



OPIOIDINIŲ ANALGETIKŲ CHARAKTERISTIKOS: KĄ NAUDINGA ŽINOTI KLINICISTUI

Ingrida Lisauskienė
VUL” Santariškių klinikos “ I RITS

THOMAS SYNDENHAM

(1624-1689)



“Iš visų vaistų, kuriuos visagalis Dievas davė žmogui kančioms palengvinti, nei vienas nėra toks universalus ir veiksmingas kaip opiumas“.

FRIEDRICH WILHELM ADAM SERTÜRNER

1783- 1841



Vokiečių kilmės vaistininkas Friedrich Wilhelm Adam Sertürner 1804 iš opiumo išskyrė alkalodą, kurį pavadino graikų miego ir sapnų dievo vardu - morfijus



APIBRĒŽIMAI



- ❖ **Opijus:** Alkaloidu, gautu iš aguonos - *Papaver Somniferum* – mišinys
- ❖ **Opioidai:** Naturalūs, pusiau sintetiniai ar sintetiniai vaistai, kurie specifiskai jungiasi su opioidiniais receptoriais ir sukelia tokį pat poveikį kaip endogeniniai opioidai.
- ❖ **Opiatai:** Bet kokie natūralūs vaistai, gaunami iš opijaus, esančio aguonų sultyse (pvz. morfijus).
- ❖ **Narkotikai:** kilęs iš graikų kalbos – “ bejausmis ar nejautrus”, siejamas su medžiagomis, kurios sukelia miegą. Dabar vartojamas tik kalbant apie pripratimą.

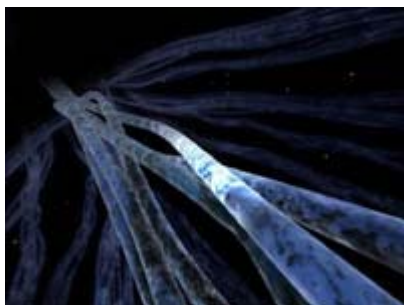
SKAUSMO FIZIOLOGIJA



Nociceptoriai - laisvos nervų galūnėlės odoje, kauluose, raiščiuose, vidaus organuose (išskyrus smegenis) Esant pažeidimui išsiskiria aktyvios medžiagos dirginančios receptorių.

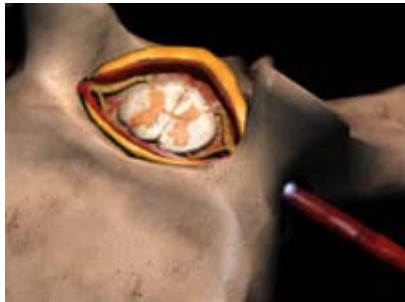


Cheminis dirgiklis transformuojamas į elektrinį tai I-as skausmo jutimo etapas TRANSDUKCIJA



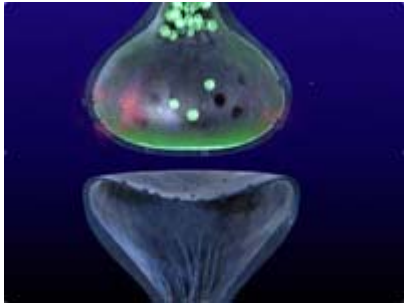
Skausminis impulsas sklinda nervo skaidulomis – A Δ (greitos, pirmas ūminis aštrus skausmas) ir C (bukas lėtas skausmas) iki neurono nugarinių šaknelių ganglijuose

SKAUSMO FIZIOLOGIJA

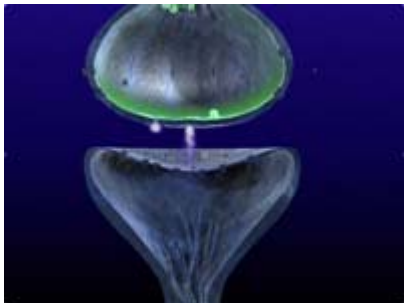


- ❖ Skaidulos pasiekia nugaros smegenų užpakalinius ragus ir ten persijungia, pakyla 2 – 3 segmentais aukščiau į kitą pusę
- ❖ Iš nervinių skaidulų susidaro nerviniai takai, jie nugaros smegenimis kyla į galvos smegenis – į tarpines smegenis, požievį ir smegenų žievę. -TRANSMISIJA
- ❖ Ten skausmas lokalizuojamas, suvokiamas, sukeliama apsauginė reakcija ir lieka skausmo atmintis –PERCEPCIJA (skausmo suvokimo)
- ❖ Sukeliama organizmo reakcija. Skausmo impulsas arba stiprinamas arba blokuojamas - MODULIACIJA

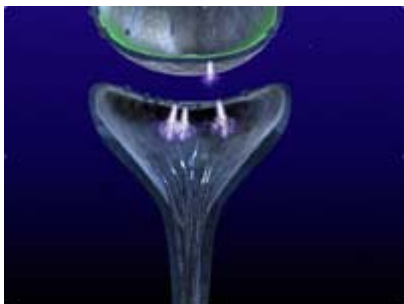
SKAUSMO FIZIOLOGIJA



❖ Atėjęs iki jungties impulsas atidaro Ca kanalus, Ca koncentracija padidėja



❖ Pūslelės išmeta aktyvias medžiagas į jungties plyšį
Aktyvios medžiagos jungiasi su receptoriais post – sinaptinėje membranoje



❖ Šie receptoriai didina Na patekimą į ląstelę, formuojamas veikimo potencialas ir impulsas sklinda tolyn

ENDOGENINIAI OPIOIDAI



- ❖ Endogeninės medžiagos, išsiskiriančios CNS kaip atsakas į skausmą
- ❖ Peptidai, kurių morfologinė struktūra skirtinga
- ❖ Veikimo mechanizmas – jungiasi su opioidiniais receptoriais CNS
- ❖ Jie išskiriami susijaudinimo, sportavimo, orgazmo metu

OPIOIDINIAI RECEPTORIAI



- ❖ Opioidiniai receptoriai –
- ❖ μ (miu) opioidiniai receptoriai – 2 jų tipų
- ❖ κ (ka) opioidiniai receptoriai - 3 jų tipų
- ❖ δ (delta) opioidiniai receptoriai – 2 jų tipų
- ❖ Nociceptino orfanino FQ opioidiniai receptoriai – poveikis nežinomas
- ❖ Σ (sigma) receptoriai nebepriskiriami opioidiniams receptoriams



OPIOIDINIAI RECEPTORIAI

POVEIKIS	μ	δ	κ
Analgezija			
- suprspinalinė	+++	-	-
- spinalinė	++	++	+
- periferinė	++	-	++
Kvėpavimo depresija	+++	++	-
Miozė	++	-	+
VT peristaltikos slopinimas	++	++	+
Euforija	+++	-	-
Disforija	-	-	+++
Sedacija	++	-	++
Fizinė priklausomybė	+++	-	+

ENDOGENINIAI OPIOIDAI IR RECEPTORIAI

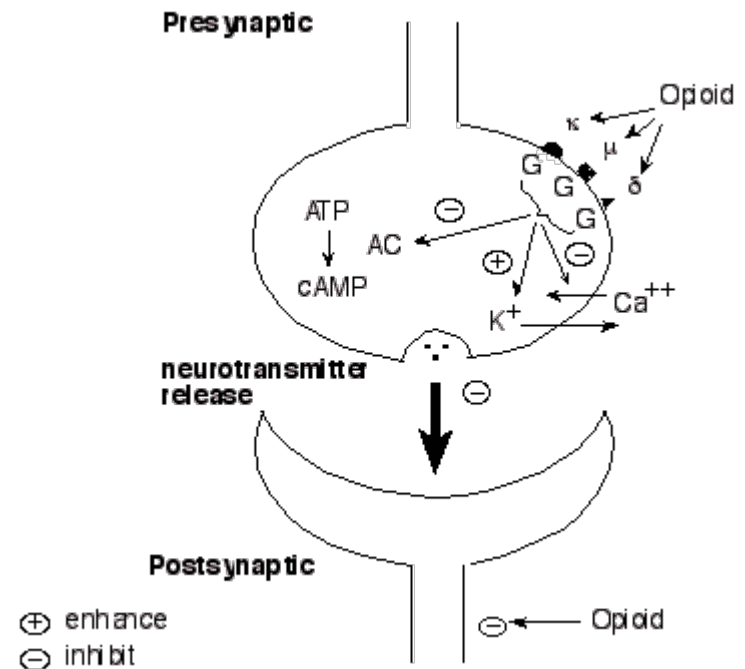


POVEIKIS	μ	δ	κ
B - endorfinas	+++	+++	+++
Leu - enkefalinas	+	+++	-
Met - enkefalinas	++	+++	-
Dinorfinas	++	+	+++

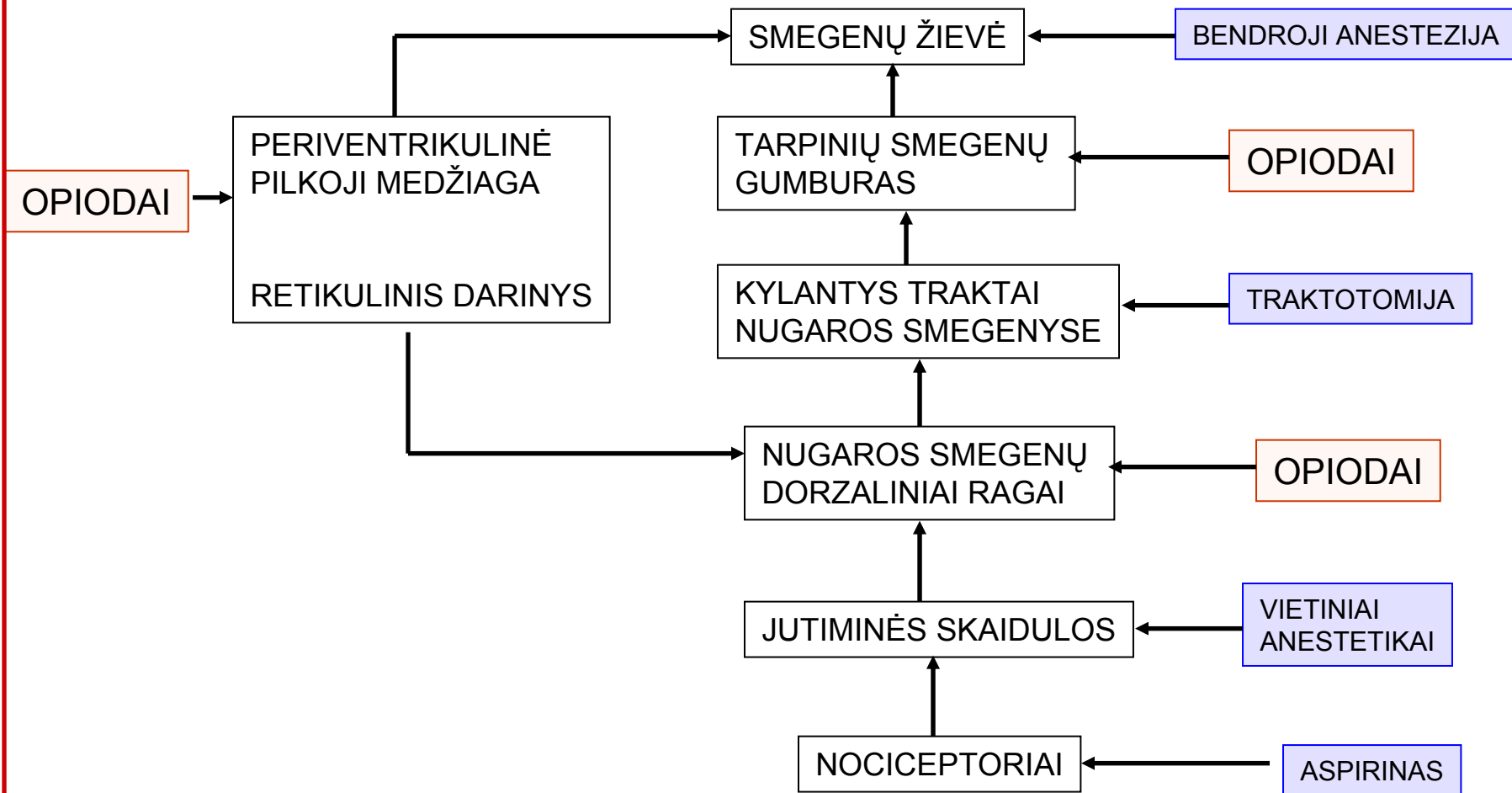
OPIOIDŲ VEIKIMO MECHANIZMAS



- ❖ Opioidai aktyvuoja opioidinius receptorius
- ❖ Receptoriai yra CNS – smegenų žievėje, gumbure, tinkliniame darinyje, limbinėje - pagumburio sistemoje, šalia smegenų vandentiekio esančioje pilkojoje medžiagoje ir nugaros smegenų drebulinėje medžiagoje.
- ❖ Jie randami ir periferinių aferentinių nervų galūnėse bei vidaus organuose.
- ❖ Jų poveikyje uždaromi Ca kanalai, stimuliuojamas K patekimas į ląstelę – sukeliama hiperpolarizacija ir \downarrow cAMP gamyba.
- ❖ Rezultatas – sumažėja neuronų jaudrumas ir nociceptinių impulsų blokavimas



OPIOIDŲ VEIKIMO MECHANIZMAS



TRADICINĖ OPIOIDŲ KLASIFIKACIJA



Pagal poveikio stiprumą

STIPRAUS POVEIKIO	Morfinas Petidinas Fentanilis Alfentanilis Remifentanilis Sufentanilis
VIDUTINIO STIPRUMO	Buprenorfinas Pentazocinas Butorfanolis Nalbufinas
SILPNO POVEIKIO	Kodeinas

OPIOIDŪ KLASIFIKACIJA



- Pagal kilmę

NATŪRALŪS	Morfinas Kodeinas Papaverinas
PUSIAU SINTETINIAI	Diamorfinas Dihidrokodeinas Buprenorfinas
SINTETINIAI	Fenilpiperidiniai: petidinas, fentanilis, alfentanilis, sufentanilis Difenilpropilaminai: metadonas, dekstropropoksifenas Morphinai: butorfanolis, levorfanolis Benzomorphanai: pentazocinas

OPIOIDŲ KLASIFIKACIJA



Pagal veikimą

AGONISTAI	Morfinas Petidinas Fentanilis Alfentanilis Remifentanilis Sufentanilis
DALINIAI AGONISTAI	Buprenorfinas
AGONISTAI - ANTAGONISTAI	Pentazocinas Nalbufinase Nalorfinas
ANTAGONISTAI	Naloksonas Naltreksonas

OPIOIDŲ POVEIKIS



CNS: analgeziya	Efektyviausi slopinant buką, pastovų, sunkiai lokalizuojamą skausmą, kylantį iš gilesnių struktūrų, pvz. žarnyno Mažiau efektyvūs slopinant paviršinį aštrų skausmą Neuropatinis skausmas gali būti rezistentiškas – gali skaudėti, bet skausmo intensyvumas mažesnis, mažiau trikdančias.
CNS: Sedacija	Mieguistumas, sunkumo jausmas, sutrikusi dėmesio koncentracija. Gali pagerėti miegas, numalšinus skausmą, bet opioidai nėra tikri hipnotikai.
CNS: t °	Mažina drebulį
CNS: euforija, disforija	Opioidai sukelia pasitenkinimo ir geros savijautos jutimą - euforiją. Morfinas gali sukelti nerimą ir sujaudinimą – disforiją.
CNS: haliucinacijos	Dažnesnės vartojant κ agonistus, bet morfinas ir kiti μ agonistai gali jas sukelti
CNS: tolerancija, priklausomybė	Tolerancija – efekto sumažėjimas nežiūrint pastovios vaisto koncentracijos išlaikymo. Manoma, dėl opioidų receptorių disreguliacijos ar endogeninių opioidų gamybos sumažėjimo. Priklausomybė – psichinės ir psichologinės reakcijos, atsiradusios staiga nutraukus ilgalaikį opioidų vartojimą

OPIOIDŲ POVEIKIS



KARDIOVASKULINĖ SISTEMA	<ul style="list-style-type: none">❖ Saikinga bradikardija – dėl simpatinės NS slopinimo ir tiesioginio poveikio sinusiniam mazgui❖ Periferinė vazodiliatacija, sukelta atpalaidavus histaminą, ir dėl simpatinės NS slopinimo sukelia AKS ↓, kuris gali būti ryškus pacientams su hipovolemija
KVĖPAVIMO SISTEMA	<ul style="list-style-type: none">❖ Kvėpavimo slopinimas sukliamas veikiant μ receptorių kvėpavimo centre smegenyse. Labiau mažėja kvėpavimo dažnis nei įkvėpimo tūris.❖ Mažėja kvėpavimo centro jautrumas CO₂. Jo atsakas į hipoksiją mažiau veikiamas, bet oksigenuojant ligonį hipoksiniai stimulai pašalinami ir kvėpavimo slopinimas gali sustiprėti.❖ Kartu naudojant kitus CNS slopinančius vaistus opioidų poveikis potencijuojamas.❖ Opioidai slopina kosulį. Kodeinas slopina kosulį taip kaip morfinas, tačiau su mažesniu analgetiniu poveikiu.

OPIOIDŲ POVEIKIS



VIRŠKINAMASIS TRAKTAS	<ul style="list-style-type: none">❖ Trigerinės zonos stimuliacija sukelia pykinimą ir vėmimą❖ Lygiųjų raumenų tonusas didėja, bet motorika slopinama – tai lemia lėtesnę absorbciją - obstipacijos❖ Mažėja skrandžio rūgšties, tulžies, kasos, plonųjų žarnų sekrecija.❖ Didėja tulžies latakų sfinkterio tonusas. ?
ENDOKRININĖ SISTEMA	<ul style="list-style-type: none">❖ Slopinama AKTH, prolaktino, gonadotropinio hormonų sekrecija❖ Didėja antidiuretinio hormono sekrecija
AKYS	<ul style="list-style-type: none">❖ μ ir κ receptorių stimuliacija judinamojo akies nervo (n. oculomotorius) branduolyje sukelia miozę.
HISTAMINO ATPALDAVIMAS	<ul style="list-style-type: none">❖ Kai kurie opioidai atpalaiduoja histaminą sukelia dilgėlinę, niežulį, bronchospazmą ir hipotenziją.❖ Niežėjimas dažniau stebimas po intratekalinių opioidų vartojimo ir labiausiai išreikštas veido, nosies ir liemens srityse



OPIOIDŲ POVEIKIS

RAUMENYS	<ul style="list-style-type: none">❖ Didelės opioidų dozės kartais raumenų rigidiškumą, ypač krūtinės ląstos ir gali trikdyti paciento ventiliaciją
IMUNINĖ SISTEMA	<ul style="list-style-type: none">❖ Ilgalaikis opioidų vartojimas pasižymi imunosupresiniu poveikiu
NĖŠTUMAS	<ul style="list-style-type: none">❖ Visi opioidai praeina per placentą. Naudojant gimdymo metu, gali sukelti naujagimio kvėpavimo slopinimą❖ Lėtinis motinos opioidų vartojimas sukelia vaisiaus fizinę priklausomybę ir nutraukimas po gimdymo gali būti pavojingas naujagimio gyvybei❖ Nėra nustatyto teratogeninio poveikio
UROGENITALINĖ SISTEMA	<ul style="list-style-type: none">❖ Šlapimo susilaikymas

OPIOIDAI IR TULŽIES LATAKŲ SFINKTERIO TONUSAS



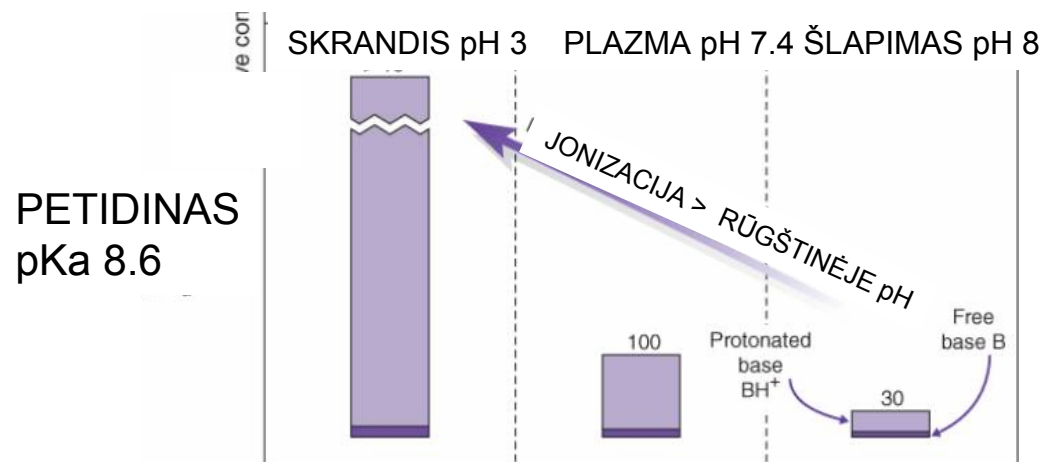
- ERCP metu matuotas tulžies takų sfinkterio tonusas - padidėja labai nežymiai, kliniškai nereikšmingai ir tik naudojant dideles opioidų dozes
- Saugu vartoti pankreatito atveju ir po

- Thompson DR. Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2001 Apr;96(4):1266-72.

OPIOIDŲ FARMAKOKINETIKA



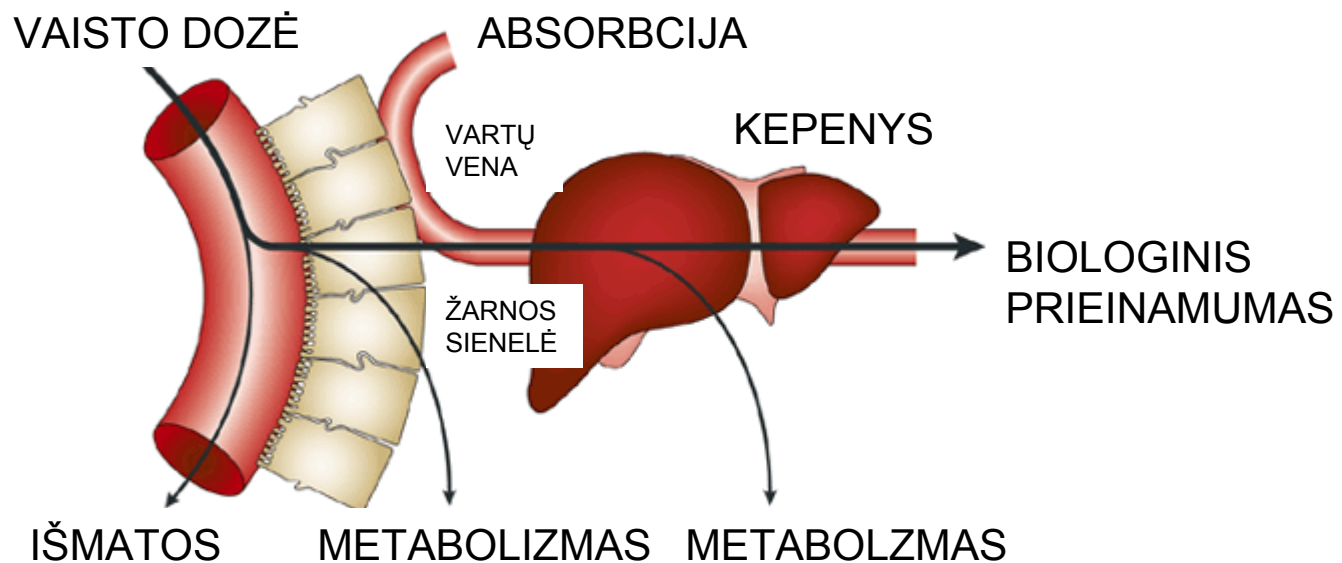
- ❖ Opioidai yra silpnos bazės (pKa 6.5-8.7).
- ❖ Tirpale jie disocijuoja į jonizuotą ir nejonizuotą formas, priklausomai nuo aplinkos pH ir jų pKa
- ❖ Tik nejonizuota forma gali difuzijos metu praeiti per biologines membranas
- ❖ Rūgštinėje aplinkoje pvz. skrandyje, opioidų didesnė dalis yra nejonizuotos formos, todėl blogai absorbuojami.
- ❖ Atvirkščiai, plonosios žarnos šarminėje aplinkoje jų didesnė dalis yra nejonizuotos formos ir todėl lengvai absorbuojami.



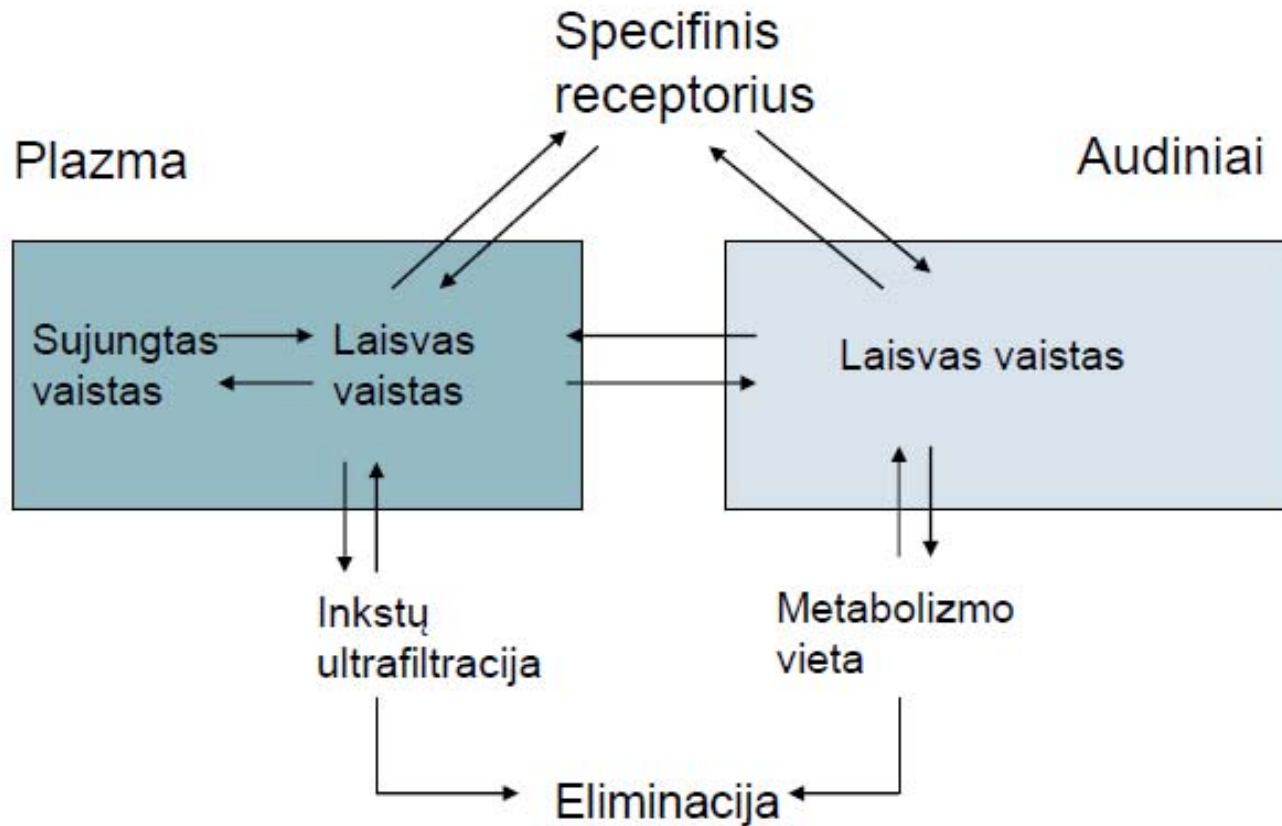
OPIOIDŲ FARMAKOKINETIKA



Daugumos opioidų didesnė dalis yra metabolizuojama pirmo pasąžo metu žarnyno sienelėje ir kepenyse, tai lemia jų žemą biologinį prieinamumą (biologinis prieinamumas – vaisto dalis, pasiekianti sisteminę kraujotaką)



VAISTO PASISKIRSTYMAS



OPIOIDŲ FARMAKOKINETIKA

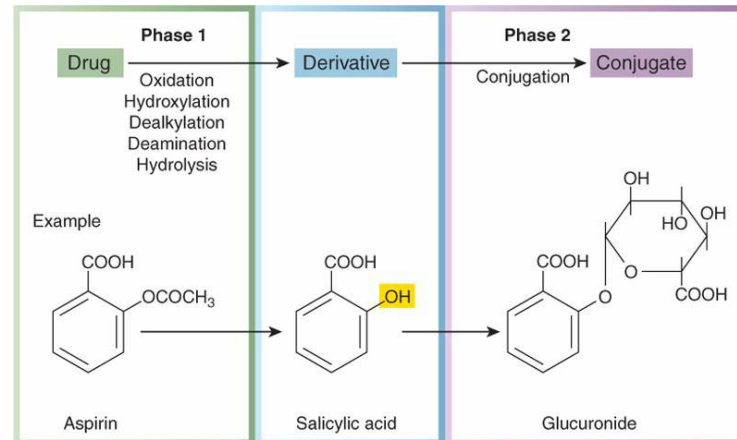


- ❖ Vaistams su dideliu tirpumu riebaluose, didele nejonizuotos formos frakcija ir maža dalimi susijungę su baltymais būdingas didelis pasiskirstymo tūris V_d .
- ❖ **Pasiskirstymo tūris** yra farmakologinis dydis, charakterizuojantis vaisto pasiskirstymą organizme po patekimo į jį. Jis parodo vaisto kiekio kraujo plazmoje santykį su vaisto kiekiu visame organizme.
- ❖ >1 - didžioji vaisto dalis pasiskirsto kitose organizmo terpėse, ne kraujo plazmoje, ir išmatuota plazmos koncentracija yra itin žema.
- ❖ Kuo didesnis V_d , tuo ilgiau vaistas šalinamas
- ❖ Dauguma opioidų plačiai pasiskirsto audiniuose – jų V_d 3-5 L/kg

OPIOIDŲ FARMAKOKINETIKA



- ❖ Opioidai metabolizuojami kepenyse į aktyvius ir neaktyvius metabolitus
- ❖ Metabolitai išskiriami su šlapimu ir tulžimi



OPIOIDŲ FARMAKOKINETIKA



- ❖ Opioidai, kurie šalinami su tulžimi H₂O tirpių gliukuronidų pavidalu
- ❖ Gliukuronidus patekusius į žarnyną metabolizuoja žarnyno mikroflora – atskelia gliukuroninę dalį nuo pradinio opioido, kuris vėl reabsorbuojamas (entero-hepatinė recirkuliacija), kurios pasekoje sukuriamas antras koncentracijos plazmoje pikas.
- ❖ Ekstra – hepatinis metabolizmas svarbus kai kuriems opioidams – metabolizmas inkstuose (morfinas) ar plazmos ir audinių fermentų poveikyje (remifentanilis)

RELIATYVUS OPIODŲ STIPRUMAS



Vaistas	Stiprumas lyginant su morfinu PO
Kodeinas	0.1
Tramadolis	0.2
Morfinas	1
Oksikodonas	2
Metadonas	10
Buprenorfinas	60
Fentanilis (transderminis)	150

STIPRŪS OPIODAI



VAISTAS	Dozē PO	Dozē IV IR	Laikas
Morfinas	30	10	2-4 val
Hidromorfonas	7.5	1.5	2-3 val
Oksikodonas	30	-	2-3 val
Metadonas	20	10	6-120 val
Levorfanolis	4	2	12- 16 val
Fentanilis	-	0.1	30-120 min
Remifentanilis	-	Pastovi infuzija	3-10 min
Oksimorfonas	-	1	-
Meperidinas	300	75	3-4 val

MORFINAS



- ❖ Plačiausiai naudojamas opioidas pasaulyje – “auksinis standartas”
- ❖ Tikras opioidinių receptorių agonistas - stipriausiai agonistinis morfino poveikis yra išreikštas μ ir κ receptoriams
- ❖ Didžiausią opijaus dalį sudarantis alkaloidas

Skiriamas

- ❖ Per os PO
- ❖ Į raumenis IR
- ❖ Į veną IV
- ❖ Į paodį SC
- ❖ Rektaliai
- ❖ Epiduraliai
- ❖ Intratekaliai
- ❖ Veikimo pikas 30-60 min IR
- ❖ Veikimo trukmė 3-4 val

MORFINO INDIKACIJOS



- ❖ **IV, IR, PO ODA**
- ❖ Slopinti stipriam ūmiam skausmui, sukeltam sunkių sužeidimų, nudegimų, operacijų, miokardo infarkto.
- ❖ Lėtinam skausmui po ištikto miokardo infarkto, navikų sukeltam skausmui.
- ❖ Dusuliui slopinti esant širdies nepakankamumui, plaučių edemai, kardialinei astmai, galutinėse plaučių vėžio stadijose arba esant kitoms sunkioms plaučių ligoms, susijusioms su dusuliu.
- ❖ Akušerijoje gimdymui ir sąrėmiams nuskausminti.
- ❖ Premedikacijai prieš nejautrą.
- ❖ **PER OS**
- ❖ Stipraus ilgalaikio skausmo malšinimas.

MORFINO KONTRAINDIKACIJOS



- ❖ Padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui
- ❖ Žarnų nepraeinamumas
- ❖ Ūmaus pilvaplėvės dirginimo simptomai
- ❖ Galvos traumos su padidėjusiu intrakranijiniu spaudimu
- ❖ Plaučių funkcijos pakenkimas su kvėpavimo centro slopinimu
- ❖ Gydytas MAO inhibitoriais ir 14 d po jų

MORFINAS



IV, IR, PO ODA

- ❖ Įprastinė vienkartinė terapinė morfino dozė yra 10-20 mg SC, IR (0.1 – 0.2 mg/kg)
- ❖ Terapinė paros dozė yra 10-40 mg
- ❖ Didžiausia vienkartinė dozė yra 20 mg
- ❖ Max paros dozė - 60 mg po oda, IR.
- ❖ IV po 1-2 mg iki efekto – lėtai
- ❖ Veikimo pikas 30-90 min IR
- ❖ Veikimo trukmė 3-4 val

PER OS

- ❖ Pradinė paros dozė opioidų nevartojusiems pacientams yra 30 mg, vėliau dozę galima laipsniškai didinti iki veiksmingos 30 - 100 mg, ir gerti ją du kartus per parą, kas 12 val
- ❖ Pailginto atpalaidavimo tabletės - didžiausia koncentracija plazmoje - per 4 h, poveikis trunka 12h

PERIDURALIAI

- ❖ Pradinė dozė 5 mg, papildomai po 1-2 mg iki efekto, max 10 mg/24h

INTRATEKALIAI

- ❖ 0.2- 1mg/ 24h

EKVIVALENTINĒS OPIOIDU DOZĒS



Vaistas	Vartojimo forma	Paros dozē							
			25		50		75		
Fentanilis ($\mu\text{g/h}$)Durogesic	Pleistras		25		50		75		
Morfinas mg	PO	30	60	90	120	150	180	210	240
Morfinas mg	IR IV	10	20	30	40	50	60	70	80
Tramadolis mg	IR IV	100	200	300	400				

MORFINO FK



Absorbcija

- ❖ Gera absorbcija iš VT
- ❖ Suleidus IR, SC gerai absorbuojamas
- ❖ SC, IR max poveikis po 20 min

Pasiskirstymas

- ❖ Su baltymais susijungia 36% morfino, raumenyse 54 %
- ❖ Morfinui būdingas didelis pirmo pasažo metabolizmas – tik 40–50% PO dozės pasiekia sisteminę kraujotaką
- ❖ Praeina hematoencefalinį barjerą, bet plazmoje koncentracija lieka didesnė

MORFINO FK



Morfinas metabolizuojamas kepenyse į

- ❖ Morfino - 3 - gliukuronidą (M3G, 55%),
 - ❖ Morfino - 6 - gliukuronidą (M6G, 10%),
 - ❖ Normorfina (4%)
 - ❖ Kodeiną
 - ❖ 10% morfino šalinama per inkstus nepakitusia
- } Visi metabolitai šalinami per inkstus
-
- ❖ T/2 – 2 h, poveikis iki 4- 4.5 h
 - ❖ Morfino šalinimas IFN metu nėra sutrikęs, tačiau metabolitas gali kumuliuotis
 - ❖ M6G - aktyvus metabolitas, analgetinis poveikis yra 10-20x ↑ nei morfino bei gali sukelti kvėpavimo slopinimą akumuliuojantis IFN metu. M6G praeina per hematoencefalinį barjerą lėtai, sukeldamas somnolencija, apsvaigimą, haliucinacijas, kurios tęsiasi ir nutraukus morfino skyrimą.
 - ❖ M3G afinitetas opioidiniams receptoriams yra žemas → analgetinis poveikis silpnas, tačiau jis stimuliuoja kvėpavimo centrą ir sukelia sujaudinimą, kuris dar ryškesnis IFN metu dėl M3G akumuliacijos
 - ❖ Manoma, kad M3G antagonizuoja M6G poveikį.

MORFINO ATSRAGUS VARTOJIMAS



- ❖ Bronchų astma, LOPL
- ❖ Tulžies takų kolika
- ❖ Intoksikacija spazmus sukeliančiais nuodais
- ❖ Prostatos hipertrofija.
- ❖ Sergantiems sunkiomis kepenų ligomis ir esant sutrikusiai inkstų funkcijai - ↓ dozę.
- ❖ Sergantiems endokrininėmis ligomis (Adisono liga, miksedema), reikia tikėtis stipriau išreikšto ir ilgiau trunkančio vaistinio preparato poveikio.

MORFINO NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS



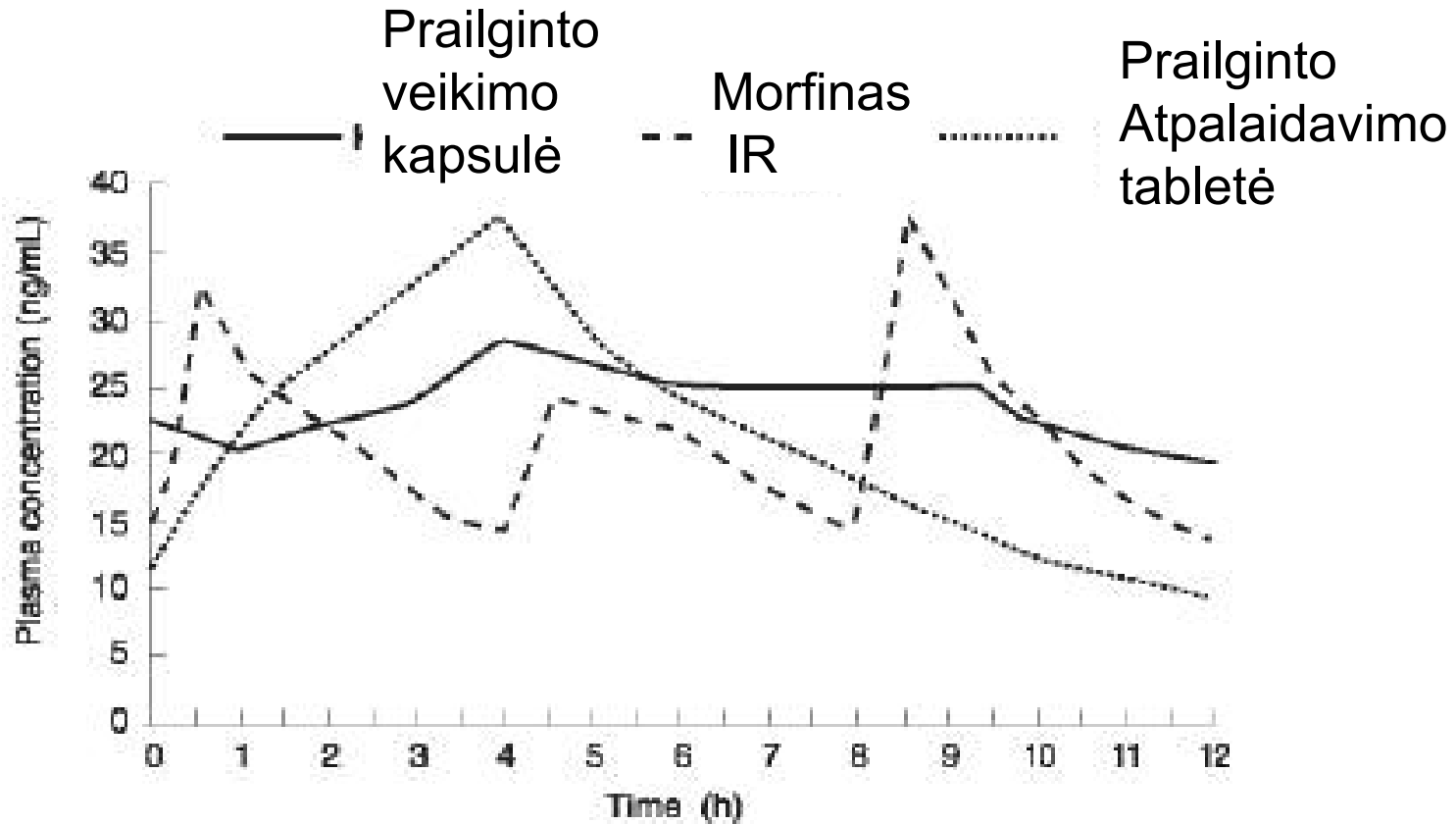
- ❖ Vartojant įprastas dozes šalutinis poveikis < 7%
- ❖ Dažnai - pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas 3-4% .
- ❖ 2% - kvėpavimo slopinimas, mieguistumas, sąmonės sutrikimas,
- ❖ 0,5% - hipotenzija.
- ❖ Gali sukelti tulžies takų ir šlaplės spazmus, burnos džiūvimą, prakaitavimą, galvos svaigimą, bradikardiją, hipotermiją, niežėjimą, dilgėlinę ir bronchų susitraukimą.
- ❖ Sergantiesiems BA gali sukelti bronchų spazmus.
- ❖ Psichinės ir somatinės priklausomybės išsivystymas.

MORFINO SAŲVEIKA



- ❖ Slopinantį poveikį ↑ kitos CNS slopinančios medžiagos (alkoholis, barbitūratai, neuroleptikai, benzodiazepinai, antidepresantai, antihistamininiai), MAO inhibitoriai, fizostigminas, neostigminas, amfetaminas - CNS ir kvėpavimo slopinimą.
- ❖ Poveikį ↓ mišrūs opijaus tipo agonistai-antagonistai bei daliniai agonistai (pentazocinas, butorfanolis, buprenolis) - gali sustiprinti nutraukimo sindromo simptomus po ilgalaikio morfino vartojimo.
- ❖ Tricikliai antidepresantai, daugiausia dezipraminas, stiprina ir ilgina skausmą malšinantį poveikį.
- ❖ Morfinas ↓ diuretikų (atpalaiduodamas antidiuretinį hormoną) ir vidurius laisvinančių vaistinių preparatų poveikį.
- ❖ Morfinas stiprina toksinį organinių fosfatų poveikį.
- ❖ Rifampicinas, ranitidinas, diklofenkas gali keisti morfino metabolizmą

PRAILGINTO VEIKIMO FORMA



MORFINAS LIETUVOJE



Morphin SANITAS 10 mg/ml injekcinis tirpalas (Morfino hidrochloridas)



Doltard (Morfino sulfatas) 30 mg - 60 mg pailginto atpalaidavimo tabletės



Vendal retard (Morfino hidrochloridas) 10, 30, 60, 100, 200 mg pailginto atpalaidavimo tabletės



PETIDINAS



- ❖ Petidinas - μ ir κ agonistas su papildomu antimuskariniu poveikiu (burnos džiūvimas, dvejinimasis akyse)
- ❖ Dažnesnis pašalinis poveikis nerimas nei sedacija
- ❖ Mažesnis poveikis į lygiuosius raumenis, retesnės obstipacijos ir mažesnis kosulį slopinantis poveikis

PETIDINAS - INDIKACIJOS



- ❖ Sunkaus sužeidimo, operacijos, inkstų kolikos ar navikinės ligos sukkelto stipraus skausmo malšinimas.
- ❖ Ūmaus dusulio mažinimas sergant širdies nepakankamumo sukelta plaučių edema.
- ❖ Paciento premedikacija prieš anesteziją

PETIDINAS



- ❖ Vienkartinė dozė 25-100 mg 1-3 x/ paraą IR, IV
- ❖ Didžiausia vienkartinė petidino dozė yra 150 mg IR, 100 mg IV.
- ❖ Max IR, po oda 500 mg, IV –300 mg.

PETIDINAS -FK



- ❖ Petidinas vartojamas IR, IV
- ❖ IR absorbcija labai svyruoja (tai priklausomai nuo suleidimo vietos, raumenų, kapiliarinės kraujotakos ir dozės)
- ❖ IR biologinis prieinamumas yra 80-85%, t_{max} – 1 val.
- ❖ Apie 40% petidino susijungia su kraujo plazmos baltymais.
- ❖ V_d 4,2 l/kg kūno svorio.
- ❖ Petidinas metabolizuojamas kepenyse.
- ❖ Veiklusis metabolitas norpetidinas pasižymi haliucinogeniniu ir traukulius sukeliančiu poveikiu, jo $T/2$ - 5-10x ↑ už pačio vaisto. Jo poveikio neantagonizuoja naloksonas. Kiti metabolitai yra neveiklūs.
- ❖ Petidinas ir jo metabolitas yra šalinamas su šlapimu

PETIDINAS - KONTRAINDIKACIJOS



- ❖ Kvėpavimo nepakankamumas - BA, LOPL - slopina stipriau nei morfinas. Max kvėpavimą slopinantis poveikis 1 h po suleidimo, atsistato per 2 h, bet MV išlieka ↓ iki 4 h
- ❖ Galvos traumoms su galimu intrakranialinio spaudimo padidėjimu (slopinamas kvėpavimą petidinas išplečia smegenų kraujagysles ir ↑ intrakranialinį spaudimą).
- ❖ Feochromocitoma – provokuoja AKS ↑
- ❖ Traukuliai
- ❖ Sunkus apsinuodijimas alkoholiu, baltoji karštinė.
- ❖ Aritmija, ūminis MI - laikinai ↑ kraujagyslių pasipriešinimą ir AKS
- ❖ Atsargus vartojimas SV ir SVT atveju - ↑ skilvelių atsaką į sujaudinimą.
- ❖ Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai.
- ❖ Sunki kepenų liga.
- ❖ Porfirija.
- ❖ Gydoma MAO inhibitoriais.
- ❖ Hipotiroidizmas.
- ❖ Adisono liga.

PETIDINAS - SAŲVEIKA



- ❖ Slopinantį petidino poveikį CNS didina kitos CNS slopinančios medžiagos (alkoholis, barbitūratai, neuroleptikai, benzodiazepinai, antidepresantai, antihistamininiai vaistiniai preparatai). - ↑ CNS ir kvėpavimo slopinimas.
- ❖ Su MAO inhibitoriais pasireiškia sunkus nepageidaujamas poveikis: sujaudinimas, hipertermija, mėšlungis - mechanizmas nežinomas, manoma ↑ norpetidino susidarymas.
- ❖ Fenotiazinai - ↓AKS, kvėpavimo slopinimas
- ❖ Barbitūratai - ↑ norpetidino susidarymas
- ❖ Geriamųjų antikoagulantų poveikis ↑
- ❖ Fenitoinas indukuoja biotransformacijoje dalyvaujančius kepenų fermentus - ↑ norpetidino susidarymas
- ❖ Cimetidinas mažina petidino klirensą ir pasiskirstymo tūrį. Vartojant naujesnės kartos H₂ blokatorių, tokių nepageidaujamų reakcijų neatsiranda.
- ❖ Acikloviras - ↑ petidino koncentracija plazmoje

PETIDINAS



Doloblok 50 mg/ml injekcinis tirpalas



FENTANILIS



- ❖ Natūralūs opijaus alkaloidai, fenilpiperidino dariniai
- ❖ Fentanilis veikia per μ receptorius. Jo pagrindinis terapinis efekts yra analgezijs ir sedacija.
- ❖ Skausmą fentanilis slopina maždaug 100 kartų stipriau negu morfinas.

FENTANILIS - INDIKACIJOS



IV

- ❖ Bendrosios nejautos stiprinimas ir palaikymas
- ❖ Stipraus ūminio skausmo malšinimas.
- ❖ Kvėpavimo slopinimas DPV metu.
- ❖ Medikamentinis ligonio parengimas operacijai (premedikacija).

Transdermalinis pleistras

- ❖ Lėtinis stiprus skausmas, kuris malšinamas tik opioidais

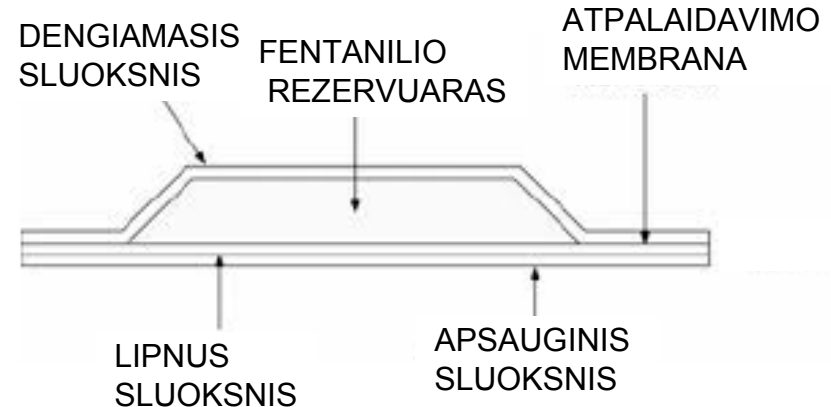
Poliežuvinės tabletės

- ❖ Skausmo proveržių slopinimui suaugusiems pacientams, kuriems skiriama opioidų terapija nuo lėtinių vėžinių skausmų

FENTANILIO TRANSDERMINIS PLEISTRAS



- ❖ Pirmą kartą užklijavus transderminį pleistrą, fentanilio koncentracija serume palaipsniui didėja 12–24 h, o vėliau išlieka pastovi iki 72 h.
- ❖ Fentanilio koncentracija serume priklauso nuo pleistro dydžio.
- ❖ Po 72 valandų užklijavus antrąjį pleistrą, yra pasiekama reikiama fentanilio koncentracija ir, vėliau keičiant pleistrus į to paties dydžio, ji išlieka stabili.



FENTANILIO TRANSDERMINIS PLEISTRAS



Dozavimas individualus

- ❖ pagal paciento opioidų vartojimo anamnezę pagal:
- ❖ galimą tolerancijos išsivystymą;
- ❖ bendrą ligonio būklę, ligos būklę;
- ❖ ligos sunkumo laipsnį.
- ❖ Reikiama fentanilio dozė turi būti įvertinama po kiekvieno panaudojimo

Pacientai, pirmą kartą vartojantys opioidus

- ❖ Pradinei dozei reikėtų vartoti pleistrus, išskiriančius 12,5 µg/h fentanilio per valandą.
- ❖ Senyvo amžiaus ar labai silpniems ligoniams nerekomenduojama gydymo opioidais pradėti skiriant transdermalinį pleistrą.
- ❖ Gydymas pradedamas mažomis greito veikimo morfino injekcijomis, o nustačius optimalią dozę keičiama į transdermalinį pleistrą

FENTANILIO TRANSDERMINIS PLEISTRAS



Pradedant vartoti vietoj kitų opioidų

1. Apskaičiuoti analgetiko dozę per paskutines 24 h
2. Suma prilyginama geriamojo morfino dozei

	Vartojamos parenteriniu būdu (į raumenis)	Vartojamos per burną
Morfinas	10	30-40
Metadonas	10	20
Oksikodonas	10-15	20-30
Levorfanolis	2	4
Petidinas	75	-
Kodeinas	130	200
Buprenorfinas0.8 (varojant po liežuviu)	0.4	0.8 (varojant po liežuviu)

FENTANILIO TRANSDERMINIS PLEISTRAS



3. Perskaičiuojama transdermalinio fentanilio pleistro dozė

Geriamojo morfino paros dozė(mg/para)	Pleistro dozė(µg/h)
30-44 Vaikams ir paaugliams	12
45-134 Vaikams ir paaugliams	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

FENTANILIO TRANSDERMINIS PLEISTRAS



- ❖ Pradinis max analgezinis pleistro veiksmingumas vertinamas ne anksčiau 24 h
- ❖ Užklįjavus pleistrą per pirmas 24 h fentanilio koncentracija didėja palaipsniui.
- ❖ Gydyimą keičiant transderminiu pleistru, per pirmas 12 h pacientui reikia ir toliau skirti ankstesnį analgetiką ankstesnėmis dozėmis
- ❖ Per kitas 12 valandų šie analgetikai turi būti skiriami pagal poreikį.

DOZĖS TITRAVIMAS IR PALAIKOMOJI TERAPIJA



- ❖ Pleistras keičiamas kas 72 h (kas 48 valandas)
- ❖ Dozė individuali iki tinkamo analgezinio poveikio.
- ❖ Jei pradinio gydymo laikotarpio pabaigoje analgezija nepakankama, po 3 parų dozė didinti po 25 $\mu\text{g}/\text{h}$
- ❖ Jei transderminio pleistro dozė $>300 \mu\text{g}/\text{h}$, o analgezija nepakankama – papildomi ar alternatyvūs analgezijos būdai
- ❖ Keičiant ilgalaikį gydymą morfinu į fentanilio pleistrus gali atsirasti nutraukimo simptomus, nors analgezija pakankama - tęsti gydymą mažomis trumpo veikimo morfino dozėmis.
- ❖ Padidinus jo dozę, 48 h ligonį reikia stebėti dėl galimų šalutinių reiškinių, įskaitant hipoventiliaciją

TERAPIJOS KEITIMAS AR UŽBAIGIMAS



- ❖ Jei reikia nutraukti pleistru vartojimą, gydyti bet koku kitu analgetiku pradedama palaipsniui, pradedant mažomis dozėmis ir lėtai jas didinant.
- ❖ $T/2$ - 17 h
- ❖ Pagrindinė taisyklė: opioldinę analgeziją reikia baigti palaipsniui, kad būtų išvengta nutraukimo simptomų
- ❖ Dozės perskaičiavimo lentelės šiuo atveju netinka

TINKAMAS PLEISTRO UŽDĖJIMAS



- ❖ Pleistrą klijuoti ant nesudirgintos ir nešvitintos odos, ant lygaus ploto arba liemens ar viršutinės rankos dalies
- ❖ Vaikams - viršutinėje nugaros dalyje
- ❖ Plaukai klijavimo vietoje (geriau parinkti vietą be plaukų) nukirpti, bet nenuskusti, Priklijavimo vietą galima nuplauti švariu H₂O, bet ne muilu, valyti aliejumi, losjonu ar kita priemone, kuri gali odą sudirginti ar pakeisti jos savybes. Klijuoti ant visiškai sausos odos.
- ❖ Galima praustis duše - apsaugotas vandeniui nelaidžia plėvele.
- ❖ Pleistrą išėmus iš pakuotės, klijuoti tuoj pat.
- ❖ Nuėmus apsauginį sluoksnį pleistrą nestipriai prispausti prie odos ir laikyti 30 s - kontaktas pilnas,
- ❖ Naują pleistrą klijuoti kitoje vietoje nei ankstesnis. Toje pačioje vietoje pleistrą galima klijuoti tik po 7 dienų
- ❖ Žymus kūno t°↑ gali ↑ fentanilio absorbcijos greitį. Sekti karščiuojančius ligonius dėl nepageidaujamų opioidų reakcijų
- ❖ Net panaudotame pleistre lieka didelis kiekis fentanilio.
- ❖ Nuėmus panaudotą pleistrą, reikia perlenkti (lipniąja puse į vidų, kad atpalaiduojamoji membrana nebūtų atvira) ir tada saugiai sunaikinti

IV FENTANILIS



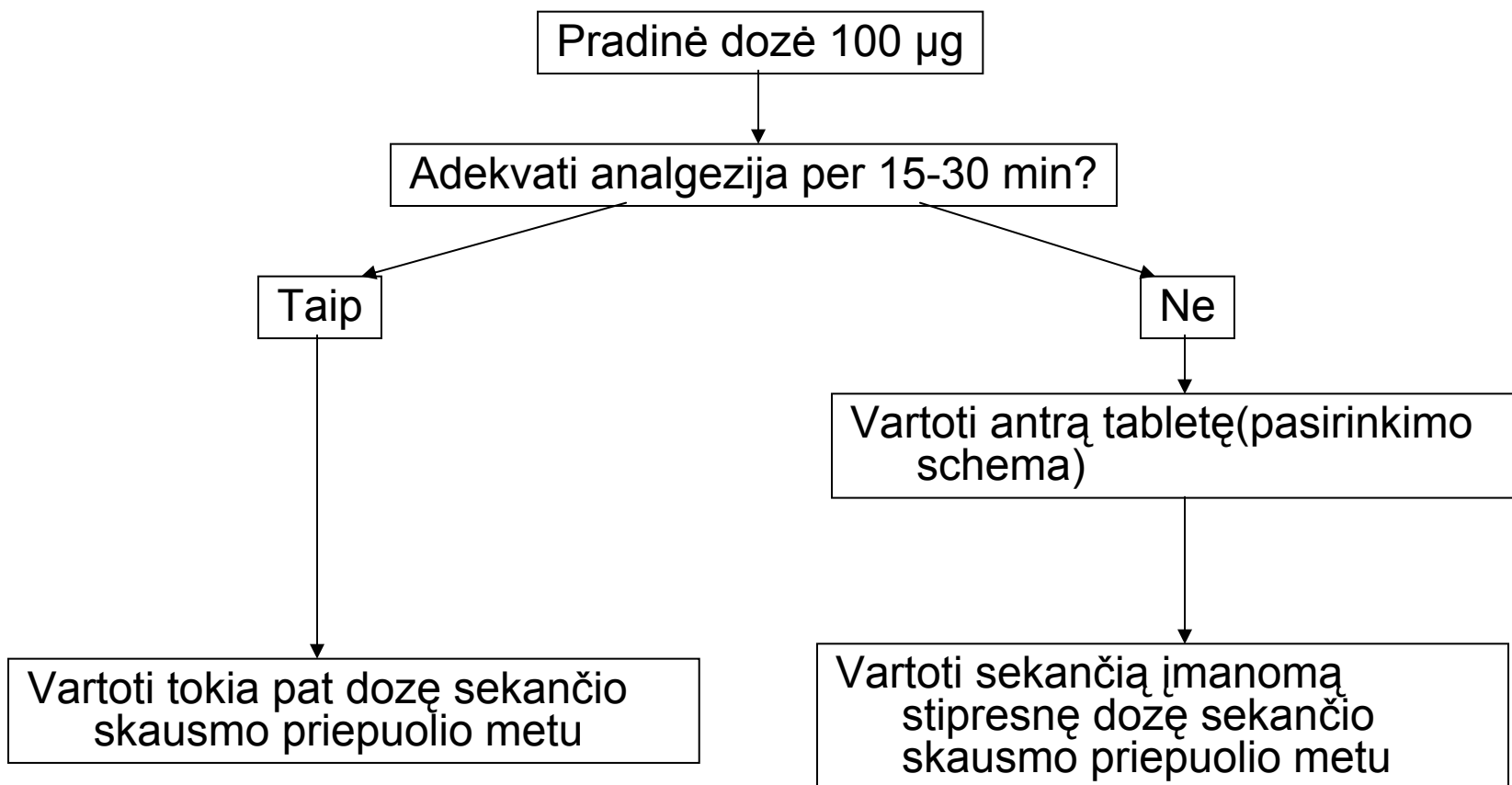
- ❖ Pradinė dozė- IR, IV 50 – 200 μg
- ❖ Su DPV operacijos metu 2 μg /kg KM
- ❖ > 200 μg fentanilio dozė slopina kvėpavimą.
- ❖ 50 - 100 μg malšinamas po operacijos atsiradęs skausmas.

POLIEŽUVINIS FENTANILIS



- ❖ Poliežuvinis fentanilis skiriamas opioidų terapiją toleruojantiems pacientams ≥ 60 mg/24h PO morfino ar 25 $\mu\text{g/h}$ transderminio fentanilio arba tokį patį analgetinį poveikį sukelti kitų opioidų dozė > 1 savaitės
- ❖ Poliežuvinės tabletės dedamos po liežuvio, ties šaknimi, nepraryjamos – turi visiškai ištirpti ertmėje po liežuvio nekramtant ir nečiulpiant. Nevalgyti ir negerti kol neištirps

POLIEŽUVINIS FENTANILIS DOZĖS DERINIMAS



POLIEŽUVINIS FENTANILIS

DOZĖS DERINIMAS



Pirmos poliežuvinės tabletės stiprumas	Papildomos (antrosios) poliežuvinės tabletės stiprumas (mikrogramais), kuri skiriama, jei to reikia, praėjus 15-30 minučių po pirmosios tabletės skyrimo
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	Dozės virš 800 µg klinikiniuose tyrimuose tirtos nebuvo

Palaikomoji terapija

Nustačius tinkamą dozę, kuri gali būti >1 tabletė, pacientams, galima skirti daugiausiai 4 dozes /24h

FENTANILIO FK



Absorbicija

- ❖ Fentanilis didelio lipofiliškumo, labai greitai absorbuojamas per burnos gleivinę, lėčiau per virškinimo traktą
- ❖ Biologinis prieinamumas 70%. Per burną vartojamas fentanilis aktyviai metabolizuojamas pirmojo pasąžo per plonąsias žarnas ir kepenis metu
- ❖ Plazmos baltymai sujungia 84% fentanilio.

Biotransformacija

- ❖ Kepenyse CYP3A4 sistema. Pagr. metabolitas norfentanilis neaktyvus.

Pašalinimas

- ❖ Nutraukus gydymą pleistru, fentanilio koncentracija kraujo serume ↓ 50% per 13–22 h suaugusiems ar per 22–25 h vaikams. Lėtesnis fentanilio pasisavinimas per odą lemia ir lėtesnį jo koncentracijos mažėjimą serume, lyginant su fentaniliu, vartojamu į veną
- ❖ 75% fentanilio yra pašalinama su šlapimu, daugiausia metabolitų pavidalu, ir < 10% nepakitusio. 9% -su išmatomis kaip metabolitai.

FENTANILIO SAŲVEIKA



- ❖ CYP3A4 inhibitoriai ↑ fentanilio konc:
- ❖ Azoliniai antigrybeliniai preparatai – Itrakonazolas, ketokonazolis,
- ❖ Makrolidai – eritromycinas, klaritromycinas
- ❖ Proteazių inhibitoriai – ritonaviras
- ❖ Verapamilis, diltiazemas
- ❖ Amiodaronas
- ❖ Greipfruitų sultys

FENTANILIS



DOLORFIN transderminis pleistras 25, 50, 75, 100 μg



GEDEON RICHTER

DUROGESIC transderminis pleistras 12, 25, 50, 75, 100 μg



JANSSEN-CILAG

MATRIFEN transderminis pleistras 25, 50, 75, 100 μg



Fentanilis SANITAS 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ injekcinis tirpalas



LUNALDIN poliežuvinės tabletės 100, 200, 300, 400, 600, 800 μg



GEDEON RICHTER

KODEINAS



- ❖ Silpnas opioidas – iki 25% morfino analgezijos
- ❖ 3 – metil morfinas
- ❖ Silpnas opioidinių receptorių agonistas, analgetinis poveikis pasiekiamas dėl jo metabolizmo į morfiną
- ❖ Vienas iš opijaus alkaloidų ar gaunamas sintetinis metilinant morfiną
- ❖ Skiriamas **PO**, dažni deriniai su paracetamoliu ar įeina į kosulį slopinančių vaistų sudėtį

KODEINAS - INDIKACIJOS



- ❖ Silpno ar vidutinio skausmo malšinimas (sąnarių, galvos, migreninio, nugaros, menstruacinio, neuralginio bei dantų skausmas)
- ❖ Peršalimo ir gripo simptomų malšinimas (su paracetamoliu)
- ❖ Kosulio slopinimas
- ❖ Antidiarėjinis poveikis

KODEINAS - DOZAVIMAS



- ❖ 15 - 60 mg kas 4 h
- ❖ Paracetamolis 500mg + kodeinas 8 mg
- ❖ Po 2 tabletes 3-4 x/24 h

KODEINAS - FK



- ❖ Gera absorbcija iš VT
- ❖ Veikimo pradžia po 15-30 min, trukmė 4-6h
- ❖ Metabolizmas
- ❖ Kodeinas metabolizuojamas CYP 2D6 kepenyse
- ❖ Kodeino-6-gliukuronidą (C6G - 81%)
- ❖ Morfiną (10%)
- ❖ Normorfiną (2%)
- ❖ M6G ir M3G
- ❖ Atvejis apie kvėpavimo sustojimą vaikui IFN metu – siejamas su M6G
- ❖ Yra keletas atveju apie narkolepsijos atsiradimą pacientams su IFN
[Matzke et al. 1986].
- ❖ Pacientams su labai greitu CYP2D6 metabolizmu (40%) atsiranda intoksikacija dėl metabolitų kumuliacijos IFN metu
- ❖ 1% Suomijos ir Danijos, 10% Graikijos ir Portugalijos, 29% Etiopijos populiacijos yra greiti metabolizuotojai – didesnė morfino gamyba ikodeino

[Gasche et al. 2004].

KODEINAS - FK



- ❖ Eliminacija
- ❖ 86% kodeino išgertos dozės šalinama per inkstus : kodeino ir C6G, morfino ir M6G pavidalu

KODEINAS - NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS



- Dažniausi pašaliniai poveikiai ambulatoriniams pacientams, kurie vartoja kodeiną ne skausmo malšinimui
- Tai su CNS susiję poveikiai – galvos svaigimas, pykinimas
- Kiti pašaliniai poveikiai – kaip morfino. Jų dažnis ir intensyvumas priklauso nuo metabolizmo

KODEINAS –SAŲEIKA SU VAISTAIS



❖ Kaip ir kitų opioidų

LIETUVOJE

❖ SOLPADEINE

❖ 500 mg paracetamolio, 8 mg kodeino fosfato hemihidrato ir 30 mg kofeino.



GlaxoSmithKline

METDONAS



- ❖ Sintetinis opioidas – 2jų enantiomerų mišinys
- ❖ Difenilpropilamino derivatas
- ❖ R forma - μ receptorių agonistas
- ❖ S forma - N-methyl-D-aspartato (NMDA) receptorių antagonistas, serotonino ir nordadrenalino reabsorbcijos inhibitorius
- ❖ Sintezuotas Vokietijoje II Pasaulinio karo metu, sutrikus natūralių opioidų gamybai
- ❖ Skiriamas **PO**, IR, IV, SC, rektaliai

METADONAS - INDIKACIJOS



- ❖ Stipraus neuropatinio ir vėžinio skausmo malšinimas, kai analgetikai ir pirmos eilės opioidai neužtikrina adekvačios skausmo kontrolės
- ❖ Priklausomybės nuo opioidų gydymas
- ❖ PS – tinka pacientams su alerginėmis reakcijomis į opioidus

METADONAS - DOZAVIMAS



- ❖ Skausmo malšinimas –
- ❖ Pradinė dozė 5-10 mg kas 4-8 h
- ❖ Po kelių parų dozė didinama individualiai
- ❖ Max dozė 40 mg kas 6-8 h

- ❖ Priklausomybės nuo opioidų gydymas
- ❖ Pradinė dozė 10 – 20 mg /24h
- ❖ Toliau dozė didinama po 10 – 20 mg mg/24h kol nelieka abstinencijos požymių
- ❖ Palaikomoji dozė 40 – 60 mg/ 24h (iki 180 mg)

METADONAS - DOZAVIMAS



- ❖ Sudėtingesnis nei kitų opioidų
- ❖ Vaisto FK skirtinga tarp individų ir tam pačiam pacientui gydymo eigoje
- ❖ Jei 3 dienas nevartojo – gali sumažėti tolerancija – įprastinė dozė sukels nepageidaujamus reiškinius
- ❖ Metadono koncentracija gali didėti iki 10 parų po dozės padidinimo

METADONAS - FK



- ❖ Egzistuoja metadono FK skirtumai atskiriems žmonėms
- ❖ Absorbcija –
- ❖ Metadonas gerai ir greitai absorbuojamas iš VT
- ❖ Biologinis prieinamumas 36 - 100%

- ❖ Pasiskirstymas
- ❖ 71-87% jungiasi prie plazmos baltymų
- ❖ Pikinė koncentracija pasiekama per 1 -7.5 h

- ❖ Metabolizmas
- ❖ Metabolizuojamas kepenyse, dalyvaujant CYP 450 izofermentams, daugiausia CYP 3A4 – N- demetilimas į neaktyvų metabolitą

METADONAS - FK



- ❖ Eliminacija
- ❖ T/2 eliminacijos laikas 15-57 h
(po I-os dozės 15-18 h, po pakartotinės iki 47h – 150h)
- ❖ 20 - 50 % vaisto ir metabolito - su šlapimu
- ❖ 10-45 % su išmatomis
- ❖ Metadonas yra lipofilinis vaistas – jis kaupiasi kepenyse ir kituose audiniuose – tai jo eliminacija gali prailgėti dėl lėto atsipalaidavimo iš audinių. Taip prailgės jo poveikis, nežiūrint mažos plazmos koncentracijos

METADONAS – NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS



- ❖ Dažniausi : pykinimas, vėmimas, slopinimas, konfuzija, euforija, obstipacijos ir kvėpavimo slopinimas
- ❖ Jei pirma metadono dozė sukelia pykinimą ir vėmimą – požymis, kad ligonis blogiau jį toleruos
- ❖ Nekardiologinė plaučių edema
- ❖ QT intervalo pailgėjimas ir polimorfinė verpstinė skilvelinė tachikardija (torsades de pointes), kuri gali progresuoti į SV ir mirtį - reti

METADONAS – SAŲVEIKA SU KITAIŠ VAISTAIS



- ❖ CNS slopinantys vaistai, alkoholis, sedaciniai preparatai – stiprina CNS ir kvėpavimą slopinantį poveikį
- ❖ MAO inhibitoriai – kartu ir iki 14 d po nutraukimo
- ❖ CYP 3A4 aktyvumą indukuojantys vaistai - ↑ metabolizmą ir ↓ veiksmingumą (jonažolė, antitraukuliniai vaistai – karbamazepinas, fenitoinas, antiretrovirusiniai vaistai – nevirapinas, rifampicinas, deksametazonas)
- ❖ CYP 3A4 aktyvumą slopinantys vaistai - ↓ metabolizmą ir ↑ perdozavimo riziką (antidepresantas fluvoksaminas, makrolidai, cimetidinas, ciprofloksacinas, azolo antigrybeliniai vaistai, greifruitų sultys)
- ❖ Pats metadonas stiprina toksinį zidovudino poveikį
- ❖ QTc intervalo ↑ - hipokalemija, hipomagnezemija, Ca kanalų blokeriais.

METADONAS – LIETUVOJE



- ❖ METADON DAK geriamasis tirpalas
- ❖ 1 mg/ml - 1000 ml



TRAMADOLIS



- ❖ Tramadolis opioidas su papildomu poveikiu
- ❖ Tramadolis - 2 enantiomerų mišinys
- ❖ Vienas veikia kaip selektyvus silpnas μ receptorių agonistas ir serotonino reabsorbcijos slopintojas
- ❖ Antras - silpnas Noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius neurone
- ❖ Vartojamas PO, IR, IV, SC, rektaliai

TRAMADOLIS - INDIKACIJOS



- ❖ Vidutinio ir sunkaus skausmo malšinimas

DOZAVIMAS

- ❖ IV, IR, SC, PO – 50 – 100 mg kas 4-6 h
- ❖ Maksimali dozė 400 mg
- ❖ Prailginto atpalaidavimo tabletės – kas 12 h

TRAMADOLIS - FK



- ❖ Absorbicija
- ❖ 75% tramadolio absorbuojama iš VT
- ❖ Analgetinė koncentracija susidaro plazmoje per 45 min ir išlieka iki 9 h
- ❖ Prailginto poveikio tabletės – terapinė konc po 2h, maksimali po 4 h, veikimo trukmė 12 h
- ❖ Pasiskirstymas
- ❖ 20% susijungęs su plazmos baltymais

TRAMADOLIS - FK



- ❖ Metabolizmas
- ❖ 85% tramadolio metabolizuojama kepenyse N ir O – demetilimo būdais, dalyvaujant CYP 2D6
- ❖ Tramadolio koncentracija plazmoje susidaro 20% didesnė “ lėtiems metabolizuotojams” nei greitiems, o metabolito M1 konc 40% mažesnė
- ❖ Metabolitas O-desmetil -tramadol, M1, 6x stipresnis analgetinis poveikis nei tramadolio ir 200 x didesnis afinitetas μ -opioidiniams receptoriams
- ❖ Eliminacija
- ❖ 90% (30% tramadolio ir 60%) išskiriama per inkstus, 10% - su išmatomis
- ❖ Naloksonas antagonizuoja tramadolio poveikį tik dalinai

TRAMADOLIS – NEPAGEIDAUJAMOS REKCIJOS



- ❖ Centrinės kilmės traukuliai
- ❖ Emocinis nestabilumas – nedažni
- ❖ Anoreksija – nedažni
- ❖ Regos sutrikimas – labai reti
- ❖ Hipertenzija, ortostatinė hipotenzija – reti
- ❖ Pykinimas – labai dažni
- ❖ Vėmimas, viduriavimas- dažni
- ❖ Rijimo sutrikimai – reti
- ❖ Prakaitavimas – dažni
- ❖ Raumenų tonuso padidėjimas - reti

TRAMADOLIS – SAŲVEIKA SU KITAIŠ VAISTAIS



- ❖ Traukuliai – su SSRI, tricikliniais antidepresantais, prometazinas, MAO inhibitoriais, kiti vaistai turintys traukulius indukuojantį poveikį
- ❖ Perdozavimo metu – naloksono suleidimas gali indukuoti traukulius
- ❖ Neskirti pacientams vartojantiems antidepresantus, trunkviliantus –suicido tikimybės padidėjimas
- ❖ Serotoninio sindromo rizika su SSRI
- ❖ Prieš/po operacijos vėmimą slopinantis 5-HT₃ antagonistas ondansetronas ↑ tramadolio poreikį skausmui malšinti.
- ❖ Karbamazepinas ↑ tramadolio metabolizmą - ↑ dozė

TRAMADOLIS – LIETUVOJE



- ❖ **Mabron** retard - pailginto atpalaidavimo tabletės 100, 150, 200 mg
- ❖ **Mabron** injekcinis tirpalas 100mg
- ❖ **Protradon** kapsulės 50mg
- ❖ **Protradon** geriamieji lašai 100 mg/ml
- ❖ **Tramadol Krka** 50mg kietos kapsulės,
- ❖ 100mg/ml geriamieji lašai, tirpalas
- ❖ 100, 150, 200mg pailginto atpalaidavimo tabletės
- ❖ 100mg/2ml injekcinis tirpalas
- ❖ 100mg žvakutės



TRAMADOLIS – LIETUVOJE



- ❖ **Tramadol Lannacher** 50mg tabletės
- ❖ 100, 150, 200 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
- ❖ 100mg/ml geriamieji lašai, tirpalas
- ❖ 100mg/2ml injekcinis tirpalas
- ❖ 100mg žvakutės

LANNACHER
careful with human health

- ❖ **Tramadolis Sanitas** 100mg/2ml injekcinis tirpalas



- ❖ **Tramdolor ID** 100, 150, 200 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

- ❖ **Clocinol** (tramadolio hidrochloridas 37,5mg+Paracetamolis tabletės

 SANDOZ



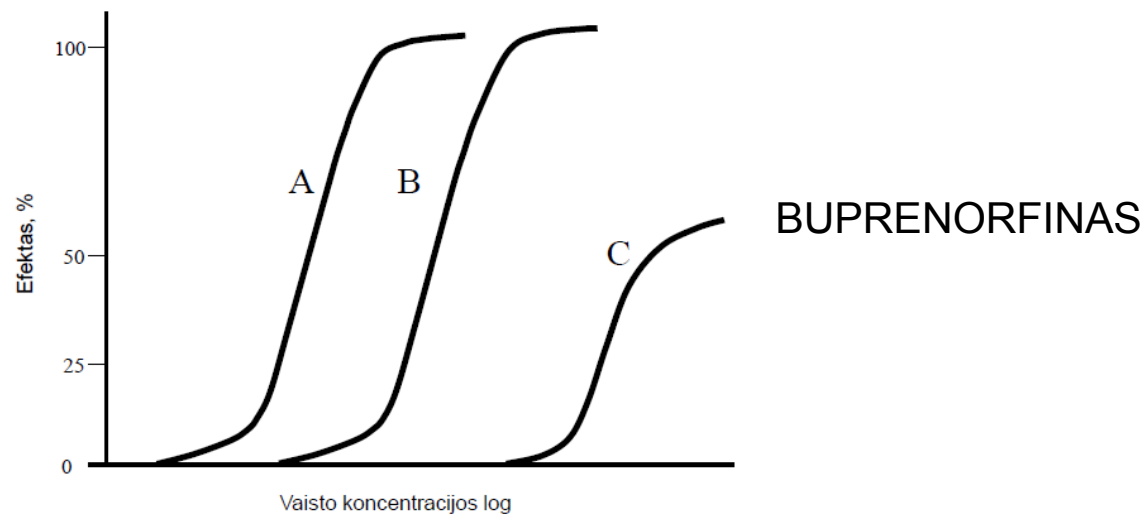
- ❖ **Doreta** (tramadolio hidrochloridas 37,5mg+Paracetamolis 325mg tabletės



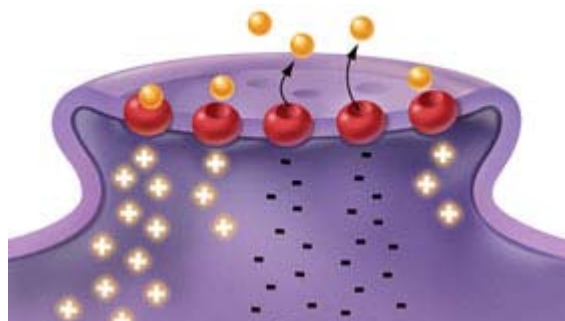
DALINIS AGONISTAS - BUPRENORFINAS



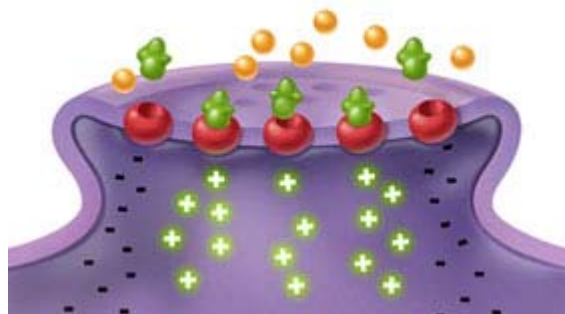
- ❖ Buprenorfinas - opioidinis analgetikas, kuris stipriai jungiasi su μ receptoriumi, bet veikia jį silpnai – dalinis agonistas
- ❖ Būdingas labai lėtas atsiskyrimas nuo μ receptorių – gali neantagonizuoti naloksonas, maža priklausomybės tikimybė



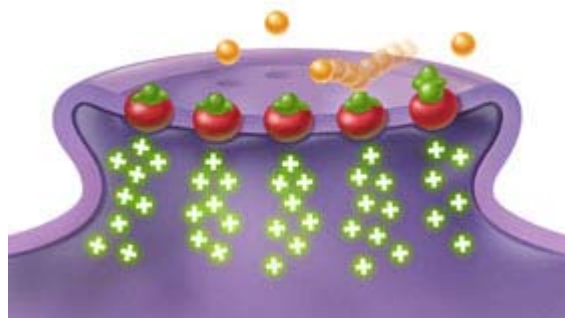
BUPRENORFINAS



Vartojančiam opioidus žmogui
opioidas atsijungia nuo μ receptorių
Atsiranda pirmi nutraukimo simptomai



Pradedama skirti buprenorfino
Jis jungiasi su receptoriais



Didelis afinitetas – neleidžia prisijungti
kitam opioidui

BUPRENORFINAS



- ❖ Indikacijos - trumpalaikis vidutinio stiprumo ir stipraus skausmo malšinimas - pleistras
- ❖ Vartojamas kaip metadonas opioidų vartotojų detoksikacijai ir gydymui (yra formų su naloksonu)- poliežuvinė tabletė
- ❖ Dozė 0.3 mg IR ar IV kas 6 h
- ❖ Galima pakartoti po 30 – 60min jei nėra tinkamos analgezijos
- ❖ 0.3 mg = 10 mg morfino

BUPRENORFINAS – TRANSDERMINIS PLEISTRAS



- ❖ Pradinė dozė 5 mg, dozės nedidinti 3 paras
- ❖ Pleistrą laikyti užklijuotą 7 paras iš eilės.
- ❖ Absorbuoto vaistinio preparato kiekis šiek tiek priklauso nuo vartojimo vietos. Užklijavus ant viršutinės nugaros dalies odos, ekspozicija būna maždaug 26 % didesnė, palyginti su užklijuotu ant krūtinės ląstos šonų
- ❖ Pleistrą nuėmus – 24 h neskirti kitų analgetikų
- ❖

BUPRENORFINAS – FK



- ❖ Per os -85% suardomas pirmo pasažo metu
- ❖ Maždaug 96 % buprenorfino prisijungia prie plazmos baltymų
- ❖ CYP 3A4 inhibitoriai didina plazmoje konc.

BUPRENORFINAS



SUBUTEX 0,4, 2, 8 mg poliežuvinės
tabletės



Norspan 5, 10, 20 $\mu\text{g}/\text{h}$ transderminis
pleistras



MIŠRUS AGONISTAS- ANTAGONISTAS - NALBUFINAS



- ❖ Nalbufinas – opioidas, κ agonistas ir μ antagonistas
- ❖ Indikacijos – trumpalaikis vidutinio stiprumo ir stipraus skausmo malšinimas
- ❖ Perioperacinio skausmo malšinimas
- ❖ Ilgam vartojimui netinka
- ❖ Dozė – 10-20 mg kas 3-6 h IV, IR, SC
- ❖ Max dozė 160 mg
- ❖ Veikimo pradžia 2- 3 min IV ir 15 min IR, SC
- ❖ T/2 -5 h
- ❖ Analgetinis poveikis - 3 -6 h

NALBUFINAS



- Indikacijos – trumpalaikis vidutinio stiprumo ir stipraus skausmo malšinimas
- Perioperacinio skausmo malšinimas
- Ilgam vartojimui netinka
- Dozė – 10-20 mg kas 3-6 h IV, IR, SC
- Max dozė 160 mg
- Veikimo pradžia 2- 3 min IV ir 15 min IR, SC
- T/2 -5 h
- Analgetinis poveikis - 3 -6 h

NALBUFINAS



- ❖ 10 mg nalbufino sukelia kvėpavimo slopinimą kaip 10 mg morfino. Bet nuo 30mg kvėpavimo slopinimas nedidėja
- ❖ Nuo 50 mg – nestiprėja analgetinis poveikis
- ❖ Nalbufino sukeltą kvėpavimo slopinimą ne visada antagonizuoja naloksonas
- ❖ Metabolizuojamas kepenyse – 7 neaktyvūs metabolitai, šalinamas per inkstus
- ❖ Duomenų apie vartojimą inkstų ir kepenų funkcijos metu nėra

NALBUFINAS- SAŲVEIKA



- ❖ DRAUDŽIAMA – su morfino agonistais – mažinamas analgetinis poveikis dėl konkurencinės blokados. Jei pacientas priklausomas opioidų – sustiprėja nutraukimo simptomai
- ❖ CNS slopinantys vaistai ir alkoholis – didina kvėpavimo slopinimo riziką
- ❖ 36% sedacija
- ❖ Dažnesnės haliucinacijos, košmarai, disforija

NALBUFINAS - LIETUVOJE



NALPAIN 10mg/ml injekcinis tirpalas

ANTAGONISTAI



- ❖ Naloksonas – tikras opioidinių receptorių antagonistas, blokuoja visus opioidinius receptorius
- ❖ Indikacijos – ūminis opioidų perdozavimas (analgezijos panaikinimas)
- ❖ Dozė 0.1 – 0.4 mg IV, toliau kartojama 0.4 – 0.8 mg IV pagal poreikį (iki 2 mg)
- ❖ Galima vartoti IV, IR, SC
- ❖ Pooperaciniam kvėpavimo slopinimui antagonizuoti galima naudoti po 0.1 -0.2 mg kad išvengti analgezijos išnykimo
- ❖ Nepamiršti - kai kurių opioidų poveikis ilgesnis

NALOKSONAS – NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS



- ❖ Sujaudinimas
- ❖ Hipotenzija, hipertenzija
- ❖ ST ar SV
- ❖ Parestezijos
- ❖ Grand mal traukuliai
- ❖ Ūmūs nutraukimo simptomai

NALOKSONAS



- ❖ Naudos /rizikos santykis nėštumo metu, naujagimiui
- ❖ Patekimas į pieną nežinomas
- ❖ Duomenų apie vartojimą inkstų, kepenų ligomis sergantiems nėra
- ❖ Metabolizmas – kepenyse į naloksono – 3 – gliukuronidą
- ❖ T/2 30- 81 min
- ❖ Šalinamas per inkstus

NALOKSONAS LIETUVOJE



- ❖ NALOXONUM WZF Polfa 400
mikrogramų /ml injekcinis/infuzinis tirpalas
- ❖ NEXODAL 0,4 mg/ml injekcinis tirpalas

OPIOIDINIAI ANALGETIKAI IR IFN



- ❖ 1/3 pacientų su IFN (kreatinino klirensas < 50 mL/min vartoja opioidinius analgetikus skausmo malšinimui

Davison SN. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity, and management. Am J Kidney Dis. 2003;42:1239-1247

- ❖ Opioidų skyrimas tokiems pacientams tampa iššūkiu, nes tenka balansuoti tarp adekvataus skausmo malšinimo ir perdozavimo rizikos dėl sutrikusio vaisto ir/ar jų metabolitų klirensa
- ❖ HD metu reikia įvertinti opioidinio analgetiko ir jo metabolitų savybes, taip pat HD ypatumus – filtro porų dydį, dializato tėkmės greitį, efektyvumą ir metodą (intermituojanti ar pastovi technika), kad pasiekti tinkamą analgeziją be pašalinių reakcijų

OPIODAI IFN METU



- ❖ Morfinas – pačio morfino šalinimas nekinta - kumuliuojasi M6G (kvėpavimo depresija) ir M3G (sujaudinimas)
- ❖ HD metu morfinas šalinamas
- ❖ M6G šalinamas HD metu lėtai dėl lėtos difuzijos iš CNS
- ❖ Po HD “rikošeto sindromas” – pašalinus iš plazmos HD metu difunduoja iš audinių – analgezija ir sedacija

- ❖ Kodeinas – klirensas IFN labai sutrinka – kumuliuojasi M6G, C6G - vengti
- ❖ Didelis pasiskirstymo tūris, molekulinis dydis – blogai šalinama HD metu
- ❖ Lėtinio kodeino vartojimo atveju toksiniai kumuliacijos reiškiniai stebimi 2/3 pacientų

OPIODAI IFN METU



- ❖ Metadonas ir jo metabolitai šalinami su šlapimu (20-50%) ir išmatomis (10-45%)
- ❖ Nėra duomenų apie pašalinius metadono poveikius IFN metu
- ❖ HD metu - metadonas didele dalimi jungiasi su baltymais, šalinamas blogai – nereikalinga papildoma dozė po HD
- ❖ Fentanilis – metabolizmas kepenyse, metabolitai neaktyvūs. Klirensas sumažėja tik terminalinėse stadijose
- ❖ HD metu nešalinamas – mažai tirpus H₂O, didele dalimi susijungęs su baltymais, ↑V_d

OPIODAI IFN METU



- ❖ Meperidinas – susidaro toksinis metabolitas normeperidinas, kuris kumuliuojai i turi CNS dirginantį poveikį. Jo $T/2$ ↑ yra 5-10 x meperidino, IFN dar prailgėja.
- ❖ Pacientams su uremija CNS dirginantis poveikis dar ryškesnis
- ❖ HD metu šalinamas vaistas ir mrtabolitas
- ❖ Nenaudoti IFN metu

- ❖ Tramadolis - Kr Kl < 30 mL/min rekomenduojama tramdolio intervalus didinti iki 12 h, max paros dozė 200 mg.
- ❖ Tik 7% pašalinama HD metu



OPIOIDŲ VARTOJIMAS IFN METU

Opiodas	Rekomendacija	Komentaras
Morfinas	Vartoti, atsargiai, koreguoti dozę	Metabolitų kumuliacija - ↑ terapinis ir pašaliniai poveikiai
Oksikodonas	Vartoti, atsargiai, koreguoti dozę	Vaisto ir metabolitų kumuliacija – toksinis ir CNS slopinantis poveikis
Kodeinas	Nevartoti	Metabolitų kumuliacija - toksinis poveikis
Metadonas	Atrodo saugus	Metabolitai neaktyvūs
Fentanilis	Atrodo saugus, tačiau dozė ↓	Metabolitai neaktyvūs, atrodo, kad nėra pašalinių reakcijų rizikos, monitoruoti ilgalaikio vartojimo metu
Meperidinas	Nevartoti	Metabolitų kumuliacija - ↑ pašaliniai poveikiai
Tramadolis	Vartoti, atsargiai, koreguoti dozę	

REKOMENDUOJAMOS DOZĖS KOREKCIJOS IFN METU



GFG (ml/min)	Morfinas	Oksikodonas	Metadonas	Fentanilis
>50	100%	50 -100%	100%	100%
10-50	50-75%	50%	100%	75-100%
<10	25-50%	25%	50-75%	50%

- Nurodoma procentinė dozės dalis
- Kodeinas, meperidinas nerekomenduojami

OPIOIDŲ VARTOJIMAS HD METU



Opiodas	Rekomendacija	Komentaras
Morfinas	Vartoti atsargiai arba nenaudoti	Pats vaistas ir jo metabolitai šalinami HD metu Sėti pacientą dėl rikošeto ar nepakankamos analgezijos
Oksikodonas	Nevartoti	Nėra duomenų apie vartojimą HD metu
Kodeinas	Nevartoti	Metabolitų kumuliacija - toksinis poveikis
Metadonas	Atrodo saugus	Metabolitai neaktyvūs, bet atsargus vartojimas nes pats vaistas nedializuojamas
Fentanilis	Atrodo saugus	Metabolitai neaktyvūs, bet atsargus vartojimas nes pats vaistas blogai dializuojamas
Meperidinas	Nevartoti	Mažai duomenų apie vaisto ir jo metabolitų dializavimą, ↑ pašalinių poveikių rizika
Tramadolis	Vartoti atsargiai arba nenaudoti	

OPIOIDAI KEPENŲ FUNKCIJOS NEPAKANKAMUMO METU



- ❖ Kepenys yra pagrindinė opioidų metabolizmo vieta
- ❖ Kepenų nepakankamumo metu
↓metabolizmas ir vaistas kumuliuojai ypač po pakartotinio paskyrimo
- ❖ OPIOIDŲ DOZĖS TURI BŪTI MAŽINAMOS KEPENŲ PAŽEIDIMO METU AR ILGINAMAS INTERVALAS TARP DOZIŲ

OPIODAI KEPENŲ FUNKCIJOS NEPAKANKAMUMO METU



- ❖ Vaistų metabolizmo sutrikimai atsiranda tik esant ryškiam kepenų pažeidimui dėl kepenų parenchimos didelio rezervo.
- ❖ I fazės metabolizmas- oksidacija dalyvaujant P450 sutrinka labiau nei II fazės metabolizmas – gliukuroninimas

OPIODAI KEPENŲ FUNKCIJOS NEPAKANKAMUMO METU



Opiodas	Rekomendacija	Komentaras	Dozavimas
Morfinas	Vartoti atsargiai, sekti dėl sedacijos	Esant ryškiam pažeidimui nemetabolizuojamas	↑ intervalą tarp dozių bent 2 kartus
Oksikodonas	Vartoti atsargiai, sekti perdozavimo simptomus	Esant ryškiam pažeidimui nemetabolizuojamas	↓ dozę ½- 1/3
Kodeinas	Nevartoti	Blogas analgetinis veikimas – nėra metabolitų	-
Metadonas	Nepatariama	Galima kumuliacija	-
Fentanilis	Atrodo saugus	Didesnę įtaką turi kraujotakos kepenyse sumažėjimas nei funkcijos sutrikimai	Dozės koreguoti nereikia
Meperidinas	Nevartoti	Kumuliuojasi norpetidinas	-
Tramadolis	Vartoti atsargiai arba nenaudoti	Galima kumuliacija	dozė 50 mg kas 12 h

AMŽINIAI POKYČIAI



- ❖ Skausmo suvokimas - atsakas į nestiprų skausmą yra sumažintas, tačiau pagyvenę žmonės jautresni didelio intensyviam skausmui
- ❖ Padidėjęs skausmo suvokimo slenkstis – pavėluota diagnostika, blogesni gydymo rezultatai
- ❖ Struktūriniai, biocheminiai ir funkcionalumo pokyčiai -
↓nervinių skaidulų tankis, neuronų skaičiaus ↓,
neurotransmitterių konc ↓ , lėtesnis impulso sklidimas
nervine skaidula periferinėje ir CNS
- ❖ Nepkankamas analgetikų skyrimas – baimė perdozuoti, polifarmacija
- ❖ Atsakas į analgeziją geras kaip ir kitose amžiaus grupėse
- ❖ Dažnesni su CNS susiję efektai

AMŽINIAI POKYČIAI



- ❖ Senatvinė demencija – nurodymų laikymasis, skausmo apibudinimas, gydymo vertinimas (hiper – pašaliniai reiškiniai, hipo – nepakankama analgezija)
- ❖ Absorbcija kinta mažai
- ❖ ↑ riebalinė masė - ↑ Vd
- ❖ ↓ H₂O - ↑ pikinė koncentracija
- ❖ Hepatinio metabolizmo pokyčiai - ↓ I fazės metabolizmas, ↑ konc. vaistų su dideliu pirmo pasažo metabolizmu
- ❖ ↓ eliminacija – 70m. – KrKI- 40; 80m. – Kr KI – 30, metabolitų kumuliacija
- ❖ ↑ receptorių jautrumas

GYDYMO YPTUMAI



- ❖ Transderminės formos - nurodymų laikymasis, tinkamos pacientams su rijimo sutrikimais
- ❖ Mažesnė pradinė dozė, ilgesni intervalai, lėtas titravimas
- ❖ Transderminis fentanilis ir buprenorfinas – tinkamiaus
- ❖ Peržiūrėti vartojamų vaistų sąrašus
- ❖ Išlaidos

OPIODAI- NĖŠTUMAS



- ❖ Teratogeninis poveikis nežinomas
- ❖ Nėštumo metu naudojamas tik neabejotinai būtiniais atvejais - nauda viršija riziką
- ❖ Nėštumo laikotarpiu vartojant opioidus, naujagimiams būna nutraukimo simptomų: vėmimas, irzlumas, hiperaktyvumas, drebulys, traukuliai ir rėkšmingas verkimas
- ❖ Kvėpavimo depresija ir CNS slopinimas naujagimiui naudojant gimdymo metu – lengvai praeina per placentą
- ❖ Metadonas - naujagimiams reikėtų stebėti QT trukmę EKG ir sekti dėl galimų aritmijų
- ❖ Gimdymo slopinimas - morfinas
- ❖ Petidinas - plazmoje petidinas susijungęs su rūgščiuoju glikoproteinu. Naujagimiai šio baltymo turi mažiau, jų kraujyje ↑laisvo petidino. Mažas petidino metabolizmas naujagimiams - ↓norpetidino

OPIOIDAI –ŽINDYMAS



- ❖ Opioidai – patenka į motinos pieną - gali sukelti sedaciją ar kvėpavimo slopinimą žindomam kūdikiui
- ❖ Morfino negalima skirti maitinančioms krūtimi motinoms
- ❖ Fentanilis - žindymą reikia nutraukti gydymo metu. Žindyti galima pradėti tik > 72 h pašalinus transderminį pleistrą
- ❖ Vartojanti metadoną motina gali maitinti kūdikį, tačiau dozės turi būti kiek galima mažesnės ar dalinamos kelis kartus per dieną
- ❖ Max koncentracija piene po 4-5 val ir sudaro 2-3% motinos plazmos koncentracijos
- ❖ Jei motina vartoja dideles metadono dozes, reikia maitinimą nutraukti palaipsniui
- ❖ KODEINAS - žindymo metu moterims- greitoms metabolizuotojoms susidaro dideli morfino kiekiai piene ir serume.
- ❖ Morfinas piene sukelia kūdikio mieguistumą, kvėpavimo slopinimą – būtinas perspėti moterį apie kūdikio stebėjimą

AČIŪ UŽ DĒMESĻ

