

ИАСМ И21 - Медицина бола

# ОПИОИДИ У ТЕРАПИЈИ БОЛА

Доц. др Дејана Ружић Зечевић

# Терминологија

- **Опиоид** је термин који описује све лекове (природне или синтетске), који се везују за опиоидне рецепторе.
- Овај термин укључује лекове који су агонисти (морфин, фентанил), агонисти-антагонисти (буторфанол, налорфин) и антагонисте (налоксон)
- **Опијати** се користе да означе деривате опијума (морфин, кодеин)
- **Наркотици**, неспецифичан назив, који може да се примени на сваки лек који узрокује сан

# ОПИОИДИ

- Појам опиоиди се користи да означи све супстанце које се везују за опиоидне рецепторе и делују слично морфину
- **Морфин** је најзначајнији алкалоид добијен из опијума, сасушеног сока који настаје засецањем чаура тзв. опијумског мака (*Papaver somniferum var. album*)
- Морфин је типичан опиоидни аналгетик и представља референтну супстанцу за читаву групу опиоида

# PAPAVER SOMNIFERUM (mak)



# Опиоидни рецептори

- Три типа опиоидних рецептора који се, на основу старе класификације, називају **ми(μ)**, **капа(κ)** и **делта (δ)** рецептори, односно према новијој IUPHAR номенклатури из 2000.године на **MOR (μ)**, **KOR (κ)** и **DOR (δ)** рецептори
- Ноцицептин рецептор (**NOR**) - сличан опиоидним за кога се везује ендогени лиганд ноцицептин, али налоксон не може антагонизовати његова дејства, па као такав није класичан опиодни рецептор.

# Улога опиоидних рецептора у фармаколошким ефектима опиоида

Рецептор	Ефекти стимулног рецептора	
MOP ( $\mu$ )- ми	супраспинална и спинална аналгезија, седација, зависност, еуфорија, депресија дисања, модулација ослобађања хормона и појединих неуротрансмитера	
KOP ( $\kappa$ )- капа	миоза, спинална аналгезија, седација, дисфорија, повећање ослобађања антидиуретског хормона	
DOP ( $\delta$ )- делта	спинална аналгезија, модулација ослобађања хормона и појединих неуротрансмитера, смањен мотилитет ГИТ-а	

# Механизам дејства опиоида

- Делују као агонисти специфичних  $G$ -куплованих опиоидних рецептора који се налазе у деловима ЦНС-а и кичмене мождине и учествују у процесу преноса и модулације бола
- Стимулација опиоидних рецептора изазивају инхибицију аденил циклазе и смањење садржаја cAMP-а у ћелији. Директним спајањем  $G$ - протеина са јонским каналом, опиоиди поспешују отварање калијумових канала а инхибирају отварање волтажних калцијумских канала. Ови мембрански ефекти смањују и ексцитацију неурона (због уласка калијума и хиперполаризације) и ослобађање неуротрансмитера
- **Укупан ефекат опиоида на ћелијском нивоу је инхибиторан.**

# Опиоиди и неуротрансмитери у ЦНСу

- Блокирају ослобађање инхибиторног неуротрансмитера ГАБА-е, па тако,
- Повећавају ослобађање норадреналина, серотонина и опиопептина и заустављају пренос импулса са примарног на секундарни сензорни систем



# Эндогени опиоиди („опиопептини“)

Биолошки активни пептиди који се налазе у ЦНС-у и који испољавају слично дејство као морфин.

Три породице ових пептида:

- ЕНКЕФАЛИНИ :

метионин-енкефалин; леуцин-енкефалин-делта рец

- ДИНОРФИНИ:

динорфин А, динорфин Б –капа рец

- ЕНДОРФИНИ:

бета-ендорфин,  
ендоморфин-1, ендоморфин-2 – ми рец

# Фармакокинетика опиоида

- Добро се апсорбују након оралне, супкутане и интрамускуларне примене
- Код морфина је орална доза знатно већа од парентералне (због пресистемске елиминација)
- БИ морфина је око 25% (интериндивидуалне варијације)
- Биорасположивост кодеина и оксикодона је 80-90%
- равномерно се расподељују по ткивима и то углавном у плућима, јетри, бубрезима и мозгу (добро прокрвљена ткива)
- Неки опиоиди боље пролазе кроз ХЕБ (хероин, кодеин) од других) док други пролазе слабије (морфин)
- Липофилан опиоид – фентанил (трансдермални фластери)
- Деца су посебно осетљива на морфин
- Сви опијати лако пролазе кроз плаценту

# Фармаколошка дејства опиоида

- 1. Аналгезија**
2. Промена понашања (еуфорија, дисфорија)
3. Депресија дисања
4. Наузеја
5. Миоза
6. Супресија рефлекса кашља
7. Смањење мотилитета у ГИТ-у

# Индикације за примену опиоида

- Интраоперативна и постоперативна аналгезија
- Општа и регионална анестезија (фентанил и деривати)
- Сузбијања болова различите етиологије (код опекотина, тешких фрактура, инфаркта миокарда, шока, малигнитета)
- Акутни едем плућа (поправља диспнеју и инсуфицијенцију леве коморе, смањује анксиозност)
- Упорни кашаљ (кодеин, декстроморфин)
- Дијареја (лоперамид, периферни опиоид)
- Терапија опоидне зависности (бупренорфин и метадон)

# Контраиндикације

- Пoviшен интракранијални притисак (код повреде главе или краниотомије)
- Бронхијална астма
- Акутно тровање етанолом (због адиције депресорних ефеката)
- Емфизем плућа и хронично плућно срце
- Хипотиреоидизам и адисонизам
- Конвулзивна стања
- Комбинација чистих агониста (морфин) и агониста-антагониста, нпр. пентазоцина

# Нежељена дејства

- наузеја и повраћање
- депресија дисања
- упорна опстипација
- ретенција урина
- свраб и уртикарија
- Сви опиоиди који делују преко ми рецептора проузрукују толеранцију, физичку и психичку зависност, који су нарочито изражени код хроничног тровања морфином (хероином), тј. постојања зависности од опијата.

# Толеранција на опиоиде

- Код дуже примене развија се толеранција (споро) и на жељене и нежељене ефекте опиоида
- Потреба за повећањем дозе како би се постигао аналгетски ефекат као на почетку примене
- Постоји укрштена толеранција, али није потпуна, што даје могућност ротације опиоиде и постизање бољег одговора

## Физичка зависност (апстиненцијални синдром)

- Последица неуроадаптивних механизма који су у вези са интрацелуларним гласницима у централном и периферном НС
- 2-3 дана након обуставе – апстиненцијални синдром: лакримација, мидријаза, ринореја, болови, зевање, тремор, знојење, пилоерекција, мучнина, дијареја, анксиозност, несаница, убрзање срчаног рада и дисања



## Адикција (психичка зависност)

- Неодољива жеља за леком /дрогом и губитак контроле над употребом лека
- Поремећај функционисања у смислу занемаривања других интересовања
- Изузетно ретко се развија код болесника у терминалној фази малигнитета
- Псеудозависност (ако бол није добро купирана)

# Опиоиди са јаким аналгетским дејством

- **Агонисти** опиоидних рецептора: Морфин метадон, меперидин, левофранол, фентанил, суфентанил, алфентанил, ремифентанил)
- Мешовити- **агонисти-антагонисти**: пентазоцин, трамадол (слабији аналгетици од пуних агониста)
- **Парцијални** агонисти (буторфанол, налбуфин)
- **Морфин је златни стандард** за јаке акутне и хроничне болове

# Опиоиди са благим до умереним аналгетским дејством

- Кодеин
- Оксикодон
- Дихидрокодеин
- Хидрокодон
- Пропоксифен
- Примењују се углавном пер ос за купирање слабих болова (често у комбинацији са парацетамолом или АСА)

# Аналгезија

## **ОПИОИДИ - Најпотентнији аналгетици**

- Механизам аналгезије обухвата бар три фактора:
  - ✓ Повећање прага за перцепцију бола
  - ✓ Промена емоционалне реакције на бол (морфин депримира психичко доживљавање бола)
  - ✓ Изазивање седације

# Терапија акутног бола

- Почиње се са минималним дозама слабијих аналгетика, а затим се прелази на потентније- **опиоиде**, или се комбинују
- Аналгетике примењивати у тачно одређеним дозним интервалима, јер се бол лакше купира у иницијалној фази, него када достигне висок интензитет

## Пут примене опиоида

- Пут примене: пер ос, и.м, и.в. (у болусу или у континуираној инфузији), трансдермално, сублингвално (суфентанил) субарахноидално, перидурално, интратекално
- Начин давања: интермитантно, промтно, у болус дозама, континуиране инфузије.- значајно за брзину апсорпције, дужину дејства и појаву нежељених ефеката

# Превентивна аналгезија („preemptive“ analgesia)

- Новији приступ контроли бола
- Превенција бола применом аналгетика када се очекује болно стање
- У премедикацији, чиме се редукује потреба за интраопаративном и постоперативном аналгезијом

# Аналгезија коју контролише пацијент (РСА- patient controlled analgesia)

- Само за свесне, комплијантне болеснике
- Према интензитету бола, пацијенти сами подешавају брзину континуиране инфузије опиоида



# Постоперативни бол и значај купирања овог бола

- Акутан бол који треба купирати
- Болесник који има болове, заузима „анталгични“ положај, уз смањење покрета, смањење екскурзије дисања и рефлекса кашља
- Последице су венска стаза, уз повећан ризик од тромбозе, заостајање секрета у трахеобронхијалном стаблу, уз ризик од хипостатске пнеумоније
- У „нултом“ дану ефекат интраоперативно примењених опиоида траје још 6-8 часова након операције
- Након тог времена давати аналгетике на сваких 6 часова, и наредног (првог постоперативног) дана, а затим их давати по потреби

# Комбинације опиоидних аналгетика

- У третману хроничног бола са периодичним пробојем бола - комбинација споро-ослобађајуће формулације морфина за базичан бол и краткоделујућа формулација (букалета) фентанила који има брз почетак дејства, за пробојни бол
- За инфламаторни или ноцицептивни умерени бол често се користи комбинација слабог опиоида кодеина и других аналгетика

# Опиоиди са ултракратким дејством

## Ремифентанил

- Кратак полуживот
- У континуираној инфузији, преко инфузионих пумпи
- Дејство престаје одмах након искључења инфузије
- Безбедан за примену у ЈИЛ-у, јер нема нежељених ефеката

# Опиоидни антагонисти

- Најважнији су N-супституисани деривати морфина: **налуксон** и **налтрексон**
- Везују се за ОП рецепторе ми типа. Компетитивним механизмом антагонизују депресивне ефекте опиоида на ми рецепторима.
- Налуксон и налтрексон комплетно и скоро драматично отклањају све ефекте опиоида у току 1-2 минута (нормализовање дисања, долазак свести, нормализовање ширине зеница, нормализовање цревне перисталтике)

**Table 31-1. Common opioid analgesics.**

<b>Generic Name</b>	<b>Product Name</b>	<b>Approximate Dose (mg)</b>	<b>Oral: Parenteral Potency Ratio</b>	<b>Duration of Analgesia (hours)</b>	<b>Maximum Efficacy</b>	<b>Addiction/ Abuse Liability</b>
<b>Morphine</b>		<b>10</b>	<b>Low</b>	<b>4-5</b>	<b>High</b>	<b>High</b>
<b>Hydromorphone</b>	<b>Dilaudid</b>	<b>1.5</b>	<b>Low</b>	<b>4-5</b>	<b>High</b>	<b>High</b>
<b>Oxymorphone</b>	<b>Numorphan</b>	<b>1.5</b>	<b>Low</b>	<b>3-4</b>	<b>High</b>	<b>High</b>
<b>Methadone</b>	<b>Dolophine</b>	<b>10</b>	<b>High</b>	<b>4-6</b>	<b>High</b>	<b>High</b>
<b>Meperidine</b>	<b>Demerol</b>	<b>60-100</b>	<b>Medium</b>	<b>2-4</b>	<b>High</b>	<b>High</b>
<b>Fentanyl</b>	<b>Sublimaze</b>	<b>0.1</b>	<b>Parenteral only</b>	<b>1-1.5</b>	<b>High</b>	<b>High</b>
<b>Sufentanil</b>	<b>Sufenta</b>	<b>0.02</b>	<b>Parenteral only</b>	<b>1-1.5</b>	<b>High</b>	<b>High</b>
<b>Alfentanil</b>	<b>Alfenta</b>	<b>Titrated</b>	<b>Parenteral only</b>	<b>0.25-0.75</b>	<b>High</b>	<b>High</b>
<b>Levorphanol</b>	<b>Levo-Dromoran</b>	<b>2-3</b>	<b>High</b>	<b>4-5</b>	<b>High</b>	<b>High</b>

**Table 31-1. Common opioid analgesics.**

<b>Generic Name</b>	<b>Product Name</b>	<b>Approximate Dose (mg)</b>	<b>Oral: Parenteral Potency Ratio</b>	<b>Duration of Analgesia (hours)</b>	<b>Maximum Efficacy</b>	<b>Addiction/ Abuse Liability</b>
<b>Codeine</b>		<b>30-60<sup>2</sup></b>	<b>High</b>	<b>3-4</b>	<b>Low</b>	<b>Medium</b>
<b>Oxycodone<sup>1</sup></b>	<b>Percodan</b>	<b>4.5<sup>2</sup></b>	<b>Medium</b>	<b>3-4</b>	<b>Moderate</b>	<b>Medium</b>
<b>Dihydrocodeine<sup>1</sup></b>	<b>Drocode</b>	<b>16<sup>2</sup></b>	<b>Medium</b>	<b>3-4</b>	<b>Moderate</b>	<b>Medium</b>
<b>Propoxyphene</b>	<b>Darvon</b>	<b>60-120<sup>2</sup></b>	<b>Oral only</b>	<b>4-5</b>	<b>Very low</b>	<b>Low</b>
<b>Pentazocine</b>	<b>Talwin</b>	<b>30-50<sup>2</sup></b>	<b>Medium</b>	<b>3-4</b>	<b>Moderate</b>	<b>Low</b>
<b>Nalbuphine</b>	<b>Nubain</b>	<b>10</b>	<b>Parenteral only</b>	<b>3-6</b>	<b>High</b>	<b>Low</b>
<b>Buprenorphine</b>	<b>Buprenex</b>	<b>0.3</b>	<b>Parenteral only</b>	<b>4-8</b>	<b>High</b>	<b>Low</b>
<b>Butorphanol</b>	<b>Stadol</b>	<b>2</b>	<b>Parenteral only</b>	<b>3-4</b>	<b>High</b>	<b>Low</b>