

# **Az ópiátok gyógyszerertana és klinikai felhasználása**

Dr. Fülesdi Béla  
DE-OEC AITT

# Osztályozás

- ***Természetes ópioidok***
  - Morfin
  - Codein
  - Papaverin
  - Tebain
- ***Félszintetikus ópioidok***
  - Heroin
  - Dihydromorphon/morphinon
  - Thebain származékok (etorphin, buprenorphin)
- ***Szintetikus ópioidok***
  - Morphinan csoport: levorphanol, butorphanol
  - Diphenylpropilamin csoport: pl. methadon
  - Benzomorphan csoport: pl. pentazocin
  - Phenylpiperidin csoport: meperidin, sufentanyl, fentanyl, alfentanyl, remifentanyl

# Hatás szerinti csoportosítás

- **Agonista**= az adott koncentrációban valamennyi jellegzetes hatás kiváltására képes
- **Parciális agonista**=Nem képes a teljes opioid spektrum kiváltására
- **Kevert agonista-antagonista**=az egyik receptoron agonista, a másikon antagonist
- **Antagonista**= nincs is agonista hatás (kompetitiv)

# Ópiát receptorok

- $\mu$ =morphin
- $\delta$ = deferens (vas deferens)
- $\kappa$ = ketociklazocin

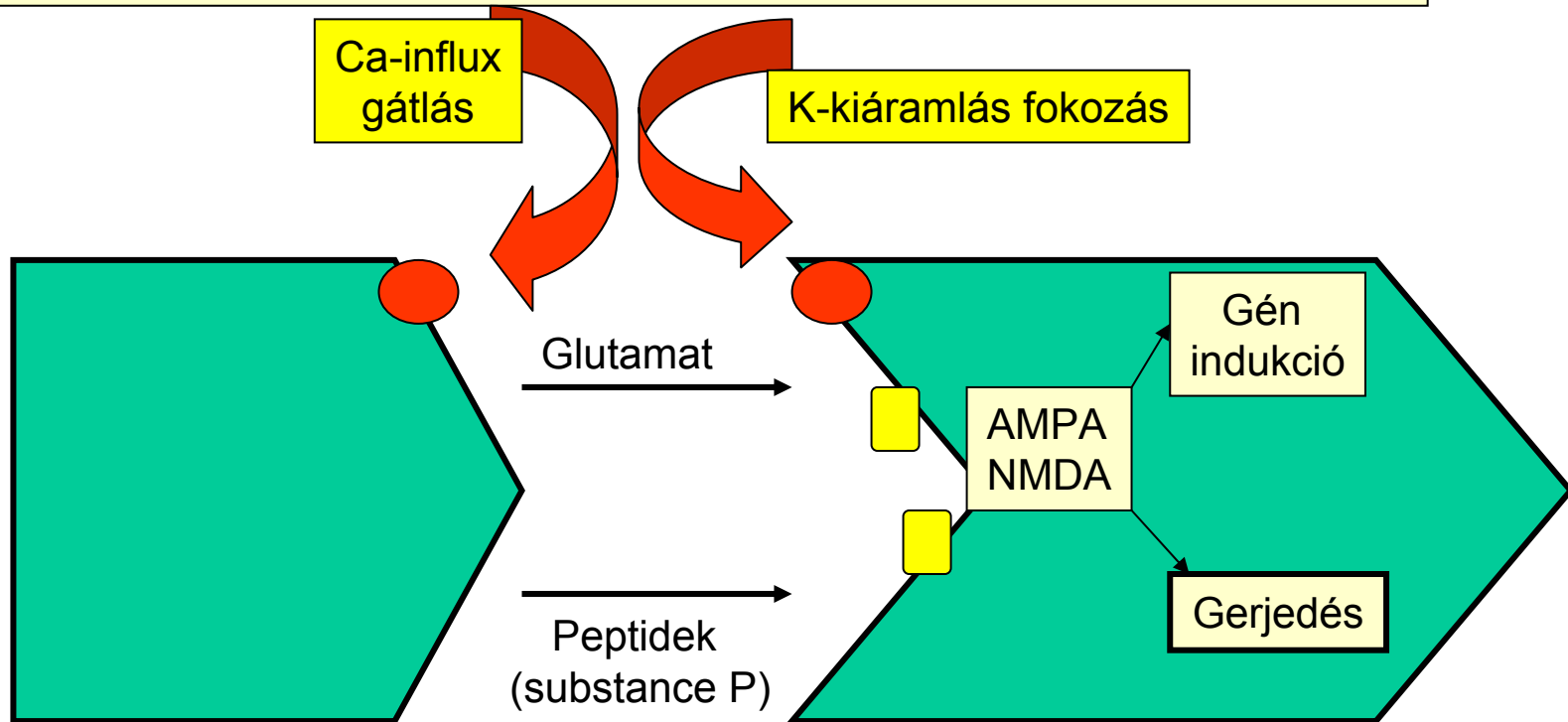
# Az egyes receptorok hatásai

	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
Analgesia			
Supraspinalis	+++		
Spinalis	++	+	+
Peripherias	++		++
Légzésdepressio	+++	++	
Myosis	++		
Obstipatio	+++	++	+
Euphoria	+++	+++	
Dysphoria, hallucinatio			+++
Somnolentia	++		++
Fizikai függőség	+++		+
Tolerancia	+++	++	+

# Az opioidok receptorszelektivitása

	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
<b>Endogen peptidek</b>			
$\beta$ -endorfin	SSS	SSS	SSS
Leu-enkefalin	S	SSS	
Met-enkefalin	SS	SSS	
Dynorphin 8	SS	S	SSS
Endomorphin 1,2	SSSS		
<b>Opioid szerek</b>			
Morfin, codein	SSS	S	S
Pethidin	SS	S	S
Fentanyl, alfentanyl, sufentanyl	SSS	S	
Methadon	SSS		
Buprenorfin	PA		G
<b>Kevert agonista-antagonista</b>			
Pentazocin	S/G	S	SS
Nalbuphin	G	S	PA
Nalorfin	G		PA
<b>Antagonista</b>			
Naloxon	GGG	G	GG
Naltrexon	GGG	G	GG

# Opioid hatás



Praesynapticus receptor  
afferens végződés

Postsynapticus neuron  
(hátsó szarv)

# Az opioidok hatásmechanizmusai

- ***A Ca sejtbe lépésének gátlása:*** csökken a praesynapticus mediator-felszabadulás
- ***Fokozott K-kiáramlás a postsynapticus neuronon:*** hyperpolarisatio- a postsynapticus neuron excitabilitása csökken
- ***A leszálló gátlórendszer aktiválása:*** a periaqueductalis szürkeállományban - ennek leszálló nyúlványa gátolja a hátsó köteg bejövő nociceptiv impulzusait. (a K-áteresztés nő - csökken a GABA felszabadulás - a leszálló gátlórendszer gátlása= serkentés)



# Az analgéziáért felelős hatások helyei

<b>Supraspinalis</b>	
<i>Periaqueductalis szürkeállomány</i>	$\mu, \kappa, > \delta$
<i>Raphe magvak</i>	
Caudalis	$\kappa$
Dorsalis	$\kappa > \mu$
Median	$\mu > \kappa$
Magnus	$\mu > \kappa$
Pallidus	$\delta$
<i>Gigantocellularis reticularis</i>	$\mu, \kappa, \delta$
<b>Spinalis</b>	
Gerincvelő	$\mu, \kappa, \delta$
Hátsó gyöki ganglion	$\mu, \kappa, > \delta$

# Endogen opioidok

- Hughes, 1975: opiát-szerű hatású 2 pentapeptid, naloxonnal antagonizálható
- 3 géncsoport: pro-endogének
- Három csoport:
  - pro-opiomelanocortin -  $\beta$ -endorphin
  - pro-enkephalin -enkephalinok
  - prodynorphin:
    - dynorphin
    - leu-enkephalin

# Endogen opioidok szerepe

- A perifériás idegvégződéstől a hátsó szarvba továbbított információ blokkolása (dynorphin, enkephalin)
- Fel-és leszálló átkapcsoló helyek (diencephalon, thalamus, agytörzs) befolyásolása: fájdalom továbbítás, fájdalom modulatio (dynorphin, enkephalin,  $\beta$ -endorphin)
- Affektív cortex (limbikus rendszer, amygdala, cortex): dynorphin, enkephalin,  $\beta$ -endorphin

# Döntő hatások

- **Dynorphin:** neuromodulator a  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  receptorokon
- **$\beta$ -endorphin:**
  - stressz-válasz alatti nociceptio csökkenés
  - acupunctura: spinalis és supraspinalis analgesia
- **Enkephalinok:** substance P felszabadítás - inhibitoros neurotranszmitter-felszabadulás a hátsó szarvban

# Az opioidok szervrendszerekre kifejtett hatása

- Neurophysiologiai
  - Respiratoris
- Cardiovascularis
  - Hormonalis
    - Renalis
- Gastrointestinalis
  - Nőgyógyászati
    - Allergiás
- Immunrendszer

# Neurophysiologiai hatások

- Anesztetikus
- Hypnoticus
- Ébrenlét anesztézia alatt
- Agyi véráramlás és metabolizmus
- ICP
- Neuroprotectio
- Izommerevség
- Excitációs hatás
- Pupillatünetek
- Thermoregulatio és didergés

# Anesztetikus hatás

- Képesek-e az opioidok önálló anesztetikus hatás kifejtésére?
  - Az inhalációs szerek MAK értékét 50-70%-al csökkentik
  - Viszont: az opioid adag emelés egy adott szint fölött nem csökkenti tovább a MAK-ot.
- Válasz: önállóan a legnagyobb, még nem toxicus dózisban subanaestheticus hatás

# Hypnoticus hatás

- Opioidok adása önmagában is tudatvesztést eredményez (verbális stimulusra nem reagál)
- Mértéke a kortól is függően bizonytalan
- Oka:
  - opiat receptor hatás
  - jó zsíroldékonyság - mint anesztetikum is hat



# A hypnoticus hatás és az életkor

Életkor	Tudatvesztés aránya (%)
18-19	57
31-45	77
46-60	53
60 fölött	100

*(30 $\mu$ g/tskg fentanyl)*

# Ébrenlét anesztézia alatt

- 200 µg fentanyl: minimalis EEG változás
- 30-70 µg/tskg (2,4-4,9 g): delta-hullámok (alvás)
- fentanyl > sufentanyl > alfentanyl

12

16

# Agyi vérátáramlás és metabolizmus

- CMR 10-25%-al csökken
- ICP kb 20%-kal csökken
- Önmagukban nincs a CBF-et befolyásoló hatás
- DE!: inhalációs anesztetikumokkal kombinálva csökkentik (szerfüggő módon)

# Intracranialis nyomás

Ellentmondásos eredmények:

±

# Neuroprotectio

- $\mu$ : káros hatás az ischaemiás szövetre?
- $\kappa$ : neuroprotectiv?

# Izommerevség 1.

- **Függ:**
  - alkalmazott opioid
  - a beadás sebessége
  - dózis
- **Kialakulás ideje:** tudatvesztés után
- **Kivédés:**
  - relaxáns
  - kevesebb opioid és lassabban
  - sedatohypnoticum (akát subanaesth. dózisban is)

# Izommerevség 2.- Problémák

- **Hemodinamikai:** CVP, PAP és PVR nő
- **Pulmonális:** compliance, FRC és percventilatio csökken, hypercarbia, hypoxaemia
- **Egyéb:**
  - oxigénfogyasztás nő
  - intracranialis nyomás nő
  - intravénás kanülök occlusioja

# Izommerevség 3.

- Kialakulás oka:
  - nem az izomrostra kifejtett közvetlen opioid hatás (relaxáns hat)
  - nem neuromuscularis junctios hatás
  - Centralis dopamin-felszabadulás csökkentése (mint parkinson)
- Egyéb kísérőtünetek: akaratlan flexios mozgások, tónusos belövellések



# Excitációs tünetek

- ***Megnyilvánulások:***
  - Delirium
  - Tónusos-clonusos mozgások
  - Akaratlan izomgörcsök
  - Akaratlan szemmozgások (nystagmus)
- Klinikailag alkalmazott adagban emberben nincs epileptogen hatás (állatban igen)
- ***Általában értelmetlen.*** Ha a lélegeztetést, a műtétet zavarja, a hipnózist kell mélyíteni

# Pupillatágasság

- A plazma opioid szintjétől függő mértékű pupillaszűkület
- Oka: Az Edinger-Westphal-mag (mesencephalon) centralis blokkolása

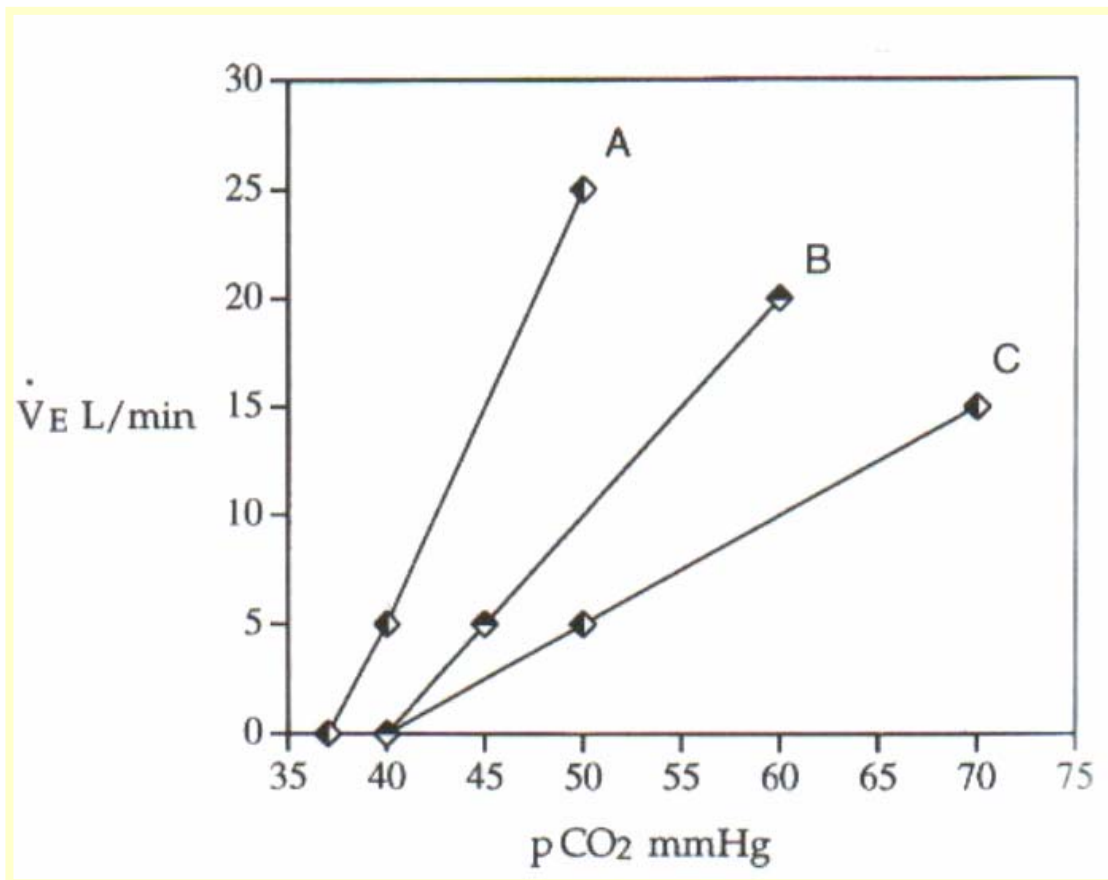
# Hőszabályozás és didergés

- Az opioidok megváltoztatják a thermoregulációs küszöbértéket: hamarabb kezd reszketni
- DE! Meperidin 25-50 mg: bármely eredetű didergéses hőtermelést gátol úgy, hogy lejjebb viszi a didergési küszöböt (opioid és nem opioid aneszt. módszerek esetén is)

# A légzésre kifejtett hatás

- Therapiás hatások:
  - centralis légzésdepressiv
  - fájdalom, szorongás csökkentése
  - antitussiv (de beadáskor köhögés 50%)
  - felsőlégúti reflexek csökkentése (lokalis receptorhatás): intubációra adott válasz
  - Bronchusgörcsöt csökkentő hatás
- Nem therapiás hatás: dózisfüggő légzésdepressio

# Légzésdepressív hatás: a híd és a nyúltvelő légzőközpontjaiban: CO<sub>2</sub>-ra kevésbé reagál



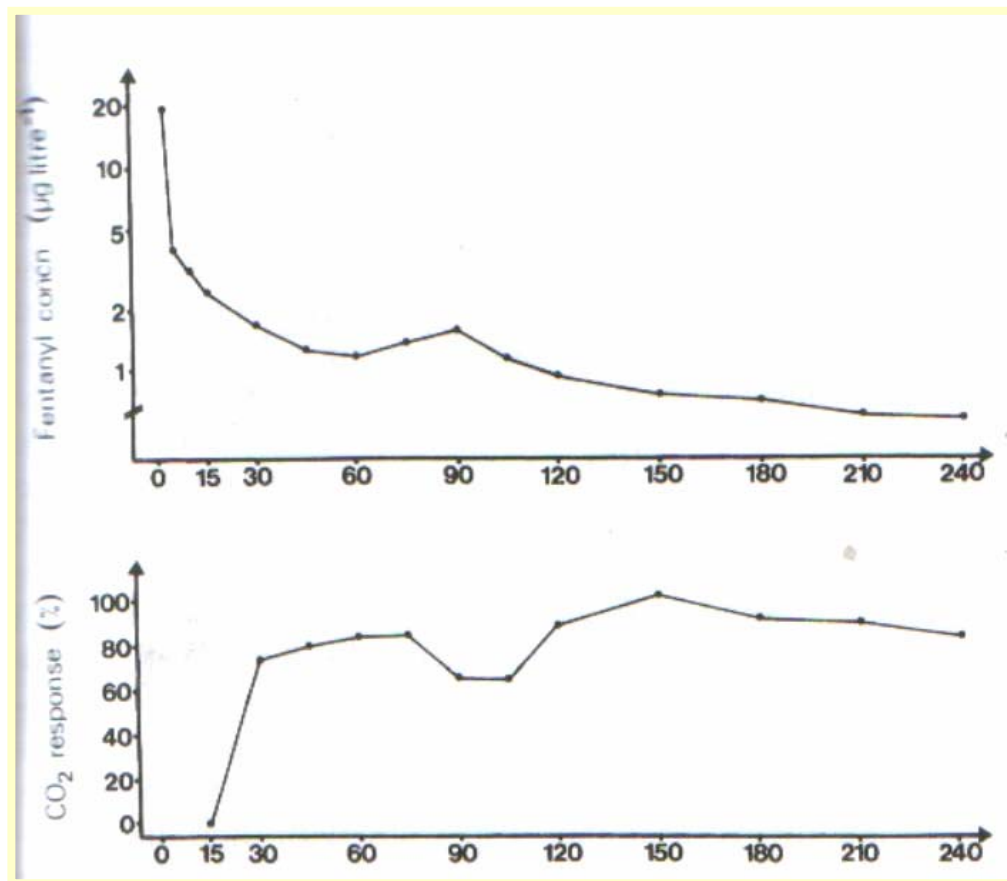
# Légzésdepressio

- Érinti a légzés volumenét
- Érinti a légzés frekvenciáját: ez a jellegzetes. Titrálásra is használható.

# A légzésdepressio függ

- A gyógyyszertól
  - Mo > Meperidin >Fentanyl > Sufentanyl >Alfentanyl >Remifentanyl
  - A gyógyyszer adagjától
  - A beadás módja (bolus vagy folyamatos infusio)
  - A szer lipidoldékonyága (agyba jutás)
- Életkor: koraszülött és idős
- Alkat: zsírból, izomból másodlagosan kikerül
- Alkalózis, hypocapnia
- Csökkent elimináció (máj, vese)

# A légzésdepressio visszatérése





# Légzésdepressív hatás visszatérésének okai

- Alvás
- Haemodynamikai
- Hypothermia
- Más gyógyszerek (BDZ, Barbiturat)
- Izomaktivitás a műtét után

A remifentanyl kivételével

mindegyikre jellemző

# Cardiovascularis hatások

- Centralis: cardiovascularis reflexekre kifejtett hatás
- Cardialis hatások
  - Kontraktilitás
  - Szívfrekvencia
  - Ingerületvezetés

# Centralis cardiovascularis hatás

- A nyúltvelői keringési központra kifejtett  $\mu$ -receptor hatás:
  - bradycardia
  - hypotensio
- Hypothalamus-hipophysis-adrenerg rendszer: stressz csökkentés, vagus túlsúly
- Centralis vagus-magra kifejtett hatás: bradycardia

# Cardialis hatások/kontraktilitás

- Kísérletesen: pozitív inotrop, negatív inotrop, N.V.
- Klinikai körülmények között is ellentmondó adatok.
- Gyógyszer-és dózisfüggő

# Cardialis hatások: szívfrekvencia csökkenés

- Centralis hatás
- Sinuscsomó hatás
- Predispositio

# Bradycardiara predisponál

- Beta-adrenerg, vagy Ca- entry gátló hatások
- Benzodiazepin
- Kis vagolyticus hatással rendelkező relaxáns (pl. vecuronium)
- Vagotoniás hatású relaxáns (szukcinil kolin)
- Vagus-stimulus (laryngoscop)
- Gyorsan beadott opioid

# **Cardialis hatások: ingerületvezetés**

- AV csomó vezetése lassul
- R-R-intervallum megnyúlik
- Az AV csomó refrakter periódusa megnyúlik
- A Purkinje rostok akciós potenciálja csökken

**Klinikai jelentőségük nincs, általában nem okoznak szövődményt**

# **Az érpályákra kifejtett hatás: vasodilatatio**

- A keringés neuralis kontrolljának megváltoztatása
- Direkt vasodilatativ hatás
- Histaminfelszabadítás



# Hormonalis hatások

- Stresszhormon-kiválasztás csökken
- ADH nő

# Vesefunkció

- Antidiureticus hormon felszabadítás
- Csökkent GFR

A kiválasztott vizeletmennyiség csökken

# Gyomor-bélrendszer

- Gyomor:
  - a gyomorsavtermelés csökken
  - a motilitás csökken
  - az antrum és a duodenum kezdeti szakaszán a tónus nő (12 órán át nem hat az orális gyógyszer)
- Vékonybél:
  - a perisztaltika csökken
  - Csökken a bélnedv-termelődés
- Vastagbél: obstipatio hajlam
- Epehólyag: az epeutak nyomása nő (Oddi-sphincter tónus nő)

# Ureter és húgyhólyag

- Az ureter tónusa és az urterkontrakciók nőnek
- A hólyag detrusor tónusa fokozódik
- A sphinctertónus nő (csökken a vizeletürítés)

# Morphin

- Az opioid agonisták prototípusa, fő hatása analgézia (4-6h)
- Emeli a serotonint (5-HT)
- Deprimálja nyúltvelő légző, köhögési és vasomotor központjait, ingerli a hányásközpontot
- Csökkenti a basali metabolikus rátát (a testhőmérséklet csökken)

# Morphin

- Jelentősen nem befolyásolja a myocardiumot
- Hisztamin felszabadulást okozhat
- Növeli a bélperisztaltikát
- Csökkenti a vizeletmennyiséget
- A májban metabolizálódik

# Meperidin

- Analgetikus hatása 1/10 morphin
- Nem okoz hányingert
- Gyorsan adva hisztamin felszabadulást, hypotensiot, ingerlékenységet és convulsiot okoz
- Rövid hatás (1/2 – 2h)

# Oxymorphone

- 10x olyan erős, mint a morphin
- Sedativ hatása erősebb, hypnoticus hatása gyengébb, mint a Mo
- A légzőközpontot nem deprimálja annyira
- Rövidebb hatású, mint a Mo



# Hydromorphon

- 5-7x erősebb, mint a Mo
- Sedatív haása erősebb oxymorphonnál
- Kevesebb hányás, mint Mo
- Kisebb légzésdepressio, mint Mo
- Kb. 4h-s hatás

# Fentanyl

- 250x erősebb, mint a Mo
- Gyors hatásbeállítás (3-8 min)
- Rövid hatástartam (30 min)
- Légzésdepressio/apnoe
- Vagalis eredetű bradycardia, de nincs hatással a vérnyomásra és a CO-ra
- Általában kevésbé okoz hányást

# Alfentanil

- A fentanynál gyorsabb és rövidebb hatású
- Hatása 3x gyengébb, az eliminációs féleletidő kb fele
- Cardiovascularis stabilitás, légzésdepressív hatás tekintetében hasonló a fentanylhoz

# Remifentanyl

- Ultrarövid hatás
- Metabolizáció: nem specifikus észterázok (korlátlan kapacitás)
- Eliminációs féléletidő: 10 perc
- Az infusio elzárása után 3-6 perccel kiürül, nincs residualis hatás

# Butorphanol

- Agonista-antagonista
- 3-5x erősebb, mint a Mo
- 50x kevésbé erős antagonistá, mint a naloxone
- Kisebb légzésdepressív hatás

# Buprenorphine

- Agonista-antagonista
- 30x erősebb, mint a Mo
- Lassú hatásbeállítás (20-30 min), 6-8 órán áthat
- Légzésdepressio

# Nalbuphine

- Agonista-antagonista
- Antagonista hatása erősebb
- A felfüggeszteni kívánt agonista hatásnál sokszor rövidebb az antagonizáló hatása

# Naloxone

- Antagonista, kb. 1 órás hatás
- Az opioid kiváltotta sedatiót, légzésdepressziót lehet vele befolyásolni
- Hígítva, lépcsőzetesen adni (fájdalom!)