac o suglasnosti za liječenje i izjavu.

Preporučuje se pomna selekcija bolesnika, razina dokaza B.

Preporuke

- a) Razgovarati s bolesnikom/obitelji o liječenju opioidima, dobiti pristanak bolesnika za liječenje opioidom. Obavijestiti bolesnika i obitelj o korisnim i štetnim učincima terapije (nuspojave opioida, ovisnost).
- b) Dati pisane upute bolesniku. Upozoriti bolesnika na odgovornost i zakonske propise glede opioida.
- c) S bolesnikom i obitelji mora se raspraviti o sljedećem: zahtijevati da samo jedan liječnik propisuje opioid, da bolesnik uzima lijek prema preporuci liječnika, da sam ne povećava dozu i da ne uzima druge lijekove bez dogovora s liječnikom.
- d) Zabraniti konzumiranje alkohola, droge ili drugih lijekova za smirenje.
- e) Savjetovati bolesnika da ne vozi i ne upravlja teškim strojevima zbog mogućih nesreća.
- f) Savjetovati bolesnika da lijek drži na sigurnom, da ne bude dostupan djeci, ukućanima, prijateljima.
- g) Zabraniti posuđivanje, davanje ili prodaju lijeka drugim osobama.
- h) Upozoriti bolesnika da ne može dobiti dodatni recept za lijek ako izgubi recept.
- i) Dogovoriti kalendar kontrolnih pregleda.
- j) Dogovoriti analizu urina na opioide i druga sredstva redovito i prema potrebi.

3) Kad preporučiti terapiju opioidima kod kronične nekarcinomske boli

Opioidi se mogu preporučiti za liječenje bolesnika s kroničnom nekarcinomskom boli koji nisu imali učinkovit odgovor na obične analgetike, nesteroidne antireumatike (NSAIL) i koanalgetike (antidepresive, antikonvulzive). Liječenje se započinje polako niskim dozama kratkodjelujućih opioida. Određuje se dnevna doza opioida (titracija). Nakon što je određena dnevna doza opioida, uključuje se ekvivalentna doza dugodjelujućeg opioida. Bolesnik je stalno pod nadzorom liječnika (kontrolni pregledi). Povećava se dnevna doza opioida kada je to opravdano, ali mora se postaviti najviša doza opioida preko koje se smije ići (100 mg morfina dnevno) samo u izuzetnim slučajevima.

Kratkotrajna terapija opioidima preporučuje se, razina dokaza B.

Dugotrajna terapija opioidima ne preporučuje se, razina dokaza C.

Preporuke

- a) Nakon obavljenih procjena o opravdanosti uključivanja opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli, odabrati kratkodjelujući opioid.
- b) Liječenje započeti malim dozama kratkodjelujućeg opioida (vidi dalje i tablice).

- c) Postupno povećavati dozu kratkodjelujućeg opioida i odrediti dnevnu dozu opioida.
- d) Nakon dva do tri dana uporabe dnevne doze kratkodjelujućeg opioida, odabrati dugodjelujući opioid i započeti liječenje.
- e) Bolesnika naručiti na kontrolu za dva do tri dana, kontaktirati telefonom ako je potrebno.
- f) Nakon 15 dana napraviti procjenu koristi i štete od opioidne terapije.
- g) Nakon jednog mjeseca ponovno napraviti procjenu koristi i štete te napraviti kontrolu urina na opioide i druga sredstva.
- h) Prema procjeni odlučiti o smanjenju/povećanju doze opioida, kombinaciji s drugim lijekovima ili o ukidanju terapije.
- i) Razgovarati s bolesnikom (njegovom obitelji) o procjeni učinkovitosti.
- j) Ako se nastavi terapija opioidom, obvezno jednom mjesечно napraviti kontrolni pregled.

4) Primjena slabih opioida

Slabi opioidi poput kodeina i tramadola preporučuju se za srednje jaku bol, ali ne predstavljaju prvu liniju liječenja kronične nekarcinomske boli.

Kratkotrajna terapija slabim opioidom preporučuje se ako je primjerena, razina dokaza B.

Dugotrajna terapija slabim opioidom ne preporučuje se, razina dokaza C.

Preporuke

- a) Slabi opioidi (kodein, tramadol) rabe se za liječenje srednje do jake boli.
- b) Slabi opioidi nisu lijekovi prvog izbora za liječenje kronične nekarcinomske boli.
- c) Liječenje slabim opioidima treba započeti uobičajenim dozama, ali polako zbog nuspojava.
- d) Slabi opioidi mogu se kombinirati s paracetamolom, acetilsalicilnom kiselinom i nesteroidnim protuupalnim lijekovima.
- e) Tramadol se ne smije davati bolesnicima koji uzimaju tricikličke antidepresive, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotoninina (SSRI) ili inhibitore ponovne pohrane norepinefrina i serotoninina (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.
- f) Tramadol se može prepisati u fiksnim kombinacijama s paracetamolom. Pritom se mora voditi računa o dnevnoj dozi i duljini terapije.

5) Primjena jakih opioida

Oksikodon, hidromorfon i morfin mogu se prepisati bolesnicima koji nemaju odgovarajući odgovor na slabe opioide (kodein, tramadol). Male početne doze i spora titracija preporučuju se uz edukaciju bolesnika i praćenje stanja. Prati se zdravstveno stanje bolesnika i evidentira se odgovor na opioidnu terapiju. Kontrole moraju biti redovite.

Kratkotrajna terapija jakim opioidom preporučuje se ako je primjerena, razina dokaza B.
Dugotrajna terapija jakim opioidom ne preporučuje se, razina dokaza C. Preporučuje se razmotriti takvu terapiju u individualnim slučajevima.

Preporuke

- a) Kada terapija slabim opioidima (kodein, tramadol) ne pomogne, treba pokušati s jakim opioidima kao što su morfin, oksikodon, hidromorfon i transdermalni fentanil.
- b) Dnevnu dozu treba titrirati kratkodjelućim opioidom (morfin).
- c) Nakon što je ustaljena dnevna doza s kratkodjelućim opioidom, uvodi se ekvivalentna doza dugodjelućeg opioida: sporo oslobađajući morfin, oksikodon, hidromorfon, transdermalni fentanil, transdermalni buprenorfin.
- d) Stalno se vrši kontrola učinkovitosti terapije i nuspojava te komplikacija.
- e) Dnevna doza opioida ne bi trebala biti veća od 100 mg morfina (ili ekvivalentna vrijednost drugog opioida) za liječenje kronične nekarcinomske боли.

6) Nuspojave opioida

Liječnici moraju voditi računa o mogućim nuspojavama i komplikacijama (opstipacija, nastanak tolerancije, ovisnost, apnea pri spavanju) te podučiti bolesnika.

Nuspojave opioida (opstipacija, mučnina, poremećaj senzorija) treba evidentirati i liječiti. Laksative treba uključiti u terapiju prije uključivanja opioida. Postupnim uključivanjem opioida smanjuje se pojava mučnine, povraćanja i poremećaja senzorija. Kada dođe do razvoja tolerancije, vrši se rotacija opioida. Najteža komplikacija jest razvoj ovisnosti. Pažljivim probirom bolesnika, nižim dozama opioida i kombinacijama opioida s drugim analgeticima ili koanalgeticima moguće je učinkovito liječiti bol, a da ne dođe do ovisnosti o opioidima. Liječnik mora educirati bolesnika i njegovu obitelj po pitanju uzimanja opioida i obavijestiti ih o mogućim komplikacijama.

Nuspojave su češće i teže pri dugotrajnoj terapiji opioidom, razina dokaza A.

Komplikacije dugotrajne terapije opioidima česte su, razina dokaza B.

Teže su komplikacije rijetke, ali ako se dogode, mogu biti fatalne, razina dokaza B.

Preporuke

- a) Pojava nuspojava može se značajno umanjiti postepenim uvođenjem opioida u terapiju. Titracija doze opioida provodi se tako što se započinje niskim dozama opioida i postupno se po potrebi povećava doza.
- b) Prije uvođenja opioida u terapiju regulirati stolicu, a kada je potrebno daje se laksativ da se izbjegne ili ublaži zatvor stolice. Stimulacija crijeva može se potaknuti povećanim unosom tekućine, unosom dijetalnih vlakana, odgovarajućim vježbama.
- c) Ako se pojave mučnina i/ili povraćanje, liječe se simptomatskom terapijom (antiemetici, antagonisti serotonina, antihistaminici, laksativi).
- d) Svrbež obično spontano nestane, a ako ne nestane, pokušati s antihistaminicima.

- e) Pospanost se ublažava smanjenjem doze opioida, a treba razmotriti moguće druge uzroke (drugi lijek, sinergizam). Ako nema rezultata, razmisliti o zamjeni jednog opioida drugim.
- f) Opioid-naivnom bolesniku treba postupno uvesti opioid i rabiti male doze opioida jer kod većih doza može doći do respiracijske depresije.
- g) Pogoršanje kognitivnih funkcija može se liječiti smanjenjem doze, isključivanjem drugog uzroka i zamjenom opioida drugim opioidom.
- h) Ako su nuspojave teške i kognitivna funkcija ozbiljno poremećena, a poduzete mjere nisu dale rezultat, treba razmisliti o ukidanju opioidne terapije. Prije ukidanja terapije opioidom o tome treba razgovarati s bolesnikom i njegovom obitelji.
- i) Terapija opioidom mora se prekinuti kada dođe do promjene ponašanja bolesnika, znakova ovisnosti i zlouporabe opioida. U tom slučaju preporučuje se konzultirati liječnike u ambulanti/centru za ovisnost. Prema potrebi obavijestiti odgovarajuće službe (socijalnu službu, policiju).
- j) Ovisnost je ozbiljna pojava koja je praćena promjenom ponašanja, psihijatrijskim poremećajem, poremećajem osobnosti, posttraumatskim stresnim poremećajem (PTSP-om), psihozom ili kognitivnom disfunkcijom. Ta pojava zahtijeva konzultacije s jednim stručnjakom za ovisnost ili više njih, sa stručnjakom za liječenje boli ili za mentalno zdravlje.
- k) Prekid terapije opioidom treba izvršiti postupno da ne dođe do sindroma ustezanja. Nakon naglog ukidanja terapije opioidom (prestanka uzimanja opioida) mogu se javiti simptomi sindroma apstinencije kao što su mučnina, proljev, bol u mišićima i grčevi mišića. Mioklonus se može liječiti klonidinom 0,1 do 0,2 mg na usta svakih šest sati ili najlepkom klonidinu transdermalno 0,1 mg/24 h tijekom tjedna.
- l) Opioidom inducirana hiperalgeziju treba liječiti smanjenjem doze opioida ili postupnim ukidanjem terapije opioidom.

7) Optimalna doza opioida

Optimalna doza opioida ona je doza koja poboljšava aktivnost bolesnika ili smanjuje bol za 30%. U većine bolesnika dnevna će doza biti manja od 100 mg morfina na dan. Za liječenje kronične nekarcinomske boli preporučuje se da doza opioida, morfina ili ekvivalentnog opioida ne bude veća od 100 mg morfina na dan. Smatra se da je dnevna doza do 40 mg morfina (ili ekvivalentnog) lijeka mala doza, doza od 41 do 90 mg morfina na dan srednja je doza, a više od 91 mg na dan velika je doza opioida.

Preporučuje se da dnevna doza opioida ne bude veća od 100 mg morfina, ekvivalentna doza drugog opioida, razina dokaza B.

Preporuke

- a) Prije početka liječenja opioidom potrebno je definirati ciljeve terapije. Bolesniku i obitelji detaljno objasniti ciljeve terapije.
- b) Bolesniku i obitelji objasniti da su redoviti pregledi i povremene kontrole urina sastavni dio liječenja.

- c) Pri svakom pregledu dokumentirati psihofizičko stanje bolesnika, intenzitet boli s pomoću vizualno-analogne ljestvice (VAS), kognitivne sposobnosti te kod kontrolnog pregleda izvršiti usporedbu.
- d) Nakon 15 dana do jednog mjeseca napraviti procjenu učinkovitosti terapije i nuspojava.
- e) Temeljem procjene učinkovitosti i štete (nuspojave, rizici liječenja) odlučiti o povećanju ili smanjenju doze opioida, promjeni opioida, kombinaciji s drugim lijekom ili ukidanju terapije opioidom.
- f) Napraviti kontrolu urina na opioid i druge tvari nakon jednog mjeseca te svakih šest mjeseci ako nije potrebno prije.

8) Opijadi za kroničnu neuropatsku bol

Opijadi se također mogu preporučiti za liječenje odabralih bolesnika sa stalnom kroničnom neuropatskom boli ili kompleksnim regionalnim bolnim sindromom (CRPS).

Ne preporučuje se rutinska uporaba opioida za liječenje kronične neuropatske boli, razina dokaza C. Liječenje neuropatske boli opioidom razmotriti u pojedinačnim slučajevima.

Preporuke

- a) Neuropatska bol može se liječiti opioidima, ali opioidi nisu prvi odabir. Prvi su odabir za terapiju antikonvulzivi i antidepresivi. Opijadi su sekundarni lijekovi za liječenje kronične neuropatske boli.
- b) Kombinacija tramadola i paracetamola može biti učinkovita pri liječenju dijabetičke neuropatije.
- c) Tramadol se može uporabiti za liječenje periferne neuropatske boli i fantomske boli uda.
- d) Oksikodon se također može uporabiti za liječenje dijabetičke neuropatije.

9) Kontrola urina

Kontrola urina prije uvođenja opioida u terapiju važna je i liječnik procjenjuje treba li je provesti ili ne. Kontrola urina na opioide provodi se nakon jednog mjeseca od uvođenja opioida u terapiju, zatim svaki mjesec do šest mjeseci, a poslije svakih šest mjeseci ili prema procjeni liječnika.

Kontrola urina se preporučuje prije i tijekom liječenja opioidom, razina dokaza C.

Preporuke

- a) Kontrola urina na opioide i druga sredstva (alkohol, amfetamini, barbiturati) može se napraviti prije započinjanja terapije opioidom ako liječnik smatra da je to potrebno.
- b) Kontrola urina provodi se zatim nakon 15 dana do jednog mjeseca, a zatim jednom mjesечно sljedećih šest mjeseci.
- c) Kontrola urina nakon šest mjeseci terapije opioidima provodi se jednom u šest mjeseci, a prema potrebi i prije.

10) Dugotrajna primjena opioida

Dugotrajna terapijska uporaba opioida jest uporaba opioida dulja od 90 dana. Dugotrajna uporaba opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli kontroverzna je, pa treba procijeniti je li nužna.

Dugotrajna terapijska primjena opioida ne preporučuje se, razina dokaza C. Razmotriti takvu terapiju u individualnim slučajevima.

Preporuke

- a) Razmotriti učinkovitost i opravdanost dugotrajne terapije kronične nekarcinomske boli opioidom.
- b) Napraviti analizu urina na opioide i druge spojeve svakih šest mjeseci.
- c) Razmotriti može li se dnevna doza opioida smanjiti ili prekinuti liječenje opioidom.

1.2. Zakoni i pravilnici

- a) Pravilnik o izmjenama pravilnika o načinu propisivanja i izdavanja lijekova na recept: NN 46/09; NN 4/10; NN 110/10; NN 131/10; NN 1/11; NN 52/11.
- b) Pravilnik o uvjetima i načinu postupanja s narkoticima i psihotropnim tvarima, postupku davanja suglasnosti za uvoz i izvoz narkotika i psihotropnih tvari te uvjetima i načinu prometa i vođenja očevidnika prometa narkotika i psihotropnih tvari: NN 62/99 (18. 6. 1999; NN 122/99).
- c) Zakon o suzbijanju zlouporabe opojnih droga: NN 107/01.
- d) Zakon o izmjeni zakona o suzbijanju zlouporabe opojnih droga: NN 87/02; NN 163/03; NN 141/04; NN 40 /07; NN 149/09.
- e) Popis opojnih droga, psihotropnih tvari i biljaka: NN 50/09; NN 2/10; NN 19/11.

1.3. Razlozi izrade smjernica

Razlozi izrade smjernica nekritična su primjena opioida pri liječenju kronične nekarcinomske boli i neprepisivanje opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli kada je njihova uporaba opravdana.

1.4. Cilj smjernica

Cilj je ovih smjernica Hrvatskog društva za liječenje boli (HDLB) pružiti liječnicima jasne i kratke smjernice za prepisivanje opioida oboljelima od kronične nekarcinomske boli.

Smjernice su namijenjene liječnicima primarne zdravstvene zaštite i svim liječnicima koji liječe bolesnike s kroničnom nekarcinomskom boli.

Nakon prezentacije smjernica preporuča se dogovoriti način praćenja provedbe smjernica u praksi i procjena učinka.

1.5. Izjava o nepostojanju sukoba interesa

Ne postoji sukob interesa članova radne skupine pri izradi ovih smjernica. Smjernice je naručio HDLB, nisu sastavljene za potrebe nijedne farmaceutske tvrtke. U tekstu se ne spominju tvornička imena pojedinih lijekova, pa se ne pogoduje nijednoj tvrtki. Također, nitko neće primiti nikakav honorar od farmaceutskih tvrtki za izradu Smjernica. Umjesto plaćanja honorara HDLB će pozvati autore Smjernica na Kongres da ih javno predstave.

1.6. Način procjene razine dokaza

Razina dokaza u ovim smjernicama napisana je prema preporukama relevantnih međunarodnih organizacija (Manchikanti i sur., 2012b; Manchikanti i sur., 2012a; Kahan i sur., 2011a; Kahan i sur., 2011b; NOUGG, 2010b).

Pregledom literature pronađeno je malo randomiziranih kontroliranih studija o analiziranim temama. Uglavnom se radi o kontroliranim nerandomiziranim studijama, usporedbama između liječenja s davanjem lijeka i liječenja bez davanja lijeka ili placebo te opservacijskim studijama.

Razina dokaza A. Sustavni pregledi literature i randomizirana kontrolirana istraživanja. Znanstveni dokazi visoke kvalitete koji pokazuju da korist od intervencije značajno nadmašuje potencijalne rizike. Kliničari bi trebali ponuditi intervenciju pacijentima kojima je primjerena.

Razina dokaza B. Kontrolirana istraživanja koja nisu randomizirana i opservacijske studije. Korakni znanstveni dokazi koji pokazuju da korist od intervencije nadmašuje potencijalne rizike. Kliničari bi trebali ponuditi intervenciju pacijentima kojima je primjerena.

Razina dokaza C. Mišljenja stručnjaka temeljena na iskustvu, opisanim studijama i zajednički uskladenim stavovima.

Razina dokaza naznačena je uz svih 10 točaka smjernica.

1.7. Pojmovi

Akutna bol (engl. acute pain) osjetna je i emocionalna reakcija na oštećenje tkiva koje nastaje pri ozljeđivanju, kirurškom zahvatu ili razvoju bolesti. Obično traje nekoliko dana do nekoliko tjedana i završava procesom ozdravljenja ili prelazi u kroničnu bol.

Apstinencijski sindrom, sindrom ustezanja (engl. abstinence syndrome) nastaje nakon naglog prekida uzimanja nekih tvari koje su stvorile fizičku i psihičku ovisnost (alkohol, droga, lijekovi). Simptomi mogu biti znojenje, povraćanje, proljev, kolaps, srčano-cirkulacijske smetnje, tremor, epileptični napadaji, nemir, napetost, uzbudjenje, poremećaj svijesti (delirij, teška psihička stanja), halucinacije. Nakon naglog ustezanja (davanja antagonistika) simptomi se javljaju za nekoliko dana (nestaju nakon ponovnog davanja opioida).

Bol (engl. pain) definira se kao neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo udruženo s akutnim ili mogućim oštećenjem. Bol je univerzalno ljudsko iskustvo koje je nužno za zaštitu od oštećenja. No kada traje dugo, utječe na svakodnevnu aktivnost, slabi kvalitetu života i prelazi u kroničnu bol.

Dugodjelujući opioidni lijekovi (engl. long-acting opioids) jesu opioidi sa sporim oslobođanjem (engl. slow release – SR), za kontrolirano otpuštanje (engl. controlled release

– CR) ili s produljenim otpuštanjem (engl. *extended release* – ER). Takav lijek može biti namijenjen za peroralnu ili transdermalnu primjenu.

Kratkodjelujući opioidni lijekovi (engl. *short-term opioids*) jesu lijekovi s trenutnim otpuštanjem (engl. *immediate release* – IR). Formulacije lijeka mogu biti transnazalne, transbukalne i parenteralne.

Kronična bol (engl. *chronic pain*) definira se kao bol koja traje dulje od triju mjeseci od očekivanog vremena koje je potrebno za cijeljenje oštećenoga tkiva. Primjer kronične nekarcinomske boli jest mišićno-koštana bol (artritis, izvanzglobni reumatizam, periferne neuropatije, križobolje).

Kronična opioidna terapija (engl. *chronic opioid therapy*) jest dnevna ili gotovo svakodnevna uporaba opioida tijekom najmanje 90 dana.

Opioidi (engl. *opioids*) su lijekovi slični morfinu, bilo da su prirodni ili sintetski. Primjer su kodein, morfin, hidromorfon, oksikodon, fentanil. Razlikujemo brzodjelujuće ili dugodjelujuće opioide. Preparati opioida mogu biti u obliku injekcija, za oralnu uporabu, u obliku čepića, gela, u transmukoznom, transdermalnom obliku.

Opioidna hiperalgezija (engl. *opiod-induced hyperalgesia*) abnormalna je osjetljivost na bol uzrokovana opioidima.

Opioidna rotacija (engl. *opiod rotation*) prebacivanje je s jednog opioida na drugi. To je potrebno kod bolesnika koji nemaju dobar odgovor na terapiju ili imaju ozbiljnije nuspojave.

Opioidna titracija (engl. *opiod titration*) tradicionalno je naziv za prilagodavanje doze opioida. Tijekom titracije vrši se procjena boli i povećava se doza po potrebi. Obično se titracija radi tijekom 24 do 72 h.

Opioidna tolerancija (engl. *opiod tolerance*) jest stanje prilagodbe u kojoj izloženost lijeku uzrokuje promjene koje rezultiraju smanjenjem jednog ili više učinaka tog lijeka tijekom vremena. To je poznati farmakološki učinak opioida. Tolerancija na analgetske učinke opioida relativno je rijetka.

Opioidna toksičnost (engl. *opiod toxicity*) manifestira se nizom kliničkih znakova, uključujući pospanost, sporo disanje, vidljivu cijanozu (npr. usne, uši, nos u težim slučajevima), grčevi, hrkanje, uzinemirenost (agitacija), zbumjenost, živahni snovi, noćne more ili halucinacije. U težim slučajevima javljaju se hipotenzija, koma, epileptički napadaji.

Opidno naivni pacijent (engl. *opiod naïve patient*) naziv je za pojedinca koji nikad prije nije uzimao opioid ili za onoga koji je uzimao opioide, ali ih ne uzima zadnja dva do tri tjedna.

Ovisnost (engl. *addiction*) je primarna, kronična neurobiološka bolest na čiji razvoj i manifestacije utječu genetski, psihosocijalni i okolišni čimbenici. Odlikuje se jednim znakom ili s više njih, kao što su oslabljena kontrola nad uzimanjem droge, „prisilno“ uzimanje lijeka koje rezultira fizičkom, psihološkom i/ili socijalnom disfunkcijom korisnika i stalnim uzimanjem unatoč disfunkciji. Fizička je ovisnost stanje prilagodbe koje se manifestira nakon naglog uskraćivanja specifičnog lijeka (droge), smanjivanjem koncentracije u krvi i/ili davanjem antagonista lijeka.

Probijajuća doza (engl. *breakthrough dose – BTD*) dodatna je doza lijeka koja se upotrebljava za kontrolu/ublažavanje probijajuće boli. Ta doza ne odgađa rutinsko davanje sljedeće doze.

Pseudoovisnost (engl. *pseudoaddiction*) je pacijentovo ponašanje koje nastaje kada bol nije odgovarajuće liječena, pa bolesnik traži povećanje doze opioida. Opasnost je da liječnik

to stanje proglaši ovisnošću. Nije lako procijeniti radi li se o ovisnosti ili pseudoovisnosti. U takvim situacijama treba se pažljivo procijeniti stanje bolesnika, primjenjena doza i okolnosti.

Serotoninski sindrom (engl. serotonin syndrome) može se razviti pri istodobnoj primjeni tramadola i drugih serotonergičkih lijekova (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina, triptani ili inhibitori MAO-a). Znakovi serotoninskog sindroma mogu biti: smetenost, agitiranost, povišena tjelesna temperatura, znojenje, ataksija, hiperrefleksija, mioklonus i dijareja.

Toksični učinci (znakovi) opioida (engl. opioid toxicity) jesu uske zjenice, sedacija, usporeno disanje, vidljiva cijanoza obraza, nosa (u težim slučajevima), mišićni grčevi, pospanost, agitacija, konfuzija, živahnji snovi, halucinacije. U težim slučajevima javljaju se hipotenzija, koma i konvulzije.

Ukupna dnevna doza (engl. total daily dose – TDD) ukupna je doza lijeka za 24 h koji se uzima redovito te lijek za probijajući bol.

Zloupotreba opioida za medicinske svrhe uključuje nenamjernu ili namjernu nemedicinsku uporabu opioida (dijeljenje opioida drugim osobama – ukućanima ili prijateljima, prodaja lijeka).

Znakovi ustezanja opioida jesu znojenje, midrijaza, piloerekcija, zijevanje, grčevi u trbuhi, povraćanje, proljev, bol u kostima i mišićima, povećanje uobičajene boli, nemir, tjeskoba, rinoreja, suzenje, tremor.

1.8. Popis kratica

AAPM	engl. American Academy of Pain Medicine (Američka akademija medicine boli)
APS	engl. American Pain Society (Američko društvo za bol)
ASA	engl. acetylsalicylic acid (acetil-salicilna kiselina)
BTD	engl. breakthrough dose (probijajuća doza)
CR	engl. controlled release (kontrolirano otpuštanje)
DSM	Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja
ER	engl. extended release (produljeno otpuštanje)
HALMED	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
HDLB	Hrvatsko društvo za liječenje boli
IASP	engl. International Association for the Study of Pain
JCAHO	engl. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations
LSD	engl. lysergic acid diethylamide (dietilamid lizerginske kiseline)
MAO	monoamino oksidaza
NMDA	N-metil-D-aspartat (NMDA) osjetljivi glutamat receptori
NOUGG	engl. Canadian National Opioid Use Guideline Group (Kanadska nacionalna skupina za smjernice o uporabi opioida)
NSAIL	nesteroidni antiinflamatorni lijekovi
PTSP	posttraumatski stresni poremećaj

SSRI	engl. <i>selective serotonin re-uptake inhibitors</i> (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina)
SR	engl. <i>slow release</i> (sporo oslobađanje)
SNRI	engl. <i>serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors</i> (inhibitori ponovne pohrane norepinefrina i serotonina)
TDD	engl. <i>total daily dose</i> (ukupna dnevna doza)
VAS	engl. <i>visual-analogue scale</i> (vizualno-analogna ljestvica боли)

1.9. Uvod

Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo povezano s trenutačnom ili prijetećom ozljedom tkiva ili iskustvo opisano u kontekstu takve ozljede prema definiciji Međunarodnog udruženja za istraživanje боли (engl. *International Association for the Study of Pain*) (IASP, 2013).

1.9.1. Kronična bol

Kronična se bol smatra zasebnim fenomenom u usporedbi s akutnom боли. Kronična боли definira se kao бол која траје дуже од уобичајеног времена потребног за цијелjenje ozljede (Bonica, 1953). У практици то може бити мање од једног месеца или најчешће дуже од шест месеци. Стога се трајање боли од три месеца узима као најпреклоније раздобље за разликовање акутне од кроничне боли (IASP, 1986). Данас се већ говори о глобалној пандемији кроничне боли јер истраживања популације широм света покazuју да је преваленција кроничне боли 37,3% у развијеним земљама, а 41,4% у земљама у развоју (Tsang и ср., 2008).

1.9.2. Potrošnja opioida

Opioidi су скупина лекова који ублажавaju бол након везivanja на opioidne receptore у мозгу и краљевицкој моздини. Употреба и злоупотреба opioidnih analgetika пovećava се, како у Европи (Hamunen и ср., 2008; Hudec и ср., 2013), тако и у другим дијеловима света (Kotecha и ср., 2013). Током последnjih 25 година потрошња opioida znatno је порасла јер су се opioidi рабили за лијечење и акутне и кроничне боли. Нису рабљени само за лијечење карциномске боли већ и за лијечење кроничне некарциномске боли. Потрошња opioida у САД-у значајно расте, тако да је доза морфина (или еквивалентна доза другог opioida) од 96 mg у 1997. години порасла на 710 mg по особи у 2010. години (CDC, 2012; 2011).

Примјеном новог стандарда за лијечење боли (ambulantnih i болничких болесника) који је 2000. године предложила Задјечничка комисија за акредитацију здравствених организација (engl. *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations – JCAHO*) промовирана је пovećана употреба opioida за лијечење кроничне некарциномске боли (Phillips, 2000). Уз увођење dugodjelujućih opioida у лијечење, агресивни маркетинг фармацевтске индустрије и пovećање свјести да болесник има право на живот без боли, дошло је до експлозивног пораста потрошње opioida у САД-у (Brennan и ср., 2007; Frasco и ср., 2005; Cohen и ср., 2003; Mularski и ср., 2006).

Od 1997. do 2007. godine prodaja hidrokodona povećala se za 280%, metadona za 1.293% i oksikodona za 866% ako se usporedi potrošnja 1997. i 2007. godine (Manchikanti i sur., 2010b). U vremenu od 2006. do 2011. godine najčešće prepisivan opioid bio je hidrokodon (2012). Prema studiji međunarodne organizacije za kontrolu narkotika (engl. *International Narcotics Control Board*) u 2007. je godini 99% ukupne svjetske potrošnje hidrokodona i 83% ukupne svjetske potrošnje oksikodona ostvareno u SAD-u. Za usporedbu, SAD čini 4,6% svjetske populacije (INCB, 2009).

Potrošnja opioida raste i u Hrvatskoj. Prema podatcima Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), 2007. je godine u Hrvatskoj potrošeno 1,3 milijuna kutija različitih opioidnih lijekova, što je stajalo 59,3 milijuna kuna. Već u 2012. godini potrošnja opioida narasla je na 1,9 milijuna kutija, ukupne cijene od 74,6 milijuna kuna (izvor podataka: HALMED; osobna komunikacija).

U Tablici 1. navedena je potrošnja opioida u dijelu europskih država, SAD-u i Kanadi. U SAD-u i Kanadi tijekom dvaju desetljeća došlo je do dramatičnog povećanja prepisivanja opioida pri liječenju боли. Uporaba oksikodona povećana je za 850% u vremenu od 1991. do 2007. godine. Prosječno povećanje doze oksikodona bilo je od 1830 do 2280 mg. Također je povećano prepisivanje fentanila (INCB, 2013a; INCB, 2013b).

Tablica 1. Prosječna potrošnja opioida u Sjevernoj Americi i Europi (2007. - 2009. godine). Definirane dnevne doze (DDD) za statističku namjenu na milijun stanovnika na dan.

Država	Ukupno	Kodein	Fenta-nil	Hi-droko-don	Hidro-morfon	Morfin	Oksiko-don	Peti-din	Ostali
SAD	39.487	<<	9.904	20.066	673	2.060	5.962	88	734
Kanada	20.632	783	9.432	253	2.909	2.080	4.932	151	92
Njemačka	19.319	1	12.772	41	615	619	836	14	4.421
Austrija	16.160	17	10.252	-	932	4.593	200	6	160
Finska	8.058	35	6.861	-	17	107	1.023	3	12
Slovenija	6.268	59	4.726	-	172	761	308	6	236
Velika Britanija	3.655	1	1.281	<<	36	1.114	914	33	276
Mađarska	3.366	24	2.925	<<	57	36	19	5	300
Italija	2.926	-	2.479	-	26	78	118	5	220
Hrvatska	2.612	397	2.121	-	9	51	30	4	<<
Poljska	2.491	221	2.055	-	<<	171	1	20	23
Estonija	805	<<	555	-	-	112	113	24	1
Bugarska	412	-	95	-	-	197	31	8	81

Tablica 1. pokazuje da je potrošnja opioida u SAD-u, Kanadi i Njemačkoj vrlo visoka, a da je u Hrvatskoj, Poljskoj, Estoniji i Bugarskoj relativno niska. Više čimbenika utječe na potrošnju opioida u nekoj zemlji: stavovi zdravstvenih radnika, stavovi bolesnika, kulturno naslijede, dostupnost lijeka, marketing, zakonski propisi (Webster i sur., 2009; Wolfert i sur., 2010; Chinellato i sur., 2003; Clark i sur., 1993).

Međutim, povećana potrošnja opioida povezana je s nizom problema kao što su ovisnost, kriminal, preprodaja opioida, štetni učinci lijekova pa čak i smrt (Cerda i sur., 2013; Juurlink i sur., 2012; Labianca i sur., 2012). Liječenje je opioidima općeprihvaćeno za liječenje jake akutne nekarcinomske boli te jake karcinomske boli (akutne i kronične). Iako se opioidi rabe za akutnu bol, postoperativnu bol i u palijativnoj skrbi, njihova primjena kod kronične nekarcinomske boli još se uvijek propituje (Noble i sur., 2010). Problem prepisivanja opioida za kroničnu nekarcinomsku bol osobito je naglašen kad se govori o dugoročnoj terapiji opioidima iako se u svakom trenutku naglašava da je učinkovito liječenje boli moralni imperativ, profesionalna odgovornost i dužnost zdravstvenih djelatnika (IOM, 2011; Pizzo i sur., 2012).

Usprkos tim dvojbama, uporaba opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli povećava se tijekom godina. Deyo i suradnici pokazali su da približno 61% bolesnika s bolovima u leđima dobiva opioid u primarnoj skrbi, a 19% tih pacijenata prima dugotrajnu terapiju opioidom (Deyo i sur., 2011). U SAD-u najveći broj opioida prepisuju upravo obiteljski liječnici (Volkow i sur., 2011). Opisano je i da učestalost ovisnosti varira od 0% do 50% pri liječenju kronične nekarcinomske boli, a od 0% do 7,7% kod bolesnika s karcinomskom boli (Hojsted i sur., 2007).

Liječenje kronične nekarcinomske boli opioidima prihvatljivo je ako je odabir bolesnika dobar i ako se poštuju stručne preporuke. Liječenje kronične nekarcinomske boli opioidima može biti učinkovito kod pomno odabralih pojedinaca. Bolesnik treba biti dobro informiran o liječenju, nuspojavama opioida, mogućim rizicima i komplikacijama liječenja. Liječnik treba pratiti stanje bolesnika i učinkovitost terapije zbog mogućih nuspojava i neželjenih učinaka liječenja opioidom. Da bi terapija bila sigurna i učinkovita, potrebno je znanje i vještina te primjena preporuka za liječenje kronične nekarcinomske boli opioidima (Manchikanti i sur., 2012a; Manchikanti i sur., 2012b).

1.9.3. Dugoročna terapija opioidima

Organizacije APS i AAMS navode da ne postoje čvrsti dokazi o učinkovitosti dugotrajne terapije opioidima pri kroničnoj nekarcinomskoj boli te da većina kliničkih studija istražuje kratkoročnu učinkovitost opioida (Kalso i sur., 2004; Manchikanti i sur., 2012b; Manchikanti i sur., 2012a).

Najnoviji sustavni pregled objavljen na temu dugoročne uporabe opioida za kroničnu nemalignu bol objavili su 2010. Noble i suradnici u bazi podataka Cochrane Database of Systematic Reviews, pri čemu su dugoročnu primjenu opioida definirali kao terapiju koja je trajala najmanje šest mjeseci (Noble i sur., 2010). Autori sustavnog pregleda pronašli su 27 istraživanja koja su uključili u sustavni pregled, međutim, samo jedna od tih studija bila je randomizirani kontrolirani pokus, dok je preostalih 26 studija bilo ustrojeno kao istraživanje parova (engl. *case series*) ili kao nekontrolirani nastavci prethodnih kliničkih istraživanja (engl. *uncontrolled long-term trial continuations*) (Noble i sur., 2010). Procjena dokaza uključenih u taj sustavni pregled pokazala je da sve uključene studije imaju nisku unutarnju valjanost, stoga imaju potencijalno visok rizik od pristranosti. Razlozi za nisku unutarnju valjanost studija bili su različiti od studije do studije, primjerice, neke studije nisu opisale metode uključivanja ispitanika, neke nisu usporedile osobine ispitanika koji

su dovršili istraživanje i onih koji su otpali iz istraživanja, velik je broj pacijenata koji je uz opioide uzimao i dodatne/adjuvantne terapije i financiranje istraživanja iz komercijalnih izvora (Noble i sur., 2010).

1.9.4. Međunarodne smjernice o opioidnoj terapiji nekarcinomske boli

Objavljene su brojne smjernice sa savjetima o dugoročnoj primjeni opioida za kroničnu nekarcinomsku bol. Stein i suradnici analizirali su smjernice druge generacije o uporabi opioida za kroničnu nekarcinomsku bol i prikazali šest smjernica, uključujući smjernice Američkog društva za bol (*American Pain Society – APS*), Američke akademije medicine boli (*American Academy of Pain Medicine – AAPM*), Britanskog društva za bol (*British Pain Society*), Kanadske nacionalne skupine za smjernice o uporabi opioida (*Canadian National Opioid Use Guideline Group – NOUGG*), njemačke smjernice i smjernice Američkog društva za interventno liječenje boli (*American Society of Interventional Pain Physicians*) (Stein i sur., 2010).

Zaključak je analize da se smjernice temelje na velikom broju randomiziranih kontroliranih pokuša, da su dokazi o dugoročnoj primjeni opioida slabi, uglavnom zbog metodoloških nedostataka dostupnih kliničkih studija i zbog toga što opioidi nemaju bolji učinak u usporedbi s drugim analgeticima. Najveće ublažavanje boli koje se može pripisati opioidima ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima tijekom triju mjeseci iznosi od 8% do 12%. Autori preglednog članka zaključuju kako je upitno je li takav učinak klinički relevantan za pacijente s kroničnom nekarcinomskom boli. Osobito je zabrinjavajuća mala razlika u učinku među različitim vrstama analgetika. Autori zaključuju da se brojne smjernice fokusiraju na sigurnosti opioida te da pacijenti nisu dovoljno informirani o tim lijekovima. Također se napominje da bi veću važnost trebalo pridavati multimodalnom liječenju kronične nekarcinomske boli (Stein i sur., 2010).

APS-AAPM smjernice navode kako su dokazi ograničeni, ali ipak opioidi mogu biti učinkovita terapija za pomno odabrane pacijente s kroničnom nekarcinomskom boli, koji se nakon početka terapije trebaju nadzirati, a također se naglašava kako su opioidi povezani s potencijalno ozbiljnim štetnim učincima (Chou i sur., 2009a). U smjernicama Britanskog društva za bol stoji da postoje dokazi iz kliničkih istraživanja da opioidi mogu biti učinkoviti u kraćem ili srednje dugom razdoblju, ali je njihova dugoročna učinkovitost i sigurnost dvojbena (British Pain Society, 2010). Smjernice Američkog društva za interventno liječenje boli navode da se opioidi često prepisuju za kroničnu nekarcinomsку bol i da mogu biti kratkoročno učinkoviti, ali da je dugoročna učinkovitost za razdoblje dulje od šest mjeseci varijabilna (Trescot i sur., 2008c). U Kanadskim je smjernicama istaknuto kako opioidi omogućuju male do umjerene koristi za nociceptivnu i neuropatsku bol, kao i za poboljšanje funkcije (NOUGG, 2010a).

1.10. Razvoj hrvatskih smjernica

Pregledom literature, smjernica visokorazvijenih zemalja i radova stručnjaka za ovo područje donesene su smjernice Hrvatskog društva za liječenje boli (HDLB). Kliničke smjernice za uporabu opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli imaju za cilj pokazati učinkovitost opioida

prema snazi dokaza. Cilj opioidne terapije pri kroničnoj nekarcinomskoj boli jest ublažavanje/otklanjanje боли, poboljšanje kvalitete života, povrat funkcije/radne sposobnosti i poboljšanje općega zdravstvenog stanja. U konačnici, cilj je smjernica racionalizacija uporabe opioida s ciljem postizanja maksimalnog učinka uz smanjenje neželjenih pojava (nuspojave, ovisnost).

Kriteriji smjernica temelje se na sljedećem:

- promicanje stavova utemeljenih na dokazima
- razmatranje štetnih učinaka terapije
- procjena ciljeva terapije
- postupnik prije primjene opioida.

U razvoju smjernica za kliničku praksu tri su ključna elementa:

- a) smjernice treba razvijati multidisciplinarna skupina stručnjaka
- b) trebaju se temeljiti na sustavnim pregledima znanstvenih dokaza
- c) preporuke se eksplisitno trebaju temeljiti na dostupnim dokazima, pri čemu treba ocijeniti kvalitetu dokaza (Harbour i sur., 2001).

Sustavni su pregledni članci originalna znanstvena istraživanja u kojima se sažima medicinsko znanje i pomaže objasniti moguće razlike u studijama koje odgovaraju na određenu temu. Metodologija izrade sustavnoga preglednog članka podrazumijeva oblikovanje kliničkog pitanja, pripremu strategije pretraživanja, pretraživanje literature, pronalaženje kliničkih studija koje odgovaraju na postavljeno kliničko pitanje, vađenje rezultata iz pronađenih studija, procjenu njihove kvalitete, statističku analizu i donošenje zaključaka. Sustavni se pregledi sve više rabe za donošenje informiranih odluka u medicini, planiranje budućih istraživanja i donošenje kliničkih smjernica (Cook i sur., 1997).

1.11. Preporuke

Primjena opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli mora biti provedena prema protokolu. Protokol postupanja sastavni je dio ovih smjernica. Prema protokolu mora se procijeniti opravdanost primjene opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli, procijeniti je li bolesnik kandidat za terapiju opioidom, obavijestiti bolesnika (njegovu obitelj) o terapiji i dobiti suglasnost te potpisano izjavu. Opioid se postupno uvodi u terapiju i prati se stanje bolesnika, odgovor na terapiju. Nakon određivanja dnevne doze uključuje se dugodjelujući opioid (ekivalenta doza drugog opioida) te se prati stanje. Nakon jednog mjeseca pravi se procjena učinkovitosti terapije, nuspojava, rizika i odlučuje se o nastavku terapije opioidom ili o njezinu prekidu. Preporuke su nastale pregledom smjernica nacionalnih društava za bol i pregledom literature.

Pri prepisivanju opioida mora se voditi računa o mogućem nastanku ovisnosti o opioidima, nuspojavama koje prave neugodnost bolesniku (primjerice, zatvor stolice), neučinkovitoj terapiji zbog nastanka tolerancije na opioid. Liječenje koje može napraviti više štete nego koristi nije opravdano, također, nije opravdano liječenje koje nije učinkovito. Dnevna doza opioida mora biti ograničena za liječenje kronične nekarcinomske boli jer samim povećanjem doze razvija se tolerancija, ozbiljnije su nuspojave, veći su troškovi, a liječenje je neučinkovito.

1.11.1. Opiodi se ne rabe rutinski za liječenje kronične nekarcinomske boli

Rutinska uporaba opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli ne preporučuje se, razina dokaza C.

Preporuke

- a) Kroničnu nekarcinomsku bol treba liječiti klasičnim analgeticima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima, koanalgeticima (antikonvulzivi, antidepresivi), metodama fizikalne medicine i psihosocijalnom terapijom. Nužno je poštovati stručne smjernice o liječenju kronične nekarcinomske boli.
- b) Opiodi se rutinski ne rabe za liječenje kronične nekarcinomske boli. Uporaba opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli opravdana je kada liječenje ne opioidnim lijekovima i koanalgeticima nije bilo učinkovito. Umjerena do jaka bol koja nije ublažena opioidnim lijekovima može se u određenim slučajevima liječiti opioidom. Nužno je pažljivo odabrat bolesnike koji će se liječiti opioidom i izbjegći štetne učinke (npr. nastanak ovisnosti). Nužno je izbjegći liječenje opioidom kod rizičnih bolesnika.
- c) Potencijalne prednosti opioidne terapije nadmašuju moguće rizike terapije opioidom (nema apsolutnih kontraindikacija). Etički je stav da treba osigurati učinkovito liječenje boli s najmanjom mogućom štetom.
- d) Bolesnik treba biti detaljno obaviješten o koristima i mogućim nuspojavama te treba dati suglasnost za liječenje opioidom.
- e) Nužno je napraviti plan liječenja opioidom, postaviti ciljeve liječenja i način procjene učinkovitosti liječenja.
- f) Medicinska dokumentacija o psihofizičkom stanju bolesnika, povijesti bolesti, trenutnom liječenju mora biti potpuna.
- g) Plan liječenja treba biti prilagođen pacijentu i njegovoj boli.
- h) Pored farmakoterapije treba razmotriti uporabu drugih terapijskih postupaka (fizikalna terapija, psihološka podrška).
- i) Planirati konzultacije (psihijatar, psiholog i ostali stručnjaci) ako je potrebno.
- j) Voditi računa o kontraindikacijama.

Ciljevi liječenja

1. Poboljšanje općega funkcionalnog stanja (npr. povećanje aktivnosti u svakodnevnom životu, socijalno-rekreacijske aktivnosti, kućne aktivnosti).
2. Poboljšanje strukovnog/invalidskog statusa (npr. poboljšanje radne funkcije, povratak na posao, pokretanje osposobljavanja, omogućavanje odlaska na nastavu).
3. Smanjenje razine boli (npr. smanjenje intenziteta boli mјerenog vizualno-analognom ljestvicom – VAS). Povećanje samokontrole kronične boli.
4. Smanjenje doze opioida ili prekid terapije opioidom te drugima farmakološkim lijekovima.

5. Smanjenje uporabe zdravstvenih usluga za kronična bolna stanja (npr. smanjenje medicinskih postupaka, stacionarnog boravka, posjeta ambulanti i posjeta hitnim službama).
6. Smanjenje zabrinutosti povezane s kroničnom bolj.
7. Smanjenje opasnosti od zlouporabe primjenom optimalnih doza opioida.

Farmakoterapija kronične nekarcinomske boli provodi se običnim analgeticima (paracetamol), nesteroidnim analgeticima (NSAIL, koksibi), antidepresivima (npr. triciklički antidepresivi) i antikonvulzivima (gabapentin, pregabalin). Dokazan je pozitivan učinak spomenutih lijekova.

Ako liječenje kronične nekarcinomske boli navedenim lijekovima nije učinkovito, može se pokušati liječenje opioidima. Opioidi su jaki analgetici koji mogu biti učinkoviti kao monoterapija, ali češće u kombinaciji s drugim lijekom (npr. NSAIL, antikonvulzivi) (Manchikanti i sur., 2012a; Manchikanti i sur., 2012b; British Pain Society, 2010; NOUGG, 2010a).

Kronična terapija opioidima može biti učinkovita za liječenje kronične nekarcinomske boli kod pažljivo odabranih bolesnika s kroničnom bolj. Mora se voditi računa o mogućim nuspojavama i štetnim učincima opioida (Chou i sur., 2009a).

Kliničkim ispitivanjima dokazano je da su opioidi učinkoviti pri liječenju ako se rabe za liječenje kraće vrijeme. Učinkovitost i sigurnost dugotrajne terapije opioidima neizvjesna je jer je malo takvih kliničkih studija koje pripadaju najvišoj razini dokaza (British Pain Society, 2010). Smjernice Američkog društva za intervencijsku bol navode da je učinkovitost opioida dobra ako se rabe kratkoročno. Međutim, dugoročna uporaba opioida, više od šest mjeseci, neizvjesna je (Manchikanti i sur., 2012b; Manchikanti i sur., 2012a).

Stručnjaci preporučuju traženje drugog mišljenja prije prepisivanja opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli. Drugo mišljenje trebali bi dati specijalisti za bol (Graziotti i sur., 1997; Kalso i sur., 2003).

Prije uključivanja opioida za ublažavanje kronične nekarcinomske boli mora se poštovati protokol (v. Točku 2.).

Hughes i suradnici zaključili su da su dokazi koji potkrepljuju učinkovitosti opioida pri liječenju kronične nekarcinomske boli ograničeni. Oni smatraju da bi opioid trebao biti rezerviran za posebne slučajevne srednje jake i vrlo jake boli koja značajno utječe na funkciju ili kvalitetu života. Također su zaključili da je nastavak terapije opioidima opravдан ako poboljšava kvalitetu života bolesnika (Hughes i sur., 2011a).

Prije uvođenja opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli potrebno je bolesnika liječiti nesteroidnim antireumaticima, antikonvulzivima ili antidepresivima (kao analgeticima), metodama fizikalne terapije, poticanjem aktivnosti bolesnika. Ako spomenuta farmakoterapija i ostala terapija nije ublažila bol opravdano je pokušati liječenje opioidom. Intenzitet boli mora biti srednji do vrlo jak uz lošu kvalitetu života. Mora se voditi medicinska dokumentacija o učinkovitosti terapije opioidom: analgezija, aktivnosti bolesnika (radne, životne), ponašanje (uobičajeno ili promjena ponašanja) te nuspojave terapije opioidom (mučnina, zatvor stolice). Pomoću VAS ljestvice mora se odrediti razina boli. Ako je VAS (od 0 do 10) nakon terapije opioidom snižen za dva ili više, može se smatrati da je terapija učinkovita uz ostale čimbenike.

Ako je sniženje VAS-a manje od dva, terapija je upitna (Manchikanti i sur., 2012a; Manchikanti i sur., 2012b; Salaffi i sur., 2004; Bombardier, 2000; Hagg i sur., 2003).

Pri liječenju nociceptivne boli opioidi su pokazali samo male prednosti poboljšanja funkcije i ublažavanja boli pri kratkoročnoj terapiji, do tri mjeseca (Manchikanti i sur., 2012a; Manchikanti i sur., 2012b; British Pain Society, 2010; Chou i sur., 2009a; Reinecke i sur., 2009; Trescot i sur., 2008c; Chou i sur., 2007; Sorgatz i sur., 2010; Martell i sur., 2007; Manchikanti i sur., 2011a; Manchikanti i sur., 2011d; Sehgal i sur., 2012; Furlan i sur., 2006; Kalso i sur., 2004; Hagg i sur., 2003; Noble i sur., 2010; Chapman i sur., 2010; Cepeda i sur., 2006; Deshpande i sur., 2007; Sandoval i sur., 2005; King i sur., 2011; Chou, 2010; Nicholson, 2009; Pergolizzi i sur., 2008; Saper i sur., 2008).

Opioidi su također pokazali malu prednost pri liječenju neuropatske boli (Manchikanti i sur., 2012a; Manchikanti i sur., 2012b; British Pain Society, 2010; Chou i sur., 2009a; King i sur., 2011; Furlan i sur., 2006; Noble i sur., 2010; Chou i sur., 2007; Eisenberg i sur., 2006a; Eisenberg i sur., 2005).

Međutim, opće je uvjerenje da opioidi nisu učinkoviti kod neuropatske boli. Bolesnici mogu zahtijevati veće doze opioida u kombinaciji s tricikličkim antidepresivima ili antikonvulzivima (Manchikanti i sur., 2012a).

Za dugotrajnije liječenje fibromijalgije može se rabiti tramadol (NOUGG, 2010a). Opioidi obično nisu indicirani za liječenje migrene ili tenzijskih glavobolja, kao ni pri poremećajima funkcije gastrointestinalnog sustava (Saper i sur., 2008).

Brojni su autori zaključili (temeljem istraživanja i pregleda literature) da je kratkoročno liječenje opioidom učinkovito i opravданo u određenim slučajevima, a da je dugoročno liječenje kronične nekarcinomske boli ograničeno ili loše (Manchikanti i sur., 2012a; Manchikanti i sur., 2012b; British Pain Society, 2010; Chou i sur., 2009a; Reinecke i sur., 2009; Trescot i sur., 2008c; Chou i sur., 2007; Sorgatz i sur., 2010; Martell i sur., 2007; Manchikanti i sur., 2011a; Manchikanti i sur., 2011d; Sehgal i sur., 2012; Furlan i sur., 2006; Kalso i sur., 2004; Hagg i sur., 2003; Noble i sur., 2010; Chapman i sur., 2010; Cepeda i sur., 2006; Deshpande i sur., 2007; Sandoval i sur., 2005; King i sur., 2011; Chou, 2010; Nicholson, 2009; Pergolizzi i sur., 2008; Saper i sur., 2008).

Smjernice stručnih društava za bol preporučuju da opioidnu terapiju treba razmotriti tek nakon što su svi ostali pokušaji ostali neučinkoviti. Druga odrednica preporučuje da konačnu odluku za započinjanje liječenja opioidima trebaju donijeti dva ili više kliničara (Fishman i sur., 2002).

Većina smjernica preporučuje da samo jedan liječnik izdaje recept za opioid (Graziotti i sur., 1997; Hamunen i sur., 2008). Zaključno, opioide ne treba rabiti rutinski za križobolju i druga osteoartritična stanja zbog neizvjesnosti oko njihove dugoročne učinkovitosti.

Kontraindikacije uporabe opioida

Kontraindikacije za uporabu opioida jesu: nepristajanje bolesnika na liječenje opioidom, nestabilnost bolesnika (povijest bolesti bolesnika, socijalni status, mentalni poremećaji), pojava apneje tijekom spavanja, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), paralitički ileus, respiracijska insuficijencija (bez monitoringa) te glavobolje.

1.11.2. Nužan je pomni probir bolesnika

Prije primjene opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli mora se izvršiti pažljivi probir bolesnika (bolesnici koji imaju srednje jaku do jaku bol, bolesnici koji nisu zlorabili opioide, bolesnici kod kojih se ne očekuju komplikacije i teže nuspojave). Probir se vrši temeljem osobne i obiteljske anamneze, fizikalnog i psihološkog statusa bolesnika, njegovih navika, obiteljskih prilika i socijalnog statusa. Bolesnika (i njegovu obitelj) treba obavijestiti o liječenju te dobiti suglasnost bolesnika za liječenje. Nekada se može izvršiti testiranje urina na opioide i druge lijekove, ako liječnik procijeni da je to nužno. Informirani bolesnik mora potpisati obrazac o suglasnosti za liječenje i izjavu.

Preporučuje se pomna selekcija bolesnika, razina dokaza B.

Preporuke

- a) Razgovarati s bolesnikom/obitelji o liječenju opioidima, dobiti pristanak bolesnika za liječenje opioidom. Obavijestiti bolesnika i obitelj o korisnim i štetnim učincima terapije (nuspojave opioida, ovisnost).
- b) Dati pisane upute bolesniku. Upozoriti bolesnika na odgovornost i zakonske propise glede opioida.
- c) S bolesnikom i obitelji mora se raspraviti o sljedećem: zahtijevati da samo jedan liječnik prepisuje opioid, da bolesnik uzima lijek prema preporuci liječnika, da sam ne povećava dozu i da ne uzima druge lijekove bez dogovora s liječnikom.
- d) Zabraniti konzumiranje alkohola, droge ili drugih lijekova za smirenje.
- e) Savjetovati bolesnika da ne vozi i ne upravlja teškim strojevima zbog mogućih nesreća.
- f) Savjetovati bolesnika da lijek drži na sigurnom, da ne bude dostupan djeci, ukućanima, prijateljima.
- g) Zabraniti posuđivanje, davanje ili prodaju lijeka drugim osobama.
- h) Upozoriti bolesnika da ne može dobiti dodatni recept za lijek ako izgubi recept.
- i) Dogovoriti kalendar kontrolnih pregleda.
- j) Dogovoriti analizu urina na opioide i druga sredstva redovito i prema potrebi.

Prije uključivanja opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli mora se uzeti dobra osobna i obiteljska anamneza. Temeljem anamneze, kvalitetnog intervjuja i pregleda donosi se odluka je li opravданo uključiti opioidnu terapiju. Mora se ispitati ima li bolesnik psihijatrijsku dijagnozu (depresija, emocionalni poremećaji, rizik samoubojstva, uzima li antidepresive), je li imao radne i prometne nesreće, puši li i konzumira li alkohol, je li bio uhićivan i zbog čega. Također je nužno odrediti socijalni status (zaposlen/nezaposlen), kulturne navike, obiteljski status, zlostavljanje (seksualno, tjelesno, mentalno). Ako je potrebno, obiteljski će liječnik zatražiti mišljenje specijalista (psihijatra, specijalista za bol, psihologa).

Kod bolesnika kod kojih postoji psihijatrijska dijagnoza, emocionalna nestabilnost, nezaposlenost, koji konzumiraju alkohol i stimulirajuća sredstva, koji mnogo puše i koji žive u lošem okruženju postoji velika mogućnost nastanka ovisnosti, zlouporabe droge (opioida), povećan rizik nasilnog ponašanja i samoubojstva.

Prije uključivanja opioida u terapiju nužno je educirati bolesnika i njegovu obitelj, mora se dati potpuna obavijest o opioidnoj terapiji, koristi i mogućoj šteti, nuspojavama i rizicima liječenja. Također, prije početka terapije bolesnik treba popuniti propisane upitnike, potpisati suglasnost i izjavu za liječenje opioidom (vidi Dodatke). Liječenje se započinje malim dozama opioida i postupno se povećava doza do postavljenе granice. Bolesnika se redovito poziva na kontrolne preglede i procjenjuje se učinkovitost terapije (uklanjanje boli), ponašanje, emocionalni status. Ako se procijeni da je terapija opioidom neučinkovita, da se bolesnik čudno ponaša i da postoji ozbiljan rizik nastanka posljedica (ovisnost, prodaja lijeka, nasilje) terapija opioidom prekida se. Sve mora biti dokumentirano, zabilježeno u povijesti bolesti (Manchikanti i sur., 2012b; Manchikanti i sur., 2012a; Atluri i sur., 2012; Chou i sur., 2009a; British Pain Society, 2010; AMDG, 2010; NOUGG, 2010b; Fishman i sur., 2002; Chou i sur., 2007; NOUGG, 2010a; Solanki i sur., 2011; Sehgal i sur., 2012; Hughes i sur., 2011b; Va/DoD, 2010; ACOEM, 2008; ACOEM, 2010; Owen i sur., 2012; Christo i sur., 2011).

Ovoj točki smjernica pripadaju: Dodatak 1 – Obavijest za bolesnike, Dodatak 2 – Upitnik za bolesnike prije uključivanja opioidne terapije, Dodatak 3 – Procjena učinkovitosti opioidne terapije, Dodatak 4 – Suglasnost kojom bolesnik prihvata preporučeni postupak, Dodatak 5 – Izjava bolesnika da je upoznat s terapijom.

1.11.3. Kad preporučiti terapiju opioidima kod kronične nekarcinomske boli

Opiidi se mogu preporučiti za liječenje bolesnika s kroničnom nekarcinomskom boli koji nisu imali učinkovit odgovor na obične analgetike, nesteroidne antireumatike (NSAIL) i koanalgetike (antidepresive, antikonvulzive). Liječenje se započinje polako niskim dozama kratkodjelujućih opioida. Određuje se dnevna doza opioida (titracija). Nakon što je određena dnevna doza opioida, uključuje se ekvivalentna doza dugodjelujućeg opioida. Bolesnik je stalno pod nadzrom liječnika (kontrolni pregledi). Povećava se dnevna doza opioida kada je to opravdano, ali mora se postaviti najviša doza opioida preko koje se smije ići (100 mg morfina dnevno) samo u izuzetnim slučajevima.

Kratkotrajna terapija opioidima preporučuje se, razina dokaza B.

Dugotrajna terapija opioidima ne preporučuje se, razina dokaza C.

Preporuke

- a) Nakon obavljenih procjena o opravdanosti uključivanja opoida za liječenje kronične nekarcinomske boli, odabratи kratkodjelujući opioid.
- b) Liječenje započeti malim dozama kratkodjelujućeg opioida (vidi dalje i tablice).
- c) Postupno povećavati dozu kratkodjelujućeg opioida i odrediti dnevnu dozu opioida.
- d) Nakon dva do tri dana uporabe dnevne doze kratkodjelujućeg opioida odabratи dugodjelujući opioid i započeti liječenje.
- e) Bolesnika naručiti na kontrolu za dva do tri dana, kontaktirati telefonom ako je potrebno.
- f) Nakon 15 dana napraviti procjenu koristi i štete od opioidne terapije.

- g) Nakon jednog mjeseca ponovno napraviti procjenu koristi i štete te napraviti kontrolu urina na opioide i druga sredstva.
- h) Prema procjeni odlučiti o smanjenju/povećanju doze opioida, kombinaciji s drugim lijekovima ili o ukidanju terapije.
- i) Razgovarati s bolesnikom (njegovom obitelji) o procjeni učinkovitosti.
- j) Ako se nastavi terapija opioidom, obvezno jednom mjesечно napraviti kontrolni pregled.

Nakon razgovora s bolesnikom i uzimanja anamneze (osobne i obiteljske), mora se pregledati medicinska dokumentacija i izvršiti fizikalni pregled bolesnika (NOUGG, 2010a).

Sistematski pregled:

- opći pregled, neurološki pregled, mentalni status (razina budnosti, sposobnost razumijevanja, slijedeće uputa, suicidalne ideje)
- pregled dijagnostičkih studija i procjena
- procjena rizika na poslu i sposobnost za obavljanje dužnosti
- testom urina na opioide i drugim koristiti se kada se sumnja na ilegalno uzimanje opioida, konzumaciju alkohola i ostalih sredstava
- procjena rizika samoubojstva (kontraindikacija za uporabu opioida)
- procjena rizika štete i koristi.

Procjena boli

Najprije se treba odrediti vrsta i lokalizacija boli od koje bolesnik pati (nociceptivna, neuropatska, kombinirana). Nociceptivna bol obično nastaje zbog stalne stimulacije nociceptora u koži, kostima, zglobovima, mišićima, unutarnjim organima (primjeri: osteoartritis, kronični pankreatitis, križobolja) (Manchikanti i sur., 2012b; INCB, 2013a; British Pain Society, 2010; NOUGG, 2010b; Trescot i sur., 2008c; Martell i sur., 2007; Sorgatz i sur., 2010; Furlan i sur., 2006; Kalso i sur., 2004; Noble i sur., 2008; Noble i sur., 2010).

Neuropatska bol nastaje zbog oštećenja živaca, perifernog i središnjega živčanog sustava (npr. postherpetička neuralgija, dijabetička neuropatija, radikulopatija, fantomska bol, složeni regionalni bolni sindrom tipa I (refleksna simpatička distrofija) i tipa II (kauzalgija) te bol uslijed ozljede leđne moždine) (Manchikanti i sur., 2012b; INCB, 2013a; British Pain Society, 2010; NOUGG, 2010b; Trescot i sur., 2008c; Furlan i sur., 2006; Kalso i sur., 2004; Noble i sur., 2008; Smith, 2012; Eisenberg i sur., 2006a).

Nužno je odrediti intenzitet boli. Intenzitet boli treba se mjeriti pri svakoj posjeti. Intenzitet treba mjeriti s pomoću numeričke ljestvice (od 0 do 10 ili od 0 do 100). Mjeri se trenutna bol, najmanja bol u zadnjem tjednu i prosječna bol u zadnjem tjednu. Bolesnika se pita koliki je intenzitet boli nakon uzimanja lijeka i koliko uzimani lijek utječe na radnu sposobnost. Procjena boli podrazumijeva i uzimanje sljedećih informacija: početak i trajanje, mjesto, prenesena bol, opis (kvaliteta boli), otežavajući i ublažavajući čimbenici, ponašanje, manifestacije boli, bol i

učinak. Također se mogu rabiti razni upitnici za bol (*McGill Pain Questionnaire* ili *Brief Pain Inventory*) (Strand i sur., 2008; Cleeland i sur., 1994).

Procjena funkcije

Bolesnika se pita za kognitivne funkcije, zaposlenje, uživanje u životu, emocionalne nevolje (depresija, anksioznost), kućanske poslove, spavanje, pokretljivost, higijenske navike, seksualne funkcije. Informacije o povijesti boli i fizikalni pregled treba preispitati da bi se osiguralo da pacijent dobije prikladnu terapiju (Manchikanti i sur., 2012b; NOUGG, 2010b).

Nužno je odrediti postoje li kontraindikacije za uporabu opioida. Rizik predstavljaju relativne kontraindikacije kao što su nestabilnost dišnoga sustava, akutna psihijatrijska nestabilnost, nekontrolirani rizik od samoubojstva, alergija na opioidne lijekove, moguća interakcija s drugim lijekom, QT interval > 500 milisekundi (važno za uporabu metadona), aktivna zlouporaba kontroliranih tvari (lijeka). Potrebno je napraviti procjenu moguće koristi i štete. Cilj je izbjegći štetnu terapiju.

Konzultacija

Postoje određene indikacije za upućivanje bolesnika na konzultaciju, ocjenu i/ili liječenje. Naime, kronična uporaba opijata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti može se primijeniti kada se bolesnici pridržavaju uputa. Zna se da neki bolesnici neće poštovati dane upute i tu može nastati problem, pa je nužno konzultirati specijaliste, sekundarnu zdravstvenu službu. Kada je to potrebno, bolesnici će biti upućeni specijalistima ili interdisciplinarnom timu (psihosocijalni, emocionalni, kognitivni čimbenici). Posebnu pozornost zahtijevaju pacijenti kod kojih postoji rizik od zlouporabe opioida (preprodaja, ovisnost). Gdje postoji rizik, potrebno je dodatno praćenje, konzultacije, vođenje dokumentacije, nadzor i uključivanje dodatnih stručnjaka.

Opioidna terapija

Opioidna terapija se sastoji od triju faza: početak, titracija i faza održavanja.

Početak terapije opioidom

Terapiju opioidom započeti niskim dozama, lijekom koji se uzima na sat (npr. svaka četiri sata, šest, ili osam sati). Prije započinjanja terapije riješiti poteškoće sa stolicom (kada je potrebno dati laksative za regulaciju stolice). Za početak se preporučuju morfinski preparati, kratkodjelujući opioidi pa se poslije zamjenjuju dugodjelujućim opioidom. Titraciju potreba za opioidom izvršiti kratkodjelujućim opioidom (morphin, oksikodon, hidrokodon) (Manchikanti i sur., 2012b; Reinecke i sur., 2009; Chou i sur., 2009a; NOUGG, 2010b; Trescot i sur., 2008c; NOUGG, 2010a) (Tablica 2.). Dugodjelujući opioid ne daje se prema potrebi već prema uputama. Liječenje se započinje opioidom kratkog djelovanja (tri do četiri sata) u malim dozama. Rabi se morphin u obliku tableta, nakon četiri sata ili šest sati daje se druga doza, a sljedeća nakon pravilnog vremenskog intervala. Sljedeća dva dana postupak se ponavlja, prati se stanje bolesnika i dodaje morphin prema potrebi bolesnika. Dakle, vrši se titracija doze opioida da bi se moglo utvrditi dnevne potrebe morfina. Nakon što se odredi ukupna doza kratkodjelujućeg opioida, daje se ekvivalentna doza odgovarajućega dugodjelujućeg opioida (oksikodon, oksimorfon, hidromorfon, morphin, transdermalni fentanil, transdermalni buprenorfín).

Izbor opioida ovisi o kliničkim okolnostima (zdravstveno stanje bolesnika), lokalnim iskustvima, stručnosti liječnika, dostupnosti lijekova. Nema kvalitetnih randomiziranih istraživanja koja uspoređuju različite opioide pri liječenju kronične nekarcinomske boli.

Tablica 2. Doze kratkodjelujućih opioida kod odraslih

Kratkodjelujući opioid	Početna doza (per os)	Titracijska doza	Početak analgezije min.	Trajanja analgazije (h)
Kodein (sam ili u kombinaciji s paracetamolom ili ASA-om)	30 mg svakih 4 do 6 sati	Povećanje doze do 360 mg/d 4000 mg/d paracetamola 2000 mg/d paracetamola kod kroničnog alkoholizma Krovni se učinak zbiva iznad doze od 60 mg/doza Maks. 600 mg/dan	15 do 30	4 do 6
Hidrokodon (u kombinaciji s paracetamolom, ASA-om ili IBU-om)	5 do 10 mg svakih 4 do 6 sati	Maks. doza 60 mg/d (4000 mg/d paracetamol, 2000 mg/d paracetamol u kroničnom alkoholizmu)	15 do 30	4 do 8
Hidromorfon	2 mg svakih 4 do 6 sati	> 4 mg do 6 h	15 do 30	4 do 6
Morfin	10 do 30 mg svaka 4 sata	Individualna titracija	15 do 60	2 do 6
Oksikodon	5 mg svakih 6 sati	Povećanje doze	10 do 15	3 do 6
Oksimorfon	10 do 20 mg svakih 4 do 6 sati	Individualna titracija	34 do 45	4
Tapendol	50 mg svakih 4 do 6 sati	50, 75 ili 100 mg svakih 4 do 6 sati	60	4 do 6
Tramadol	25 mg svako jutro	Povećanje doze od 25 mg tri dana sve do 100 mg Maks. 400 mg/dan	<60	3 do 6

Popis kratica: ASA = acetilsalicilna kiselina, IBU = ibuprofen

Napomena: preporučene doze opioida izvedene su iz tablica iz literature (Furlan i sur., 2010; Manchikanti i sur., 2012a; ACOEM, 2011; Va/DoD, 2010).

Opioidni lijekovi najčešće se rabe za tu vrstu boli oralno ili transdermalno. Nije opravdano koristiti se injekcijama za davanje lijeka osim u izvanrednim okolnostima. Preporučuje se konzultirati specijaliste za bol ili druge specijaliste (neurolog, neurokirurg, anesteziolog i ostali).

Titracija dnevne doze opioida

Faza titracije opioida uključuje prilagodbu doze kako bi se postigao željeni klinički ishod: ublažavanje ili otklanjanje bolova, poboljšana funkcija te poboljšanje psihičkoga emocionalnog stanja, poboljšanje kvalitete života. Postupnim uvođenjem opioida želi se spriječiti nastanak nuspojava i štetnih učinaka. Cilj je pronaći optimalnu dozu opioida za kontrolu kronične boli, najnižu optimalnu dozu koja postiže ravnotežu između koristi i štete. Učinkovita terapija ona je koja ublaži bol i poboljša funkcionalnost bolesnika uz minimalne štetne učinke. U Tablici 3. navedeni su čimbenici koji mogu dovesti do fluktuacije boli.

Tablica 3. Mogući razlozi za fluktuacije boli

Čimbenici koji mogu dovesti do povećanja intenziteta boli	Čimbenici koji mogu dovesti do smanjenja intenziteta boli
Povećana razina aktivnosti	Poboljšanje zdravstvenoga stanja
Pogoršanje različitih kroničnih medicinskih stanja	Poboljšanje biopsihosocijalnoga stanja bolesnika
Novo akutno zdravstveno stanje	
Simultano mentalno zdravstveno stanje (npr. depresija, anksioznost, posttraumatski stresni sindrom – PTSP)	
Razvoj tolerancije na opioide	
Opioidima inducirana hiperalgezija	
Interakcije lijekova	

Preporuke za titraciju

1. Liječnik treba održavati blisku komunikaciju s pacijentom i obitelji te im izrijekom opisati kriterije za procjenu učinaka analgetika. To može pomoći u smirivanju tjeskobe koja se često javlja prilikom posjeti liječniku.
2. Dokumentacija je bitna, pacijentu treba objasniti postupak ocjenjivanja, važnost konzultacija i potrebu za povremenom provjerom njegova statusa.
3. Kada se započne terapija opioidom kod opioidno naivnih bolesnika, konzultacije su svakodnevne (posjetom ili telefonom). Nakon dvaju tjedana obvezna je posjeta liječniku u ordinaciji, nakon toga jednom mjesечно ako nije nužno prije.

4. Titraciju treba individualizirati prema dobi pacijenta, zdravstvenom stanju, prijašnjem liječenju opioidom, razini boli, komorbiditetu, mogućim interakcijama i ciljevima liječenja.
5. Ako je potrebno, dnevna doza može se povećati od 25% do 100%. Dozu treba povećavati postupno, osim kod vrlo jakih bolova. Kako bi izbjegli moguću toksičnost zbog brzog nakupljanja lijeka, ne treba povećavati dozu češće od svakih pet poluživota opioida. U slučaju metadona povećanje doze može se izvršiti nakon sedam dana ili nakon duljeg razdoblja (svakih jedan do dva mjeseca).
6. Ako je moguće, treba titrirati samo jedan lijek u vrijeme dok je bolesnik na promatranju. Ako je moguće, treba prekinuti adjuvantne lijekove kod titracije.
7. Ako nema odgovora (ublažavanja/otklanjanja boli), ne treba povećavati dozu opioida iznad 100 mg morfina (ili ekvivalentnog opioida). Povećanjem doze povećavaju se nuspojave opioida (Bohnert i sur., 2011; Dunn i sur., 2010; Paulozzi i sur., 2012).
8. Treba procijeniti je li opravданo dati drugi opioid (rotacija opioida).

Održavanje opioidne terapije

Bolesnik dobiva opioid i prati se njegovo fizičko i psihičko stanje, pa se terapija održava, a ako nastupe poteškoće (teže nuspojave, ovisnost, zlouporaba opioida), terapiju treba prekinuti.

Sve tri faze liječenja (započinjanje terapije, titracija doze i održavanje) moraju se nadzirati i mora se voditi dobra dokumentacija o učinkovitosti i štetnim posljedicama liječenja. Osjet boli individualan je i preporuke služe za orientaciju. Mora se napraviti procjena učinkovitosti terapije kod svakog bolesnika posebno (kakav je odgovor na opioidnu terapiju).

Može se zamijeniti opioid, izvršiti rotacija ili ukinuti terapija kada je to indicirano.

Većina bolesnika koji reagiraju na terapiju opioidom osjetit će olakšanje boli s niskim ili srednjim dozama opioida. To su doze do 100 mg morfina na dan (ili ekvivalentna doza drugog opioida). Nije realno očekivati potpuno uklanjanje boli i to treba objasniti bolesniku (Chou i sur., 2009c).

Zamjena kratkodjelujućih opioida dugodjelujućim opioidom

Nakon određivanja dnevne doze kratkodjelujućeg opioida, preporučuje se dati ekvivalentnu dozu dugodjelujućeg opioida (morfín s kontroliranim otpuštanjem, oksikodon s kontroliranim otpuštanjem, transdermalni fentanil, transdermalni buprenorfin). Lijekovi s postupnim (kontroliranim) otpuštanjem osiguravaju ravnomjernu razinu lijeka u serumu i lakšu kontrolu boli. Za probijajući bol može se dati brzodjelujući opioid (morfín kratkog djelovanja). Pretvorba kratkodjelujućeg u dugodjelujući opioid orientacijski se radi prema tablicama (Tablica 4.), a u Tablici 5. navedeno je kako se radi preračunavanje opioida za različite načine davanja.

Tablica 4. Ekvivalentne doze opioida i morfina

Opioid	Im. (mg)	Po. (mg)	Trajanje analgezije (h)
Morfin	10	30 - 60	3 - 6
Hidromorfon	1,5	7,5	3 - 5
Oksikodon	10 sk.	15 - 30	5 - 6
Oksimorfon	nema	10 mg	12
Diamorfin	3 - 5	nema	4 - 5
Petidin	75	nema	2 - 4
Kodein	130	200	3 - 5
Tramadol	100	200	5 - 6
Buprenorfin	0,3	0,8 subling.	6 - 8
Fentanil	0,1	12,5 mcg/h transdermalno	48
Hidrokodon	nema	30 mg	Nema podatka
Metadon	nema	4 mg	4 - 12

Popis kratica: im. = intramuskularno; po. = na usta (peroralno); sk. = subkutano (potkožno); subling. = pod jezik

Napomena: načelno se intramuskularne injekcije ne preporučuju.

Tablica 5. Preračunavanje doza morfina i diamorfina rabljena različitim putovima

Odnos opioida	Preračunavanje
Oralni morfin u iv. morfin	Podijeliti s 3
Oralni morfin u im./sk. morfin	Podijeliti s 2
Oralni morfin u sk. diamorfin	Podijeliti s 3
Oralni morfin u epiduralni morfin	Podijeliti s 10 (maks. 10 mg/24 h)
Oralni morfin u intratekalni morfin	Podijeliti sa 100 (maks. 1 mg/24 h)
Oralni morfin u oralni diamorfin	Približno jednako
Oralni morfin u fentanil naljepak	Dozu 24-satnog morfina podijeliti s 3 i naći najbliži naljepak

Faza održavanja

Cilj je faze održavanja održavati kontrolu boli i/ili poboljšati funkcije uz dobru toleranciju opioida. U Tablici 6. navedeni su dugodjelujući opioidi koji se rabe u fazi održavanja. Učinak koristi mora biti veći od štete (nuspojave). Prema potrebi ponovno izvršiti titraciju opioida. Uz opioid se mogu dati nesteroidni antireumatici ili antikonvulzivi te druge metode za kontrolu boli (fizikalna terapija, biopsihosocijalna terapija). Poboljšanje kvalitete života zadatak je i cilj liječenja.

Tablica 6. Dugodjelujući opioidi – uporaba kod odraslih

Dugodjelujući opioid	Početna doza	Doza titracije	Početak analgezije	Trajanje analgezije (h)
Fenail – transdermalni (TTS)	12,5 - 25 mcg/h svaka 72 sata	12,5 mcg/h	12 do 18 h	48 do 72
Metadon	2,5 do 10 mg oralno Svakih 8 do 12 h	2,5 mg svakih 8 h	30 do 60 min.	4 do 12
Morfín kontrolirano oslobođanje	15 mg svakih 8 do 12 sati Do 30 mg/24 h	30 do 40 mg/d može biti svaka 2 d povećana	30 do 60 min.	8 do 24
Oksikodon kontrolirano oslobođanje	10 mg oralno svakih 12 h	Može se povećati za 20 mg svakih 12 sati nakon 1 do 2 dana	30 do 60 min.	8 do 12
Oksimorfon odgođeno oslobođanje	5 mg oralno svakih 12 h	Može se povećati 5 do 10 mg svakih 12 sati svakih 3 do 7 dana	Nema podatka	Nema podatka
Tramadol ER	100 mg oralno dnevno	Povećati 100 mg svakih 5 dana Maks 300 do 400 mg/d	Nema podatka	24

Popis kratica: TTS = transdermalni; ER = *extended release* (produljeno otpuštanje)

Napomena: preporučene doze opioida izvedene su iz tablica iz literature (Furlan i sur., 2010; Manchikanti i sur., 2012a; ACOEM, 2011; Va/DoD, 2010).

Metadon ima komplikiranu i varijabilnu farmakokinetiku i farmakodinamiku, pa za liječenje kronične nekarcinomske boli nije lijek izbora. Može se uporabiti kao alternativni lijek, ali s posebnom pozornošću. Pri uporabi metadona mora se voditi računa o srčanim aritmijama, slučajevima sinkope. Treba napraviti EKG prije početka terapije metadonom i vidjeti QT-intervall. Također, nakon stabilizacije doze treba ponoviti EKG nalaz i izmjeriti QT-intervall. Dalje se savjetuje da se EKG napravi jednom godišnje ako nije nužno prije. Dodatni EKG treba napraviti kada bolesnik uzima 100 mg/dan (ili više) metadona te ako bolesnik ima iznenadne neobjašnjive sinkope i napadaje. Ako je QT-intervall veći od 450 ms, ali manji od 500 ms treba ponovno razmotriti uzimanje metadona i procijeniti rizike i koristi. Ako je QT-intervall veći od 500 ms, nužno je prekinuti terapiju metadonom i dati drugi lijek. Također treba razmotriti i

druge čimbenike koji produljuju QT-interval (npr. hipokalijemija). Voditi računa o mogućim interakcijama metadona s drugim lijekovima (Chou i sur., 2009a; NOUGG, 2010b; Chou i sur., 2009b; Perrin-Terrin i sur., 2011; Modesto-Lowe i sur., 2010b; Mayet i sur., 2011).

Klinička ispitivanja pokazala su da petidin nije pogodan za bolesnike s kroničnom bolj (British Pain Society, 2010). Njegova visoka topljivost u lipidima i brz početak mogu učiniti pacijente sklonim opioidu. Njegov aktivni metabolit norpetidin može dovesti do ozbiljnih nuspojava. Može dovesti do serotonininskog sindroma. Simptomi mogu biti jedva osjetni, ali mogu biti i ozbiljni. Brojni lijekovi i kombinacije lijekova mogu dovesti do serotonininskog sindroma, primjerice, tramadol u kombinaciji s tricikličkim antidepresivima, selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (Seifert i sur., 2004).

Rotacija opioida

Opće preporuke za opioidnu rotaciju

Smanjiti dozu starog opioida od 25% do 50% i zamijeniti novim opioidom. Zatim zamijeniti stari opioid novim opioidom u potpunosti. Doza novog opioida trebala bi odgovarati ekvivalentnoj vrijednosti od 50% starog opioida.

Preporuke

1. Održavati najnižu učinkovitu dozu opioida koju bolesnik dobro podnosi. Optimalna doza opioida ona je kojom se postiže smanjenje bolova i/ili poboljšava funkcionalno stanje bolesnika uz najmanje izražene nuspojave.
2. Prema potrebi izvršiti ponovnu titraciju opioida, smanjiti ili povećati dozu kada je to potrebno.
3. Procjenu stanja bolesnika izvršiti svaki mjesec ili kod dugotrajne terapije svakih šest mjeseci. Procjenu izvršiti na temelju općega zdravstvenog stanja bolesnika, promjene ponašanja, radnih i općih funkcija, kvalitete života (san, socijalni status).
4. Izbjegavati uporabu dugodjelujućega opioida za akutnu bol.
5. Kada se rabe kombinacije analgetika, treba smanjiti dnevnu doze dodatnih analgetika (paracetamol, nesteroidni antireumatici, antikonvulzivi).
6. Izbjeći uporabu mješovitih agonist-antagonist opioida.
7. Kada se rabe kratkodjelujući čisti agonisti opioida (samostalno ili u kombinaciji s neopioidnim analgetikom) za dopunsку terapiju, daje se od 10% do 15% ekvivalentne doze opioida ili šestina dnevne doze opioida (kad je to potrebno).

U Tablici 7. navedeno je koji se opioidi ne preporučuju. Treba napomenuti da je uporaba tramadola u SAD-u i Kanadi ograničena, pa ga oni i ne preporučuju osim za uporabu preko usta. U Europi se tramadol rabi i za intravensku uporabu. Tramadol je slab agonist, ima psihomimetički i krovni učinak. U Tablici 8. navedene su približne ekvivalentne doze transdermalnog fentanila i buprenorfina prema oralnom morfinu. Transdermalni oblici fentanila i buprenorfina rabe se za dugotrajnu terapiju kronične боли.

Dokumentacija

Mora se voditi točna dokumentacija o prepisanim lijekovima, intervalu davanja, eventualnim nuspojavama, interakcijama i učinkovitosti terapije.

Tablica 7. Opioidi čija se uporaba ne preporučuje

Opioid	Razlog
Meperidin	<ul style="list-style-type: none">• slaba apsorpcija nakon peroralne primjene• normeperidin je metabolit koji je toksičan i ima dug poluživot (šest sati)• psihomimetički učinak, nemir, mioklonus• za analgeziju svaka tri sata, toksični učinak pri bubrežnoj insuficijenciji
Pentazocin, butorfanol, nalbufin, dezocin (agonist/ antagonist)	<ul style="list-style-type: none">• kompletne slabi agonisti, dovode do sindroma ustezanja• krovni učinak analgetika• visok rizik psihomotornoga neželjenog učinka

Tablica 8. Transdermalni oblici opioida: prosječne ekvivalentne doze s morfinom oralno

Oralni morfin ekvivalent (mg/24 sata)	10	15	30	45	60	90	120	180	270	360
Transdermalni buprenorfín (mcg/h)	5	10	20		35	52.5	70			
Transder- malni fentanil (mcg/h)				12		25		50	75	100

Popis kratica: mcg/h = microgram na sat (isto µg/h)

Izvor: British Pain Society, 2010

1.11.4. Primjena slabih opioida

Slabi opioidi poput kodeina i tramadola preporučuju se za srednje jaku bol, ali ne predstavljaju prvu liniju liječenja kronične nekarcinomske boli.

Kratkotrajna terapija slabim opioidom prepručuje se ako je primjerena, razina dokaza B.

Dugotrajna terapija slabim opioidom ne preporučuje se, razina dokaza C.

Preporuke

- a) Slabi opioidi (kodein, tramadol) rabe se za liječenje srednje do jake boli.
- b) Slabi opioidi nisu lijekovi prvog izbora za liječenje kronične nekarcinomske boli.
- c) Liječenje slabim opioidima treba započeti s uobičajenim dozama (Tablice 2. i 11.), ali polako zbog nuspojava.
- d) Slabi opioidi mogu se kombinirati s paracetamolom, acetilsalicilnom kiselinom i nesteroidnim protuupalnim lijekovima.
- e) 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.
- f) Tramadol se može prepisati u fiksnim kombinacijama s paracetamolom. Pritom se mora voditi računa o dnevnoj dozi i duljini terapije.

Pri liječenju kronične nekarcinomske boli lijekovi prvog izbora jesu paracetamol i nesteroidni protuupalni lijekovi. Ako oni nisu bili učinkoviti, uključuje se jedan od slabih opioida kao što su kodein, tramadol ili fiksna kombinacija tramadola i paracetamola. Pri liječenju se poštuju preporuke stručnih društava za bol i Svjetske zdravstvene organizacije. Načelno, farmakoterapija je kamen temeljac liječenja boli, ali se uz nju moraju primjeniti i druge metode liječenja boli (multimodalni pristup).

Tramadol treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji su uzimali tricikličke antidepresive, SSRI ili SNRI, inhibitore monoamino oksidaze (MAO), druge opioide, buspiron, dietilamid lizerginske kiseljne (LSD), kokain, ekstazi, amfetamine, ciklobenzaprin, gospinu travu (kantarion), olanzepin i resipridon zbog povećanog rizika od depresije središnjega živčanog sustava, psihomotornih napadaja i serotoninskoga sindroma. Tramadol može povećati razinu digoksina i varfarina u plazmi ili smanjiti razinu karbamazepina. Ako je tramadol kontraindiciran ili neučinkovit, kao zamjena se mogu dati kratkodjelujući opioidi kao što su oksikodon 5 mg ili 5 mg hidrokodon svakih četiri do šest sati (Close, 2005; Aronson, 1997; Davis i sur., 2005; Nuesch i sur., 2009; Pergolizzi i sur., 2011).

Napomena

Triciklički antidepresivi: amitriptilin, klomipramin, desipramin, doksepin, imipramin, nortriptilin, protriptilin, trimipramin

Atipični antidepresivi: bupropion, mirtazapin, venlafaksin, tradazon, duloksetin

Inhibitori MAO-a: selegilin, razagilin, moklobemid, fenelezin, traničipron, isokargoksazid

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin

Fiksne kombinacije tramadola (37,5 mg ili 75 mg) i paracetamola (325 mg ili 650 mg) uspješno se rabe za liječenje kronične nekarcinomske boli. Početna je doza 4 tablete na dan do maksimalno 8 (4) tableta, zatim smanjenje doze. Učinkovitost treba procjenjivati nakon dvaju tjedana.

Također se za liječenje kronične nekarcinomske boli rabi i tapentadol koji ima sličnosti s tramadolom (Pergolizzi i sur., 2012; Wild i sur., 2010; ACOEM, 2011).

Dnevna maksimalna doza paracetamola (acetaminofena) ne bi trebala biti veća od 4 grama na dan. Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili prijašnjeg konzumiranja alkohola dozu treba smanjiti, maksimalno 2,4 grama na dan (The Alberta Cancer Board PCN, 2001). I kod starijih treba smanjiti dnevnu dozu.

Postupno oslobođanje lijekova događa se obično tijekom 8 do 12 sati, ali kod transdermalnih naljepaka može biti i od 48 do 96 sati.

Kodein može biti prepisani u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom (ASA): 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 (Ytterberg i sur., 1998).

1.11.5. Primjena jakih opioida

Oksikodon, hidromorfon i morfin mogu se prepisati bolesnicima koji nemaju odgovarajući odgovor na slabe opioide (kodein, tramadol). Male početne doze i spora titracija preporučuju se uz edukaciju bolesnika i praćenje stanja. Prati se zdravstveno stanje bolesnika i evidentira se odgovor na opioidnu terapiju. Kontrole moraju biti redovite.

Kratkotrajna terapija jakim opioidom preporučuje se ako je primjerena, razina dokaza B.

Dugotrajna terapija jakim opioidom ne preporučuje se, razina dokaza C. Preporučuje se razmotriti takvu terapiju u individualnim slučajevima.

Preporuke

- a) Kada terapija slabim opioidima (kodein, tramadol) ne pomogne, treba pokušati s jakim opioidima kao što su morfin, oksikodon, hidromorfon i transdermalni fentanil.
- b) Dnevnu dozu treba titrirati kratkodjelujućim opioidom (morfin).
- c) Nakon što je ustaljena dnevna doza s kratkodjelujućim opioidom, uvodi se ekvivalentna doza dugodjelujućeg opioida: sporo oslobođajući morfin, oksikodon, hidromorfon, transdermalni fentanil, transdermalni buprenorfin.
- d) Stalno se vrši kontrola učinkovitosti terapije i nuspojava te komplikacija.
- e) Dnevna doza opioida ne bi trebala biti veća od 100 mg morfina (ili ekvivalentna vrijednost drugog opioida) za liječenje kronične nekarcinomske boli.

Optimalna doza opioida ona je doza koja poboljšava aktivnost bolesnika ili smanjuje bol za 30%. Za liječenje kronične nekarcinomske boli preporučuje se da doza opioida, morfina ili ekvivalentnog opioida ne bude veća od 100 mg morfina na dan (Caldwell i sur., 2002; Jamison i sur., 1998; Tassain i sur., 2003; Maier i sur., 2005).

Do 40 mg morfina dnevno (ekvivalentna vrijednost drugog opioida) smatra se niskom dozom, 41 do 90 mg morfina umjerenim dozama, a dnevna doza veća od 91 mg morfina visoka je doza (Manchikanti i sur., 2012b; Manchikanti i sur., 2012a).

Drugi definiraju da su niske doze opioida 60 mg morfina (ili ekvivalentna doza drugog opioida), srednje doze od 61 do 120 mg morfina i visoke doze od 121 do 200 mg morfina na dan (Furlan i sur., 2006).

Doze opioida koje se upotrebljavaju za liječenje kronične nekarcinomske boli u dobro kontroliranim ispitivanjima obično su manje od 180 mg morfina na dan (ekvivalentna doza drugog opioida) (British Pain Society, 2010).

Visoke doze opioida (npr. morfin, oksikodon) općenito treba izbjegavati jer imaju štetan učinak. Uporaba lijekova kao što su meperidin, propoksifen, kombinacija agonista, i mješovitih agonista/antagonista (butorfanol, nalbufin i pentazocin) za ublažavanje kroničnih bolova ne preporučuje se. Visoke doze opioida nikada se ne rabe u bolesnika bez jasnih anatomske promjene (ACOEM, 2011). Metadon se preporučuje za uporabu u kasnim fazama nakon neuspjeha terapije drugim opioidima. Liječnik koji prepisuje metadon na recept mora dobro procijeniti koristi i moguće neželjene učinke. Prije početka terapije treba napraviti EKG (QT-interval mora biti niži od 500 milisekunda), zatim nakon 30 dana i nakon toga jednom godišnje ako nije nužno prije. O zatvoru stolice mora se posebno voditi računa i izbjegći da dođe do zatvora ili da se on pogorša. Obično se liječenje počinje brzodjelujućim opioidom, ali se može započeti i dugodjelujućim. Brzodjelujući opioid može se rabiti za probijajući bol (Gallagher, 2005; Gatti i sur., 2011; Roth i sur., 2000; Hermos i sur., 2004; Vondrackova i sur., 2008; Rauck i sur., 2007; Portenoy i sur., 2007; Ytterberg i sur., 1998).

Kod opioidno naivnih bolesnika liječenje treba započeti s 2,5 do 5 mg morfina ili 0,5 do 1 mg hidromorfona svaka četiri sata. Za probijajući bol daje se 1,25 mg do 2,5 mg morfina ili 0,25 do 0,5 mg hidromorfona. Ravnoteža opioida u plazmi obično se postiže za pet poluvremena (Manchikanti i sur., 2012a).

Ukupna dnevna doza jest doza redovno danog morfina (svaka četiri sata ili svakih šest sati) plus doze opioida dane za probijajući bol (Gallagher, 2005).

Treba podijeliti dnevnu dozu opioida i izračunati pojedinačnu/dnevnu dozu dugodjelujućeg opioida.

Dvostruku noćnu dozu treba izbjegići (ACOEM, 2011; Furlan i sur., 2010; Gallagher, 2005).

Respiracijska depresija rijetko se zbiva ako se doza opioida pravilno titrira. Tolerancija na respiracijsku depresiju javlja se brzo (ACOEM, 2011; Furlan i sur., 2010; AMDG, 2010; Hanks i sur., 2005; Waller i sur., 2000).

Rizik od respiracijske depresije veći je kod oštećenja respiracijskog sustava (pneumonija, KOPB,) te kod brzog uvođenja opioida kod opioidno naivnih bolesnika (ACOEM, 2011; Trescot i sur., 2008c; APS, 2005).

Pored opioida treba dati adjuvantni lijek prema etiologiji boli. Analgetik treba davati na sat, svakih tri do šest sati, 12 sati ili prema farmakokinetici lijeka, ne prema potrebi. Prema ljestvici od tri stupnja analgezije Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO), pravi lijek u pravo vrijeme jeftiniji je i učinkovitiji od 80% do 90% (WHO, 1986; Waller i sur., 2000).

Tri stupnja analgezije SZO-a

Prvi stupanj, ne opioidni: za umjerenu bol dati ne opioidni analgetik (acetaminofen, acetilsalicilna kiselina, NSAIL).

Drugi stupanj: ako je bol srednjeg intenziteta, dati slabi opioid i adjuvantni lijek.

Treći stupanj: za jaku bol dati jaki opioid (malu dozu i titrirati do postizanja učinka) (WHO, 1986; Waller i sur., 2000).

Načela liječenja боли (Manchikanti i sur., 2012b):

- lijek se daje preko usta, prvi izbor
- na sat prema farmakokinetici lijeka (svaka tri, četiri ili svakih šest sati ili prema svojstvima lijeka)
- prema preporukama WHO-a za umjerenu, srednje jaku i jaku bol
- individualno doziranje prema zdravstvenom stanju, oštećenju bubrežne i jetrene funkcije
- prema učinkovitosti opioida, nuspojavama i drugim znakovima
- dodati adjuvantni lijek prema općemu zdravstvenom stanju (zabrinutost, depresija)
- dobra edukacija bolesnika.

Liječenje opioidom (Manchikanti i sur., 2012b)

- Obično se prvo rabe slabi opioidi (kodein, tramadol), a ako je potrebno, odmah se rabe jaki opioidi: morfin, hidromorfon, oksikodon i to preko usta.
- Poluživot izravnog oslobađanja lijeka jest od dva do četiri sata s trajanjem analgetičkoga učinka od četiri do pet sati kada se da učinkovita doza.
- Opioid s postupnim oslobađanjem ima analgetičko trajanje od osam do dvanaest sati ili više (48 - 72 h).
- Treba odrediti ekvianalgetske doze drugog opioida i način davanja.
- Za preračunavanje ekvivalentnih doza upotrijebiti tablice.

Fentanil TTS (NOUGG, 2010b; Manchikanti i sur., 2012a; Allan i sur., 2005; Milligan i sur., 2001; Mystakidou i sur., 2003)

- Fentanil je od 80 do 100 puta jači od morfina.
- Zatvor stolice i pospanost manje su učestali kod transdermalnog fentanila nego kod sporooslobađajućeg morfina.
- Fentanil je jako lipofilan, pa je raspoloživost sublingvalno 90%.
- Fentanil se ne preporučuje bolesnicima s povиšenom temperaturom, kaheksijom, jakom pretilošću i ascitesom. Ta stanja mogu utjecati na apsorpciju fentanila, razinu fentanila u krvi i klinički učinak lijeka.
- Poseban oprez potreban je kod djece i opioid-naivnih bolesnika.

Metadon (NOUGG, 2010b; Manchikanti i sur., 2012a; Chou i sur., 2009a; Chou i sur., 2009c; British Pain Society, 2010; Chou i sur., 2009b; Perrin-Terrin i sur., 2011; Anchersen i sur., 2010; Modesto-Lowe i sur., 2010a; Mayet i sur., 2011; Sandoval i sur., 2005; Fredheim i sur., 2006; Maier i sur., 2005; Moulin i sur., 2005; Fredheim i sur., 2007; Mironer i sur., 1999; ACOEM, 2008)

- Metadon nije opioid prvoga izbora.
- Pažljivo davati metadon bolesnicima s karcinomom, voditi računa da doza ne bude previsoka.
- Kod konverzije dozu reducirati za 75% do 90%.

Neučinkovita analgezija metadona uočena je u 10% bijelaca kod kojih se nalazi sporodjelujući enzim za konverziju kodeina u morfin (Tyndale i sur., 1997; Romach i sur., 2000; Howard i sur., 2002; Reynolds i sur., 2008).

Pri bubrežnoj insuficijenciji moguća je akumulacija toksičnih metabolita. Rijetko se kao nuspojave javljaju svrbež, sedacije, mučnine i povraćanja. Poluživot je od dva do četiri sata s trajanjem analgezije između 30 minuta i četiri sata.

Dugodjelujući opioidi i opioidi s postupnim oslobađanjem nisu indicirani za liječenje akutne boli.

Preporučuje se izbjegći kombinaciju opioida s benzodiazepinima ako je moguće jer postoji mogućnost smrti zbog predoziranja s benzodiazepinom (Mirakbari i sur., 2003; NOUGG, 2010b; Manchikanti i sur., 2012a; Ersek i sur., 2004; Mao i sur., 2011).

Buprenorfin

Transdermalni buprenorfin procijenjen je u prospektivnom istraživanju među pacijentima s karcinomskom i nekarcinomskom boli. U istraživanje je bilo uključeno 81% pacijenata s karcinomskom boli ($N = 4030$) i 19% s nekarcinomskom boli ($N = 764$). Rezultati su pokazali dobro kontrolirano ublažavanje boli.

Randomizirana kontrolirana procjena transdermalnog buprenorfina za kroničnu umjerenu do intenzivnu križobolju pokazala je malu razliku između skupina s različitim dozama transdermalnog buprenorfina ili oksikodona (Steiner i sur., 2011; Bohme i sur., 2003; Sittl i sur., 2003; Sorge i sur., 2004). U Tablici 9. navedene su ekvivalentne doze opioida.

Tablica 9. Ekvianalgetske doze opioida

Opioid	Oblik lijeka (tbl., kaps., amp) i doza	iv./sk. (mg)	Po (mg)	Trajanje (h)
Kodein/paracetamol	30 mg/300 mg 60 mg/300 mg	130 130	200 200	3 - 4 3 - 4
Hidrokodon/paracetamol	5 mg/500 mg 7,5 mg/500 mg 10 mg/660 mg	Nije dostupno (nema)	30	3 - 4
Oksikodon	10, 20, 40, 80 mg	Nije dostupno	20 - 30	12
Hidromorfon	2 mg; 4 mg; 8 mg	2	8	3 - 4
Levorfanol	2 mg	2	4	3 - 4
Morfin	30 mg 20 mg/mL 15, 30, 60, 100, 200 mg	10 10	30 30	3 - 4 3 - 4
Fentanil	TTS 12,5 mcg/h; 25 mcg/h; 50 mcg/h, 75 mcg/h; 100 mcg/h	0,1	Nije dostupno	0,5 - 1 72

Popis kratica: iv. = intravenski; sk. = potkožno (subkutano); TTS = transdermalni oblik lijeka; po. = preko usta (*per os*); tbl. = tablete; mcg/h = mikrogram na sat (isto µg/h)

U Tablici 10. navedene su preporučene početne i titracijske doze opioida (na usta) za kroničnu nekarcinomsku bol.

Tablica 10. Preporučene doze opioida na usta te titracija doze za kroničnu nekarcinomsку бол.

Opioid	Početna doza	Interval za povećanje doze	Preporučeno povećanje doze	Minimalna dnevna doza prije konverzije kratkodjelujućeg u dugodjelujući opioid
Kodein	15 - 30 mg / svakih 6 h	7 dana	15 - 30 mg/d do 600 mg maks.	100 mg
Kodein SO	50 mg/12 h	2 dana	50 mg/d maks. 300 mg/12 h	Nema podatka
Tramadol + acetaminofen	37,5/325 mg i tab. Svakih 4 - 6 sati	7 dana	1 tab. Svakih 4 - 6 h do 8 tab.	3 tabl.
Tramadol SO	100 mg svakih 24 h	2 - 5 dana	300 mg/d. maks.	Nema podatka
Morfin BO	5 - 10 mg svakih 4 - 6 h maks. 40 mg/d	7 dana	5 - 10 mg/d	20 - 30 mg
Morfin SO	10 - 20 mg (1 do 3 puta na dan, maks 40 mg/d)	14 dana	5 - 10 mg/d	Nema podatka
Oksikodon BO	5 mg svakih 4 - 6 h, maks 30 mg/d	7 dana	5 mg/d	20 mg
Oksikodon SO	10 mg 2 - 3 puta na dan, maks 30 mg/d	14 dana	10 mg/d	Nema podatka
Hidromorfon BO	1 - 2 mg svakih 4-6 h, maks.8 mg/d	7 dana	1 - 2 mg/d	6 mg
Hidromorfon SO	3 mg 2 - 3 puta/d, maks. 9 mg/d	14 dana	2 - 4 mg/d	Nema podatka

Popis kratica: BO = brzooslobađajući; SO = sporooslobađajući. Tablica priređena prema Kahan i sur., 2011a; Kahan i sur., 2011b)

Opiidi s postupnim oslobođanjem ne rabe se za liječenje akutne boli niti probijajuće boli.

Dugodjelujući opioidi ne rabe se za akutnu bol, već za kontroliranu bol kada je potreba za opioidima stabilizirana (Mercadante i sur., 2002). Dugodjelujući opioidi (postupno oslobođanje) mogu biti kodein, morfin, oksikodon, hidromorfon, fentanil. Metadon je također dugodjelujući opioid. Prije pretvaranja kratkodjelujućeg opioida u dugodjelujući opioid mora se odrediti dnevna doza opioida tijekom dva do tri dana. Ako je dnevna doza opioida prevelika, postupno

se smanjuje dnevna doza opioida na 20% do 30% nižu dozu tijekom dvaju do triju dana. Ako se ukida terapija opioidom, dnevnu dozu treba smanjiti na 30 mg morfina na dan (ekvivalentna doza drugog opioida) i nakon dvaju do triju dana obustaviti davanje opioida. Meperidin se ne rabi za liječenje kronične boli (British Pain Society, 2010). Prevelike doze opioidnih analgetika povećavaju rizik od komplikacija i zlouporaba opioida (Manchikanti i sur., 2012b).

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 (Vondrackova i sur., 2008; Lowenstein i sur., 2009; Simpson i sur., 2008).

1.11.6. Nuspojave opioida

Liječnici moraju voditi računa o mogućim nuspojavama i komplikacijama (opstipacija, nastanak tolerancije, ovisnost, apneja pri spavanju) te podučiti bolesnika.

Nuspojave opioida (opstipacija, mučnina, poremećaj senzorija) treba evidentirati i liječiti. Laksative treba uključiti u terapiju prije uključivanja opioida. Postupnim uključivanjem opioida smanjuje se pojava mučnine, povraćanja i poremećaja senzorija. Kada dođe do razvoja tolerancije, vrši se rotacija opioida. Najteža je komplikacija razvoj ovisnosti. Pažljivim probirom bolesnika, nižim dozama opioida i kombinacijama opioida s drugim analgeticima ili koanalgeticima moguće je učinkovito liječiti bol, a da ne dođe do ovisnosti o opioidima. Liječnik mora educirati bolesnika i njegovu obitelj po pitanju uzimanja opioida i obavijestiti ih o mogućim komplikacijama.

Nuspojave su češće i teže pri drugotrajnoj terapiji opioidom, razina dokaza A.

Komplikacije dugotrajne terapije opioidima česte su, razina dokaza B.

Teže su komplikacije rijetke, ali ako se dogode, mogu biti fatalne, razina dokaza B.

Preporuke

- a) Pojava nuspojava može se značajno umanjiti postupnim uvođenjem opioida u terapiju. U Tablici 11. navedene su nuspojave i način liječenja. Titracija doze opioida provodi se tako što se započinje niskim dozama opioida i postupno se po potrebi povećava doza.
- b) Prije uvođenja opioida u terapiju regulirati stolicu, a kada je potrebno, daje se laksativ da se izbjegne ili ublaži zatvor stolice. Stimulacija crijeva može se potaknuti povećanim unosom tekućine, unosom dijetalnih vlakana, odgovarajućim vježbama (Tablica 12.).
- c) Ako se pojavi mučnina i/ili povraćanje, liječe se simptomatskom terapijom (antiemetici, antagonisti serotoninina, antihistaminici, laksativi) (Tablica 13.).
- d) Svrbež obično spontano nestane, a ako ne nestane, pokušati s antihistaminicima.

- e) Pospanost se ublažava smanjenjem doze opioida, a treba razmotriti moguće druge uzroke (drugi lijek, sinergizam). Ako nema rezultata, razmisliti o zamjeni jednog opioida drugim.
- f) Opioid-naivnom bolesniku treba postupno uvesti opioid i rabiti male doze opioida jer kod većih doza može doći do respiracijske depresije.
- g) Pogoršanje kognitivnih funkcija može se liječiti smanjenjem doze, isključivanjem drugog uzroka i zamjenom opioida drugim opioidom.
- h) Ako su nuspojave teške i kognitivna funkcija ozbiljno poremećena, a poduzete mjere nisu dale rezultat, treba razmisliti o ukidanju opioidne terapije. Prije ukidanja terapije opioidom o tome treba razgovarati s bolesnikom i njegovom obitelji.
- i) Terapija opioidom mora se prekinuti kada dođe do promjene ponašanja bolesnika, znakova ovisnosti i zlouporabe opioida. U tom slučaju preporučuje se konzultirati liječnike u ambulanti/centru za ovisnost (Tablica 14.). Prema potrebi obavijestiti odgovarajuće službe (socijalnu službu, policiju).
- j) Ovisnost je ozbiljna pojava koja je praćena promjenom ponašanja, psihijatrijskim poremećajem, poremećajem osobnosti, PTSP-om, psihozom ili kognitivnom disfunkcijom. Ta pojava zahtijeva konzultacije s jednim stručnjakom za ovisnost ili s više njih, sa stručnjakom za liječenje boli ili za mentalno zdravlje.
- k) Prekid terapije opioidom treba izvršiti postupno da ne dođe do sindroma ustezanja. Nakon naglog ukidanja terapije opioidom (prestanka uzimanja opioida) mogu se javiti simptomi sindroma apstinencije, kao što su mučnina, proljev, bol u mišićima i grčevi mišića. Mioklonus se može liječiti s klonidinom 0,1 do 0,2 mg na usta svakih šest sati ili naljepkom klonidina transdermalno 0,1 mg/24 h tijekom tjedna.
- l) Opioidom inducirana hiperalgeziju treba liječiti smanjenjem doze opioida ili postupnim ukidanjem terapije opioidom.

Dodatna pojašnjenja

Pojava nuspojave kod liječenja opioidima može se značajno umanjiti postupnim uvođenjem opioida u terapiju. Titracija doze opioida provodi se tako da se započne niskim dozama kratkodjelujućeg opioida i postupno se povećava doza.

Poznatije nuspojave opioida uključuju: zatvor stolice, mučninu, povraćanje, svrbež, pospanost, respiracijsku depresiju, sporije pražnjenje želudca, seksualne disfunkcije, ukočenost mišića i mioklonus, poremećaj spavanja, povišenje tjelesne temperature, smanjenje psihomotornih sposobnosti, kognitivna oštećenja, hiperalgeziju, vrtoglavicu, interakcije s lijekovima, utjecaj na hormonski status bolesnika (Daniell, 2006; Daniell, 2002; Daniell, 2008; Manchikanti i sur., 2008; Warner i sur., 2009; Manchikanti i sur., 2009; Woodcock, 2009; Hojsted i sur., 2007; Mercadante, 1998; Martell i sur., 2007; Moore i sur., 2002; Fishbain i sur., 2003; Ballantyne i sur., 2008; NOUGG, 2010b; Ersek i sur., 2004; Ballantyne, 2007; Trescot i sur., 2008a; Moore i sur., 2005; CDC, 2009; Trescot i sur., 2008b; Tuteja i sur., 2010).

Učestalost češćih nuspojave jest: mučnina 28%, zatvor 26%, pospanost 24%, vrtoglavica 18%, svrbež 15% i povraćanje 15% (NOUGG, 2010b). Pored navedenih još se mogu pojaviti i ove nuspojave: suha usta, glavobolja, valunzi, gubitak apetita, bol u trbuhi, umor, nesanica, znojenje, nejasan vid, zbumjenost, kontrakcije mišića, proljev, ataksija, edem, otežano mokrenje, žgaravica, tjeskoba i slabost (NOUGG, 2010b).

Osim navedenih nuspojava opioidi mogu dovesti do nastanka opioid-inducirane hiperalgezije, opioid-induciranih imunoloških promjena te negativnog učinka opioida na androgene hormone (testosteron, estrogen, luteinizirajući hormon, gonadotropine) (Smith i sur., 2012; Daniell, 2006; Manchikanti i sur., 2012b).

Mnogobrojne studije potvrđuju učinak opioida na različite hormone kao što su testosteron, estrogeni, luteinizirajući hormon i gonadotropin-oslobađajući hormon. Može se pojaviti hipogonadizam, gubitak libida, infertilitet, uzinemirenost, zabrinutost, depresija, gubitak mišićne mase, osteoporiza i kompresijska fraktura u muškaraca i žena (Daniell, 2006; Smith i sur., 2012; Ballantyne i sur., 2003; Daniell, 2002; Manchikanti i sur., 2012a; Roberts i sur., 2002; Daniell, 2008; Katz i sur., 2009).

Kalso i suradnici pokazali su da oko 80% bolesnika liječenih opioidom doživljava barem jednu nuspojavu tih lijekova (Kalso i sur., 2004). Furlan i suradnici pokazali su da su samo zatvor i mučnina klinički i statistički značajne nuspojave (Furlan i sur., 2006). Neke nuspojave postaju blaže ili nestaju nakon što se bolesnik privikne na opioid, pa ne prave poteškoće. Neugodna je nuspojava opstipacija i ona je obično dugotrajna. Respiracijska depresija najozbiljnija je pojava koja se obično javlja pri naglom davanju veće doze opioida opioid-naivnom bolesniku (Moore i sur., 2002; Ersek i sur., 2004; Lembo i sur., 2011; Jansen i sur., 2011; Mao i sur., 2011; Candiotti i sur., 2010; Jonsson i sur., 2011).

Pogoršanje kognitivnih funkcija liječi se smanjenjem doze, isključivanjem drugog uzroka, zamjenom opioida drugim opioidom. Uporaba psihostimulansa može biti korisna. Poboljšanje obično nastaje za dva do četiri dana. Depresija i anksioznost često su povezane s uporabom opioida. Kombinacije opioida s hipnoticima, benzodiazepinima ili barbituratima može pojačati sedaciju i respiracijsku depresiju (NOUGG, 2010b; Manchikanti i sur., 2012a; Ersek i sur., 2004; Mao i sur., 2011).

Terapija opioidom može utjecati na radnu sposobnost, gubitak koncentracije, pažnje, te se mora zabraniti vožnja i rad sa strojevima kojima bi mogla biti uzrokovana nesreća (preporučiti zabranu navedenoga). Fishbain i suradnici zaključili su da u većini studija opioidi ne narušavaju sposobnost vožnje u bolesnika koji toleriraju opioide. Međutim, autori su kontradiktorni u vezi s preporukama o vožnji automobilom tijekom terapije opioidima. Stoga, dok se bolesnik ne privikne na opioid, preporučuje se da ne vozi. Nakon što se bolesnik privikne na opioidnu terapiju, treba procijeniti njegove radne i psihofizičke sposobnosti te dati mišljenje o sposobnosti upravljanja strojevima, vozilom (Chou i sur., 2003; Chapman i sur., 2002; Sabatowski i sur., 2003; Vainio i sur., 1995; Wilhelmi i sur., 2012; Ersek i sur., 2004; Fishbain i sur., 2003).

Svrbež nastaje sekundarno nakon oslobađanja histamina koje može izazvati morfin i njemu slični spojevi (Jinks i sur., 2000). Bolesnici trebaju antihistaminik ili rotaciju opioida kada je stanje ozbiljnije.

Suha usta (kserostomija) često se javljaju kao nuspojava morfina. Dobra njega usne šupljine i pijuckanje tekućine pomaže većini bolesnika kod kojih se jave suha usta. Za teže slučajevе preporučuje se pilokarpin 2% kapi za oko ili 5 mg tablete na usta tri puta na dan. Sinkope (vertiglavice) zbivaju se sekundarno zbog ortostatske hipotenzije uzrokovane oslobađanjem histamina. Bolesnicima s tom nuspojavom savjetuje se kretanje, a ako je hipotenzija teža, ležeći položaj. Moore i McQuay nedavno su objavili sustavni pregled nuspojava opioida za kroničnu nekarcinomsку bol, u kojem je utvrđeno da su najčešće nuspojave suha usta (25%), mučnina (21%) i konstipacija (15%) (Moore i sur., 2005).

Također je moguća retencija urina koja je uzrokovana povećanim tonusom urinarnog sfinktera i nedostatnim podražajem za pražnjenje mjejhura. Ta se pojava obično smanji tijekom jednog tjedna. Rijetko je potrebno izvršiti kateterizaciju. Retencija urina zbiva se češće u ljudi s hipertrofijom prostate, pacijenata s tumorom u zdjelici ili s vanjskom opstrukcijom mjejhura (APS, 2005).

Mučnina/povraćanje obično su srednjeg intenziteta i rijetko dulje traju jer se tolerancija brzo razvija. Na početku terapije mogu se rabiti antiemetici. Obično se poslije antiemetici isključe iz terapije. Mioklonus, spontani grčevi mišića, mogu nastati kod bilo koje doze opioida i načina primjene. Mioklonus može biti početni znak neurotoksičnosti (Mercadante, 1998; Han i sur., 2002).

Tablica 11. Liječenje neželjenih učinaka morfina

Simptom	Uzrok	Liječenje
Depresija disanja	izravan učinak na μ -receptore u ponsu i meduliji	nalokson iv./sk. + umjetna ventilacija (titrirati dozu antagonista)
Mučnina i povraćanje	stimulacija kemoreceptora okidačke zone (središnji učinak) i želučana staza (periferni učinak)	haloperidol 1,5 mg ili metoklopramid 10 - 20 mg
Mučnina i povraćanje uzrokovani kretanjem	stimulacija vestibularnog aparata	Ciklizin 50 - 100 mg per os ili sc.
Konstipacija	izravan učinak na glatke mišiće GI trakta	laksativi
Retencija urina	povećanje tonusa mišića urinarnog sustava	kateterizacija (ako je nužna)
Sedacija	centralni učinak morfina	redukcija doze morfina, paziti na istovremeno uzimanje drugih lijekova
Psihomimetički učinak	disforija, halucinacije	haloperidol 3 - 5 mg po./sk.
Svrbež	oslobađanje histamina u koži i centralni učinak	ondansetron 8 mg iv. i 8 mg po. tijekom 3 - 5 dana
Bronhokonstrikcija	oslobađanje histamina u bronhalnom stablu	dati antihistaminik iv./im., odmah promijeniti opioid ili dati drugi analgetik, dati bronhodilatator
Bol uzrokovana velikim dozama morfina	akumulacija morfin-3-glukuronida	promijeniti opioid (npr. metadon)
Mioklonus	brzi trzaji jedne skupine mišića ili više njih	diazepam ili midazolam 2,5 - 5 mg po./sk., provjeriti ostalu terapiju, smanjiti dozu morfina
Halucinacije/delirium	moguće preko sigma- (σ -) receptora	haloperidol 1,5 - 3 mg, titrirati dozu i ukinuti opioid

Popis kratica: *per os* = preko usta; *sk.* (*sc.*) = potkožno

Tablica 12. Doze laksativa

Lijek	Početna doza	Početak djelovanja (h)
Sennae folium (Sena čaj)	1 mala žlica	6 - 12
Bisakodil (dulcolax)	Obložene tabl. 5 - 10 mg/dan po.	6 - 12 1
	Čepići 10 mg (1 x 10 mg)	
Laktuloza	15 - 30 ml/dan	1 - 2
Magnezij citrat	200 ml	0,5 - 3

Popis kratica: po. = na usta (peroralno)

Tablica 13. Liječenje mučnine i povraćanja

Lijek	Mehanizam djelovanja	Doza	Način davanja
Haloperidol	antidopaminergički	0,5 - 5 mg/4 - 8 h	po., sk., iv., pr.
Skopolamin	antikolinergik	1 - 2 naljepka 0,3 - 0,6 mg/4 - 8 h	po., sk., transkutani
Metoklopramid	antidopaminergički prokinetički	5 - 20 mg/6 - 8 h	po., iv., sk.
Difenhidramin	antihistaminik, slab antikolinergik	25 - 100 mg/4 - 6 h	po., iv., pr.
Ondasetron	antiserotoninergik	8 - 32 mg/dan	iv., po.
Lorazepam	anksiolitik	0,5 - 2 mg/4 - 8 mg	po., iv., sk.
Deksametazon	nejasno	4 - 20 mg/dan	iv., po.

Popis kratica: per. os. = preko usta; iv. = intravanski; sk. = subkutano; pr. = preko rektuma (čepić)

Sedacija je obično prolazno stanje koje se najčešće viđa kod starijih kada se daje veća doza opioida ili kod nakupljanja metabolita opioida. Međutim, nekada može nakon uvođenja opioida u terapiju nastati delirij, češće kod starijih osoba (Bruera i sur., 2003), ali može nastati i zbog nakupljanja metabolita (npr. normeperidin) (Bruera i sur., 2003; Glare i sur., 2006)

Depresija disanja može se brzo razviti. Respiracijska depresija češća je kod oštećenja pluća, upale pluća i KOPB-a. Respiracijska depresija rijetko se zbiva u bolesnika koji su na redovitoj terapiji opioidom jer se razvija tolerancija na opioid. Pri respiracijskoj depresiji prvo dolazi do umirenja i gubitka svijesti, a nakon toga do depresije disanja pa sve do prestanka disanja. Pospanost je uobičajena i očekivana nuspojava nakon uvođenja opioida (u prva 24 sata ili dulje kod transdermalnog fentanila). Depresija disanja stanje je kada se frekvencija disanja kod odraslog smanji ispod 10 udisaja na minutu. Depresija disanja češća je ako je pri liječenju uz opioid uključen i sedativ, benzodiazepin. Također je učestalost veća kod starijih bolesnika (> 65 godina), pa je potreban poseban oprez kao i kod bolesnika koji imaju pojavu apneje pri spavanju. Porast CO₂ djeluje na kemoreceptore i daje podražaj za disanje. Zasićenja periferne krvi kisikom (saturacija kisika) nije dobar pokazatelj ventilacije i ima ograničenu sposobnost prepoznavanja respiracijske depresije. Visoka koncentracija kisika može se vidjeti, unatoč depresiji disanja, kada bolesnici dobivaju kisik (Walker i sur.,

2007; Mogri i sur., 2008; Walker i sur., 2009; Zgierska i sur., 2007; Guilleminault i sur., 2010; Koehler i sur., 2010; Yue i sur., 2010; Nolte i sur., 2010; Mystakidou i sur., 2011; NOUGG, 2010b; Manchikanti i sur., 2012a).

Ovisnost o opioidu

Pri terapiji opioidima, naročito kod davanja velikih doza opioida, postoji značajan rizik od nastanka ovisnosti. Ako postoji sklonost navikavanju (konzumiranje alkohola, pušenje), treba razmotriti opravdanost uporabe opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli jer može doći do ovisnosti o opioidu. Nastanak ovisnosti može biti povezani i s genetskim čimbenicima.

Postoji značajan rizik ako se opioidi dugoročno upotrebljavaju za kronične nekarcinomske bolne sindrome i njihova uporaba trebala bi biti ograničena na odabrane bolesnike u kojih druge dokazano učinkovite terapije nisu dale zadovoljavajući učinak, a kod kojih opioidi pokazuju jasno dokumentiranu korist. Bolesnici kod kojih je liječenje opioidom učinkovito moraju ostati pod stalnim liječničkim nadzorom. Liječnik će nakon jedne godine (ili prije) razmotriti mogućnost smanjenja doze opioida ili ukidanja terapije opioidom.

Pacijent koji pokazuje očite znakove konzumiranja alkohola ili sklonost ovisnosti trebao bi biti upućen stručnjaku za bolesti ovisnosti kako bi dobio odgovarajuće liječenje. Prognoza je loša za pacijente s dijagnosticiranim bolestima opioidnih ovisnosti ili opijata prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku mentalnih poremećaja (DSM) koji se ne liječe (Bierut i sur., 1998; Kendler i sur., 2003; Breckenridge i sur., 2003; Wasan i sur., 2005; Chou i sur., 2009a).

Martell i suradnici pokazali su da je prevalencija zlouporabe droga u rasponu od 36% do 56% te da se procjena prevalencije poremećaja zlouporabe droga procjenjuje na čak 43% (2007). Učestalost ovisnosti u pacijenata koji pate od nekarcinomske boli kreće se od 0% do 50%.

Tablica 14. Promjene ponašanja pri zlouporabi opioida

Kriminalno ponašanje

- prodaja ili davanje opioida drugima
- krivotvorenje recepta
- kupovanje droge od drugih, krađa, zaduživanje

Opasne aktivnosti

- nesreća pri upravljanju motornim vozilom
- uhićenje povezano s opioidom
- konzumiranje alkohola ili drugih stimulirajućih sredstava
- namjerno ili nenamjerno predoziranje ili pokušaj samoubojstva
- nasilničko ponašanje

Promjene ponašanja koje upućuju na ovisnost o opijatima jesu: naglo povećanje zahtjeva za povećanja doze ili neuobičajeno povećanje doze, opijanje ili neobjasnjivo povlačenje simptoma, višestruke izjave da je recept izgubljen, ukraden ili uništen, prijetnje ukućanima ili drugima, višestruko traženje recepta za opioid ili injekcije na Hitnoj medicinskoj pomoći, prodaja recepta, kupnja droge ili krađa u svrhu nabavljanja droge.

Važno je razlikovati ovisnost i kriminalno ponašanje. Ovisnost i kriminalno ponašanje mogu biti povezani, ali ih treba znati prepoznati.

Opioidom inducirana hiperalgezija

Pri dugotrajnoj terapiji velikim dozama opioida moguć je nastanak opioidom inducirane hiperalgezije. Dugotrajna uporaba opioida može dovesti do stanja abnormalne osjetljivosti na bol, nastanka opioidne tolerancije. Bol povezana s hiperalgezijom proširenja je od već postojeće boli i manje definirana u kvaliteti. Mechanizam nastanka (neurobiologija боли) sličan je kao i kod nastanka hiperalgezije i alodinije. Taj fenomen viđen je kod ovisnika na velikim dozama opioida. Liječenje se provodi postupnim smanjivanjem doze opioida ili rotacijom opioida (Manchikanti i sur., 2012b; Lee i sur., 2011).

Opioidom inducirana hiperalgezija nastaje pri davanju velikih doza morfina intravenski, visokih doza hidromorfona, a može nastati i pri nakupljanju metabolita opioida. Pri davanju visokih doza opioida u infuziji, moguć je i epileptički napadaj (Grand Mal) (Gregory i sur., 1992).

Opiodi i trudnoća

Svaka žena koja planira trudnoću, a potencijalno su joj potrebni opioidi, treba prije začeća tražiti savjet o potencijalnim problemima od odgovarajućih zdravstvenih djelatnika (perinatolog, toksikolog) (NOUGG, 2010b).

Chou i suradnici tvrde da je važan cilj bilo koje kronične terapije opioidima održavati povoljnu ravnotežu prednosti u odnosu na štetu (Chou i sur., 2009a).

Važno je objasniti bolesniku da liječenje kronične nekarcinomske boli opioidom neće u cijelosti otkloniti bol i da ublažavanje boli ne mora biti učinkovitije ako se daju visoke doze opioida. Klinička iskustva pokazuju da se i nižim dozama može postići zadovoljavajući učinak (Ballantyne i sur., 2003; Mao, 2002; Chang i sur., 2007). Preporučuje se smanjenje doze za 10% tijekom jednog tjedna.

1.11.7. Optimalna doza opioida

Optimalna doza opioida ona je doza koja poboljšava aktivnost bolesnika ili smanjuje bol za 30%. U većine bolesnika dnevna će doza biti manja od 100 mg morfina na dan. Za liječenje kronične nekarcinomske boli preporučuje se da doza opioida, morfina ili ekvivalentnog opioida ne bude veća od 100 mg morfina na dan. Smatra se da je dnevna doza do 40 mg morfina (ili ekvivalentnog) lijeka mala doza, doza od 41 do 90 mg morfina na dan srednja je doza, a više od 91 mg na dan velika je doza opioida.

Preporučuje se da dnevna doza opioida ne bude veća od 100 mg morfina, ekvivalentna vrijednost drugog opioida, razina dokaza B.

Preporuke

- a) Prije početka liječenja opioidom potrebno je definirati ciljeve terapije. Bolesniku i obitelji treba detaljno objasniti ciljeve terapije.
- b) Bolesniku i obitelji objasniti da su redoviti pregledi i povremene kontrole urina sastavni dio liječenja.

- c) Pri svakom pregledu dokumentirati psihofizičko stanje bolesnika, intenzitet boli pomoću VAS-a, kognitivne sposobnosti te kod kontrolnog pregleda izvršiti usporedbu.
- d) Nakon 15 dana do jednog mjeseca napraviti procjenu učinkovitosti terapije i nuspojava.
- e) Temeljem procjene učinkovitosti i štete (nuspojave, rizici liječenja) odlučiti o povećanju ili smanjenju doze opioida, promjeni opioida, kombinaciji s drugim lijekom ili ukidanju terapije opioidom.
- f) Napraviti kontrolu urina na opioid i druge tvari nakon jednog mjeseca te svakih šest mjeseci ako nije potrebno prije.

Procjena opioidne terapije

Nužno je pažljivo napraviti procjenu bolesnika prije uporabe opioida za kratkotrajno liječenje, osobito ako je potrebno dugotrajno liječenje. Dobra praksa obuhvaća procjenu sadašnjeg i prijašnjeg stanja po pitanju depresije, anksioznosti, povijesti zlouporabe opojnih sredstava, obiteljske zlouporabe lijekova, procjenu boli, prijašnje liječenje, povijest bolesti, socijalni status, psihičko stanje, ponašanje, navike, obiteljske prilike i ostalo. Procjena učinkovitosti opioidne terapije radi se kontinuirano. Vodi se računa o kraćem ili duljem razdoblju prilagodbe na opioidnu terapiju, doza opioida postupno se titrira. Ako nakon razumnog vremena prilagodbe (navikavanja) na opioid nije ublažena bol ili su nuspojave ozbiljne (nepodnošljive), terapija opioidom smatra se neučinovitom i treba je prekinuti. Nuspojave treba dokumentirati pri svakoj procjeni stanja (Manchikanti i sur., 2012a; NOUGG, 2010a; Devulder i sur., 2005).

Ako se pri liječenju kronične nekarcinomske boli funkcionalno stanje bolesnika ili ublažavanje boli poboljša za 30% i više, terapija se smatra uspješnom (Manchikanti i sur., 2012a). Optimalna doza opioida ona je doza koja poboljšava aktivnost bolesnika ili smanjuje bol za 30%. U većine bolesnika dnevna će doza biti manja od 100 mg morfina na dan. Za liječenje kronične nekarcinomske boli preporučuje se da doza opioida, morfina ili ekvivalentnog opioida ne bude veća od 100 mg morfina na dan jer povećanjem doze raste broj predoziranja, smrti i prometnih ili radnih nesreća (CDC, 2009; Sabel, 2006). Također dolazi do razvoja analgezijske tolerancije i inducirane hiperalgezije (White, 2004; Ballantyne, 2007; King i sur., 2005; Mao, 2002; Ossipov i sur., 2005; Chang i sur., 2007).

Do 40 mg morfina dnevno (ekvivalentna vrijednost drugog opioida) smatra se niskom dozom, 41 do 90 mg morfina umjerenim dozama, a dnevna doza veća od 91 mg morfina visoka je doza (Manchikanti i sur., 2012b; Manchikanti i sur., 2012a).

Drugi definiraju da su niske doze opioida doze od 60 mg morfina (ili ekvivalentna doza drugog opioida), srednje su doze od 61 do 120 mg morfina, a visoke doze od 121 do 200 mg morfina na dan (Kahan i sur., 2011a; Kahan i sur., 2011b; British Pain Society, 2010; Ling i sur., 2011; Brown i sur., 2011; Macey i sur., 2011; Weisner i sur., 2009; Campbell i sur., 2010; Pesce i sur., 2010).

Liječenje opioidima, čak i visokim dozama, neće eliminirati svu kroničnu bol, a nekim će bolesnicima stanje biti bolje pri nižim dozama opioida (Chang i sur., 2007; Mao, 2002; Tosato i sur., 2012).

1.11.8. Opijadi za kroničnu neuropatsku bol

Opijadi se također mogu preporučiti za liječenje odabralih bolesnika sa stalnom kroničnom neuropatskom boli ili kompleksnim regionalnim bolnim sindromom (engl. *complex regional pain syndrome – CRPS*).

Ne preporučuje se rutinska uporaba opioida za liječenje kronične neuropatske boli, razina dokaza C. Liječenje neuropatske boli opioidom razmotriti u pojedinačnim slučajevima.

Preporuke

- a) Neuropatska bol može se liječiti opioidima, ali opioidi nisu prvi odabir. Prvi su odabir za terapiju antikonvulzivi i antidepresivi. Opioidi su sekundarni lijekovi za liječenje kronične neuropatske boli.
- b) Kombinacija tramadola i paracetamola može biti učinkovita pri liječenju dijabetičke neuropatije.
- c) Tramadol može biti uporabljen za liječenje periferne neuropatske boli i fantomske boli uda.
- d) Oksikodon također može biti uporabljen za liječenje dijabetičke neuropatije.

Opioidni analgetici oksikodon, morfin, metadon i tramadol mogu ublažiti neuropatsku bol (Attal i sur., 2010; Dworkin i sur., 2007). Oksikodon, tramadol (Eisenberg i sur., 2006b; Duhamke i sur., 2006) i kombinacija tramadol/acetaminofen smanjuju bol kod dijabetičke neuropatije (Freeman i sur., 2007). Rezultati randomiziranih kontroliranih pokusa u bolesnika s postherpetičkom neuropatijom, bolnom dijabetičkom neuropatijom, bolnim polineuropatijama različitih etiologija te poslijeamputacijskom boli pokazali su da tramadol smanjuje bol i poboljšava određene aspekte kvalitete života (Attal i sur., 2010; Dworkin i sur., 2007; Duhamke i sur., 2006).

Eisenberg i suradnici u svojem su sustavnom pregledu iz 2005. godine, u koji su uključili osam randomiziranih kontroliranih istraživanja o agonistima opioida (uključujući tramadol) za neuropatsku bol, pokazali učinkovitost opioida za spontanu neuropatsku bol tijekom srednjeg roka praćenja bolesnika. Cochrane sustavni pregled koji su objavili Duhamke i suradnici 2006. godine pokazuje da je tramadol učinkovit lijek za neuropatsku bol (Duhamke i sur., 2006; Eisenberg i sur., 2005).

Oksikodon se također može rabiti za liječenje dijabetičke neuropatije (Portenoy i sur., 2007). Oksikodon, morfin i metadon učinkoviti su kod postherpetičke neuropatije (Hempenstall i sur., 2005). Oralni opioidni analgetici pokazali su učinkovitost pri liječenju središnje i periferne neuropatije u rasponu od osam dana do osam tjedana trajanja terapije. Lijekovi prve linije jesu gabapentin i triciklički antidepresivi (Attal i sur., 2010; Dworkin i sur., 2007). Kombinacije antikonvulziva i opioida također su se pokazale učinkovitima (Attal i sur., 2010).

Uporaba opioida opravdana je ako lijekovi prve linije liječenja nisu bili učinkoviti, pa se u tim situacijama mogu smatrati i lijekovima prve linije liječenja (Attal i sur., 2010). Prije uključivanja opioida u terapiju treba utvrditi sve rizične čimbenike, rizike uporabe opioida i provoditi stalni nadzor pri terapijskoj uporabi opioida, kao što je prije navedeno.

1.11.9. Kontrola urina

Kontrola urina prije uvođenja opioida u terapiju važna je i liječnik procjenjuje treba li je provesti ili ne. Kontrola urina na opioide radi se nakon jednog mjeseca od uvođenja opioida u terapiju, zatim svaki mjesec do šest mjeseci, a poslije svakih šest mjeseci ili prema procjeni liječnika.

Kontrola urina preporučuje se prije i tijekom liječenja opioidom, razina dokaza C.

Preporuke

- a) Kontrola urina na opioide i druga sredstva (alkohol, amfetamini, barbiturati) može se napraviti prije započinjanja terapije opioidom ako liječnik smatra da je to potrebno.
- b) Kontrola urina provodi se zatim nakon 15 dana do jednog mjeseca, a zatim jednom mjesечно sljedećih šest mjeseci.
- c) Kontrola urina nakon šest mjeseci terapije opioidima provodi se jednom u šest mjeseci, a prema potrebi i prije.

Test urina na lijekove

Test urina na lijekove (opioide, stimulirajuće tvari) može se napraviti prije uključivanja opioida u terapiju boli. Procjenu vrši obiteljski liječnik ili specijalist za bol.

Nakon uključivanja opioida u terapiju prvi se nekoliko mjeseci testiranje provodi jednom mjesечно, a nakon šest mjeseci može se provoditi svakih šest mjeseci. Test urina na opioide i druge lijekove jednostavan je, a mogu se otkriti pojedine tvari ili njihovi metaboliti. Preporučuje se rutinsko testiranje urina svih bolesnika koji su na kroničnoj terapiji opioidima. Dvije su glavne metode testiranja urina na lijekove: imunoesej i kromatografija. U Tablici 15. navedeno je vrijeme kada se u urinu mogu dokazati lijekovi i kemijski spojevi (Wiedemer i sur., 2007; Michna i sur., 2007; Reisfield i sur., 2010; Heltsley i sur., 2010; Moeller i sur., 2008; Standridge i sur., 2010).

Tablica 15. Vrijeme kada se može otkriti lijek ili kemijska tvar u urinu (AMDG, 2012)

Lijek, kemijski spoj	Vrijeme kada se može otkriti u urinu
Alkohol	7 – 12 h (više od 8 sati)
Amfetamin i metamfetamin	48 h (2 - 3 dana)
Barbiturati	
kratkodjelujući	24 h (1 - 3 dana)
dugodjelujući	3 tjedna (više od 30 dana)
Benzodiazepini	
kratkodjelujući (lorazepam)	3 dana (1 - 3 dana)
dugodjelujući (diazepam)	30 dana
Metaboliti kokaina	2 - 4 dana
Marihuana	
jednokratno uzimanje	3 dana
osrednje uzimanje (4 puta na tjedan)	5 - 7 dana
dnevno uzimanje	10 - 15 dana
dugotrajno pušenje (teški pušači)	Više od 30 dana
Opioidi	
Kodein	48 h (1 - 3 dana)
Heroin (morphin)	48 h
Hidromorfon	2 - 3 dana
Meperidin	1 - 3 dana
Metadon	3 dana (3 - 7 dana)
Morfín	48 - 72 h (1 - 3 dana)
Oksikodon	2 - 3 dana
Propoksifén	6 - 48 h (1 - 3 dana)
Fenciklidini	8 dana
Fentanil	1 - 3 dana

Izvor: Manchikanti i sur., 2012a; Va/DoD, 2010

Preporučuje se testiranje urina na opioide i druge tvari jednom godišnje kod niskorizičnih slučajeva, dva puta godišnje kod srednjjerizičnih slučajeva i tri do četiri puta godišnje kod visokorizičnih slučajeva (svi oni koji primaju dozu opioida veću od 120 mg/dan) (AMDG, 2012). Provodi se testiranje urina na amfetamine, opijate, kokain, benzodiazepine, alkohol, barbiturate, oksikodon, metadon, fentanil i marihanu. Znak je upozorenja ako se u urinu ne nađe opioid koji je liječnik prepisao na recept, zatim pozitivan test na lijekove koji nisu prepisani (drugi opioidi, benzodiazepini, amfetamini ili metamfetamini), pozitivan test na alkohol, pozitivan test na kokain ili metabolite kokaina (AMDG, 2012).

Intravensko testiranje na opioide daje malo korisnih informacija o dugotrajanjoj uporabi, sigurnosti i učinkovitosti terapije (British Pain Society, 2010; NOUGG, 2010b; Atluri i sur., 2012; Solanki i sur., 2011; Trescot i sur., 2008c; Manchikanti i sur., 2011c; Manchikanti i sur., 2011b; Owen i sur., 2012; Christo i sur., 2011; Reisfield i sur., 2007).

1.11.10. Dugotrajna primjena opioida

Dugotrajna terapijska uporaba opioida jest uporaba opioida dulja od 90 dana. Dugotrajna uporaba opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli jest kontroverzna, pa treba procijeniti je li nužna.

Dugotrajna terapijska primjena opioida ne preporučuje se, razina dokaza C. Razmotriti takvu terapiju u individualnim slučajevima.

Preporuke

- a) Razmotriti učinkovitost i opravdanost dugotrajne terapije kronične nekarcinomske boli opioidom.
- b) Napraviti analizu urina na opioide i druge spojeve svakih šest mjeseci.
- c) Razmotriti može li se dnevna doza opioida smanjiti ili prekinuti liječenje opioidom.

Dugotrajna uporaba opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli

Dugotrajna terapijska uporaba opioida jest uporaba opioida dulja od 90 dana (Manchikanti i sur., 2012a). Ako se procijeni da je dugotrajna terapija opioidom učinkovita, nastavit će se s liječenjem opioidom sve dok je ono učinkovito, dok se čeka konačno zbrinjavanje (npr. operacija). Ako liječenje opioidom nije učinkovito, ako izaziva ozbiljne nuspojave i komplikacije (ovisnost, promjena ponašanja, neregulirani zatvor stolice, konfuziju, gubitak koncentracije), ono se mora prekinuti. Tijekom dugotrajne terapije opioidom za liječenje kronične nekarcinomske boli procjena svrshodnosti provodi se jednom mjesečno u prvih šest mjeseci. Nakon stabilizacije stanja i potrebe za terapijom duljom od šest mjeseci, procjena se može vršiti svakih šest mjeseci ili dva puta godišnje ako stanje ne zahtijeva promjenu stava (Manchikanti i sur., 2012b; Manchikanti i sur., 2012a; British Pain Society, 2010; Kahan i sur., 2011a; Kahan i sur., 2011b).

Nedostaju kvalitetne studije o dugotrajnijoj uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli. Dokazi za kratkotrajnu uporabu dobri su, a nedostatni su dokazi za dugotrajnu uporabu opioida. Dokazi za kratkotrajnu uporabu transdermalnog fentanila dobri su, ali su ograničeni za dugotrajnu uporabu jer nedostaje visokokvalitetnih studija (Manchikanti i sur., 2010a; Manchikanti i sur., 2011d).

Postoje dokazi za učinkovitost morfina i oksikodona u kratkoročnim studijama, a za dugoročnu uporabu nedostaju kvalitetne studije. Imamo dokaze za učinkovitost tramadola pri liječenju osteoartritisa (Nuesch i sur., 2009).

Dokazi za metadon ograničeni su jer nema kvalitetnih dugoročnih studija (Fredheim i sur., 2006; Mironer i sur., 1999).

Premda su dokazi ograničeni, stručnjaci zaključuju da dugotrajno liječenje opioidima može biti učinkovito u posebno odabranim slučajevima kronične nekarcinomske boli. U tim slučajevima liječenje treba pomno nadzirati (Chou i sur., 2009a; Chou i sur., 2009c; British Pain Society, 2010; NOUGG, 2010b).

Primjena dugodjelujućeg opioida u visokim dozama preporučuje se samo u specifičnim okolnostima s intenzivnom i neukrotivom boli koja se ne može ublažiti kratkodjelujućim ili

umjerenim dozama dugodjelujućeg opioda. Smatra se da ne postoji znatna razlika između dugodjelujućih i kratkodjelujućih opioida po pitanju njihove učinkovitosti i štetnih učinaka (Manchikanti i sur., 2012b; Manchikanti i sur., 2012a; British Pain Society, 2010; Kahan i sur., 2011a; Kahan i sur., 2011b).

Smjernice Američkog društva za intervencijsko liječenje boli također navode da je propisivanje opioda za liječenje kronične nekarcinomske boli učinkovito ako je kratkotrajno. Međutim, dugotrajno liječenje opioidima, šest mjeseci i više, ima varijabilnu učinkovitost (Trescot i sur., 2008c).

Hughes i suradnici zaključili su prema dokazima da je djelotvornost opioda pri liječenju kronične nekarcinomske boli ograničena. Opiodi su rezervirani za odabrane bolesnike sa srednje jakom i jakom boli koja značajno utječe na funkciju i/ili kvalitetu života. Oni također podupiru nastavak opioidne terapije kada je njihova učinkovitost dokumentirana (Hughes i sur., 2011b).

Pri dugotrajnoj terapiji visokim dozama opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli moguć je razvoj tolerancije na analgetički učinak opioda (White, 2004; Ballantyne, 2007) i hiperalgezije (King i sur., 2005; Mao, 2002; Ossipov i sur., 2005).

Ne preporučuje se povećanje dnevne doze morfina (ili ekvivalentnog opioda) iznad 120 mg/ dan. Rizici se povećavaju povećanjem doze morfina (ili ekvivalentnog opioda) iznad 100 mg/ dan (Dunn i sur., 2010).

Liječenje visokim dozama opioida neće eliminirati svu kroničnu bol, tako da se kod nekih bolesnika bolji učinci postižu nižim dozama (Ballantyne, 2007; Mao, 2002; Chang i sur., 2007). Smanjenje doze opioda za 10% tjedno dobro se podnosi.

Liječenju kronične nekarcinomske boli treba pristupiti multimodalno i multidisciplinarno. Na taj se način može značajno smanjiti doza opioda ili ukinuti opioid.

Liječenje bolesnika s psihijatrijskom dijagnozom ili ovisnošću jest visokorizično, pa treba izbjegći davanje opioda ili liječenje napraviti planski da se ne napravi šteta (Passik i sur., 2006; Strelitzer, 2001; Strelitzer i sur., 2006).

Napravljeni su programi praćenja liječenja opioidima i njihove učinkovitosti (Wang i sur., 2009; Yokell i sur., 2012; Liebschutz i sur., 2010).

1.11.11. Poštivanje zakona

Poštivanje nacionalnih zakonskih propisa obvezno je. Dokumentacija o liječenju opioidom, nuspojavama, komplikacijama sastavni je dio povijesti bolesti (zdravstvenog kartona) (Dodatak 6. Zakonska regulativa).

1.12. Literatura

- Američko udruženje anesteziologa, (2010), Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, *Anesthesiology*, 112, str. 810 - 33.
- IMS Institute for Healthcare Informatics, (2012), The use of medicines in the United States: Review of 2011. [internet] <raspoloživo na: [http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/IMS%20Institute/Documents/IHII_UseOfMed_report%20.pdf

ACOEM \(American College of Occupational and Environmental Medicine\), \(2008\) Chronic Pain, u *Occupational Medicine Practice Guidelines: Evaluation and Management of Common Health Problems and Functional Recovery of Workers*, 2. izd., Elk Grove Village: American College of Occupational and Environmental Medicine Press.

ACOEM \(American College of Occupational and Environmental Medicine\), \(2011\), ACOEM's guidelines for the chronic use of opioids. \[internet\], <raspoloživo na: \[http://www.acoem.org/uploadedFiles/Knowledge_Centers/Practice_Guidelines/Chronic%20Pain%20Opioid%202011.pdf

Alan, L., Richarz, U., Simpson, K. i Slappendel, R., \\(2005\\), Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain, *Spine \\(Phila Pa 1976\\)*, 30, str. 2484 - 90.

Agency Medical Directors Group, \\(2010\\), Interagency Guidelines on Opioid Dosing for Chronic Non-cancer Pain: An educational aid to improve care and safety with opioid therapy. \\[internet\\], <raspoloživo na: \\[www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/OpioidGdline.pdf

Agency Medical Directors' Group, \\\(2012\\\), Interagency Guideline on Opioid Dosing for Chronic Non-cancer Pain \\\(CNCP\\\). \\\[internet\\\], <raspoloživo na: \\\[http://www.agencymeddirectors.wa.gov/

Anchersen, K. i sur., \\\\(2010\\\\), Opioid maintenance patients with QTc prolongation: congenital long QT syndrome mutation may be a contributing risk factor, *Drug and Alcohol Dependence*, 112, str. 216 - 9.

Miaskowski, C. i sur., \\\\(2005\\\\), Guideline for the Management of Cancer Pain in Adults and Children. Guideline for the Management of Cancer Pain in Adults and Children, APS Clinical Practice Guidelines Reprinted with permission of the American Pain Society, 3. izd., Glenview, IL: American Pain Society, str. 58-77.

Aronson, M. D., \\\\(1997\\\\), Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, traditional opioids, and tramadol: contrasting therapies for the treatment of chronic pain, *Clinical Therapeutics*, 19, str. 420 - 32, rasprava: str. 367 - 8.

Atluri, S., Akbik, H. i Sudarshan, G., \\\\(2012\\\\), Prevention of Opioid Abuse in Chronic Non-Cancer Pain: An Algorithmic, Evidence Based Approach, *Pain Physician*, 15, str. 177 - 89.

Attal, N. i sur., \\\\(2010\\\\), EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision, *European Journal of Neurology*, 17, str. 1113 - e88.

Ballantyne, J. C., \\\\(2007\\\\), Opioid analgesia: perspectives on right use and utility, *Pain Physician*, 10, str. 479 - 91.

Ballantyne, J. C. i Mao, J., \\\\(2003\\\\), Opioid therapy for chronic pain, *The New England Journal of Medicine*, 349, str. 1943 - 53.

Ballantyne, J. C. i Shin, N. S., \\\\(2008\\\\), Efficacy of opioids for chronic pain: a review of the evidence, *Clinical Journal of Pain*, 24, str. 469 - 78.

Bierut, L. J. i sur., \\\\(1998\\\\), Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism, *Archives of General Psychiatry*, 55, str. 982 - 8.\\\]\\\(http://www.agencymeddirectors.wa.gov/\\\)\\]\\(http://www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/OpioidGdline.pdf\\)\]\(http://www.acoem.org/uploadedFiles/Knowledge_Centers/Practice_Guidelines/Chronic%20Pain%20Opioid%202011.pdf\)](http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/IMS%20Institute/Documents/IHII_UseOfMed_report%20.pdf)

- Bohme, K. i Likar, R., (2003), Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study, *Pain Clinic*, 15, str. 193 - 202.
- Bohnert, A. S. i sur., (2011), Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 305, str. 1315 - 21.
- Bombardier, C., (2000), Outcome assessments in the evaluation of treatment of spinal disorders - Summary and general recommendations, *Spine*, 25, str. 3100 - 3103.
- Bonica, J. J., (1953), *The Management of Pain*, Philadelphia: Lea & Febiger.
- Breckenridge, J. i Clark, J. D., (2003), Patient characteristics associated with opioid versus nonsteroidal anti-inflammatory drug management of chronic low back pain, *Journal of Pain*, 4, str. 344 - 50.
- Brennan, F., Carr, D. B. i Cousins, M., (2007), Pain management: a fundamental human right, *Anesthesia & Analgesia*, 105, str. 205 - 21.
- British Pain Society, (2010), Opioids for persistent pain: Good practice. A consensus statement prepared on behalf of the British Pain Society, the Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners and the Faculty of Addictions of the Royal College of Psychiatrists. [internet], <raspoloživo na: http://www.british-painsociety.org/book_opioid_main.pdf>, [pristupljeno 31.01.2014].
- Brown, J. i sur., (2011), Assessment, stratification, and monitoring of the risk for prescription opioid misuse and abuse in the primary care setting, *Journal of Opioid Management*, 7, str. 467 - 83.
- Bruera, E. i Kim, H. N., (2003), Cancer pain, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 290, str. 2476 - 9.
- Caldwell, J. R. i sur., (2002), Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial, *Journal of Pain and Symptom Management*, 23, str. 278 - 91.
- Campbell, C. I. i sur., (2010), Age and Gender Trends in Long-Term Opioid Analgesic Use for Noncancer Pain, *American Journal of Public Health*, 100, str. 2541 - 2547.
- Candiotti, K. A. i Gitling, M. C., (2010), Review of the effect of opioid-related side effects on the undertreatment of moderate to severe chronic non-cancer pain: tapentadol, a step toward a solution?, *Current Medical Research and Opinion*, 26, str. 1677 - 84.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention), (2009), Overdose deaths involving prescription opioids among Medicaid enrollees - Washington, 2004 - 2007, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 58, str. 1171 - 5.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention), (2012), CDC grand rounds: prescription drug overdoses - a U.S. epidemic, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 61, str. 10 - 3.
- Cepeda, M. S., Camargo, F., Zea, C. i Valencia, L., (2006), Tramadol for osteoarthritis, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD005522.
- Cerda, M. i sur., (2013), Prescription opioid mortality trends in New York City, 1990-2006: examining the emergence of an epidemic, *Drug and Alcohol Dependence*, 132, str. 53 - 62.
- Chang, G., Chen, L. i Mao, J., (2007), Opioid tolerance and hyperalgesia, *Medical Clinics of North America*, 91, str. 199 - 211.
- Chapman, C. R. i sur., (2010), Opioid pharmacotherapy for chronic non-cancer pain in the United States: a research guideline for developing an evidence-base, *Journal of Pain*, 11, str. 807 - 29.

- Chapman, S. L., Byas-Smith, M. G. i Reed, B. A., (2002), Effects of intermediate- and long-term use of opioids on cognition in patients with chronic pain, *Clinical Journal of Pain*, 18, str. S83 - S90.
- Chianellato, A., Terrazzani, G., Walley, T. i Giusti, P., (2003), Opioids in Italy: is marketing more powerful than the law?, *The Lancet*, 362, str. 78.
- Chou, R., (2010), What we still don't know about treating chronic noncancer pain with opioids, *Canadian Medical Association Journal*, 182, str. 881 - 882.
- Chou, R., Clark, E. i Helfand, M., (2003), Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review, *Journal of Pain and Symptom Management*, 26, str. 1026 - 48.
- Chou, R. i sur., (2009a), Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain, *Journal of Pain*, 10, str. 113 - 30.
- CHOU, R. i sur., (2009b), Opioids for chronic noncancer pain: prediction and identification of aberrant drug-related behaviors: a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline, *Journal of Pain*, 10, str. 131 - 46.
- Chou, R. i Huffman, L., (2009c) Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Non-cancer Pain: Evidence Review, [internet], <raspoloživo na: www.ampainsoc.org/library/pdf/Opioid_Final_Evidence_Report.pdf>, [pristupljeno 31.01.2014].
- Chou, R. i Huffman, L. H., (2007), Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline, *Annals of Internal Medicine*, 147, str. 505 - 14.
- Christo, P. J. i sur., (2011), Urine drug testing in chronic pain, *Pain Physician*, 14, str. 123 - 43.
- Clark, H. W. i Sees, K. L., (1993), Opioids, chronic pain, and the law, *Journal of Pain and Symptom Management*, 8, str. 297 - 305.
- Cleland, C. S. i Ryan, K. M., (1994), Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory, *Annals, Academy of Medicine Singapore*, 23, str. 129 - 38.
- Close, B. R., (2005), Tramadol: does it have a role in emergency medicine?, *Emergency Medicine Australasia*, 17, str. 73 - 83.
- Cohen, M. Z. i sur., (2003), Cancer pain management and the JCAHO's pain standards: an institutional challenge, *Journal of Pain and Symptom Management*, 25, str. 519 - 27.
- Cook, D. J., Mulrow, C. D. i Haynes, R. B., (1997), Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, *Annals of Internal Medicine*, 126, str. 376 - 80.
- Daniell, H. W., (2002), Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids, *Journal of Pain*, 3, str. 377 - 84.
- Daniell, H. W., (2006), DHEAS deficiency during consumption of sustained-action prescribed opioids: evidence for opioid-induced inhibition of adrenal androgen production, *Journal of Pain*, 7, str. 901 - 7.
- Daniell, H. W., (2008), Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain, *Journal of Pain*, 9, str. 28 - 36.
- Davis, M. P. i Glare, P., (2005), Tramadol, u Davis, M. P., Glare, P. i Hardy, J. ur., *Opioids in cancer pain*, Toronto: Oxford University Press.
- Deshpande, A. i sur., (2007), Opioids for chronic low-back pain, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk D. Opioids for chronic low back pain (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3:CD004959.

- Devulder, J., Richarz, U. i Nataraja, S. H., (2005), Impact of long-term use of opioids on quality of life in patients with chronic, non-malignant pain, *Current Medical Research and Opinion*, 21, str. 1555 - 1568.
- Deyo, R. A. i sur., (2011), Opioids for back pain patients: primary care prescribing patterns and use of services, *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 24, str. 717 - 27.
- Duhmke, R. M., Hollingshead J. i Cornblath, D. R., (2006), Tramadol for neuropathic pain, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD003726.
- Dunn, K. M. i sur., (2010), Opioid Prescriptions for Chronic Pain and Overdose A Cohort Study, *Annals of Internal Medicine*, 152, str. Ann Intern Med 2010;152(2):85-92.
- Dworkin, R. H. i sur., (2007), Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations, *Pain*, 132, str. 237 - 51.
- Eisenberg, E., McNicol, E. i Carr, D. B., (2006a), Opioids for neuropathic pain, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD006146.
- Eisenberg, E., McNicol, E. i Carr, D. B., (2005), Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 293, str. 3043 - 52.
- Eisenberg, E., McNicol, E. i Carr, D. B., (2006b), Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: Systematic review of randomized controlled trials, *European Journal of Pain*, 10, str. 667 - 76.
- Ersek, M., Cherrier, M. M., Overman, S. S. i Irving, G. A., (2004), The cognitive effects of opioids, *Pain Management Nursing*, 5, str. 75 - 93.
- Fishbain, D. A., Cutler, R. B., Rosomoff, H. L. i Rosomoss, R. S., (2003), Are opioid-dependent/tolerant patients impaired in driving-related skills? A structured evidence-based review, *Journal of Pain and Symptom Management*, 25, str. 559 - 77.
- Fishman, S. M., Mahajan G., Jung, S. W. i Wilsey, B. L., (2002), The trilateral opioid contract. Bridging the pain clinic and the primary care physician through the opioid contract, *Journal of Pain and Symptom Management*, 24, str. 335 - 44.
- Frasco, P. E., Sprung, J. i Trentman, T. L., (2005), The impact of the joint commission for accreditation of healthcare organizations pain initiative on perioperative opiate consumption and recovery room length of stay, *Anesthesia & Analgesia*, 100, str. 162 - 8.
- Fredheim, O. M. i sur., (2007), Long term methadone for chronic pain: a pilot study of pharmacokinetic aspects, *European Journal of Pain*, 11, str. 599 - 604.
- Fredheim, O. M. S. i sur., (2006), Opioid switching from oral slow release morphine to oral methadone may improve pain control in chronic non-malignant pain: a nine-month follow-up study, *Palliative Medicine*, 20, str. 35 - 41.
- Freeman, R. i sur., (2007), Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy, *Current Medical Research and Opinion*, 23, str. 147 - 61.
- Furlan, A. D., Reardon, R. i Weppler, C., (2010), Opioids for chronic noncancer pain: a new Canadian practice guideline, *Canadian Medical Association Journal*, 182, str. 923 - 30.
- Furlan, A. D., Sandoval, J. A., Mailis-Gagnon, A. i Tunks, E., (2006), Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects, *Canadian Medical Association Journal*, 174, str. 1589 - 94.
- Gallagher, R., (2005), Opioid Therapy for Cancer Pain, u *Managing Cancer Pain The Canadian Health Care Professional's Reference*, Toronto, Ontario, Kanada: Healthcare & Financial Publishing, Rogers Media.

- Gatti, A., Longo, G., Sabato, E. i Sabato, A. F., (2011), Long-term controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of non-cancer pain: an observational study, *European Neurology*, 65, str. 317 - 22.
- Glare, P., Walsh, D. i Sheehan, D., (2006), The adverse effects of morphine: a prospective survey of common symptoms during repeated dosing for chronic cancer pain, *American Journal of Hospice and Palliative Care*, 23, str. 229 - 35.
- Graziotti, P. J. i Goucke, C. R., (1997), The use of oral opioids in patients with chronic non-cancer pain. Management strategies, *Medical Journal of Australia*, 167, str. 30 - 4.
- Gregory, R. E., Grossman, S. i Sheildler, V. R., (1992), Grand mal seizures associated with high-dose intravenous morphine infusions: incidence and possible etiology, *Pain*, 51, str. 255 - 8.
- Guilleminault, C., Cao, M., Yue, H. J. i Chawla, P., (2010), Obstructive sleep apnea and chronic opioid use, *Lung*, 188, str. 459 - 68.
- Hagg, O., Fritzell, P. i Nordwall A., (2003), The clinical importance of changes in outcome scores after treatment for chronic low back pain, *European Spine Journal*, 12, str. 12 - 20.
- Hamunen, K. i sur., (2008), What do different databases tell about the use of opioids in seven European countries in 2002?, *European Journal of Pain*, 12, str. 705 - 15.
- Han, P. K. i sur., (2002), Myoclonus secondary to withdrawal from transdermal fentanyl: case report and literature review, *Journal of Pain and Symptom Management*, 23, str. 66 - 72.
- Hanks, G. W., Cherny, N. I. i Fallon, M., (2005), Opioid analgesic therapy, u Doyle, D., Hanks, G., Cherny, N. I. i Calman, K. ur., *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 3. izd., Oxford, England: Oxford University Press.
- Harbour, R. i Miller, J., (2001), A new system for grading recommendations in evidence based guidelines, *British Medical Journal*, 323, str. 334 - 6.
- Heltsley, R. i sur., (2010), Urine drug testing of chronic pain patients. II. Prevalence patterns of prescription opiates and metabolites, *Journal of Analytical Toxicology*, 34, str. 32 - 8.
- Hempenstall, K. i sur., (2005), Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review, *PLoS Medicine*, 2, e164.
- Hermos, J. A., Young, M. M., Gagnon, D. R. i Fiore L. D., (2004), Characterizations of long-term oxycodone/acetaminophen prescriptions in veteran patients, *Archives of Internal Medicine*, 164, str. 2361 - 6.
- Hojsted, J. i Sjorgen, P., (2007), Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review, *European Journal of Pain*, 11, str. 490 - 518.
- Howard, L. A., Sellers, E. M. i Tyndale, R. F., (2002), The role of pharmacogenetically-variable cytochrome P450 enzymes in drug abuse and dependence, *Pharmacogenomics*, 3, str. 185 - 99.
- Hudec, R., Tisonova, J., Foltan, V. i Kristova, V., (2013), Consumption of three strong opioids (morphine, oxycodone and fentanyl) in seven European countries during seven years (2003-2009), *Bratislavské lekarske listy*, 114, str. 581 - 3.
- Hughes, M. A. i sur., (2011a), Recommended opioid prescribing practices for use in chronic non-malignant pain: A systematic review of treatment guidelines, *Journal of Managed Care Medicine*, 14, str. 52 - 58.
- Hughes, M. A. i sur., (2011b), Recommended opioid prescribing practices for use in chronic non-malignant pain: A systematic review of treatment guidelines, *Journal of Managed Care Medicine*, 14, str. 52 - 58.
- IASP (International Association for the Study of Pain), (1986), Introduction, *Pain*, 24, str. S3 - S8.

IASP (International Association for the Study of Pain), (2013), International Association for the Study of Pain Taxonomy. [internet], <raspoloživo na: <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm>>, [pristupljeno 31.01.2014].

INCB (International Narcotics Control Board), (2009), Report of the International Narcotics Control Board 2008. [internet], <raspoloživo na: www.incb.org/pdf/annual-report/2008/en/AR_08_English.pdf>, [pristupljeno 31.01.2014].

INCB (International Narcotics Control Board), (2013a), Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes. International Narcotics Control Board. [internet], <raspoloživo na: http://www.kom.gov.tr/Tr/Dosyalar/incb_2010.pdf>, [pristupljeno 31.01.2014].

INCB (International Narcotics Control Board), (2013b), Opioid Consumption Motion Chart. International Narcotics Control Board, United Nations population data. [internet], <raspoloživo na: <http://ppsg-production.herokuapp.com/chart>>, [pristupljeno 31.01.2014].

IOM (Institute of Medicine), (2011), *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*, Washington, SAD: The National Academies Press.

Jagodić, M. M. i sur., (2007), Cell-specific alterations of T-type calcium current in painful diabetic neuropathy enhance excitability of sensory neurons, *The Journal of Neuroscience*, 27, str. 3305 - 16.

Jamison, R. N. i sur., (1998), Opioid therapy for chronic noncancer back pain, A randomized prospective study, *Spine (Phila Pa 1976)*, 23, str. 2591 - 600.

Jansen, J. P. i sur., (2011), A randomized, placebo-controlled phase 3 trial (Study SB-767905/012) of alvimopan for opioid-induced bowel dysfunction in patients with non-cancer pain, *Journal of Pain*, 12, str. 185 - 93.

Jinks, S. L. i Carstens, E., (2000), Superficial dorsal horn neurons identified by intracutaneous histamine: chemoneuroinceptive responses and modulation by morphine, *Journal of Neurophysiology*, 84, str. 616 - 27.

Jonsson, T. i sur., (2011), Symptoms and side effects in chronic non-cancer pain: patient report vs. systematic assessment, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 55, str. 69 - 74.

Juurink, D. N. i Dhalla, I. A., (2012), Dependence and addiction during chronic opioid therapy, *Journal of Medical Toxicology*, 8, str. 393 - 9.

Kahan, M., Mailis-Gagnon, A., Wilson, L. i Srivastava, A., (2011a), Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain Clinical summary for family physicians. Part 1: general population, *Canadian Family Physician*, 57, str. 1257 - 1266.

Kahan, M., Wilson, L., Mailis-Gagnon, A. i Srivastava, A., (2011b), Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain Clinical summary for family physicians. Part 2: special populations, *Canadian Family Physician*, 57, str. 1269 - 1276.

Kalso, E. i sur., (2003), Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain, *European Journal of Pain*, 7, str. 381 - 6.

Kalso, E., Edwards, J. E., Moore, R. A. i McQuay, H. J., (2004), Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety, *Pain*, 112, str. 372 - 80.

Katz, N. i Mazer, N. A., (2009), The impact of opioids on the endocrine system, *Clinical Journal of Pain*, 25, str. 170 - 5.

Kendler, K. S., Prescott, C. A., Myers, J. i Neale, M. C., (2003), The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women, *Archives of general Psychiatry*, 60, str. 929 - 37.

- King, S. i sur., (2011), A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project, *Palliative Medicine*, 25, str. 525 - 52.
- King, T. i sur., (2005), Is paradoxical pain induced by sustained opioid exposure an underlying mechanism of opioid antinociceptive tolerance?, *Neurosignals*, 14, str. 194 - 205.
- Koehler, U. i sur., (2010), Sleep-disordered breathing in long-term opioid therapy, *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 135, str. 1125 - 8.
- Kotecha, M. K. i Sites, B. D., (2013), Pain policy and abuse of prescription opioids in the USA: a cautionary tale for Europe, *Anaesthesia*, 68, str. 1210 - 5.
- Labianca, R. i sur., (2012), Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain, *Clinical Drug Investigation*, 32, str. 53 - 63.
- Lee, M. i sur., (2011), A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia, *Pain Physician*, 14, str. 145 - 61.
- Lembo, A. J. i sur., (2011), Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation, *The New England Journal of Medicine*, 365, str. 527 - 36.
- Liebschutz J. M. i sur., (2010), Clinical Factors Associated With Prescription Drug Use Disorder in Urban Primary Care Patients with Chronic Pain, *Journal of Pain*, 11, str. 1047 - 1055.
- Ling, W., Mooney, L. i Hillhouse, M., (2011), Prescription opioid abuse, pain and addiction: clinical issues and implications, *Drug and Alcohol Review*, 30, str. 300 - 5.
- Lowenstein, O. i sur., (2009), Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10, str. 531 - 43.
- Macey, T. A., Morasco, B. J., Duckart, J. P. i Dobscha, S. K., (2011), Patterns and correlates of prescription opioid use in OEF/OIF veterans with chronic noncancer pain, *Pain Medicine*, 12, 1502-9.
- Maier, C., Schaub, C., Willweber-Strumpf, A. i Zenz, M., (2005), Long-term efficiency of opioid medication in patients with chronic non-cancer-associated pain. Results of a survey 5 years after onset of medical treatment, *Der Schmerz*, 19, str. 410 - 7.
- Manchikanti, K. N. i sur., (2008.), Increasing deaths from opioid analgesics in the United States: an evaluation in an interventional pain management practice, *Journal of Opioid Management*, 4, str. 271 - 83.
- Manchikanti, L. i sur., (2012a), American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2--guidance, *Pain Physician*, 15, str. S67 - 116.
- Manchikanti, L. i sur., (2012b), American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I--evidence assessment, *Pain Physician*, 15, str. S1 - 65.
- Manchikanti i sur., (2011a), A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain, *Pain Physician*, 14, str. 91 - 121.
- Manchikanti, L. i sur., (2010a), Opioids in chronic noncancer pain, *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10, str. 775 - 789.
- Manchikanti, L., Fellows, B., Ailinani, H. i Pampati, V., (2010b), Therapeutic Use, Abuse, and Nonmedical Use of Opioids: A Ten-Year Perspective, *Pain Physician*, 13, str. 401 - 435.
- Manchikanti, L., Malla, Y., Wargo, B. W. i Fellows, B., (2011b), Comparative evaluation of the accuracy of benzodiazepine testing in chronic pain patients utilizing immunoassay with liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) of urine drug testing, *Pain Physician*, 14, str. 259-70.

- Manchikanti, L., Malla, Y., Wargo, B. W. i Fellows, B., (2011c), Comparative evaluation of the accuracy of immunoassay with liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) of urine drug testing (UDT) opioids and illicit drugs in chronic pain patients, *Pain Physician*, 14, str. 175 - 87.
- Manchikanti, L., Manchikanti, K. N., Pampati, V. i Cash, K. A., (2009), Prevalence of side effects of prolonged low or moderate dose opioid therapy with concomitant benzodiazepine and/or antidepressant therapy in chronic non-cancer pain, *Pain Physician*, 12, str. 259 - 67.
- Manchikanti, L. i sur., (2011d), Effectiveness of long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain, *Pain Physician*, 14, str. E133 - 56.
- Mao, J. (2002), Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy, *Pain*, 100, str. 213 - 7.
- Mao, J., Gold, M. S. i Backonja, M. M., (2011), Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies, *Journal of Pain*, 12, str. 157 - 66.
- Martell, B. A. i sur., (2007), Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction, *Annals of Internal Medicine*, 146, str. 116 - 27.
- Mayet, S. i sur., (2011), Methadone maintenance, QTc and torsade de pointes: who needs an electrocardiogram and what is the prevalence of QTc prolongation?, *Drug and Alcohol Review*, 30, str. 388 - 96.
- Mercadante, S., (1998), Pathophysiology and treatment of opioid-related myoclonus in cancer patients, *Pain*, 74, str. 5 - 9.
- Mercadante, S. i sur., (2002), Episodic (breakthrough) pain - Consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care, *Cancer*, 94, str. 832 - 839.
- Michna, E. i sur., (2007), Urine toxicology screening among chronic pain patients on opioid therapy: Frequency and predictability of abnormal findings, *Clinical Journal of Pain*, 23, str. 173 - 179.
- Milligan, K. i sur., (2001), Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic noncancer pain, *Journal of Pain*, 2, str. 197 - 204.
- Mirakbari, S. M. i sur., (2003), Do co-intoxicants increase adverse event rates in the first 24 hours in patients resuscitated from acute opioid overdose?, *Journal of Toxicology, Clinical Toxicology*, 41, str. 947 - 53.
- Mironer, Y. E. i sur., (1999), Successful use of methadone in neuropathic pain: A multicenter study by the National Forum of Independent Pain Clinicians, *Pain Digest*, 9, str. 191 - 193.
- Modesto-Lowe, V., Brooks, D. i Petry, N., (2010a), Methadone Deaths: Risk Factors in Pain and Addicted Populations, *Journal of General Internal Medicine*, 25, str. 305 - 309.
- Modesto-Lowe, V., Brooks, D. i Petry, N., (2010b), Methadone deaths: risk factors in pain and addicted populations, *Journal of General Internal Medicine*, 25, str. 305 - 9.
- Moeller, K. E., Lee, K. C. i Kissack, J. C., (2008), Urine drug screening: Practical guide for clinicians, *Mayo Clinic Proceedings*, 83, str. 66 - 76.
- Mogri, M., Khan, M. I., Grant, B. J. i Mador, M. J., (2008), Central sleep apnea induced by acute ingestion of opioids, *Chest*, 133, str. 1484 - 8.
- Moore, P. i Dimsdale, J. E., (2002), Opioids, sleep, and cancer-related fatigue, *Medical Hypotheses*, 58, str. 77 - 82.
- Moore, R. A. i McQuay, H. J., (2005), Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids, *Arthritis Research & Therapy*, 7, str. R1046 - 51.

- Moulin, D. E., Palma, D., Watling, C. i Schulz, V., (2005), Methadone in the management of intractable neuropathic noncancer pain, *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 32, str. 340 - 3.
- Mularski, R. A. i sur., (2006), Measuring pain as the 5th vital sign does not improve quality of pain management, *Journal of General Internal Medicine*, 21, str. 607 - 12.
- Mystakidou, K. i sur., (2011), Treatment of chronic pain by long-acting opioids and the effects on sleep, *Pain Practice*, 11, str. 282 - 9.
- Mystakidou, K. i sur., (2003), Long-term management of noncancer pain with transdermal therapeutic system-fentanyl, *Journal of Pain*, 4, str. 298 - 306.
- Nicholson, B., (2009), Benefits of extended-release opioid analgesic formulations in the treatment of chronic pain, *Pain Practice*, 9, str. 71 - 81.
- Noble, M. i sur., (2010), Long-term opioid management for chronic noncancer pain, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD006605.
- Noble, M., Treager, S. J., Treadwell, J. R. i Schoelles, K., (2008), Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety, *Journal of Pain and Symptom Management*, 35, str. 214 - 28.
- Nolte, J. E. i sur., (2010), Long-term opioid therapy and respiratory insufficiency during sleep, *Pneumologie*, 64, str. 241 - 5.
- NOUGG (Kanadska nacionalna skupina za smjernice o uporabi opioda), (2010a), Canadian guidelines for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain, Executive Summary and Background, Version 4.5. [internet], <raspoloživo na: [http://www.guideline.gov/content.aspx?id=35111

NOUGG \(Kanadska nacionalna skupina za smjernice o uporabi opioda\), \(2010b\), Canadian guidelines for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain, Recommendations for Practice, Version 5.6. April 30, 2010. \[internet\], <raspoloživo na: \[http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/documents/opioid_guideline_part_b_v5_6.pdf

Neusch, E. i sur., \\(2009\\), Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD003115.

Ossipov, M. H. i sur., \\(2005\\), Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure, *Biopolymers*, 80, str. 319 - 24.

Owen, G. T., Burton, A. W., Schade, C. M. i Passik, S., \\(2012\\), Urine drug testing: current recommendations and best practices, *Pain Physician*, 15, str. ES119 - 33.

Passik, S. D., Kirsh, K. L., Donaghy, K. B. i Portenoy, R. K., \\(2006\\), Pain and aberrant drug-related behaviors in medically ill patients with and without histories of substance abuse, *Clinical Journal of Pain*, 22, str. 173 - 181.

Paulozzi, L. J. i sur., \\(2012\\), A history of being prescribed controlled substances and risk of drug overdose death, *Pain Medicine*, 13, str. 87 - 95.

Pergolizzi, J. i sur., \\(2012\\), Current considerations for the treatment of severe chronic pain: the potential for tapentadol, *Pain Practice*, 12, str. 290 - 306.

Pergolizzi, J. i sur., \\(2008\\), Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids \\(buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone\\), *Pain Practice*, 8, str. 287 - 313.\]\(http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/documents/opioid_guideline_part_b_v5_6.pdf\)](http://www.guideline.gov/content.aspx?id=35111)

- Pergolizzi, J. V., JR., Taylor, R., JR. i Raffa, R. B., (2011), Extended-release formulations of tramadol in the treatment of chronic pain, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 12, str. 1757 - 68.
- Perrin-Terrin, A., Pathak, A. i Lapeyre-Mestre, M., (2011), QT interval prolongation: prevalence, risk factors and pharmacovigilance data among methadone-treated patients in France, *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 25, str. 503 - 10.
- Pesce, A. i sur., (2010), An evaluation of the diagnostic accuracy of liquid chromatography-tandem mass spectrometry versus immunoassay drug testing in pain patients, *Pain Physician*, 13, str. 273 - 81.
- Phillips, D. M., (2000), JCAHO pain management standards are unveiled. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 284, str. 428 - 9.
- Pizzo, P. A. i Clark, N. M., (2012), Alleviating suffering 101--pain relief in the United States, *The New England Journal of Medicine*, 366, str. 197 - 9.
- Portenoy, R. K. i sur., (2007), Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study, *Clinical Journal of Pain*, 23, str. 287 - 99.
- Rauck, R. L. i sur., (2007), A randomized, open-label, multicenter trial comparing once-a-day AVINZA (morphine sulfate extended-release capsules) versus twice-a-day OxyContin (oxycodone hydrochloride controlled-release tablets) for the treatment of chronic, moderate to severe low back pain: improved physical functioning in the ACTION trial, *Journal of Opioid Management*, 3, str. 35 - 43.
- Reinecke, H. i Sorgatz, H., (2009), S3 guideline LONTS. Long-term administration of opioids for non-tumor pain, *Schmerz*, 23, str. 440 - 7.
- Reisfield, G. M., Graham, N. A. i Gold, M. S., (2010), Urine drug testing is still an invaluable resource for primary care, *Annals of Internal Medicine*, 153, str. 420 - 1.
- Reisfield i sur., (2007), Family physicians' proficiency in urine drug test interpretation, *Journal of Opioid Management*, 3, str. 333 - 7.
- Reynolds, K. K., Ramey-Hartung, B. i Jortani, S. A., (2008), The value of CYP2D6 and OPRM1 pharmacogenetic testing for opioid therapy, *Clinics in Laboratory Medicine*, 28, str. 581 - 98.
- Roberts, L. J. i sur., (2002), Sex hormone suppression by intrathecal opioids: a prospective study, *Clinical Journal of Pain*, 18, str. 144 - 8.
- Romach, M. K. i sur., (2000), Cytochrome P450 2D6 and treatment of codeine dependence, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, str. 43 - 5.
- Roth, S. H. i sur., (2000), Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation, *Archives of Internal Medicine*, 160, str. 853 - 60.
- Sabatowski, R. i sur., (2003), Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl, *Journal of Pain and Symptom Management*, 25, str. 38 - 47.
- Sabel, J., (2006), Poisoning and drug overdose. [internet], <raspoloživo na: <http://www.doh.wa.gov/hsqa/emstrau-ma/injury/pubs/icpg/DOH530090Poison.pdf>>, [pristupljeno 31.01.2014].
- Salaffi, F. i sur., (2004), Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale, *European Journal of Pain*, 8, str. 283 - 91.
- Sandoval, J. A., Furlan, A. D. i Mailis-Gagnon, A., (2005), Oral methadone for chronic noncancer pain: a systematic literature review of reasons for administration, prescription patterns, effectiveness, and side effects, *Clinical Journal of Pain*, 21, str. 503 - 12.

- Saper, J. R. i Lake, A. E., (2008), Continuous opioid therapy (COT) is rarely advisable for refractory chronic daily headache: limited efficacy, risks, and proposed guidelines, *Headache*, 48, str. 838 - 49.
- Sehgal, N., Manchikanti, L. i Smith, H. S., (2012), Prescription opioid abuse in chronic pain: a review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse, *Pain Physician*, 15, str. ES67 - 92.
- Seifert, C. E. i Kennedy, S., (2004), Meperidine is alive and well in the new millennium: Evaluation of meperidine usage patterns and frequency of adverse drug reactions, *Pharmacotherapy*, 24, str. 776 - 783.
- Simpson, K. i sur. (2008), Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain, *Current Medical Research and Opinion*, 24, str. 3503 - 12.
- Sittl, R., Griessinger, N. i Likar, R., (2003), Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Clinical Therapeutics*, 25, str. 150 - 68.
- Smith, H. S., (2012), Opioids and neuropathic pain, *Pain Physician*, 15, str. ES93 - 110.
- Smith, H. S. i Elliott, J. A., (2012), Opioid-induced androgen deficiency (OPIAD), *Pain Physician*, 15, str. ES145 - 56.
- Solanki, D. R. i sur., (2011), Monitoring opioid adherence in chronic pain patients: assessment of risk of substance misuse, *Pain Physician*, 14, str. E119 - 31.
- Sorgatz, H. i Maier, C., (2010), Nothing is more damaging to a new truth than an old error. Conformity of new guidelines on opioid administration for chronic pain with the effect prognosis of the DGSS S3 guidelines LONTS (long-term administration of opioids for non-tumor pain), *Schmerz*, 24, str. 309 - 312.
- Sorge, J. i Sittl, R., (2004), Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Clinical Therapeutics*, 26, str. 1808 - 20.
- Standridge, J. B., Adams, S. M. i Zotos, A. P., (2010), Urine drug screening: a valuable office procedure, *American Family Physician*, 81, str. 635 - 40.
- Stein, C., Reinecke, H. i Sorgatz, H., (2010), Opioid use in chronic noncancer pain: guidelines revisited, *Current Opinion in Anaesthesiology*, 23, str. 598 - 601.
- Steiner, D. i sur., (2011) Efficacy and safety of buprenorphine transdermal system (BTDS) for chronic moderate to severe low back pain: a randomized, double-blind study, *Journal of Pain*, 12, str. 1163 - 73.
- Strand, L. I. i sur., (2008), The Short-Form McGill Pain Questionnaire as an outcome measure: test-retest reliability and responsiveness to change, *European Journal of Pain*, 12, str. 917 - 25.
- Strelitzer, J., (2001), Pain management in the opioid-dependent patient, *Current Psychiatry Reports*, 3, str. 489 - 96.
- Strelitzer, J. i Johansen, L., (2006), Prescription drug dependence and evolving beliefs about chronic pain management, *American Journal of Psychiatry*, 163, str. 594 - 598.
- Tassain, V. i sur., (2003), Long term effects of oral sustained release morphine on neuropsychological performance in patients with chronic non-cancer pain, *Pain*, 104, 389 - 400.
- The Alberta Cancer Board PCN, (2001), Management of Cancer Pain, u Pereira, J., Otfinowski, P. B., Hagen, N., Bruera, E., Fainsintger, R. i Summers, N. ur., *The Alberta Palliative Care Resource*, 2. izd., Calgary, Albert: The Alberta Cancer Board.
- Tosato, M. i sur., (2012), Association of pain with behavioral and psychiatric symptoms among nursing home residents with cognitive impairment: Results from the SHELTER study, *Pain*, 153, str. 305 - 310.
- Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M. i Hansen, H., (2008a), Opioid pharmacology, *Pain Physician*, 11, str. S133 - 53.

- Trescot, A. M. i sur., (2008b), Effectiveness of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain, *Pain Physician*, 11, str. S181 - 200.
- Trescot, A. M. i sur., (2008c), Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines, *Pain Physician*, 11, str. S5 - S62.
- Tsang, A. i sur., (2008), Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders, *Journal of Pain*, 9, str. 883 - 91.
- Tuteja, A. K., Biskupiak, J., Stoddard, G. J. i Lipman, A. G., (2010), Opioid-induced bowel disorders and narcotic bowel syndrome in patients with chronic non-cancer pain, *Neurogastroenterology and Motility*, 22, str. 424 - 30.
- Tyndale, R. F., Droll, K. P. i Sellers, E. M., (1997), Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence, *Pharmacogenetics*, 7, str. 375 - 9.
- USDJ (United States Department of Justice, Ministarstvo pravosuđa SAD-a), DEA (Drug Enforcement Administration, Agencija za suzbijanje droge), (2011), Automation of Reports and Consolidated Orders System (ARCOS). [internet], <<http://archive.is/t7Fzr>>, [pristupljeno 31.01.2014].
- VA/DOD(Ministarstvo ratnih veterana (VA), Ministarstvo obrane (DoD)), (2010), Clinical Practice Guideline for Management of Opioid Therapy for Chronic Pain. [internet], <www.healthquality.va.gov/index.asp>, [pristupljeno 31.01.2014].
- Vainio, A. i sur., (1995), Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia, *Lancet*, 346, str. 667 - 70.
- Volkow, N. D. i sur., (2011), Characteristics of opioid prescriptions in 2009, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 305, str. 1299 - 301.
- Vondrackova, D. i sur., (2008), Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain, *Journal of Pain*, 9, str. 1144 - 54.
- Walker, J. M. i Farney, R. J., (2009), Are opioids associated with sleep apnea? A review of the evidence, *Current Pain and Headache Reports*, 13, str. 120 - 6.
- Walker, J. M. i sur. (2007), Chronic opioid use is a risk factor for the development of central sleep apnea and ataxic breathing, *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3, str. 455 - 61.
- Waller, A. i Caroline, N. L., (2000) *Principles and techniques of pharmacologic management. Handbook of Palliative Care in Cancer*, Boston, MA, SAD: Butterworth-Heinemann.
- Wang, J. i Christo, P. J., (2009), The influence of prescription monitoring programs on chronic pain management, *Pain Physician*, 12, str. 507 - 15.
- Warner, M., Chen, L. H. i Makuc, D. M., (2009), Increase in fatal poisonings involving opioid analgesics in the United States, 1999-2006, *NCHS Data Brief*, str. 1 - 8.
- Wasan, A. D., Davar, G. i Jamison, R., (2005), The association between negative affect and opioid analgesia in patients with discogenic low back pain, *Pain*, 117, str. 450 - 461.
- Webster, B. S., Cifuentes, M., Verma, S. i Pransky, G., (2009), Geographic variation in opioid prescribing for acute, work-related, low back pain and associated factors: a multilevel analysis, *American Journal of Industrial Medicine*, 52, str. 162 - 71.
- Weisner, C. M. i sur., (2009), Trends in prescribed opioid therapy for non-cancer pain for individuals with prior substance use disorders, *Pain*, 145, str. 287 - 93.

White, J. M., (2004), Pleasure into pain: The consequences of long-term opioid use, *Addictive Behaviors*, 29, str. 1311 - 1324.

WHO (World Health Organization, Svjetska zdravstvena organizacija), (1986), World Health Organization's Pain Relief Ladder. [internet], <raspoloživo na: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>, [pristupljeno 31.01.2014].

Wiedermer, N. L., Harden, P. S., Arndt, I. O. i Gallagher, R. M., (2007), The opioid renewal clinic: a primary care, managed approach to opioid therapy in chronic pain patients at risk for substance abuse, *Pain Medicine*, 8, str. 573 - 84.

Wild, J. E. i sur., (2010), Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain, *Pain Practice*, 10, str. 416 - 27.

Wilhelm, B. G. i Cohen, S. P., (2012), A Framework for "Driving Under the Influence of Drugs" Policy for the Opioid Using Driver, *Pain Physician*, 15, str. Es215 - Es230.

Wolfert, M. Z., Gilson, A. M., Dahl, J. L. i Cleary, J. F., (2010), Opioid analgesics for pain control: wisconsin physicians' knowledge, beliefs, attitudes, and prescribing practices, *Pain Medicine*, 11, str. 425 - 34.

Woodcock, J., (2009), A difficult balance--pain management, drug safety, and the FDA, *The New England Journal of Medicine*, 361, str. 2105 - 7.

Yokell, M. A., Green, T. C. i Rich, J. D., (2012) Prescription drug monitoring programs, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 307, str. 912 - 3.

Ytterberg, S. R., Mahowald, M. L. i Woods, S. R., (1998), Codeine and oxycodone use in patients with chronic rheumatic disease pain, *Arthritis and Rheumatism*, 41, str. 1603 - 1612.

Yue, H. J. i Guilleminault, C., (2010), Opioid medication and sleep-disordered breathing, *Medical Clinics of North America*, 94, str. 435 - 46.

Zgierska, A. i sur., (2007), Sleep and daytime sleepiness problems among patients with chronic noncancerous pain receiving long-term opioid therapy: a cross-sectional study, *Journal of Opioid Management*, 3, str. 317 - 27.

2. Farmakologija opioida

2.1. Definicija i klasifikacija opioida

Opijati su tvari dobivene iz opijuma, *Papaver somniferum*, koje se vežu na opioidne receptore. U opijatne analgetike ubraja se prvenstveno morfin, ali i većina derivata morfina (kao što su papaverin, kodein, tebain). Opijadi su sintetski dobiveni spojevi (petidin, pentazocin, tramadol, metadon, fentanil, alfentanil, remifentanil) koji imaju isti mehanizam djelovanja kao i opijati, a vežu se na opioidne receptore na staničnoj membrani.

Klasifikacija opioida:

- prirodni: morfin, papaverin, kodein, tebain
- polusintetski: diacetilmorfin (heroin), hidromorfon, hidrokodon, buprenorfin, oksikodon
- sintetski: levorfanol, butorfanol, metadon, pentazocin, meperidin, fentanil, sufentanil, alfentanil i remifentanil.

Alternativna klasifikacija opioida:

- agonisti: morfin, diamorfin, diacetilmorfin, kodein, petidin, fentanil, metadon, oksikodon, hidromorfon
- parcijalni agonisti: buprenorfin, pentazocin
- miješani agonisti – antagonisti: nalbufin, petazocin, butorfanol
- antagonisti: nalokson, naltrekson, i nalmefen.

U Tablici 1. navedeni su opioidni analgetici i njihove karakteristike.

Tablica 1. Opioidni analgetici

Lijek	Aktivacija receptora	Jakost	T ½ (h)	Vezanje na proteine (%)	Doza mg	Trajanje učinka (h)
Morfin i njegovi derivati						
Morfin	μ	1	3	35	2 - 5	4 - 6
Diamorfin	μ		3			4 - 6
Kodein	proliječ		3			4
Hidromorfon		5 - 10	2 - 3	8		
Oksikodon	μ, κ	2	4 - 5	45		4 - 6
Sintetski opioidni analgetici						
Matadon	μ	1,5	15 (8-80)			6 - 8
Meperidin	μ, κ, δ	0,1	2,5	65	25 - 50	2 - 4
Fentanil	μ	100	3,6	80		0,4 - 0,5
Sufentanil	μ	1.000	2,7	92		

Alfentanil	μ	40 - 50	1,6	92		
Remifentanil	μ	200	1 - 1,5	92		
Tramadol	μ , κ , δ		4 - 6		50 - 100	6
Nalbufin	κ , μ ,		5			5 - 6
Dihidrokodein	μ (slabo)		3			4
Parcijalni agonisti-antagonisti						
Pentazocin	mješani		2			2 - 4
Butorfanol	parc. κ , μ		2,5 - 3,5		2	4 - 6
Buprenorfin	parci. μ	10 - 40		96		

Popis kratica: T $\frac{1}{2}$ = vrijeme poluraspađa; μ = mu receptor; κ = kapa receptor; δ = delta receptor; parc. = parcijalno

2.2. Mehanizam djelovanja opioida

Opioidni analgetici izazivaju analgeziju vežući se na specifične G-protein parove receptora, koji se prvenstveno nalaze u mozgu i kralježničnoj moždini u dijelovima koji su uključeni u prijenos i modulaciju bola. Mechanizam djelovanja zasniva se na vezivanju tih spojeva na μ - (mi), κ - (kapa) i δ - (delta) receptore (koje još nazivamo opioidnim receptorima) u kralježničnoj moždini i mozgu. Endogeni ili egzogeni opioidi inhibiraju enzim adenilat ciklazu i tako smanjuju razinu cAMP-a u stanici, aktiviraju kalijeve kanale i tako izazivaju hiperpolarizaciju stanične membrane i inhibiraju otvaranje kalcijevih kanala i tako smanjuju oslobađanje neurotransmitera. Presinaptički, oni inhibiraju oslobađanje neurotransmitera, uključujući acetilkolin, norepinefrin, serotonin, supstancu P i glutamat. Postsinaptički, oni inhibiraju neurone otvarajući kalijeve kanale i tako hiperpolariziraju stanicu. Očito je da opioidi izazivaju kratkotrajne i dugotrajne učinke na središnji živčani sustav. Opioidi mogu igrati posebnu ulogu za vrijeme ranoga embrionalnog razvoja.

Alternativni mehanizam opioida

Poznato je da su N-metil-D-aspartat (NMDA) osjetljivi glutamat receptori uključeni u nociceptorski prijenos u stražnjem rogu kralježnične moždine. Norepinefrin, serotonin i natrijevi kanali također su uključeni. Metadon, meperidin i tramadol inhibiraju ponovni povrat serotonina i norepinefrina. Metadon, meperidin i drugi opioidi jesu antagonisti NMDA aminokiseloga ekscitatornog puta. Meperidin blokira natrijeve kanale i ima lokalno anestetičko djelovanje.

Opioidni receptori

μ -receptori se nalaze u periakveduktalnoj sivoj tvari mozga i supstanciji gelatinozi kralježnične moždine. Aktivacija μ -receptora dovodi do analgezije, euforije, respiracijske depresije, mučnine i povraćanja, smanjene pokretljivosti probavnih organa, tolerancije i ovisnosti.

κ -receptori se nalaze u mozgu i kralježničnoj moždini (substancija gelatinosa). Stimulacija κ -receptora izaziva analgeziju supraspinalno i spinalno te respiracijsku depresiju, ali slabiju nego stimulacija μ -receptora, također izaziva disforiju i halucinacije, češće nego euforiju.

δ -receptori se nalaze supraspinalno i spinalno. Na njih se vežu selektivni agonisti i antago-

nisti. Vezanje opioida na te receptore izaziva analgeziju i modulaciju hormona i oslobođanja neurotransmitera.

U Tablici 2. navedeni su opioidni receptori, u Tablici 3. funkcionalni učinci receptora, a u Tablici 4. selektivnost djelovanja peptida i opioida na receptore.

Tablica 2. Klasifikacija opioidnih receptora prema Međunarodnom farmakološkom udruženju (engl. International Union of Pharmacology – IUPHAR)

Receptor (nova klasifi- kacija)	Receptor (stara klasifi- kacija)	Endogeni ligand	Lokalizacija	Djelovanje
MOP	μ (OP_3) podtipovi: μ_1 , μ_2 , μ_3	endomorfin 1 i 2; met-enkefalin; dinorfin A i B	mozak (korteks, talamus, siva tvar periakveduktalno) kralježnična moždina (supstan- cija gelatinosa) probavni sustav	analgezija, depresija dis- anja, ovisnost, mioza, euforija, reduk- cija crijevne pokretljivosti
KOP	κ (OP_1) podtipovi: κ_1 , κ_2 , κ_3	dinorfin A i B; β -endorfin	mozak (hipotala- mus, klastrum siva tvar peri- akveduktalno, kralježnična moždina (substan- cija gelatinosa)	spinalna anal- gezija, sedacija, mioza, inhibici- ja oslobođanja ADH-a.
DOP	δ (OP_2) podtipovi: δ_1 , δ_2	Ieu- i met-enke- falin; β -endorfin	mozak (pontine jezgre, amigdala, duboki korteks, olfaktorna zona)	analgezija, antidepresivni učinak – eu- forija, fizička ovisnost
NOP	orphan, nocic- eptin receptor (ORL ₁)	Orfanin FQ (noci- ceptin)	mozak (ko- rteks, amigdala, hipokampus, hipo- talamus, septalne jezgre, habenula) kralježnična moždina	zabrinutost, depresija, apetit, razvoj tolerancije za μ agoniste

Popis kratica: MOP = mu-opiodni receptori; KOP = kapa-opiodni receptori; DOP = delta-
opiodni receptori; NOP = ; OP1 = OP2 = ORL1; μ = mu-receptor; κ = kapa-receptor; δ =
delta-receptor

Tablica 3. Funkcionalni učinci udruženi s glavnim tipovima opioidnih receptora

Analgezija	μ	δ	κ
Supraspinalno	+++	-	-
Spinalno	++	++	+
Periferno	++	-	++
Nuspojave			
Depresija disanja	+++	++	-
Sedacija	++	-	++
Euforija	+++	-	-
Redukcija funkcije GI-ja	++	++	+
Sužavanje zjenice	++	-	+
Disforija	-	-	+++
Fizička ovisnost	+++	-	+

Popis kratica: GI = gastrointestinalni sustav

Tablica 4. Selektivnost djelovanja peptida i opioida na receptore

Tvar	μ	κ	δ
Opioidni peptidi			
β -endorfin	+++	+++	+++
Dinorfin	+	+++	+
Agonisti			
Morfin	+++	++	+
Kodein	+	+	+
Petidin	++	++	+
Fentanil	+++	+	+
Agonisti-antagonisti			
Pentazocin	-	++	+
Nalorfin	-	++	++
Antagonisti			
Nalokson	-	-	-
Naltrekson	-	-	-

Popis kratica: β = beta, μ = mu-receptor; κ = kapa-receptor; δ = delta-receptor

2.3. Farmakodinamika i farmakokinetika opioida

2.3.1. Učinci opioida

Središnji su učinci opioida: analgetički učinak, sedativni učinak, euforija ili sedacija, respiracijska depresija i antitusički učinak, emetički učinak, miotički učinak i razvoj tolerancije.

Periferni su učinci opioida usporavanje pražnjenja želudca (zbog konstrikcije pilorusa), uspo-

ravanje pokretljivosti crijeva i povećavanje tonusa, izazivanje kontrakcije sfinktera žučnoga mjeđura, povećavanje mišićnog tonusa mokraćnoga mjeđura, smanjivanje vaskularnoga tonusa, oslobađanje histamina.

Drugi učinci opioda

Brza infuzija velikih doza jakih opioda može dovesti do rigidnosti mišića prsnoga koša (povećanja tonusa mišića prsnoga koša i trbuha). Taj fenomen obično izazivaju fentanil, sufentanil i alfentanil. Mechanizam mišićne rigidnosti nije jasan, može se otkloniti mišićnim relaksatorom ili antagonistom opioda.

Terapijske doze mogu izazvati kontrakciju mokraćovoda i mjeđura, pa time i retenciju urina. Tolerancija na te učinke obično se zbiva tijekom vremena.

Također, terapijske doze morfina mogu izazvati dilataciju krvnih žila u koži. Histamin ima sličan učinak. Nakon injekcije moguće je oslobađanje histamina koji može izazvati lokalnu urtikariju, bronhokonstrikciju i vazodilataciju. Svrbež se može javiti nakon neuroaksijalnog davanja opioda. Dugotrajno uzimanje opioda može izazvati imunosupresiju.

2.3.2. Farmakokinetika

Većina opioda dobro se apsorbira kada ih se daje subkutano, intramuskularno ili preko usta. Međutim, zbog učinka prvog prolaza, oralne doze opioda moraju biti mnogo veće nego parenteralne doze (da bi postigle isti učinak). Također, postoje velike interindividualne razlike.

Izvjesni analgetici, poput kodeina ili oksikodona, učinkoviti su nakon oralne primjene jer imaju smanjen učinak prvoga prolaza, koji je primarna dužnost metil-skupine na njihovu aromatsku hidroksilnu skupinu.

Nazalno ušmrkavanje nekih opioda može rezultirati brzom terapijskom razinom u krvi jer izbjegavaju metabolizam prvoga prolaza. U Tablici 5. navedene su farmakokinetika i fizikalnokemijske osobine nekih opioda.

Tablica 5. Farmakokinetika i fizikalnokemijske osobine nekih opioda

Opioid	pKa	Konačno poluvrijeme (h)	Klirens (mL/kg min)	VD (L kg ⁻¹)	Trajanje učinka (h)
Morfin	7,9	1,7 - 3,0	15 - 20	3 - 5	3 - 5
Meperidin	8,5	3 - 5	8 - 18	3 - 5	2 - 4
Oksikodon	8,5	3 - 4	13	2 - 3	2 - 4
Metadon	8,3	15 - 20	2	5	4 - 8
Fentanil	8,4	2 - 4	10 - 20	3 - 5	1 - 1,5
Alfentanil	6,5	1 - 2	4 - 9	0,4 - 1	0,25 - 0,4
Remifentanil	7,3	0,1 - 0,2	40 - 60	0,3 - 0,4	0,03 - 0,08
Sufentanil	8,0	2 - 3,5	10 - 15	2,5 - 3	0,8 - 1,3

Popis kratica: pKa = disocijacijska konstanta, VD = volumen distribucije

Distribucija

Premda svi opioidi imaju različit afinitet vezanja na proteine plazme, ti lijekovi brzo napuštaju krvni odjeljak i talože se u tkivima koja su dobro prokrvljena: mozak, pluća, jetra, bubrezi i slezena. Koncentracija lijeka u skeletnim mišićima može biti mnogo niža, ali navedena tkiva predstavljaju glavni rezervoar zbog svoje velike mase. Iako je krvni protok u masnom tkivu niži, lijek se može nakupljati u masnom tkivu pri davanju velikih doza lijeka.

Biotransformacija

Opioidi se metaboliziraju većinom glukuronidacijom i nakon toga se izlučuju preko bubrega. Morfin, koji ima tri hidroksilne skupine, primarno se konjugira u morfin-3-glukuronid, spoj koji djeluje neuroekscitatorno. Približno 10% morfina metabolizira se u morfin-6-glukuronid, aktivni metabolit, koji je oko dva puta jači od morfina. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili ako se daju prevelike doze morfina, dolazi do nakupljanja metabolita i do neželjenih učinaka. Može doći do nadražaja SŽS-a zbog morfin-3-glukuronida i produljenog djelovanja morfin-6-glukuronida. Slično se hidromorfon metabolizira u hidromorfon-3-glukuronid koji također ekskretira središnji živčani sustav. Međutim, hidromorfon nema metabolit hidromorfon-6-glukuronid. Estere (heroin, remifentanil) brzo hidrolizira tkivna esteraza. Heroin se hidrolizira u monoacetat morfin, a potom u morfin koji se konjugira glukuronskom kiselinom.

Jetreni oksidativni metabolizam primarni je put degradacije fenilpiperidin opioida (fentanil, alfentanil, sufentanil) i eventualno nepromijenjena može ostati samo mala količina tih tvari za izlučivanje. Fentanil se metabolizira u jetri preko P-450 izoenzima CYP 3A4. Izoenzim se također nalazi u tankom crijevu. Kodein, oksikodon i hidrokodon također se metaboliziraju u jetri (P 450 izoenzim CYP 2D6), a metaboliti su jači. U Tablici 6. naveden je metabolički put i ekskrecija nekih opioida. Nakupljanje normeperidina, dimetiliranog metabolita meperidina, može nastati u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom ili ako se da prevelika doza lijeka u velikim koncentracijama. Normeperidin može izazvati nemir (napadaj).

Izlučivanje

Opioidni metaboliti uglavnom se izlučuju preko bubrega. Također se mogu naći i male količine nepromijenjene lijeka u urinu. Glukuronidni konjugati također se mogu naći u žući, ali unutarnja cirkulacija predstavlja malen dio procesa izlučivanja. U Tablici 1. navedeno je poluvrijeme eliminacije opioida.

Indikacije za uporabu opioida morfina jesu:

- suzbijanje snažne nociceptivne боли (karcinomska бол), snažne akutne боли (bolovi pri opreklinama i jaki poslijoperacijski болovi), jake kronične nekarcinomske боли i bolnih sindroma, neuropatske боли
- akutni infarkt miokarda (dopunska terapija)
- akutni kardiogeni plućni edem (dopunska terapija)
- prijeane stezija medikacija; dodatak lokalnoj ili općoj anesteziji
- kašljivanje, pri zločudnoj болести pluća
- smanjivanje peristaltike crijeva, pri crijevnom krvarenju.

Tablica 6. Metabolizam i ekskrecija nekih opioida

Opioid	Metabolizam	Stolica	Urin
Morfin	glukuronidacija, sulfuracija, N-dealkilacija	tragovi	90% u 24 h (10% morfin; 70% glukuronid; 10% 3-sulfat; 1% normorfin; 3% normorfin glukuronid)
Diamorfin	O-deacetilacija, glukuronidacija	tragovi	80% u 24 h (5% - 7% morfin; 90% morfin glukuronid; 1% 6-acetilmorfin; 0,1% diamorfin)
Kodein	O-demetilacija, glukuronidacija	tragovi	86% u 24 h (5 - 10% kodein; 60% kodein glukuronid; 5 - 15% morfin)
Meperidin	N-demetilacija, hidroliza	Nema podatka	70% u 24 h (10% meperidin, 10% normeperidin, 20% meperidin kiselina, 16% meperidin glukuronid kiselina, 8% normeperidin kiselina; 10% norperidin glukuronid kiselina i drugi metaboliti)
Metadon	N-dealkilacija	30%	60% u 24 h (33% metadon; 43% EDDP; 10% EMDP i drugo)
Fentanil	N-dealkilacija, hidroksilacija	9%	70% u četiri dana (5% - 25% fentanila; 50% 4-N-propionilanilino-piperidin i ostali)
Buprenorfín	glukuronidacija, N-dealkilacija	70% nepromijenjen	2% - 13% u sedam dana; N-dealkilbuprenorfín; buprenorfín-3-glukuronid

Popis kratica: EDDP = 2-etilidine-1,5-dimetil-3, 3-difenilpirolidine, EMDP = 2-etyl-5-metil-3, 3-difenilpiraline

Kontraindikacije za uporabu opioida morfina:

Opiodi su kontraindicirani u bolesnika preosjetljivih na morfin, s povišenim intrakranijskim tlakom, u bolesnika s biliarnim kolikama, akutnom hepatičkom porfirijom, astmatičara, kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB), tijekom trudnoće i dojenja, terapije inhibitorima monoaminooksidaze (MAO).

U bolesnika preosjetljivih na Aspirin može izazvati astmatični napadaj.

Poseban oprez nužan je pri hipotireozi, povećanom intrakranijalnom tlaku, hipertrofiji prostate, sumnji na akutno kirurško oboljenje u trbuhu (akutni abdomen).

Neželjeni učinci opioida

Nuspojave se kreću od sedacije sve do somnolencije, katkad se pojavljuju disforija, konfuzija ili stanja uzbudjenosti. Depresija disanja može nastati pri brzoj intravenskoj primjeni. Centralna stimulacija vagusa praćena je miozom i bradikardijom. Također je povišen tonus glatkih mišića (spastička opstipacija, retencija urina, opstrukcija). Odjeva sfinktera s opasnošću od razvoja žučnih kolika i pankreatitisa). Nadalje su mogući mučnina, povraćanje, znojenje, hipotenzija, halucinacije, crvenilo lica, nesanica, suhoća u ustima, svrbež, smetnje vida, osip, urtikarija, bronhokonstrikcija, sedacija. Morfin može izazvati osjet boli (paradoksalna reakcija).

Oprez pri uporabi opioida

Potreban je oprez pri oboljenju jetre i bubrega, oboljenju dišnoga sustava, ozljedi glave, alergijskim reakcijama. Smanjena funkcija jetre može se odraziti na metabolizam opioida, pa može doći do nakupljanja metabolita (npr. morfin-6glukuronida, normeperidina, norpropoksifena).

Morfin-6 glukuronid metabolit je morfina i dvostruko je jači od morfina. Normeperidin je metabolit meperidina, izaziva ekscitaciju SŽS-a s tremorom ili nemirom. Norpropoksifen je metabolit propoksifena i može imati toksički učinak na srce.

U stanjima kada je smanjena respiracijska rezerva (emfizem, ekstremna pretilost, kifoskolioza) mora se biti oprezan s davanjem opioida. Opioidi mogu izazvati bronhospazam, posebno u astmatičara. Depresija kašla može biti pogubna po stanje bolesnika koji imaju obilnu bronhalnu sekreciju (pneumonija, bronhiekstazije, posttorakotomija).

Pri ozljedama glave porast razine ugljikova dioksida može dovesti do porasta intrakranijalnoga tlaka. Mioza, povraćanje i mentalna pomućenost važni su znakovi i potreban je poseban oprez, odnosno treba izbjegći davanje opioida.

Prava alergijska reakcija na opioide rijetko se zapaža. Moguće su neke nuspojave, a bolesnik je nekada uvjeren da se radi o alergiji.

Interakcije lijekova

Interakcije opioida moguće su sa sedativima-hipnoticima (povećavaju depresiju SŽS-a, osobito respiracije), antipsihotičkim trankvilizerima (povećavaju sedaciju, promjenjiv učinak na respiracijsku depresiju, povećavaju kardiovaskularne učinke - antimuskarske i djelovanje α-blokatora), inhibitorima MAO-a (hiperpiretička koma, hipertenzija).

Učinak opioida može biti pojačan (respiracijska depresija, sedacija) ako se rabe neki lijekovi: antihistaminici, anksiolitici, antiemetici. Amfetamin i analeptici mogu ublažiti sedativni učinak i depresiju opioidima.

Posebno je opasna interakcija meperidina i inhibitora monoaminoooksidaze, uslijed koje može nastati delirij, hiperpireksija, konvulzije.

Interakcije mogu nastati i između metadona i disipramina, antivirusnih lijekova i antibiotika.

Kombinacije

Opioidi se najčešće kombiniraju s nesteroidnim antireumatikom ili neopioidnim analgetikom. Zbog ublažavanja nuspojava kombinira se s antiemeticima kao što su metoklopramid, tietilperazin, dimenhidrinat ili ondansetron, laksativom laktulozom ili bisakodilom.

Tolerancija

Stalnim uzimanjem opioida nastaje tolerancija, pa se mora povećati doza. Budući da nema krovnog učinka, povećanje doze može biti jako veliko. Povećanje doze pokušava se usporiti promjenom metode davanja i uporabom zamjenskoga opioida.

Način primjene

Opiodi se mogu primijeniti na sljedeći način: preko usta, preko rektuma, intravenski, subkutano, intramuskularno, intratekalno i epiduralno, kao i nazalno, bukalno, sublingvalno i transdermalno.

Oralna je doza tri puta veća nego parenteralna. Bioraspoloživost oralnog morfina iznosi samo 25%. Djelovanje oralnih opioida produljeno je zbog sporije apsorpcije preko gastrointestinalnoga trakta. Oralnim putem može se relativno lako titrirati doza.

Parenteralni put: intravenski, intramuskularno i subkutano. Kontrola analgezije koju vrši pacijent (engl. *patient control analgesia – PCA*) može se biti rabiti u svim slučajevima, premda je intravenski put uobičajen. PCA subkutani put često se upotrebljava u domu pacijenta (u terminalnoj fazi života).

Neuroaksijalni put: epiduralno, intratekalno i intraventrikularno. Radi se o selektivnoj subarahnoidalnoj analgeziji. Daju se male doze opioida koje imaju produljeno djelovanje i minimalne neželjene učinke. Moguća je respiracijska depresija s povećanim dozama opioida, posebno pri davanju morfina. Većina je opioida lipofilna, što znači da mogu prolaziti kroz lipidnu membranu. Opiodi se tim putem (neuroaksijalno) rabe poslijeoperacijski, a rjeđe za liječenje boli pri zločudnoj bolesti.

Rektalna i oralna doza slične su, odnos je 1:1.

Transdermalni put omogućuje pasivna difuzija lijeka preko kože. Fentanilski naljepak mijenja se svaka 72 sata. Brza titracija nije moguća, pa se ne rabi za liječenje akutne boli.

Lijekovi se također daju transmukozno-bukalno, nazalno ili gingivalno. Učinak prvoga prolaza kroz jetru odgođen je i brzi je učinak moguć. Tim se putem može dati fentanil, buprenorfin, butorfanol i sufentanil.

2.4. Opis pojedinačnih opioida

Morfin

Morfin (morfij, prema grčkom bogu sna Morpheusu) je opijum je poznat ljudima od početka civilizacije. To je alkaloid izoliran iz opijuma (Serturner godine 1803.), osušenog soka iscijeđenog iz nezrelih čahura vrtlog maka (*Papaver somniferum*). Morfin je referentna supstancija za sve opioide što se tiče jačine i profila djelovanja. Ima široku uporabu i nisku cijenu. To je čisti opijatni agonist s analgetičkim, sedativnim i antitusičkim djelovanjem. Veže se ponajviše na μ -opioidne receptore i snažno ih aktivira. Može uzrokovati promjene raspoloženja kao što su euforija i disforija, pospanost i ošamućenost. Morfin deprimira respiracijski centar, djeluje na refleks kašljanja, ublažava strah, osjećaj umora i gladi, sužava zjenice, povećava tonus glatkih mišića gastrointestinalnog i urinarnog trakta.

Morfin je smeđi prah, a zanimljivo je da se u želudcu hidrolizira u inaktivni derivat. Stoga ga nije uputno primjenjivati u običnim tabletama jer mu je učinak izuzetno slab.

Nekada se rabio samo parenteralno, danas su napravljene napredne formulacije acidorezistentnih pripravaka koje se mogu uspješno primijeniti i oralno.

Farmakokinetika morfina

Morfin se dobro apsorbira u gastrointestinalnom traktu, uglavnom u proksimalnom dijelu crijeva. Jedna trećina morfina veže se na proteine plazme i nevezana je frakcija ionizirana pri fiziološkom pH-u. Morfin je vrlo hidrofilan.

Poluvijek morfina u plazmi iznosi tri sata, a analgetički učinak morfina traje od četiri sata do šest sati. Intravenska injekcija morfina rezultira brzim porastom razine u plazmi, ali vršak koncentracije na efektornim mjestima (receptori mozga i kralježnične moždine) jest 15 do 30 minuta poslije. Početne doze dane intramuskularno ili subkutano veoma su varijabilne, premda je 10 mg morfina za osobu tjelesne mase od 70 kg preporučljiva doza. Doze primjenjene epiduralno ili intratekalno izazivaju dobru analgeziju i imaju dugotrajan učinak (12 sati do 24 sata).

Farmakološki učinci morfina strogo su ovisni o dozi. Ne dolazi do „krovnog učinka“, tako da se povećanjem doze pojačavaju učinci i nuspojave morfina bez gornje granice.

Metabolizam morfina

Morfin se uglavnom metabolizira u jetri i to glukuronidacijom i oksidacijom. Glavni su metaboliti: morfin-3-glukuronid (inaktiviran je) i morfin-6-glukuronid (dva puta snažniji nego morfin). Glukuronidi se izlučuju preko bubrega. U bolesnika koji imaju oštećenje bubrežne funkcije metabolit se akumulira, pa dolazi do produljenog djelovanja opioida, uključujući respiracijsku depresiju. Pacijenti s jetrenom insuficijencijom toleriraju morfin do točke jetrene predkome jer je glukuronidacija rijetko oštećena. Izvanjetreni metabolizam odvija se u središnjem živčanom sustavu.

Indikacije, kontraindikacije i način primjene opisani su u uvodnom dijelu.

U Tablici 7. navedene su ekvivalentne doze morfin sulfata i ostalih opioida, a u Tablici 8. navedene su terapijske doze morfin sulfata za odrasle i djecu.

Tablica 7. Ekvivalentna doza morfin sulfata i ostalih opioida

	Na usta	Im./sk.
Morfin	30 mg	Im. 5 - 20 mg
Meperidin		Im. 75 mg sk. 75 do 100 mg
Metadon	10 - 20 mg	im. 10 mg
Levorfanol	4 mg	im. 2 mg sk. 2 mg
Hidromorfon	7,5 mg	im. 1,3 - 1,5 mg
Kodein	200 mg	im. 120 - 130 mg

Popis kratica: sk. = potkožno (subkutano); im. = intramuskularno

Tablica 8. Doze morfin sulfata za odrasle i djecu

	Na usta	Rektalno	Parenter-alno	Epidur-alno	Subarah-noidalno	PCA
Odrasli	10 - 30 mg	10 - 20 mg	5 - 20 mg s. k./im.	4 mg	0,2 - 1 mg/24 h	1 mg
			2,5 - 15 mg iv.			0,5 - 2 mg, interval 6 do 12 min.
			0,8 - 10 mg/h s. k. infuzija			
Djeca	0,2 - 0,5 mg/kg		0,1 - 0,2 mg/ kg			10 - 20 mcg/ kg Interval 6 do 12 min (> 7 god.)
			0,025 - 2,6 mg/kg/h infuzija			

Popis kratica: sk. = potkožno (subkutano); im. = intramuskularno, PCA = analgezija koju nadzire bolesnik

Derivati difenilpropilamina

Metadon

Metadon je sintetički opioidni analgetik s produljenim djelovanjem. Učinak ostvaruje vezanjem i agonističkim učinkom na opioidne μ -receptore u središnjem živčanom sustavu, mijenjajući percepцију боли u kralježničnoj moždini i višim razinama SŽS-a te emocionalni odgovor na bol. Metadon koči refleks kašlja izravnim djelovanjem na centre najvjerojatnije u produljenoj moždini ili ponsu.

Metadon ima bifazičan put eliminacije, s dugom β -eliminacijskom fazom od 30 do 60 sati. Metadon se sporo eliminira, pa je potrebno voditi računa da ne dođe do nakupljanja. Postoje individualne razlike u koncentraciji lijeka u plazmi. Međutim, sedacija i respiracijska depresija mogu izopćiti analgetički učinak jer analgetički je učinak izjednačen s α -eliminacijom, koja obično traje šest do osam sati. Taj bifazični primjer pomaže objasniti zašto metadon treba davati svakih četiri do osam sati za analgeziju, ali samo jednom na dan za održavanje opioidne terapije. Kada se rabe velike doze, može doći do produljenja QT-intervala u EKG-u. On ima μ - i δ -agonistički učinak, ali je NMDA inhibitor, inhibira ponovni povrat serotoninu i norepinefrina.

Zbog autoindukcije jetrenih mikrosomnih enzima nakon dugotrajne uporabe povećava se metabolizam metadona, zbog čega nastaje tolerancija. Prvi je znak tolerancije kraće trajanje analgezije. Istodobno s tolerancijom na analgetički učinak pojavljuje se i tolerancija na depresivni učinak na disanje. Pri pažljivom i postupnom povećanju doze osigurava se analgetički učinak, a ne dolazi do depresije disanja.

Indikacije: jaka bol, jak nadražajni kašalj, za liječenje heroinskih ovisnika (često i sam izaziva jaku ovisnost).

Teoretski, metadon je idealan analgetik za liječenje neuropatske boli, ali praktično to nije tako. Također, može se rabiti pri rotaciji opioida. Sindrom ustezanja blaži je nego u morfina. Budući da ima dugotrajniji učinak, metadon se rabi za detoksifikaciju ili održavanje pri ovisnosti o opioidima. Analog metadona jest levo-alfa-acetil-metadol (LAAM) koji se također rabi kod ovisnosti o opioidima.

Doziranje

Dnevna doza mora se titrirati. Brza titracija nije moguća, tako da je metadon namijenjen bolesnicima sa stabilnom boli. Metadon je jeftin i može biti vrlo učinkovit. Djelovanje metadona kad se daje peroralno dvostruko je slabije nego pri sk. ili im. primjeni.

Za liječenje boli daje se peroralno (2,5 do 15 mg), sk. ili im. 2,5 do 10 mg svakih četiri do šest sati. Za održavanje pri liječenju navikavanja daje se 40 do 100 mg na dan. Nakon oralne doze analgetički 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.

Suzbijanje kašla: 1 do 2 mg svakih četiri do šest sati. Tijekom dulje uporabe navedena se doza primjenjuje najviše dvaput na dan. Stariji i oslabjeli bolesnici te oni s dišnim problemima mogu biti osjetljiviji na učinak metadona, te im zbog opasnosti od depresije disanja treba dati niže doze. Oni su osjetljiviji i na analgetički učinak metadona, te će manje doze ili dulji razmaci između pojedinih doza osigurati učinkovitu analgeziju.

U liječenju ovisnosti o heroinu i ostalim morfinskim drogama rabe se samo oralni oblici. Počinje se s 10 do 20 mg (1 do 2 ml) metadona na dan i doza se povećava za 10 do 20 mg dnevno sve dok se ne povuku simptomi apstinencije, a uobičajena doza kojom se u detoksifikaciji kontroliraju apstinencijski simptomi iznosi 20 do 40 mg (2 do 4 ml) na dan. Ponekad je potrebna i veća doza, a najveća dopuštena doza iznosi 120 mg (12 ml) na dan. Primjenjena se doza postupno smanjuje svakom bolesniku ponaosob, svakoga ili svakoga drugog dana te ovisno o bolesnikovu odgovoru. Ako je potrebno prijeći na dozu održavanja, ona se također određuje svakom bolesniku ponaosob.

Sve bolesnike koji se liječe od ovisnosti, a dobivaju više od 100 mg metadona na dan treba tijekom prva tri mjeseca liječenja svakodnevno nadzirati. Dugotrajno liječenje može dovesti do razvoja ovisnosti morfinskoga tipa. Kada se lijek ukida, mora se postupno snižavati doza.

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. Dozu lijeka treba prilagoditi kod jetrenih i bubrežnih oboljenja.

Oprez pri primjeni metadona potreban je u bolesnika sa sljedećim stanjima: ozljede glave, povećani intrakranijalni tlak, hipertrofija prostate, strikture uretre, hipotireoza, preosjetljivost na ostale narkotičke analgetike i Addisonova bolest.

Uporaba metadona ne preporučuje se bolesnicima s akutnim abdomenom, s teškom upalnom bolesti debelog crijeva, sa stanjem proljeva (pseudomembranozni kolitis ili otrovanja).

Nema dovoljno podataka o sigurnoj primjeni metadona za vrijeme trudnoće. Metadon se izljučuje u mlijeko, pa se dojenje za vrijeme terapije metadonom ne preporučuje.

Sposobnost upravljanja vozilima može biti smanjena.

Nuspojave: mučnina, povraćanje, opstipacija, može povećati intrakranijalni tlak, mioza, egzacerbacija astme, depresija disanja i hipotenzija osobito pri naglom ustajanju, razvoj tolerancije i ovisnosti. Također može izazvati jako znojenje i povećanje vrijednosti prolaktina.

Znakovi su predoziranja depresija disanja, izrazita pospanost, hipotenzija, hladna i vlažna koža, konfuzija, jaka vrtoglavica, konvulzije, živčanost ili nemir, izrazita mioza, usporena srčana frekvencija, usporeno ili otežano disanje, nesvesno stanje i jaka slabost. Predoziranje metadonom može završiti prestankom srčanog rada, prestankom disanja, komom i smrću.

Nalokson i naltrekson antagoniziraju učinke metadona. Davanje pentazocina istodobno s metadonom može izazvati apstinencijski sindrom. Buprenorfina može smanjiti terapijski učinak metadona.

Kontraindikacije: preosjetljivost na metadon, akutni napadaj astme, kronična opstruktivna plućna bolest, liječenje inhibitorima MAO-a. Istovremeno s uzimanjem inhibitora MAO-a i unutar dvaju tjedana nakon prestanka njihova uzimanja ne preporučuje se primjena metadona.

Interakcije s drugim lijekovima: inhibitori MAO-a pojačavaju depresivni učinak na disanje i na središnji živčani sustav, antikonvulzivi induciraju metabolizam metadona i mogu izazvati apstinencijske simptome u ovisnika, triciklički antidepresivi pojačavaju depresivni učinak na SŽS, cimetidin djeluje inhibitorno na metabolizam metadona, alkohol pojačava depresivni učinak itd. Moguće su interakcije s drugim lijekovima, pa davanje ciprofloksacina istodobno s metadonom može izazvati sedaciju, konfuziju i depresiju disanja.

Heroin

Diacetilmorfin prvi je sintetizirao engleski kemičar Charles Romley Wright 1874., a kemičar Heinrich Dresser iz tvrtke Bayer istraživao je učinke diacetilmorfina i dao mu ime heroin. Heroin svoj uspjeh duguje tadašnjoj velikoj potrebi za lijekom protiv kašlja (zbog čestih slučajeva tuberkuloze i upala pluća). Naime, heroin je bio jeftiniji od morfina, bržeg učinka i lakši za uporabu. Zbog stvaranja ovisnosti zabranjena je njegova uporaba u nekim zemljama (u SAD-u od 1924. godine). Nakon zabrane uporabe heroina razvilo se ogromno ilegalno tržište. U Kanadi i Velikoj Britaniji u kliničkoj je uporabi.

Heroin je sintetički derivat morfina, a brzina i jačina njegova djelovanja posljedica su njegove dobre topljivosti u mastima koja mu omogućuje brži prolaz krvno-mozgovne barijere. U mozgu se prije vezivanja na opijatne receptore metabolira natrag u morfin.

Kodein

Kodein je manje snažan od morfina. Metabolizira se u jetri (pomoću citokroma P 450) i metaboliti se izlučuju preko bubrega. Približno 10% kodeina dimetilirani je morfin. Njegova je analgetička aktivnost vjerojatno u svezi s tom konverzijom. On ima jak antitusički učinak. Poluživot u plazmi je od dva do četiri sata. Ako se daje sam, doza je 30 do 60 mg oralno svaka četiri sata. Često se kombinira s acetaminofenom ili acetilsalicilnom kiselinom. U uporabi je i fiksna kombinacija kodeina (15, 30, ili 60 g) s acetaminofenom (300 mg).

Hidrokodon

Polusintetski derivat kodeina s analgetičkim i antitusičkim učinkom. Obično se na tržištu nalazi u kombinaciji s acetaminofenom.

Hidromorfon

Vrlo je jak opioidni analgetik (za liječenje boli pri zločudnoj bolesti), učinkovit, jednostavno se titrira, dobro se podnosi, rizik je interakcije malen, nema krovnog (engl. *ceiling*) učinka. Nakon parenteralne injekcije razina brzo raste, ali učinak na SŽS 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.

Metabolizam hidromorfona: metabolizira se u jetri (glukuronidacija), nema metabolita morfin-6-glukuronida, pa je primjereno u bolesnika s insuficijencijom jetre i bubrega.

Indikacije: liječenje boli pri zločudnoj bolesti, polipatija – gerijatrijski bolesnici, bolesnici s jetrenom i bubrežnom insuficijencijom. Pogodan za bolesnike koji mogu uzimati lijek preko usta.

Interakcije: nizak postotak interakcija, nizak postotak vezanja na proteine plazme, ne metabolizira se preko citokroma (CYT P-450).

Oksikodon

Sintetski derivat tebaina, sličan morfinu po osobinama i jakosti. Obično se rabi uz ne opioidne lijekove.

Oksikodon hidroklorid s kontroliranim oslobađanjem

Pogodan je pri jetrenoj i bubrežnoj insuficijenciji, nema klinički aktivnih metabolita, bioraspoloživost 60% - 87%, brz početak djelovanja (< 1 h), može se kombinirati s gabapentinom, amitriptilinom, antikonvulzivima.

Fentanil

Fentanil je opioidni agonist s vrlo izraženim analgetičkim, sedativnim i antitusičkim djelovanjem. Indikacija je iv. balansirana anestezija, analgezija u bolesnika na strojnoj ventilaciji, jaki bolovi (npr. infarkt miokarda), jaki bolovi pri zločudnoj bolesti. Doziranje fentanila u anesteziji i jedinici intenzivnoga liječenja mora biti pažljivo (voditi računa o zdravstvenom stanju bolesnika, npr. bradikardija, hipotonija, manjak volumena). Može se rabiti kao analgetik (2 do 10 mcg po kg) ili kao anestetik (20 do 100 mcg po kg). Početak nakon parenteralnog davanja vrlo je brz. Može se dati intratekalno, epiduralno, preko mukoznih membrana ili preko kože. Vrlo je jak analgetik, 0,05 - 0,1 mg fentanila odgovara analgetičkom učinku 10 mg morfina. Izaziva izrazitu depresiju disanja, pa ga mogu davati liječnici koji mogu izvršiti intubaciju i adekvatnu ventilaciju bolesnika. Fentanil je 80 do 100 puta jači od morfina. Veže se na μ -receptore, učinak mu je kratkotrajan, oko 30 minuta. Fentanil je izrazito lipofilan.

Derivati fentanila jesu sufentanil, alfentanil i remifentanil koji se rabe pri izvođenju anestezije, a ne rabe se za liječenje akutne i kronične boli.

Inicijalna doza za uvod u anesteziju: 1,5 - 4,5 mcg/kg (0,1-0,3 mg/70 kg); ponavljana doza: 1 - 3 mcg/kg (0,07 - 0,2 mg/70 kg).

Nuspojave su depresija disanja, pad tlaka, bradikardija, opstipacija, retencija urina, mučnina, povraćanje, mioza. Antidot je nalokson.

Kontraindikacije su preosjetljivost, trudnoća i dojenje (lijek prolazi posteljicu), a kod hipovolemije/hipotenzije opasnost od teškog stanja šoka.

Fentanil, transdermalni opioid

Fentanil se također rabi u obliku transdermalnih naljepaka (engl. *transdermal therapeutic system – TTS*) za liječenje vrlo jake kronične boli. Naljepak sadržava spremnik s fentanilom i lijepi se na bolesnikovu kožu. Otpuštanje lijeka traje 72 sata, a nakon toga se naljepak zamjeni novim. Dnevno pacijent primi oko 2,5 mg (25 mcg/h) do 10 mg (100 mcg/h) fentanila ili više (ovisno o jačini i broju naljepaka). Tablica 9. prikazuje različite doze fentanila dostupne preko naljepka.

Tablica 9. Transdermalni naljepci fentanila

Transdermalni naljepak za 72 sata	Ukupna doza
12,5 mcg/h	1,25 mg fentanila
25 mcg/h	2,5 mg fentanila
50 mcg/h	5,0 mg fentanila
75 mcg/h	7,5 mg fentanila
100 mcg/h	10,0 mg fentanila

Indikacije:

- za liječenje kronične karcinomske boli kada je potreba za opioidima stabilizirana
- liječenje kronične nekarcinomske boli koju nije moguće liječiti drugim analgeticima kad je intenzitet boli prema vizualno-analognoj ljestvici (engl. visual-analogue scale – VAS) veći od četiri (npr. osteoarthritis – artroza kuka, koljena, križobolja, osteoporiza, dijabetička neuropatija, reumatoидni artritis).

TTS naljepak fentanila kontraindiciran je za liječenja akutne boli. U Tablici 10. navedene su ekvivalentne doze opioida i TTS fentanila.

Tablica 10. Ekvivalentne doze opioida i TTS fentanila

Opioid	Na usta	TTS fentanil
Morfin sulfat	60 – 134 mg/dan	25 mcg/h
	315 – 404 mg/dan	100 mcg/h
Oksikodon hidroklorid	30 – 67 mg/dan	25 mcg/h
	157,5 – 202 mg/dan	100 mcg/h
Hidromorfon hidroklorid	8 – 17 mg/dan	25 mcg/h
	39,1 – 51 mg/dan	100 mcg/h
Metadon hidroklorid	20 – 40 mg/dan	25 mcg/h
	105 – 134 mg/dan	100 mcg/h
Kodein fosfat	150 – 447 mg/dan	25 mcg/h
	1048 – 1347 mg/dan	100 mcg/h

U Tablici 11. prikazan je odnos oralnog morfina, subkutanog diamorfina i transdermalnog fentanila.

Tablica 11. Odnosi između oralnog morfina, sk. diamorfina i transdermalnog naljepka

Morfin po. kratkodjelujući, 4 h (mg)	Morfin, po. dugodjelujući 24 h (mg)	Fentanil TTS mcg/h	Diamorfin sk. 24 h (mg)
5 - 20	30 - 130	25	10 - 40
25 - 35	140 - 220	50	50 - 70
40 - 50	230 - 310	75	80 - 100
55 - 65	320 - 400	100	110 - 130

Nuspojave: depresija disanja, ovisnost, porast intrakranijalnoga tlaka, bradikardija, hipotenzija, sedacija, mučnina, povraćanje, zatvor, glavobolja, svrbež, euforija, znojenje, zadržavanje mokraće, osip, eritem, halucinacije. Moguće pojave ustezanja (nakon prekida): mučnina, povraćanje, proljev, anksioznost, drhtanje. Ukidanje terapije radi se postupno, ne naglo. Lijek ne davati za vrijeme trudnoće i dojenja. Preporučuje se da pacijent ne upravlja motornim vozilom.

Meperidin

Meperidin (derivat fenilpiperidina) veže se na proteine plazme više nego morfin, oko 70%. Parenteralne i oralne doze lijeka iste su. Analgetički učinak započinje 15 minuta nakon oralnog davanja, vršak učinka nastaje za jedan do dva sata. Početak djelovanja nakon parenteralne primjene jest 10 minuta, a vršna koncentracija nastupa za jedan sat. Klinički analgetički učinak traje dva do četiri sata. Uobičajena je doza od 50 do 100 mg. Normeperidin je metabolit meperidina. Taj metabolit ima poluživot 15 do 20 sati. Oba se izlučuju preko bubrega i jetre. U bolesnika koji imaju oslabljenu funkciju bubrega i jetre može doći do akumulacije normeperidina. Normeperidin je toksičan i velike doze mogu izazvati tremor, mišićne trzaje, dilataciju zjenica, hiperaktivne refleks. Ako se meperidin kombinira s inhibitorima MAO-a, brojne se reakcije mogu vidjeti, uključujući respiracijsku depresiju ili ekscitaciju, hiperpireksiju i konvulzije. Meperidin ima slabe lokalne anestetičke učinke.

Tramadol

Tramadol je noviji sintetički opioidni analgetik koji ima slabu opioidnu aktivnost. Djeluje centralno i ima neuobičajen način djelovanja. Slabi je agonist μ -opioidnih receptora (OP3), inhibira ponovni „prihvrat“ norepinefrina i serotoninu. Njegova analgetička aktivnost značajno je slabija od one morfina (oko 10% - 20% aktivnosti morfina). Analgezija se postiže kombinacijom indirektne postsinaptičke aktivacije α -2-adrenoceptora i opioidnom aktivnošću. Tramadol se u SAD-u rabi samo kao oralni preparat. Ima slab potencijal za izazivanje ovisnosti i respiracijske depresije. Rabi se za srednje jaku bol, ali može se kombinirati s neopiodima za jaču bol.

Farmakokinetika: ima velik afinitet za tkiva s volumenom distribucije od 200 do 300 L, vezanje za proteine plazme iznosi 20%. Metabolizira se u jetri do o-desmetiltramadola koji podliježe sulfuraciji i glukuronidizaciji. Devedeset posto izlučuje se preko bubrega, a deset posto preko

jetre. Doza se smanjuje u bubrežnoj insuficijenciji i pri disfunkciji jetre. Eliminacijsko poluvrijeme iznosi pet sati.

Indikacije: rabi se za liječenje srednje jake do jake akutne boli, kao što su bolovi u vratu, akutna lumbalgija, akutna lumboishialgija, hernija diska, uklještenje živaca i živčanih korjenova. Također se rabi za liječenje srednje jake do jake kronične boli: osteoartroza zglobova i kralježaka, izvanzglobni reumatizam, bolovi kod drugih reumatskih bolesti, kronični regionalni bolni sindrom, područni bolni sindrom mišića - fascije, reumatski bolni sindrom.

Preporučuje se za liječenje neuropatske boli.

Doziranje: odrasli i djeca starija od 14 godina oralno 50 do 100 mg, svakih četiri do šest sati. Maksimalna dnevna doza 400 mg, nekada do 600 mg.

Kapi: 20 kapi (50 mg) ili 40 kapi (100 mg) svakih šest sati.

Supozitoriji: 100 mg svakih četiri do šest sati. Retard tablete 100 do 200 mg jedan do dva puta na dan. Dozu smanjiti kod insuficijencije jetre i bubrega.

Intramuskularno, intravenski (polako ili u infuziji) 50 do 100 mg, četiri do šest puta na dan.

Djeca u dobi iznad jedne godine 1 do 2 mg/kg.

U liječenju umjerene poslijeposetiopske boli oralno se daje 50 - 100 mg svaka četiri sata, a iv. 50 - 100 mg titracijom do učinka. Napose je koristan u bolesnika koji imaju problema s uzimanjem opioida ili nesteroidnih analgetika. Kombinira se s NSAIL lijekovima ili se rabi kao monoterapija.

Tramadol se primjenjuje u obliku kapsula, tableta, retard-pripravaka, čepića, kapi i injekcija.

Nuspojave

Mogu se javiti mučnina, vrtoglavica, glavobolje, znojenje, suha usta, ošamućenost, umor, povraćanje, zatvor, probavne smetnje, svrbež, kožni osip. Neželjeni učinci javljaju se kod 15% bolesnika.

Manje česte nuspojave: palpitacija, tahikardija, bradikardija, ortostatska hipotenzija ili kardiovaskularni kolaps ili porast krvnoga tlaka, respiracijska depresija, epileptiformne konvulzije, promjene apetita, parestezija, tremor, zbumjenost, poremećaj spavanja i noćne more, alergijske reakcije.

Nakon prekida terapije može se razviti (rjeđe) sindrom ustezanja.

Simptomi apstinencijskih reakcija uključuju: agitaciju, anksioznost, nervozu, nesanicu, hiperkinezze, tremor i gastrointestinalne simptome.

Kontraindikacije

Tramadol se ne smije davati bolesnicima koji su preosjetljivi na tramadol-hidroklorid, kod akutnog otrovanja alkoholom, sa sredstvima za uspavljanje, analgeticima ili drugim lijekovima koji djeluju na SŽS te pri liječenju inhibitorima MAO-a ili kod neliječene epilepsije.

Oprez je potreban pri davanju tramadola bolesnicima koji su ovisni o opioidima, imaju poremećaj svijesti nepoznata uzroka, s ozljedom glave, teškim oštećenjem funkcije jetre i bubrega, smetnje disanja ili povišeni intrakranijalni tlak.

Dugotrajna uporaba tramadola može dovesti do razvoja tolerancije, psihičke i fizičke ovisnosti. Postoji križna tolerancija s drugim opioidima.

Primjena tijekom trudnoće izuzetno, ako je nužna. Ne preporučuje se primjena tijekom dojenja. Može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima.

Interakcije: s inhibitorima MAO-a, antipsihoticima i/ili antidepresivima.

Pri istodobnoj primjeni tramadola i drugih serotonergičkih lijekova (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina, triptani ili inhibitori MAO-a) može se razviti serotonininski sindrom.

Znakovi serotonininskog sindroma mogu biti smetenost, agitiranost, povišena tjelesna temperatura, znojenje, ataksija, hiperrefleksija, mioklonus i dijareja.

Konsumacija alkohola može pojačati depresivni učinak na SŽS.

Potreban je oprez u bolesnika koji uzimaju antikoagulanse i započinju liječenje tramadolom.

Kombinacija: tramadol + paracetamol

Kombinacija tramadola i paracetamola za liječenje slabe do srednje jake boli, paracetamol 325 mg + tramadol 37,5 mg (doziranje: 2 x 1 ili 3 x 1 ili 3 x 2) te jači oblik: paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg (doziranje 2 - 3 x 1).

Opijadi (agonisti-antagonisti)

Derivati benzomorfana

Pentazocin

Pentazocin je sintetski opioidni analgetik, derivat benzomorfana. Veže se za κ - i δ -receptore i stimulira ih, dok vezanjem na μ -receptore njih blokira (djeluje antagonistički). Zbog navedenog kažemo da je pentazocin parcijalni agonist-antagonist. Analgetički učinak 30 do 60 mg pentazocina primijenjenoga intramuskularno ili subkutano odgovara približno učinku 10 mg morfina. Upotrebljava se za liječenje srednje jake i jake boli svih vrsta.

Indikacije: umjerena do jaka bol.

Upozorenje: pentazocin se ne smije davati ovisnicima o opijatima jer može doći do razvoja sindroma ustezanja (apstinencije). Ako se daje nakon anestezije s fentanilom, alfentanilom, sufentanilom djeluje antagonistički i ukida analgetički učinak opioda.

Također ga treba izbjegći u bolesnika s plućnom i/ili sistemnom hipertenzijom, slabom srčanom funkcijom i u bolesnika s porfirijom.

Kontraindikacije kao kod morfina

Nuspojave slično morfinu.

Doza: oralno 50 do 100 mg svaka tri do četiri sata (poslije jela). Maksimalna je doza 600 mg/dan. Djeca od 7 do 12 godina, 25 mg svaka tri do četiri sata. **Intramuskularno 30 do 60 mg, a intravenski 30 mg svaka tri do četiri sata.** Djeca od 7 do 12 godina sk. i im. 1 mg/kg, a iv. 0,5 mg/kg.

Derivati oripavina

Buprenorfin

Buprenorfin je opioidni analgetik, derivat oripavina, s agonističkim i antagonističkim svojstvima. Polusintetski derivat tebaina, visoko lipofilan s parcijalnom aktivnošću na μ -receptore i

vrlo malom aktivnošću na κ -receptore i σ -receptore. On ima kvalitativno slične učinke kao morfin po pitanju analgezije, SŽS-a i kardiovaskularnog učinka. Parcijalni je agonist s učinkom maksimalne doze. Buprenorfín također pokazuje parcijalni agonistički učinak na *opioid receptor-like receptor* (ORL-1). Aktivacija ORL-1 receptora također ima učinak na hiperalgeziju. Buprenorfín može reducirati učinak agonista (morfina, fentanila).

Indikacije: karcinomska bol, neuropatska bol, jaka kronična koštano-mišićna bol.

Doza: buprenorfín je vrlo jak analgetik, 0,4 mg je ekvivalent dozi od 10 mg morfina im., ali buprenorfín ima dugotrajnije djelovanje. Doza za analgeziju je 0,3 mg im. ili iv. svakih šest sati. Nakon im. davanja početni učinak vidi se nakon 15 minuta s vrškom od jednog sata. Nakon iv. davanja početak je djelovanja brz.

Pojedinačna doza: sublingvalno 0,2 - 0,4 mg, svakih šest do osam sati; im., iv. 0,15 - 0,3 mg, svakih šest do osam sati; epiduralno 0,15 - 0,3 mg (nastup djelovanja za 10 minuta, trajanje djelovanja 15 - 20 h), maksimalna je dnevna doza sublingvalno 1,6 mg, parenteralno 1,2 mg.

Terapiju započeti s naljepkom najmanje jakosti ako se započinje liječenje (Tablica 12.).

Tablica 12. Transdermalni naljepak Buprenorfína

Buprenorfín	TTS naljepak za 96 sati	Ukupna doza
TTS	35 mcg/h	20 mg
TTS	52,5 mcg/h	30 mg
TTS	70 mcg/h	40 mg

Terapijska doza postupno se titrira do zadovoljavajućega analgetičkog učinka. Sublingvalno se može dodati buprenorfín za probadajući bol. Ako se radi o rotaciji opioida, dozu treba preračunati prema tablici ekvivalentnih doza. Na jedan se recept može napisati maksimalno 0,32 g buprenorfína. Postoji maksimalna preporučena doza, a daljnje povećanje doze ne dovodi do pojačanja djelovanja („krovni učinak“).

Pri bubrežnoj se insuficijenciji buprenorfín može rabiti jer se farmakokinetika lijeka ne mijenja. U stanjima jetrene insuficijencije potreban je oprez jer se buprenorfín metabolizira u jetri.

Američka administracija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) preporučuje uzimati buprenorfín sublingvalno i u kombinaciji s naloksonom za liječenje ovisnosti. On je prvi lijek koji se upotrebljava u SAD-u za liječenje ovisnosti od heroina ili metadona ili za održavanje navikavanja. Zbog velikog afiniteta za receptore mogući simptomi ustezanja nastaju tek s latencijom od jednog tjedna do dvaju tjedana. Također, zbog njegova izraženog afiniteta za receptore, nalokson nije djelotvoran, nego je učinkovit centralni analeptik doksapram (amp \ddot{a} 1 mL = 20 mg). Doziranje 0,5 - 1,5 mg/kg iv., preko perfuzora 200 mg na 50 mL 0,9 % NaCl, 60-180 mg/h = 15-45 mL/h. Oslobođanjem adrenalina može dovesti do porasta tlaka.

Može izazvati simptome ustezanja kod ovisnika (nemir, anksioznost, nervozna, nesanica, hiperkineza, tremor, gastrointestinalni poremećaji), a sam izaziva ovisnost. Djeluje i sublingvalno šest do osam sati (odvikavanje). Nalokson samo djelomično antagonizira djelovanje buprenorfína. Naljepak djeluje 96 sati i nakon toga ga treba zamijeniti.

Kontraindikacije kao i kod morfína. Ne preporučuje se davanje osobama mlađim od 18 godina. Kontraindikacije su preosjetljivost na preparat, trudnoća i dojenje, liječenje inhibitorima MAO-

a, istodobno davanje lijekova koji dovode do depresije SŽS-a (anestetici, hipnotici, neuroleptici), miastenia gravis, delirium tremens.

Poseban oprez potreban je pri ozljedama glave, stanju šoka, gubitku svijesti, povećanome intrakranijalnom tlaku, teškim oštećenjima dišnog sustava, akutnim intoksikacijama alkoholom. Moguće je smanjenje sposobnosti upravljanja vozilom.

Nuspojave su mučnina, povraćanje, vrtoglavica, spastička opstipacija, retencija urina, glavobolja, eritem, pruritus, konfuzija, poremećaj spavanja, sedacija, smetenost, hipotenzija, depresija disanja, sniženje tlaka u plućnoj arteriji. Moguća je odgođena reakcija preosjetljivosti na mjestu primjene naljepka.

Maksimalne očekivane nuspojave buprenorfina slabije su izražene nego kod morfina.

Nalbufin

Nalbufin je agonist-antagonist. Glavni agonistički učinak ima na K-receptore. Ima krovni učinak na analgeziju i respiracijsku depresiju. Uobičajena je dnevna doza 30 mg. Disforiju izaziva aktivacija σ-receptora. Sedativni učinak sličan je učinku morfina. Znojenje i glavobolja mogu se zbiti. Uobičajena je doza u odraslih 10 mg svaka tri sata do šest sati parenteralno. Početak je učinka za 5 do 10 minuta, a trajanje je učinka od tri do šest sati.

2.5. Uporaba opioida

Procjena i odluka o primjeni opioida:

- odluka liječnika i bolesnika o uzimanju opioida
- odabir bolesnika koji imaju mogućnost za dobar uspjeh i nizak rizik
- odluka o dugotrajnom uzimanju kada je to nužno
- stalno praćenje bolesnika koji su na terapiji
- samo opioidna terapija nije dostatna, pa će se rabiti i drugi oblici liječenja
- nastojati održati nisku učinkovitu dozu opioida i na taj način smanjiti nuspojave na najmanju mjeru
- pažljivo povećavati dozu (razvoj tolerancije, ovisnosti)
- ukidanje terapije izvesti postupno (može se razviti sindrom ustezanja)
- voditi dobru zdravstvenu dokumentaciju.

Prepoznavanje rizika od zlouporabe opioida ili lošeg liječenja:

- anamnistički podatak o zlouporabi ili navikavanju
- obiteljska anamneza o zlouporabi ili navikavanju
- problematična, teška osobnost, slaba komunikacija
- podatak o depresiji ili zabrinutosti bolesnika
- pubertet, mladenačka dob
- nezaposlenost, nesposobnost, disfunkcija, neriješene parnice
- odbijanje druge terapije ili nijekanje njezine učinkovitosti.

Ustezanje opioida

Simptomi i znakovi:

hipertenzija, mučnina, povraćanje

moguća je aspiracija i aspiracijska pneumonija

grozna, osjećaj studeni, znojenje, dijareja, abdominalni grčevi i bolovi mišića.

Liječenje simptoma ustezanja

Važno je postupno smanjivati dozu i tako izbjegći sindrom ustezanja. Dati 25% do 40% prijašnje doze opioida. Pri teškim slučajevima davati klonidin 0,2 do 0,4 mg na dan. Mučninu liječiti proklorperazinom, metoklopramidom ili droperidolom. Mišićne i abdominalne grčeve ublažiti davanjem NSAIL-a.

Tolerancija, ovisnost, navikavanje

Učestalim ponovnim davanjem terapijskih doza morfina ili njegovih zamjena, oni značajno smanjuju učinak, a razvija se tolerancija na lijek. Usporedo s tolerancijom razvija se i fizička ovisnost. Fizička ovisnost definira se kao karakteristična pojava za sindrom ustezanja kada se prestane uzimati (davati) lijek ili kada se da antagonist. Mechanizam razvoja tolerancije i fizičke ovisnosti slabo je razjašnjen, ali stalna aktivacija μ -receptora, kakva se zbiva za vrijeme liječenja kronične boli, igra vrlo značajnu ulogu u nastanku i održavanju ovisnosti.

Zamjenski lijek pri fizičkoj ovisnosti jest metadon. Psihološka je ovisnost glavna poteškoća pri liječenju ovisnosti.

2.6. Antagonisti opioida

Pravi su opioidni antagonisti nalokson, naltrekson i nalmefen.

Nalokson

Nalokson je tzv. čisti opioidni antagonist koji može okupirati sve opioidne receptore. Najveći afinitet ima za μ -receptore. Male doze dane iv. ili im. prevenirat će ili promptno izvršiti ukidanje učinaka μ -receptor agonista. Sedativni je učinak također ukinut, može porasti krvni tlak. Nanglo ukidanje narkotičke depresije s velikim dozama naloksona može dovesti do mučnine i povraćanja, tahikardije, znojenja, hipertenzije, nemira i srčanog zastoja. Drugi neželjeni učinci mogu biti hipotenzija, ventrikularna tahikardija i fibrilacija i plućni edem. U ovisnika o opioidima nastaje akutni sindrom ustezanja. Da bi se navedeni učinci izbjegli, treba postupno давati antagonist.

Farmakokinetika

Vrijeme poluživota naloksona iznosi od 60 do 90 minuta u odraslih, a kod novorođenčadi do tri sata. Djelovanje je od jednog do četiri sata. Nalokson treba dati intravenski, intramuskularno ili subkutano jer se dan na usta brzo metabolizira i inaktivira. Nakon intravenske injekcije djelovanje započinje nakon jedne do dvije minute. Kada se da intramuskularno ili subkutano,

djelovanje započinje nakon dvije minute do pet minuta. Volumen raspodjele 5 L/kg, vezanje za proteine plazme 50%, eliminacija hepatičkom oksidacijom i glukuronidizacijom. Metaboliti i neizmijenjeni nalokson (koji se nije metabolizirao) izlučuju se preko urina. Trajanje djelovanja ovisi o koncentraciji opioda. Upotrebljava se u terapijske svrhe za poništenje respiracijske depresije koju su uzrokovali opioidi (ovisnost, anestezija). Kod predoziranja opioidom nalokson antagonizira štetne učinke opioida, pa se normalizira respiracija, vraća se svijest, ženice postaju normalno široke, aktivira se rad crijeva i vraća se osjet bola. Kada se nalokson daje po završetku anestezije, poništava se depresivni učinak, ali i analgetički učinak opioida, te bolesnik osjeća bol.

Zbog kratkog vremena poluživota valja brižljivo nadzirati i po potrebi dodati dozu (moguć „povratni učinak“).

Indiciran nakon uzimanja opioida kada nastupa respiracijska depresija (bradipneja) te poremećaj svijesti.

Doza

Nalokson (0,8 - 2 mg, maksimalno do 10 mg)

Pri poslijеoperacijskoj depresiji disanja (izazvanoj opioidom) liječenje se započinje s 0,1 do 0,2 mg intravenski i ponavlja nakon 2 minute, s obzirom na odgovor bolesnika. Može se dati i intravenska infuzija, započinje se s 2,5 µg/kg/h. U slučajevima teške respiracijske depresije novorođenčeta započinje se s dozom od 5 do 10 µg/kg, po potrebi ponoviti dozu do maksimalno 25 µg/kg.

Relativne su kontraindikacije trudnoća (prolazi posteljicu) i bolest srca.

Važna napomena

Djelovanje većine opioida dulje je nego djelovanje pojedinačne doze naloksona, pa je potrebno ponoviti dozu u vremenu od 15 do 90 minuta (prema kliničkim znakovima, npr. respiracijska depresija).

Naltrekson i nalmefen

Imaju dulji poluživot, osam do deset sati. Naltrekson se može dati i preko usta, jednokratna doza od 100 mg može blokirati učinak heroina tijekom 48 sati. Nalmefen se daje samo intravenski.

2.7. Literatura

- Aitkenhead, A.R., Smith, G., Rowbotham, D. J., *Textbook of Anaesthesia*, 5. izd. London: Churchill Livingstone.
- Arbaiza, D., Vidal, O., (2007), Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind placebo-controlled study, *Clinical Drug Investigation*, 1, str. 75 - 83.
- Ballantyne, J. C., (2006), *The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain Management*, 3. izd., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Barash, P. G. i sur., (2009), *Clinical Anesthesia*, 6. izd., Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- Borsook, D., (1994), Opioids and neurological effects, *Current Opinion in Anaesthesiology*, 7, str. 352 - 357.
- Dart, R. C., Woody, G. E., Kleber, H. D., (2005), Prescribing methadone as an analgesic, *Annals of Internal Medicine*, 143(8), str. 620.
- Duhmke, R. M., Cornblath, D. D., Hollingshead, J. R. F., (2005), Tramadol for neuropathic pain (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, str. 1 - 29.
- Dunn, K. M. i sur., (2010), Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study, *Annals of Internal Medicine*, 152(2), str. 85 - 92.
- Fields, H. L., (1987), *Pain*, New York: McGraw-Hill, str. 251 - 279.
- Gan, B., Almahrezi, A., Schreier, G., (2003), Methadone in the treatment of neuropathic pain, *Pain Research and Management*, 8(3), str. 149 - 54.
- Grond, S., Sablotzki, A., (2004), Clinical pharmacology of tramadol, *Clinical Pharmacokinetics*, 43(13), str. 879 - 923.
- Kahan, M., Wilson, L., Mailis-Gagnon, A., Srivastava, A., (2011), Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain. Clinical summary for family physicians. Part 2: special populations, *Canadian Family Physician*, 57, str. 1269 - 76 (Eng), str. e419 - 28 (Fr).
- Klepstad, P. i sur., (2005), Pain and pain treatments in European palliative care units A cross sectional survey from the European Association for Palliative CareResearch Network, *Palliative Medicine*, 19, str. 477 - 84.
- Krantz, M. J., Kutinsky, I. B., Robertson, A. D., Mehler, P. S., (2003), Dose related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsades de pointes, *Pharmacotherapy*, 23(6), str. 802 - 5.
- Layson-Wolf, C., Goode, J. V., Small, R. E., (2002), Clinical Use of Methadone, *Journal of Pain and Palliative care Pharmacology*, 16(1), str. 29 - 59.
- Leppert, W., Luczak, J., (2005), The role of tramadol in cancer pain treatment – a review, *Supportive Care Cancer*, 13, str. 5 - 17.
- Malan, T. P. Jr., (2000), Opioid pharmacology in anesthesia pain management, *ASA Refresher Lectures*, 422.
- McDonald, J., Lambert, D. G., (2005), Opioid receptors, *Continuing Education in Anesthesia. Critical Care and Pain*, 5, str. 22 - 25.
- Melzack, R. i Wall, P. D., (2003), *Handbook of Pain Management*, London: Churchill Livingstone.
- Muijsers, R. B. R., Wagstaff, A. J., (2001), Transdermal Fentanyl an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control, *Drugs*, 61(15), str. 2289 - 307.
- National Opioid Use Guideline Group, (2010), Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain. [internet], <raspoloživo na: http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/cgop_a00_executive_summary.html>, [pristupljeno 9. 01. 2014].
- Pasternak, G. W., (1993), Pharmacologic mechanism of opioid analgesics, *Clinical Neuropharmacology*, 16 (1), 6. izdanje, str. 492.
- RAN-Fentanyl Transdermal system product monograph 2006 Aug 18 Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc Mississauga Ontario.
- Reisine, T., Pasternak, G., (1996), Opioid analgesics and antagonists, u Hardman, J. G., Gilman, A. i sur., ur., *Goodman and Gilmans the pharmacological basis of therapeutics*, 9. izd., New York: McGraw-Hill.

- Repchinsky, C., ur., (2008), *Compendium of pharmaceuticals and specialties. The Canadian drug reference for health professionals*, Ottawa: Canadian Pharmacists Association.
- Sandoval, J. A., Furlan, A. D., Mailis-Gagnon, A., (2005), Oral methadone for chronic noncancer pain. Systematic literature review of reasons for administration, prescription patterns, effectiveness, and side effects, *Clinical Journal of Pain*, 21, str. 503 - 12.
- Stannard, C., Booth, S., (2004), *Pain*, 2. izd., London: Elsevier Churchill Lingstone.
- Twycross, R. G., (1999), Opioids, u Wall, P. D., Melzack. R., ur., *Textbook of pain*, 3. izd., Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Von Roenn, J. H., Paice, J. A., Preodor, M. E., (2006), *Current Diagnosis & Treatment Pain*, New York: Lange/McGraw-Hill.
- Vrhovac, B. i sur., (2007), *Farmakoterapijski priručnik*, 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada.
- Walker, P. W., Klein, D., Kasza, L., (2003), High dose methadone and ventricular arrhythmias: a report of three cases, *Pain*, 103, str. 321 - 4.
- Zacny, J. P., Lichtor, S. A., (2007), Within-subject comparison of the psychopharmacological profiles of oral oxycodone and oral morphine in non-drug- busingvolunteers, *Psychopharmacology*, 196(1), str. 105 - 16.

Dodatak 1: Obavijest za bolesnike

Poštovana/i,

budući da bol nije bilo moguće ublažiti/otkloniti dosad uzetim lijekovima (NSAIL, paracetamol, COX-2 inhibitori), pokušat ćemo Vašu bol ublažiti/otkloniti opioidom, pa Vas obavještavamo o korisnim i neželjenim učincima opioida, mogućim rizicima i komplikacijama te o čemu treba voditi računa kada ste na terapiji opioidom. Uvijek morate kazati istinu svom liječniku po pitanju svoga zdravstvenog stanja, lijekova koje uzimate, navika (pušenje cigareta, pušenje marihuane ili uzimanje drugih opioida, konzumiranje alkoholnih pića i drugo), morate obavijestiti liječnika o psihičkim poremećajima/bolestim i o svom poslu. Na pitanja (usmena i/ili pismena) odgovorite iskreno jer je to u Vašem interesu.

Opiodi se upotrebljavaju za liječenje jake akutne i kronične maligne boli te za liječenje dugotrajne nemaligne boli (križobolja, osteoartritis, neuropatska bol) kada drugim lijekovima ili postupcima nije moguće ublažiti/otkloniti bol.

Ne preporučuje se liječenje opioidima u sljedećim situacijama: povrede glave i povišeni intrakranijalni tlak, paralitički ilus, akutno oboljenje u trbuhi, usporeno pražnjenje želudca, kronična opstruktivna plućna bolest, reakcije preosjetljivosti, kronični zatvor, bronhijalna astma, istodobno konzumiranje alkohola, konzumiranje uličnih i prepisanih opioida (marihuana, kokain, heroin...) i psihostimulansa (LSD, amfetamin i ostali).

Neželjeni učinci opioida

Pospanost ili nesanica, omaglica, zatvor (opstipacija), mučnina, povraćanje, glavobolja, suhoća usta, znojenje, svrbež, drhtavica, alergijska reakcija, niža frekvencija disanja, usporeni refleksi, fizička ovisnost, tolerancija na lijek, navikavanje na lijek i nedovoljna analgezija.

Mogući rizici i komplikacije terapije

Zbog usporenih refleksa moguće su poteškoće i nezgode pri uporabi motornih vozila, radu s opasnim tvarima, vatrom, plamenom i ostalim. Liječenje opioidom može dovesti do fizičke i psihičke ovisnosti o opioidu. Kada se prestane uzimati opioid, može nastati sindrom ustezanja koji se manifestira sljedećim znakovima: curenje nosa, grčevi u trbuhi, proširenje zjenica oka, proljev, tresavica, bol, znakovi slični gripi.

Moguć je razvoj tolerancije. Doza lijeka koja je bila zadovoljavajuća i dovoljna za ublažavanje bolova više nije dovoljna, pa je potrebno povećati dozu opioida da bi se postigao isti učinak. Povećanjem doze u krajnjem se slučaju neće otkloniti bol, već će simptomi neželjenih učinaka (mučnina, povraćanje, opstipacija) biti izraženiji. Uzimanje hipnotika, anestetika, sedativa, antikonvulziva, antidepresiva, alkohola i drugih lijekova može izazvati neželjene nuspojave (zbog interakcija lijekova), pa morate obavijestiti liječnika o lijekovima koje upotrebljavate. Također, istovremena uporaba opioida i antagonista opioida (npr. nalbuphin, pentazocin) može izazvati sindrom ustezanja.

Čuvanje lijekova

Lijekovi moraju biti na sigurnom mjestu tako da nisu dostupni djeci ni drugim osobama koje bi ih mogle zlorabiti.

Napomena

Lijekove uzimati kako vam je liječnik prepisao. Ako vam nešto nije jasno, pitajte liječnika.

Upoznat sam s djelovanjem opioida.

Datum _____ Potpis bolesnika _____

Dodatak 2. Upitnik za bolesnike prije uključivanja opioidne terapije

Datum _____

Ime i prezime _____ Dob bolesnika _____

DG.: _____

Pitanja:

1. Je li netko u obitelji uzimao/uzima li nedozvoljena sredstva (opioide, stimulanse) ili alkohol u većim količinama? _____
2. Ima li netko u obitelji psihijatrijsko oboljenje? _____
3. Uzimate li vi lijekove: opioide, stimulanse, antidepresive i druge? Ako da, navedite koje. _____
4. Pušite li (koliko)? _____
5. Koliko cigareta popušte u prvom satu nakon buđenja? _____
6. Konzumirate li alkohol (navesti što i koliko)? _____
7. Imate li psihijatrijsko oboljenje? _____
8. Imate li smetnje koncentracije? _____
9. Imate li sređene obiteljske odnose? _____
10. Jeste li zaposleni? _____
11. Družite li s prijateljima? Ako da, rade li oni? _____
12. Imaju li vaši prijatelji poteškoća zbog konzumiranja alkohola ili opioida? _____
13. Dobivaju li vaši prijatelji prijave od policije? _____
14. Jeste li ikada dobili prijavu od policije? _____
15. Jeste li ikada bili uhićeni? Ako jeste, navedite zašto. _____
16. Jeste li imali prometnu nezgodu/nesreću? _____
17. Uzimate li lijek za poboljšanje sna? _____
18. Uzimate li lijekove za olakšanje napetosti? _____
19. Konzumirate li alkohol zbog olakšanja boli? _____
20. Pored lijekova koje vam je prepisao liječnik, uzimate li druge lijekove? _____
21. Imate li zatvor stolice, mučninu? _____
22. Koliko često tražite lijek protiv boli (recept) od hitne medicinske službe?

23. Koliko često pored svojih lijekova uzimate tuđe lijekove? _____
24. Jeste li kada bili testirani na droge, alkohol ili druge lijekove? _____

Potpis bolesnika: _____

Dodatak 3. Procjena učinkovitosti opioidne terapije

Datum: _____

Ime i prezime bolesnika _____

DG.: _____

Navesti terapiju koju uzima (sve lijekove i doze) _____

Analgezija (ocjena)

- Prosječna dnevna razina боли VAS (0 - 10) _____
- Probijajuća бол DA/NE, ako DA, VAS _____
- Intenzitet боли проšli tjedan VAS _____
- Intenzitet боли овaj tjedan VAS _____
- Ocjena уčinkovitosti терапије (ublažavanja боли) u postotcima (0% - 100%) _____

Dnevne aktivnosti

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

Neželjeni učinci

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

Ocjena liječnika (dojam koji ostavlja bolesnik):

- Ponašanje (dojam koji ostavlja bolesnik) _____
- Fizička aktivnost (radi, ne radi, aktivan, pasivan) _____

- Socijalne aktivnosti (druži se, s kim se druži)_____
- Prekršaji (prometni, drugi prekršaji, prijave/uhićenja): Da/Ne; ako da, koji____
- Ozljede (radne, prometne); DA/NE; ako da, koje_____

Plan daljnog liječenja

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

Zaključak liječnika: _____

Navesti datum i vrijeme sljedećega kontrolnog pregleda: _____

Dodatak 4. Suglasnost kojom bolesnik prihvata preporučeni postupak

Naziv nositelja zdravstvene djelatnosti: _____
Ustrojstvena jedinica: _____
Ime i prezime pacijenta: _____
Datum rođenja: _____
Spol: M Ž
Mjesto rođenja: _____
Adresa stanovanja: _____
Matični broj osigurane osobe u obveznom zdravstvenom osiguranju: _____
Ime i prezime zakonskog zastupnika, odnosno skrbnika: _____
(za pacijenta koji nije pri svijesti, za pacijenta s težom duševnom smetnjom te za poslovno nesposobnog ili maloljetnog pacijenta)

SUGLASNOST

KOJOM SE PRIHVACA PREPORUCENI DIJAGNOSTICKI, ODNOSNO TERAPIJSKI POSTUPAK

Izjavljujem da slobodnom voljom, utemeljenom na potpunoj obaviještenosti o preporučenom dijagnostičkom, odnosno terapijskom postupku koji sam dobio/la u pisanom obliku prihvacam:

(navesti preporučeni dijagnostički, odnosno terapijski postupak)

Potpis i faksimil doktora medicine: _____

Mjesto i datum: _____

Potpis pacijenta/zakonskog zastupnika/skrbnika: _____

IZJAVA O ODBIJANJU

KOJOM SE ODBIJA PREPORUČENI DIJAGNOSTICKI, ODNOSNO TERAPIJSKI POSTUPAK

Izjavljujem da slobodnom voljom, utemeljenom na potpunoj obaviještenosti o preporučenom dijagnostičkom, odnosno terapijskom postupku koji sam dobio/la u pisanom obliku odbijam:

(navesti preporučeni dijagnostički, odnosno terapijski postupak)

Potpis i faksimil doktora medicine: _____

Mjesto i datum: _____

Potpis pacijenta/zakonskog zastupnika/skrbnika _____

Dodatak 5. Izjava bolesnika da je upoznat s terapijom

Ambulanta: _____

Datum: _____

IZJAVA

Mene, _____, moj je liječnik _____ obavijestio o liječenju moje боли opioidima. Upoznat/a sam s pozitivnim i negativnim učincima opioida (nuspojave, razvoj tolerancije, sindrom ustezanja, ovisnost).

Izjavljujem:

- 1) da će opioidni lijek tražiti samo od svog liječnika (gore navedeni)
- 2) neću tražiti da opioidni lijek propisuje drugi liječnik
- 3) lijek će uzimati prema preporuci liječnika (neću mijenjati dozu lijeka)
- 4) svoje lijekove neću davati ukućanima, prijateljima, neću ih prodavati
- 5) neću uzimati opioide od drugih (ukućana, prijatelja, nepoznatih osoba)
- 6) ako izgubim recept, neću tražiti novi recept od svog liječnika, sačekat će sljedeći recept kada bude vrijeme
- 7) razumijem da će moj doktor prestati prepisivati opioide ako se ne budem držao/la dogovora i zlouporabim opioid.

Potpis _____

Dodatak 6. Zakonska regulativa

PRAVILNIK (NN 110/10)

O IZMJENAMA PRAVILNIKA O NAČINU PROPISIVANJA I IZDAVANJA LIJEKOVA NA RECEPTE

Članak 1.

U Pravilniku o načinu propisivanja i izdavanja lijekova na recept (Narodne novine broj 17/09., 46/09. i 4/10.) u članku 13. stavku 2. tablični prikaz mijenja se i glasi:

„Lijekovi koji sadrže opojne droge i psihotropne tvari propisuju se samo ako su prijeko potrebni i ako su u uporabi na osnovi Zakona o lijekovima.“

Doktor koji je prepisao lijek može na recept prepisati najviše:

ATK šifra	Nezaštićeno ime	Količina
N02AA01	morfín	6,0 g
N02AA02	morfín	6,0 g
N02AA03	hidromorfon	0,45 g
N02AA05	oksikodon	1,12 g
N02AB03	fentanil	0,084 g
N02AD01	pentazocin	5,0 g
N02AE01 N07BC01	buprenorfin	0,32 g
N03AA01	metilfenobarbiton	10,0 g
N03AA02	fenobarbiton	2,0 g
N05BC01	meprobamat	8,0 g
N07BC02	metadon	0,2 g
N07BC51	buprenorfin+nalokson	0,32
R05DA04	kodein fosfat	0,3 g

Recept kojim se propisuje lijek koji sadrži opojne droge i psihotropne tvari izdaje se u dvama primjercima s oznakom „kopija“ na drugom primjerku i naznakom rednog broja evidencijske knjige o izdanom receptu.

Doktor koji je prepisao lijek obvezan je voditi posebnu knjigu evidencija o opojnim drogama i psihotropnim tvarima prepisanim na recepte.

PRAVILNIK O UVJETIMA I NAČINU POSTUPANJA S NARKOTICIMA I PSIHOTROPNIM TVARIMA

NN 62/99 (18. 6. 1999.)

PRAVILNIK O UVJETIMA I NAČINU POSTUPANJA S NARKOTICIMA I PSIHOTROPNIM TVARIMA, POSTUPKU DAVANJA SUGLASNOSTI ZA UVOZ I IZVOZ NARKOTIKA I PSIHOTROPNIH TVARI, TE UVJETIMA I NAČINU PROMETA I VOĐENJA OČEVIDNIKA PROMETA NARKOTIKA I PSIHOTROPNIH TVARI.

NN 122/99 (23. 11. 1999.)

PRAVILNIK O IZMJENI PRAVILNIKA O UVJETIMA I NAČINU POSTUPANJA S NARKOTICIMA I PSIHOTROPNIM TVARIMA, POSTUPKU DAVANJA SUGLASNOSTI ZA UVOZ I IZVOZ NARKOTIKA I PSIHOTROPNIH TVARI, TE UVJETIMA I NAČINU PROMETA I VOĐENJA OČEVIDNIKA PROMETA NARKOTIKA I PSIHOTROPNIH TVARI

NN 4/10

PRAVILNIK O IZMJENAMA I DOPUNAMA PRAVILNIKA O NAČINU PROPISIVANJA I IZDAVANJA LIJEKOVA NA RECEPT

NN 46/09

PRAVILNIK O IZMJENAMA I DOPUNAMA PRAVILNIKA O NAČINU PROPISIVANJA I IZDAVANJA LIJEKOVA NA RECEPT

NN 131 /10

PRAVILNIK O IZMJENAMA I DOPUNAMA PRAVILNIKA O PROPISIVANJU I IZDAVANJU LIJEKOVA NA RECEPT

NN 1/11

PRAVILNIK O IZMJENAMA PRAVILNIKA O NAČINU PROPISIVANJA I IZDAVANJA LIJEKOVA NA RECEPT

NN 52/11

PRAVILNIK O IZMJENI I DOPUNI PRAVILNIKA O NAČINU PROPISIVANJU I IZDAVANJA LIJEKOVA NA RECEPT

NN 107/01.

ZAKON O SUZBIJANJU ZLOUPORABE OPOJNIH DROGA

Članak 2.

1. Opojna droga jest svaka tvar prirodnoga ili umjetnoga podrijetla, uključivši psihotropne tvari, uvrštene u popis opojnih droga i psihotropnih tvari.
10. Ovisnost jest stanje neodoljive potrebe (psihičke ili fizičke) za uporabom opojne droge.
11. Ovisnik o opojnoj drogi jest osoba koja se uporabom opojne droge dovela u stanje ovisnosti.
12. Povremeni uzimatelj opojne droge jest osoba koja jednokratno, prigodno ili povremeno uzima opojne droge kod koje se još nije razvilo stanje ovisnosti.
13. Sustav specifičnih postupaka za prevenciju ovisnosti i skrb o ovisnicima obuhvaća specifične mjere i postupke usmjerene na suzbijanje zlouporabe opojnih droga, smanjenje štetnih posljedica i oslobađanje od ovisnosti o opojnoj drogi te osiguranje stalne stručne pomoći i nadzora ovisnika.
14. Pomoć ovisniku i povremenom uzimatelju opojne droge jest pomoć poduzimanjem mera socijalne skrbi (psihosocijalna rehabilitacija, savjetovanje i resocijalizacija ovisnika o opojnim drogama).
15. Zlouporaba opojne droge jest uzgoj biljke za dobivanje opojne droge, posjedovanje sredstava za izradu te posjedovanje i promet opojne droge i tvari koja se može uporabiti za izradu opojne droge protivno odredbama ovoga Zakona.

(2) Popis opojnih droga, psihotropnih tvari i biljaka iz kojih se može dobiti opojna droga te tvari koje se mogu uporabiti za izradu opojnih droga iz stavka 1. točke 1., 2. i 3. ovoga članka donosi ministar zdravstva.

Glava IV. SUSTAV ZA PREVENCIJU OVISNOSTI I POMOĆ OVISNIKU I POVREMENOM UZIMATELJU OPOJNE DROGE

1. Liječenje i skrb o ovisniku i povremenom uzimatelju opojne droge

Članak 34.

(1) Liječenje ovisnika i povremenih uzimatelja opojne droge provode zdravstvene ustanove i zdravstveni djelatnici sukladno propisima iz područja zdravstva.

(2) Radi prevencije ovisnosti i provedbe specifičnih postupaka za oslobađanje od ovisnosti, mera i postupaka skrbi o ovisnicima i povremenim uzimateljima opojnih droga osniva se Hrvatski zavod za prevenciju ovisnosti (u dalnjem tekstu: Zavod).

2. Pomoć ovisniku i povremenom uzimatelju opojne droge

Članak 37.

(1) Pomoć ovisniku i povremenom uzimatelju opojne droge pružaju centri za socijalnu skrb i druge ustanove socijalne skrbi, a mogu je pružati vjerske zajednice, udruge te pravne i fizičke osobe. Ta se pomoć pruža sukladno propisima o socijalnoj skrbi prema programu koji donosi ministar zdravstva uz prethodnu suglasnost ministra za rad i socijalnu skrb i mišljenje Zavoda.

(2) U ostvarivanju pomoći iz stavka 1. ovoga članka ovisnik i povremeni uzimatelj opojne droge imaju prava i dužnosti prema propisima o socijalnoj skrbi.

Članak 38.

(1) U provedbi pomoći ovisniku i povremenom uzimatelju opojne droge savjetodavnim radom sudjeluje Centar za socijalnu skrb.

(2) Centar za socijalnu skrb obavlja savjetodavni rad s ovisnikom i povremenim uzimateljem opojne droge u suradnji sa županijskim, odnosno gradskim centrom.

(3) Posebne mjere pomoći ovisniku o opojnoj drogi (terapijske zajednice i slično) provode se sukladno programu iz članka 37. stavka 1. ovoga Zakona.

NN 87/02

ZAKON O IZMJENI ZAKONA O SUZBIJANJU ZLOUPORABE OPOJNIH DROGA

NN 163/03

ZAKON O IZMJENAMA I DOPUNAMA ZAKONA O SUZBIJANJU ZLOUPORABE OPOJNIH DROGA

NN 141/04

ZAKON O IZMJENAMA I DOPUNI ZAKONA O SUZBIJANJU ZLOUPORABE OPOJNIH DROGA

NN 40 /07

ZAKON O IZMJENI ZAKONA O SUZBIJANJU ZLOUPORABE OPOJNIH DROGA

NN 149/09

ZAKON O IZMJENAMA I DOPUNI ZAKONA O SUZBIJANJU ZLOUPORABE OPOJNIH DROGA

Popis opojnih droga, psihotropnih tvari i biljaka

(NN 50/09)

POPIS OPOJNIH DROGA, PSIHOTROPNIH TVARI I BILJAKA IZ KOJIH SE MOŽE DOBITI OPOJNA DROGA TE TVARI KOJE SE MOGU UPORABITI ZA IZRADU OPOJNIH DROGA
NN 2/10.

DOPUNA POPISA OPOJNIH DROGA, PSIHOTROPNIH TVARI I BILJAKA IZ KOJIH SE MOŽE DOBITI OPOJNA DROGA TE TVARI KOJE SE MOGU UPORABITI ZA IZRADU OPOJNIH DROGA

NN 19/11.

IZMJENE I DOPUNE POPISA DROGA, PSIHOTROPNIH TVARI I BILJAKA IZ KOJIH SE MOŽE DOBITI DROGA TE TVARI KOJE SE MOGU UPORABITI ZA IZRADU DROGA.

Bilješke

