

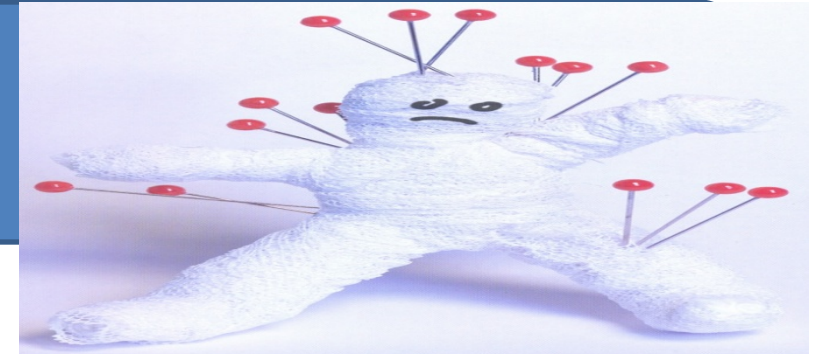
Farmakologija opioidnih analgetika

Doc. dr Katarina Savić Vujović

Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i
toksikologiju

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

UVOD



Bol se definiše kao neprijatan osećaj i emocionalno iskustvo izazvano stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva.

(IASP – International Association for Study od Pain)

Terminologija

- **Opium**: „opion,, (grčki) - sok, eksudat maka
- **Opijat**
 - lek ekstrahovan iz eksudata maka (Papaver somniferum)
- **Opioid**
 - prirodni ili sintetski lek koji se vezuje za opioidne receptore izazivajući agonističke efekte
- **Narkotik**- iz grčke reči za stupor
 - analgetici slični morfinu s potencijalom da izazovu fizičku zavisnost



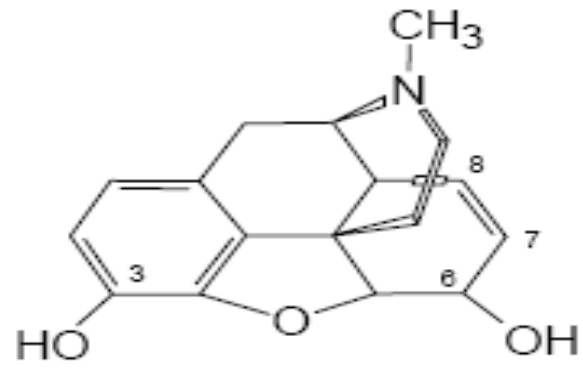
Istorija

- Hiljadama godina opijum se koristio za postizanje:
 - Euforije
 - Analgezije
 - Sedacije
 - Prestanka diareje
 - Supresije kašlja
- Medicinske svrhe i „rekreacionalno,,
 - u Kini, kod starih Grka i Rimljana
- Opium i laudanum (opium + alkohol)
 - u lečenju gotovo **svih** poznatih bolesti
- Morfin izolovan **1803.** god.
 - najefikasniji analgetik za jake bolove

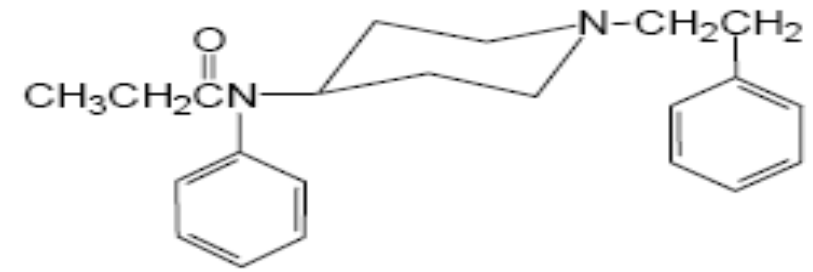
Prirodni opioidi

- U soku maka (morfin i kodein)
- Endogeni (Endorfini, Enkefalini, Dinorfini)
- Svi ostali se prave
 - Od morfina (**semisintetski** - heroin)
 - Od prekursora (**sintetski** – fentanil, metadon, tramadol)

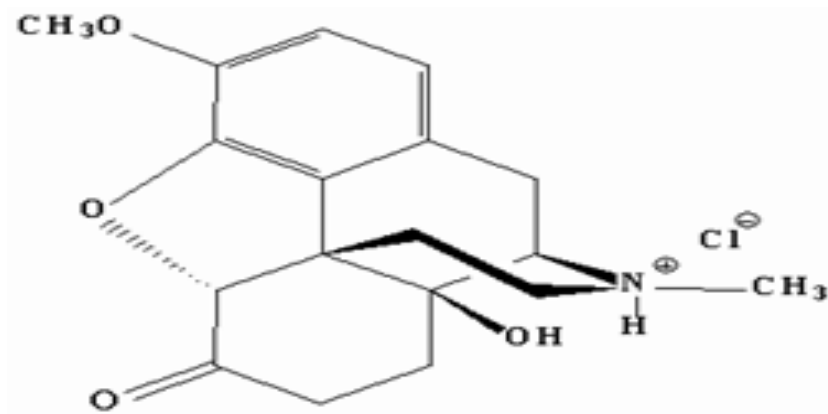




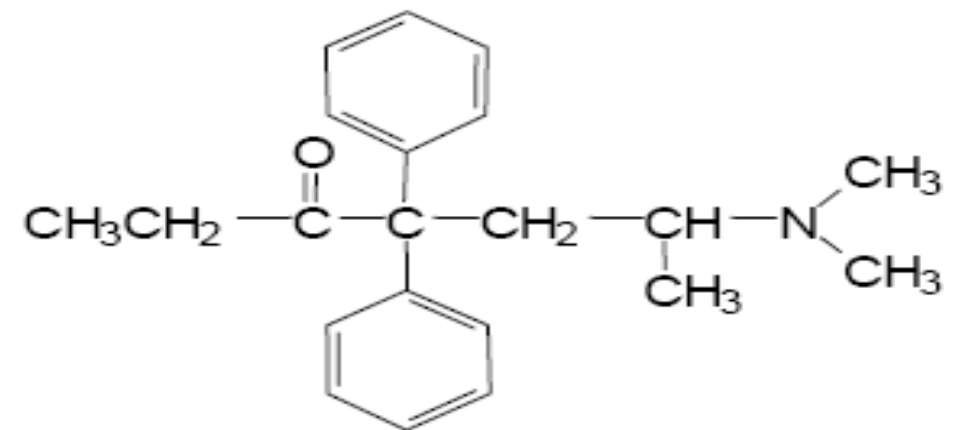
Morphine



Fentanyl



Oxycodone



Methadone

Klasifikacija opioida

Prirodni

- Morfin
- Papaverin

Polusintetski

- Heroin
- Kodein
- Tebain

- Hidromorfon
- Hidrokodeon
- Buprenorfin
- Oksikodon

Sintetski

- Butorfanol
- Tramadol
- Metadon
- Pentazocin
- Meperidin
- Fentanil
- Sufentanil
- Alfentanil...

OPIOIDI



Slabi

Jaki

kratkodelujući
dugodelujući

kratkodelujući
dugodelujući

Slabi opiodi

- ✓ Imaju gornju granicu efikasnosti
- ✓ Za bolove od **4-6** na numeričkoj skali za bol
- ✓ Najčešće se kombinuju sa neopioidnim analgeticima
 - paracetamolom
 - NSAIL

TRAMADOL
KODEIN
DIHIDROKODEIN



Jaki opioidi

Osnovu lečenja hroničnog kancerskog bola i bola u hirurškoj anesteziji

Primena zavisi **od procenjene jačine** bola a ne od stadijuma bolesti ili procenjene dužine preživljavanja bolesnika

Morfin

Hidromorfon

Fentanil

Oksikodon

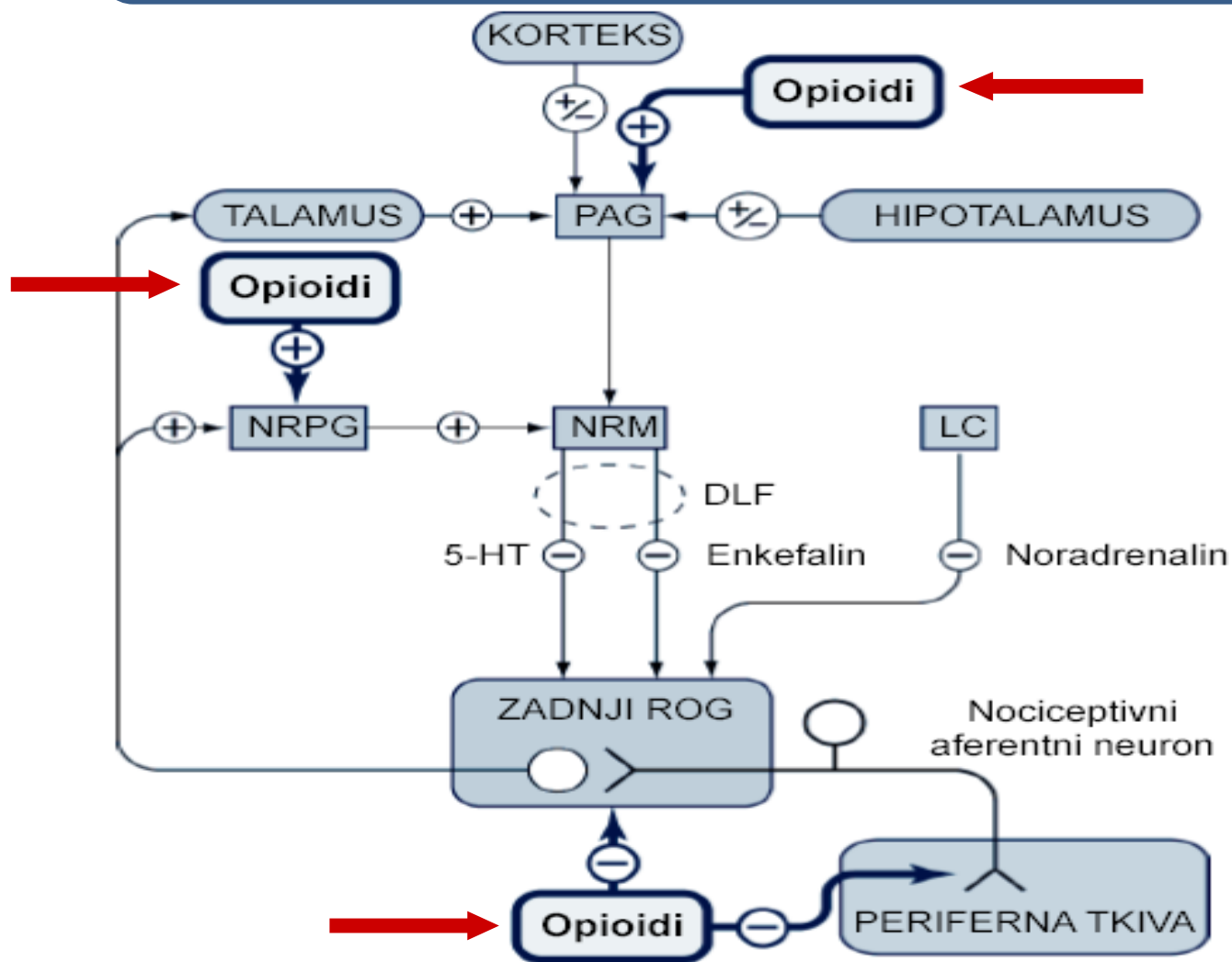
Buprenorfin



Klasifikacija prema dejstvu na receptore

1. **Agonista** - stimulišu receptore do maksimuma (Morfin)
2. **Parcijalni agonista** – stimuliše receptor 0 do 50% (Buprenorfin)
3. **Antagonista** – vežu se za receptore ali ne deluju;
blokiraju aktivnost endogenih i egzogenih liganada (Nalokson, Naltrekson)
4. **Mešani agonista-antagonista** – istovremeno deluje na različite subtipove receptora i na nekima ostvaruje dejstvo agoniste, a na nekima antagoniste (Pentazocin, butorfanol, nalbufin – μ i κ agonista, δ antagonista)

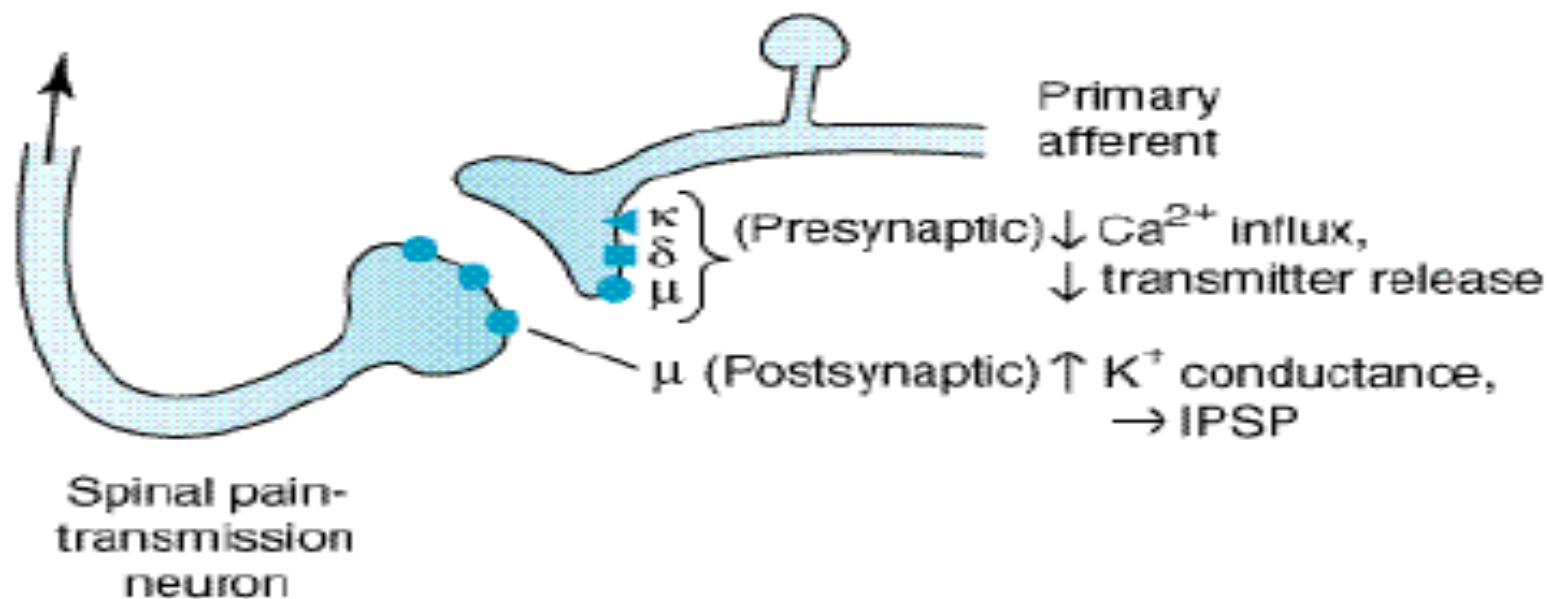
Opioidni analgetici – mehanizam dejstva



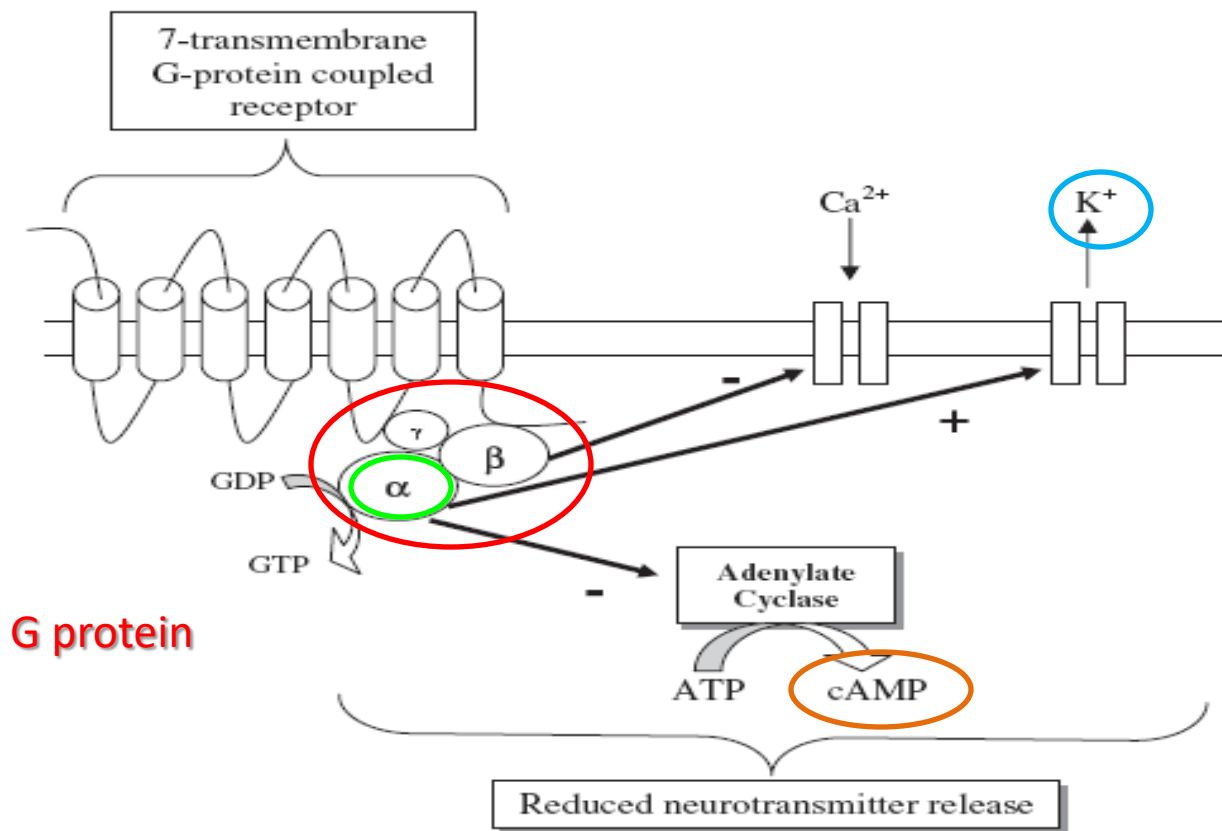
Nishodni sistem modulacije bola sa glavnim mestima delovanja opioida na transmisiju bola.

Vezivanjem za opioidne receptore (μ , δ i κ) snažno se **suzbija transmisija bolnih signala.**

Mehanizam dejstva opioida



Spinal sites of opioid action. Mu (μ), delta (δ), and kappa (κ) agonists reduce transmitter release from presynaptic terminals of nociceptive primary afferents. Mu-agonists also hyperpolarize second-order pain transmission neurons by increasing K^+ conductance, evoking an inhibitory postsynaptic potential.



Stimulacija receptora



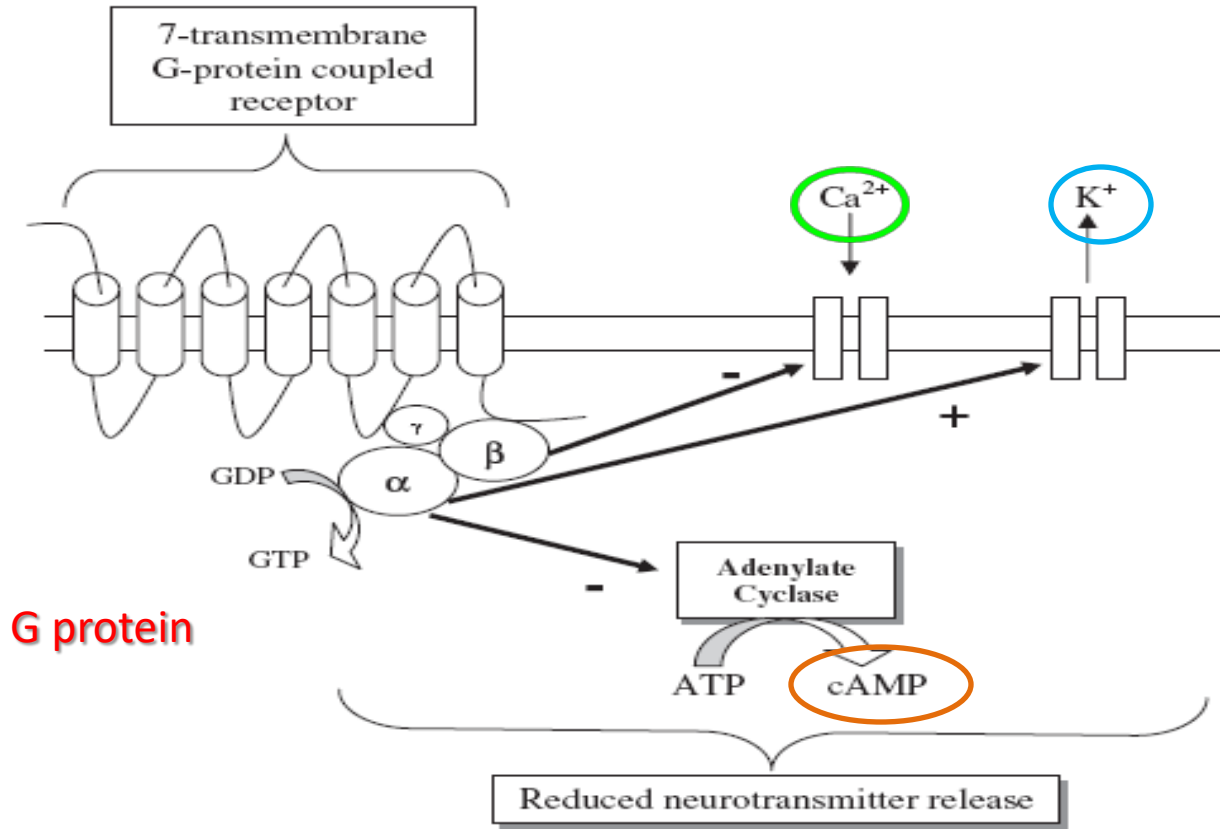
U neak.stanju receptora GDP vezan za α ;
aktivacijom (vezivanjem liganda za rec.)
ga zamenjuje GTP

+

GTP- α se odvaja i $\beta\gamma$ mogu da reaguju sa
sek.mesen. i jonskim kanalima



McDonald and Lambert. Opioid receptors.
Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.2005; 5: 22-25



McDonald and Lambert. Opioid receptors.
Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.2005; 5: 22-25

Stimulacija receptora

Zatvaranje VSCC (voltažno senzitivnih
Ca⁺⁺ kanala)

+
Stimulacija efluksa K⁺ što vodi
hiperpolarizaciji

+
Smanjenje produkcije cAMP inhibicijom
adenil ciklaze

ekscitabilnost ćel.

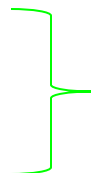
prenos impulsa

oslobađanja transmitera
(inhibicija)

Alternativni opioidni mehanizmi

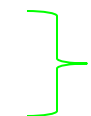


Metadon
Meperidin
Tramadol



Inhibiraju preuzimanje serotonina i noradrenalina

Metadon
Meperidin



Antagonisti NMDA receptora

Meperidin



Blokira Na kanale

4 tipa receptora

- OP1 – DOP - delta rec. δ - po vas deferens (I mesto izolov.)
- OP2 – KOP - kapa rec. κ - po ketociklazinu (I ligand)
- OP3 – MOP - mi rec. μ - po morfinu

- OP4 - NOP – (ligand: nociceptin orphanin FQ peptid)
 - zovu se i ORL1 - opioid receptor like, orfanski
 - velika strukturna sličnost sa klasičnim opioidnim receptorima

Sva 4 receptora

✓ Imaju istu 7 transmembransku topologiju

Efekat ostvaruju vezivanjem za inhibitorni G-protein (sastoji se od 3 subjedinice (α , β i γ)

Receptori

Tip	Lokacija	Efekat
μ	Mozak Kičmena moždina (dorzalni rogovi) GIT Imuno tk.	Analgezija Respiratorna depresija Euforija Zavisnost Blokada svih bolnih impulsa Inhibicija GIT sekrecije i motiliteta Mioza Bradikardija
κ	Mozak Kičmena moždina (dorzalni rogovi) GIT Imuno tk.	Analgezija „spinalnog tipa,, Sedacija Konfuzija Disforija Vertigo
δ	Mozak GIT Perif.tk.	Analgezija Inhibicija GIT motiliteta Zavisnost

Apsorpcija opioida

- Brza i kompletna **IM** (hidromorfon, morfin),
 - pik u plazmi za 20-60min.
- **PO, TM** (fentanil lollipop),
 - pik u plazmi za 14-24h, konstantan 72h
- **PO** –prvi prolaz kroz jetru - različita bioraspoloživost i efikasnost
 - oksikodon, hidrokodon, kodein, tramadol, morfin, hidromorfin, metadon
- **Spinalno**
 - Fentanil 10-25mcg, morfin 0.1-0,5mg, hidromorfon 0,05-0,2mg
- **Epiduralno**
 - Morfin depodur 5-15mg, traje 48h, hidromorfon.

Eliminacija opioida

1. Biotransformacija

- a. Faza I – **oksidativne i reduktivne** reakcije uz pomoć citohroma P 450, i reakcije hidrolize
- b. Faza II – **konjugacija** leka i njegovih metabolita

2. Ekskrecija - putem bubrega, a manje bilijarno (<10%) i putem GIT-a

Remifentanil hidroliza **nespecifičnim esterazama** u eritrocitima i tkivu (poluvreme eliminacije 10 min)

Sposobnost opioida da prođe kroz krvno-moždanu barijeru zavisi od:

1. **Jonizacije** – nejonizovani i do 10000 puta liposolubilniji. Jonizacija zavisi od pKa (pH na kojoj je 50% molekula jonizovano) i pH.
2. **Liposolubilnosti**
3. **Vezivanja za proteine** (albumin i α_1 – acid glikoprotein)– samo oni koji nisu vezani mogu da prođu kroz K-M barijeru.
4. **Veličine molekula**

Kardiovaskularni farmakološki efekti

- Oslobađanje histamina (morfin) izaziva vazodilataciju
 - H1 i H2 blokatori ne menjaju oslobađanje histamina, ali preveniraju promenu KP i SVR
- ↓ dejstvo SY a preovladava PSY
 - ↓ HR (meperidin ↑)
 - Smanjuje venski povratak
 - Tahikardija i hipertenzija - **znak loše analgezije**
- Direktno deprimira SA nodus i deprimira sprovođenje impulsa kroz AV nodus
 - **Smanjena vulnerabilnost ka Vfib**
- Štiti miokard od ishemije (δ and κ rec.)

Respiratorni farmakološki efekti

- Dozno zavisna depresija centra (μ)
- **Antidot** ovog efekta – **bol**
 - Utiču na centre u ponsu i meduli - **duža pauza**
 - **Manja f, kompenzatorno povećan Vt**

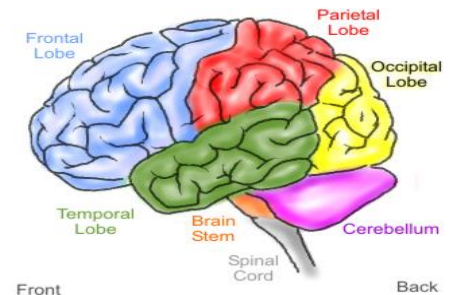
Respiratorni farmakološki efekti

- Dozno zavisna depresija cilijarne aktivnosti
- Veća rezistenca zbog
 - Direktne depresije glatke muskulature
 - Indirektnog efekta histamina
- Depresija kašlja (medularni centar)
 - Kodein

Farmakološki efekti u CNS-u

- Centralna analgezija
- Sedacija
- Pospanost i retko gubitak svesti (predoziranost)
- Promena raspoloženja (euforija ili disforija)
- Mučnina i povraćanje (stimul. rec. na podu IV komore; deprimira rec. u meduli, češće kod manjih doza)
- Hipotermija (preko hipotalamusa)
- Smanjuje cereb.potrošnju O₂
- **Mioza**: ekscitatorni efekat na Edinger-Westphal nukleus okulomotornog nerva

Regions of the Human Brain



Farmakološki efekti u GIT-u

- Spazam GIT glatke muskulature
- Smanjena sekrecija i motilitet želuca
- Smanjena bilijarna, pankreasna i intestinalna sekrecija
- Oslabljena do prekinuta crevna peristaltika
 - Povećan tonus pilorusnog sf., ileocekalne valvule i analnog sf. (opstipacija)

Metilnaltrekson (periferni antagonist) poništava ove efekte

Farmakološki efekti na koži

- Dilatacija krvnih sudova kože
- Lokalne urtikarije, svrab

Neuroendokrini farmakološki efekti

- Smanjuju oslobađanje hormona stresa
 - glikokortikoida
- Smanjuju oslobađanje FSH, LH, ACTH, Beta endorfina
 - Poremećaj menstrualnog ciklusa
- Smanjenje testosterona
- Smanjuju imuni odgovor

Neželjena dejstva opioidnih analgetika

mučnina, povraćanje,
opstipacija,
suvoća usta,
spazam žučnih puteva

rigiditet mišića,
hipotenzija,

bradikardija,
tahikardija,
palpitacije, edemi,
posturalna hipotenzija

halucinacije, vertigo,
euforija, disforija,
zavisnost

depresija disanja

Neželjena dejstva opioda

Opstipacija

profilaksa (laksativ + razmekšivači stolice, tečnost)

TERAPIJA: (Mg –hidroksid 30-60 ml, bisacodil 2-3 tbl, supozitorije, lactuloza 2-6 s.k., Mg-citrat, prokinetici)

Metilnaltrexon i Alvimopan

Neželjena dejstva opioda

Mučnina (prvih 7-10 dana)

Th: metoklopramid 10-20mg/6h,
haloperidol 0.5-1.0mg/6h,
serotoninski antagonist

duže od nedelju dana - rotacija opioda

Depresija disanja

- Javlja se pri primeni terapijskih doza
- Zbog nastanka tolerancije, depresija disanja se ređe javlja kod osoba na dugotrajnoj terapiji opioidnim analgeticima. Obično se javlja u početku primene opioidnih analgetika, ili kad se doza povećava, i tada je potrebno pratiti broj respiracija u minuti

Tolerancija i zavisnost

- Mogu se javiti pri dužoj primeni opioida, ali to ne treba da spreči njihovu primenu
- Tolerancija se razvija prema svim dejstvima osim prema opstipaciji (zahteva redovnu primenu laksativa) i miozi

Nepotpuna ukrštena tolerancija (rotacija opioida)

- Ako se jedan lek ne podnosi i/ili se vremenom smanji njegova efikasnost, može se pokušati sa drugim lekom iz iste grupe agonista μ receptora
- Pri prelasku sa jednog opioidnog analgetika na drugi, terapija počne sa manjom dozom (jedna trećina do jedna polovina) od izračunate ekvianalgetičke doze, a zatim se doza novog opioidnog analgetika postepeno titrira do doze koja daje optimalni efekt

Zavisnost

- Kod **agonista**
- Kada je lek neophodan za normalno fiziološko funkcionisanje
– **25 dana** za morfin (brže kod emotivno nestabilnih)
- Gubitak kontrole, kompulsivno uzimanje
- Kod prekida reakcije su suprotne dejstvu leka
- Dati antagonist (nalokson ili naltrekson) ali ne kombinovani agonist-antagonist (pogoršava)
- Pomaže Klonidin

Zavisnost

- Analgezija
- Resp. depresija
- Euforija
- Relaksacija, pospanost
- Smirenost
- Smanjen KP
- Opstipacija
- Mioza
- Hipotermija
- Smanjeno lučenje sekreta
- Smanjen sek. impuls
- Crvena, topla koža
- Bol, iritabilnost
- Hiperventilacija
- Disforija, depresija
- Nemir, nesanica
- Strah
- Porast KP
- Diareja
- Midrijaza
- Hipertermija
- Lakrimacija, nos curi
- Spontana ejakulacija
- Jeza



Табела 3: Опиоидни аналгетици у терапији хроничног бола регистровани у Републици Србији

Опиоид	Пут примене	Дозирање	Максимална дневна доза	Коментар
трамадол	орални; парентерални	на 6–12 сати	400 мг	Уколико је контрола бола на трамадолу незадовољавајућа, увести у терапију уместо њега јак опиоид: 200 мг трамадола/дан = 8 мг хидроморфона п.о/дан 300 мг трамадола/дан = 25 мкг/сат ТД фентанила
морфин	орални; парентерални	на 4 сата	јаки опиоиди немају максималну дневну дозу	На тржишту Републике Србије доступан је морфин са брзим дејством (у облику капи, сирупа, раствора и за парентералну употребу) који служи за титрацију и лечење пробоја бола. Базична аналгетска терапија стабилног хроничног бола мора бити дугоделујући опиоид.
хидроморфон	орални	на 24 сата	јаки опиоиди немају максималну дневну дозу	Једини орални дугоделујући опиоидни аналгетик на тржишту Републике Србије.
фентанил	трансдермални	на 72 сата	јаки опиоиди немају максималну дневну дозу	ТД фентанил се примењује код немогућности пер ос уноса лека (повраћање, немогућност гутања, оперције ГИТ-а).
метадон	орални			Због свог дугог и варијабиног полувремена живота није препоручљив у терапији хроничног бола малигне етиологије.
тапентадол*	орални	краткоделујући: на 4–6 сати дугоделујући: на 12 сати	краткоделујући: 600–700 мг дугоделујући: 500 мг	Клиничке студије указују на бољу подношљивост и мању инциденцу гастроинтестиналних нежељених дејстава у односу на друге опиоиде.

Primena opioidnih analgetika kod starijih osoba (> 70 god)

- Volumen distribucije opioidnih analgetika je smanjen, lekovi imaju duže poluvreme eliminacije i snižen klirens
- Inicijalna doza treba da bude $\frac{1}{2}$ do $\frac{1}{4}$ doze koja se primenjuje kod mlađih, koristiti lekove sa kraćim $t_{1/2}$
- Pratiti pojavu sedacije i konfuzije, pogotovo ako se istovremeno primenjuju drugi depresori CNS
- Češća je pojava neželjenih dejstava (npr. opstipacija, retencija urina - hipertrofija prostate, kao i sedacija, kognitivni poremećaji, hipotenzija)
- Pentazocin posebno može da izazove konfuzna stanja i ne treba ga davati starijim osobama

Opioidi - deca

Morfin: početne s.c. ili i.m. doze kod dece:
novorođenčad - 100 µg/kg svakih 6 h,
uzrast 1 do 6 meseci - 100–200 µg/kg svakih 6 h,
uzrast ½ do 2 godine - 100–200 µg/kg svaka 4 h,
uzrast 2–12 godina - 200 µg/kg svaka 4 h i
uzrast 12 do 18 godina - 2,5–10 mg svaka 4 h.

Početne doze se dalje prilagođavaju prema odgovoru.

Opioidi - deca

Tramadol: U dece preko 12 god kao kod odraslih

Pentazocin: U dece preko 1 god do 1 mg/kg sc ili im

Petidin: 0,5–2 mg/kg

Opioidi - trudnice

- Treće tromesečje: depresija disanja novorođenčeta; apstinencijalni simptomi dece majki koje su zavisne; pareza želuca i rizik od inhalacione pneumonije kod majki tokom porođaja
- Tramadol je embriotoksičan u životinja

Opioidi - dojilje

- **Malo verovatno da terapijske doze utiču na dojenče; mogući apstinencijalni simptomi kod dece majki koje su zavisne**
- Kodein- mala količina izlučuje ali budući da se metaboliše u morfin zbog genetskih razlika u metabolizmu, nekad je moguće predoziranje
- Petidin nalazi se u mleku, ali nema podataka o štetnom dejstvu
- Tramadol, male količine nalaze se u mleku, ali se ne preporučuje

Tramadol

- Slab opioid – μ rec. agonist
- Inhibira preuzimanje serotonina i noradrenalina
- Neophodno metabolisanje do analgetskog efekta
- Max. 400-600mg/d (50-100mg na 4h)
- Za umeren bol
- Interreakcija sa antikoagulantima, konvulzije
 - Kontraindikovano kod epilepsije

Tramadol

- Tramadol poseduje opioidni (slab afinitet za μ receptore) i neopioidni mehanizam (inhibiše preuzimanje serotonina i noradrenalina u presinaptičke nervne završetke) dejstva.
- Postoji sinergizam između ova dva mehanizma. Za razliku od agonista μ receptora (morfin i njemu slični lekovi), tramadol manje izaziva depresiju disanja, opstipaciju i zavisnost.

Tapentadol

- Tapentadol ima sličan mehanizam dejstva kao tramadol, ali ne inhibiše preuzimanje serotonina i zato ne izaziva serotoninske efekte (ne stupa u interakciju sa drugim lekovima koji ostvaruju dejstva preko serotonina)
- Prednosti u odnosu na tramadol su veća jačina i odsustvo aktivnih metabolita.
- Tapentadol se koristi u terapiji umerenog do jakog hroničnog bola
- Tapentadol ima 20 puta manji afinitet za μ receptor od morfina, ali ima samo tri puta manji analgetički efekt
- Kliničke studije pokazale su komparativnu efikasnost tapentadola u odnosu na oksikodon i smanjena gastrointestinalna neželjena dejstva u poređenju sa fentanilom, hidromorfonom, morfinom, oksimorfonom i oksikodonom
- Ispoljava manji potencijal za zloupotrebu u odnosu na agoniste μ opioidnih receptora.

Tapentadol

- Tapentadol ima 20 puta manji afinitet za μ receptor od morfina, ali ima samo tri puta manji analgetički efekt
- Kliničke studije pokazale su komparativnu efikasnost tapentadola u odnosu na oksikodon i smanjena gastrointestinalna neželjena dejstva u poređenju sa fentanilom, hidromorfonom, morfinom, oksimorfonom i oksikodonom
- Smatra se da tramadol i tapentadol ispoljavaju manji potencijal za zloupotrebu u odnosu na agoniste μ opioidnih receptora.