

Krónikus fájdalomban alkalmazott major opioidok típusai, klinikai farmakológiája

Dr. Pintér Erika

Dr. Pethő Gábor

Pécsi Tudományegyetem, ÁOK

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Klinikus konzulensek: Dr. Radványi Ildikó, Dr. Csikós Ágnes

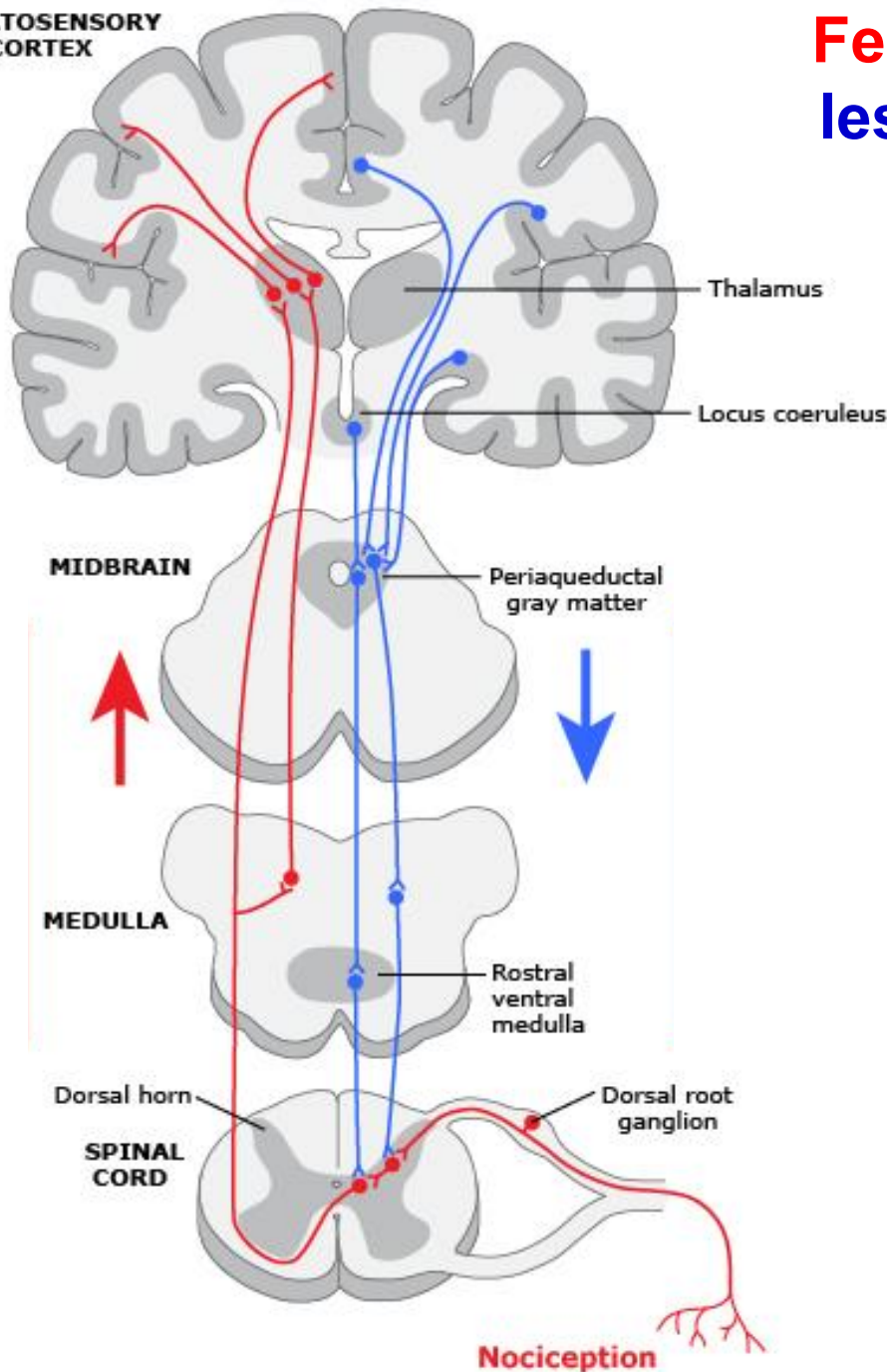
PTE ÁOK Alapellátási Intézet, KK. Onkoterápiás Intézet



Krónikus fájdalomterápia - módszertani képzés II. - távoktatás - SE-
TK/2023.I./00078" 2023



**SOMATOSENSORY
CORTEX**



Felszálló nociceptív és leszálló antinociceptív pályák

A fájdalomcsillapításra használt gyógyszerek csoportjai

Opioidok (kábitó fájdalomcsillapítók)

- nagy hatékonyság, nagy hatáserősség

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok, nem-kábitó fájdalomcsillapítók, ciklooxygenáz-gátlók)

- kisebb hatékonyság, kisebb hatáserősség

Adjuváns analgetikumok

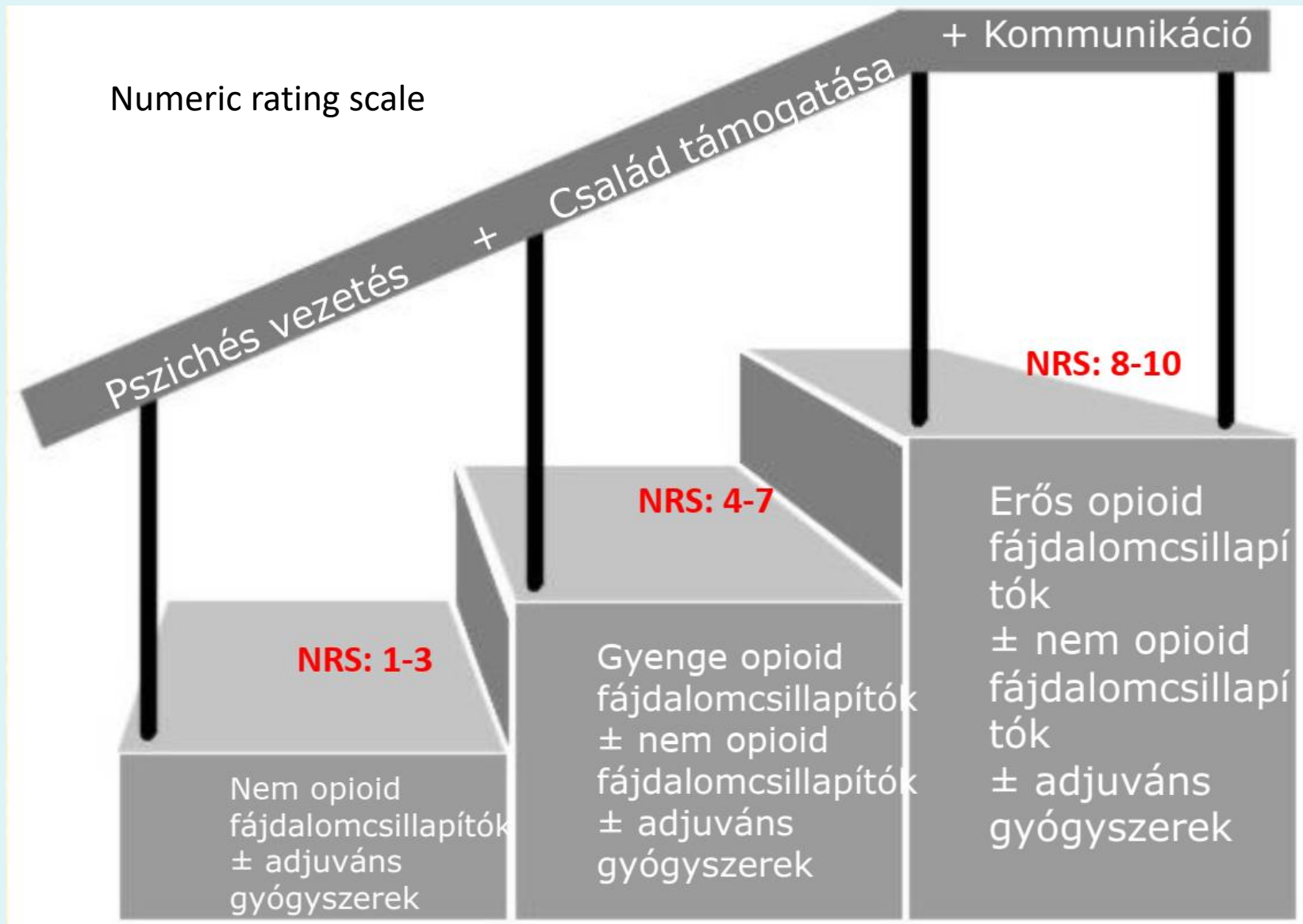
- a neuropátiás fájdalom kezelésére alkalmas szerek, amelyek másfajta fájdalomban nem hatékonyak

Helyi érzéstelenítők, migrénellenes „triptánok”

- alkalmazásuk lokalizációban, ill. indikációban behatárolt



WHO analgetikus lépcső



Terminológiai aspektusok

Ópium

- a mák (*Papaver somniferum*) gubójából nyert tejnedv szárítva

Opiátok

- az ópiumból származtatható szerek: morfin, kodein, thebain és szemiszintetikus származékaik

Opioidok

- minden olyan szer, amely az opioid receptorokon hat
- természetes, (fél)szintetikus vagy endogén ágensek, agonisták, antagonisták

Endogén opioid

- a szervezet által termelt, peptid-természetű, opioid receptoron ható vegyületek

Az opioidok analgetikus hatásának komponensei

Szupraspinális hatások

- leszálló gátlópályák aktiválása
- az affektív komponens gátlása

Gerincvelői hatások

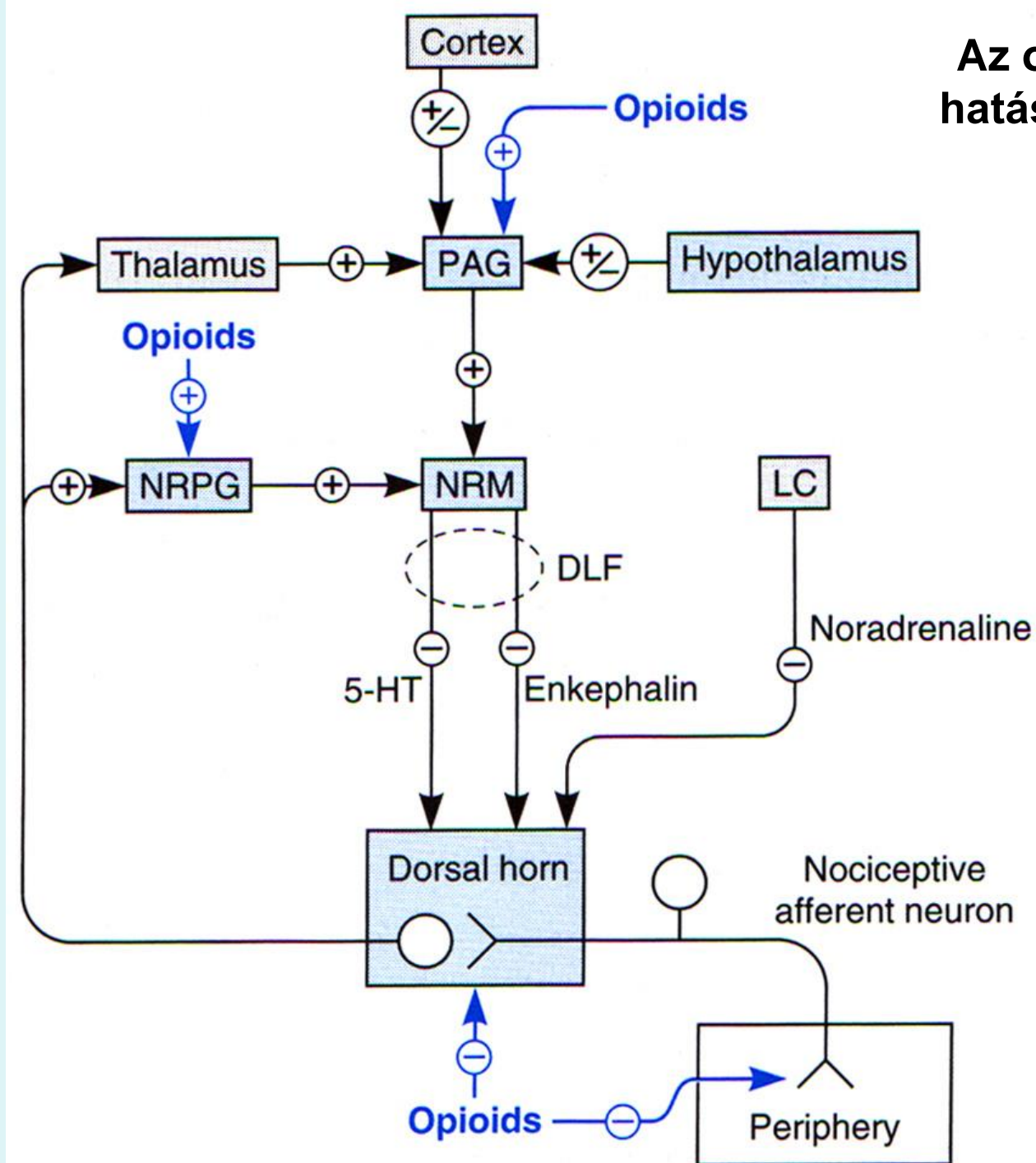
- preszinaptikusan: mediátor-felszabadulás gátlása
- posztszinaptikusan: membrán-hiperpolarizáció

Perifériás hatások (csak gyulladásos állapotokban)

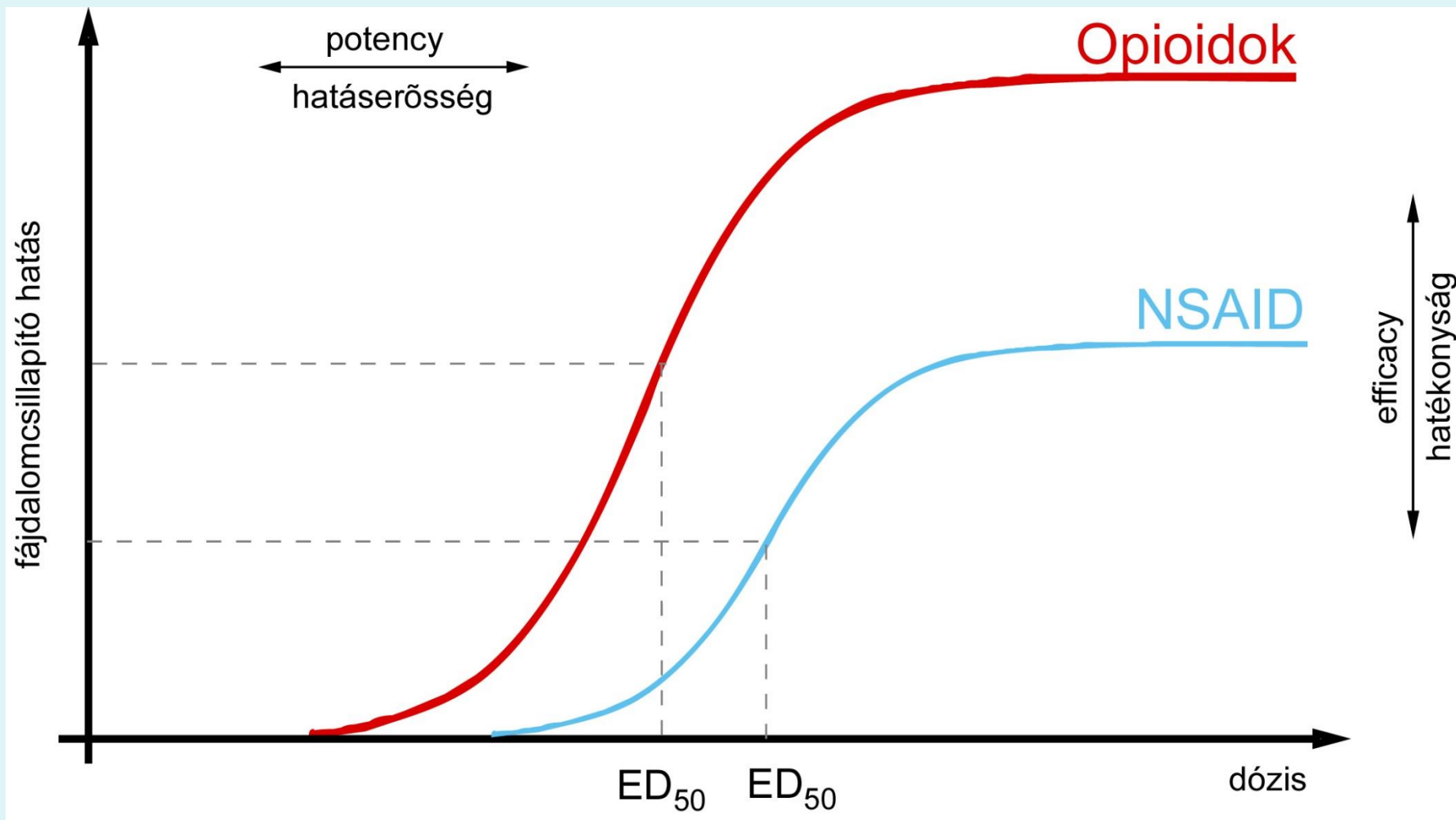
- a nociceptív idegvégződések excitabilitásának csökkentése

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

Az opioidok analgetikus hatásának támadáspontjai



Az opioidok és NSAID-ok összehasonlítása hatásereőség és hatékonyság szempontjából



Az opioidok molekuláris hatásmechanizmusa I.

- **G_i-proteinhez kapcsolt opioidreceptorok**
 - mü (OP₁, MOP), delta (OP₂, DOP) és kapa (OP₃, KOP) altípusok
- **adenil-cikláz gátlása**
 - **cAMP-szint csökkenése**
- **feszültségfüggő Ca²⁺-csatornák gátlása**
 - **transzmitter-felszabadulás gátlása**
- **K⁺-csatornák megnyitása a G_i-protein hatására**
 - **membrán-hiperpolarizáció**

Az opioidok molekuláris hatásmechanizmusa II.

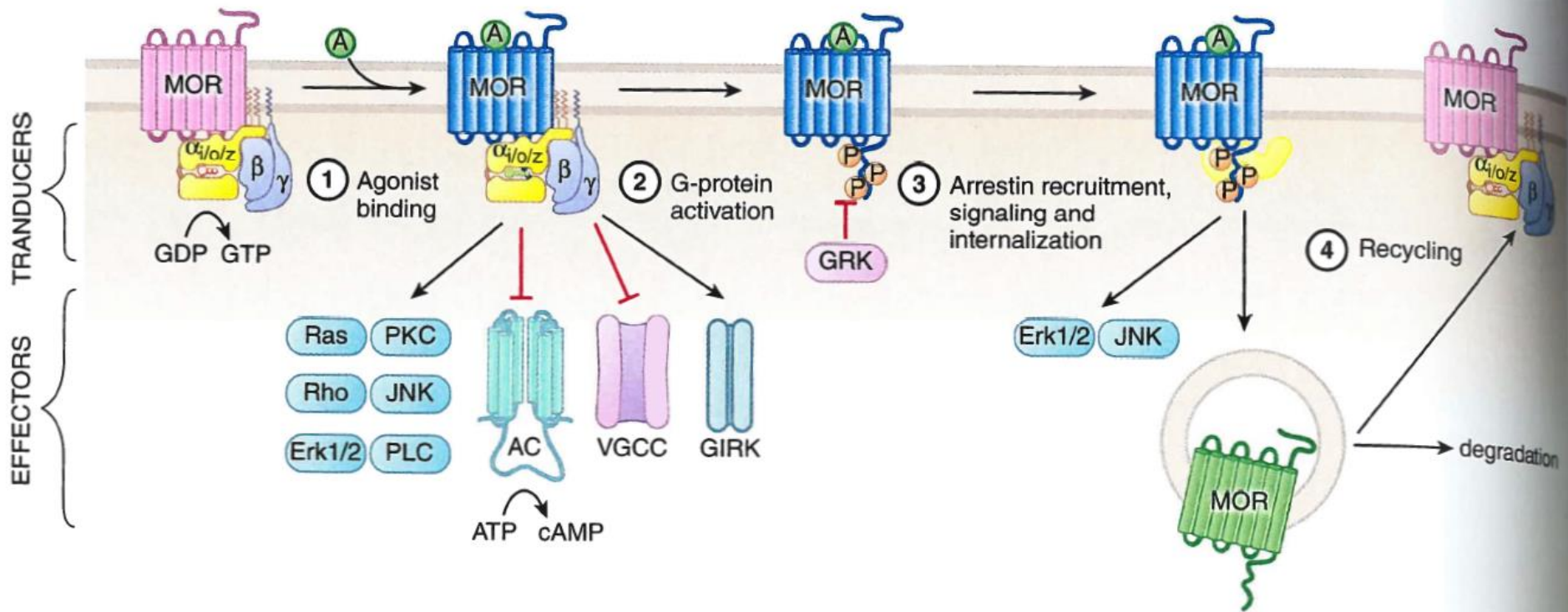


Figure 23–2 Simplified scheme of opioid receptor signaling. In the presence of an opioid agonist (green circle), inactive receptor (red, Ri) is converted to active receptor (blue, Ra) (Step 1). This causes the α subunit of the G protein heterotrimer to exchange GDP for GTP which leads to dissociation of the α and $\beta\gamma$ 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.

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



Az opioidok farmakológiai felosztása

Felosztásuk opioid-receptorokhoz való kötés alapján:

Teljes agonista: maximális farmakológiai hatás

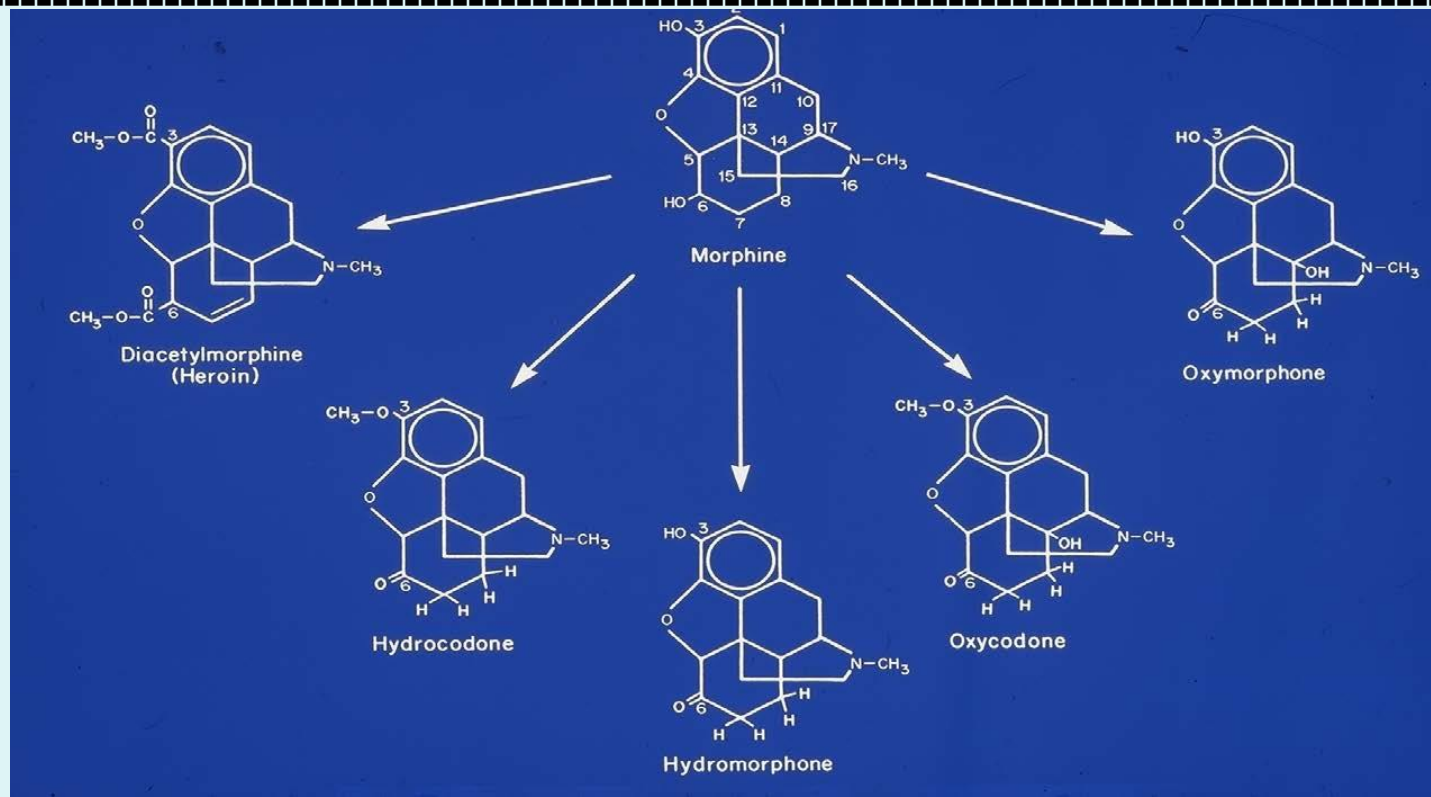
Kevert agonista/antagonista: Egyik opioid-receptoron agonista, míg másikon antagonistá hatású

Parciális agonista: a maximális farmakológiai hatást valamennyireceptor elfoglalása esetén sem éri el

Tiszta antagonistá: Minden receptoron tiszta antagonistá hatású

Farmakológiai szempontból erős opioid agonisták

- morfin^o, heroin, (etorphin), oxymorphon, hydromorphon, oxycodon, hydrocodon, methadon^o, pethidin^o, fentanyl^o, sufentanil, alfentanil^o, remifentanil
- nagy affinitás és aktivitás a mü-receptorokon, kisebb hatás a delta- és kappa-receptorokon; jellegzetes morfinszerű hatások



Erős opioid agonisták (klinikailag nem releváns)

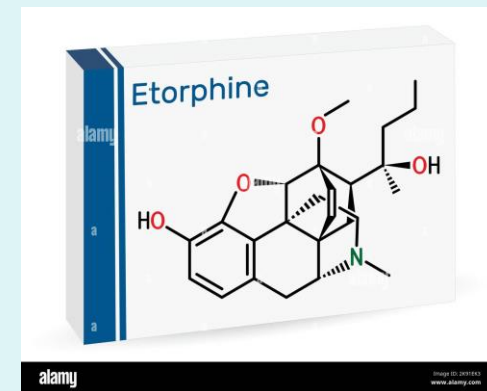
Heroin (= 3,6-diacetilmorfin)

- nagyon lipofil → gyorsan bejut az agyba → nagy abúzuspotenciál
- pro-drug: a KIR-ben nem-enzimatikusan gyorsan átalakul a hatékony 6-monoacetilmorfinná, illetve morfinná
- egyes országokban használják analgetikumként (nálunk nem)

Etorphine: nagyon potens → nagy testű állatok immobilizálására használatos szedatohipnotikummal kombinálva.

1000 x erősebb a morfinnál.

Humán LD 50 = 30 microgramm



KLINIKAILAG RELEVÁNS MAJOR OPIOIDOK

hatóanyag	név	kiszerezés	kezdő dózis
morfin	Morphinum HCl	10-20 mg/amp	4-6x5 mg
	Sevredol	10-20 mg/tb	4-6x10 mg
	Morfin csepp	10-20 mg/ml	4-6x10 mg
morfin retard	MST Continus retard	(10)-30-60-100	2x30 mg



Morfin

- 25%-os orális biohasznosulás (jelentős first-pass effektus miatt)
- a májban glükuronsavval konjugálódik (a morfin-6-glükuronid aktív, a morfin-3-glükuronid inaktív, de veseelégtelenségben felhalmozódva görcsöt okozhat); a morfin $T_{1/2}$ -e rövid (3–4 óra)
- a konjugátumok renálisan exkretálódnak, ill. enterohepatikus körforgásban vesznek részt



Morfinkészítmények és alkalmazásuk

Injekció

Nagyon erős akut fájdalom (infarktus!)

Tüdőödémában (furosemiddel,
csökkenti a légzési nehezítettséget)

Műtéti premedikáció



Retard tableta, kapszula

Nagyon erős, más fájdalomcsillapítóra
nem reagáló, reumás jellegű

fájdalom (általában a legkisebb
hatásos dózis elég, tolerancia

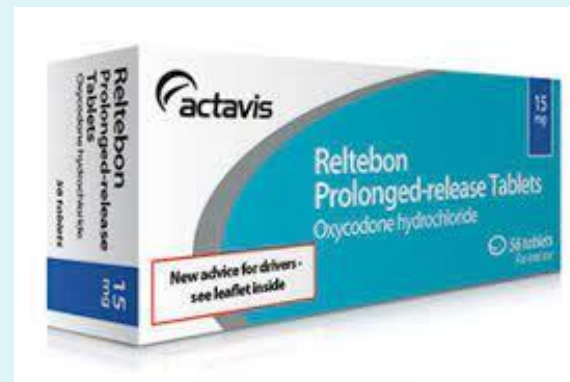
kialakulása lassú)

Tumoros fájdalom (a dózis a tumor
növekedésével párhuzamosan nő,
valószínűleg nem valódi tolerancia,
hanem a fájdalom mértéke is nő.)



KLINIKAILAG RELEVÁNS MAJOR OPIOIDOK

oxycodon	Oxycontin Reltebon Codoxy	10-20-40-80 5-10-20-40-80 5/2,5 -10/5 -20/10 - 40/20	2x10-15 mg
oxycodon rapid	Codoxy rapid	10 mg	5 mg



Oxycodon

- **félszintetikus szer, a thebain származéka, amely a CYP2D6 révén oxymorphonná alakul át (genetikai polimorfizmus szerepe nagy)**
- **rövid hatású, adható p.o. (normál v. retard tablettá), i.m., i.v.**
- **nagy fokú abúzus; kombinálják paracetamollal**

Oxycodon retard tablettaként alkalmazzák morfinnal equipotens (jobb orális hozzáférhetőségű) létezik naloxonnal kombinálva – a naloxon first pass metabolizmusa közel 100%, szisztémás keringésben elhanyagolható, bél és v. portae között erőteljes μ antagonizmus, obstipáció gátlására



KLINIKAILAG RELEVÁNS MAJOR OPIOIDOK

hatóanyag	név	kiszereelés	kezdő dózis
hydromorphon	Jurnista	8-16-32-(64) mg/tb	1x8 mg

Hydromorphon (az oxymorphon metabolitja)

- hidrofil szer rövid hatástartammal: adható per os, rektálisan, s.c. vagy i.v.

Hydromorphon

- Morfinhoz viszonyított relatív hatáserősség kb. 8
- Glükuronizáció: H3G neurotoxikus – agitáció, zavartság, hallucináció
- Máj- és veseelégtelenségben dóziscsökkentés
- Kevésbé okoz székrekedést és hányingert

Jurnista

- 24 órás hatástartam
- 6 órás felszívódási idő
- Nyelési nehezítettség, hasmenés, subileus esetén adása problémás
- **Kezdődózis: 1x8 mg (16-24-32-48 mg)**



Methadon

- jó orális biohaszn., hosszú (> 1 nap) és variábilis $T_{1/2}$ → enyhébb, de elhúzódó elvonási szindróma → opioidfüggők leszoktatására is használják; NMDA-antagonista, uptake-1-gátló hatása révén problémás fájdalmakra (neuropátiás, opioidrotáció) is adható
- megnyújtja a Q–T időt (főleg a CYP3A4 gátlásakor)



Pethidin (= meperidin) (nem használatos már)

- 50% orális biohasznosulás
- muszkarinreceptor-antagonista hatás → kevésbé spazmogén
- KIR izgató hatású (nem szedál); MAO-gátlóval inkompatibilis
- rövid $T_{1/2}$ (3 óra), demetilálódik a májban, a képződő norpethidin veseelégtelenség esetén felhalmozódva hallucinogén és görcskeltő hatású (májelégtelenségben is kerülendő)



KLINIKAILAG RELEVÁNS MAJOR OPIOIDOK

fentanyl TDS

Durogesic, Matrifen
Fenatnyl Ratiopharm
Fentanyl Sandoz Mat
Dolforin, Sedaton

(12)-25-50-75-100ug/h

25ug/72 óra

Fentanyl

- **anesteziológiai felhasználás (fentanyl, sufentanil)**
 - **adjuvánsként intravénásan, epidurálisan vagy intratekálisan anesztetikumspóroló és analgetikus hatás céljából gyors hatásbeállítás és elimináció, minimális kardiodepresszió**
- **krónikus fájdalomra is adható fentanyl transzdermálisan, buccálisan, nazálisan, szublingválisan (CYP3A4-közt. first-pass miatt)**

Fentanyl

- × **Rövid hatású**
- × **Hatékonysága kb. 100-szorosa a morfinénak**

Transzdermalis fentanyl

- **× Alkalmazási módjai:**

- × **Iv. injekció: általános anesztéziában**

- × **Transzdermalis tapasz (nagyon lipofil)**

- × **Krónikus fájdalomban**

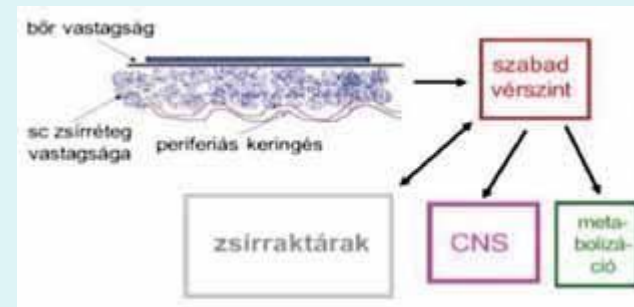
- × **Szublingvális tabletták:**

- × **Áttöréssel járó fájdalom alkalmi kezelése (jól beállított analgetikus terápia ellenére**

erős fájdalom tör a daganatos betegekre)

Jellemzői:

- Metabolizmus: CYP3A4 – norfentanyl
- Veseelégtelenségben adható
- Analgesia kezdete: 6-8 h
- Csúcskoncentráció: 24-48 h között
- Vérszint 50%-os csökkenése: 12-18 h
- Kevésbé obstipál, kevésbé emetogén
- Kezdődózis 25ug/h (50-75-100-150-200-300 ug/h)



Problémák:

- Adhézió (agitatio, verejtékezés, szőrzet)
- Cachexiás betegnél óvatosság !
- Exsiccosis, hypotonia, shock, agónia ?
- Külső meleg vagy láz jelentős fentanyl felszabadulást okoz
- Elhasznált tapasz ?

KLINIKAILAG RELEVÁNS MAJOR OPIOIDOK

buprenorphin	Transtec	35-52,5-70 ug/h	35-70 ug/72h
--------------	----------	-----------------	--------------



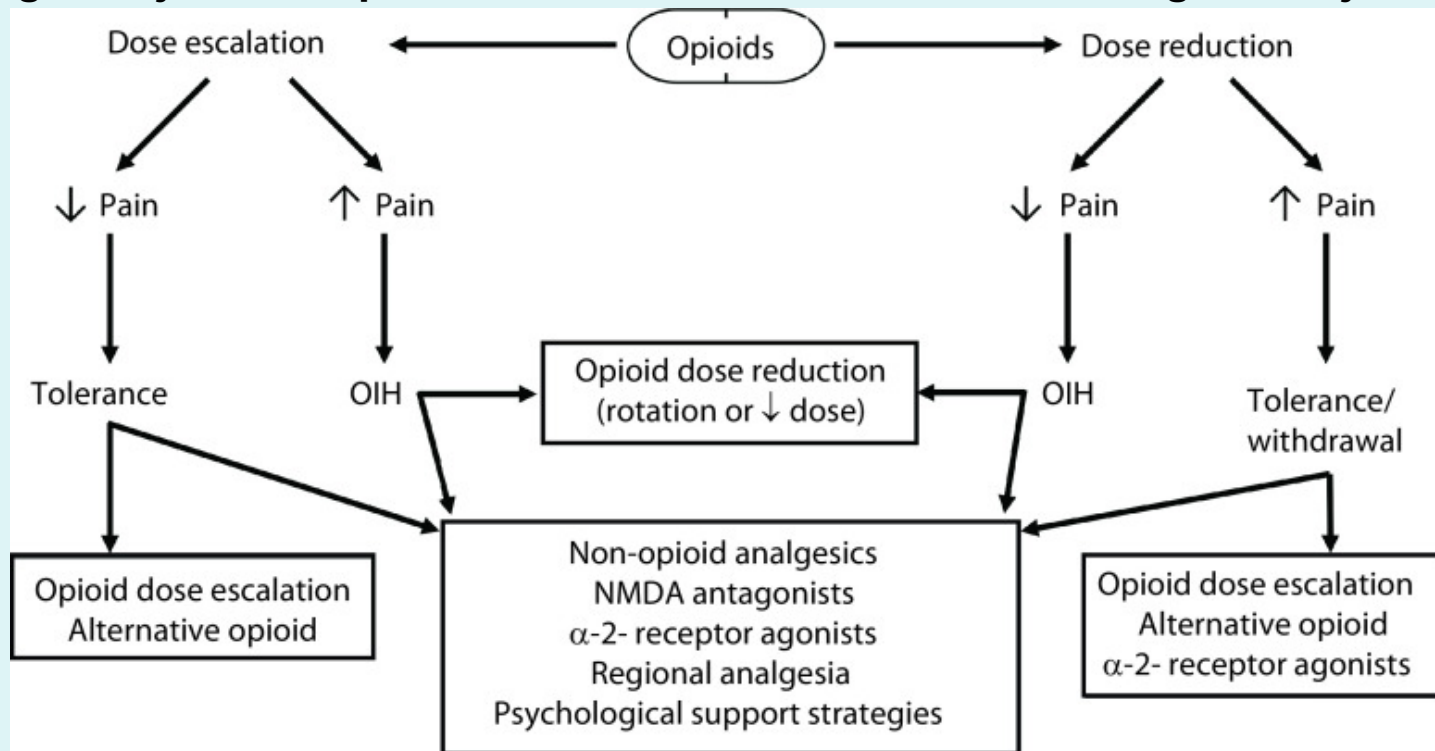
Buprenorphin°: thebainszármazék

- **parciális agonista a mü-receptoron (a morfinnál 30x potensebb nagy affinitása miatt), antagonist a delta- és kappareceptoron**
- **lassan disszociál a mü-receptorról → naloxonnal nehezen antagonizálható + hatása hosszú és nem korrelál plazmaszinttel**
- **nagyon lipofil, de first-pass metabolizmus: szublingválisan (naloxonnal addiktok kezelésére), buccalisan, injekcióban vagy transzdermálisan**
- **más opioid okozta fizikai függőség esetén megvonási tünetegyüttest provokálhat parciális agonista hatása miatt**
- **opioidfüggők leszoktatására is használják (~ methadon)**

Krónikus fájdalmak csillapítására is

Az opioid-indukálta hiperalgécia

- tartós (esetleg rövid) opioidhasználat során paradox módon fokozott fájdalomérzet (hiperalgécia és allodynia) alakulhat ki; ez klinikailag mint az opioid csökkent analgetikus hatékonysága manifesztálódik.
- más, mint a tolerancia (az a legtöbb opioidhatást gyengíti)
- összetett mechanizmusú jelenség perifériás, spinális és supra-spinális komponensekkel: spinális dinorfin, bradykininreceptorok, NMDA-receptorok közvetítő szerepe merült fel
- ketamin, propofol, clonidin, COX-2-gátlók képesek csökkenteni. • egyes szakemberek szerint megkérdőjelezi az opioidok hosszú távú alkalmazását analgécia céljából



OPIOID ROTÁCIÓ

Fogalma:

- más típusú ópioid analgetikum alkalmazására vagy ugyanazon ópiát más úton történő bevitelére való átállás

Indikációk:

- Nagyfokú tolerancia kialakulása
- Nem tolerálható mellékhatások
(székrekedés, aluszékonyság, hányás, zavartság, myoclonusok)
- Farmakokinetika (vese-, májelégtelenség)
- Nyelésképtelen állapot (agónia)

Equianalgetikus dózis megállapítása opioidok átváltási táblázata

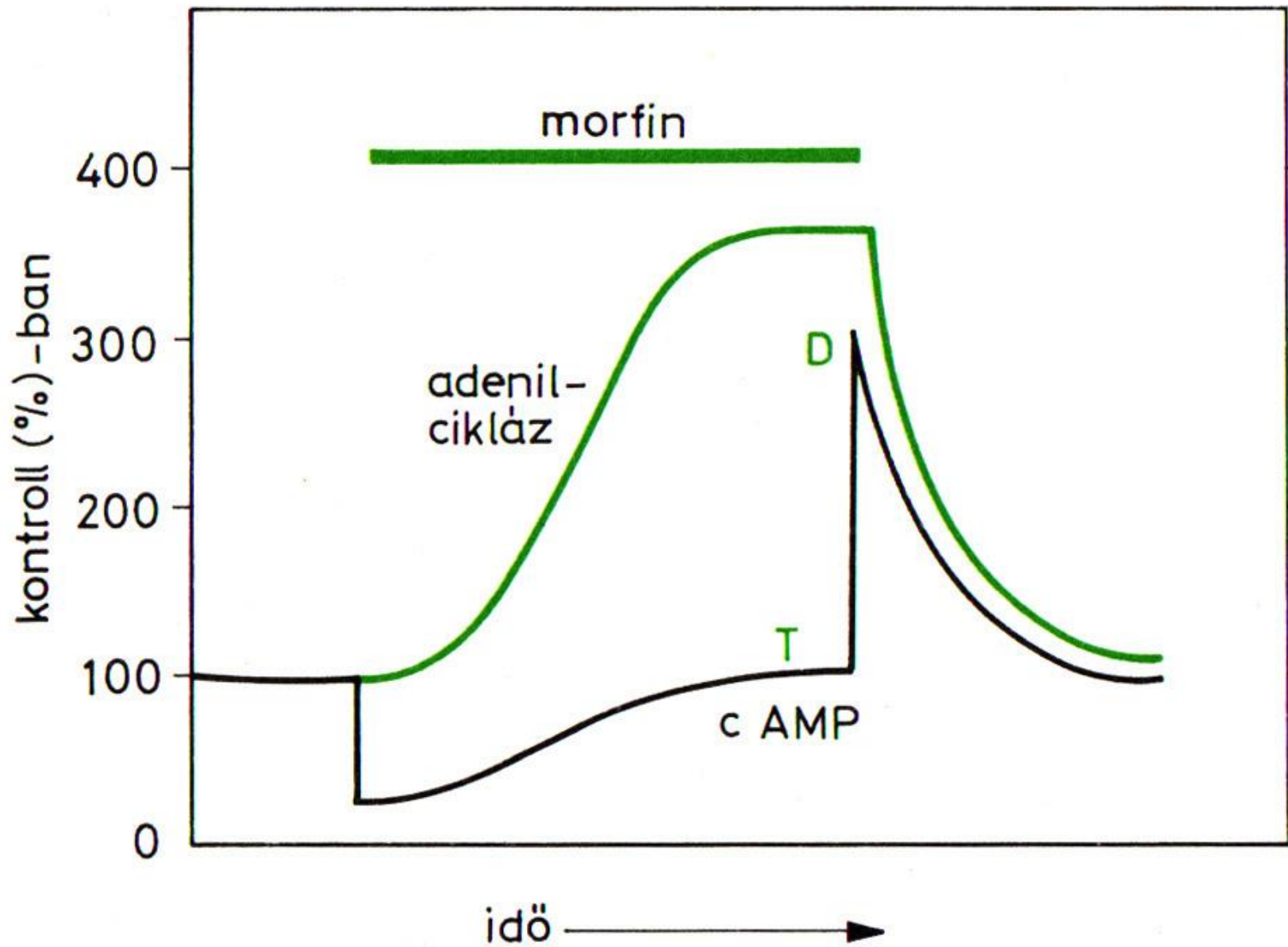
Fentanyl	Morphin (mg/nap)		Oxycodon (mg/nap)		Hydromorphon (mg/nap)		Tramadol (mg/nap)	
	i.m., i.v, sc.	p.o.	i.m., i.v, sc.	p.o.	i.m., i.v, sc.	p.o.	i.m., i.v, sc.	p.o.
25 (µg/óra)	6x5	2x30	15	2x15	2	8		600
50 (µg/óra)	40	120	30	60	4	16		1200
75 (µg/óra)	60	180	45	90	6	24	-	-
100 (µg/óra)	80	240	60	120	6,0	30,0	-	-

Az opioidtolerancia

- **fiziológiás jelenség, önmagában még nem jelent abúzust**
- **nagy fokú az analgetikus, euforizáló és respiratorikus hatásnál**
- **minimális a miotikus és az obstipáló hatásnál**
- **megszűnése gyors az euforizáló és respiratorikus hatásnál → légzésdepresszió veszélye addiktoknál**
- **kereszttolerancia az azonos receptortípuson ható szereknél; nem mindig teljes mértékű → „opioid-rotáció” ajánlott**
- **az agonista–antagonista szereknél kisebb fokú a tolerancia**

Az opioiddependencia

- **fizikai dependencia:** megvonáskor jellegzetes testi tünetek; mü-agonistáknál: hiperventilláció, mydriasis, hasmenés, hányás, piloerekció, hipertermia, fokozott szekréciók, szorongás; önmagában még nem jelent abúzust
- mértéke és tartama a szer felezési idejétől függ: a hosszú hatású szerek megvonása enyhe, de elhúzódó szindrómát okoz
- legintenzívebb, de legrövidebb az antagonistával kiváltott megvonási reakció
- **pszichés dependencia:** erős vágy a szer megszerzésére a pozitív élmények (eufória) kiváltása ill. a megvonási tünetek elkerülése céljából
- a megvonási reakció megszűnése után általában a tolerancia is megszűnik, de a pszichés dependencia nem



Az opioidtolerancia és -dependencia mechanizmusa

Tolerancia és fizikai dependencia: **szorosan** kapcsoltak

- az adenil-cikláz kompenzatorikus up-regulációja + receptor–G-protein uncoupling
- az opioidreceptorok aktiváció → endocitózis → recycling körfolyamatának gátlása
- locus coeruleus-ból kiinduló leszálló gátlópálya csökkent aktivitása: a clonidin képes ellensúlyozni

Pszichés dependencia: fokozott dopaminfelszabadulás a n.accum-bensben mü- és delta-agonisták hatására (csökkent felszabadulás kappa-agonisták hatására → diszfória)

Az opioid-addikció megszüntetésének lehetőségei

Methadonszubsztitúció

- az orálisan adott methadon kevésbé vált ki eufóriát, de elfoglalva a receptorokat (ill. kereszttoleranciát indukálva) megakadályozza az illegálisan adott opioid euforizáló hatását
- hosszú $T_{1/2}$ -e miatt a methadonmegvonás tünetei enyhébbek, ezért könnyebb a későbbi leszoktatás a methadonról

Buprenorphinszubsztitúció

- a per os vagy sublingualisan adott, a receptorokról lassan disszociáló buprenorphin hasonló módon hat, mint a methadon
- naloxonnal kombinálva kivédhető az intravénás abúzus

Naltrexonkezelés

Clonidin: csökkenti a sóvárgást

- szermentes, leszoktatott egyénben a folyamatos orális naltrexonkezelés kivédi az opioidok euforizáló hatását

Az opioidok terápiás szélességét növelő tényezők

Opioidreceptor-antagonisták

- lehetővé teszik az akut túladagolás hatékony kezelését (naloxon, nalmefen i.v. adva)
- csökkentenek egyes perifériás mellékhatásokat (obstipáció, hányás): p.o. metilnaltrexon, alvimopan, naloxegol, naldemedin
- megakadályozzák a p.o. rendelt szer parenterális abúzusát (pl. naloxon buprenorphinnal együtt sublingualis tablettában)

Igény szerinti adagolás (patient-controlled analgesia, PCA)

- betegvezérelte infúziós pumpa i.v., epidurális vagy intratekális adásmóddal (pl. morfin, fentanyl, sufentanil)
- iontoferetikus transzdermális rendszer, amely fentanyl igény szerinti adagolását teszi lehetővé

Az opioidok terápiás szélességét növelő tényezők

Alternatív adagolási eljárások

- buccalis: fentanyl (nyalóka); buprenorphin (bukkális film)
- orális folyadék: morfin, oxycodon
- rektális: morfin, methadon, hydromorphon, oxymorphon
- transzdermális tapasz: fentanyl, buprenorphin
- nazális spray: butorphanol
- neuraxiális (intratekális, epidurális): morfin, fentanyl, sufentanil, esetleg helyi érzéstelenítővel együtt
- intraartikuláris

Kombináció más szerekkel: NSAID-ok paracetamol, ketamin, adjuváns analgetikumok

Alapelvek az opioidok terápiás felhasználásával kapcsolatban

- **a hozzá szokástól való félelem nem korlátozhatja a beteg fájdalomcsillapító-igényének kielégítését**
- **megfelelő dózis és adagolási gyakoriság szükséges**
- **tartós alkalmazásnál a tolerancia és fizikai dependencia normális jelenség; a pszichés dependencia és addikció valószínűsége jóval kisebb az indokolt, mint az illegális használat esetén**
- **folyamatos, megelőző jellegű analgézia biztosítandó; áttörésemre fájdalomra morfin, oxycodon, oxymorphon, hydromorphon, újabban transzmukozális fentanyl**
- **„opioid-rotáció”: a szerek cseréje elégtelen hatás vagy mellékhatások fellépése miatt**