

Analgetiká morfínového typu



Ján Mojžiš

**Ústav farmakológie
LF UPJŠ
Košice**



Bolest'

- **bolest' je skorý výstražný systém**
- **nepríjemný pocit, ktorý hovorí, že niečo nie je v poriadku**
- **patrí do prvej obrannej línie organizmu**
- **niekedy, dokonca aj pri najlepšej lekárskej starostlivosti, bolesť neprestáva**
- **perzistujúca, chronická, nekončiaca, nekontrolovaná bolesť ⇒ koniec vašej kariéry alebo spôsobiť, že nebudete schopní zvládať bežné denné problémy**

... bolest' je hroznejší pán l'udstva, než samotná smrt'....

Albert Schweitzer

Definícia bolesti

Bolesť je nepríjemný **zmyslový a emočný** zážitok spojený so skutočným alebo potenciálnym poškodením tkaniva alebo popisovaný výrazmi pre takéto poškodenie

(Medzinárodná spoločnosť pre štúdium
bolesti)

Druhy bolesti

nociceptívna bolesť

- priame podráždenie receptorov bolesti
- trauma, zápal, nádorové poškodenie tkaniva
- typická indikácia pre analgetiká

neuropatická bolesť

- vznik impulzu v priebehu vlákna ⇒ projekcia bolesti do miesta vzniku impulzu
- neuralgia trigeminu
- slabší účinok analgetík
- antiepileptiká, TCA, neuroleptiká

Druhy bolesti – pokr.

deafferentácia bolesti

- vytrhnutie plexus axillaris z miechy (motocyklové úrazy)
- ťažké bolestivé syndrómy
- analgetiká slabý účinok
- antiepileptiká a antidepresíva

psychosomatická bolesť

- prejav duševného zaťaženia
- psychofarmaká

Druhy bolesti – pokr.

reflexná bolesť

- bolesť na základe porušenej motoriky



- zvýšené napätie svalstva \Rightarrow bolesť \Rightarrow zvýšená bolesť \Rightarrow zvýšené napätie svalstva
- lokálne anestetiká

prenesená bolesť

- konvergencia aferencia z vnútorných orgánov a určitých oblastí kože do spoločného centrálného vedúceho neurónu
- ojedinelé bolesti vnútorných orgánov \Rightarrow prejav na koži (Headova zóna)
- infarkt myokardu \Rightarrow bolesť v ľavom ramene

Druhy bolesti – pokr.

viscerálna a somatická bolesť

- bolesť z vnútorných orgánov
- tupá, zle lokalizovateľná (biliárna kolika)
- somatická bolesť (hĺbková, povrchová)
- hĺbková ⇒ bolesť svalov, spojivového tkaniva, kostí a kĺbov
- často je tupá
- povrchová ⇒ podráždením kože (pichnutie, pomliaždenie)
- ostrá, dobre lokalizovateľná, neskôr tupá, zle lokalizovateľná

idiopatická bolesť – príčina bolestivého stavu nie je napriek komplexnému vyšetreniu známa

Akútna bolesť

- trvá krátkodobo (dni, týždne)
- zásadným krok – liečba príčiny
- neadekvátne liečba - rozvoju nepriaznivých patofyziologických mechanizmov a k prehĺbeniu stresu s nepriaznivým dopadom na činnosť mnohých orgánových systémov (KVS, GIT, resp....)
- adekvátne terapia - najlepšia prevencia prechodu do chronickej bolesti
- zvyčajne monoterapia
- Ciel' - dosiahnutie komfortnej analgézie pri súčasnej kauzálnej liečbe základného ochorenia

Chronická bolesť

- trvajúca viac ako 3-6 mesiacov
- žiadna biologicky užitočná funkcia
- zdrojom telesných, duševných a sociálnych útrap
- Nádorová, nenádorová
- súčasné použitie farmakologických i nefarm. postupov
- Ciel' - nemusí byť nutne úplné uzdravenie jedinca, ale zmiernenie utrpenia, zvýšenie kvality života a obnovenie jeho funkčnej zdatnosti

Terminológia

- **hyperalgézia** znamená zvýšenú reakciu na podnet vyvolávajúci bolesť
- **alodýnia** je vznik bolesti po podnete normálne nevyvolávajúcom bolesť (dotyk)

Substancie stimulujúce nervové zakončenia pre bolesť

- neurotransmitery (5-HT, H, ACh)
- kiníny (bradykinín, kalidín)
- metabolity (kyselina mliečna, ATP, ADP, K⁺)
- prostaglandíny (E,F)
- kapsaicín a iné iritanty

Farmakologické ovplyvnenie bolesti podľa miesta účinku

1) Zníženie citlivosti nociceptorov

a/ lokálne anestetiká – povrchová a infiltračná a.

b/ analgetiká-antipyretiká

2) Prerušenie vedenia vzruchov ner. vláknami

a/ lokálne anestetiká – zvodová a.

3) Potlačenie prenosu bolesti na miechovej úrovni

a/ lokálne anestetiká – spinálna a.

b/ analgetiká-anodýna

4) Ovplyvnenie bolesti na úrovni thalamo-kortikálnej

a/ analgetiká-anodýna

5) Účinok v oblasti hypotalamo-limbickej s ovplyvnením algotymickej zložky bolesti

a/ analgetiká-anodýna

b/ neuroleptiká

Základná terminológia

Ópium: extrakt zo šťavy maku (*Papaver somniferum*), ktorý bol používaný z religióznych a medicínskych dôvodov už pred tisíckami rokov (eufória, analgézia, obstipácia)

Opiáty: alkaloidy z ópia – morfínové analógy, endogénne opiáty

Opioidy: syntetické substancie s účinkom podobným morfínu a sú blokovateľé antagonistami

História

- ❑ Opium št'ava z *Papaver somniferum* – spomínané už 3000 B.C. a nájdené v španielskych pohrebiskách datovaných 4200 B.C.
- ❑ Gréci a Rimania používali ópium ako obstipans a hypnotikum

- ❑ používanie ópia sa rozšírilo z Turecka pri šírení islamu
- ❑ arabskí obchodníci ho vyviezli do Indie a Číny
- ❑ v Perzii Avicenna (Ibn-Sina, 980-1037)
 - doporučoval ópium na liečbu očných ochorení a hnačky
- ❑ v 1644 čínsky cisár zakázal fajčiť tabak – začiatok fajčenia ópia
- ❑ Ópiové vojny (1841, 1856-58, 1860)

□ **Friedrich Wilhelm Sertürner**

- **Izoloval morfín zo sušeného ópia (medzi 1803 - 1805)**



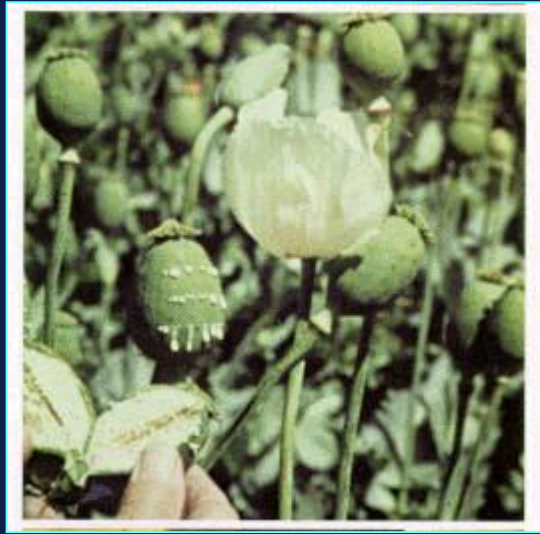
1783 - 1841



„Čínsky fajčiari ópia" (Thomas Allom)



13



Morfínové receptory

μ	κ	δ
supraspinálna/ spinálna analgézia	supraspinálna analgézia	fyzická závislosť
dych. depresia	sedácia	antidepresívny účinnok
eufória	mióza	analgézia
fyzická závislosť	dysfória	

Klasifikácia morfínových receptorov

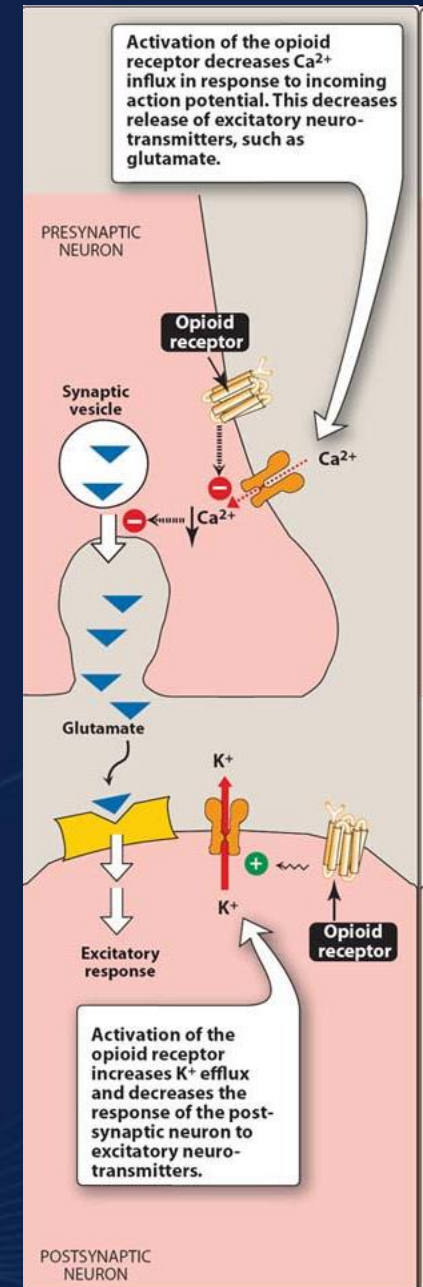
<i>Preferential endogenous opioid ligands</i>	<i>Opioid receptors</i>		
	<i>IUPHAR recommendation</i>	<i>Pharmacology nomenclature</i>	<i>Molecular biology nomenclature</i>
Enkephalins	OP ₁	δ	DOR
Dynorphins	OP ₂	κ	KOR
β-endorphin	OP ₃	μ	MOR

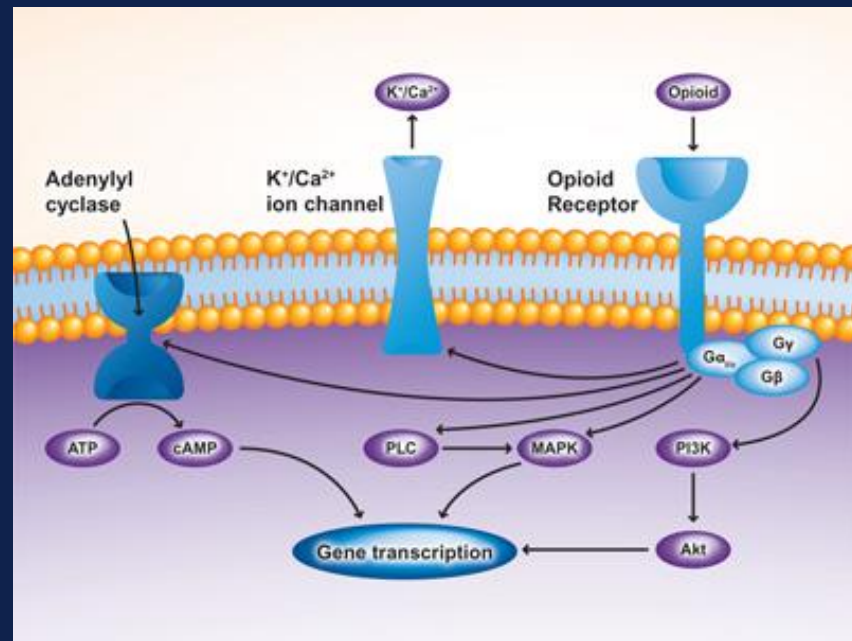
IUPHAR = International Union of Pharmacology; DOR refers to mouse vas deferens; KOR to ketocyclazocine; MOR to morphine.

sec. Dhawan et al 1996

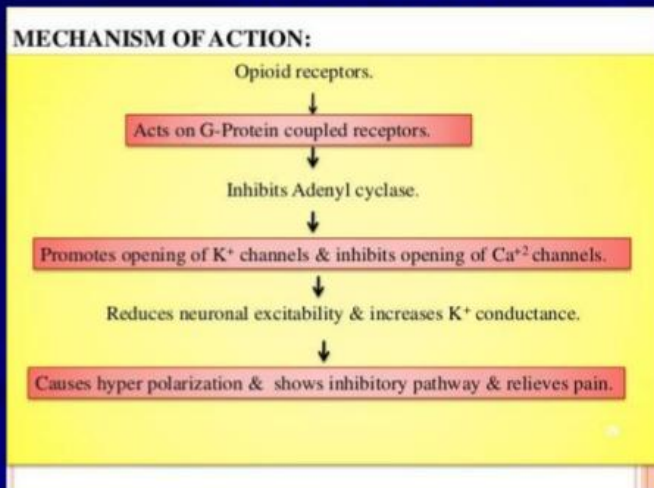
Opioidné receptory

- všetky receptory sú spriahnuté s inhibičným G-proteínom
 - inhibícia adenyl cyklázy
 - aktivácia K^+ kanálov
 - inhibícia Ca^{2+} kanálov





Mechanism of Action



Endogénne opiáty

endorfíny (α , β , γ) – najviac sa nachádzajú v hypofýze a hypotalame; najúčinnjší je β -endorfín (vysoká afinita k μ_1 -receptorom, stredná k μ_2 - a δ -receptorom a nízka ku κ -receptorom)

enkefalíny – boli preukázané v CNS a dreni nadobličiek; neurotransmitery

dynorfíny (A, B) – viažu sa hlavne na κ -receptory; CNS transmitery

nociceptín, endomorfíny

ROZDELENIE

A. Silne účinné agonisty

Fenantrény

morfín, hydromorfón, oxymorfón, heroín

Fenylheptylamíny

metadon

Fenylpiperidíny

petidín, fentanyl

Morfinany

levorfanol

ROZDELENIE – pokr.

B. Slabo až stredne účinné agonisty

Fenantrény

kodeín, oxykodón, dihydrokodeín,
hydrokodón

Fenylheptylamíny

propoxyfén

Fenylpiperidíny

difenoxylát, loperamid

ROZDELENIE – pokr.

C. Zmiešané agonisty/antagonisty, parciálne agonisty

Fenantrény

nalbufín ($\kappa+$ / $\mu-$), buprenorfín (PA μ)

Morfinany

butorfanol (PA κ)

Benzomorfinany

pentazocín ($\kappa+$ / $\mu-$)

ROZDELENIE – *pokr.*

D. Antagonisty

naloxon, naltrexon

MORFÍN

Mechanizmus účinku:

Spôsobuje hyperpolarizáciu nervových buniek, inhibíciu podráždenia nervov a presynaptickú inhibíciu uvoľňovania transmitterov.

Účinkuje na μ receptory v lamina I a II substantia gelatinosa a znižuje uvoľňovanie **substancie P**, ktorá moduluje percepciu bolesti v spinálnej mieche, inhibuje tiež uvoľňovanie celého radu excitačných transmitterov zo zakončenia nervov vedúcich nociceptívne stimuly.

Farmakokinetika

Z GIT sa pomaly a ťažšie vstrebáva, podávaný hlavne i.v. a i.m.

Významný efekt prvého prechodu pečeňou »»»»
parenterálna aplikácie - silnejší účinok.

Pri chronických bolestiach (nádory) – hlavne **SR tablety** či **pumpy** umožňujúce pacientovi kontrolovať bolesť pomocou „ self-administration“.

Distribúcia - rýchlo do všetkých tkanív

Iba malá časť morfinu preniká cez BBB, je málo lipofilný.

Metabolizuje sa v pečeni na glukuronid, exkrécia primárne močom (malé množstvo konjugátu aj v žlči).

Morfin-6-glukuronid - silné analgetikum

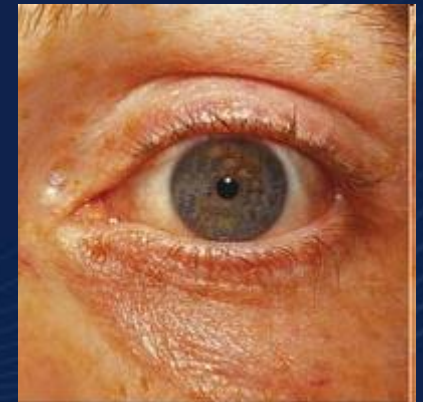
Doba účinku morfinu je 4-6 hodín, dlhšia pri epidurálnom podaní (nízká lipofilita bráni redistribúcii z epidurálneho priestoru).

Pozor: starší pacienti sú citlivejší na analgetické účinky – nižšie dávky.

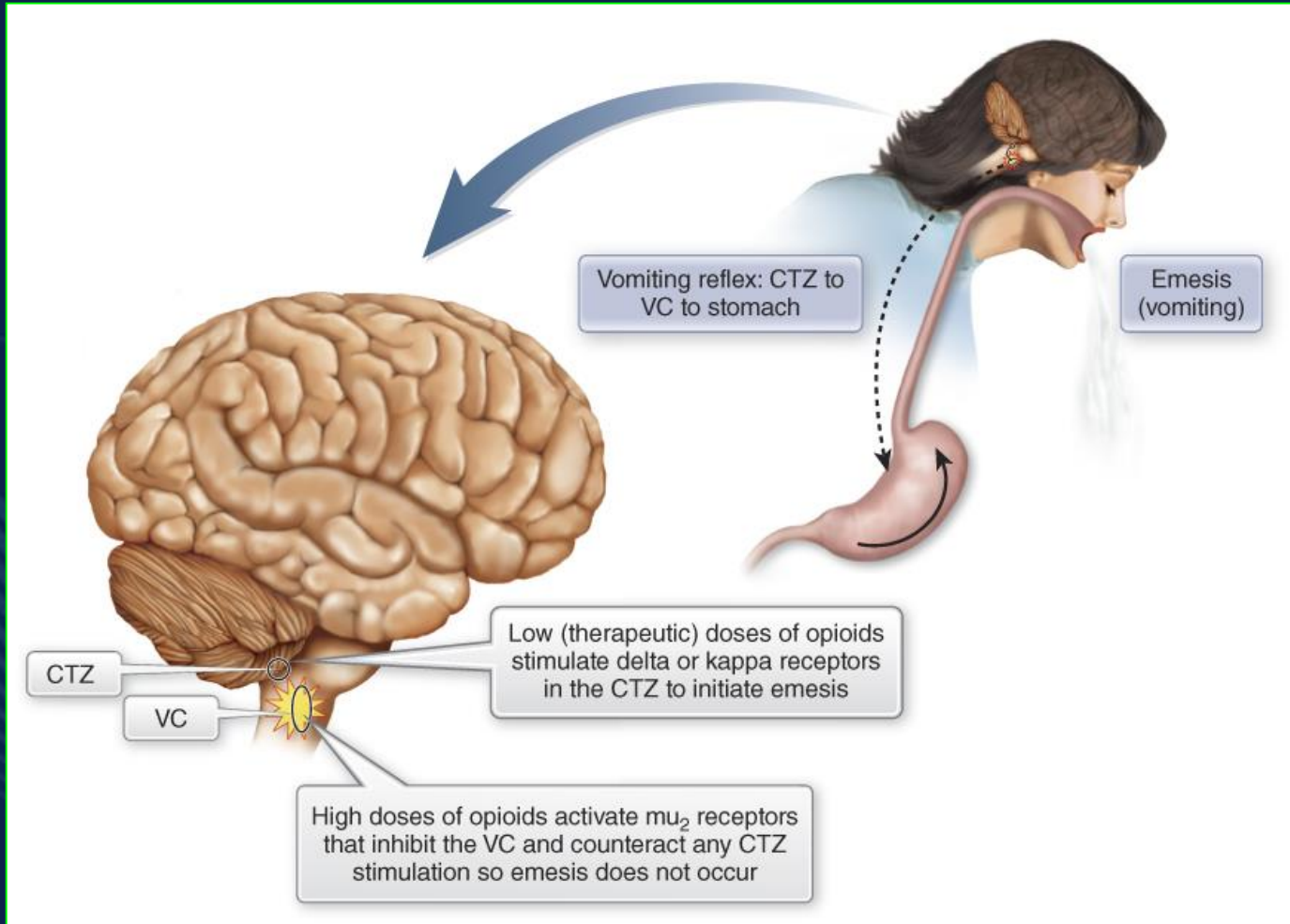
Účinky opioidných analgetík

A. CENTRÁLNE

1. Analgézia
2. Eufória
3. Sedatívny účinok
4. Útlm dýchania
5. Antitusický účinok
6. Mióza
7. Vracanie
8. Stuhlosť trupu



Nauzea a vracanie



Účinky opioidných analgetík

B. PERIFÉRNE

1. Kardiovaskulárny systém
2. Gastrointestinálny trakt
3. Žlčové cesty
4. Urogenitálny trakt
5. Maternica

Iné

- **Uvoľnenie histamínu:**
- bronchokonstrikcia, hypotenzia, urticaria, svrbenie, potenie

- **Hormonálne účinky:**
- inhibícia uvoľňovania GRH a CRH
- zníženie koncentrácie LH, FSH, ACTH a β -endorfínu
- zníženie hladiny testosterónu a glukokortikoidov
- zvýšenie ADH – retencia moču

Účinky vybraných analgetík-anodýn

LÁTKA	ANALGÉ- ZIA	ANTITUS. ÚČ.	OBSTIPÁ- CIA	DYCH. DEPRESIA	ZÁVIS- LOSŤ
butorfanol	++/+++	-	±	++/+++	±
kodeín	+	++	++	+	±
heroín	+++	++	+++	+++	++++
hydromor.	+++	++	++	+++	+++
meperidín	++/+++	-	±	+++	++
metadón	+++	++	++	+++	++
morfín	+++	++	+++	+++	+++
oxykodón	++	++	++	++	+++
pentazocín	++/+++	-	±	++/+++	+
propoxy.	+	-	±	+	+

Klinické využitie

1. Analgézia

2. Akútny edém pľúc

3. Kašeľ

4. Hnačky

5. Anesteziológia

Nežiaduce účinky

nekľud, hyperaktivita

útľm dýchania

nauzea a vomitus

zvýšenie intrakraniálneho tlaku

ortostatická hypotenzia

zápcha, retencia moču

svrbenie, urtika, bronchokonstrikcia

Kontraindikácie

1. **pacienti s úrazmi hlavy**
2. **gravidita**
3. **poškodené pľúcne funkcie**
4. **hepatopátie, nefropátie**
5. **otrava kŕčovými jedmi**

Toxicita

Akútna (naloxon, naltrexon)

- ❑ **TRIÁDA**: kóma, mióza, cyanóza (↓ respirácia)
 - ❑ Asfyxia
 - ❑ Spazmus žlčových ciest a GIT
 - ❑ Pľúcny edém
 - ❑ Záškľby svalov, periférna vazodilatácia, hypotenzia, šok
- ❑ **Zlyhanie respirácie – smrť za 2-4 hodín**

Chronická intoxikácia

- tolerancia

- závislosť

metadon, buprenorfín, L- α -acetyl
metadol (LAAM)

Tolerancia na niektoré účinky opioidov

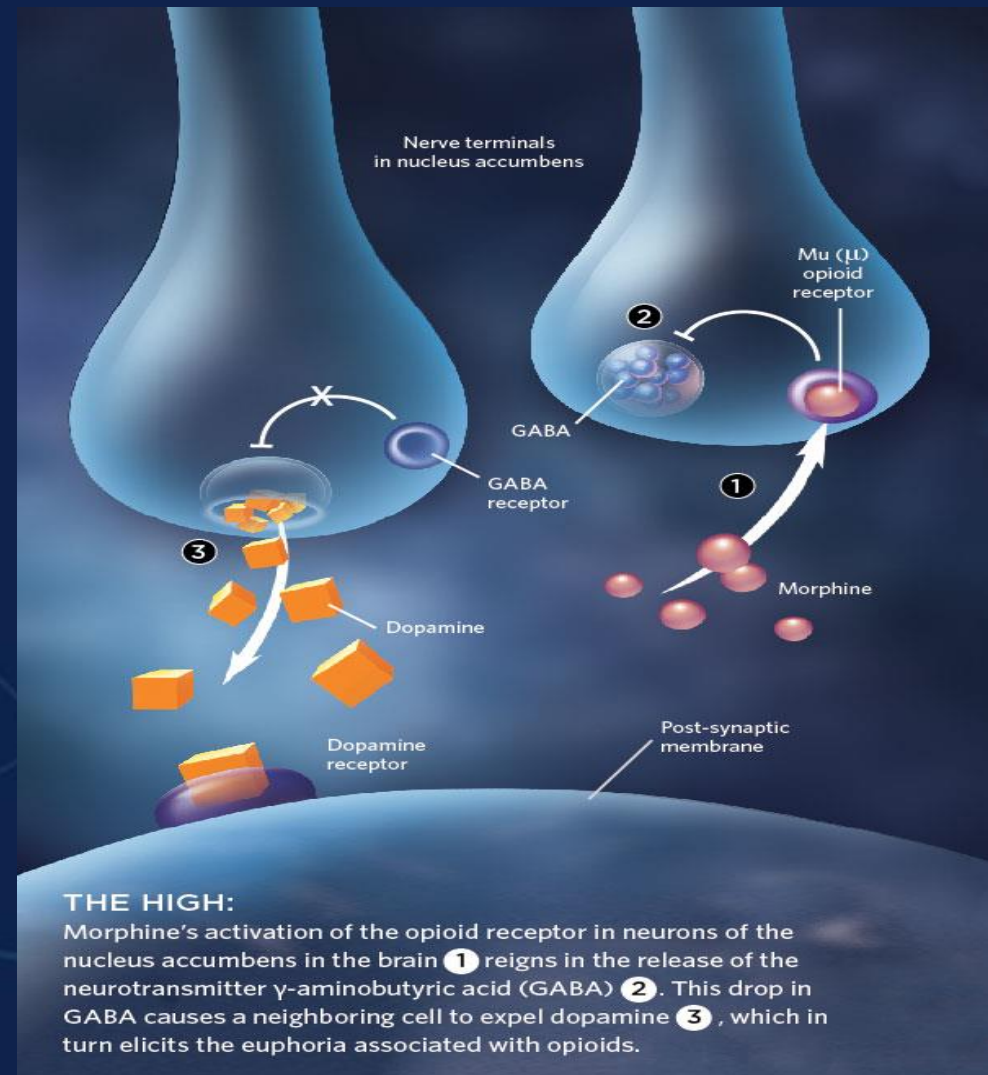
VYSOKÁ	STREDNÁ	MINIMÁLNA
Analgézia	Bradykardia	Mióza
Eufória, dysfória		Obstipácia
Antitusický účinok		Krče
Sedácia		
Útlm dýchania		Účinky antagonistov
Antidiuréza		
Nauzea a vomitus		

Abstinenčné príznaky (morfín a heroín)

ČAS (hod)	SYMPTÓMY
6-12	neklud, slzenie, rhinorea, potenie, zívanie
12-24	nekludný spánok, iritabilita, tremor, dilatované pupily, anorexia
24-72	zhoršenie predchádzajúcich príznakov, depresia, nausea, vomitus, kŕče-GIT, hnačka, rôzne bolesti, tachykardia, zvýšený TK, náhodné pohyby rúk a nôh, dehydrácia, elektrolytová disbalancia
72-	predchádzajúce príznaky sa striedajú s nekludným spánkom, postupný pokles intenzity príznakov, 7-10 deň - zlepšenie stavu; môže pretrvávajúť silný pocit túžby za opioidom; stredne silné príznaky môžu byť detekovateľné aj po 6 mesiacoch

Mechanizmus vzniku závislosti na opioidy

- Aktivácia **morfínových receptorov** v nucleus accumbens
- Kontrola uvoľňovania **GABA**
- Pokles GABA vedie k ↑ uvoľňovania **Dopamínu** za susedných neurónov
- Dopamín – **eufória** u opioidov



Tramadol

Farmakologické vlastnosti

- syntetický opioid
- opiátové receptory v CNS
- stimulácia uvoľnenia serotonínu
- inhibícia spätného nasávania noradrenalínu
- liečba akútnej alebo chronickej stredne silnej až silnej bolesti
- bolestivé diagnostické alebo terapeutické zákroky
- pooperačné stavy
- bolesť pri malígnych ochoreniach (II. štádium liečby bolesti)

Tramadol

Farmakokinetika

- p.o. - veľmi dobrá a rýchla resorbcia
- detekovateľný v plazme za 15-45 minút s maximálnou hladinou asi za 2 hodiny
- biologická dostupnosť po rektálnom podaní je 70 %.
- väzba na plazmatické bielkoviny je 20%.
- do materského mlieka - menej než 0,1% podaného množstva
- cez placentárnu bariéru prechádza asi 80%

Tramadol

Farmakokinetika

- biotransformácia prebieha v pečeni N- a O-demetyláciou
- **O-desmetyltramadol** - aktívny - afinita k μ receptorom je približne 200-krát vyššia než u tramadolu.
- „first pass metabolism“ je asi 30%
- eliminačný polčas tramadolu je asi 6 hodín
- viac ako 90 %tramadolu sa vylučuje močom (z toho 70 % vo forme metabolitov)

Tramadol

KI a NÚ

- akútna otrava alkoholom, hypnotikami, narkotickými analgetikami, psychofarmakami, alebo inými látkami tlmiacimi CNS (A)
- podávanie súčasne s inhibítormi MAO do 14 dní po ich aplikácii (A)
- I. trimester gravidity (R)
- pri alergii na iné analgetiká-anodýna (R)
- slabý a zriedkavý depresívny efekt na kardiovaskulárny a respiračný systém
- nauzea a vracanie
- riziko návyku a závislosti je minimálne

Tramadol

Analgetický účinok

1mg/kg približne zodpovedá

0,1mg/kg morfín

0,001mg/kg fentanylu

0,1 mg/kg metadonu

1,0 mg/ kg mepridínu

**Tramadol 250 mg = kodeín/paracetamol v dávkach
150/1500 mg**

Tramadol+paracetamol – potencovanie účinku

Tapentadol (MOR-NRI)

- nové centrálné pôsobiace perorálne analgetikum
- 2 mechanizmy účinku: agonizmus μ -opiodných receptorov a inhibícia spätného vychytávania noradrenalínu
- na zmiernenie stredne silnej až silnej akútnej bolesti u dospelých osôb vo veku ≥ 18 rokov
- štrukturálne podobný tramadolu
- NÚ: nauzea, zmätenosť, obstipácia, sedácia

Deriváty fentanylu

Sufentanil

- 10x účinnejší ako fentanyl
- vysoká afinita k μ -receptorom
- veľká terapeutická šírka
- kardiovaskulárna chirurgia

Alfentanil

- 1/4 - 1/3 účinku fentanylu
- krátkopôsobiaci
- analgézia po 1 minúte

Deriváty fentanylu

remifentanil

- 2x účinnejší ako fentanyl
- selektívny μ - opioidný agonista s rýchlym nástupom a veľmi krátkym účinkom
- ako analgetikum na používanie pri úvode a/alebo udržiavaní celkovej anestézie

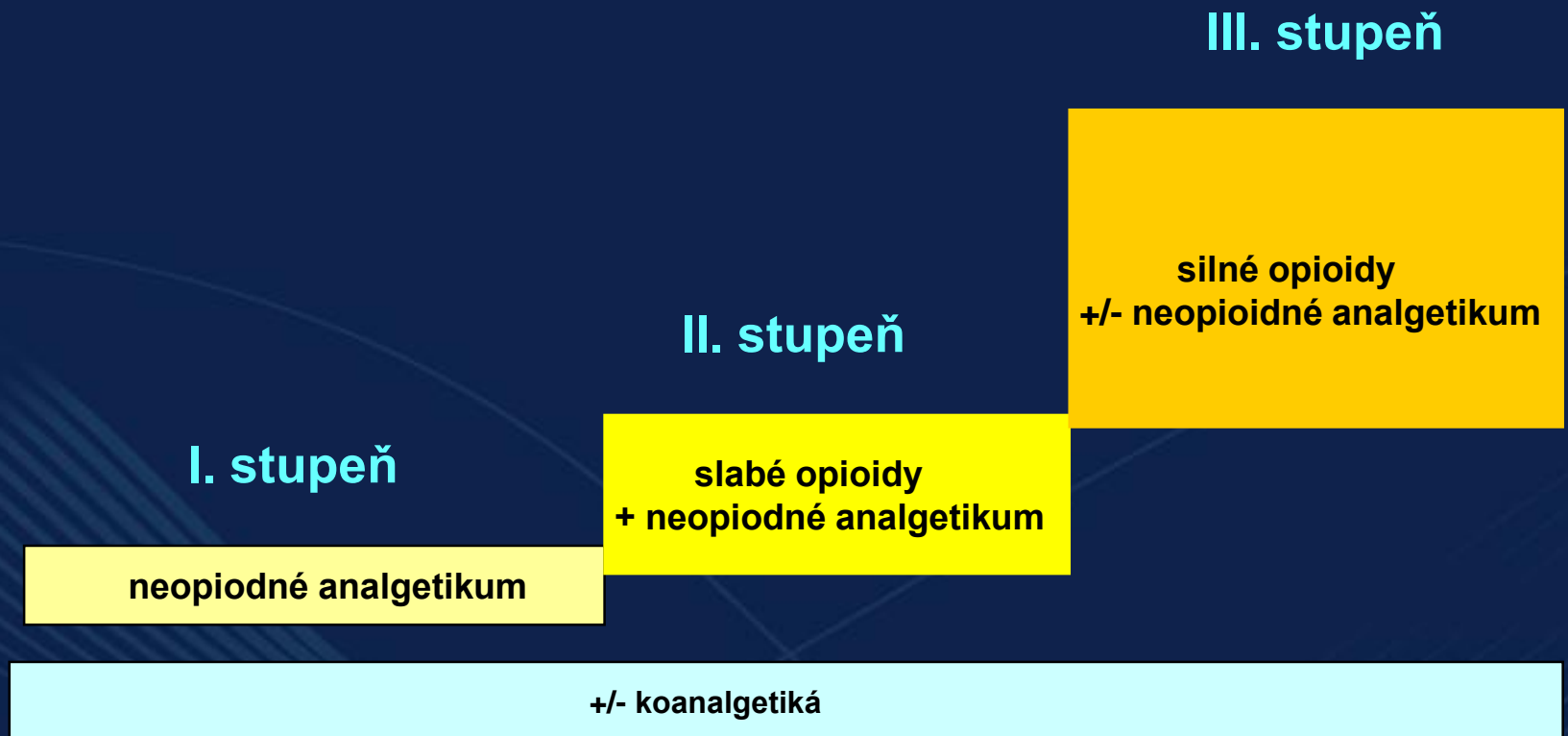
karfentanil

- 100x účinnejší ako fentanyl
- imobilizácia veľkých zvierat (6 t slon - 10 mg i.m.)
- možné využitie v medicíne katastrof
- v humánnej medicíne sa v súčasnosti nepoužíva

Fentanyl ako bojová látka

- Čečenský teroristi v roku 2002 - moskovské divadlo - *Na Dubrovke*
- Protiteroristická jednotka - na 30 minút aplikovaný neznámy plyn (neskôr preukázaný derivát fentanylu)
- 50 mŕtvych teroristov, 150 mŕtvych civilistov (145 v priamej súvislosti s fentanylom)

Analgetický rebrík WHO



Analgetiká I. stupňa rebríka WHO

- **paracetamol** – až 1000 mg každé 4 hodiny - relatívne najbezpečnejšie a najlacnejšie analgetiká, so šetriacim účinkom na GIT
- **metamizol** – veľmi dobrá analgetická aktivita v dávkach 500-1000 mg pro dosi, resp. 4000-6000 mg pro die, bez závažných GIT rizík; môže spôsobiť poruchy krvotvorby
- **NSA** - účinné analgetiká, analgetická účinnosť jednotlivých analgetík je podobná; riziko poškodenia GIT; COX-1, COX-2

Analgetiká II. stupňa rebríka WHO

tramadol – μ -agonista, blokuje spätné vychytávanie NA a 5-HT - vhodný aj pre liečbu neuropatickej bolesti, kombinácia s paracetamolom a NSA

kodeín – analgeticky pomerne slabý, preto sa používa najmä v kombinácii s paracetamolom

tilidín – výborná biologická dostupnosť po p.o. podaní, vo forme kvapiek vhodný aj pre deti

pentazocín, butorfanol, nalbufín – vhodné len pre liečbu akútnej bolesti, majú malú biologickú dostupnosť – parenterálne podanie

Analgetiká III. stupňa rebríka WHO

morfín – klasický štandard v liečbe silnej bolesti

fentanyl – v transdermálnom systéme - 72 hod.

hydromorfón – μ -agonista používaný v liečbe chronickej bolesti; uplatňuje sa najmä v rámci tzv. rotácie opioidov

oxykodón – k dispozícii tablety s riadeným uvoľňovaním, vhodný pre liečbu chronickej bolesti (aj nenádorovej)

petidín – nevhodný pre liečbu chronickej bolesti (norpetidín spôsobuje myoklonus, neklud až kŕče)

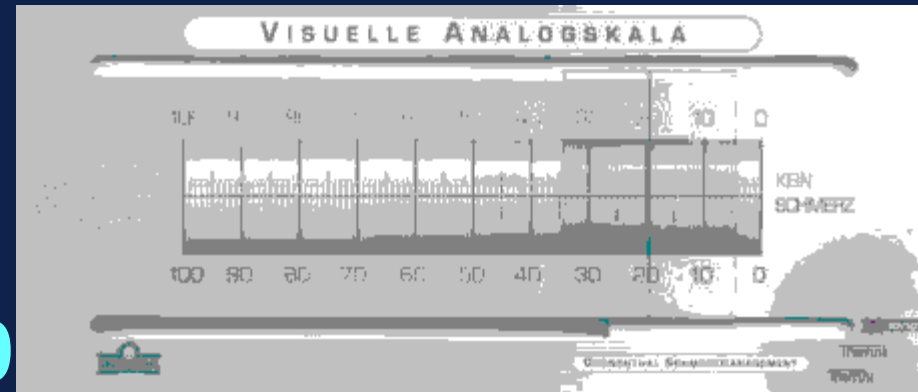
piritramid – v injekčnej forme je využívaný najmä v liečbe silnej akútnej bolesti

Vizuálna analógová škála (VAS)

I. stupeň – VAS 0-4

II. stupeň – VAS 4-7

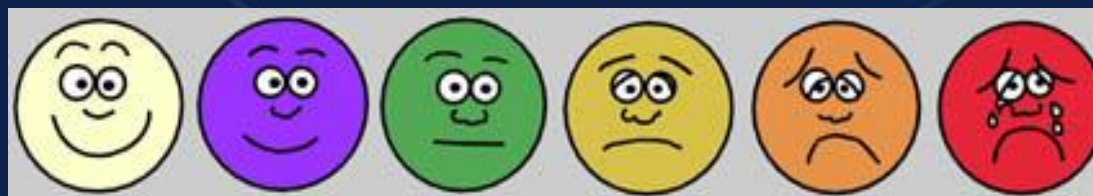
III. stupeň – VAS 7-10



akútna bolesť - postup “zhora – dolu” (step down),
t.j. od najsilnejších analgetík k slabším – tak ako sa
intenzita bolesti v priebehu liečby základného
ochorenia znižuje

chronická bolesť (nádorovej aj nenádorovej) - postup
“zdola – nahor” (step up)

VAS



0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10
žiadna bolesť	minimálna bolesť	mierna bolesť	stredná bolesť	silná bolesť	extrémna bolesť

Opioidy sú tu preto, aby sme
ich podávali, nie preto, aby
sme ich odpopierali.

Thomas Sydenham (1624-
1689)

Ďakujem za pozornosť