



Različiti mehanizmi delovanja oralnih opioida i njihova primena

Nebojsa Ladjevic

*Center for Anesthesiology and Resuscitation, Clinical Centre of Serbia,
Professor of Anesthesiology, Faculty of Medicine, University of Belgrade
President of Serbian Association of Anesthesiologists and Intensivists*

OPIJATI – supstance proizvedene iz opijuma, koji se dobijaju iz soka maka (*Papaver somniferum*)

OPIOIDI – termin za supstance koje imaju aktivnost kao morfin, uključujući i agoniste i antagoniste kao i prirodne i sintetske opioidne peptide

ENDOGENI OPIOIDI – postoje tri familije i to su:

Endorfini

Enkefalini

Dinorfini

Klasifikacija opioida

Prirodni

- Morphine
- Codeine
- Papaverine
- Thebaine

Polu sintetski

- Heroin
- Hydromorphone
- Hydrocodone
- Buprenorphine
- Oxycodone

Sintetski

- Butorphanol
- Tramadol
- Methadone
- Pentazocine
- Meperidine,
- fentanyl,
sufentanyl,
alfentanyl
- Tapentadol

Alternativna klasifikacija opioida - prema dejstvu na receptore -

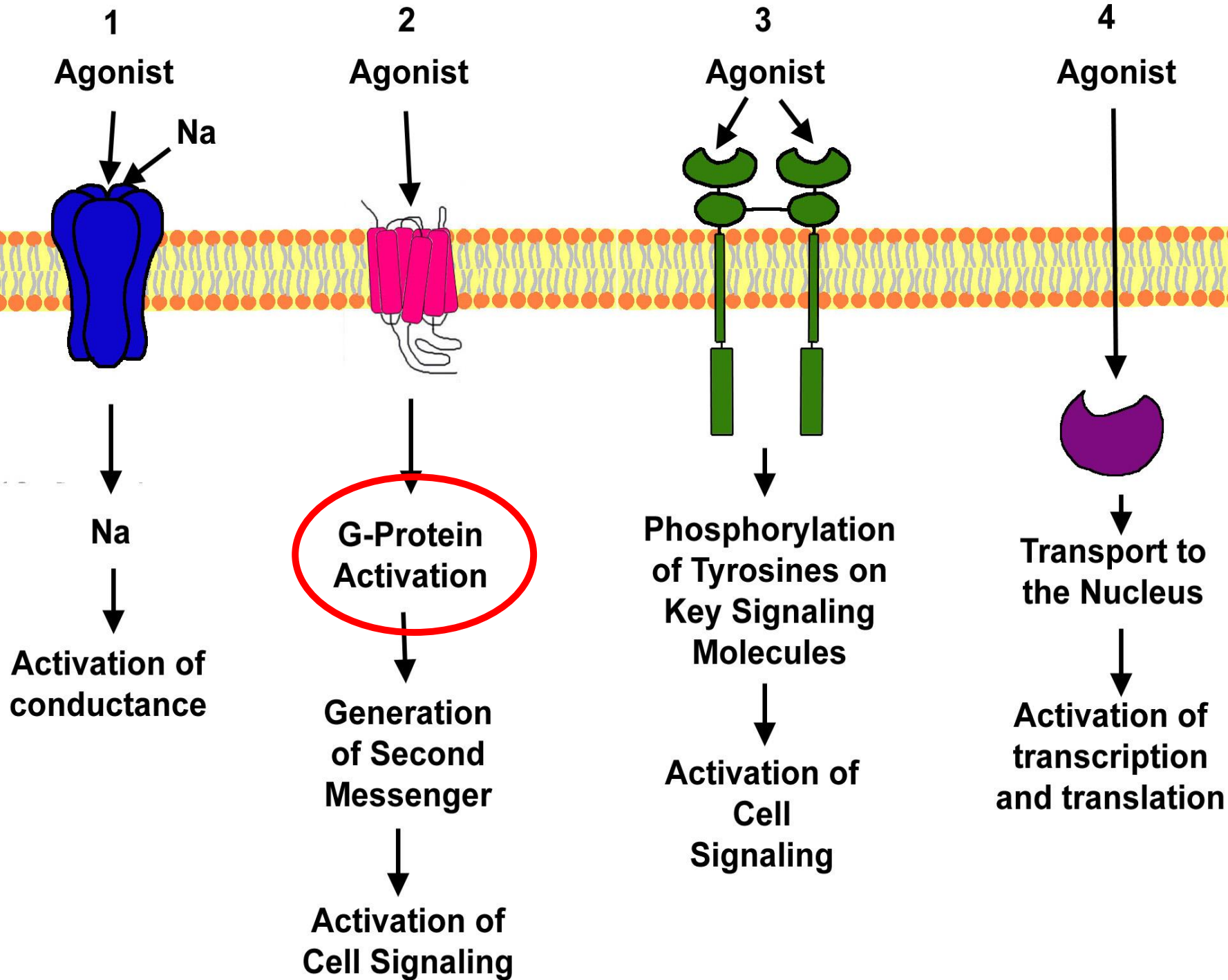
1. **Agonista** - stimulišu receptore do maksimuma (Morfin)
2. **Antagonista** – vežu se za receptore ali ih blokiraju (Naloxon)
3. **Delimični agonista** – Stimuliše receptor ali ne do maksimuma, obično od 0 do 50% (Buprenorfin)
4. **Mešani agonista-antagonista** – istovremeno deluje na različite subtipove receptora i na nekima ostvaruje dejstvo agoniste a na nekima antagoniste. (Nalbuphine – NOP i KOP agonista, DOP antagonist)

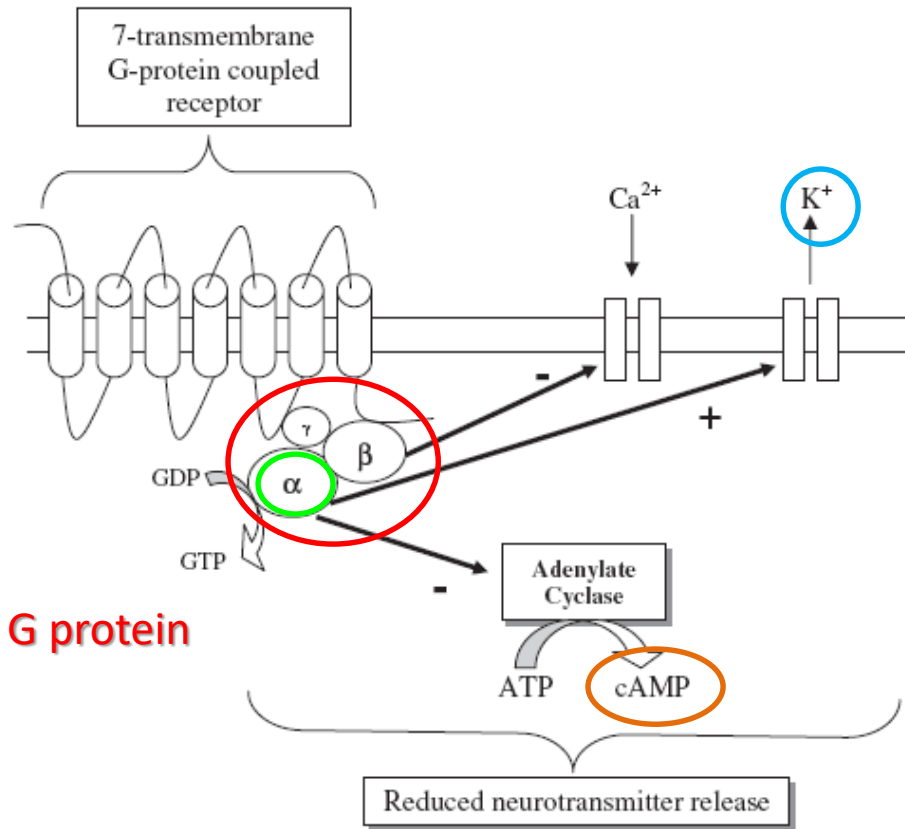
4 tipa receptora

- MOP – mi rec.
- KOP – kapa rec.
- DOP – delta rec.
- NOP – nociceptin orphanin FQ peptid rec.
 - zovu se i ORL - opioid receptorlike, velika sličnost sa klasičnim opioidnim receptorima

Sva 4 receptora

- ✓ Imaju istu 7 transmembransku topologiju
- ✓ Efekat ostvaruju vezivanjem za inhibitorni G-protein





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

Stimulacija receptora



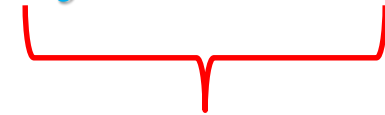
Zatvaranje VSCC (voltažnih senzitivnih Ca⁺⁺ kanala)

+

Stimulacija efluksa K⁺ što vodi hiperpolarizaciji

+

Smanjenje produkcije cAMP inhibicijom adenil ciklaze



↓ ekscitabilnost ćel.

↓ prenos impulsa

↓ oslobađanja transmitera (inhibicija)

Dejstvo opioida na receptore

Endogenous ligand	Receptor subtype			
	MOP	KOP	DOP	NOP
β -endorphin	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓	×
Endomorphin 1/2	✓✓✓	×	×	×
Leu-enkephalin	✓	×	✓✓✓	×
Met-enkephalin	✓✓	×	✓✓✓	×
Dynorphin A/B	✓✓	✓✓✓	✓	✓
N/OFQ	×	×	×	✓✓✓
Clinical Drugs				
Agonists				
Morphine	✓✓✓	✓	✓	×
Meperidine	✓✓✓	✓	✓	×
Diamorphine	✓✓✓	✓	✓	×
Fentanyl/remifentanil	✓✓✓	✓	×	×
Antagonist				
Naloxone	✓✓✓	✓✓	✓✓	×

N/OFQ = nociceptin orphanin FQ; × = no affinity; ✓ = low affinity;

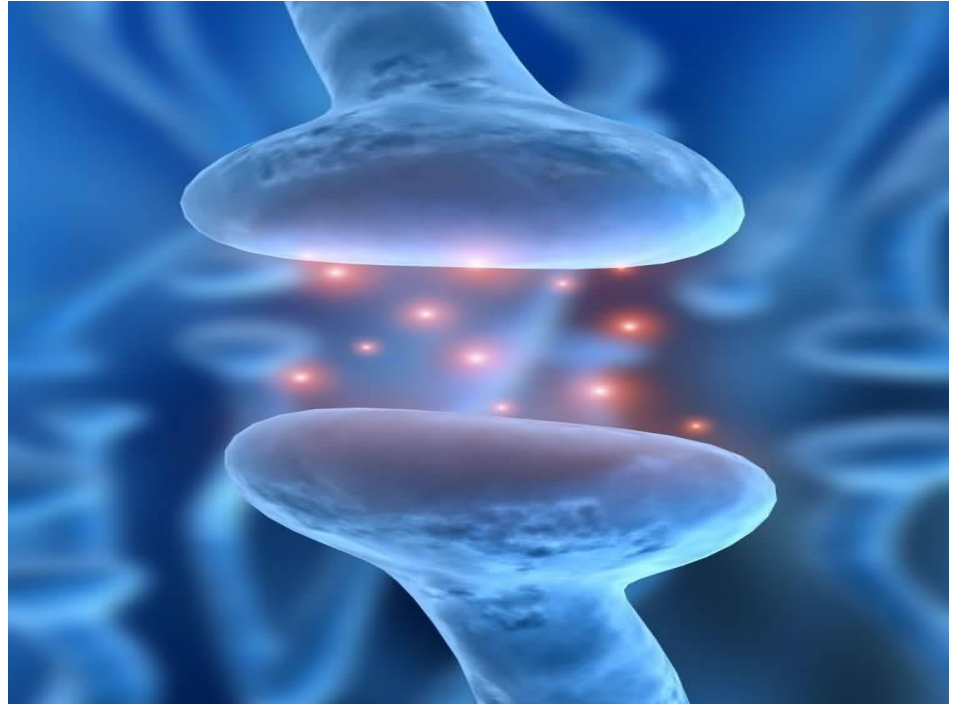
✓✓ = intermediate affinity; ✓✓✓ = high affinity.

Neželjeni efekti preko MOP receptora

- respiratorna depresija - smanjena osetljivost hemoreceptora na CO₂
- inhibicija GIT sekrecije i motiliteta
- mučnina i povraćanje
- fizička zavisnost
- mioza
- bradikardija
- vazodilatacija (oslobađanjem azot oksidula)
- disforija
- oslobađanje prolaktina

Različiti oralni opioidni analgetici

1. Tramadol
2. Morfin
3. Hidromorfon
4. Oksikodon
5. Oksikodon/nalokson
6. Tapentadol



Farmaceutski per os oblici tramadola

1. Tablete sa uobičajenim - normalnim oslobađanjem leka (dozira se 50-100 mg/6h)
2. Tablete sa sporim oslobađanjem leka (ER – extended release)
3. Oralne disperzibilne tablete 50 mg (brže oslobađanje leka)

tramadol	Oralne disperzibilne tablete 50mg	Normalno Oslobađanje Leka 100 mg	Produženo Oslobađanje Leka 100 – 200 mg
AUC₀₋₂₄ (ng•h/mL)	1102	5975	6613
Cmax (ng/mL)	141	335	383
Tmax (h)	1.5 h	2.0 h	12 h
Poluvreme eliminacije	6 h	6 h	6 h

tramadol	Oralne disperzibilne tablete 50mg	Normalno Oslobađanje Leka 100 mg	Produženo Oslobađanje Leka 100 – 200 mg
AUC₀₋₂₄ (ng•h/mL)	1102	5975	6613
C_{max} (ng/mL)	141	335	383
T_{max} (h)	1.5 h	2.0 h	12 h
Poluvreme eliminacije	6 h	6 h	6 h

tramadol	Oralne disperzibilne tablete 50mg	Normalno Oslobađanje Leka 100 mg	Produženo Oslobađanje Leka 100 – 200 mg
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	1102	5975	6613
C_{max} (ng/mL)	141	335	383
T_{max} (h)	1.5 h	2.0 h	12 h
Poluvreme eliminacije	6 h	6 h	6 h

tramadol	Oralne disperzibilne tablete 50mg	Normalno Oslobađanje Leka 100 mg	Produženo Oslobađanje Leka 100 – 200 mg
AUC₀₋₂₄ (ng•h/mL)	1102	5975	6613
C_{max} (ng/mL)	141	335	383
T_{max} (h)	1.5 h	2.0 h	12 h
Poluvreme eliminacije	6 h	6 h	6 h

tramadol	Oralne disperzibilne tablete 50mg	Normalno Oslobađanje Leka 100 mg	Produženo Oslobađanje Leka 100 – 200 mg
AUC₀₋₂₄ (ng•h/mL)	1102	5975	6613
C_{max} (ng/mL)	141	335	383
T_{max} (h)	1.5 h	2.0 h	12 h
Poluvreme eliminacije	6 h	6 h	6 h

tramadol	Oralne disperzibilne tablete 50mg	Normalno Oslobađanje Leka 100 mg	Produženo Oslobađanje Leka 100 – 200 mg
AUC₀₋₂₄ (ng•h/mL)	1102	5975	6613
C_{max} (ng/mL)	141	335	383
T_{max} (h)	1.5 h	2.0 h	12 h
Poluvreme eliminacije	6 h	6 h	6 h

Karakteristike tramadola

- Slab opioidni agonista
- **inhibicija nocicepcije** - deluje kao opioidni analgetik preko opioidnih receptora
- **stimulacija antinocicepcije** - deluje kao neopioidni analgetik – blokira ponovno preuzimanje NOR i serotonina
- Tramadol kao i tapentadol ima uticaj i na monoaminergički put i na opioidne receptore
- Ima aktivne metabolite koji se stvaraju pomoću citohroma p-450, kao što je O-desmethyl-tramadol, što ga čini promenljivim u svom dejstvu jer zavisi od metabolizma

Morfin

- Ima snažno analgetičko dejstvo – jak opioid – Mi receptori
- Postoje brojne formulacije leka i načini primene
- Ima nisku cenu
- Dejstvo započinje za 15-60 min
- Dobro se resorbuje iz GITa
- metabolizam prvog prolaza kroz jetru – bioraspoloživost 25-30%
- Izražena insuficijencija jetre, smanjiti dozu Morfina za 1.5-2 puta
- Metaboliti:
 - morfin-3-glukuronid (M3G)
 - morfin-6-glukuronid (M6G) – 10x jači analgetik
- Eliminiše se putem bubrega – oprez Kreatinin < 30 ml
- Manje dejstvo na povećanje serotonina (serotonergički sindrom?)

INN	Zaštićeno ime	Farmakološki oblik	Pakovanje i jačina leka
morfin-sulfat		Oralni rastvor	Jednodozne bočice 20 x 5 ml (10mg/5ml)
morfin-sulfat		Oralni rastvor	Jednodozne bočice 20 x 5 ml (30mg/5ml)
morfin-sulfat		Oralne kapi	Bočica sa kapaljkom 1 x 20 ml (20mg/1 ml)
morfin-sulfat		Oralni sirup	Bočica 1 x 100 ml (10mg/5 ml)

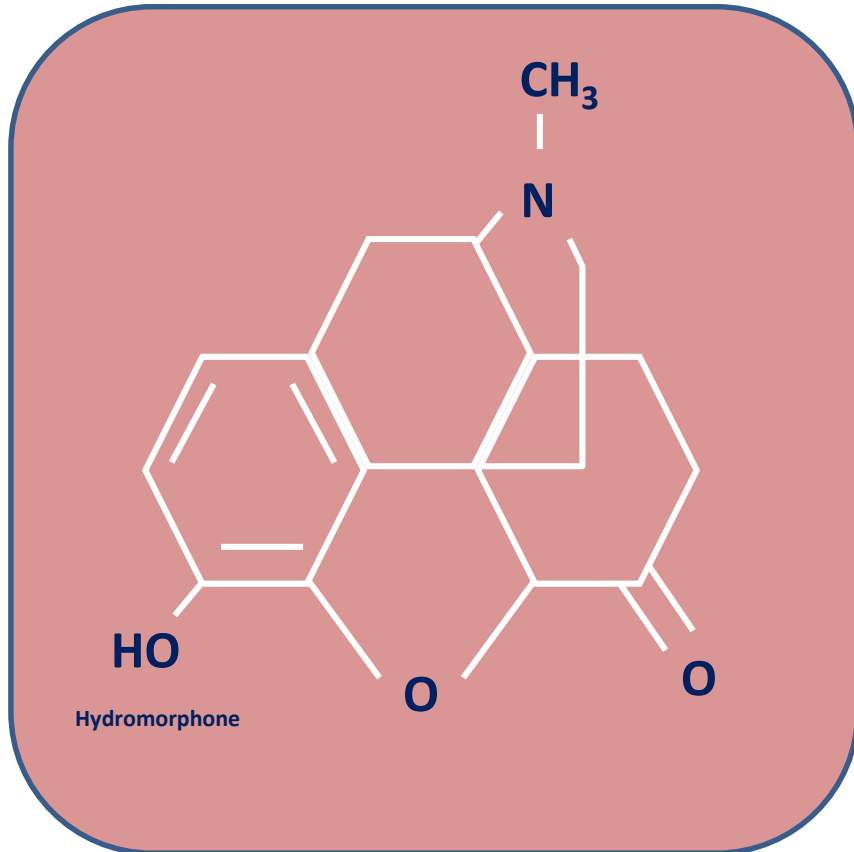


1 kafena kasicica SIRUPA = 10 mg

8 kapi = 10 mg



HIDROMORFON



Čist agonist NOP receptora, sa slabim afinitetom prema KOP receptorima

Metaboliše se u jetri glukuronidacijom (ne putem CYP450) i izbacuje urinom

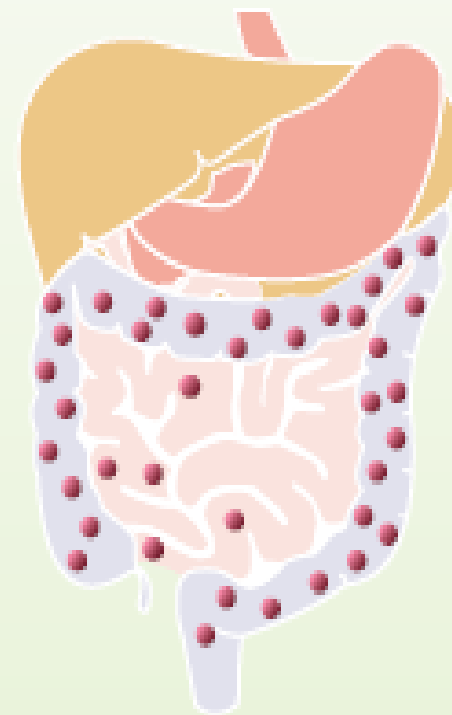
Nema 6-glukuronid metabolita

Za bol ≥ 5

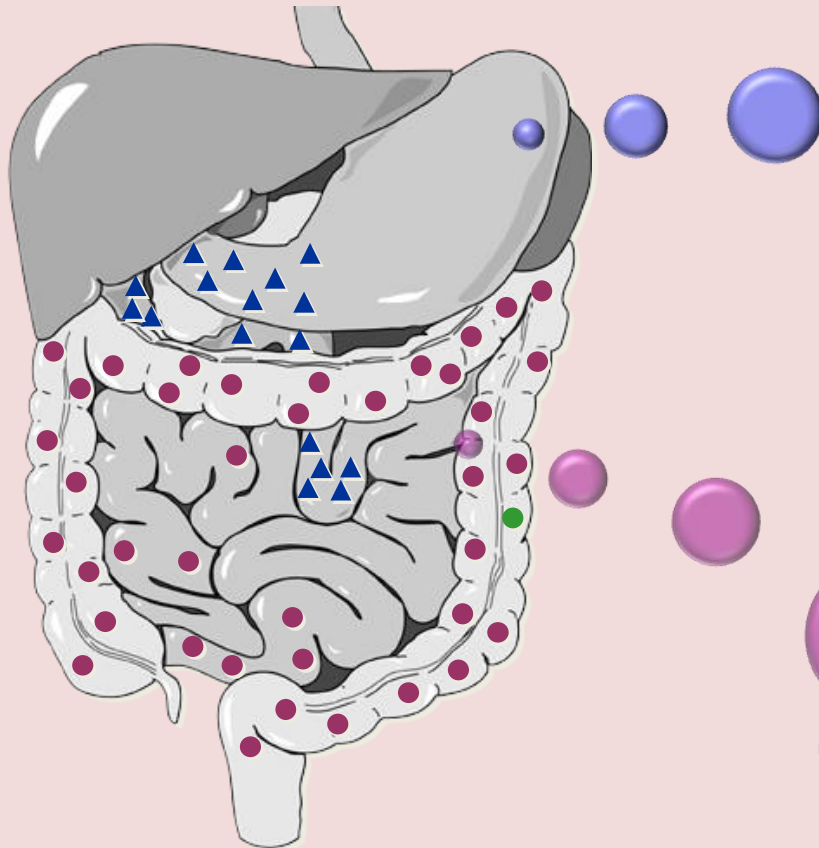
HIDROMORFON

Tablete sa produženim oslobađanjem
8, 16, 32 i 64 mg

- Jedna tableta dnevno
- Stabilni nivo u plazmi tokom 24h
- Bez aktivnih metabolita
- Na resorpciju ne utiče pH, uzimanje hrane niti motilitet creva



Pacijentima treba savetovati da
tabletu **HIDROMORFONA**
progutaju celu, sa čašom vode,
približno u isto vreme svakog dana
i da je ne žvaću, dele ili lome!



IR proizvodi
primarno se
otpuštaju u gornjim
partijama
digestivnog trakta

Hidromorfon
primarno se
otpušta
(~80%) u
debelom
crevu

OKSIKODON

- Oxycodone je jak opioid
- Čist opioidni agonista i predominantno selektivan za Mi receptore
- Ima efekte na Mi, kapa, delta receptorima u mozgu i kič. moždini
- Nema antagonistički efekat

	Mu	Delta	Kappa
Analgesia			
Supraspinal	+++	-	-
Spinal	++	++	++
Peripheral	++	-	++
Resp. depression	+++	++	-
Miosis	++	-	+
GI motility	++	++	+
Euphoria	+++	-	-
Dysphoria	-	-	+++
Sedation	++	-	++
Dependence	+++	-	+

OKSIKODON

- Oxycodone se koristi za terapiju umereno jakog do jakog bola kod odraslih.
- Kod opioid naive pacijenata započinjemo sa 5mg/4-6h
- Max doza – obično nije potrebno više od 400 mg/dan
- Kao jak opioid, agonista, nema „ceiling effect” za analgeziju sa oksikodonom
- Klinički, titriramo dozu do efekta zadovoljavajuće analgezije

Metabolism

- **Metabolised by cytochrome p450** enzyme system in the liver
- **CYP3A** mediated N-demethylation to noroxycodone is the primary metabolic pathway of oxycodone with a lower contribution from CYP2D6
- **high oral bioavailability:** 60% to 87% of an oral dose of oxycodone reaches the central compartment in comparison to morphine (30%)
- **Oxycodone and its metabolites are excreted primarily via the kidney:** 10% is excreted unchanged in the urine
- the usual doses and dosing intervals are appropriate for **elderly patients.**
- **Hepatic and kidney impairment (< 60 mL/min):** start dosing patients at ½ the usual starting dose

OKSIKODON

Features	Advantages
Oxycodon je čisti agonist opioidnih receptora	Farmakološko dejstvo je analgezija
Apsolutna bioraspoloživost nakon oralne primene je do 87%, za razliku od morfina kod koga je do 30%, duže poluvreme eliminacije od morfina	Oxycodon ima duže dejstvo od morfina, na 6h vs. 4h
Bolji bezbednosni profil od morfina	Manje halucinacija i mučnina
Komparabilana analgezija sa morfinom, ali manji % potrebe za rotacijom opioida	Dugotrajna upotreba istog opioida je komfornija za pacijenta
Kratkodelujuca I dugodelujuca forma istog INNa	Bezbednije prevođenje pacijenta sa IR na isti molekul PR nakon titracije, IR se može koristiti i za proboj bola kod pacijenata koji su na PR formi

oxycodone/naloxone
prolonged-release tablete

Oxycodone PR 5 mg + Naloxone PR 2.5 mg

Oxycodone PR 10 mg + Naloxone PR 5 mg

Oxycodone PR 20 mg + Naloxone PR 10 mg

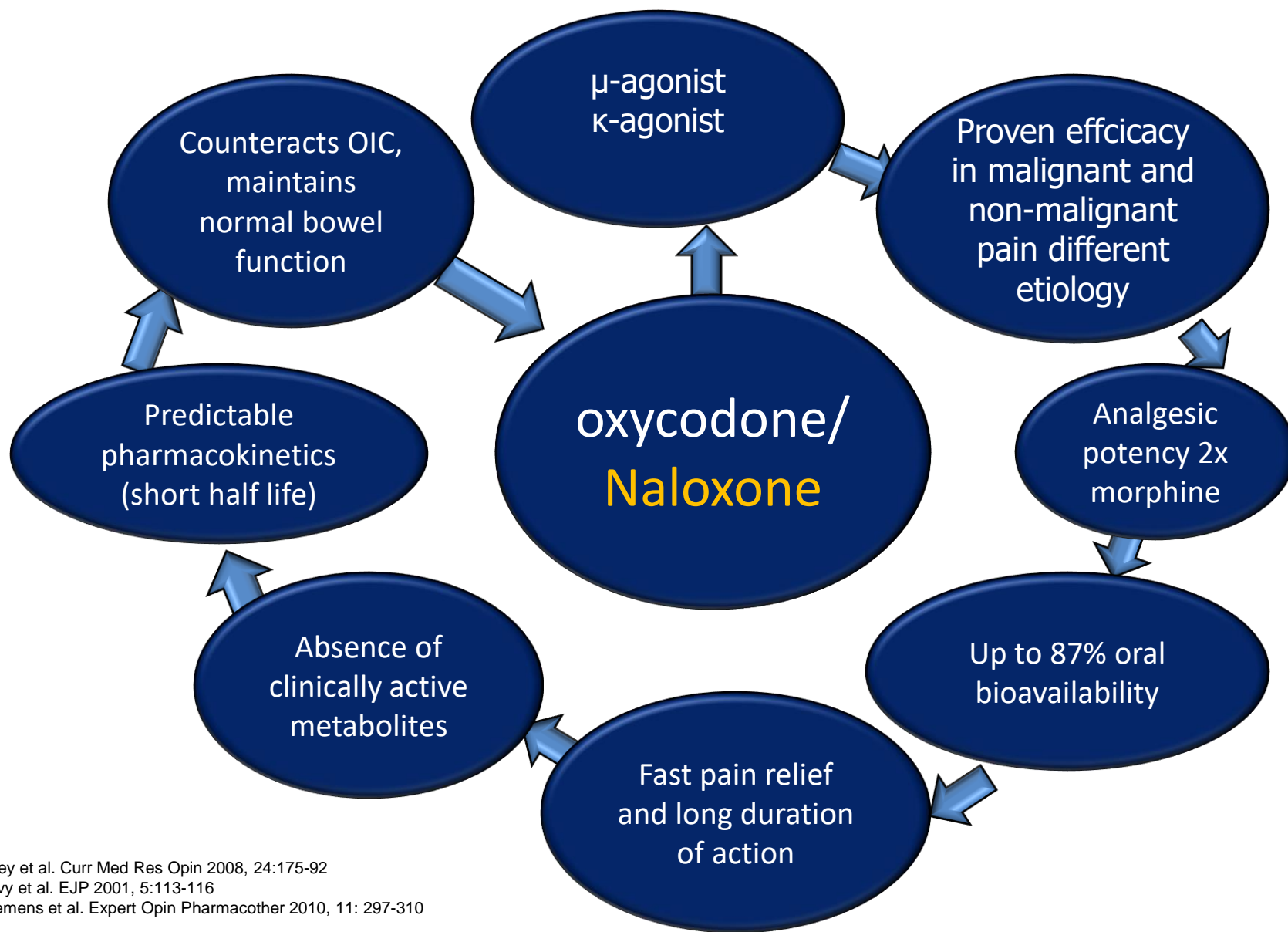
Oxycodone PR 40 mg + Naloxone PR 20 mg

PR = Prolonged release

Prednosti dugodelujućih opioida

- Manja maximum plasma concentrations (C_{max})
 - Manje fluktuacija u koncentraciji
 - Produženo dejstvo
 - Smanjen rizik od respiratorne depresije i potencijalne toksičnosti
- Potrebno je duže vreme da se postigne maximum plasma concentration (T_{max})
 - Manji potencijal za zloupotrebu
- Konstantan i stabilan plasma nivo leka
- Manje frekventno doziranje leka

Oxycodone/naloxone

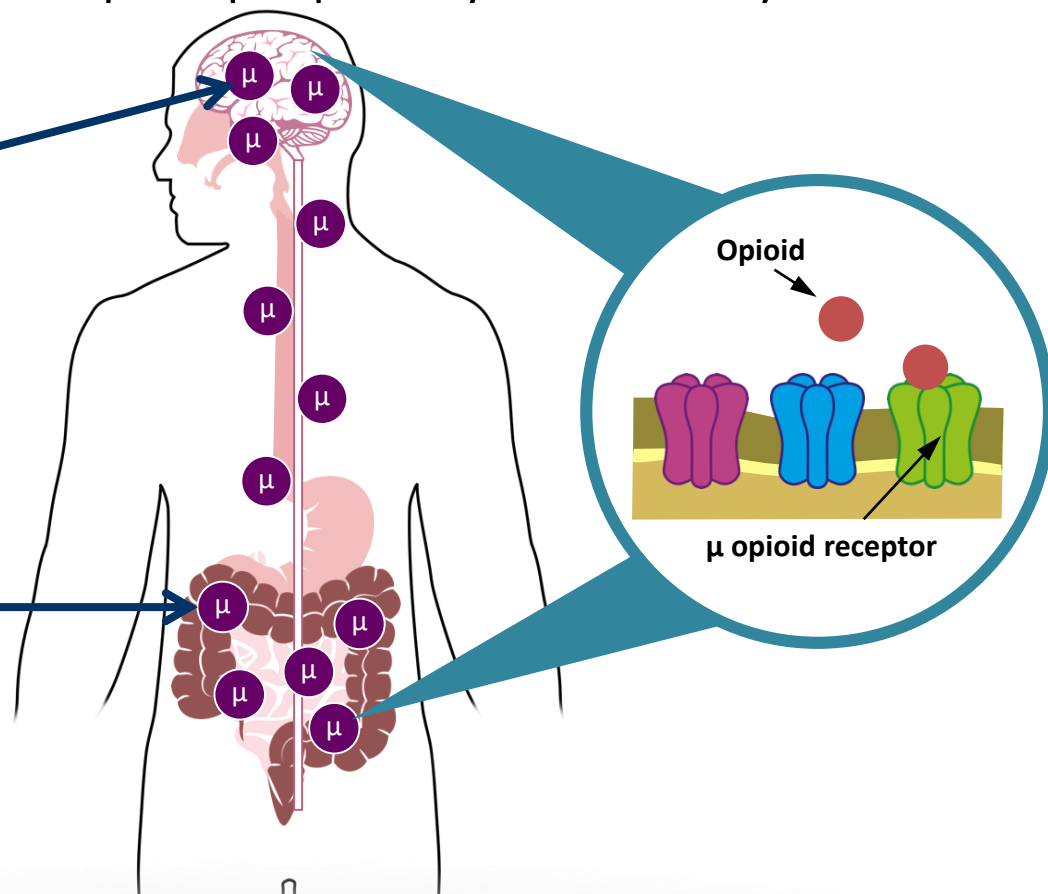


Opioid-induced bowel dysfunction

- Opioids bind to opioid receptors peripherally and centrally¹

Central opioid receptors in the CNS mediate analgesia¹⁻³

Peripheral opioid receptors delay GI transit time and reduce intestinal secretion, therefore mediating OIBD^{1,4-6}



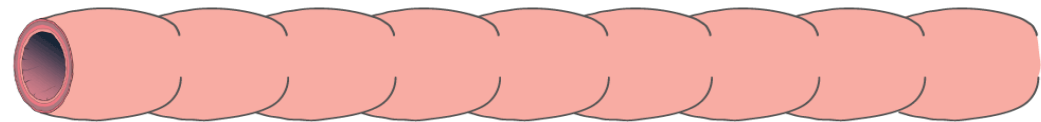
1. Mc Nicol E *et al.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2:CD00322; 2. Kurz A *et al.* *Drugs.* 2003;63:649-667; 3. Linn AJ *et al.* *Tech Reg Anesth Pain Manage.* 2007;11:27-32; 4. Choi YS *et al.* *J Pain Symptom Manage.* 2002;24:71-90; 5. Sternini C *et al.* *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(Suppl 2):3-16; 6. De Schepper HU *et al.* *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16:383-394.

Functionalni neuroni u tankim crevima

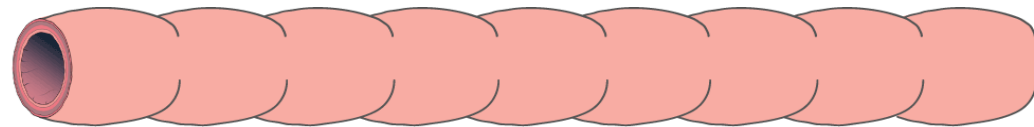
Decreased acetylcholine
and inhibitory NO

Presynaptic μ - and
 κ opioid receptors open
K-channels and increase
resting potential

Normal propulsive movement



... but in the presence of an opioid agonist

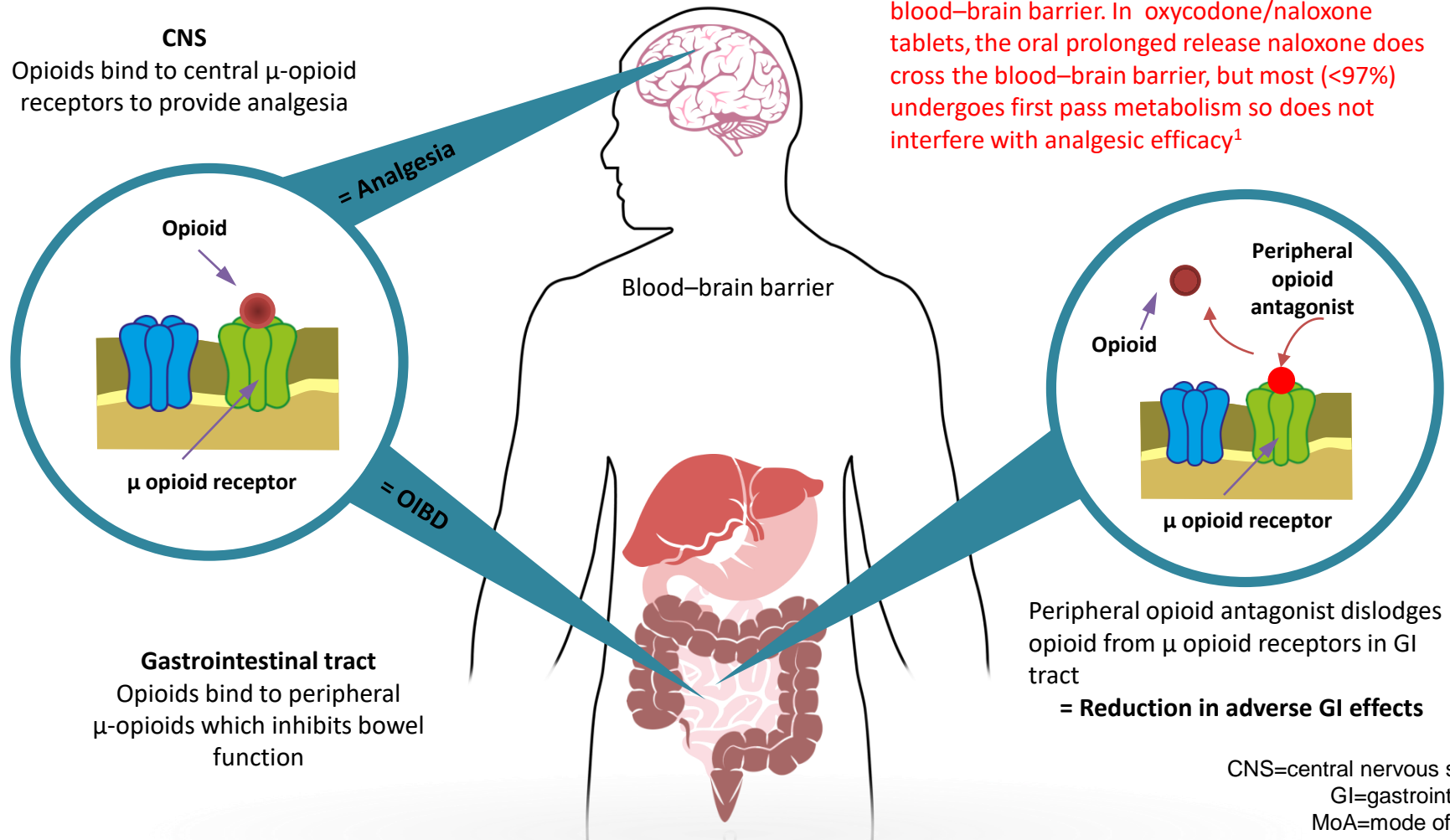


μ -receptors work on *muscle function* mainly
via the control on circular muscle:

1. Increased tone
2. Decreased motility
3. Uncoordinated muscle activity

Opioids are used to treat diarrhoea

MoA of agonist/antagonists combinations to counteract OIC

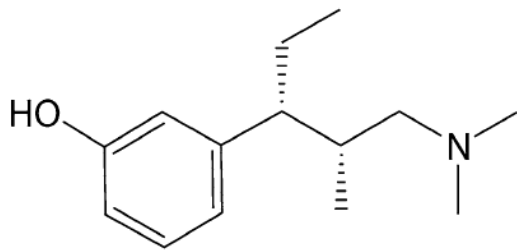


Tapentadol

- **Tapentadol IR** - Terapija umerenog do jakog akutnog bola kod odraslih, kada se on može adekvatno kupirati samo opioidnim analgeticima
- **Tapentadol SR** - Terapija umerenog do jakog hroničnog bola kod odraslih, kada se on može adekvatno kupirati samo opioidnim analgeticima

Tapentadol

- Tapentadol IR - Terapija umerenog do jakog **akutnog bola** kod odraslih, kada se on može adekvatno kupirati samo opioidnim analgeticima
- Tapentadol SR - Terapija umerenog do jakog **hroničnog bola** kod odraslih, kada se on može adekvatno kupirati samo opioidnim analgeticima



Tapentadol

Smanjuje jačinu
ascendentnih
bolnih signala



Pojačava descendentnu
inhibiciju bolnih signala

- 3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl-phenol hydrochloride
- Agonista M_{μ} opioidnih receptora
- Inhibitor preuzimanja NORADRENALINA (NRI)
- Izoblografaska analiza pokazuje da postoji sinergističko delovanje putem M_{μ} rec i NRI i da izaziva dozno zavisnu analgeziju.
- Ne utiče na nivo serotonina (serotonin se nalazi u descendentnim inhibitornim i ekscitatornim putevima pa njegovo smanjenje može povećati ili smanjiti bol)
- Vezuje se i za δ (delta) i κ (kapa) opioidne receptore ali se ne zna koliki to uticaj ima na smanjenje bola

Tapentadol

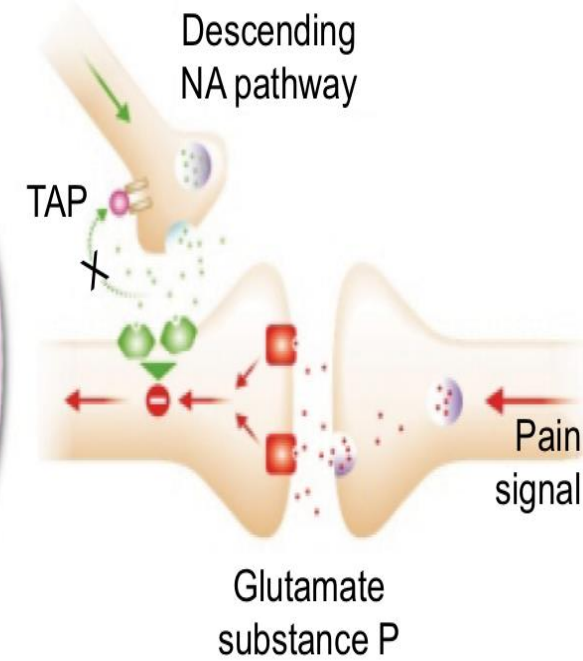
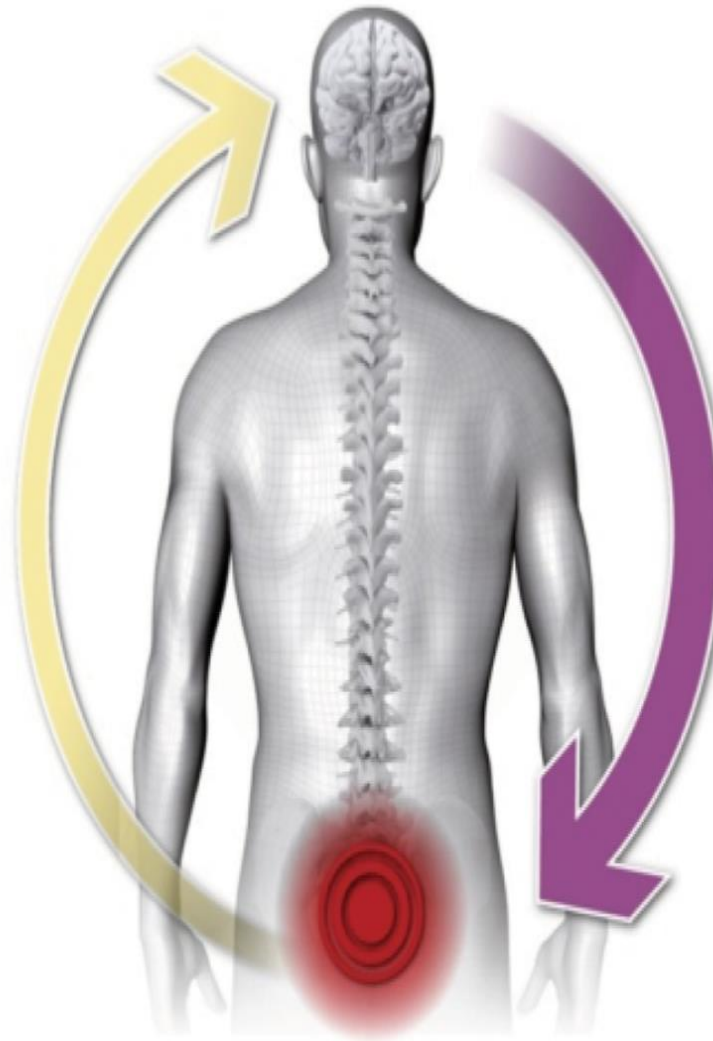
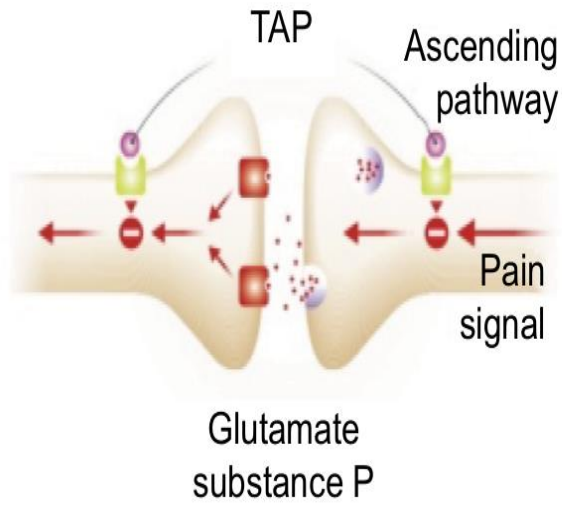
- Preko μ opioidnih receptora deluje kao i svaki drugi μ opioid (morphine, hydrocodone, oxycodone...)
- Slabije deluje na K^+ kanale koji se aktiviraju G-proteinom (oko 6 puta slabije od Morfina)
- Izuzetno je značajno da se NOR nalazi u descedentnim inhibitornim putevima a da Tapentadol povećava njegovu koncentraciju u sinapsama jer smanjuje njegovo preuzimanje (NRI)
- NOR deluje na alpha-2-adrenergic receptore u mozgu i na spinalnom nivou
- NRI efekat je značajan u terapiji neuropatskog bola
- Nema uticaj na QT interval i ostale EKG parametre

MOR

(μ opioid receptor agonist)

NRI

(Noradrenaline reuptake inhibitor)



Complementary MOR-NRI activity and site synergy
reduction of ascending pain signals + enhancement
of descending inhibition

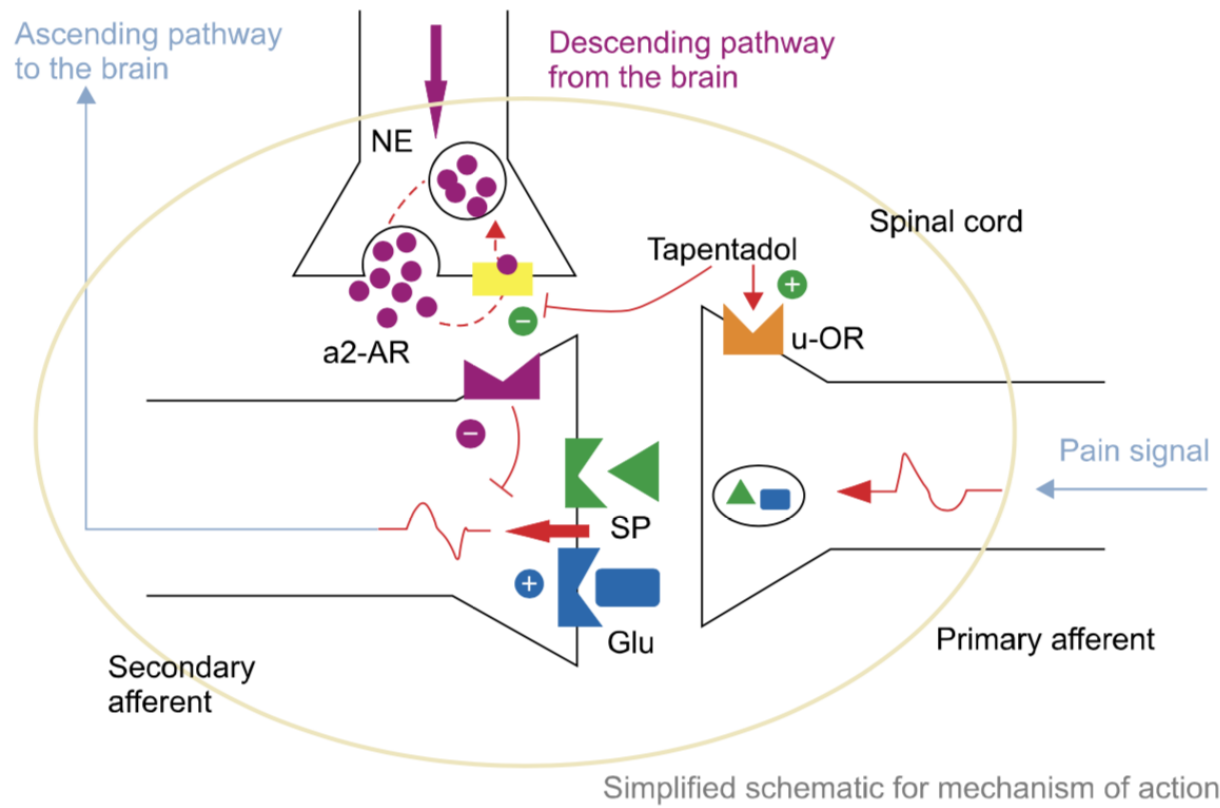
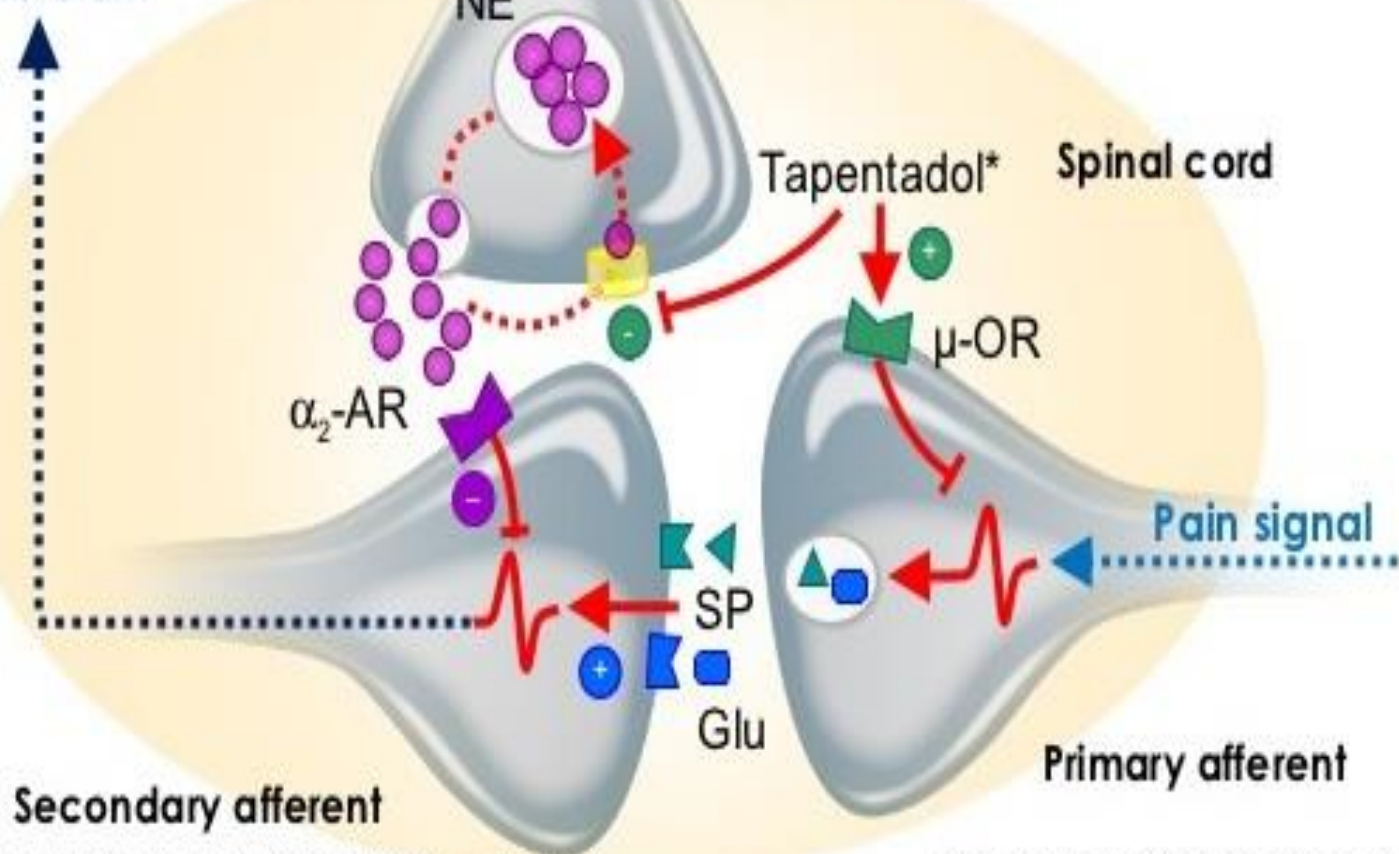


Fig. 1. A dual mode of action mechanism for tapentadol. (Modified from Tzschentke TM, Christoph T, Kögel B, Schiene K, Hennies HH, Englberger W, et al. (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. J Pharmacol Exp Ther 2007; 323: 265-76. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. Prog Neurobiol 2006; 80: 53-83).

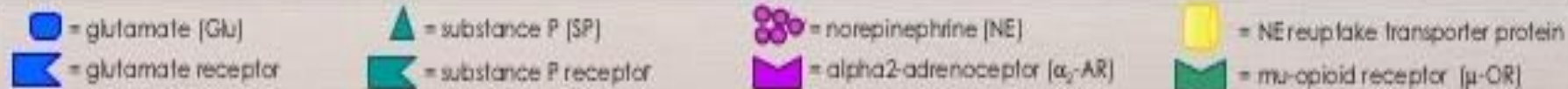
Ascending pathway
to the brain

Descending pathway
from the brain



*The exact mechanism of NUCYNTA® (tapentadol) is unknown.

Simplified schematic for mechanism of action.



1. Tzschentke TM et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;323(1):265-276.
2. Vanderah TW. *Med Clin North Am.* 2007;91(1):1-12.
3. Pertovaara A. *Prog Neurobiology.* 2006;80(2):53-83.

Farmakokinetički podaci za tapentadol

- Tapentadol IR i Tapentadol SR imaju srednju apsolutnu biološku raspoloživost oko 32% zbog velikog metabolizma prvog prolaza.
- Vezivanje za albumine je oko 20%
- Max konc u serumu (C_{max}) se vide:
 - 1,2-1,5h kod IR forme
 - 5h (3-6h) kod SR forme
- Poluvreme trajanja je:
 - 3,6h (IR) vs 12,5h (SR)

Metabolizam i eliminacija tapentadola

- Glavni put je konjugacija sa glukuronskom kiselinom i tada se stvaraju glukuronidi a glavni je tapentadol-O-glucuronide.
- Nijedan od metabolita nema analgetsko dejstvo
- Metaboliti se izlučuju urinom a 3% se izlučuje nepromenjen.
- Obzirom da se metaboliše pomoću CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 a ne putem cytochrome P450 pa tako ne utiče na najveći broj lekova koji se metabolišu putem cytochrome P450 i ne zavisi od genetskih varijacija vezanih za cytochrome P450.
- To znači da treba veću pažnju treba obratiti kada postoji insuficijencija jetre a manje je značajno kada postoji insuficijencija bubrega

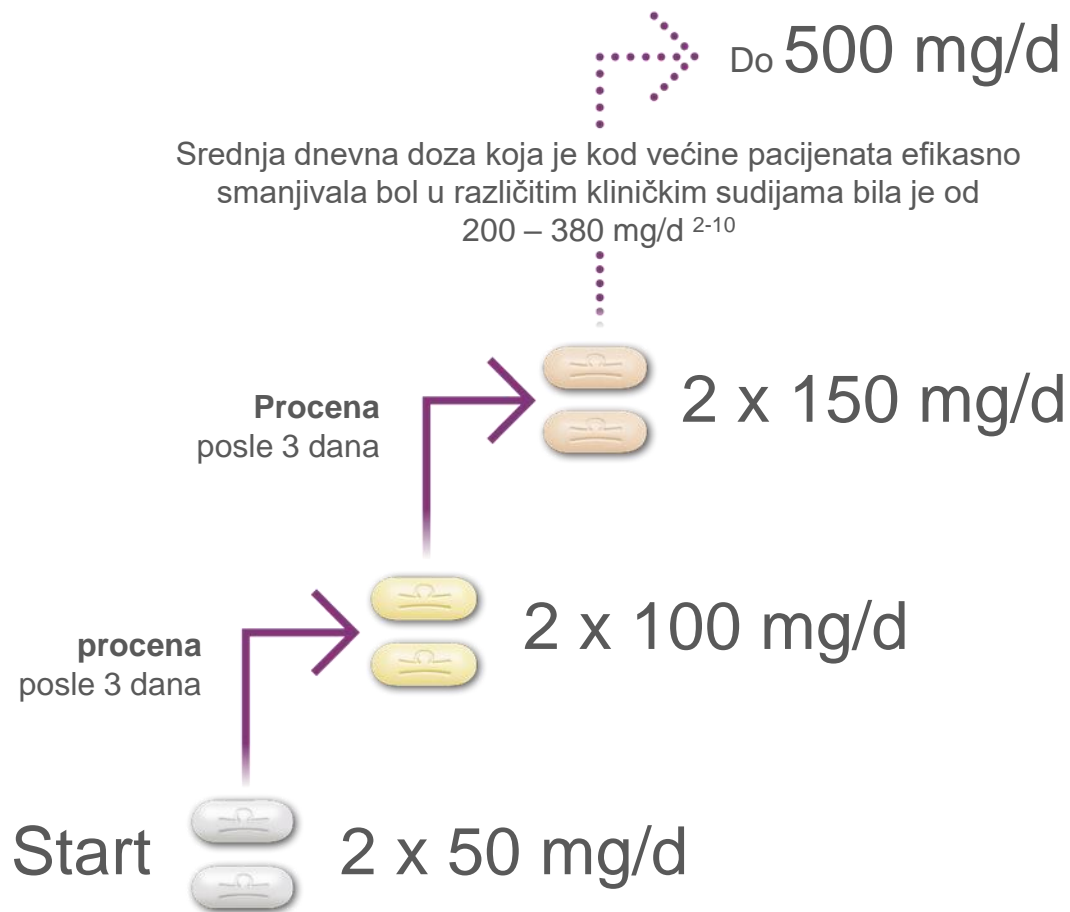
TAPENTADOL SR

- Terapija umerenog do jakog hroničnog bola kod odraslih, kada se on može adekvatno kupirati samo opioidnim analgeticima
- Nije definisano da li ne maligni ili nemaligni. Može za obe vrste bola.
- Nemaligni - hronični bol u donjem delu leđa, hronični osteoartritis, bolna dijabetična neuropatija

Zašto je efikasan tapentadol

- Dualni mehanizam dejstva (Mi rec + NRI)
- Čak 90% pacijenata sa LBP ima neuropatsku komponentu bola
- Slično je i sa pacijentima sa osteoartritisom a kod bolne dijabetične polineuropatije je u osnovi bolno oštećenje nervnih vlakana
- Kod kancerskog bola 19% pacijenata ima čist neuropatski bol a još 20% ima mešoviti što ukupno čini 39% pacijenata sa neuropatskom komponentom bola.

Tapentadol SR: PREPORUČENA ŠEMA DOZIRANJA*



Ekvianalgetičke doze – konverzioni faktori

- Tapentadol SR x 2 = Tramadol
- Tapentadol SR : 5 = Oksikodon ili Oksikodon/nalokson
- Tapentadol SR : 2,5 = Morfin oralni
- Tapentadol SR : 12,5 = Hidromorfon

- Tapentadol SR/dan : 6,25 = Fentanil TD (mcg/h)

EKVIANALGETSKE DOZE ORALNIH OPIOIDA • 24-satna doza

Oksikodon
oralno mg/dan

20 26,6 33,3 40 47 53,3 60 66,6 80 106,6 120 133 160 187 200

Tramadol
oralno mg/dan

200 300 400

Morfin
oralno mg/dan

30 40 50 60 70 80 90 100 120 160 180 200 240 280 300

Hidromorfon
oralno mg/dan

8 16 24 32 40 48 56

Tapentadol
oralno mg/dan

100 150 200 300 400

Ekvianalgetičke doze

lek	doza	doza	doza
Morfin oralni	10 mg	20 mg	80 mg
Hidromorfon	2 mg	4 mg	16 mg
Oksikodon ili Oksikodon/nalokson	5 mg	10 mg	40 mg
Kodein	80 mg	160 mg	640 mg
Tramadol	50 mg	100 mg	400 mg
Tapentadol SR	25 mg	50 mg	200 mg
Fentanil transdermalni flaster	4 mcg/h = 10mg morfina na dan	8 mcg/h = 20mg morfina na dan	≈32mcg/h = 80mg morfina na dan

HVALA NA PAŽNJI

