



# *Različiti mehanizmi delovanja oralnih opioida i njihova primena kod hroničnog nemalignog bola*

***Nebojsa Ladjevic***

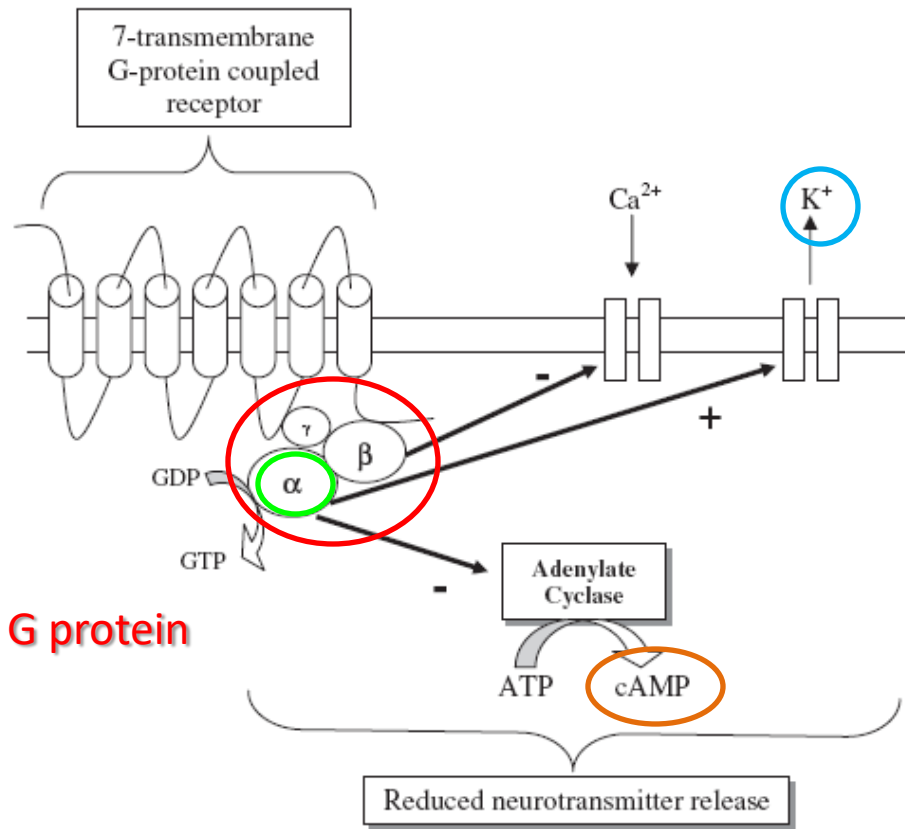
*Center for Anesthesiology and Resuscitation, Clinical Centre of Serbia,  
Professor of Anesthesiology, Faculty of Medicine, University of Belgrade*

# 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



G protein

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

Stimulacija receptora

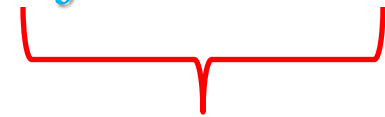
Zatvaranje VSCC (voltažnih  
 senzitivnih  $Ca^{++}$  kanala)

+

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
$\beta$ -endorphin	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓	×
Endomorphin 1/2	✓✓✓	×	×	×
Leu-enkephalin	✓	×	✓✓✓	×
Met-enkephalin	✓✓	×	✓✓✓	×
Dynorphin A/B	✓✓	✓✓✓	✓	✓
N/OFQ	×	×	×	✓✓✓
<b>Clinical Drugs</b>				
<b>Agonists</b>				
Morphine	✓✓✓	✓	✓	×
Meperidine	✓✓✓	✓	✓	×
Diamorphine	✓✓✓	✓	✓	×
Fentanyl/remifentanil	✓✓✓	✓	×	×
<b>Antagonist</b>				
Naloxone	✓✓✓	✓✓	✓✓	×

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

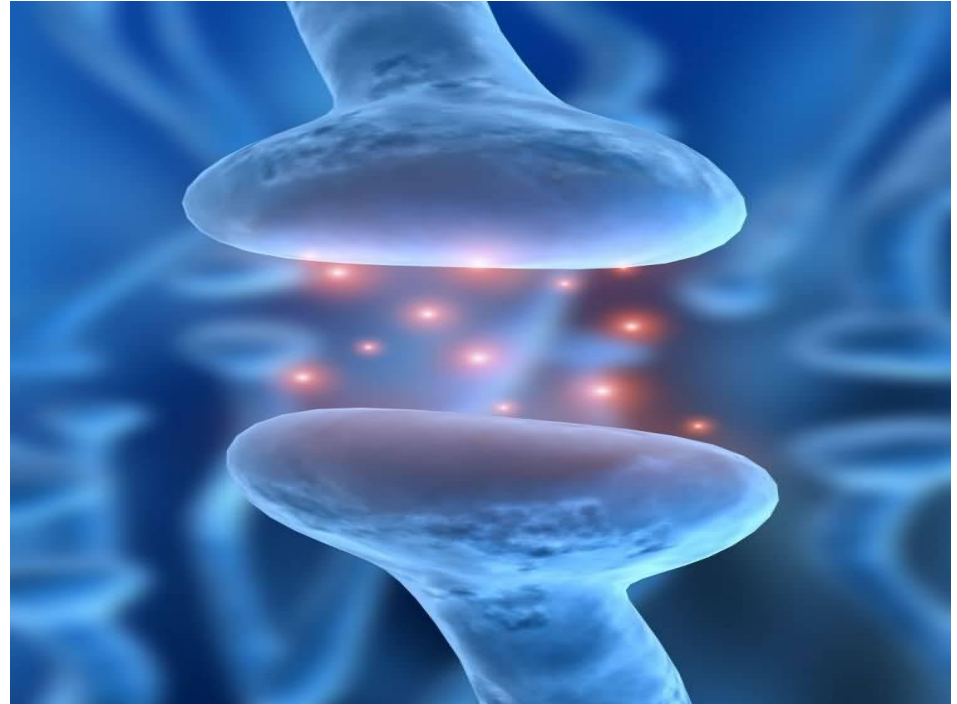
✓✓ = intermediate affinity; ✓✓✓ = high affinity.

## *Neželjeni efekti preko MOP receptora*

- respiratorna depresija - smanjena osetljivost hemoreceptora na CO<sub>2</sub>
- 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. 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
<b>AUC<sub>0-24</sub></b> (ng•h/mL)	<b>1102</b>	<b>5975</b>	<b>6613</b>
<b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL)	<b>141</b>	<b>335</b>	<b>383</b>
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>1.5 h</b>	<b>2.0 h</b>	<b>12 h</b>
<b>Poluvreme eliminacije</b>	<b>6 h</b>	<b>6 h</b>	<b>6 h</b>



# Karakteristike tramadola

- Slab opioidni agonista
- **inhibicija nocicepcije** - deluje kao opioidni analgetik preko opioidnih receptora
- **stimulacija antinocicepcije** - deluje kao neopioindni 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?)

<b>INN</b>	<b>Zaštićeno ime</b>	<b>Farmakološki oblik</b>	<b>Pakovanje i jačina leka</b>
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 )

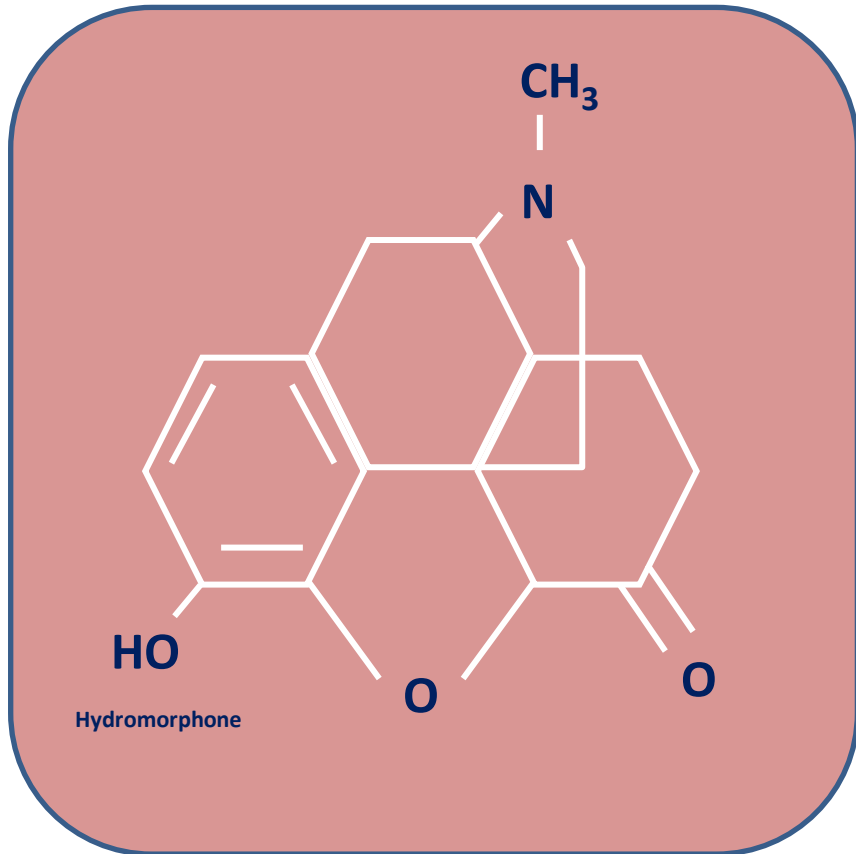


1 kafena kasicica SIRUPA = 10 mg

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

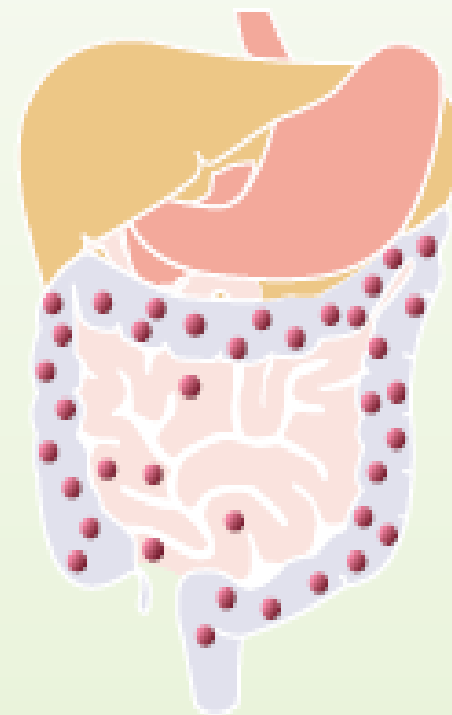
Nema 6-glukuronid metabolita

Za bol  $\geq 5$

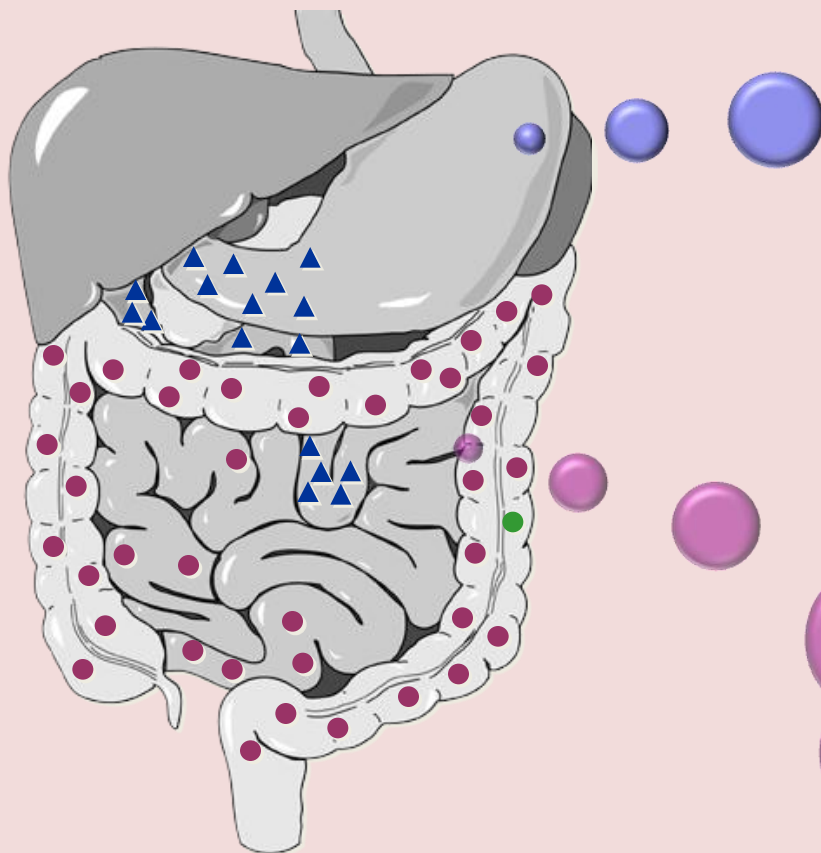
# HIDROMORFON

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



# 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

# Prednosti dugodelujućih opioida

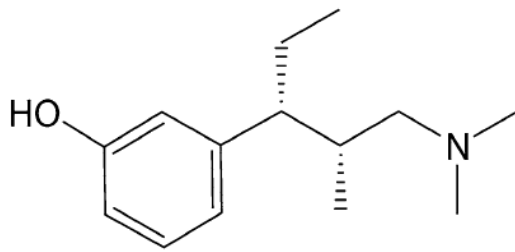
- Manja maximum plasma concentrations ( $C_{\max}$ )
  - Manje fluktuacija u koncentraciji
  - Produženo dejstvo
  - Smanjen rizik od respiratorne depresije i potencijalne toksičnosti
- Potrebno je duže vreme da se postigne maximum plasma concentration ( $T_{\max}$ )
  - Manji potencijal za zloupotrebu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

# 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

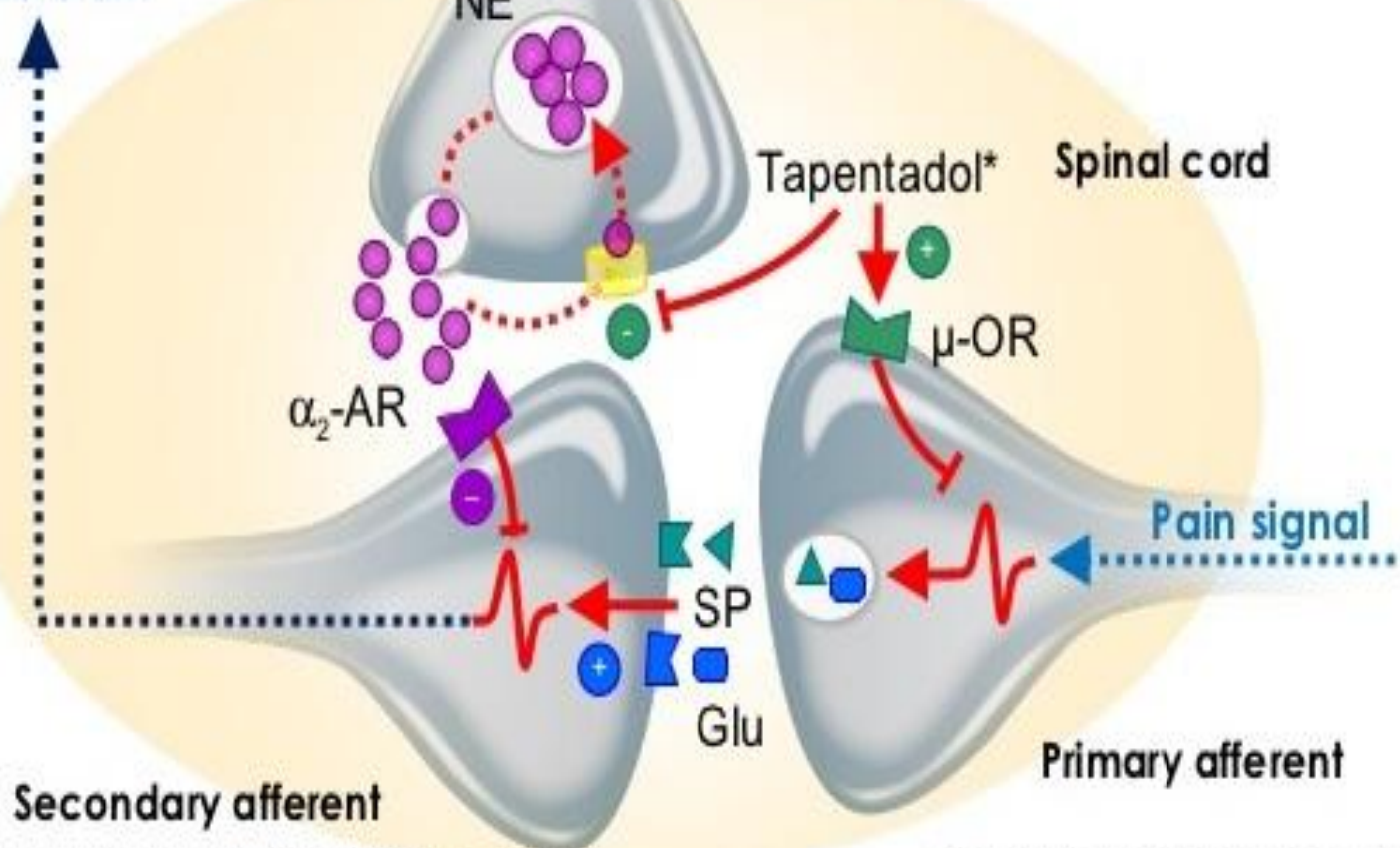
- 3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl-phenol hydrochloride
- Agonista  $M\mu$  opioidnih receptora
- Inhibitor preuzimanja NORADRENALINA (NRI)
- Izoblografaska analiza pokazuje da postoji sinergističko delovanje putem  $M\mu$  rec i NRI i da izaziva dozno zavisnu analgeziju.
- Ne utiče na nivo serotonina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

# Tapentadol

- Preko  $\mu$  opioidnih receptora deluje kao i svaki drugi  $\mu$  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

Ascending pathway  
to the brain

Descending pathway  
from the brain



$\alpha_2$ -AR

Tapentadol\*

Spinal cord

$\mu$ -OR

Pain signal

SP

Glu

Secondary afferent

Primary afferent

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

Simplified schematic for mechanism of action.

- |                      |                        |   |                                   |
|----------------------|------------------------|---|-----------------------------------|
| = glutamate [Glu]    | = substance P [SP]     | = norepinephrine [NE]                   | = NE reuptake transporter protein |
| = glutamate receptor | = substance P receptor | = alpha2-adrenoceptor ( $\alpha_2$ -AR) | = mu-opioid receptor ( $\mu$ -OR) |

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<sub>max</sub>) 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.

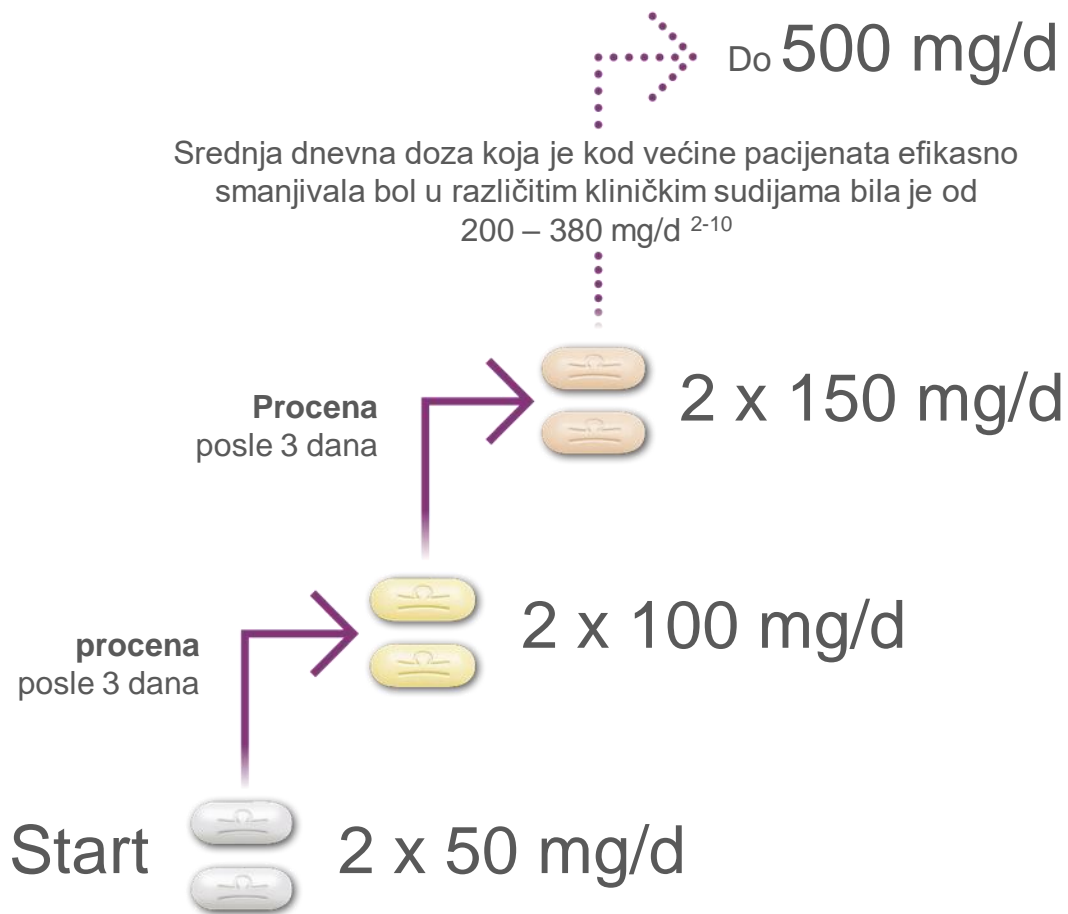
# TAPENTADOL SR

- 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

<b>Oksikodon</b> oralno mg/dan	20	26,6	33,3	40	47	53,3	60	66,6	80	106,6	120	133	160	187	200
<b>Tramadol</b> oralno mg/dan	200	300	400												
<b>Morfin</b> oralno mg/dan	30	40	50	60	70	80	90	100	120	160	180	200	240	280	300
<b>Hidromorfon</b> oralno mg/dan	8		16						24	32	40		48		56
<b>Tapentadol</b> oralno mg/dan	100	150	200						300	400					

Copyright © 2019 Ladjevic



**THANK YOU**  
for your  
**ATTENTION!**

