

Skausmo farmakoterapija

Janė Baublienė

Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos

Anesteziologijos, intensyvios terapijos ir skausmo gydymo centras

Dažniausias ligos simptomas, verčiantis ieškoti pagalbos, yra skausmas. Gydytojo pareiga dvejoja: nustatyti ir gydyti priežastį, sukėlusią skausmą, bei gydyti skausmą, neatsižvelgiant į tai, ar priežastį įmanoma pašalinti. Skausmas išsekina ligonį, sulėtina sveikimą po ligos ar traumos, neigiamai veikia psichiką ir darbingumą – blogina gyvenimo kokybę.

Ūminis skausmas dažniausiai siejamas su trauma ar liga, malšinamas įprastais būdais ir nurimsta pasveikus.

Netinkamai gydant ar užsitęsęs žalojančio faktoriaus poveikiui, skausmas gali tapti lėtiniu. Kartais lėtinio skausmo etiopatogenezė gali būti neaiški, nenuspėjama jo trukmė, pobūdis ir prognozė. Gydytojas turi ieškoti veiksmingiausio gydymo būdo, derindamas įvairius medikamentus ir(ar) intervencines procedūras.

Skausmas vadinamas lėtiniu, jei trunka ilgiau kaip 3 mėn. ir tęsiasi ilgiau už jį sukėlusią ligą ar traumą. Lėtinis skausmas gali būti nuolatinis ir(ar) epizodinis. Jį lydi emocinis stresas, depresija, miego, libido sutrikimai, sumažėjęs apetitas, svorio kritimas, socialinė izoliacija.

Gydant lėtinį skausmą reikia įvairių specialistų komandos bendrų pastangų, individualios psichosocialinės pagalbos ligoniui ir jo šeimai, įvairių neinvazinių ir invazinių (chirurginė intervencija, nervų blokados ar destrukcija) būdų, reabilitacijos, gerinančios ligonio funkcinę būklę bei kitų pagalbos priemonių.

Skausmo medicina – nauja medicinos sritis. Tai ne tik moksliniai skausmo patofiziologijos tyrimai, klinikinis naujų medikamentų bei įrangos pritaikymas skausmui gydyti, bet ir socialiniai bei politiniai visuomenės pokyčiai:

- pripažinta ligonių teisė į skausmo malšinimą;
- skausmas įpareigoja gydytojus aiškintis jo priežastį, matuoti skausmo intensyvumą, registruoti ir kartotinai vertinti gydymo veiksmingumą;
- skausmas pripažintas penktuoju gyvybiniu rodikliu;
- kuriami skausmo gydymo standartai;
- medicinos personalas mokomas skausmo vertinimo ir gydymo principų;
- ligoniai ir jų artimieji pratinami prie veiksmingo skausmo, kaip ir kitų ligos simptomų, malšinimo.

Nepaisant šių suvokimo pokyčių, skausmas lieka vienu iš blogiausiai malšinamų simptomų ir yra viena iš visuomenės nusivylimo medicinos pagalba prižasčių.

Skausmą vertiname dvejopai: kaip daugelio ligų simptomą, verčiantį ieškoti pagalbos, ir kaip savarankišką ligą. Ūminio skausmo metu būdingas simpatinės nervų sistemos dirginimas, pasireiškiantis įvairiais klinikiniais simptomais (tachikardija, hipertenzija, tachipnėja, prakaitavimu, priverstine antalgine padėtimi), yra laikinas ir apsaugomojo pobūdžio. Pašalinus skausmo priežastį, gydant ligą, skausmas turėtų praeiti ir nepalikti jokių pėdsakų nervų ar kitose organizmo sistemose. Tačiau ūminis skausmas turėtų būti pradėtas gydyti anksti ir pakankamai intensyviai. Lėtinių ligų ar traumų atveju, gydant netinkamai ar pavėluotai, skausmas tampa lėtiniu ir šiandien suprantamas kaip savarankiška liga, turinti savitą patofiziologiją bei anatomijos substratą, t.y. nervų sistemos pokyčius. Tai keičia seniai nusistovėjusią skausmo sampratą. Skausmo pripažinimas savarankiška liga – prielaida, kurios pagrindu formuojasi nauja

skausmo gydytojo specialybė. Naujas požiūris turėtų būti aktualus įvairių specialybių gydytojams, nes atsiranda nauja terpė bendradarbiavimui gydant skausmą.

Skausmo gydymas grindžiamas skausmo fiziologijos, patofiziologijos, farmakologijos žiniomis. Taikomi įvairūs skausmo gydymo būdai: medikamentinis, invazinis, radio-, chemoterapinis.

Medikamentinis skausmo gydymas

Medikamentiniam skausmo gydymui vartojamos kelios vaistų grupės:

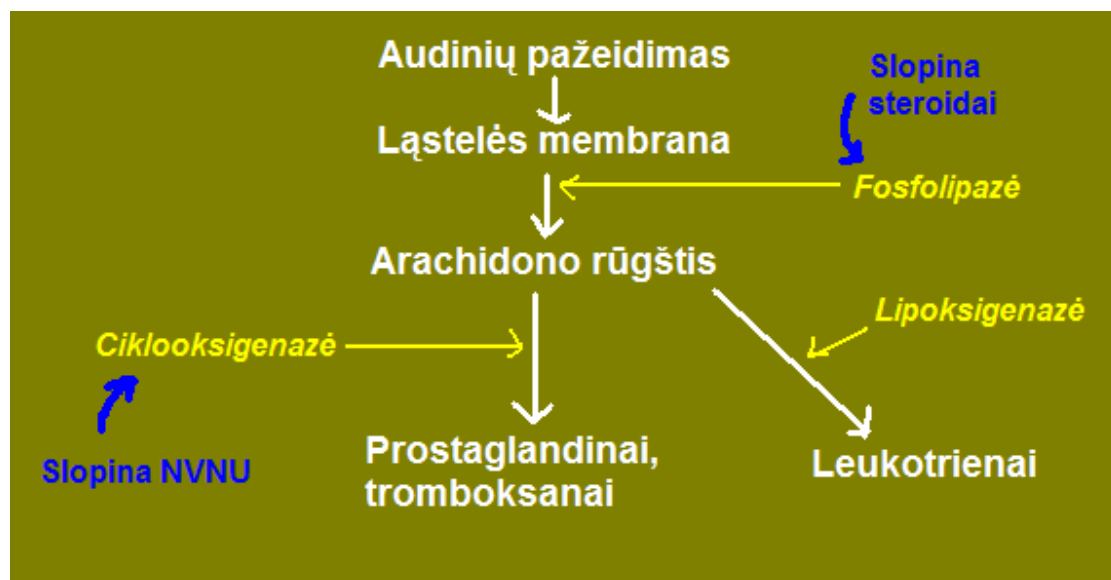
1. neopioidiniai analgetikai (paracetamolis, aspirinas) ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU);
2. opioidai;
3. adjuvantai (antidepresantai, priešepilepsiniai vaistai, vietiniai anestetikai, kortikosteroidai, centrinio poveikio miorelaksantai ir kt.).

Neopioidiniai analgetikai ir NVNU

Aspirinas pradėtas vartoti 1800 m. Vėliau daugybė preparatų buvo vartojami kaip antipiretikai, analgetikai ir vaistai nuo uždegimo. Jie buvo vadinami panašiais į aspiriną vaistais. Pirmą kartą terminas NVNU buvo pritaikytas 1949 m., įdiegus į klinikinę praktiką fenilbutazoną.

Tai daugiausiai vartojama vaistų grupė ūminiam ir lėtiniam skausmui gydyti. Pasaulyje kasdien jų vartoja 30 mln. žmonių.

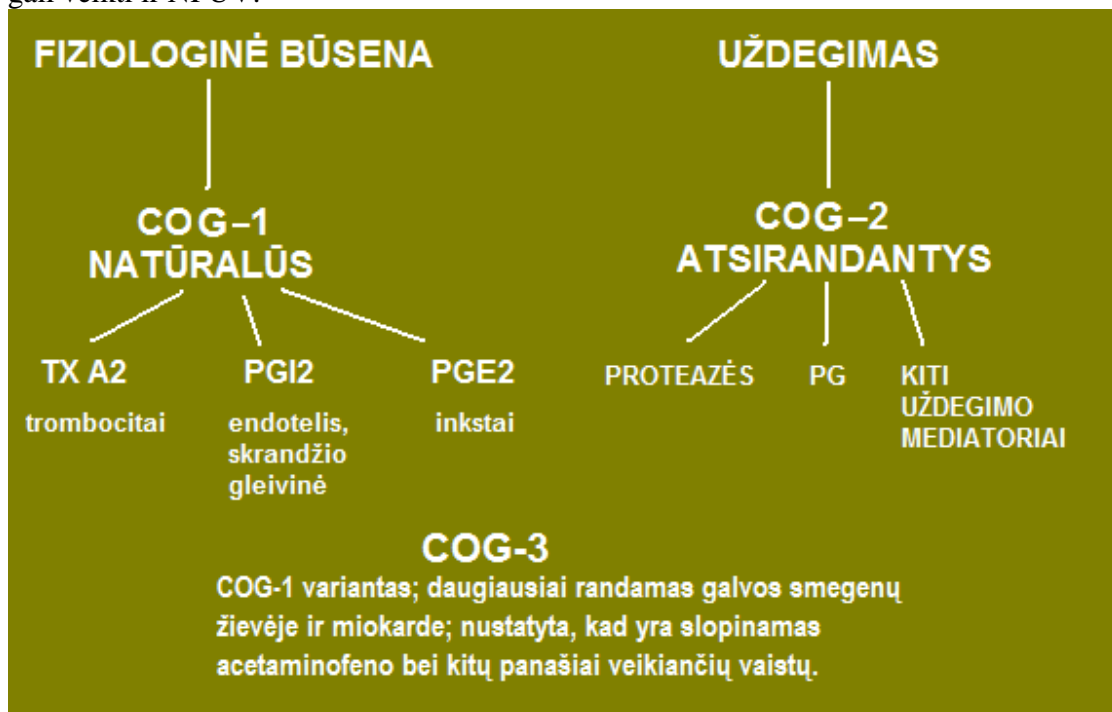
1970 m. Vane atrado, kad jie slopina ciklooksigenazę (COG), kuri dalyvauja endogeninių prostaglandinų sintezėje. Kartu su tromboksanais prostaglandinai sudaro prostanoidų grupę, kuri sintetinama iš arachidono rūgšties (1 pav.).



1 pav. Prostaglandinų sintezė ir ją slopinantys vaistai

NVNU poveikis priklauso nuo jų sugebėjimo slopinti prostaglandinų sintezę blokuojant COG. Žinomos dvi ciklooksigenazės: COG-1, kurios paprastai yra visuose audiniuose, ir COG-2 – kurios labai nedideli kiekiai yra smegenyse, inkstuose, kauluose, kiaušidėse, gimdoje, trachėjos epitelyje ir plonosiose žarnose. COG-1 būtina normaliam organų funkcionavimui. COG-2 atsiranda uždegimo atveju. NVNU uždegimą slopinantis poveikis priklauso nuo COG-2 slopinimo, o nepageidaujamas poveikis – nuo COG-1 slopinimo (2 pav.). Šiuo metu atrasta

COG-3, tai COG-1 genetinis variantas, daugiausiai randama galvos smegenų žievėje ir miokarde, su ja siejamas acetaminofeno (paracetamolio), antipirino, fenacetino dipirono poveikis. Manoma, kad šių vaistų poveikis pasireikšia per COG-3 slopinimą CNS. COG-3 galimai taip pat gali veikti ir NPUV.



2 pav. COG-1 ir COG-2 indukuojami mediatoriai

Prostanoidai labai svarbūs daugelio organų veiklai.

Prostaglandinų ir tromboksanų poveikis:

- Kraujagyslių lygiųjų raumenų atsipalaidavimas karščiuojant (vyrauja) (PGI1, PGE) ir kontrakcija (PGF1, TXA);
- Padidėjęs kraujagyslių pralaidumas (LTB);
- Gimdos lygiųjų raumenų kontrakcija (PGE, PGF2);
- Bronchų lygiųjų raumenų atsipalaidavimas (PGE) ir kontrakcija (PGF2, TXA, LTC, LTD);
- Padidėjusi virškinamojo trakto motorika (PGE1, PGI);
- Virškinamojo trakto apsauga slopinant rūgščių sekreciją ir padidinant gleivių sekreciją (PGE1, PGI);
- Inkstų kraujotakos reguliavimas ir natrio bei kalio apykaita (PGE1, PGI);
- Kitų skausmo ir uždegimo mediatorių (serotonino, bradikinino, histamino) poveikio didinimas (PGE1, PGI);
- Nociceptorių įjautrinimas (PGE1, PGI);
- Trombocitų agregacijos slopinimas (PGI);
- Trombocitų agregacijos didinimas (TXA).

Raktiniai žodžiai: PGI – prostaciklinai; PGE ir PGF – prostaglandinai E ir F; TXA – tromboksanas A; LTB, LTC, LTD – leukotrienai B, C, D.

Prostaglandinai nėra labai reikšmingi skausmo mediatoriai, bet jie sukelia hiperalgeziją, įjautrindami periferinius nociceptorius kitiems skausmo ir uždegimo mediatoriams – somastatinui, bradikininui, histaminui.

NVNU vartojami uždegimo sukeltam skausmui, hiperalgezijai ir antriniam skausmui gydyti.

Tai vaistų grupė, kuri turi dozės ribas. Parenkant mažiausią veiklią dozę išvengiama nepageidaujamų poveikių.

Nepageidajami NVNU poveikiai riboja jų vartojimą ir, esant rizikos veiksniams, reikia anksčiau pradėti vartoti opioidinių analgetikų.

Rizikos veiksniai: amžius >75 m., širdies nepakankamumas, dehidracija, opinės ligos anamnezė, inkstų funkcijos nepakankamumo požymiai, hipertenzija, gydymas diuretikais, alkoholizmas padidina nepageidaujamų poveikių atsiradimo riziką. Esant bent vienam rizikos veiksniai, rekomenduojama imtis saugumo priemonių ar vartoti saugesnių selektyviai COG-2 slopinančių NVNU.

Amerikos reumatologų asociacijos medicinos informacijos sistemos (ARAMIS) rekomendacijos siūlo tiksliau įvertinti NVNU riziką virškinamajam traktui (1 lentelė).

1 lentelė. ARAMIS rekomendacijos

ARAMIS rekomendacijos NVNU vartojimo rizikai įvertinti	
1 žingsnis	Pradėti gydyti, kai rizika – 0 balų
2 žingsnis	Pridėti po 0,3 balo kiekvienims 5 amžiaus metams sulaukus 50 m.
3 žingsnis	Pridėti 1,2 balo, jei vartoja kortikosteroidų
4 žingsnis	Pridėti 1,4 balo, jei yra buvęs virškinamojo trakto pažeidimas vartojant NVNU
5 žingsnis	Pridėti 0,5 balo, jei lignonis turi sunkią negalią
<i>VERTINIMAS: 1,5 balo – didelė rizika ar kontraindikacija vartoti NVNU</i>	

Parenkant selektyviai veikiančius NVNU, galima saugiau ir ilgesnį laiką gydyti lignonius. Kai kurių NVNU poveikio į COG-1 ir COG-2 santykis pateiktas 2 lentelėje. Manoma, kad vaistas yra tuo saugesnis, kuo mažiau veikia COG-1. Dabar Lietuvoje turime šių daugiau ar mažiau specifinių COG-2 veikiančių vaistų – celekoksibą, etorikoksibą, meloksikamą, nimesulidą, parekoksibą, valdekoksibą.

Daugybė tyrimų patvirtino, kad jie yra gerokai saugesni. Vartojant jų mažiau pasireiškia virškinamojo trakto komplikacijų, bet jie neveikia trombocitų agregacijos, todėl aspirino profilaktinis vartojimas mažomis dozėmis turi būti tęsiamas.

Tačiau daugėja darbų, įrodančių, kad jų vartojant didėja širdies nepakankamumo simptomų, o poveikis inkstams prilygsta neselektyvių NVNU poveikiui. Be to, kompanija Merck & Co. 2004 m. rugsėjo 30 d. paskelbė apie savanorišką preparato Vioxx® (rofekoksibo) išėmimą iš apyvartos visame pasaulyje. Šis farmacinės kompanijos sprendimas pagrįstas 3 metų stebėjimo duomenimis iš perspektyvinio atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojamo tyrimo APPROV (*Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX*). Šios studijos metu nustatyta padidinta santykinė širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizika (miokardo infarkto, insulto).

Be to, jie slopina gleivinių regeneraciją, storžarnės navikinių ląstelių augimą, stabdo priešlaikinį gimdymą.

2 lentelė. NVNU selektyvaus poveikio į COG-1 ir COG-2 koeficientas^[7]

Vaistas	Poveikio COG-1 ir COG-2 koeficientas
Ketoprofenas	8,16
Aspirinas	3,12
Indometacinas	1,78
Ibuprofenas	1,69
Naproksenas	0,88
Piroksikamas	0,79
Ketorolakas	0,68

Sulindakas	0,61
Acetaminofenas	0,25
Diklofenakas	0,05
Nimesulidas	0,017
Deksametazonas	0,02
<i>VERTINIMAS: koeficientas >1 rodo, kad vaistas yra daugiau COG-1 selektyvus, o koeficientas <1 rodo, kad vaistas yra daugiau COG-2 selektyvus.</i>	

Vartojant NVNU ir norint išvengti poveikio virškinamojo trakto gleivinei, galima juos derinti su prostaglandinų sintetiniu analogu misoprostoliu, protono pompos inhibitoriais (pvz., omeprazoliu), histamino antagonistais (ranitidinu, cimetidinu).

Aspirinas (acetilsalicilo rūgštis) slopina uždegimą, skausmą ir karščiavimą. Jis slopina prostaglandinų sintezę ir veikia pogloburį, slopindamas karščiavimą, trombocitų agregaciją (per tromboksaną bei vitamino K veikiamus krešėjimo faktorius). Inkstai šalina laisvą salicilo rūgštį bei konjuguotus metabolitus. Aspirinas nevartojamas sergant sunkiomis inkstų ligomis. Dozė turi būti mažinama, kai yra kepenų veiklos sutrikimų. Nepageidaujamas šalutinis poveikis – virškinamojo trakto dirglumas, pykinimas, vėmimas, spengimas ausyse, metabolinė acidozė, ūminio sunkaus kvėpavimo takų pažeidimo sindromas, „slaptas“ kraujavimas iš virškinimo trakto. Aspirinas ir salicilo rūgštis veikia CNS ir sukelia svaigulį, nuovargį, nemigą, apsnūdimą, apatiją, depresiją ir galvos skausmus. Ligoniai, sergantys astma, kuriems yra nosies polipų, rinitas, gali netoleruoti aspirino – kartais išprovokuojamas alerginių simptomų paūmėjimas ir pavojingas gyvybei bronchospazmas. Ligoniai, kurie vartoja aspirino nuo stenokardijos ar miokardo infarkto, paskyrus COG-2 inhibitorių, aspirino turi vartoti ir toliau (80-325 mg). Aspirinas yra veiksmingas analgetikas vartojant standartines dozes, bet mažiau veiksmingas už kitus analgetikus. Vartojant ilgai, sukelia daug nepageidaujamų poveikių.

Acetaminofenas (paracetamolis) taip pat priskiriamas šiai grupei, nors tai nėra vaistas nuo uždegimo, bet turi daug panašių savybių kaip ir NVNU. Jis lengvai pereina hematoencefalinį barjerą. Centrinėje nervų sistemoje slopina prostaglandinus (per COG-2 ir 3 slopinimą) ir dėl to veikia analgeziškai ir antipiretiškai. Jo periferinis uždegimą slopinantis poveikis yra silpnas. Metabolizuojamas kepenyse. Esant inkstų disfunkcijai didinami intervalai tarp dozių. Vartojamas vidutinio stiprumo skausmui malšinti, ypač kai negalima vartoti aspirino. Nerekomenduojama jo skirti, kai yra kepenų patologija. Hepatotoksiškumas atsiranda vartojant ilgą laiką 3 g/d., trumpą laiką - 7-8 g/d. Vidutinė rekomenduojama dozė 3-4 g/d. Pooperaciniam skausmui gydyti 600 mg dozės LKRGs rodiklis – 4,6, 1000 mg – 3,8. Dažnai paracetamolis vartojamas kartu su kodeinu.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo. NVNU yra silpnos organinės rūgšties dariniai, veikiantys daugiausia periferijoje, jungiasi su plazmos albuminu (95-99 proc.), nelengvai pereina hematoencefalinį barjerą, intensyviai metabolizuojami kepenyse ir pasižymi mažu inkstų klirensu (<10 proc.).

Labai svarbu nepasiklysti daugybėje šiandien turimų vaistų ir jų derinių. Pateikiame Oksfordo (3 lentelė) vaistų palyginimo lentelę, kurioje nurodyti duomenys apie dažniausiai vartojamų analgetikų veiksmingumą, remiantis daugybės tyrimų duomenimis. Joje vartojamas LKRGs (angl. *number-needed-to-treat*, *NNT*) rodiklis yra labai specifinis ir naudingas norint palyginti vaistų reliatyvų veiksmingumą. LKRGs – ligonių, kuriuos reikia gydyti, skaičius, kad būtų gautas 50 proc. būklės pagerėjimas, palyginti su placebo. Jei LKRGs mažiausias arba vos didesnis nei 2, vaistai yra veiksmingiausi.

3 lentelė. Oksfordo palyginamoji analgetikų lentelė pagal LKRGs rodiklį^[7]

Vaistas	LKRGs
Diklofenakas, 100 mg	1,9

Diklofenakas, 50 mg	2,3
Paracetamolis, 1000 mg + kodeinas, 60 mg	2,2
Rofekoksibas, 50 mg	2,3
Celekoksibas, 200 mg	3,6
Celekoksibas, 400 mg	1,9
Naproxenas, 440 mg	2,3
Ibuprofenas, 400 mg	2,4
Ketorolakas, 30 mg IM	3,4
Piroksikamas, 20 mg	2,7
Petidinas, 100 mg IM	2,9
Morfinas, 10 mg IM	2,9
Paracetamolis, 500 mg	3,5
Paracetamolis, 1000 mg	3,8
Aspirinas, 600 mg	4,4
Tramadolis, 100 mg	4,8
Tramadolis, 50 mg	8,3
Kodeinas, 60 mg	16,7
Aspirinas, 650 mg, + kodeinas, 60 mg	5,3
Paracetamolis, 300 mg, + kodeinas, 30 mg	5,7

NVNU dozė parenkama individualiai. Lėtinio skausmo atveju reikėtų vartoti minimalią veiksmingą vaisto dozę. 4 lentelėje pateiktos rekomenduojamos kai kurių NVNU dozės.

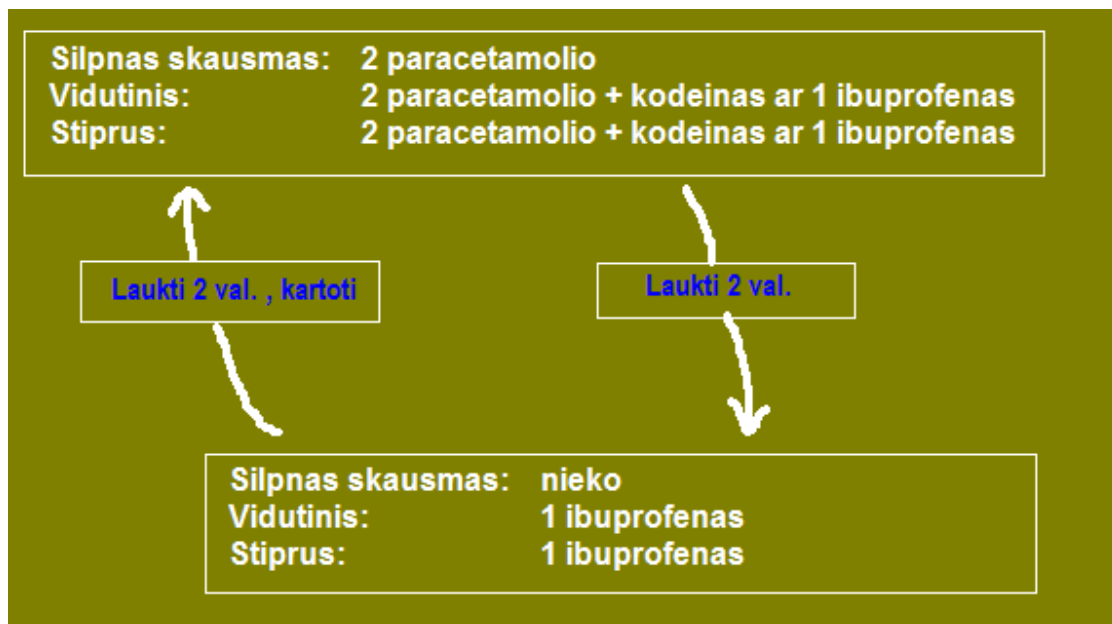
4 lentelė. Rekomenduojamos kai kurių NVNU dozės^[7]

Vaistas	Dozė
Aspirinas	325-650 mg 6-4 k/d.
Acetaminofenas (paracetamolis)	1000 mg 4 k./d.
Diklofenakas	50 mg 3 k./d.
Ibuprofenas	200-800 mg 4-3 k/d.
Ketoprofenas	60-100 mg 4-3 k/d.
Naproxenas	250-500 mg 2 k/d.
Piroksikamas	20 mg 1 k./d.
Sulindakas	150-200 mg 2k/d val.
Indometacinas	25-50 mg 3 k/d.
Ketorolakas	15-20 mg i/r. ar i/v. 4 k/d.
Celekoksibas	100-200 mg 1 – 2 k./d.
Rofekoksibas	12,5-50 mg 1 k./d.

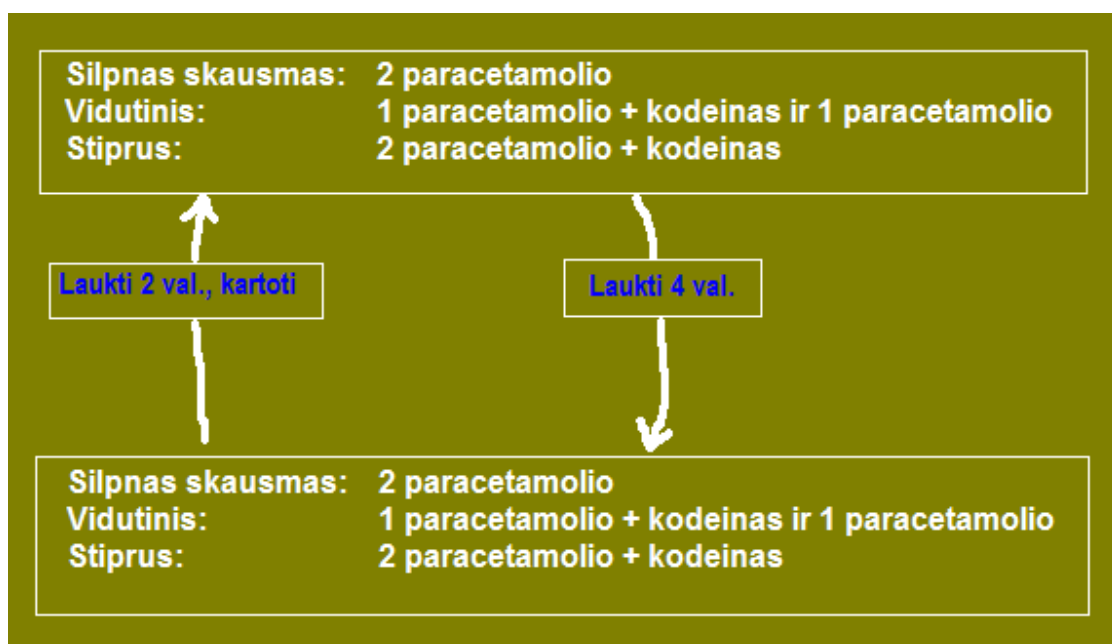
Veikliųjų algopezinių medžiagų gamybos slopinimas audinių pažeidimo vietoje – tai ne tik skausmo gydymas, bet ir jo profilaktika. Jei žinomas audinius traumuojančio faktoriaus poveikio laikas, svarbu iš anksto paskirti vaistų – **prevencinė analgezija** (angl. *preemptive analgesia*). Pooperaciniam skausmui gydyti skiriant NVNU 2-3 val. prieš operaciją, skausmas yra silpnesnis, atsiranda vėliau ir kitų analgetikų poreikis yra mažesnis.

Vietišškai NVNU (ketoprofenas, ibuprofenas ir piroksikamas) vartojami įvairiu pavidalu ir yra veiksmingi nedidelio intensyvumo skausmui malšinti esant minkštųjų audinių sumušimui ar sausgyslių patempimui. Jų LKRGs – 3,9. Veiksmingumas prilygsta geriamajai to paties vaisto formai. Nepageidaujamų poveikių pasitaiko taip pat kaip ir vartojant jų sistemiskai.

Lėtinio skausmo atveju dauguma autorių siūlo vartoti paracetamolį, o NVNU palikti vėlesniam laikui, ypač ligoniams, kuriems yra virškinamojo trakto rizikos faktorių. I ir II schemose NVNU gali būti keičiami koksibais, o kodeiną galima keisti tramadoliu.



I schema. Ūminio ir lėtinio skausmo gydymo schema, kai galima naudoti NVNU



II schema. Ūminio ir lėtinio skausmo gydymo schema, kai negalima naudoti NVNU

Opioidai

Opioidai yra pagrindiniai vaistai nuo skausmo, jų veiklumas patikrintas daugiametės praktikos. *Thomas Sydenham* (1624-1689) tvirtino, kad „iš visų vaistų, kuriuos visagalis Dievas davė žmogui kančioms palengvinti, nei vienas nėra toks universalus ir veiksmingas kaip opiumas“.

Opioidai nuo seno plačiai vartojami ūminiam ir vėžio sukeltam skausmui gydyti. Dabar vis dažniau vartojami nuo gerybinės eigos lėtinio skausmo.

Terminologija. *Opiatai* – tai vaistai (morfinas, kodeinas), kurie gaunami iš opijaus, esančio aguonų sultyse. Opioidais vadinami visi natūralūs ir sintetiniai vaistai, kurie veikia kaip morfijus. Žodis *narkotikas*, kilęs iš graikų žodžio, buvo siejamas su visomis medžiagomis, kurios sukelia miegą, o vėliau tapo stiprių opioidinių analgetikų sinonimu. Šiandien šis terminas vartotinas tik kalbant apie medžiagas, kurios sukelia pripratimą.

Endorfinais vadinami endogeniniai opioidų peptidai. Žinomos 3 jų grupės: endorfinai, enkefalinai ir dinorfinai.

Opioidai – tai sintetiniai, pusiau sintetiniai ar natūralūs preparatai, kurie veikia opioidinius receptorių ląstelės membranoje. Žinomos kelios rūšys opioidinių receptorių – *mu*, *delta*, *kappa*, *sigma* ir *epsilon*. *Sigma* receptoriai nėra tikrieji opioidiniai receptoriai, nes poveikio į juos nenaikina naloksonas. *Epsilon* receptorių vaidmuo taip pat nėra aiškus.

Veikimas. Opioidai veikia pre- ir posinapsiniame tarpe. Presinapsiniame tarpe jie slopina neurotransmiterio gliutamato ir medžiagos P išskyrimą. Posinapsiniame tarpe jie slopina neuronus, atidarydami kalio kanalus ir sukeldami ląstelės hiperpoliarizaciją. Laiku paskyrus opioidų galima sustabdyti skausmo receptorių (nociceptorių) sensitizaciją ir *wind-up* fenomeną.

5 lentelė. Opioidinių receptorių charakteristika

Rūšis	Porūšis	Poveikis
μ (<i>mu</i>)	μ 1 μ 2	Analgezija, kvėpavimo depresija, miozė, euforija, virškinamojo trakto veiklos slopinimas, pykinimas, vėmimas
κ (<i>kappa</i>)	κ 1 κ 2 κ 3	Analgezija, disforija, psichomotorinis sujaudinimas, miozė, kvėpavimo depresija
δ (<i>delta</i>)	δ 1 δ 2	Analgezija

Pagal poveikį receptoriams opioidai skirstomi į *tikruosius agonistus*, *dalinius agonistus*, *agonistus-antagonistus* ir *antagonistus*.

Tikrieji agonistai, stimuliuodami receptorių, sukelia visišką fiziologinį poveikį, pvz., analgeziją. Daliniai agonistai turi savybę stimuliuoti receptorių, bet kitokiu pajėgumu. Paskyrus papildomai dalinio agonisto, kai ligonis jau gydomas tikroju agonistu, atsižvelgiant į dozę, galima sumažinti tikrojo agonisto poveikį, ir to pakanka abstinencijos simptomams sukelti. Agonistai-antagonistai vienus receptorių stimuliuoja, kitus slopina. Derinant su tikrais agonistais jie sukelia abstinencijos sindromą. Tokiu atveju gausime atvirkštinį poveikį – analgezija sumažės. Antagonistai susijungia su receptoriais, bet nesukelia jiems būdingo poveikio, pvz., panaikina analgeziją ir kitus simptomus (kvėpavimo depresiją, virškinamojo trakto slopinimą). 6 lentelėje parodyta, kaip įvairūs opioidai veikia atskirus receptorių. Tai svarbu žinoti parenkant opioidą, norint išvengti nepageidaujamų poveikių bei derinant kelis opioidus.

6 lentelė. Opioidų poveikis receptoriams

Opioidas	μ (<i>mu</i>)	κ (<i>kappa</i>)	δ (<i>delta</i>)
Tikrasis agonistas (pvz., morfinas)	+++	+	
Dalinis agonistas (pvz., buprenorfinas)	d	--	
Agonistas-antagonistas (pvz., nalbufinas, pentazocinas)	--	++	

Antagonistas	---	--	-
PASTABOS: + = agonistas; - = antagonistas; d = dalinis agonistas. Simbolių skaičius rodo stiprumą. (Reisine T., 1996)			

Tikrieji agonistai neturi dozės apribojimų (“lubų”) – didinant dozę, didėja analgezinis poveikis ir tik nepageidaujami poveikiai riboja tolimesnį vaisto vartojimą.

Opioidų poveikis. *Analgezija ir sąmonės slopinimas.* Opioidai malšina skausmą ir aktyvią reakciją į skausmą, neveikdami kitų jutimų. Dažnai ligoniai savo savijautą apibūdina taip: skausmas išliko, bet jaučiasi daug geriau. Kartais ligoniai jaučia euforiją. Todėl opioidai vartojami atsipalaidavimui. Pradėję vartoti opioidų, dažnai ligoniai būna mieguisti, bet per keletą dienų išsivysto tolerancija, ir mieguistumas sumažėja.

Kvėpavimo depresija. Morfino preparatai tiesiogiai slopina kvėpavimo centrą. Daliniai agonistai ir agonistai-antagonistai kvėpavimo centrą veikia mažiau. Terapinės morfino dozės slopina kvėpavimo dažnį ir tūrį, sumažėja jautrumas anglies dvideginiui. Vartojant kartu su kitais vaistais, pvz., benzodiazepiniais, kvėpavimo depresija didėja. Naloksonas veiksmingai panaikina kvėpavimo slopinimą. Titruojant lėtai galima parinkti saugią vaisto dozę. Tinkamai gydant lėtinį skausmą ilgo veikimo opioidų preparatais, kvėpavimo depresija nėra dažna.

Pykinimas ir vėmimas. Opioidai stimuliuoja chemoreceptorių trigerinę zoną, padidina vestibulinio aparato jautrumą, todėl pykinimas ir vėmimas intensyvėja judant. Pradedant gydyti reikėtų paskirti ir vaistų nuo pykinimo, vėliau pykinimas paprastai sumažėja.

Kosulys. Opioidai slopina kosulio centrą. Nėra koreliacijos tarp kosulio ir kvėpavimo slopinimo.

Miozė. *Mu* ir *kappa* agonistai sutraukia vyzdį. Tolerancija miozei atsiranda ilgai vartojant opioidų. Morfinas mažina akispūdį.

Traukuliai. Pasireiškia retai, nes traukulius sukelia didelės opioidų dozės. Meperidino sukeliama traukuliai pasireiškia dažniau, juos sukelia skilimo produktas normeperidinas, ypač seniems ligoniams ir esant inkstų funkcijos nepakankamumui.

Poveikis pogumburiui. Opioidai mažina kūno temperatūrą. Mažos opioidų dozės (ypač meperidinas) mažina drebulį.

Neuroendokrininis poveikis. Didelės opioidų dozės mažina streso hormonų (katecholaminų ir gliukokortikoidų), mažina liuteinizuojančiojo, folikulus stimuliuojančio ir adrenokortikotropinio hormonų kiekį. Kortizolio ir testosterono kiekis mažėja. Moterims gali sutrikti menstruacijos. Kai kurie opioidai trikdo augimo hormono gamybą. Pamažu išsivysto tolerancija minėtiems poveikiams.

Poveikis virškinimo traktui. Lėtėja skrandžio motorika ir turinio evakuacija bei rūgščių sekrecija. Tulžies, kasos ir plonųjų žarnų sekrecija mažėja – virškinimas lėtėja. Storžarnės peristaltika lėtėja, bet tonusas didėja. Didėja vandens reabsorbicija. Visos šios priežastys nulemia atkaklias obstipacijas vartojant opioidų ilgesnį laiką. Tolerancija šiam nepageidaujamam poveikiui neišsivysto. Būtina profilaktika – laiku pradėti vartoti stimuliuojančių žarnyno veiklą vaistų, skysčių, taikyti specialią dietą ir kt.

Opioidai didina *Oddi* sfinkterio tonusą ir dėl to didėja intrahepatinių takų slėgis. Kliniškai tai nėra labai ryšku. Tokiais atvejais geriau skirti meperidino. Naloksonas veikia kaip antidotas.

Širdies ir kraujagyslių sistema. Opioidai didina histamino išskyrimą, vystosi periferinė vazodilatacija. Mažina simpatinės nervų sistemos tonusą, dominuoja parasimpatinė nervų sistema. Vartojant dideles dozes pasireiškia bradikardija, sukelta *n. vagus* centro stimuliacijos. Tiesioginis poveikis miokardui menkas – mažėja deguonies suvartojimas, kairiojo skilvelio diastolinis slėgis ir širdies darbas. Didelės opioidų dozės esant hipovolemijai sukelia hipotenziją.

Krūtinės ląstos tonusas padidėja staiga suleidus didesnę opioido dozę, tai ypač būdinga fentaniliui. Tokiu atveju gelbsti antagonistai arba raumenų relaksantai.

Šlapimo susilaikymas dėl padidėjusio sfinkterio tonuso. Pamažu išsivysto tolerancija.

Oda. Vartojant morfino parausta oda dėl histamino išsiskyrimo ir periferinių kraujagyslių išsiplėtimo. Atsiranda niežulys, ypač vartojant opioidų neuroaksialiai. Naloksonas ir antihistamininiai vaistai sumažina niežulį.

Atsargumo priemonės. Esant kepenų ir inkstų nepakankamumui, gali kauptis opioidų apykaitos produktų: pvz., 6-gliukuronido, kuris yra veiklus morfino metabolitas, normeperidino – meperidino apykaitos produkto, kuris gali sukelti traukulius.

Opioidų atsargiai skiriama esant ribotai kvėpavimo sistemos funkcijai (emfizema, didelis nutukimas). Išskiriamas histaminas gali išprovokuoti bronchų spazmą astma sergantiems žmonėms. Kosulio reflekso slopinimas predisponuoja sekreto susilaikymą kvėpavimo takuose.

Esant galvos traumai, didėjantis CO₂ kiekis, nulemtas opioidų sukiamo kvėpavimo slopinimo, didina intrakranijinį slėgį.

Alerginės reakcijos labai retos. Suleidimo vieta paburksta dėl histamino išsiskyrimo.

Vartojimo būdai. Opioidai vartojami įvairiais būdais. Paprasčiausiais ir patogiausiais – *per os*. Geriamoji opioido dozė yra 3 kartus didesnė nei parenterinė. Skiriant *per os* veikimas yra lėtas, galima titruoti vaistą.

Parenteriniai būdai: į veną (į v.), į raumenis (į r.), į paodį (į p.). Lėtiniam skausmui gydyti vartojamos infuzijos, kurių pagrindinis privalumas – nuolatinė analgeziya. Taikant lignonio kontroliuojamos analgezijos būdus galima užtikrinti nuolatinę analgeziya ir malšinti skausmo protrūkius.

Transderminis būdas. Šis būdas paremtas opioido difuzija pro odą. Vartojama transderminė terapinė sistema (TTS) – fentanilio pleistrai, kuriuose yra 2,5, 5, 7,5 ar 10 mg fentanilio. Pleistras sudarytas iš vaisto rezervuaro ir laidžios membranos, per kurią vaistas rezorbuojasi. Maksimali koncentracija susidaro per 12-15 val. Pleistro struktūros pažeisti (karpyti) negalima. Pleistras keičiamas kas 3 dienas. Nuėmus pleistrą, dar 12 val. pasireiškia liekamasis vaisto veikimas. Tai patogus būdas stabiliam skausmui gydyti, kai netinka kiti būdai (pvz., *per os*), kai yra sunkių nepageidaujamų kitų opioidų poveikių (obstipacija, sedacija, pykinimas ar kt.). Pleistro trūkumas – dėl lėto pasisavinimo negalima greitai titruoti vaisto dozės.

Neuroaksialinis būdas. Vartojant opioidų epiduriniu, intratekaliniu būdu tas pats poveikis pasiekiamas mažesnėmis dozėmis, veikimo trukmė ilgesnė, nepageidaujamas poveikis silpnesnis. Spinalinė analgeziya leidžia pasinaudoti skirtingu opioidų lipofiliškumu. Mažai tirpus riebaluose morfinas pasklinda spinaliniame skystyje iki pailgųjų smegenų, ir tai gali sukelti kvėpavimo slopinimą. Lipofiliškas fentanilis sukelia segmentinę analgeziya. Neuroaksialinis būdas plačiai vartojamas pooperacinei analgezijai, lėtiniam skausmui gydyti.

Rektalinis būdas. Vaisto pasisavinimas analogiškas peroraliniam, taigi dozės yra tokios pačios kaip ir vartojant *per os*. Praktikoje vartojamos rektalinės morfino žvakutės.

Transmukozinis būdas. Lipofiliški vaistai gali greitai rezorbuotis pro nosies, burnos gleivines. Tai greitas vaisto patekimo kelias, todėl tinka skausmo protrūkiui malšinti. Yra transmukozinės fentanilio (*lollipop*), sufentanilio, buprenorfino formos.

Agonistai

Morfinas. Tai seniausiai vartojamas vaistas, laikomas standartu, su juo lyginami visi naujieji vaistai.

Metabolizuojamas kepenyse: morfin-3-gliukuronidas yra neveiklus, morfin-6-gliukuronidas yra stipresnis už morfiną ir turi ilgesnį pusinės eliminacijos laiką (PEL). Metabolitai išskiriami pro inkstus. Inkstų nepakankamumo atveju gali susikaupti morfin-6-gliukuronidas ir dėl to morfino poveikis gali tęstis ilgiau, ypač pavojinga vėlyva kvėpavimo depresija. Ligoniai, kuriems pasireiškia kepenų funkcijos nepakankamumas, toleruoja morfiną, nes gliukuronizacija nepakinta iki hepatinės komos išsivystymo.

Morfino švirkščiant į veną greitai susidaro didžiausia vaisto koncentracija kraujyje, bet poveikis CNS pasireiškia po 15-30 min. 10 mg/70 kg kūno masės ligoniui malšina vidutinį ar stiprų skausmą 70 proc. atveju. Tačiau yra dideli individualūs vaisto poreikio svyravimai, todėl rekomenduojama titruoti dozę. Titravimas gali būti atliekamas lėtai į v. švirkščiant morfino ir vertinant skausmo intensyvumą. Tai greitas titravimo būdas, atliekamas stacionaro sąlygomis, turint paruoštą antidotą. Kitais atvejais titruojama skiriant vaisto injekcijomis ar greito veikimo tabletėmis pagal ligonio poreikį ir per 2-3 dienas nustatoma vidutinė paros dozė, kuri perskaičiuojama pagal konversijos ekvivalentinio veikimo lenteles į reikiamą morfino ar kito vaisto formą (ilgo veikimo tabletes, žvakutes ir pan.).

7 lentelė. Opioidų konversija

Transkutaninio fentanilio (<i>Durogesic</i>) dozė µg/val.								
	25	50	75	100	125	150	175	200
Kodeinas <i>per os</i> (mg/d)	150-447	448-747	748-1047	1048-1347	1348-1647	1648-1947	1948-2247	2248-2547
Oksikodonas <i>per os</i> (mg/d)	22,5-67	67,5-112	112,5-157	157,5-202	202,5-247	247,5-292	292,5-337	337,5-382
Morfinas <i>per os</i> (mg/d)	45-134	135-224	225-314	315-404	405-494	495-584	585-674	675-764
Morfinas <i>į r.</i> (mg/d)	8-22	23-37	38-52	53-67	68-82	83-97	98-112	113-127

Morfino veikimo trukmė esant gerai inkstų funkcijai – 3-6 val., ilgo veikimo formos veikia 12 arba 24 val. Neturint jų, vartojamos ilgalaikės morfino infuzijos į p., į r., epiduraliai, intratekaliai švirkšto pompomis.

Ūminis skausmas paprastai pradedamas gydyti skiriant greito veikimo preparatų, o nustačius paros dozę ar lėtinio skausmo atveju geriau vartoti ilgesnio veikimo vaistų – taip palaikoma nekintama vaisto koncentracija ir gaunamas tolygus nuskausminimas. Vartojant ilgo veikimo vaistų, būtina skausmo protrūkius malšinti greito veikimo vaistais.

Švarus, be konservantų morfinas vartojamas spinalinei ir epidurinei analgezijai. Dėl blogo tirpumo riebaluose nugaros smegenyse pasklinda plačiai ir sukelia ilgalaikę nesegmentinę analgeziją. Jis smarkiai prailgina vietinių anestetikų analgezijos laiką. Vartojant su įvairiais adjuvantais galima išvengti nepageidaujamų poveikių.

Kodeinas. Metabolizuojamas kepenyse, metabolitai išskiriami pro inkstus. Apie 10 proc. transformuojama į morfiną. Nuo to ir priklauso kodeino analgezinis veikimas. Turi kosulį slopinantį veikimą. Kodeinas priskiriamas silpnų opioidų grupei. Dažniausiai gaminami preparatai su aspirinu ar paracetamoliu. Šie priedai riboja kodeino dozę.

Hidrokodonas. Tai pusiau sintetinis kodeino derivatas, turintis analgezių ir kosulį slopinančių savybių. Dažniausiai vartojamas kartu su paracetamoliu.

Fentanilis. Tai pusiau sintetinis opioidas, veikiantis *mu* receptorių. Jis yra 80 kartų stipresnis už morfiną. Jo PEL ilgas – 7-16 val. Veikimo laikas, priklausomas nuo dozės, gali tęstis iki 1-3 val.

Fentanilio tirpalas plačiai vartojamas anesteziologijoje. Jis yra lipofiliškas, todėl vartojant epiduraliai galima pasiekti segmentinę analgeziją. Transderminė jo forma TTS (transderminė terapinė sistema) tinka lėtiniam skausmui gydyti, nes yra patogi vartoti (pleistras veikia 3 paras), pleistrų yra įvairaus stiprumo (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg ir 10 mg), gerai toleruojamas, palaiko stabilią vaisto koncentraciją, sukelia mažiau nepageidaujamų poveikių (obstipacijų, pykinimo, vėmimo, sedacijos, šlapimo retencijos). Pradedant vartoti tikslinga atlikti intraveninę testą jautrumui ir dozei nustatyti. Pleistras klijuojamas ant švarios, sausos, neplaukuotos odos, viršutinėje kūno dalyje. Negalima suardyti pleistro originalios struktūros (karpyti), nes tai iškreipia vaisto veikimą ir galima perdozuoti. Veikti pradeda po 12-15 val., poveikis vertinamas po 2-3 parų. Nuėmus pleistrą, liekamasis vaisto veikimas tęsiasi dar apie pusę paros. Tai svarbu įvertinti keičiant fentanilį kitu opioidu.

Gydant ūminį skausmą ir lėtinio skausmo protrūkius vartojama fentanilio intraveninė, transmukozinė ar inhaliuojamoji forma (dviejų pastarųjų Lietuvoje dar nėra).

Metadonas. Tai sintetinis opioidas, vartojamas lėtiniam skausmui, opioidų abstinencijai gydyti. Jis veikia 4-8 val., pusinės eliminacijos laikas ilgesnis nei morfino – 15-20 val., todėl vaistas gali kumuliuotis. Dozė titruojama lėtai. Jis turi poveikį NMDA receptoriams, todėl tinka neuropatiniam skausmui gydyti. Gaila, kad Lietuvoje jis neregistruotas skausmui gydyti.

Meperidinas (petidinas). Sintetinis, panašaus stiprumo kaip ir morfinas, opioidas. Suleidus į r. 75 mg, analgezinis veikimas prilygsta 10 mg morfino. Pusinės eliminacijos laikas – 2-3 val., veikimo trukmė – 2-4 val. Jis vartojamas trumpą laiką ūminiam skausmui gydyti. Netinka lėtiniam skausmui malšinti, nes ilgiau vartojant audiniuose kaupiasi apykaitos produktas normeperidinas, kuris gali sukelti traukulius, ypač esant inkstų funkcijos nepakankamumui. Nerekomenduojama skirti daugiau kaip 250 mg/d.

Tramadolis. Sintetinis kodeino analogas, priskiriamas silpnų opioidų grupei, *mu* receptorių agonistas. Jo pagrindinis privalumas – slopina serotonino ir noradrenalino reabsorbiciją. Plačiai vartojamas lėtinio neuropatinio skausmo prevencijai ir gydymui. PEL 6,3 val., veikimo trukmė – 6-8 val. Maksimali dozė – 400 mg/d. Yra greito ir ilgo veikimo geriamosios formos po 100, 150 ir 200 mg, taip pat tirpalai injekcijoms. Tramadolis turi visus būdingus opioidams poveikius, bet geriau toleruojamas. Tinka vartoti esant inkstų nepakankamumui.

Daliniai agonistai

Buprenorfinas. Tai pusiau sintetinis, labai lipofiliškas opioidas, veiksmingas *kappa* antagonistas, mažomis dozėmis labai veiksmingas *mu* agonistas, bet didelės dozės veikia daug silpniau nei tikrieji agonistai. Didinant dozę toliau, poveikis silpnėja, ir tai yra vaisto saugumo garantija: nesukelia kvėpavimo slopinimo, euforijos.

Kliniškai buprenorfino analgezija ir nepageidaujami poveikiai panašūs į morfino. Jis yra 25-50 kartų stipresnis už morfiną: 0,34 mg atitinka 10 mg morfino į r. Veikimo trukmė – 6-9 val. Dėl lėto atsiskyrimo nuo receptorių nėra ryškių abstinencijos sindromo simptomų – tai jį skiria nuo tikrųjų agonistų.

Pasisavinimas pro virškinimo traktą yra mažas, todėl vartojamas parenteraliai – po liežuvio, transdermaliai ir injekcijomis. Tinkamas lėtiniam skausmui ir pripratimui nuo opioidų gydyti.

Mišrūs agonistai-antagonistai

Palyginti su agonistais, jie turi mažesnę analgezinę veikimą ir „lubų efektą“.

Nalbufinas. Struktūriškai panašus į naloksoną ir oksimorfoną *kappa* ir *mu* receptorių antagonistas. Veikimo stiprumas panašus į morfino, nors PEL ir veikimo trukmė ilgesnė. Sukelia psichomimetinius požymius, veikdamas per *kappa* receptorius, bet jie menkesni nei kitų dviejų

šios grupės vaistų – pentazocino ir butarfanolio. Yra būdingas analgezijos ir kvėpavimo slopinimo „lubų efektas“. Ligoniams, kurie vartoja agonistų, gali sukelti abstinenciją. Vartojamas parenteraliai ūminiam skausmui gydyti.

Pentazocinas. Tai silpnas *mu* receptorių antagonistas arba dalinis agonistas ir *kappa* receptorių agonistas. 35 mg parenterinė dozė lygi 10 mg morfino į r. dozei. PEL 2-3 val., veikimo trukmė – 3-4 val., yra analgezijos ir kvėpavimo slopinimo „lubų efektas“. Sukelia daug psichomimetinių poveikių (dėl poveikio *kappa* receptoriams), ypač vartojant ilgiau, todėl netinka lėtiniam skausmui gydyti.

Butorfanolis. Panašus į pentazociną ir naloksoną. Penkis kartus stipresnis nei 10 mg morfino. PEL 2,5-3,5 val., veikimo trukmė 4-6 val. Analgezija priklauso nuo poveikio *kappa* ir *mu* receptoriams. Būdingas analgezijos ir kvėpavimo slopinimo „lubų efektas“. Sukelia psichomimetinius simptomus. Yra transnazalinė ir parenterinė forma.

Antagonistai

Vartojami kvėpavimo slopinimui, pripratimui nuo opioidų gydyti.

Naloksonas. Pusiau sintetinis opioidų antagonistas, panašus į alkaloidą tebainą ir oksimorfoną. Veikimo trukmė neilga – 1-4 val. Mažos dozės (0,4 mg) per 2 min. panaikina *mu* agonistų poveikį – kvėpavimo slopinimą, sedaciją, hipotenziją. Gydant ilgo veikimo opioidų perdozavimą gali reikėti pakartotinių naloksono dozių ar infuzijos.

Naltreksonas. Jo privalumas – geriamoji forma. Greitai absorbuojamas, maksimali koncentracija plazmoje susidaro po 1 val. 50 mg naltreksono panaikina 25 mg į v. heroino ar į p. morfino poveikį 24 val. Vartojamas po opioidų detoksikacijos ir alkoholizmui gydyti.

Adjuvantai

Tai didelė vaistų grupė, kurie vartojami norint sustiprinti NVNU ir opioidų poveikį, tuo pačiu sumažinti vartojamą jų kiekį ir galimus nepageidaujamus poveikius. Skausmo patogenezė nėra pakankamai aiški, todėl ne visada galima nuspėti, kuris vaistas bus veiksmingas konkrečiam ligoniui. Vaisto paieškos reikalauja didelės kantrybės bei abipusio gydytojo ir ligonio supratimo.

Priešepilepsiniai vaistai

Tai nevienalytė vaistų grupė, vartojama traukuliams gydyti, bet kai kurie vaistai tinka skausmui gydyti.

Veikimas aiškinamas trejopai:

1. natrio kanalų funkcinė blokada;
2. gama aminosviesto rūgšties (GASR, angl. *gama-aminobutyric acid*, *GABA*) slopinamojo poveikio stiprinimas;
3. gliutamato kontroliuojamos transmisijos slopinimas.

Priešepilepsiniai vaistai naudingi esant neuropatiniam skausmui, t.y. skausmui, sukeltam centrinės ar periferinės nervų sistemos pažeidimo, nes manoma, kad jų traukulius slopinantis poveikis padeda malšinti skausmą (epilepsijos ir neuropatinio skausmo etiologija gali būti panaši). Priešepilepsiniai vaistai veiksmingiausiai malšina paroksizmines veriančias disestezijas esant neuropatiniam skausmui. Jie mažiau naudingi nuolatiniam neuropatiniam skausmui malšinti. Jų poveikį galima įvertinti tik po 4-6 sav. Veikli dozė nustatoma lėtai titruojant. Dozė didinama iki pasiekiamas norimas poveikis arba iki nepageidaujamų, toksinių reakcijų atsiradimo. Labai vertinga būtų sekti vaisto koncentraciją kraujo serume. Ligonis ir gydytojas turi suprasti, kad gydymas truks ilgai – ilgus mėnesius ar metus. Baigus gydyti vaistų dozė mažinama lėtai, kad būtų išvengta abstinencijos sindromo.

Indikacijos:

1. Neuralgija – trigeminė, glosofaringinė, poherpinė.
2. Neuralgija, sukelta periferinės ar centrinės nervų sistemos infiltracijos vėžiniais audiniais.
3. Centrinės kilmės skausmas (po insulto).
4. Skausmas po simpatektomijos.
5. Trauminė neuralgija.
6. Porfirija.
7. Išsėtinės sklerozės paroksizminis skausmas.
8. Migrenos sukelti skausmai.
9. Fantominiai ir bigės skausmai.
10. Antrinės neuropatijos sergant amiloidoze, alkoholizmu, cukriniu diabetu, ŽIV ir AIDS.

Fenitoinas. Turi stabilizuojamąjį poveikį neuronų membranoms ir keičia natrio, kalcio, kalio jonų judėjimą. Vartojant *per os* didžiausia koncentracija serume susidaro vidutiniškai po 4-8 val. Stipriai susijungia su baltymais, laisva frakcija sudaro tik 10 proc. Metabolizuojamas kepenyse, PEL – 24 val. Dozavimas: 100 mg po valgio, 3 k./d. Galimos alerginės reakcijos, hepatotoksiškumas, hiperglikemija ir gliukozurija, dantų hiperplazija, virškinamojo trakto sudirginimas, smegenėlių ir vestibulinio aparato disfunkcija.

Karbamazepinas. Karbamazepinas blokuoja natrio kanalus, norepinefrino suvartojimą, slopina pakartotinių neuronų sužadimą. Šios savybės paaiškina jo sugebėjimą slopinti veriantį neuralginį skausmą. Vartojant *per os* karbamazepinas rezorbuojasi lėtai ir nenuspėjamai – didžiausia koncentracija susidaro po 2-8 val. Metabolizuojamas kepenyse, išsiskiria per inkstus, PEL – apie 14 val. Pradedama gydyti nuo 200 mg/d. ir dozė didinama po 200 mg kas 1-3 dienas, iki pasiekama maksimali 1500 mg/d. dozė. Atsiradus nepageidaujamiems poveikiams, dozė sumažinama iki saugios per kelias dienas ir vėl lėtai didinama. Vidutinė veikli dozė – 800-1200 mg/d. Skrandžio sudirginimui išvengti karbamazepino rekomenduojama gerti valgant. Dažniausi nepageidaujami poveikiai: sedacija, pykinimas, diplopija, galvos svaigimas. Kartais gali būti aplastinė anemija, agranulocitozė, pancitopenija, trombocitopenija. Retai išsivysto gelta (hepatinė, cholestatinė), oligurija, hipertenzija ir kairiojo širdies skilvelio nepakankamumas. Todėl gydant reikia sekti kraują ir kepenų funkciją – pradžioje kas 2 sav., vėliau kas mėnesį ar rečiau. Pastebėjus kraujodaros slopinimą ar kepenų disfunkciją, vaisto vartojimas nutraukiamas.

Okskarbamazepinas yra karbamazepino ketoanalogas, turintis silpnesnį nepageidaujamą poveikį.

Valproinė rūgštis. Valproinė rūgštis padidina gama aminosviesto rūgšties (GASR) aktyvumą, slopindama GASR transaminazę. *Per os* rezorbuojasi greitai, didžiausia koncentracija susidaro po 1-4 val. Gerai susijungia su plazmos baltymais. Metabolizuojama kepenyse, išsiskiria per inkstus. Pradedama skirti 15 mg/kg/d. per kelis kartus, kas savaitę didinant dozę po 5-10 mg/kg/d., kol pasiekama veiksminga ar maksimali 60 mg/kg/d. dozė. Gydymo metu sekama kepenų funkcija. Nepageidaujami poveikiai: pykinimas, vėmimas, anoreksija, diarėja (po truputį mažėjanti), sedacija, tremoras, ataksija (būna rečiau).

Klonazepamas. Tai benzodiazepinas, turintis savybę slopinti traukulius. Jis padidina GASR slopinantį poveikį, o tai mažina neuronų dirglumą. Gerai rezorbuojasi *per os*, didžiausia koncentracija susidaro po 1-4 val., metabolizuojamas kepenyse, išsiskiria per inkstus, PEL – 24 val. Pradedama gydyti po 0,5 mg, skiriant 3 k./d., dozė didinama po 0,5 mg kas 3-4 d. iki veiksmingos ar maksimalios – 6 mg/d. Skiriamas prieš miegą, nes pasižymi stipria sedacija. Vidutinė terapinė dozė – 1-4 mg/d. Nepageidaujami poveikiai: sedacija, mieguistumas, ataksija, svaigimas po truputį mažėja. Staiga nutraukus gydymą, galima išprovokuoti traukulius.

Gabapentinas. Jo analgezinio poveikio mechanizmas neaiškus. Manoma, kad jis padidina GASR koncentraciją smegenyse, jungiasi su kalcio kanalų struktūromis, ir tai sukelia analgeziją. Gabapentino biopasisavinimas nėra tiksliai apibrėžtas. Vaisto perteklius pašalinamas su išmatomis. Kraujyje cirkuliuoja laisvas (<3 proc. susijungęs su baltymais), išsiskiria nepakitęs, jo klirensas proporcingas kreatinino klirensui. PEL – 5-7 val.; eliminacijai neturi įtakos pakartotinė dozė. Pradedama gydyti 100-300 mg gabapentino vakare. Po 1-2 d., jei gerai toleruojamas, dozė didinama iki 300 mg 3 k./d. Toliau dozė didinama po 300 mg. Maksimali dozė – 900 mg 3-4 k./d. 100 mg pradinė dozė skiriama, jei ankstesnis gydymas gabapentinu buvo neveiksmingas ar yra inkstų nepakankamumas. Gydymas baigiamas mažinant dozę per 7 dienas. Nepageidaujami poveikiai: mieguistumas, ataksija, svaigimas, nuovargis, sunku sukonzentruoti dėmesį, virškinamojo trakto dirglumas, nistagmas.

Lamotriginas. Lamotriginas slopina perdėtą dirginančiųjų aminorūgščių (gliutamato, atsakingo už sensitizaciją ir *wind-up*) išskyrimą, taigi veikia antinociceptiškai ir yra svarbus užkertant kelią lėtinio skausmo išsivystymui. *Per os* greitai rezorbuojasi, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro po 1,4-4,8 val. Metabolizuojamas kepenyse. Pradedama skirti po 25 mg 2 k./d., kas 2 sav. dozė didinama po 25 mg, maksimali dozė – 400-500 mg/d. Nepageidaujami poveikiai: svaigimas, ataksija, mieguistumas, galvos skausmas, diplopija, pykinimas, vėmimas. Labai pavojingi odos pakitimai – galima toksinė epidermio lizė, Stevens-Džonson sindromas – pastebėjus juos reikia skubiai nutraukti gydymą.

Vietiniai anestetikai

Vietiniai anestetikai seniai vartojami skausmo prevencijai atliekant vietinę, infiltracinę anesteziją, nervų, rezginių ar spinalinę blokadą.

Sisteminis vietinių anestetikų vartojimas skausmui gydyti dar nėra dažnas. Intraveninė **lidokaino** infuzija veiksminga gydant kai kurias neuropatinio skausmo rūšis, taip pat nuolatinės ir veriančias disestezijas. Lidokaino poveikis aiškinamas natrio kanalų blokada (natrio patekimas į ląstelę blokuojamas, o natriis, patenkantis į ląstelę, būtinas nervinių ląstelių depoliarizacijai) ir nervinių ląstelių stabilizacija.

Lidokaino infuzija atliekama sekant EKG, AKS, pulsą ir skausmo intensyvumą. Lidokaino dozė, įvairių autorių duomenimis, svyruoja nuo 2 iki 5 mg/kg. Pradžioje suleidžiama 1/3 dozės boliusu. Likusi dozė suleidžiama infuzijos būdu per 30 min. Infuzijos metu ligonis jaučia spengimą, galvos svaigimą, metalo skonį burnoje, aptirpsta veidas. Jei skausmas sumažėja 50 proc., tikslinga toliau skirti geriamojo preparato – **meksiletino**. Jei jo nėra, kartojamos lidokaino infuzijos. Meksiletino pradedama skirti po 150 mg nakčiai, gerai toleruojant pradedama skirti 3 k./d., vėliau dozė po truputį (kas 5-7 d.) didinama iki 1200 mg/d. Nepageidaujami poveikiai: aritmija, alpimas, hipotenzija, ataksija, tremoras, toksinis kepenų pažeidimas, virškinimo trakto sudirginimas, regos sutrikimai, odos paraudimas, karščiavimas.

Kapsaicinas

Tai vietiskai vartojamas tepalas su raudonųjų pipirų ekstraktu – kapsikamu. Vartojamas esant neuralgijoms, artritams. Kapsaicinas mažina medžiagos P kiekį nervų galūnėlėse, poveikis stiprėja vartojant ilgai.

Kortikosteroidai

Kortikosteroidai yra naudingi adjuvantai. Periferinis jų poveikis aiškinamas uždegimo mažinimu, centrinis priklauso nuo poveikio neurotransmiteriams. Be to, kortikosteroidai, tiesiogiai veikdami nervų ląsteles, sumažina jų dirglumą.

Dažniausiai steroidai vartojami reumatinėms ligoms ir vėžiui gydyti. Jie mažina metastazinių kaulų navikų, nugaros smegenų kompresijos, pleksopatijų, hepatomegalijos, limfedemos sukeltą skausmą. Didelės steroidų dozės skiriamos 1 savaitę (metilprednizolonas, 100 mg/d., prednizolonas, 705 mg/d.), jei poveikio nebūna – nebevertinama. Būklei pagerėjus, gydymas tęsiamas mažesnėmis dozėmis.

Vietinis uždegimą slopinantis steroidų poveikis plačiai taikomas atliekant invazines procedūras (nervų, jų šaknelių, rezginių, sąnarių, skausmingų taškų blokadas).

Nepageidaujamas poveikis: osteoporozė, infekcija, skrandžio opos, Kušingo liga.

Raumenų relaksantai

Praktikoje naudojama daug vaistų, pasižyminčių raumenis atpalaiduojančiu poveikiu.

Tolperisonas (*Mydocalm*). Centrinio veikimo raumenų relaksantas. Savo chemine struktūra panašus į vietinius anestetikus, labiausiai į lidokainą. Jis jungiasi prie jonų kanalų ir veikia kaip natrio kanalų inhibitorius nervinės ląstelės membranoje. Gerai pasisavinamas geriant ir maksimali koncentracija kraujyje susidaro po 1,5 val. Išskiriamas per inkstus. Vartojamas išsėtinės sklerozės, nugaros smegenų ligos ar pažeidimo, spondiliozės ir spondilioartrozės metu esančiai raumenų hipertonijai gydyti. Paprastai vartojamas *per os* po 50-150 mg 3 k./d. Maksimali paros dozė – 450 mg.

Baklofenas (*Baclofen*). Jo agonistinis poveikis GASR sustiprina opioidų analgezinį veikimą. Vartojamas skausmui malšinti esant spazmams, trišakio nervo neuralgijai ir kitoms neuropatijoms. Jo reikėtų vengti esant inkstų funkcijos nepakankamumui. Pradedama gydyti po 5 mg 3 k./d., dozė didinama po 5 mg kas 3 d. Maksimali dozė – 80 mg/d. Gydymas nutraukiamas po truputį. Gali būti vartojamas epiduraliai nuolatinės infuzijos būdu. Nepageidaujami poveikiai: mieguistumas, nuovargis, svaigimas, ortostatinė hipotenzija, galvos skausmai, odos paraudimas, dažnas šlapinimasis.

Tizanidinas (*Sirdalud*). Tai centrinio veikimo raumenų relaksantas, veikiantis nugaros smegenyse. Stimuliuodamas presinapsinius alfa 2 receptorių, slopina dirginančių aminorūgščių, kurios paprastai veikia NMDA receptorių, išskyrimą. Tokiu būdu slopinamas dirginimas. Dirginimo slopinimas mažina raumenų tonusą. Be to, turi centrinį analgezinį poveikį. Dozuojamas po 2-4 mg 3 k./d. Esant didelei sedacijai, dozė mažinama.

Tetrazepamas (*Myolastan*). Benzodiazepinas, kurio savybės panašios į diazepamą, tačiau pagrindinis poveikis – raumenų relaksacija. Vartojamas įvairios kilmės raumenų spazmui slopinti. Iš pradžių geriamas po 25-50 mg per parą. Dozė kasdien didinama po 25-50 mg iki veiksmingos. Maksimali paros dozė 300 mg. Nepatariama vartoti ilgai, o ilgiau vartoto vaisto nenutraukti staiga.

Antidepresantai

Jie vartojami ne tik skausmui, bet ir kartu su lėtiniu skausmu dažnai pasireiškiančiai depresijai gydyti.

Tricikliai antidepresantai (TCA) slopina serotonino ir noradrenalino reabsorbiciją. Klinikinė nauda pastebima tik po 2-3 savaičių. TCA dozavimas labai individualus. Dažnai jų vartojimą apriboja nepageidaujamas poveikis, kai jis pasireiškia anksčiau nei skausmo malšinimas. Pagrindiniai nepageidaujami poveikiai – anticholinerginės reakcijos (vidurių užkietėjimas ir sausa burna) bei poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (didėja miokardo jaudrumas, pasireiškia hipotenzija, tachikardija, mažėja miokardo kontrakcijos). Be to, gali būti sedacija, ekstrapiramidinių simptomų, svorio didėjimas, seksualinės funkcijos sutrikimai. Prieš gydymą reikia ištirti bendrą kraują, elektrolitus, šlapalą, kreatiną, kepenų funkciją. Kontraindikacijos:

absoliučios – neseniai įvykęs miokardo infarktas, uždaro kampo glaukoma; santykinės – II° atrioventrikulinė blokada, Hiso pluošto blokada. Pradedama gydyti mažomis dozėmis (10-25 mg) ir lėtai titruojama iki veiksmingos, bet saugios. Kas savaitę dozė didinama po 10-25 mg. Poveikis pastebimas po 2-6 sav. Jei gydymas veiksmingas, tęsiamas 6-12 mėn. Kai kurių TCA charakteristikos pateiktos 8 lentelėje.

8 lentelė. Antidepresantų charakteristikos

Vaistas	Dozė, mg/d.	Anticholinerginis poveikis	Centrinis poveikis	Hipotenzija	Sedacija
<i>Tretiniai aminai</i>					
Imipraminas*	10-300	Vidutinis	N/S	Vidutinė	Vidutinė
Amitriptilinas*	10-300	Stiprus	S (N)	Didelė	Didelė
Klomipraminas*	25-300	Vidutinis	S (N)	Didelė	Lengva
Doksepinas	10-300	Vidutinis	S	Didelė	Lengva
<i>Antriniai aminai</i>					
Desipraminas*	10-300	Minimalus	N	Nedidelė	Minimali
Nortiptilinas*	10-200	Švelnus	N/S	Vidutinė	Švelni
Protriptilinas	10-60	Vidutinis	N	Minimali	Švelni
Amoksapinas	50-400	Minimalus	N	Nedidelė	Minimali
PAAIŠKINIMAI: * – vartojami neuropatiniam skausmui gydyti; S – veikia serotoniną; N – veikia noradrenaliną; (N) – silpnai veikia noradrenaliną.					

NMDA antagonistai

NMDA receptoriai aktyvinami gliutamato srauto, kai stiprus dirgiklis trunka ilgai. NMDA receptorių sujaudinimas sukelia sensitizaciją ir *wind-up*. Tai lėtinio skausmo receptoriai, nuo kurių priklauso neuropatinis lėtinio skausmo pobūdis. Gydoma geriamuoju ketaminu, poodinėmis bei intraveninėmis injekcijomis, dozuojuant labai atsargiai, dozę titruojant, nes gali sukelti haliucinacijas, traukulius. Šiuo metu ketaminą sėkmingai naudoja anesteziologai anestezijos metu ir pooperacinio skausmo gydymui. Atradus tinkamą vartojimui ketamino formą (kitą vaistą veikiantį NMDA receptorių) skausmo gydymo ir lėtinio skausmo profilaktika būtų daug efektyvesnė

Vaistai, veikiantys kalio kanalus

Flupirtinas (Katadolon) priklauso SNEPCO (angl. *Selective NEuronal Potassium Channel Opener*) grupei. Tai neopioidinis analgetikas, kuris malšina skausmą, veikdamas centrinę nervų sistemą ir nesukelia pripratimo. Flupirtinas sužadina G baltymą ir jonų kanalus, praleidžiančius K⁺ jonus į nervinę ląstelę. Dėl K⁺ jonų kiekio mažėjimo ląstelės viduje membranos potencialas stabilizuojasi ir sumažėja nervų ląstelės dirglumas. Ši netiesioginė NMDA receptorių stimuliacija lemia Mg²⁺ jonų blokadą juose. NMDA receptorių funkcija atsinaujina tik tada, kai įvyksta ląstelės membranos depolarizacija (netiesioginis NMDA receptorių antagonizmas). Gydomosiomis dozėmis vartojamas flupirtinas poveikio alfa 1, alfa 2 adrenoreceptoriams, 5HT₁, 5HT₂, dopamino, benzodiazepinų, opioidų, centriniams muskarino ar nikotino receptoriams nedaro.

Vartojamas po 300-600 mg per parą. Pusinės eliminacijos laikas – 7 val. Išskiriamas per inkstus ir su tulžimi. Vartojamas ūminiam ir lėtiniam skausmui malšinti.

Veikdamas centrinę nervų sistemą, šis vaistas daro trejopą poveikį:

1. **Skausmo malšinimas.** (i) Dėl selektyvaus neuronų K⁺ jonų kanalų atsidarymo ir K⁺ kiekio sumažėjimo ląstelėje, nervinės ląstelės ramybės potencialas stabilizuojasi. Neuronas dirginamas

mažiau. (ii) Dėl flupirtino maleato sukeliama netiesioginio NMDA antagonizmo į ląstelę patenka mažiau Ca^{2+} . Sumažėjus Ca^{2+} kiekiui ląstelės viduje, sumažėja ir jos jautrumas. Taip nervų ląstelės sujaudinimo būsenoje atsirandantis nociceptinis impulsas yra slopinamas.

2. **Raumenų atpalaiduojamasis poveikis.** Kai susidaro gydomoji vaisto koncentracija, skausmo malšinamasis poveikis funkciškai sustiprėja, nes į mitochondrijas patenka Ca^{2+} . Tai susiję su nervinio impulso perdavimo į motorinius neuronus ir poveikio tarpiniams neuronams (interneuronams) slopinimu. Dėl to pasireiškia poveikis, kuris, manoma, ne atpalaiduoja visus raumenis, bet pirmiausia mažina raumenų įtampą.
3. **Ūminio uždegimo perėjimas į lėtinį.** Uždegimo perėjimo į lėtinį priežastis yra nervų ląstelių veiklos plastiškumas neuronų laidumo procese. Ląstelės viduje prasidėję procesai lemia nervų ląstelių veiklos plastiškumą, vadinamąjį „prisukimo“ (angl. *wind-up*) mechanizmą, kuris suintensyvina po jo einantį impulsą. NMDA receptoriai vaidina ypač svarbų vaidmenį šiame procese (dėl genų ekspresijos). Flupirtinas netiesiogiai slopindamas sukelia blokadą. Skausmo (klinikinis atitikmuo) perėjimas į lėtinį neutralizuojamas. Jei skausmas jau lėtinis, membranos potencialo stabilizavimasis tarsi „ištrinamas“ iš atminties ir dėl to sumažėja jautrumas skausmui.

Literatūra

1. Ducharme J. Acute pain and pain control: state of art // Ann. Emerg. Med. – 2000, 35 (6), p. 592-603.
2. <http://www.pain.com/>
3. <http://www.ebandolier.com/>
4. <http://www.cochrane.org/>
5. Pain medicine : a comprehensive review / ed. P. Prithvi Raj. – St. Louis: Mosby, 1996. – 571 p.
6. Rawal N. Acute pain services revisited-good from far, far from good? // Regional anesthesia and pain medicine. – 2002, 27, p. 117-131.
7. The pain clinic manual / eds. S. E. Abram, J. D. Haddox. – 2nd ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – 480 p.
8. Warfield C. A., Fausett H. J. Manual of pain management. – 2th ed. – Lippincot Williams & Wilkins, 2002.