Krónikus fájdalomban alkalmazott minor opioidok típusai, klinikai farmakológiája

Helyes Zsuzsanna
(& Pethő Gábor)

Pécsi Tudományegyetem, ÁOK

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

2023

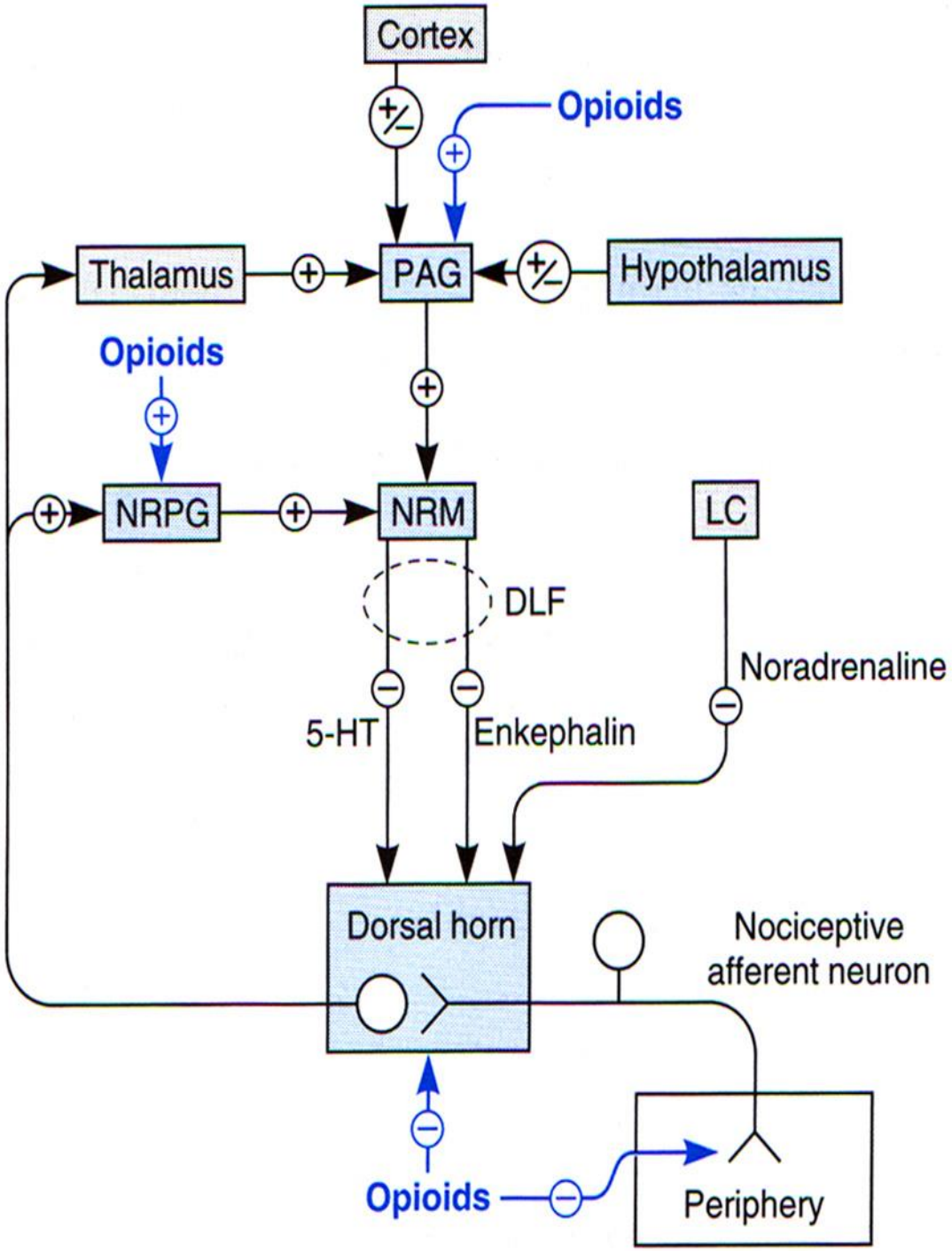
Vázlat

- **Általános aspektusok**
- **Opioidok analgetikus hatásának támadáspontjai**
- **Molekuláris hatásmechanizmus**
- **„Preferenciális agonizmus”**
- **Analgetikus hatás jellegzetességei**
- **Egyéb központi idegrendszeri és viszcerális hatások**
- **Mellékhatások**

(Tolerancia, dependencia, opioid rotáció, opioid-indukált hiperalgézia: Pintér Erika)

- **Opioidok csoportosítása (farmakológiai vs. klinikai)**
- **Gyenge/ közepes hatáserősségű vegyületek:**

Minor opioidok képviselői, klinikai alkalmazása, kombinációi



Az opioidok analgetikus hatásának támadáspontjai

Szupraspinális hatások

- leszálló gátlópályák aktiválása
- az affektív komponens gátlása

Gerincvelői hatások

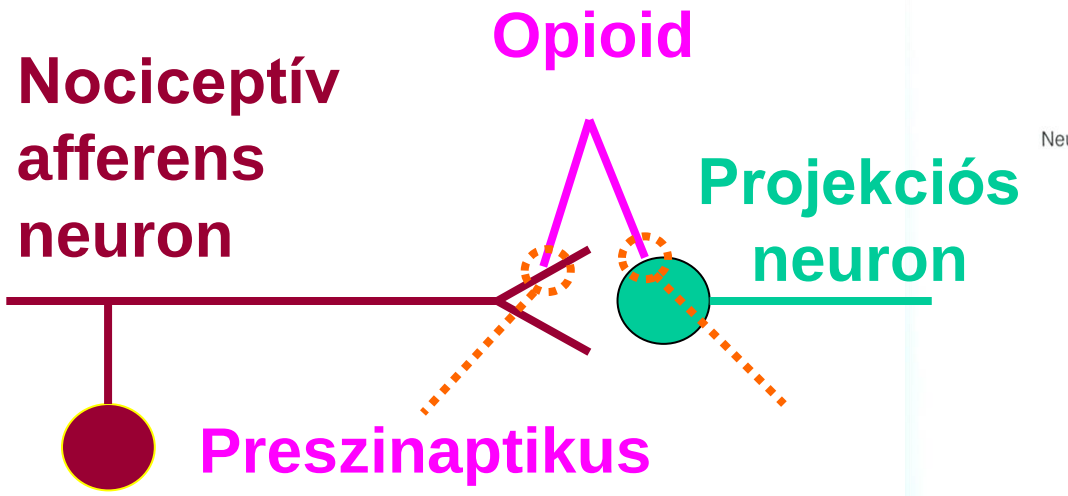
- preszinaptikusan: mediátor-felszabadulás gátlása
- posztszinaptikusan: membrán-hiperpolarizáció

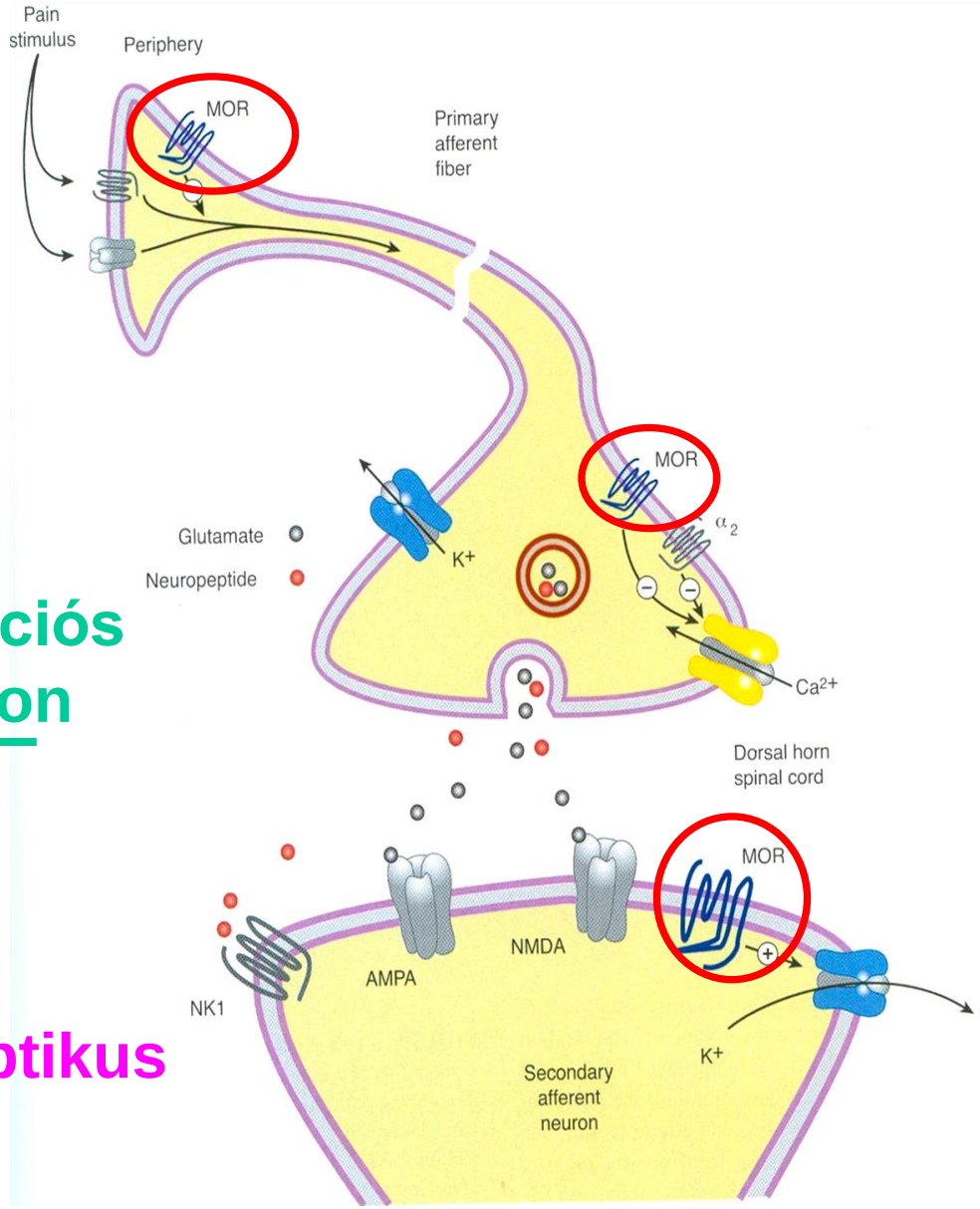
Perifériás hatások (csak gyulladásos állapotokban)

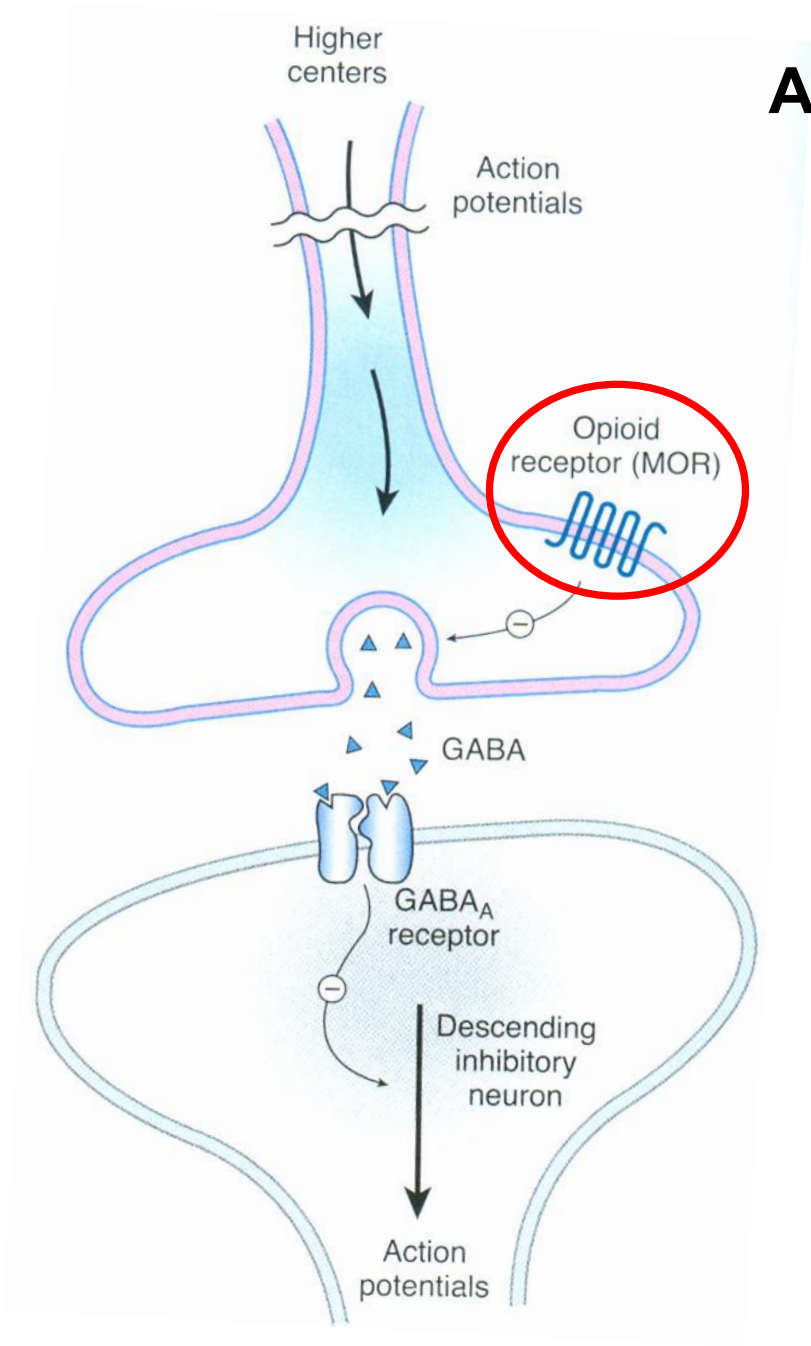
- a nociceptív idegvégződések excitabilitásának csökkentése

Endogén opioidok felszabadítása (→ járulékos delta- és kappa-receptor-közvetítette hatások)

Az opioidok perifériás és gerincvelői hatásai a felszálló fájdalompályán

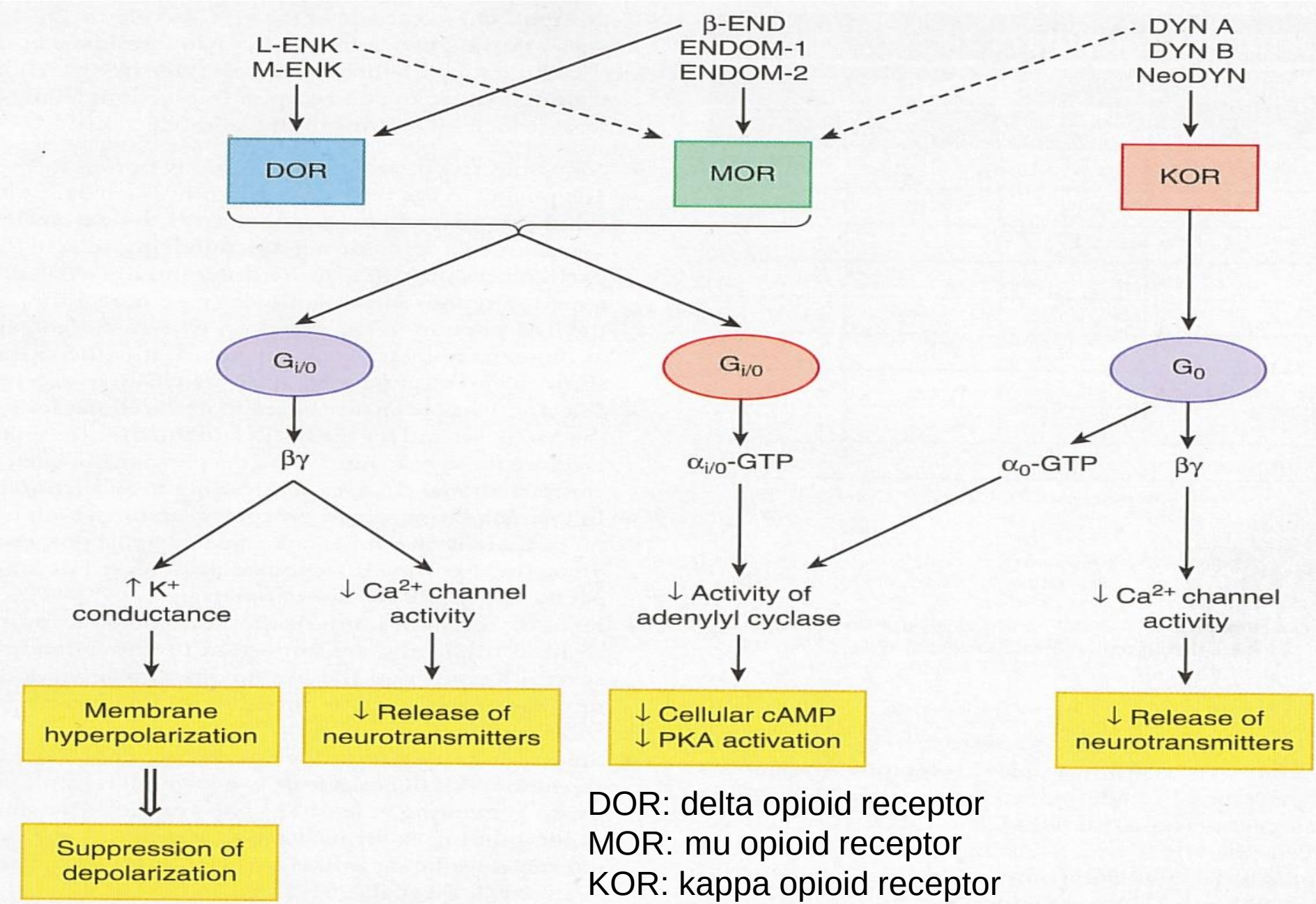






Az opioidok aktiváló hatása a leszálló fájdalomgátló pályákra diszinhibíció révén

Az opioidok molekuláris hatásmechanizmusa



DOR: delta opioid receptor
MOR: mu opioid receptor
KOR: kappa opioid receptor

Az opioidok molekuláris hatásmechanizmusa

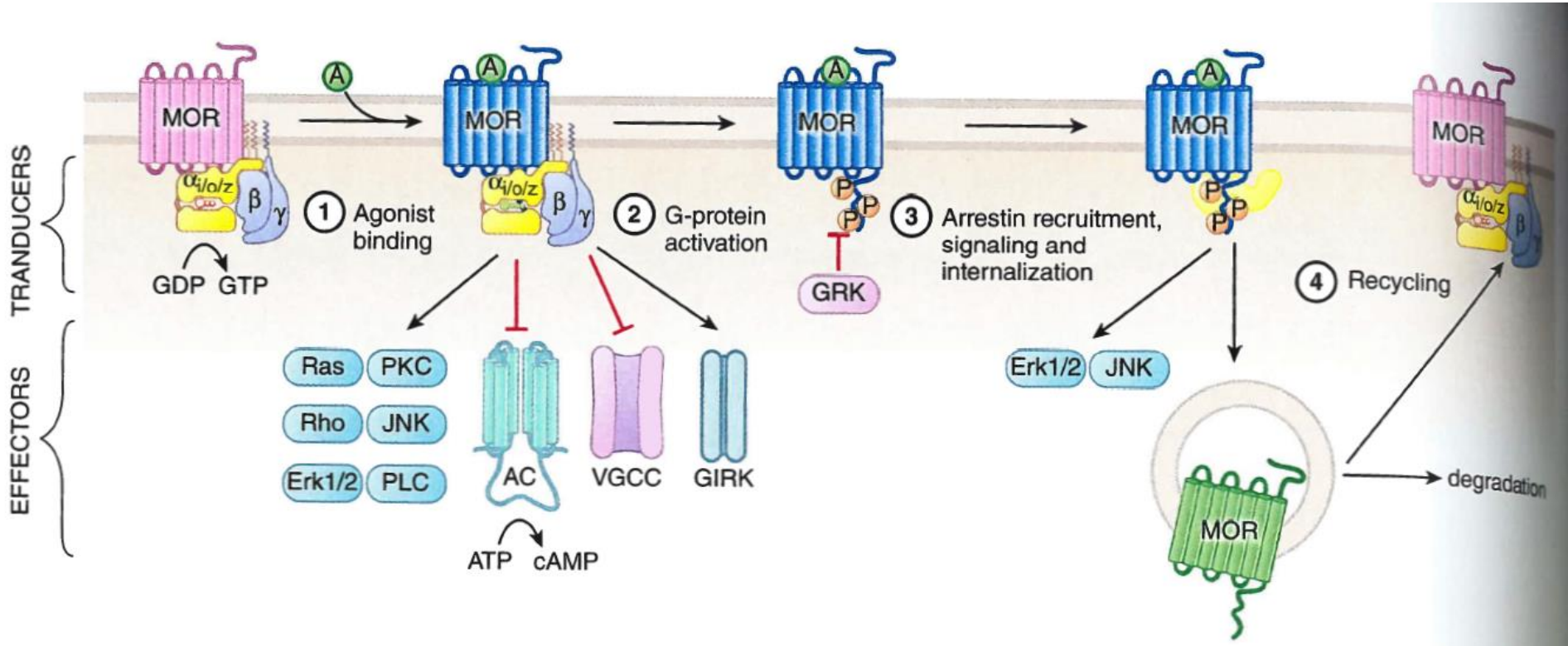
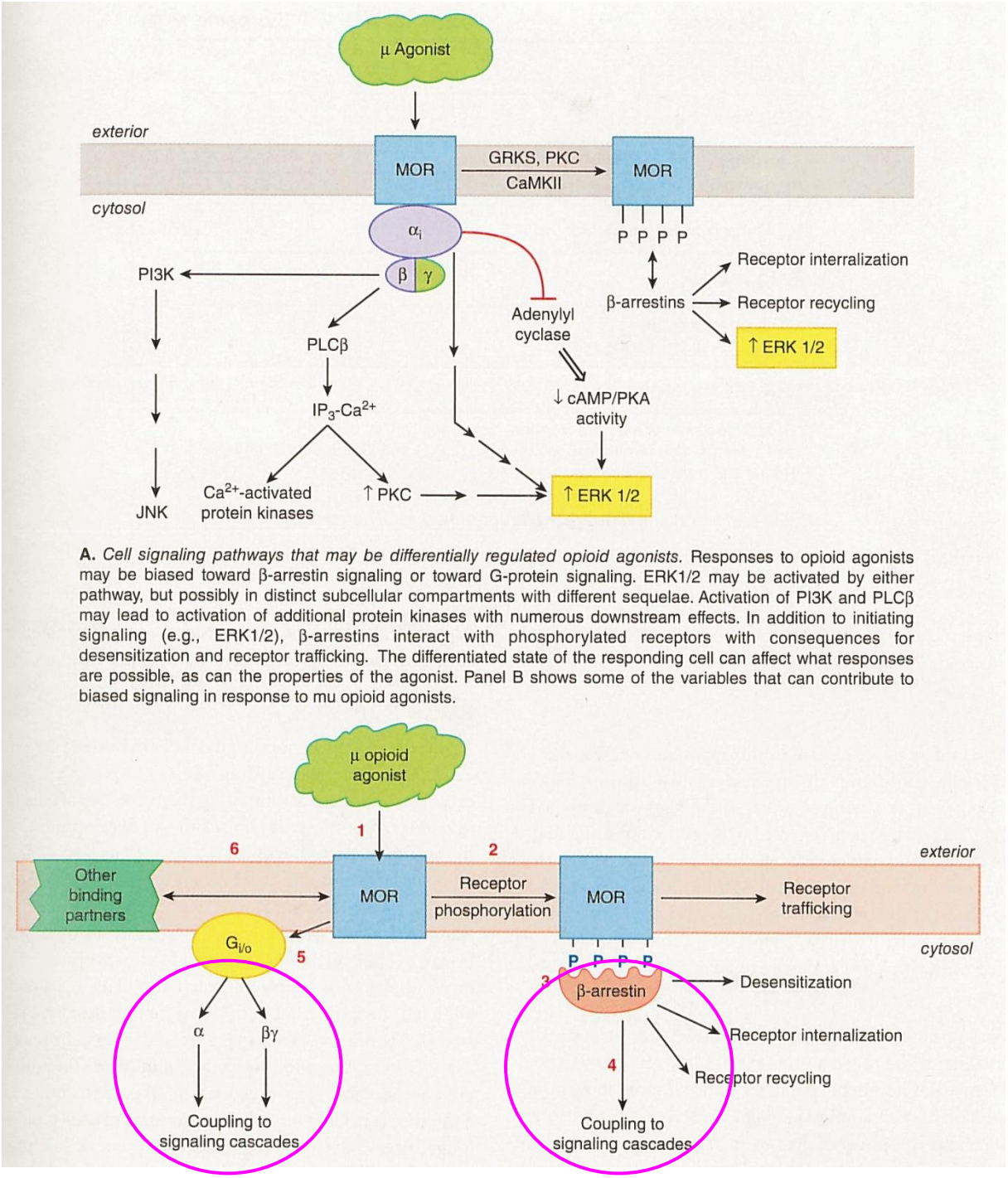


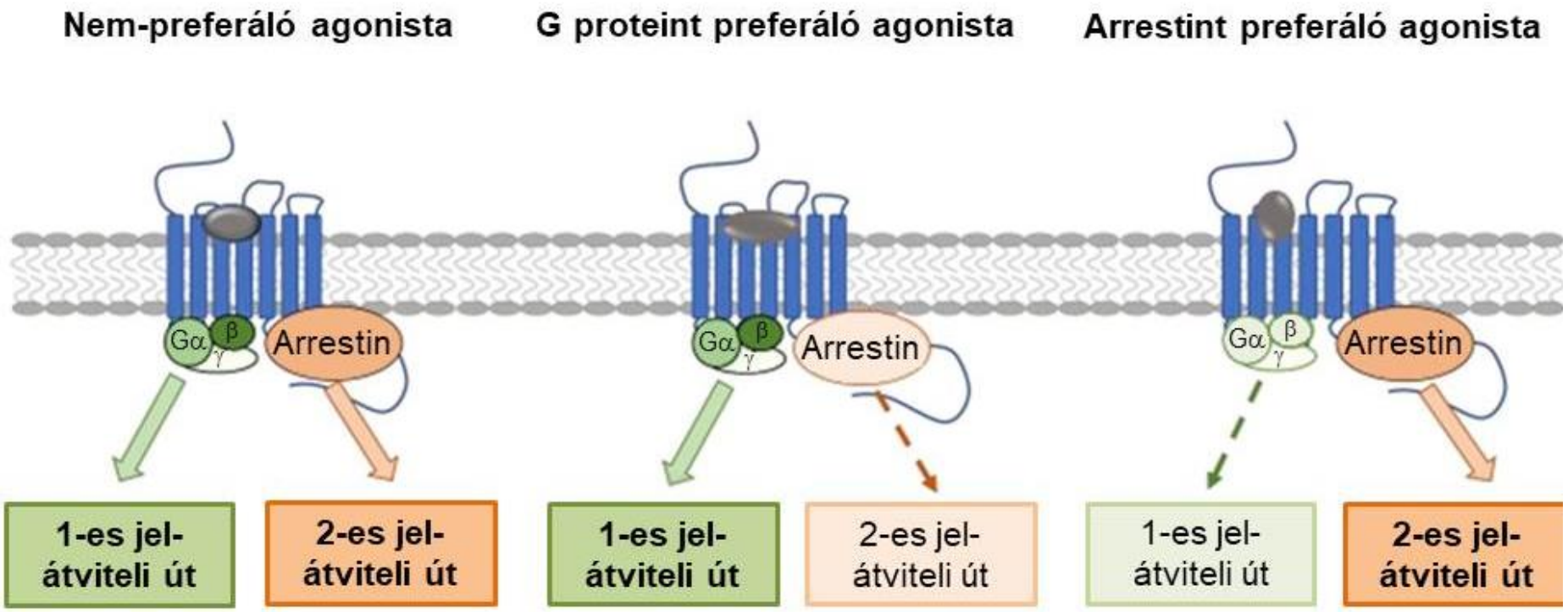
Figure 23–2 *Simplified scheme of opioid receptor signaling.* In the presence of an opioid agonist (green circle), inactive receptor (red, Ri) is converted to active receptor (blue, Ra) (Step 1). This causes the α subunit of the G protein heterotrimer to exchange GDP for GTP which leads to dissociation of the α and βγ subunits that go on to modulate various downstream effectors, including kinases (e.g., PKC, ERK, and JNK [c-Jun N-terminal kinase]), small GTPases (Ras and Rho), phospholipase C (PLC), ion channels (voltage-gated calcium channels [VGCC] and G protein-coupled K^+ channels [GIRKs]), enzymes, and their secondary messengers (step 2). Signaling is terminated by phosphorylation of the receptor by G protein receptor kinases (GRK), followed by arrestin recruitment, and internalization (step 3). In addition, arrestins can scaffold signaling pathways. Finally, internalized receptor (green) is targeted for either degradation or recycling to the plasma membrane (step 4). MOR, mu-opioid receptor.



A. *Cell signaling pathways that may be differentially regulated opioid agonists.* Responses to opioid agonists may be biased toward β-arrestin signaling or toward G-protein signaling. ERK1/2 may be activated by either pathway, but possibly in distinct subcellular compartments with different sequelae. Activation of PI3K and PLCβ may lead to activation of additional protein kinases with numerous downstream effects. In addition to initiating signaling (e.g., ERK1/2), β-arrestins interact with phosphorylated receptors with consequences for desensitization and receptor trafficking. The differentiated state of the responding cell can affect what responses are possible, as can the properties of the agonist. Panel B shows some of the variables that can contribute to biased signaling in response to mu opioid agonists.

Az opioidok G-protein-függő, ill. β-arrestinfüggő jelátvitele

A preferenciális agonizmus sémája



β-arrestin közvetítette hatások: pl. légzésdepresszió, székrekedés

Az oliceridin G-protein iniciálta jelátviteli utat preferáló agonista, amelyik kisebb mértékű légzésdepressziót és székrekedést okoz.

Az opioidok hatásainak receptoriális háttere

	mü	delta	kappa
Analgézia			
szupraspinális	+++	-	-
spinális	++	++	+
perifériás	++	-	++
Légzésdepresszió	+++	++	-
Obstipáció	++	++	+
Pupillaszűkület	++	-	+
Szedáció	++	-	++
Eufória	+++	-	-
Fizikai függőség	+++	-	+
Diszfória	-	-	+++

Pethő, 2023

Az opioidok analgetikus hatásának jellegzetességei

- a fájdalom nem mindig szűnik meg teljesen, de elviselhetőbb lesz: csökken az affektív (emocionális) komponense

- a tompa fájdalom jobban csökken, mint az éles

- a neuropátiás fájdalomra kevésbé hatnak

- tipikus indikációk
  - akut: szívinfarktus, epe- és vesekólika, szülési fájdalom

<u>Krónikus:</u>

  - tumoros fájdalom
  - égési sérülés
  - posztoperatív fájdalom

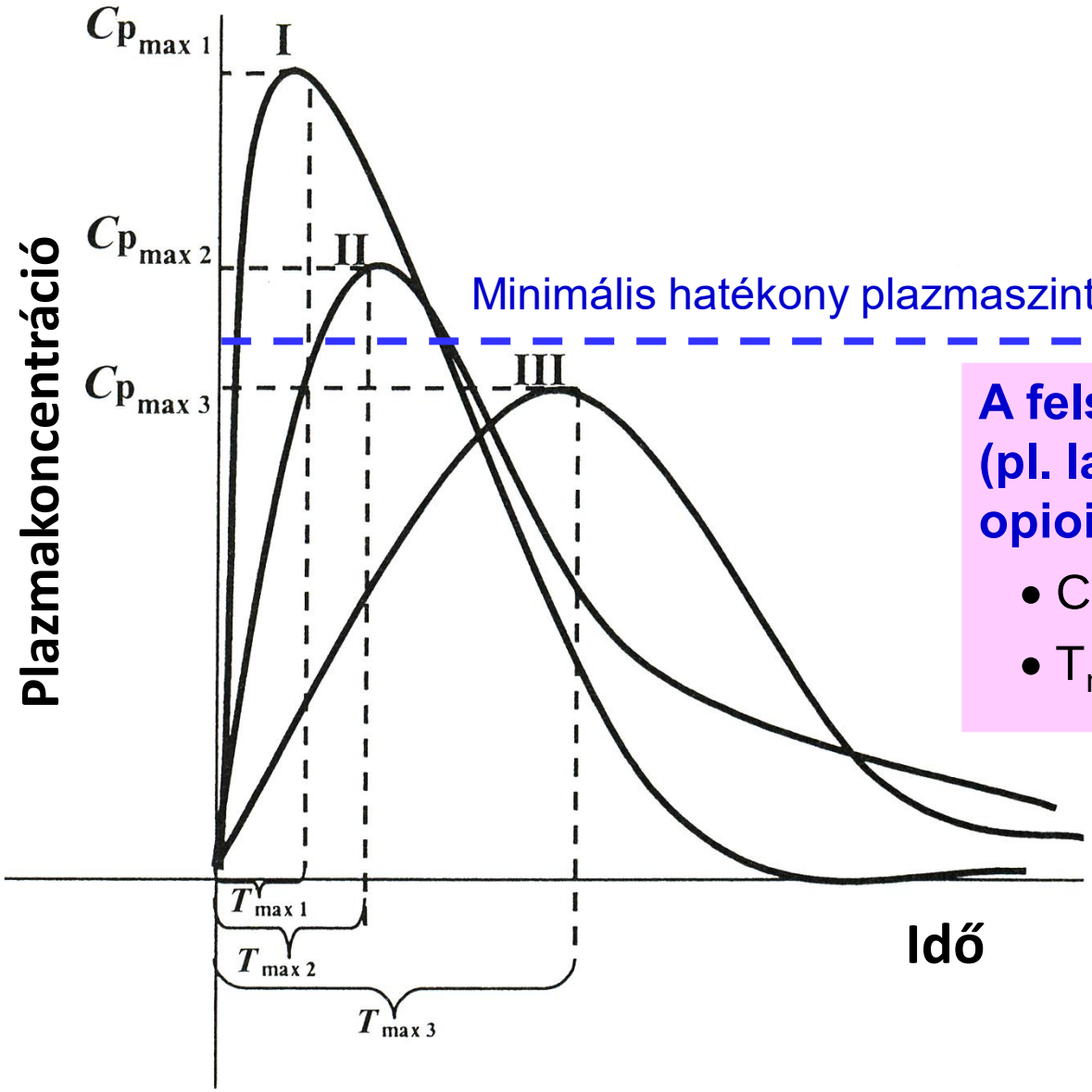
Az opioidok egyéb centrális hatásai

- eufória vagy diszfória
- szedáció: kifejezett a fenantrén-származékoknál
- általános érzéstelenítő hatás: csak nagy dózisban (fentanyl és társai)
- légzőközpont-depresszió
  - a CO_2 iránti érzékenység csökken → hypoxia vezérli a légzést
  - a hypercapnia miatt az intrakraniális nyomás fokozódik
  - az analgetikus hatás is hozzájárulhat (a fájdalom serkenti a légzést!)
- köhögési központ gátlása: nem korrelál a légzőközpont-deprimáló hatással; a közvetítő receptorok kevésbé érzékenyek naloxon iránt
- pupillaszűkület (miosis)
  - oculomotorius-mag izgatása révén
  - csak minimális toleranciát mutat
- hányinger, hányás: CTZ izgatása + vestibularis izgalom
- törzsizomzat rigiditása: gátolhatja a légzést
- viszketés
- görcskeltő hatás: csak toxikus adagoknál
- endokrin hatások: GnRH ⇓, CRF ⇓, Pro ⇑, ADH ⇑

Az opioidok viszcerális hatásai

- csökkent gyomormotilitás → lassult gyomorürülés → lassult intesztinális felszívódás miatt a C_{max} csökken és a T_{max} nő
- mind a vékonybélben, mind a vastagbélben
  - a nyugalmi és a sphinctertónus növekszik
  - a szegmentáló mozgás fokozódik
  - a perisztaltika lassul: minimális tolerancia
- a perisztaltika gátlása részben intesztinális, részben centrális hatások eredménye
- fedősejtek, pancreas, epe, enterocyták szekréciós aktivitása csökken
- Oddi-sphincter kontrakciója → epeúti nyomás növekszik
- az ureter tónusa nő
- a vizeletürítés gátlódik: sphincter-kontrakció + centrális hatás
- a méhizomzat ellazul → a szülés elhúzódik

A C_{max} és a T_{max} függése a felszívódás ütemétől



A felszívódás lassulásakor (pl. lassult gyomorürülés opioid hatására)

- C_{max} ↓ → Hatás ↓
- T_{max} ↑ → Hatás késik

Az opioidok mellékhatásai

- légzésdepresszió
- szedáció, diszfória
- konvulziók (túladagolásnál)
- hányinger, hányás
- obstipáció
- vizeletretenció
- emelkedett nyomás az epeutakban
- hipotenzió
- szülés elhúzódása
- viszketés (főleg morfin esetében, akár intratekális adáskor is)
- szerotonin-szindróma
- mellékvesekéreg-elégtelenség
- hipogonadizmus

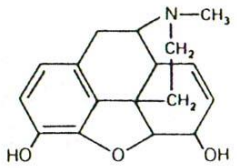
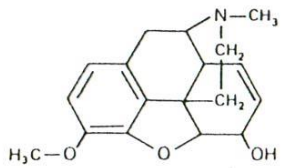
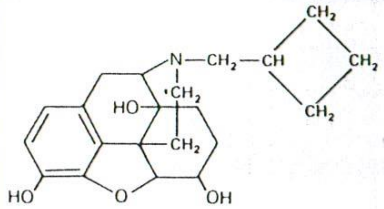
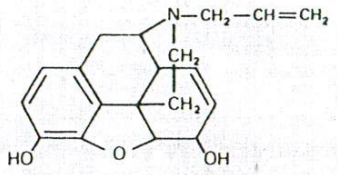
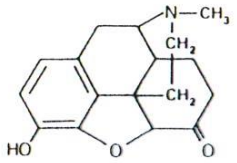
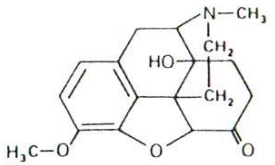
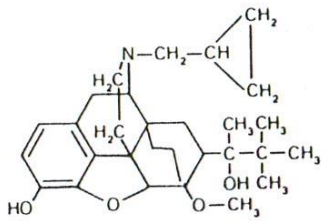
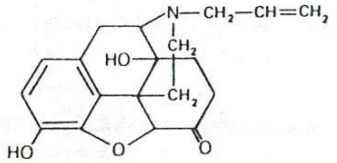
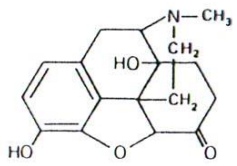
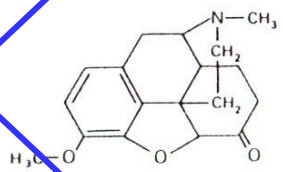
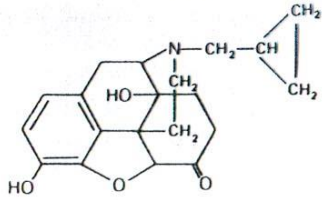
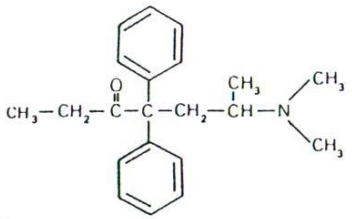
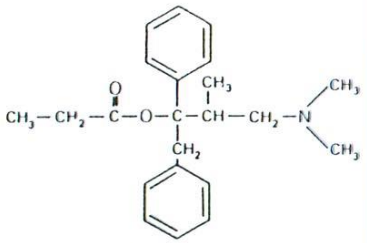
Az opioidok farmakológiai felosztása

(hatáserősség, receptoriális mechanizmus és kémiai szerkezet alapján)

- **Erős agonisták**
- **Gyenge-közepes agonisták**
- **Kevert agonista–antagonista hatású szerek**
- **Tiszta antagonisták**

- **Fenantrének**
- **Fenilpiperidinek**
- **Fenilheptilaminok**
- **Morfinánok**
- **Benzomorfánok**

Table 30–1. Chemical structures of opioid analgesics and antagonists.

Basic Structure	Strong Agonists	Mild to Moderate Agonists	Mixed Agonist-Antagonists	Antagonists
Phenanthrenes	 Morphine	 Codeine	 Nalbuphine	 Nalorphine [1]
	 Hydromorphone	 Oxycodone	 Buprenorphine	 Naloxone
	 Oxymorphone	 Hydrocodone		 Naltrexone
Phenylheptylamines	 Methadone	 Propoxyphene		

←: átpozícionálás + metabolikus konverzió

Gyenge-közepes opioid agonisták: *minor opioidok*

- **kodein•, dihidrokodein•, tramadol•, propoxyphen,** *tapentadol*: **a morfinénál kisebb analgetikus hatás**

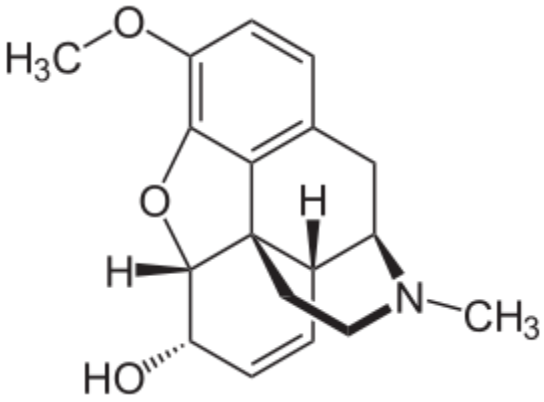
- orálisan hatékonyak, közepes erősségű fájdalom (vagy köhögés) csillapítására, illetve fájdalomra gyakran NSAID-dal kombinálva

- **a kodein** (hasonlóan az oxikodon, **hidrokodon)** affinitása az opioidreceptorok iránt kicsi, analgetikus hatását a belőle CYP2D6 katalizálta demetiláció révén képződő morfin (oxymorphon, hydromorphon) közvetíti (a CYP2D6 genetikai polimorfizmusai csökkent vagy fokozott analgetikus hatást eredményezhetnek)

- **propoxyphen:** a dextropropoxyphen az aktív izomer (a levopropoxyphen csak köhögéscsillapító); a CYP3A4 metabolizálja

- **tramadol,** *tapentadol***:** gyenge mü-agonisták + NA, 5-HT uptake gátlása ($\rightarrow$ leszálló gátlás $\uparrow$), interakció: MAO-gátlók + SSRI-k; görcskeltő hatásúak

Kodein (metil-morfin)



- Természetes fenantrénvázas vegyület (ópium 2. legfontosabb alkaloidja, 0,3-3 %)
- Közvetlenül kismértékben hat az opioid receptorokon; 5-15%a morfinná alakul

Tabletta, végbélkúp, injekció (s.c., i.m.)

Dózis:

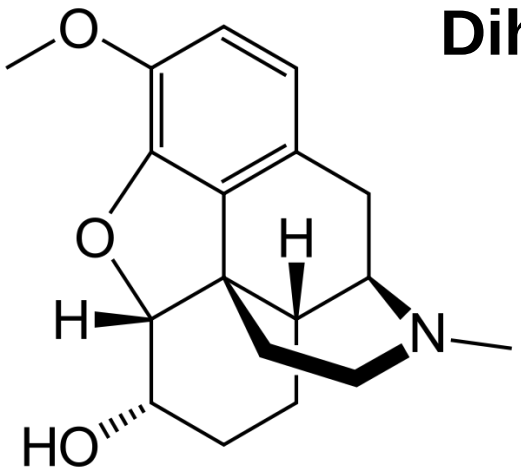
Kombináció: **paracetamol, ibuprofen, metamizol**
(Kanada, Ausztrália, Szerbia, Szlovákia-vény nélkül is!)

Indikáció:

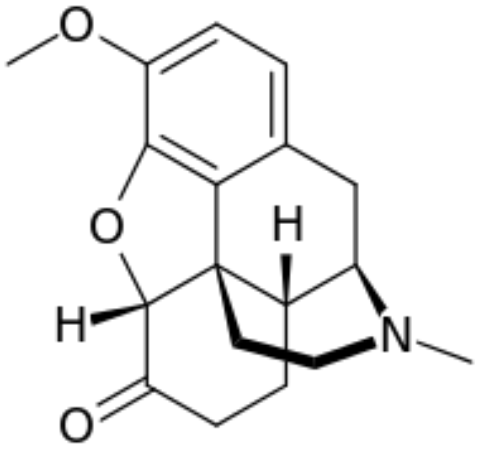
Posztoperatív, poszt-traumás

Idegi eredetű, neuropátiás fájdalom (?)

Degeneratív ízületi fájdalom (gerinc, csípő)



Dihidrokodein, hidrokodon („dihidrokodeinon”)



- Félszintetikus kodein-származékok (C7-C8 kötés telítésével).
- Növeli a vegyület köhögéscsillapító és analgetikus hatását.
- Fájdalomcsillapító, köhögéscsillapító, obstipáns (légzésdepressziót okoz).
- A kodeinhez hasonló pszichés és fizikai dependencia
- **Orális készítmények** önmagukban és kombinációkban:

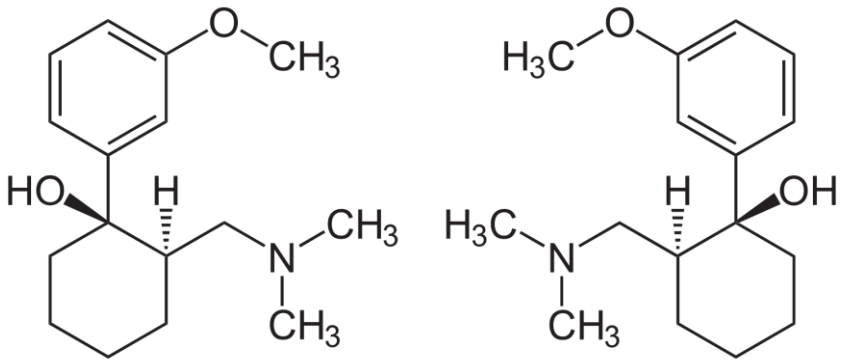
- Hidrokodon kontrollált felszabadulású: *Hysingla ER, Zohydro ER*

- Azonnali felszabadulású **+ paracetamol**: *Vicodin, Lortab, Lorcet, Maxidone, Norco, Zydone*

+ ibuprofen: *Vicoprofen, Ibudone, Reprexain*

+ aszpirin: *Alor 5/500, Azdone, Damason-P, Lortab ASA, Panasa*

Tramadol



két enantiomer

- 1977-ben törzskönyvezett
- Gyenge opioid receptor agonista (**parciális MOR agonista**: (+)-izomer + **szerotonin és noradrenalin visszavétel-gátló** (SNRI, leszálló gátló rendszert aktiválja: (-)-izomer)
- Prodrug, mely metabolikus úton válik aktív vegyületté (biztonságosabb, gyors metabolizálóknál erősebb hatás!)
- Addikciós potenciál kisebb, megvonási tünetek SSRI/ SNRI-khez hasonlít
- Egyszeri D: 50-100 mg (napi maximális D: 400-600 mg)
- Fájdalomcsillapítás időtartama: 3-6 óra (150 mg azonnali kioldású tabletta egyenértékű kb 200 mg SR lassú kioldódású tablettával)

Indikációk:

- Krónikus posztoperatív és poszttraumás fájdalom
- Gyulladásos és degenratív ízületi fájdalom
- Bizonyos idegi és **tumoros** fájdalom

Management of Acute Cancer Pain in Asia: An Expert Opinion on the Role of Tramadol/Dexketoprofen Fixed-Dose Combination

Received 02/22/2023
Review began 02/23/2023
Review ended 02/27/2023
Published 03/04/2023

© Copyright 2023
Tuan et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0., which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Jeffrey Tuan [1], Edward H. Wang [2], Jose Rhoel C. De Leon [3], Marvin Jonne Mendoza [4], Giustino Varrassi [5]

1. Division of Radiation Oncology, National Cancer Centre Singapore, Singapore, SGP 2. Department of Orthopedics, College of Medicine - Philippine General Hospital, University of the Philippines Manila, Manila, PHL 3. Department of Surgery, Capitol University Medical Center, Cagayan de Oro, PHL 4. Cancer Institute, St. Luke's Medical Center - Global City, Manila, PHL 5. Research, Paolo Procacci Foundation, Roma, ITA

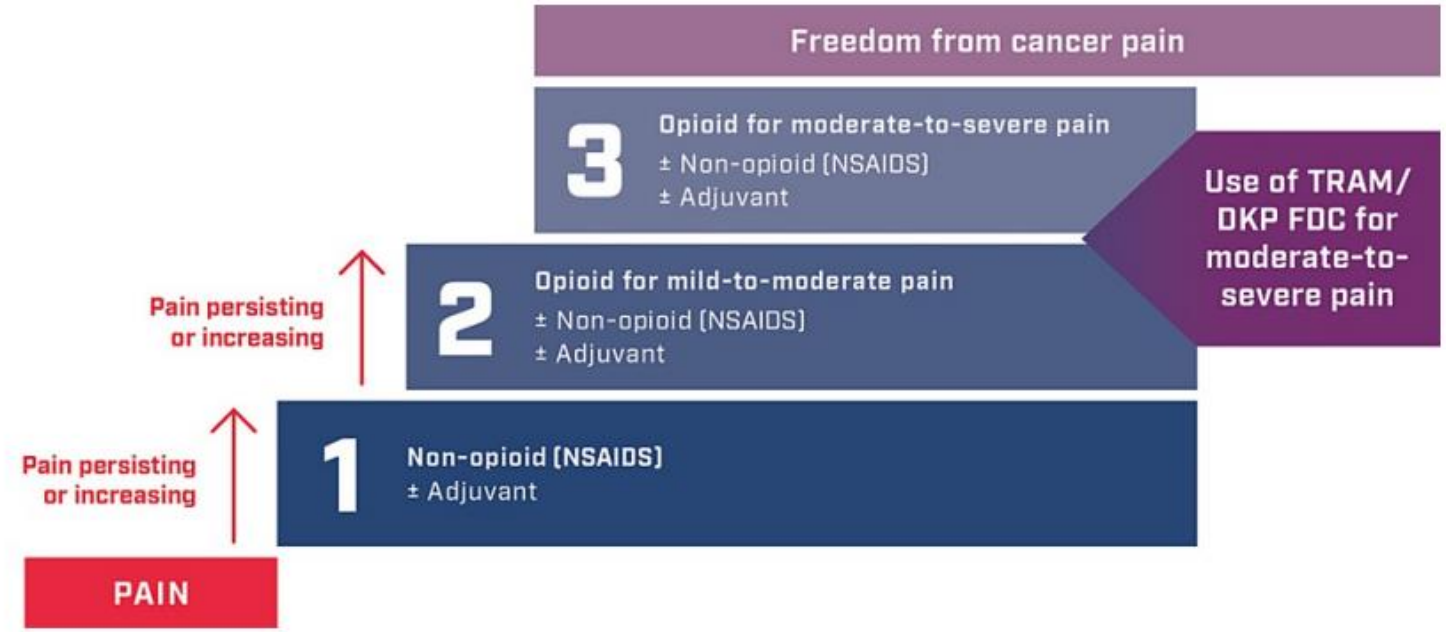


FIGURE 3: Potential use of TRAM/DKP FDC in the context of the WHO analgesic ladder

TRAM/DKP FDC, tramadol 75 mg and dexketoprofen 25 mg fixed-dose combination

Tramadol mellékhatások

- A **harántcsíkolt izmok tónusát növeli**, **görcs-köszöböt csökkenti** (gerincsérves, agytumoros, epilepsziás betegeknek nem ajánlott!)
- Több hónapos vagy éves 150 mg feletti használata akár végleges látásromlást, negatív dioptrianövekedést is okozhat

- Nincs hatása a kardiovaszkuláris rendszerre (nem depresszív hatású, nem emeli az arteria pulmonalisban a nyomást)
- Nem okoz simaizomgörcsöt, hisztamin felszabadulást, jelentős légzésdepressziót

- hányinger 25%, hányás 9,5%
- székrekedés 21%
- fejfájás 19%
- szédülés 14%
- szájszárazság 13%

Interakciók: SSRI-k, SNRI-k, MAO-A, TCA-k- szerotonin szindróma (agitáció, tremor, myoclonus, hypertermia, keringési labilitás)

Tramadol gyógyszerformák

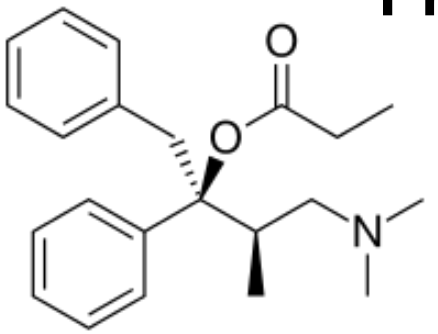
50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg (több, mint 150 készítmény!)
tabletta, retard tabletta, kapszula, cseppek, végbélkúp, inj.
Per os készítményeket vízzel kell bevenni (interakció lehet pl. kólával, citrom. vagy narancslével, grapefruit lével (máj enzimblokkoló hatású!).

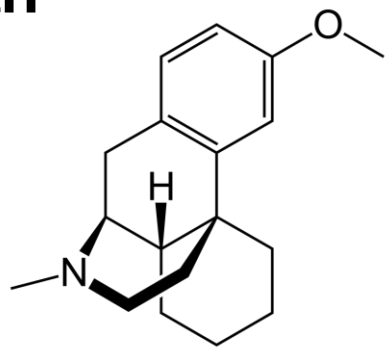
- Adamon
- Contramal
- Ralgen
- Tramadol AL
- Tramalgic

Kombinált készítmények:
A tolerancia kialakulásának esélye csökkenthető, alacsonyabb dozírozás elég

+ **paracetamol** (37,5 mg/325 mg)
+ **dexketoprofen** (75 mg/25 mg)

Propoxifen/ dextropropoxifen (jobbra forgató izomer), dextrometorphan





- 1955-ben szabadalmaztatott (Eli Lilly)
- 1957-ben törzskönyvezett
- Súlyos aritmiák miatt visszavonták a 80-as években, majd 2009-ben újra engedélyezték figyelmeztetésekkel
- Önmagában vagy paracetamollal kombinálva tablettában fájdalomcsillapító, köhögécsillapító

- A kodein analóg levorphanol d izomere
- Elsősorban köhögéscsillapító
- Nem-kompetitív NMDA (glutamát) receptor antagonista
- Nem hat az opioid receptorokon