

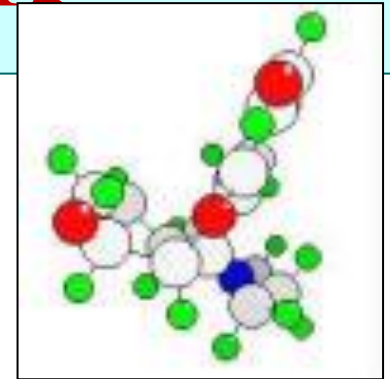
TARTÓSAN SZEDETT MAJOR OPIOID TERÁPIA LEGGYAKORIBB MELLÉKHATÁSAI, MEGELŐZÉS LEHETŐSÉGEI

Dr. Budai Erika FIPP

Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház,
Fájdalom Ambulancia, Budapest



MAJOR OPIOID MELLÉKHATÁSOK



- **KORAI:** major opioid terápia megkezdésekor azonnal
- **KÉSŐI:** több héttel a terápia megkezdése után

I. KORAI MELLÉKHATÁSOK

- **Opioid indukálta gasztro-inteszt. mellékhatások:**
 - Gyomor/nyelőcső reflux
 - Émelygés
 - Hányinger, hányás
 - OIC
 - Puffadás
 - Hasi fájdalom
- **Kognitív zavarok**
- **Viszketés**



I. KORAI MELLÉKHATÁSOK

- Vizelet retenció
- Izzadás
- Szájszárazság
- Kardio-vaszkuláris mellékhatások
- QT-intervallum megnyúlása (methadon)
- Légzési problémák, légzés depr.
- Myosis



OPIOID INDUKÁLTA GASZTRO-INTESZTINÁLIS ZAVAROK (OP3, MOR)

HÁNYINGER, HÁNYÁS

- Kemoszenzitív trigger zóna (IV. agykamra alján, vér-agy gáton kívül) izgatása
- Bélből jövő afferens impulzusok
- Vestibuláris okok
- Átmeneti, max. néhány hét

OPIOID INDUKÁLTA GASZTRO-INTESZTINÁLIS ZAVAROK (OP3, MOR)

HÁNYINGER, HÁNYÁS

- Lassú titrálás
- Emetikus mh. szerek elhagyása
- Gyakori, kis étkezések
- Széklet rendezése
- Metoclopramid, antidopaminerg szerek (haloperidol) (III/B)*
- Autonom NP, gyomorürülési zavar: metoclopramid, domperidon

(*Fallon M et al, Ann Oncol 2018. 29. Suppl; 166-191)

OPIOID INDUKÁLTA GASZTRO-INTESZTINÁLIS ZAVAROK (OP3, MOR)

HÁNYINGER, HÁNYÁS

- Stabil dózisú MOP th. melletti hányás oka biztosan nem MOP
- Kiváltó ok tisztázása (cc: gyomorürülési zavar, ileus, intracran. nyomás fok., elviselhetetlen fájdalom; nem cc: gastro-enteritis, nyelőcső betegség, más Gy mellékhatása stb.)
- Kiváltó ok kezelése után hányás megszűnik

OPIOID INDUKÁLTA GASZTRO-INTESZTINÁLIS ZAVAROK (OP3, MOR)

HÁNYINGER, HÁNYÁS

- Mikor?
- Milyen gyakran?
- Mit?
- Kapcsolat étkezéssel, mozgással, testhelyezettel
- Stabil D, tartós MOP th. melletti hirtelen hányás mögött nem MOP mellékhatása áll - ok keresése!

OPIOID INDUKÁLTA GASZTRO-INTESZTINÁLIS ZAVAROK (OP3, MOR)

OPIOID INDUKÁLTA SZÉKSZORULÁS

Enterális MOR elsődleges aktivációja

- Gyomor motilitás, bél perisztaltika csökken, propulziós mozgások gátlódnak
- Folyadék visszaszívás, széklet besűrűsödése, anális szfinkter tónusa fokozódik
- OIC-ra legritkább a tolerancia
- Laxatívum rutinszerű felírása szükséges (I./A)*

(*Fallon M et al, Ann Oncol 2018. 29. Suppl; 166-191)

OIC alkalmazható szerek és hatásmechanizmusaik

Főcsoportok	Hatóanyag	Hatásmechanizmus
Hagyományos hashajtók		
<ul style="list-style-type: none"> ozmotikus hashajtók 	laktulóz, Mg-citrát, Mg-hidroxid, polietilén-glikol	vízvonás a bélből a széklet lágyítására
<ul style="list-style-type: none"> stimulánsok, izgató szerek 	bisacodyl, sodium picosulfat, szenna	érző idegvégződések stimulálásával fokozza a vastagbél motilitását és csökkenti a víz felszívódását
<ul style="list-style-type: none"> detergenssek, felületaktív szerek 	docusat sodium*	víz és lipidek székletbe való bejuttatásával lágyítja a székletet
<ul style="list-style-type: none"> sikosítók 	ásványi olajak	bél nyálkahártyát csúszóssá téve segíti a széklet haladását
Perifériásan ható μ-opioid receptor antagonisták	naloxon, naldemedine**, naloxegol**, methylnaltrexon**,	bél μ -opioid receptorainak gátlása révén visszaállítja az eredeti bélműködést
Bélnedv elválasztást fokozó szerek	lubiproston*	stimulálja a folyadék kiválasztását a bélbe az enterociták klorid csatornáin/guanilát-cikláz-receptorain keresztül
Szelektív 5-HT antagonisták (enterokinetikum)	prucaloprid**	5-HT ₄ receptor aktiválásával fokozza a vastagbél motilitását

* Magyarországon nincs törzskönyvezve, nem elérhető ** Európai Unióban központilag törzskönyvezett, hazánkban egyedi importtal beszerezhető; 5-HT: 5-hidroxi-triptamin

KOGNITÍV ZAVAROK

(OP 1-4, MOR, DOR, KOR, NOR)

- **Hangulati változások:** diszfória, eufória
- **Aluszékonyság** (ébreszthető, tiszta, orientált) –th. pszichostim. (II/B)*
- **Érzékelési zavarok:** vizuális/hallási hallucinációk érzetek
- Multifaktoriális okok (idős kor, demencia, org. agyi eltérések)
- Lassú titrálás (3-4 hónap)
- GY interakciók (anxiolit., antidepr., altató)

KOGNITÍV ZAVAROK

- Ha tartós major opioid terápia során lép fel egyéb okok kizárása: IC okok, vese-, májf. zavar, ion eltérés, infekció, **exsiccosis**
- Aluszékonyság toxikus (légzésdepr.) tünet is lehet, nehezen ébreszthető, alig tud ébren maradni, horkantva veszi a levegőt
- Egyedül élő, idős betegnél felügyelet a beállítás alatt

VISZKETÉS (OP3. MOR)

- Hisztamin felszabadító hatás miatt (meleg bőr, izzadás is)
- Enyhe, átmeneti, spontán szűnik
- Morfínnál legkifejezettebb
- Oxycodonnál legenyhébb
- Ritkán kell terápiát megszüntetni

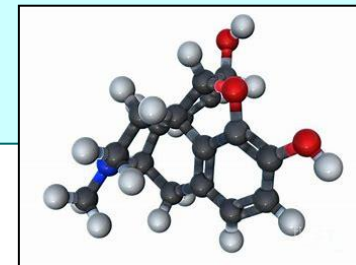
II. KÉSŐI MELLÉKHATÁSOK

- Fizikai függőség
- Pszichés függőség (addikció)
- Tolerancia
- Opioid indukálta hiperalgécia
- Depresszió fokozódása
- Meglassulás
- Myoclonus

II. KÉSŐI MELLÉKHATÁSOK

- Légzés depresszió
- Kardio-vaszkuláris mellékhatások (ortosztatikus hipotenzió, QTc meggyulladás, tachycardia)
- Immunológiai mellékhatások (imunszupr.)
- Endokrin mellékhatások
- Száraz bőr

FIZIKAI FÜGGŐSÉG (OP 2-3, MOR, KOR)



- Minden tartós MOP szedő betegnél kialakul
- Terápia kezdetén felhívni rá beteg figyelmét
- Fizikai elvonási tünetek - Gy bevitel megszakítása (elfelejti bevenni, elfogy), MOP antagonistá adása
- Utolsó bevétel után 6-10 órával jelentkezik

PSZICHÉS FÜGGŐSÉG (ADDIKCIÓ) (OP 2-3, MOR, KOR)

- „Drogok vagy a drogfogyasztással egyenértékű izgalmi helyzetek keresésének és a drogok fogyasztásának kényszeres viselkedés mintája, amelyet a drog hatásához kapcsolódó leküzdhetetlen vágy jellemez. Erős a tendencia a visszaesésre. A droghasználat előbb-utóbb a fogyasztó teljes élettevékenységét uralja” (WHO defin.)
- szer megszerzése élete központi elemévé válik, olyan erős motivációvá, hogy minden társadalmi normát képes érte áthágni
- Drog beszerzése, használata az ébren töltött idő jelentős részét lefedi

PSZICHÉS FÜGGŐSÉG (OP 2-3, MOR, KOR)

Pszeudo-addikció

- Rosszul beállított MOP terápia
- Következő bevétel előtt már elviselhetetlen fájdalom
- Beteg nyugtalan, türelmetlen, várja a következőbevétel időpontját

Addikció: tartós MOP terápia, gondosan kiválasztott, felvilágosított beteg esetében nagyon ritka

TOLERANCIA

- MRA MOP tartós adásakor ugyanazon analgetikus hatás eléréséhez egyre nagyobb dózis szükséges
- Hatásgyengülés/tűrőképesség
- Beteg fájdalma nő
- MOP hatástartamának ideje csökken
- Különböző MOP eltérő mértékű
- Kialakulhat légzésdepresszió (néhány nap) és OIC (nem szűnik) estében is.
- Nem daganatos krón. fájdalomban 10-15 évig stabil dózis
- Vs. fájdalom növekedése alapbetegség progressziója is lehet

TOLERANCIA

- Microgliasejtek, asztrociták aktivációja
- Pronociceptív, stimulációs mediátorok szintje emelkedik
- Megnö az igény a MOP bevitel iránt – tolerancia
- **Palmitoil-etanolamin:** minimalizálja Mo. antinociceptív, immunszuppr. hatásait, ezáltal meggátolja vagy minimalizálja tolerancia kialakulását; glia sejtek aktiválódását csökkenti; gyulladáshoz vezető folyamatokat és hízósejtek degranulációját gátolja

KERESZT-TOLERANCIA

- Azonos receptoron ható szerek között
- Egyik szerrel szemben kialakult tolerancia, a másikkal szemben is jelentkezik
- Parciális, inkomplett
- **Opioidrotáció** elvének ez az alapja

LÉGZÉSDEPRESSZIÓ (OP3, MOR, OP2, KOR)

- Agytörzsi légzőközpont CO₂ érzékenységet csökkentik
- Légzés-szám, légzés volumen csökken
- Art. CO₂ nyomás nő,
- Központi kemoreceptorok stimulációja – légzésszám nő
- Ekvianalgetikus dózisban nincs különbség egyes MOP között
- Tartós MOP terápiában ritka
- Naloxon azonnal felfüggeszti (I./A)*

OPIOID INDUKÁLTA HIPERALGÉZIA

- MRA MOP dózis emelésekor a fájdalom fokozódik
- Pronociceptív mechanizmusok aktiválódnak
- Fokozódik a károsodás által kiváltott hiperlagézia
- OIH esetén MOP th. kontrollált leépítése
- Nem opioid analgetikumok beállítása
- MOP th. leállítása után a fájdalomingerekre adott fokozott válasz hónapokig fennállhat
- Diff. dg.: tesztinjekció vagy MOP dózis csökkentése

MYOCLONUS

- Gyors, akaratlan izomrándások sorozata
- Toxikus tünet
- MOP dózis frakcionált csökkentése
- Dózis csökkentésére nem javul, egyéb, neurológiai ok keresése
- Ezzel szemben „nyugtalan láb sy.” = elvonási tünet

KARDIO-VASZKULÁRIS MELLÉKHATÁSOK (OP3, MOR)

- MOP gátolják a vazo-motor központot és baroreceptor reflexeket
- Hisztamin liberátor, artériás-vénás dilatáció
- Hajlam ortosztatikus hipotenzióra (idősek!)
- Bradikardia (vágus központ ingrelése)
- MOP + benzodiazepin = sign. szív teljesítmény csökkenés
- Methadon: QTc megnyúlás (torsades de point tachycardia)
- KF betegek felénél már a MOP terápia előtt szívbetegség kimutatható

IMMUNOLÓGIAI MELLÉKHATÁSOK

Csökken:

- Makrofágok száma, fagocitotikus aktivitása
- Makrofágok, neutrofilok szuperoxid termelése
- Leukociták migrációja
- Leukociták és endothel sejtek adhéziója
- Kemotaxis
- Természetes killer sejtek citolitikus aktivitása
- Mitogének okozta limfocita proliferáció

IMMUNOLÓGIAI MELLÉKHATÁSOK

- Felgyorsítják a makrofágok apoptózisát
- Mikrobiológiai védelem gyengül
- Növelik a bélhámsejtek érzékenységét a baktérium transzlokációval szemben
- Megváltoztatják a bél mikrobiális összetételét
- Indukálják a Gram+ kórokozók terjedését
- **Általános érzéstelenítés során:** szabályozzák a tumor növekedési faktorok átírását; Cc. sejtek angiogenezisének elősegítése (korai st. cc.) (ZOR, Opioid Groth Factor)
- Nem egyértelműek, következtetések vitatottak

IMMUNOLÓGIAI MELLÉKHATÁSOK

- Különböző MOP eltérő immunmoduláló hatás
- Erős IM hatású: morfium, methadon, fentanyl, (codein)
- Gyenge IM hatású: oxycodon, hydromorphon, (tramadol)
- Legkisebb IM hatás: buprenorphin

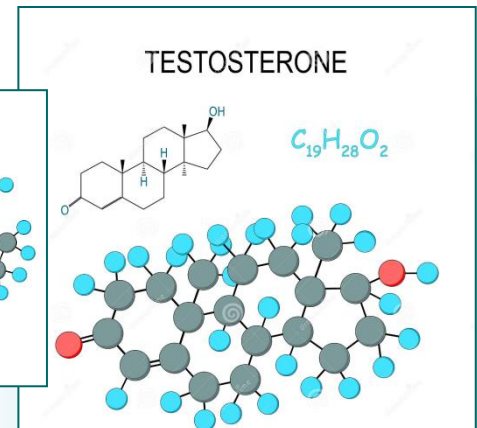
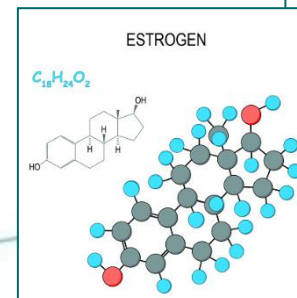
ENDOKRIN MELLÉKHATÁSOK (OP3, MOR)

- Gátolja hypothalam. Gonadotropin felszabadító hormon, kortikotropint felszabadító hormon felszabadulását
- Csökkenti LH, FSH, ACTH, béta-endorfin, tesztoszteron, kortizol szintjét
- Befolyásolják a kortizon cirkadián ritmusát (tartósan magas ACTH, kortizol szintet eredményezve, stressz reakciókra adott válasz gyengül)
- Fokozzák a szomatotropin, ADH szekrécióját
- Szerepük lehet az evés szabályozásában: testsúly nő, emelkedik VC, DM
- Hypogonadizmus, IR-DM

ENDOKRIN MELLÉKHATÁSOK (OP3, MOR)

Opioid indukálta endokrin diszfunkció kezelése

- MOP dózis csökkentése, elhagyása
- Ha ezt nem lehet – hormon szubsztitúció
- Tesztoszteron szubszt, (nők, férfiak): TTS, gél, inj.
- Ösztrogén szubszt. nőknél
- Szoros kontroll
- Terápia előtt részletes tájékoztatás



MAJOR OPIOID TERÁPIA



- Akkor adjuk, amikor indokolt!
- Ne adjuk, ha nem indokolt!
- Betegre adaptált, egyéni, hatékony dózis beállítás
- Mellékhatások megelőzése
- Tartós szedés esetén fellépő új mellékhatások kellő kritikával való kezelése
- Beteg részletes felvilágosítása
- Alaptalan félelem
- Kellő indikáció és kontroll mellett adásuk biztonságos