

FARMAKOTERAPIJA BOLA

Prof. dr Sonja Vučković

UVOD

Veština lečenja bola je izabrati lek(ove) i/ili jedan ili više nemedikamentnih postupaka koji će obezbediti maksimalnu efikasnost i najmanje neželjenih efekata za svakog pacijenta pojedinačno.

Između pacijenata postoje značajne razlike, kako u percepciji bola, tako i u odgovoru na terapiju.

Izbor terapije zavisi od karakteristika bola, pacijenta, kao i samog leka.

Pri izboru analgetika neophodno je:

- Dati najbezbedniji efikasan lek
- Dati najmanju efikasnu dozu,
- Izbegavati klinički značajne neželjene interakcije sa drugim lekovima.

NEOPIOIDNI ANALGETICI

Efikasnost neopioidnih analgetika

Paracetamol i NSAID su efikasni analgetici kada je bol slab do umereno jak. Paracetamol je manje efikasan analgetik od NSAID i ima slabo izraženo antiinflamatorno dejstvo. Između pojedinih NSAID, uključujući i neselektivne i COX-2 selektivne (koksibi), nema značajnih razlika u efikasnosti, ali postoje značajne interindividualne varijacije u odgovoru.

Kod sporadičnog bola, neopioidni analgetici mogu se uzimati po potrebi. Međutim, kako su analgetici u principu mnogo efikasniji u prevenciji nego u otklanjanju već postojećeg bola, redovna primena (po satnici) mnogo je delotvornija i preporučuje se kod kontinuiranog bola. Bol počinje da popušta ubrzo posle primene prve doze, ali puni analgetički efekat postiže se posle jedne do dve nedelje. Za postizanje punog antiinflamatornog dejstva NSAID potrebno je da prođe tri nedelje terapije.

Kako glavne razlike između neopioidnih analgetika nisu u efikasnosti, već u bezbednosti primene, pri izboru neopioidnog analgetika prvenstveno se vodi računa o neželjenim dejstvima koja se javljaju pri terapijskim dozama (npr. gastrointestinalni, renalni i kardiovaskularni neželjeni efekti), stanju pacijenta (npr. trombocitopenija, hipovolemija) i pratećim oboljenjima (npr. astma, oboljenja kardiovaskularnog, gastrointestinalnog sistema, bubrega, jetre), kao i interakcijama sa drugim lekovima (npr. varfarin, aspirin).

Podnošljivost neopioidnih analgetika

U terapijskim dozama paracetamol može da izazove manje ozbiljna, ali ne i ozbiljna neželjena dejstva.

U terapijskim dozama NSAID mogu da izazovu brojna neželjena dejstva, a među njima i ozbiljna neželjena dejstva.

Pre započinjanja terapije za svakog pacijenta pojedinačno treba odmeriti odnos između koristi i rizika od neželjenih dejstava.

Paracetamol

Paracetamol (acetaminofen) najbezbedniji je analgetik i antipiretik, samo ako se ne predozira, jer u tom slučaju može da izazove teško oštećenje jetre.

Kod osoba na terapiji paracetamolom incidenca neželjenih dejstava na gastrointestinalnom traktu značajno je manja u odnosu na osobe koje uzimaju NSAIL, i ona su po pravilu blaga. Takođe, za razliku od NSAIL, paracetamol ne ispoljava neželjena dejstva na kardiovaskularnom sistemu i ne inhibiše agregaciju trombocita.

Zbog bolje podnošljivosti paracetamola u odnosu na NSAIL, pri izboru neopioidnog analgetika, prednost se daje paracetamolu, pogotovo kod osoba starijeg životnog doba, sa rizikom od neželjenih dejstava na gastrointestinalnom traktu i kardiovaskularnom sistemu, koje koriste aspirin u profilaksi kardiovaskularnih oboljenja. Na primer, kod degenerativnog oboljenja zglobova, osteoartrisa, paracetamol je lek prvog izbora (do 4 g/dan) zbog značajno manje neželjenih efekata, mada su NSAIL efikasniji. Oštećenja jetre se mogu očekivati pri primeni doza većih od 4 g/dan kod odraslih, odnosno 65 mg/kg/dan kod dece. Oprez se preporučuje kod osoba sa oštećenom funkcijom jetre, bubrega, kao i onih koji konzumiraju alkohol. Kod starijih osoba, kao i osoba sa već prisutnim poremećajem funkcije jetre ne preporučuje se dnevna doza veća od 2 g.

Predoziranje ili trovanje paracetamolom je urgentno stanje u medicini i zahteva hitnu hospitalizaciju, bez obzira da li je pacijent sa ili bez tegoba.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

NSAIL primenjeni u terapijskim dozama mogu izazvati ozbiljna neželjena dejstva (npr. gastrointestinalni trakt, bubreg i kardiovaskularni sistem). Kod akutne primene NSAIL, najozbiljnija neželjena dejstva odnose se na poremećaj funkcije bubrega i kogulabilnost krvi. Incidenca krvarenja iz ulkusa želuca ili duodenuma veća je kod hronične nego akutne primene NSAIL.

Neželjena dejstva NSAIL na gastrointestinalnom traktu

Ako se oralni NSAIL koriste najmanje 2 meseca, rizik od pojave ulkusa dijagnostikovanog gastrokopski iznosi 1:5, od simptomatskog ulkusa 1:70, od ulkusa koji krvari 1:150, a smrt od ulkusa koji krvari je 1: 1300. Pojava gastrointestinalnih komplikacija izazvanih primenom NSAIL zavisi od leka, doze, dužine primene i karakteristika pacijenta. Faktori rizika za ispoljavanje neželjenih dejstava NSAIL na nivou gastrointestinalnog trakta su: prethodna pojava ulkusa, starije životno doba, primena oralnih antikoagulanasa, kortikosteroida, antineoplastičnih lekova koji oštećuju sluzokožu gastrointestinalnog trakta i dr. Kod osoba sa rizikom od pojave ulkusa želuca ili duodenuma preporučuju se primena neselektivnih NSAIL zajedno sa gastroprotektivnim lekovima (inhibitori protonske pumpe ili mizoprostol). Kod osoba sa visokim rizikom od nastanka ulkusa, perforacije ili krvarenja mogu se primeniti COX-2 selektivni NSAIL, ali prethodno kod ovih osoba mora se isključiti rizik od kardiovaskularnih neželjenih dejstava.

Neželjena dejstva NSAIL na bubrege

Neželjena dejstva NSAIL na bubrege su: poremećaj vode i elektrolita (npr. edemi, retencija natrijum-hlorida i vode, hiperkalijemija), akutna bubrežna insuficijencija, nefrotski sindrom, papilarna nekroza, kao i druge sistemske interakcije (npr. lečena hipertenzija, hronična srčana insuficijencija).

Kod oko 20% osoba koje uzimaju NSAIL razviće se jedan ili više poremećaja funkcije bubrega. Najčešća neželjena dejstva NSAIL na bubrege su retencija natrijuma i pojava edema. Nema razlike u neželjenim dejstvima na bubrege između neselektivnih i COX-2 selektivnih NSAIL.

Osobe sa povećanim rizikom za razvoj neželjenih dejstava NSAIL na bubrege su: starije osobe sa smanjenom glomerularnom filtracijom, osobe sa hipovolemijom, sa oboljenjem bubrega, pridruženim bolestima (hipertenzija, hronična srčana insuficijencija, dijabetes melitus, ciroza, multipli mijelom), kao i osobe koje su na terapiji ACE inhibitorima i nefrotoksičnim lekovima (npr. diuretici, cisplatin, aminoglikozidi, amfotericin B). Kod ovih pacijenata treba koristiti najmanju moguću dozu NSAIL.

Neželjena dejstva NSAIL na kardiovaskularnom sistemu

Treba imati na umu da svi NSAIL (i neselektivni i COX-2 selektivni) imaju potencijal da izazovu neželjena dejstva na kardiovaskularnom sistemu kao što su hipertenzija, kongestivna srčana slabost, a takođe i protrombotične efekte sa predispozicijom ka tranzitornom ishemijskom ataku/moždanom udaru, infarktu miokarda i oboljenju perifernih krvnih sudova. Ovi efekti variraju od leka do leka, ali su komparativne studije za sada oskudne. Toksičnost je dozno-zavisna i verovatno se povećava sa dužinom terapije. Prema trenutno važećim stavovima, pre uvođenja NSAIL treba razmotriti rizik za nastanak kardiovaskularnih neželjenih dejstava, propisati najbezbedniji efikasni NSAIL, u najmanjoj efikasnoj dozi i što kraće vreme.

NSAIL mogu da povise krvni pritisak. Najveće povišenje krvnog pritiska izazvano primenom NSAIL je kod pacijenata na terapiji beta blokatorima, vazodilatatorima, inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitorima) i diureticima.

Za razliku od NSAIL, paracetamol se smatra bezbednom analgetikom kod osoba sa kardiovaskularnim oboljenjima.

Septembra 2004. god. jedan od prvih selektivnih inhibitora COX-2, rofekoksib (Vioxx[®], Merck), povučen je iz upotrebe jer je u placebo-kontrolisanoj studiji koja je ispitivala njegovu efikasnost u prevenciji nastanka rekurentnih polipa kolona, pokazano da povećava rizik od nastanka ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, uključujući infarkt miokarda i moždani udar.

Aprila 2005, valdekoksib (Bextra[®], Pfizer) takođe je povučen zbog pojave veće incidence trombotičnih događaja, kao i toksičnih dejstava na koži kod pacijenata koji su imali kardiovaskularne hirurške intervencije. Prema trenutno važećim stavovima, COX-2 selektivnim NSAIL daje se prednost u odnosu na neselektivne NSAIL samo kod osoba sa visokim rizikom od nastanka gastroduodenalnog ulkusa, perforacije ili krvarenja, ali prethodno kod ovih osoba mora da se isključi rizik od kardiovaskularnih događaja. COX-2 selektivni NSAIL kontraindikovani su kod ishemijske bolesti srca, cerebrovaskularnih oboljenja, oboljenja perifernih arterija, kao i kod umerene i teške slabosti srca. Takođe, koksibi se moraju oprezno koristiti kod osoba sa anamnestičkim podacima o srčanoj slabosti, disfunkciji leve komore, kod pacijenata sa hipertenzijom, sa edemima bilo koje etiologije, kao i pacijenata sa faktorima rizika za nastanak srčane slabosti.

Pitanje na koje još uvek nemamo definitivni odgovor je da li i neselektivni NSAIL mogu da povećaju rizik od trombotičnih događaja. Brojne retrospektivne epidemiološke studije koje su usledile pokazale su da i primena neselektivnih NSAIL može biti praćena malim porastom rizika od trombotičnih događaja, posebno kad se koriste u velikim dozama i duže vreme.

Može se zaključiti da kontroverze oko kardiovaskularnih neželjenih dejstava, kako COX-2 selektivnih, tako i neselektivnih NSAIL još uvek postoje. U toku je velika prospektivna randomizirana klinička studija (PRECISION studija) koja poredi bezbednost celekoksiba, naproksena i ibuprofena kod pacijenata sa umerenim rizikom od kardiovaskularnih oboljenja. Rezultati ove studije očekuju se tek posle 2011. god. Do tada se lekari moraju oslanjati na dosadašnja iskustva i rezultate farmakoepidemioloških studija.

Ostala neželjena dejstva NSAIL

Neselektivni NSAIL značajno produžuju vreme krvarenja (za oko 30%), iako su ove vrednosti još uvek unutar normalnog opsega. Ovaj efekt traje danima posle primene aspirina, a svega nekoliko sati posle primene drugih NSAIL. Kod osoba kod kojih je funkcija trombocita smanjena zbog bolesti ili antineoplastične terapije, primena neselektivnih NSAIL može još više da poveća sklonost ka krvarenju. NSAIL treba obustaviti 2-3 dana pre hirurške intervencije.

NSAIL mogu da pogoršaju astmu i ne smeju se koristiti kod osoba koje su ranije imale pogoršanje astme, angioedem, urtikariju ili rinitis za vreme primene aspirina ili NSAIL. NSAIL svojim antiinflamatornim i antipiretičkim efektom mogu maskirati znake infekcije, što može biti od posebnog značaja kod osoba sa neutropenijom.

OPIOIDNI ANALGETICI

Kada se koriste pravilno i u medicinske svrhe, opioidi su bezbedni i efikasni lekovi. Opioidni analgetici su indikovani u terapiji: jakih akutnih bolova (npr. opekotine, trauma, infarkt miokarda, hirurške intervencije i druge bolne procedure), umerenih do jakih bolova malignog porekla, umerenih do jakih hroničnih nemalighnih bolova organskog porekla, jakih neuropatskih bolova. Opioidni analgetici se koriste neposredno pre ili za vreme anestezije jer smanjuju potrebe za drugim lekovima tokom anestezije, a mogu u velikim dozama i kao samostalni anestetici kardiovaskularne operacije). Takođe, koriste se za otklanjanje postoperativnog bola.

Izbor opioidnog analgetika zavisi od karakteristika bola, pacijenta i samog leka.

Na osnovu interakcije sa receptorima, opioidni analgetici dele se na: agoniste (npr. morfin, fentanil, hidromorfon, metadon) i parcijalne agoniste (npr. buprenorfin), agoniste-antagoniste (npr. nalbufin, pentazocin, butorfanol) (Tabela 1). Efekti opioidnih analgetika antagonizuju se naloksonom i naltreksonom.

Najveći broj opioidnih analgetika, koji je danas u kliničkoj primeni, relativno je selektivan za μ opioidne receptore (agonisti) i ispoljava farmakološki profil sličan morfinu. To su najjači analgetici uopšte. Za razliku od neopioindnih analgetika, kao i slabih opioidnih analgetika, jaki opioidni analgetici nemaju gornju granicu efikasnosti tj. mogu da otklone i najjače bolove. Njihova efikasnost limitirana je samo pojavom neželjenih dejstava, pre svega depresijom disanja. Agonisti-antagonisti (agonisti κ - antagonisti μ) manje su efikasni u odnosu na μ agoniste. U analgetičkim dozama mogu da izazovu jaku sedaciju, psihomimetske efekte (npr. halucinacije, noćne more i anksioznost), pokazuju nešto manju sklonost ka razvoju tolerancije i zavisnosti od μ agonista i izazivaju nešto manju depresija disanja.

Opioidni analgetici ispoljavaju veliki broj zajedničkih neželjenih efekata, iako postoje kvantitativne i kvalitativne razlike. Najčešće neželjena dejstva su mučnina i povraćanje (naročito u početku terapije), opstipacija, suvoća usta, spazam žučnih puteva; veće doze mogu da izazovu rigiditet mišića, hipotenziju, kao i depresiju disanja. Ostala, česta neželjena dejstva su bradikardija, tahikardija, palpitacije, posturalna hipotenzija, halucinacije, vertigo, euforija, disforija, promena raspoloženja, zavisnost, vrtoglavica, konfuzija, pospanost, poremećaj spavanja, glavobolja, seksualna disfunkcija, otežano mokrenje, retencija urina, spazam uretera, mioza, poremećaj vida, znojenje, crvenilo kože, ospa, urtikarija i svrab. Opioidi mogu da naruše sposobnost upravljanja motornim vozilima i mašinama.

Doze opioidnih analgetika trebalo bi tako odrediti da one izazovu maksimalni analgetički efekt praćen minimalnim ili prihvatljivim neželjenim dejstvima. Nesumljivo, najopasnije neželjeno dejstvo je depresija disanja. Međutim, kako su bol i opioidi antagonisti, bol štiti pacijenta od depresije disanja, sem u slučaju da je doza opioida veća od bola koji treba

antagonizovati. Zbog nastanka tolerancije, depresija disanja se ređe javlja kod osoba na dugotrajnoj terapiji opioidnim analgeticima. Obično se javlja u početku primene opioidnih analgetika, ili kad se doza povećava, i tada je potrebno pratiti broj respiracija u minuti. Tolerancija i fizička zavisnost (apstinencijalni sindrom) mogu se javiti pri dužoj primeni opioida, ali to ne treba da spreči njihovu primenu. Tolerancija se razvija prema svim dejstvima osim prema opstipaciji (zahteva redovnu primenu laksanasa ili perifernih antagonista opioidnih receptora kao što je metilnaltrekson ili alvimopan) i miozi. Nekad je potrebno da se doza opioidnog analgetika povećava da bi se postigao isti analgetički efekt kao na početku primene. Kao što je već rečeno, ukrštena tolerancija među μ agonistima postoji, ali nije potpuna, što daje mogućnost rotacije opioida i postizanja boljeg analgetičkog odgovora. Što se tiče apstinencijalnog sindroma, savetuje se postepeni prekid terapije jer se time može sprečiti njegova pojava nakon duže primene opioida. Samo tolerancija i apstinencijalni sindrom nisu dovoljni za dijagnozu sindroma zavisnosti od opioidnih analgetika. Za to je neophodno prisustvo psihičke zavisnosti koju karakteriše neodoljiva, stalna želja da se uživa (koristi) lek, gubitak kontrole korišćenja leka, poremećaj funkcionisanja, uključujući tu i zanemarivanje drugih zadovoljstava i interesovanja, stalno korišćenje leka, bez obzira na štetne posledice po obolelog. Kod bolesnika sa kancerskim bolom koji se leče morfinom nema neodoljive "gladi" za lekom, kao ni abnormalnog ponašanja bolesnika. Naprotiv, dobra analgezija omogućava normalno funkcionisanje i popravlja kvalitet života bolesnika. Stalni kancerski bol zahteva regularnu kontrolu analgeticima po satnici, a ne po potrebi. Povećanje doza leka najčešće je uslovljeno progresijom bolesti i neophodno je za optimalnu analgeziju, a kada se optimalna doza leka postigne, ona obično ostaje nepromenjena tokom određenog vremenskog perioda. Jatrogeno izazavana patološka zavisnost na opioidne analgetike kod bolesnika sa kancerskim bolom u prospektivnim studijama veoma je retka i zabeležena je kod ne više od oko 2% bolesnika. Rizik od jatrogene zavisnosti kod bolesnika sa kancerskim bolom koji se leče morfinom ili opioidima vrlo je mali, a možda i ne postoji, te ni jedan bolesnik ne sme da živi ili da umire sa nelečenim bolom.

Tabela 1 Opioidni analgetici

***Morfin** je najčešće korišćeni opioidni analgetik u terapiji jakih bolova i predstavlja standard sa kojim se porede ostali analgetici. Tokom primene morfina treba brižljivo pratiti popuštanje bola i eventualnu pojavu neželjenih efekata, a posebno depresiju disanja. Morfin često izaziva mučninu i povraćanje. Budući da je resorpcija iz gastrointestinalnog trakta spora i nepredvidljiva, oralne doze su oko 2 puta veće od parenteralnih.

Akutni bol može da se otkloni supkutanom (ne kod edematoznih pacijenata) ili intramuskularnom injekcijom. Početna doza kod s.c. ili i.m. primene je 10 mg (stariji i kahektični 5 mg) svaka 4 h (u početku tokom titracije i češće) i podešava se dalje prema odgovoru.

Kod hroničnog bola morfin se obično primenjuje *per os* (tablete ili rastvor), a može i s.c. ili i.m.. Početna doza je 5–20 mg na svaka 4 h i podešava se prema odgovoru. Ako prva doza nije dovoljna, sledeće doza se povećava za 50% dok se ne dostigne najmanja doza koja olakšava bol. Kad je bol pod kontrolom i utvrđena je 24-časovna doza, mogu se primeniti preparati sa produženim dejstvom na 12 ili 24h, u dozi koja je prethodno utvrđena. Ova doza je obično 10-20 mg na 12h kod osoba koje ranije nisu koristile analgetike (osim paracetamola), ali ako su već koristili blaže opioide, onda obično iznosi 20-30 mg na 12h. Primenjuje se regularno, tj. prema satnici. Ukoliko između primene regularnih doza dođe do pojave bola (tzv. probojni bol) primenjuje se dodatna doza brzo- i kratko-delujućeg preparata morfina. Dodatna doza se takođe može dati 30 minuta pre

neke aktivnosti koja provocira bol (npr. previjanje rane). Povremeno može biti potrebno povećati regularnu dozu, ali ne sme se menjati interval doziranja. Nekad se kod bolova koji dugo traju i progrediraju postepenim povećavanjem može dostići i doza od 100 mg ili više koliko je potrebno za suzbijanje jakih bolova. Zamene za morfin su hidromorfon, metadon, oksikodon i transdermalni fentanil.

Infarkt miokarda: spora i.v. injekcija 10 mg (2 mg/min), a po potrebi dodaje se još 5-10 mg. Kod starijih i kahektičnih dati polovinu doze.

Akutni kardijalni edem pluća: spora i.v. injekcija (2 mg/min) 5–10 mg.

***Hidromorfon** je jak opioidni analgetik sa brzim početkom dejstva. Može se koristiti umesto morfina. Primenjuje se i.v., i.m., *per os* ili rektalno na 2-4h. Oralni preparati sa produženim oslobađanjem obezbeđuju ravnomernu terapijsku koncentraciju leka tokom 24h i koriste se u terapiji hroničnog upornog bola.

***Fentanil, sufentanil, *alfentanil i *remifentanil** koriste se intravenski za intraoperativnu analgeziju. Transdermalni flasteri fentanila obezbeđuju 72-časovnu analgeziju i koriste se kod hroničnog bola. Fentanil u obliku pastile rastvara se u ustima i podleže transmukoznoj resorpciji. Koristi se za lečenje proboja bola kod regularne primene flastera fentanila ili retard oblika morfina, hidromorfona i drugih agonista.

Oksikodon ima sličnu efikasnost i profil neželjenih dejstava kao morfin. Primarno se koristi u terapiji hroničnog bola u sastavu palijativne terapije. Može se koristiti umesto morfina.

Diamorfin (heroin) je moćni opioidni analgetik iz grupe agonista. Može manje da izaziva mučninu i hipotenziju od morfina. Zbog veće solubilnosti u odnosu na morfin moguće je primeniti veće doze sa manjim volumenom rastvora za injekcije, što je od značaja kod mršavih osoba na palijativnoj terapiji. Sklonost zloupotrebi je veća nego kod drugih opioida, pa u mnogim zemljama nije odobrena njegova primena.

***Tilidin** se koristi u lečenju umerenog do jakog bola. Za analgetičko dejstvo odgovoran je aktivni metabolit, nortilidin. Tilidin se koristi parenteralno (do 400 mg/dan), rektalno (supozitorije od 75 mg, 3-4 puta dnevno) ili *per os* (50 mg, 4 puta dnevno).

***Metadon** je agonist i jak opioidni analgetik. Ima duže dejstvo od morfina i deluje manje sedativno. Prvenstveno se koristi kao supstituciona terapija u lečenju zavisnosti od heroina i drugih opioida. Primenjen jednom dnevno sprečava pojavu apstinencijalnih simptoma (rinoreja, lakrimacija, zevanje, drhtavica, naježena koža, hiperventilacija, hipertermija, midrijaza, bol u mišićima, povraćanje, proliv, anksioznost i dr.). Metadon sam po sebi izaziva zavisnost. Ređe se koristi kao analgetik. Međutim, kod nekih pacijenata koji ne reaguju najbolje na morfin kao analgetik, može se probati sa primenom metadona. Kod duže primene ne sme se koristiti više od dva puta dnevno zbog rizika od kumulacije i predoziranja.

Oksimorfon je agonist opioidnih receptora koji se koristi u lečenju akutnog ili hroničnog umerenog do jakog bola.

***Petidin (meperidin)** je agonist. Deluje brzo i kratkotrajno. Manje izazva opstipaciju od morfina, ali čak u velikim dozama manje je potentan od morfina. Nije pogodan za dužu terapiju jer izaziva neželjene efekte kao što su psihoza, mišićni spazmi, tremor i konvulzije. Efikasan je u kontroli bolova koji kraće traju. Koristi se kao analgetik pri porođaju, mada se i tu prednost daje drugim opioidima (npr. morfin).

Buprenorfin je parcijalni agonist opioidnih μ , a antagonist κ receptora. Ima duže dejstvo od morfina. Može da se koristi kao analgetik (npr. umereni do jaki bolovi, premedikacija i intraoperativna primena). Kod osoba na dužoj terapiji velikim dozama agonista μ opioidnih receptora može da izazove pojavu apstinencijalnih simptoma, uključujući i bol. S druge strane, kod osoba umereno zavisnih od opioida može se koristiti kao supstituciona terapija, umesto metadona. Kao i drugi opioidi, ima potencijal za

zloupotrebu i može izazvati zavisnost. Za razliku od većine opioidnih analgetika, efekti buprenorfina se samo delimično antagonizuju naloksonom.

Pentazocin, agonist opioidnih κ , a antagonist μ receptora i može izazvati pojavu apstinencijalnih simptoma, uključujući bol kod pacijenata koji su na dužoj terapiji agonistima opioidnih analgetika. Parenteralno primenjen nešto je jači od kodeina, ali može da izazove halucinacije i poremećaj mišljenja. Ne preporučuje se kod infarkta miokarda. Može da poveća pritisak u plućnoj arteriji i aorti i poveća rad srca.

***Butorfanol** je agonist-antagonist opioidnih receptora, sličan pentazocinu. Koristi se u terapiji preoperativnog bola, u preanestetičkoj medikaciji, kao dodatak balansiranoj anesteziji, u terapiji postoperativnog bola i bola tokom porođaja.

Nalbupin je agonist-antagonist opioidnih receptora. Koristi se u terapiji umereno jakog do jakog bola. Može se koristiti kao dodatak balansiranoj anesteziji, za preoperativnu i postoperativnu analgeziju, kao i analgeziju u porodiljstvu.

***Kodein** je agonist. Efikasan je kod bolova blagog do umerenog intenziteta, ali ima snažan potencijal za izazivanje opstipacije, pa nije pogodan za dužu primenu. Postoje genetski uslovljene razlike u metabolizmu, pa stoga i u efikasnosti i podnošljivosti. Primenjuje se *per os* 30-40 mg svaka 4h, do maksimalno 240 mg/dan. Kod dece uzrasta 1-12 godine, 3 mg/kg/dan u podeljenim dozama. Putem i.m. injekcije primenjuje se 30-60 mg svaka 4 h, po potrebi. Često se kombinuje sa aspirinom ili paracetamolom.

Dihidrokodein ima sličnu efikasnost kao kodein.

Dekstropoksifen (propoksifen) slab je opioidni analgetik dugog poluvremena eliminacije. Smatra se da pojedinačna doza nije jača od ne-opioidnog analgetika.

Uglavnom se nalazi u kombinaciji sa paracetamolom ili aspirinom. Preporuka Evropske agencije za lekove (EMA) je da se na teritoriji Evropske unije povuku preparati koji sadrže dekstropoksifen jer je opasnost od fatalnog predoziranja veća nego korist od njihove primene.

***Tramadol** je analgetik sa opioidnim (deluje kao agonist μ opioidnih receptora, pri čemu je afinitet za vezivanje za ove receptore jako mali) i ne-opioidnim (inhibiše preuzimanje serotonina i noradrenalina u presinaptičke nervne završetke) mehanizmom dejstva. U zavisnosti od vrste bola i načina primene, efikasan je u terapiji bolova umerenog do jakog intenziteta. Primenjuje se 50-100 mg na 4-6h, maksimalno 400 mg/dan, bez obzira na način primene. Oralna doza od 50 mg se može ponoviti za 20-60 min, a parenteralna i rektalna za 3-5 h. Kod dece se primenjuje samo u izuzetnim slučajevima 1-2 mg/kg. Postoji i u obliku tableta sa produženim oslobađanjem. Ima manje neželjenih efekata u odnosu na morfin (npr. manje depresivno dejstvo na disanje, manja sklonost ka nastanku zavisnosti, ređe izaziva opstipaciju). Najčešći neželjeni efekti tramadola su vrtoglavica, mučnina, suvoća usta i sedacija. Može izazvati neuropsihijatrijske neželjene efekte (npr. konvulzije). Analgezija izazvana tramadolom ne može se potpuno antagonizovati naloksonom, ali može depresija disanja. Spektar neželjenih efekata razlikuje se u odnosu na nesteroidne anti-inflamatorne lekove (ne oštećuje sluzokožu gastrontestinalnog trakta, ne oštećuje bubrege, ne provocira napad bronhijalne astme), pa može biti korisna dopuna ili alternativa ovim lekovima.

*Registrovani u Srbiji (prema Registru lekova iz 2009. god)