

Helyiérzéstelenítők, általános érzéstelenítők, kábító fájdalomcsillapítók

Varga Balázs Pharm.D., PhD

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Debreceni Egyetem

Általános érzéstelenítők

- Cél: reverzibilisen kikapcsolni a:
 - ☐ Szenzoros/motoros/vegetatív reflexeket
 - ☐ Fájdalomérzést,
 - ☐ figyelmet, öntudatot
- Fő összetevői:
 - ☐ analgesia
 - ☐ amnesia (anterograd, retrograd)
 - ☐ izomrelaxáció (immobilitás)
 - ☐ hypnosis (eszméletvesztés)
 - ☐ szenzoros/autonóm funkciók csökkentése/csillapítása (stabilitás!)

Általános érzéstelenítés

■ Az anaesthesia fő szakaszai/fázisai:

- ☐ premedicatio
- ☐ anesztézia indukció
- ☐ anesztézia fenntartása
- ☐ ébredés
- ☐ postoperatív

Általános érzéstelenítés

■ Történelem:

- ☐ ősi Egyiptom: morfin, szkopolamin
- ☐ középkor: etanol
- ☐ 1842 – Henry Morton – dietil-éter
- ☐ 1845 – Horace Wells - N_2O
- ☐ 1847 – James Simpson – chloroform
- ☐ 1935 – Lundy – barbiturátok (tiopental)
- ☐ 1956 – halothan
- ☐ 1960 – benzodiazepinek, stb (TIVA)

Altatásban használt gyógyszerek

- ☐ **narcoticumok (generál anesztetikumok)**

- intravénás narkotikumok
 - ☐ benzodiazepinek
 - ☐ barbiturátok
 - ☐ etomidát
 - ☐ ketamin
 - ☐ propofol
- inhalációs narkotikumok
 - ☐ gáz narkotikumok
 - N_2O
 - ☐ illékony narkotikumok
 - halothan
 - sevofluran
 - enfluran
 - isofluran

- ☐ **kábító fájdalomcsillapítók**

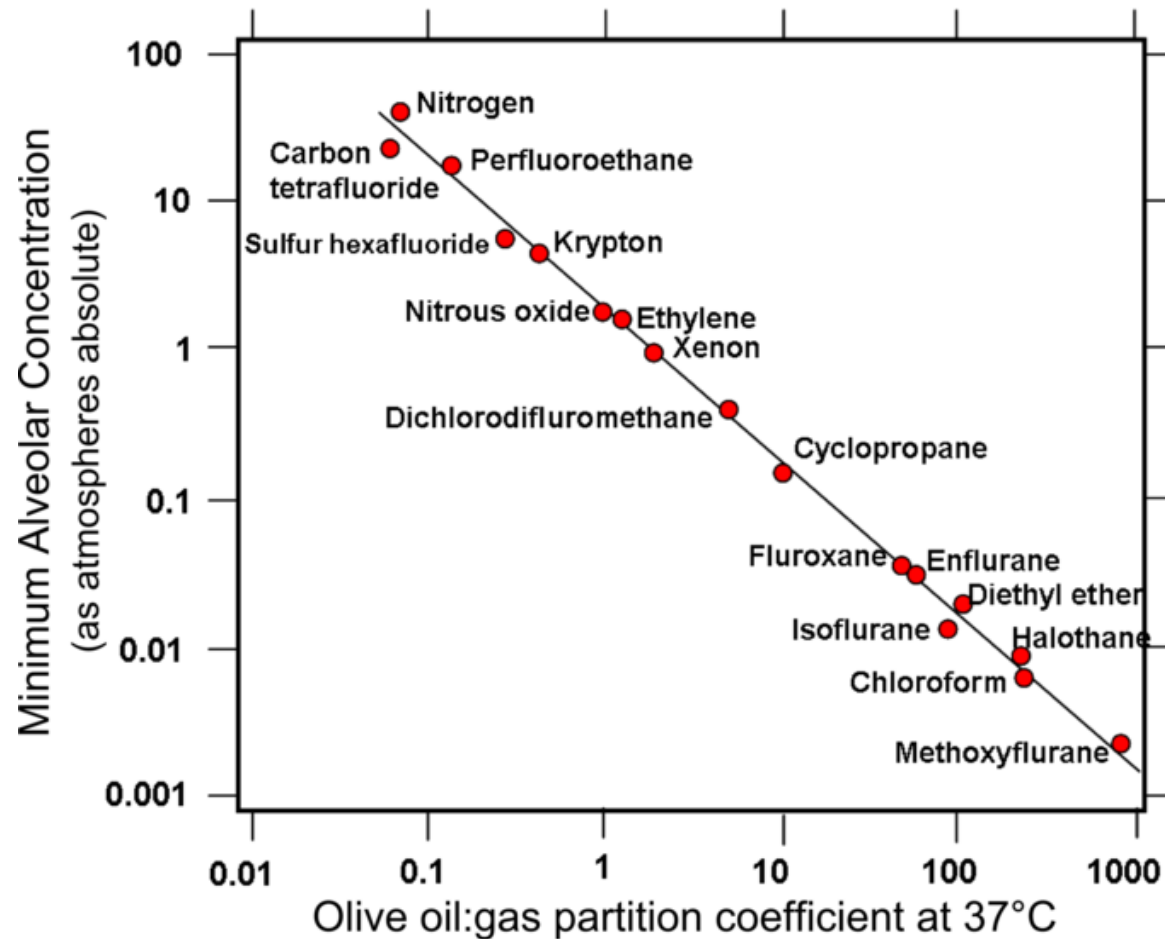
- fentanyl, sufentanyl
- morfin
- pethidin (meperidin)

- ☐ **perifériás izomrelaxánsok**

- nem depolarizáló izomrelaxánsok
 - ☐ pancuronium
 - ☐ mivacurium
- depolarizáló izomrelaxánsok
 - ☐ szukcinil-kolin

Teóriák az anesztetikus hatásról

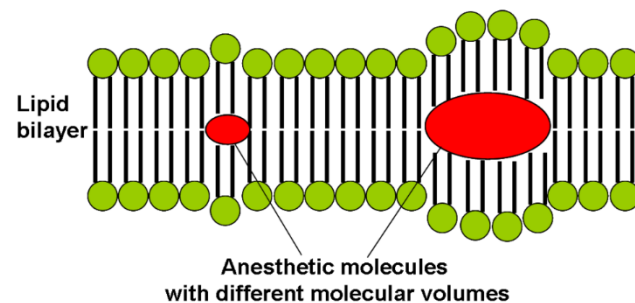
The Meyer-Overton correlation for anesthetics



Teóriák az anesztetikus hatásról

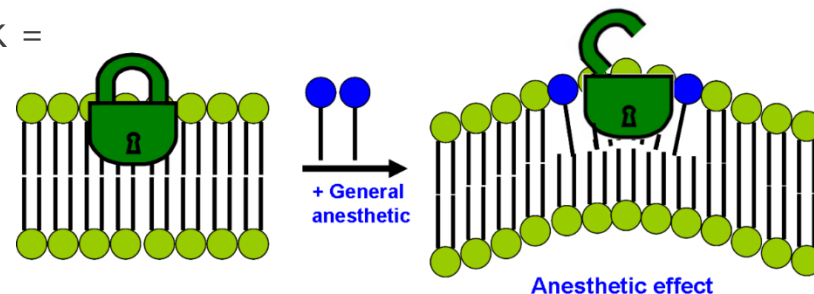
► Mayer-Overton lipid teória/expanziós hipotézis

- hidrofób anesztetikumok → akkumulálódnak a lipid membránban → torzítják és szétnyomják (vastagít) (térfogat kiszorítás miatt) → reverzibilises megváltoztatják a membrán ion csatornáknak = anesztetikus hatás.

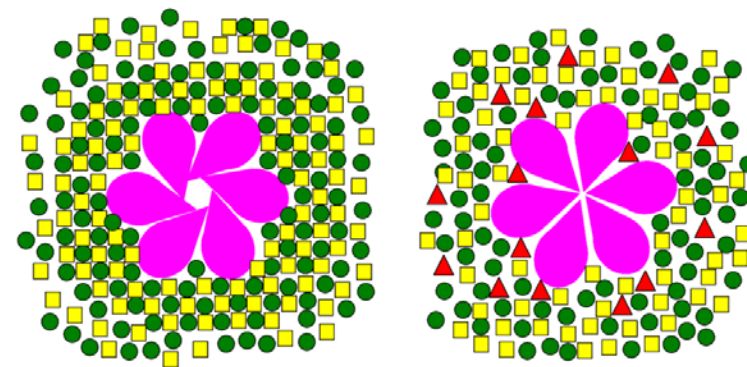


► Modern lipid hipotézis

- Az általános érzéstelenítők megváltoztatják a membrán oldalnyomását ami befolyásolja a membrán ioncsatornák konformációját (zöld lakat)
- Növelhetik a membránfliditást, ami nyithat/zárhat ioncsatornákat



Anesthetic (oleamide) -induced closure of gap junction membrane channels



Well-ordered lipid/cholesterol ring around the gap junction connexon is keeping it open

Anesthetic oleamide disrupts this lipid/cholesterol ring, promoting a conformational change in connexon (closure)

► Membrán fehérje hipotézis

- Az általános érzéstelenítők kölcsönhatnak bizonyos fehérjék (pl. ion csatornák) hidrofób kötőhelyeivel

Általános érzéstelenítés

■ Általános érzéstelenítők hatásmechanizmusa:

- feszültségfüggő Na^+ csatornák gátlása
 - általános és helyi érzéstelenítők is
 - DE: i.v. nem adunk lidokaint, prokaint
- T és L-típusú Ca^{2+} csatornák gátlása
- NMDA R gátlás (glutamát-rec kation csatorna)
 - $\text{Ca}^{2+}\downarrow$
- GABA_A R agonizmus – (agonista vs. allosztérikus modulátor)
 - inhalációs narkotikumok
 - intravénás narkotikumok (BZD, barbiturátok)
- mAChR gátlás
 - halothan, isofluran, sevofluran

■ Hatás helyei:

agytörzs (formatio reticularis) – cardiovascularis/légzőrendszeri depresszió, altató hatás, eszméletvesztés

hippocampus – amnesia, figyelem- és eszméletvesztés

premotor cortex/gerincvelő – izomrelaxánsok, reflexek↓

szensoros kéreg, thalamus, spinothalamicus pálya - fájdalomcsillapítás

Általános érzéstelenítés

■ Narkózis stádiumai (ether narcosis)

1. stadium analgesiae
 - narkózis indukció → szabályos légzés megszűnik
 - analgesia, amnézia, végül öntudat elvesztése, kisebb sebészi beavatkozások elvégezhetők
2. stadium excitationis
 - öntudat elvesztése → rendszeres légzés
 - izomtónus ↑, vérnyom↑, szívfreq↑
 - reflexek↑ = heves reakciók, menekülés; különösen alkoholistáknál, hyperthyreosisos betegeknél és drogfogasztóknál
3. stadium tolerantiae (műtéti érzéstelenítés)
 - műtéti eljárásokat ebben a fázisban végzik
 - szabályos légzés → asphyxia
 - izomtónus↓, reflex↓
 - általános érzéstelenítés
további 4 alfázisra osztható (köv dia)
4. stadium paralyticum (asphyxia)
 - túlادagolás
 - vérnyom↓ bradycardia

	<i>Pupillák tágassága/fény érzékenysége</i>	<i>Légzés</i>	<i>Vázizom- tónus</i>	<i>Reflexek</i>
<i>I. Stadium analgesiae</i>	Normál Fényre jól reagál	-	-	-
<i>II. Stadium excitationis</i>	Tág Fényre jól reagál	Szaporává válik	Fokozódik	-
<i>III. Stadium tolerantiae</i>				
<i>III/1</i>	Szűkek/közepesen tágak Fényre reagál	-	-	Conjunctiva-reflex Ø, gyengül a nyelési, hányási, köhögési
<i>III/2</i>	Közepesen tágak Fényre reagál	Mellkasi légzés jelentősen csökken	Csökken Sebészi beavatkozás!	Corneareflex Ø
<i>III/3</i>	Tág Fényre alig reagál	Mellkasi légzés megszűnik, rekeszi légzés	<i>Simaizom-</i> tónus csökken	Reflexes glottis-zárás Ø
<i>III/4</i>	Tág Fénymerev	Bordaközi izmok bénulásától légzésmegállásig	-	-
<i>Stadium paralyticum</i>	Üveges tekintet Tág Fényre nem reagál	Teljes légzésbénulás	-	-

Inhalációs általános érzéstelenítést befolyásoló faktorok

- minimális alveoláris koncentráció (MAC)
 - relatív potenciál (hatáserősség)
 - intraalveoláris narkotikum koncentráció (MAC_{50})
 - módosított MAC: MAC_{EI50}

- Vér oldékonyság (vér : alveoláris gáz megoszlási hányados)
 - alacsony – gyors kezdet
 - magas – lassú kezdet
- Lipid oldékonyság „1” (lipid : gáz megoszlási hányados) – lipidhipotézis/teória
 - magas - gyors kezdet
 - alacsony - lassú kezdet
- Lipid oldékonyság „2” (zsír: vér megoszlási hányados) – akkumuláció zsírban
 - magas: lassú ébredés
 - alacsony: gyors ébredés
- „agyi oldékonyság” (agy: vér megoszlási hányados)
 - magas: gyors kezdet
 - alacsony: lassú kezdet

- Anesztetikum koncentrációja a belélegzett levegőben (inhalációs koncentráció)
 - Ficks-törvény
- Alveoláris ventilláció
 - anesztézia indukció

Az inhalációs anaestheticumok hasznosulását befolyásoló tényezők

1. Anaestheticumok parciális nyomása a belélegzett keverékben
2. Alveoláris ventiláció mértéke (légzési perctérfogat)
3. Inhalációs anestheticum átjutása a tüdő alveolárisaiból a vérbe (= A sejtmembránok állapota a tüdő alveolusaiban)
4. Az anaestheticum vénás és artériás parciális nyomáskülönbsége (el kell oszlania a vérben) (= Perctérfogat)
5. Az anaestheticum átjutása a vér-agy gáton (= A sejtmembránok állapota az agyszövetben)
6. Az anaestheticum oldékonysága a vérben/agyszövetben/zsírban (lásd előző dia)
7. Életkor, egyéni érzékenység

Általános érzéstelenítés

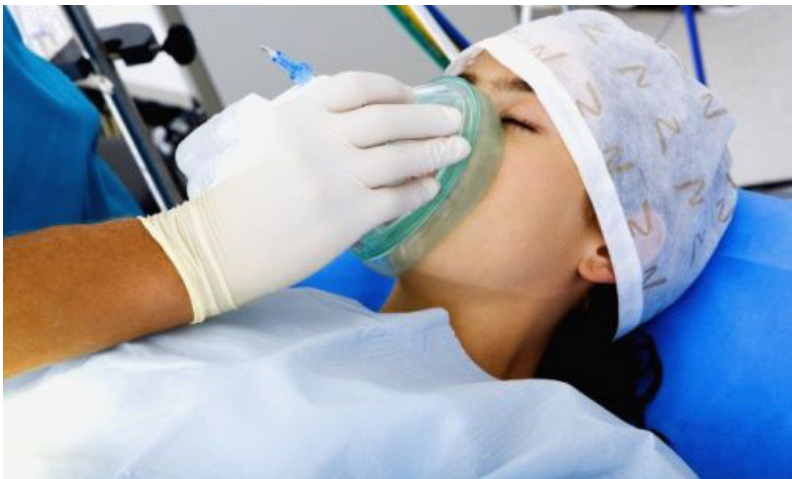
■ Az anesztézia veszélyei:

- ☐ hányinger, hányás
- ☐ aspiratio (fulladás, Mendelsohn-szindróma (=aspirációs pneumonia))
- ☐ hypotensio (keringés-összeomlás)
- ☐ negatív inotróp hatások
- ☐ légzés depresszió
- ☐ allergiás reakció
- ☐ hepatotoxikus hatások

Anesztetikumok

```
graph TD; A[Anesztetikumok] --> B[Inhalációs anesztetikumok]; A --> C[Intravénás anesztetikumok];
```

Inhalációs anesztetikumok



Intravénás anesztetikumok



Inhalációs anesztetikumok

- N_2O (dinitrogén-oxid) – „nevető gáz”/”kéjgáz”
 - 25% O_2 , 75% N_2O
 - alacsony vér oldékonyság (gyors narcosis indukció)
 - gyors felszívódás a tüdőből (másodgáz effektus) – anesztézia bevezetésénél előny
 - diffúzionális hypoxia
 - O_2 kiszorítás – relatív hypoxia (ébredésnél)
 - Hatásmech.:
 - opioid neuronokat stimulál a limbikus rendszerben
 - indikáció: fájdalomcsillapító hatás
 - „igény szerinti maszk” – fájdalomcsillapítás szüléskor
 - mellékhatás: > 6 h – metionin szintáz gátlás → anaemia, leukopenia
 - ellenjavallat: ileus, PTX – zárt testüregekben nő a nyomás (N_2 -kiszorítás miatt)

- éter
 - folyékony szobahőn
 - „vitrum fuscum”
 - jelentős izomrelaxáns hatás
 - vérnyom↑ (indirekt szimpatomimetikus hatás)
 - elavult szer



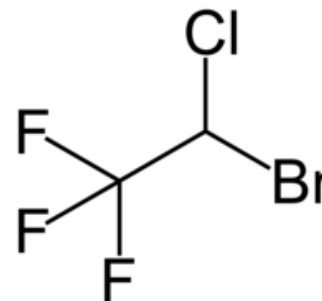
Nitralgin: 50% N_2O ; 50% O_2



Inhalációs anesztetikumok

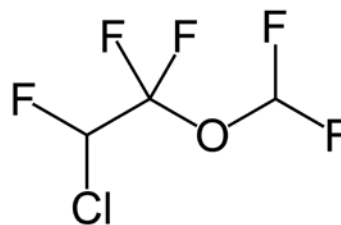
■ halotán

- halogénezett vegyület, alacsony költségű
- magas vér-oldékonyság – lassú indukció
- magas lipid : vér megoszlási hányados – lassú ébredés
- KIR, vagus izgatás →
 - bradycardia
 - hypotensio
- tocolysis (szülés közben ne alkalmazzuk!!!)
- bronchodilatatio
- mellékhatás:
 - aritmia (myocardiumot érzékenyíti katekolaminokra – ellenjavallt: pheochromocytoma)
 - halotán hepatitis
 - 1/100.000
 - trifluoracetát (metabolit)
 - ismételt expozíció esetén
 - malignus hyperthermia
 - túlzott Ca^{2+} felszabadulás
 - magas láz, görcsök, magas vérnyom, DIC, aritmia
 - terápia: danthrolen



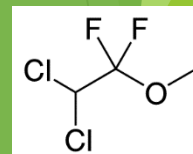
■ enflurán

- halotán alternatívája
- hasonló farmakokinetikai tulajdonságokkal
- metabolizmus: görcskeltő metabolitok!
- mellékhatás: epileptiform görcsök



■ metoxyflurán

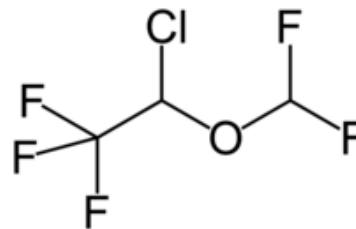
- nincs méhizomrelaxáló hatásuk – szüléset!
- metabolizmus: fluorid - vesetoxikus hatás (krónikus vese elégtelenség, diabetes insipidus)



Inhalációs anesztetikumok

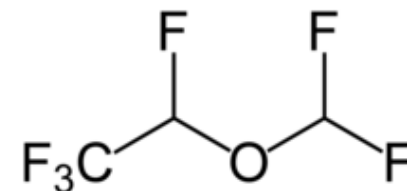
■ izoflurán

- ☐ alacsony vér oldékonyság (gyorsabb indukció)
- ☐ gyakran használt
- ☐ artériás értágulat
 - hypotonia
 - coronary steal hatás (ellenjav: myocard. ischaemia)



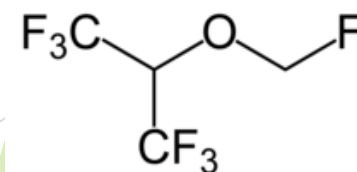
■ dezflurán

- ☐ alacsony vér oldékonyság (gyors indukció), alacsony lipid : vér megoszlási hányados (gyors ébredés) →
- ☐ → „egy napos sebészet”
- ☐ szerkezeti hasonlóság izofluránhoz
- ☐ légúti irritáció, broncho/laryngospasmus (indukcióra nem használatos)



■ szevoflurán

- ☐ alacsony vér oldékonyság (gyors indukció), alacsony lipid : vér megoszlási hányados (gyors ébredés)
- ☐ csökkent mellékhatásprofil
- ☐ CO keletkezés (ha a CO₂ abszorbáns kiszárad a lélegeztető gépben)



Intravénás anesztetikumok



■ Csoportosítás

- barbiturátok (thiopental - Trapanal®)
- etomidát
- propofol (Diprivan®)
- BZD-ek (midazolam - Dormicum®)
- ketamine (Calypsol®)

■ Barbiturátok

□ tiopentál

- ultragyors/ultrarövid hatás (20 sec./10-20 min.)
- magas lipid-oldékonyság – ismételt adás - akkumuláció!
 - csak indukcióra!
- légzésdepresszió
- cardiovascularis depresszió
- indikációk: görcsgátló hatás,
- mellékhatás: porphyriás betegnél → halálos rohamot indíthat, mert indukálja az ALA szintázt

Intravénás anesztetikumok

□ etomidát

- gyorsan metabolizálódik
- nincs kardiovaszkuláris depresszió
 - Indikáció:
akut koronária szindrómában, balkamra fibrilláció esetén
(csökkent kardiovaszkuláris rezervvel rendelkező betegeknél)
- krónikus alkalmazás → szuprimálja a mellékvesekérget →
kontraindikált akut mellékvese elégtelenségben
- dózis: 0,3 mg/kg

□ propofol

- gyakran használt anesthesia indukció/fenntartás
- nincs akkumuláció – gyors metabolizmus → hosszú távú alkalmazás
- vérnyom ↓, negatív inotróp hatása van
- dózis: 2mg/kg

□ ketamin

- szerkezeti hasonlóság – phencyclidin (hallucinogén)
- Hatásmech: non-kompetitív NMDA antagonist, AMPA-agonista, D2-rec parciális agonista, opioid rec. agonista, 5HT_{2A}-rec agonista
- disszociatív anesztéziát okoz: amnézia, fájdalomcsillapítás, de!
öntudat megtartott
- eufória, hallucinációk, rémálmok (különösen gyerekekben)
 - támogató terápia: BZD!
- szívfreq↑, vérnyom↑, pozitív inotróp hatás
- ICP↑
- fájdalomcsillapító hatás: 0,5 mg/kg
- anesztézia bevezetésére: 2 mg/kg



Kis dózis: GABA_A-PAMok
Nagy dózis: GABA_A-agonisták



Az anesztézia klinikai fázisai

■ Műtét előtti fázis

- premedikáció (műtéti előgyógyszerelés/előkezelés)
 - savellenes terápia (H_2R blokkolók, PPI)
 - PONV (postoperative nausea&vomiting) (metoclopramid, „-szetron”- ok)
 - műtét előtti szorongásoldás (diazepam i.m./p.o.)
 - kolinolitikumok/paraszimpatolitikumok
 - szekréció csökkentésére
 - bradycardia megelőzésére

■ műtét alatti fázis (anesztézia bevezetés/fenntartás, ébredés)

- iv. anesztézia (TIVA = teljes intravénás anesztézia)
- inhalációs anesztézia (irritáló altatószer kerülendő)
- kiegyensúlyozott anesztézia
- + opioid fájdalom csillapítók, izomrelaxánsok

■ műtét utáni fázis

- ANTIDOTUM-ok (flumazenil, naloxon, neostigmin/physostigmin)
- O_2
- kolinészteráz bénító szerek



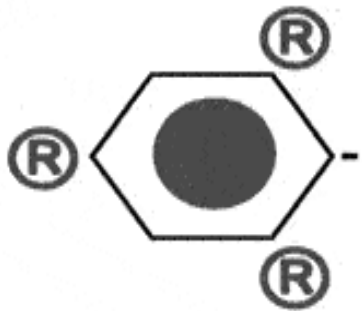
Helyiérzéztelenítők

Helyiérzéstelenítők szerkezete

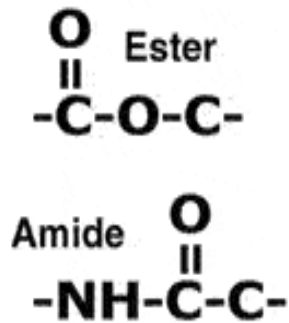
Szerkezet:

- Észterek: kokain, prokain, tetrakain
- Amidok: lidokain, bupivakain, ropivakain
- hidrofób szerkezet (belső kötőhely a fesz. függő Na^+ csatornákon)

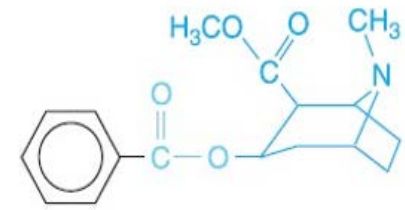
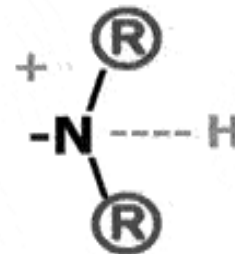
Aromatic Ring
Lipophilic portion



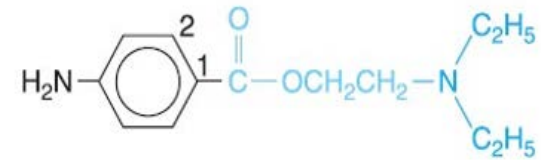
Intermediate Linkage



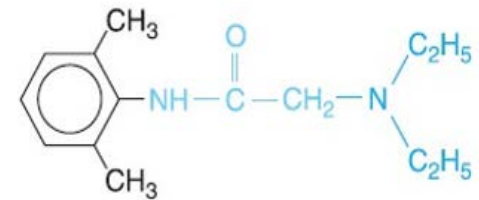
Terminal Amine
Hydrophilic Portion



COCAINE



PROCAINE



LIDOCAINE

Csoportok: Az “i” szabály

► Am*i*dok

Li*i*docaine

Bup*i*vacaine

Levobup*i*vacaine

Rop*i*vacaine

Mep*i*vacaine

Et*i*docaine

Pr*i*locaine

► Észterek

Procaine

Chlorprocaine

Tetracaine

Benzocaine

Cocaine

Hatékonyság, pK_a , Lipofilitás

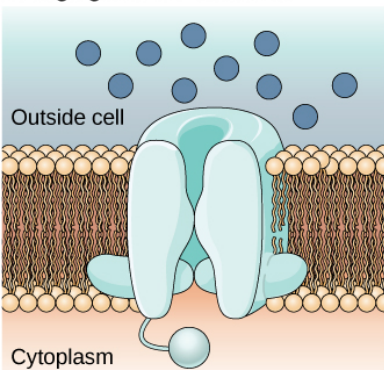
Hatóanyag	pK_a	Octanol/H ₂ O
Kis Potenciálú		
Procaine	8.9	100
Közepes potenciálú		
Mepivacaine	7.7	130
Prilocaine	8.0	129
Chloroprocaine	9.1	810
Lidocaine	7.8	366
Nagy potenciálú		
Tetracaine	8.4	5822
Bupivacaine	8.1	3420
Etidocaine	7.9	7320
Ropivacaine	8.1	
Levobupivacaine	8.1	3420

Helyi érzéstelenítők hatásmechanizmusa

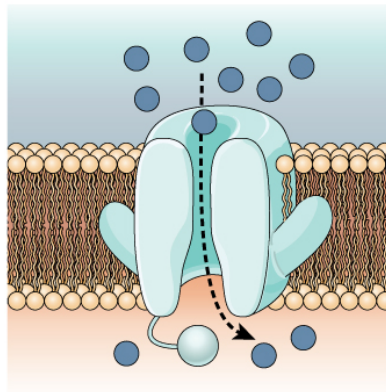
■ Hatásmechanizmus:

- fesz. függő Na^+ csatornák gátlása (belülről)
- használat-függő, feszültség függő hatások
- + adrenalin

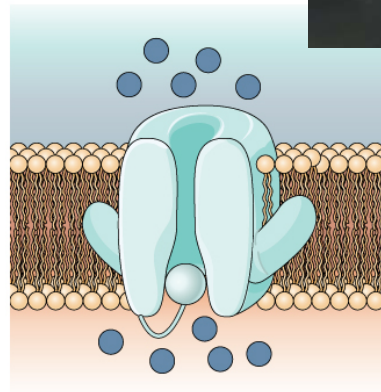
Voltage-gated Na^+ Channels



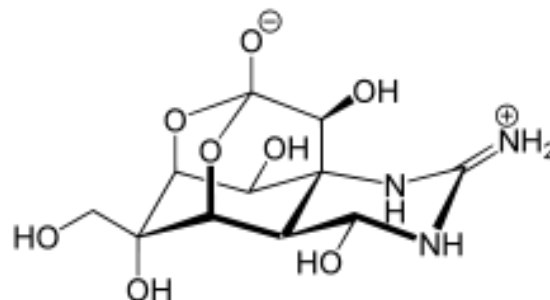
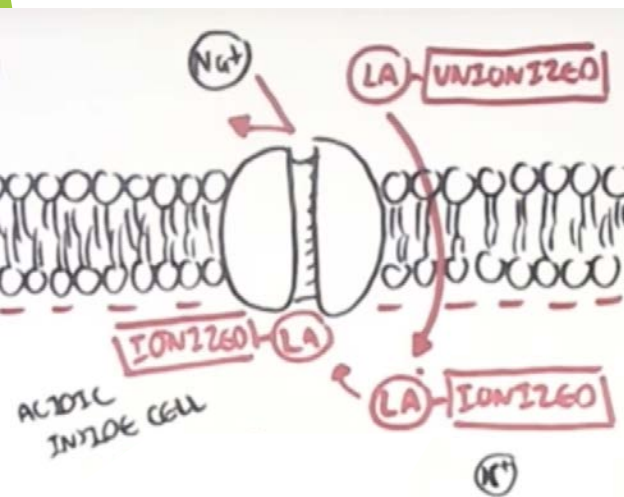
Closed At the resting potential, the channel is closed.



Open In response to a nerve impulse, the gate opens and Na^+ enters the cell.



Inactivated For a brief period following activation, the channel does not open in response to a new signal.



tetrodotoxin

Az idegek érzékenysége a Helyi érzéstelenítőkre

Table 14-1

Susceptibility to Block of Types of Nerve Fibers

Conduction Biophysical Classification	Anatomic Location	Myelin	Diameter (μm)	Conduction Velocity (m/sec)	Function	Clinical Sensitivity to Block
A fibers						
A α	Afferent to and efferent from muscles and joints	Yes	6–22	10–85	Motor and proprioception	+
A β						++
A γ	Efferent to muscle spindles	Yes	3–6	15–35	Muscle tone	++
A δ	Sensory roots and afferent peripheral nerves	Yes	1–4	5–25	Pain, temperature, touch	+++
B fibers						
	Preganglionic sympathetic	Yes	<3	3–15	Vasomotor, visceromotor, sudomotor, pilomotor	++++
C fibers						
Sympathetic	Postganglionic sympathetic	No	0.3–1.3	0.7–1.3	Vasomotor, visceromotor, sudomotor, pilomotor	++++
Dorsal root	Sensory roots and afferent peripheral nerves	No	0.4–1.2	0.1–2	Pain, temperature, touch	++++

Helyi érzéstelenítők

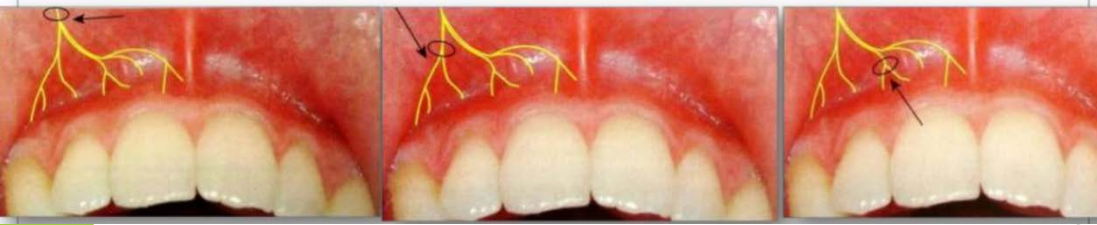
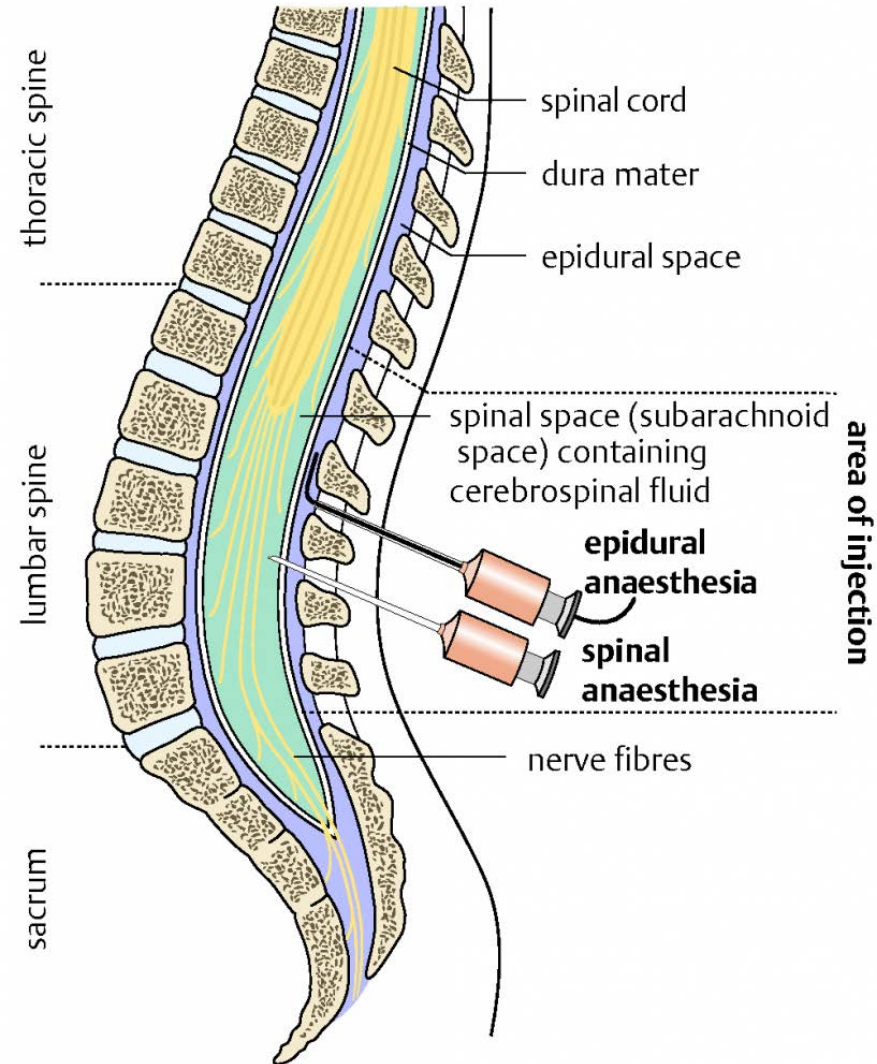
- Javallatok:
 - infiltrációs érzéstelenítés
 - idegi blokádn
 - epiduralis anesztézia
 - spinalis anesztézia

Types of Injection Procedures:

1. Nerve block: depositing the LA solution within close proximity to a main nerve trunk.

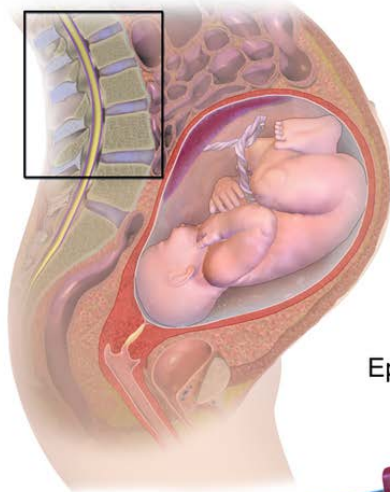
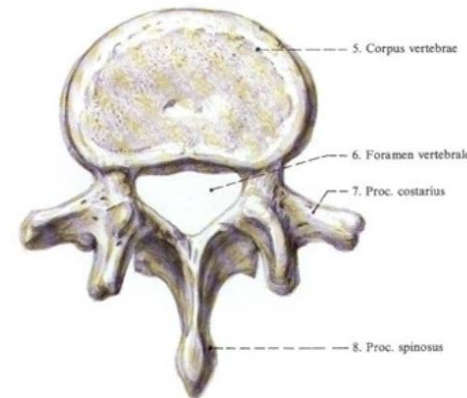
2. Field block: depositing a in proximity to the larger nerve branches.

3. Local infiltration: small terminal nerve endings are anaesthetized.

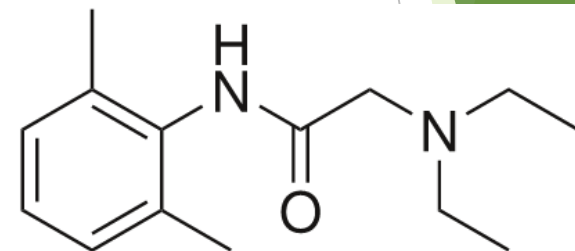
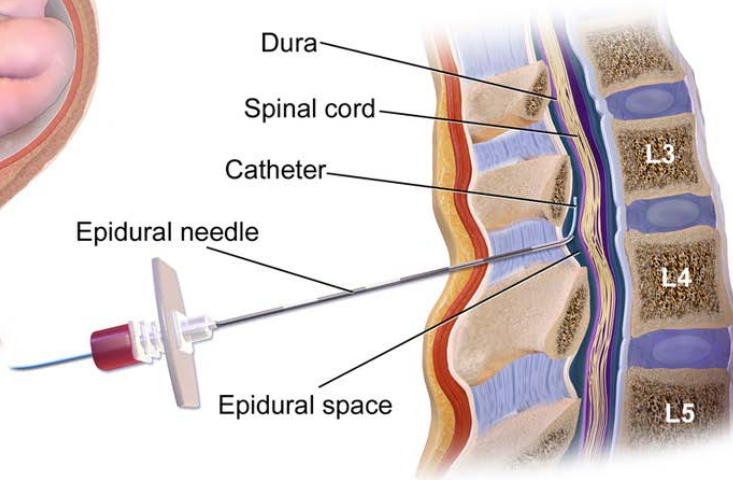


Epiduralis anaesthesia

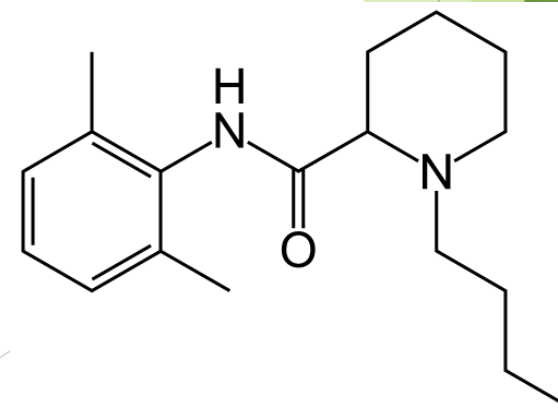
- Írásos beleegyező nyilatkozat
- 2 ujjnyi , kifejtett cervixnél
- L2-L3, vagy L3-L4 csigolyaközbe, G18-as tű
- Tű bevezetése pl. nyomáscsökkenés módszerrel (fiziológiás sóoldat a fecskendőben)
- 2 ml 1%-os Lidocain teszt dózis, utána lábemelési próba
- 10 ml 0,25%-os Marcain (bupivacain) (II.szakasz)
- 10 ml 0,125%-os Marcain (III.szakasz)



Epidural Anesthesia



lidocain



bupivacain

Epiduralis anaesthesia 1:18 - 3:40

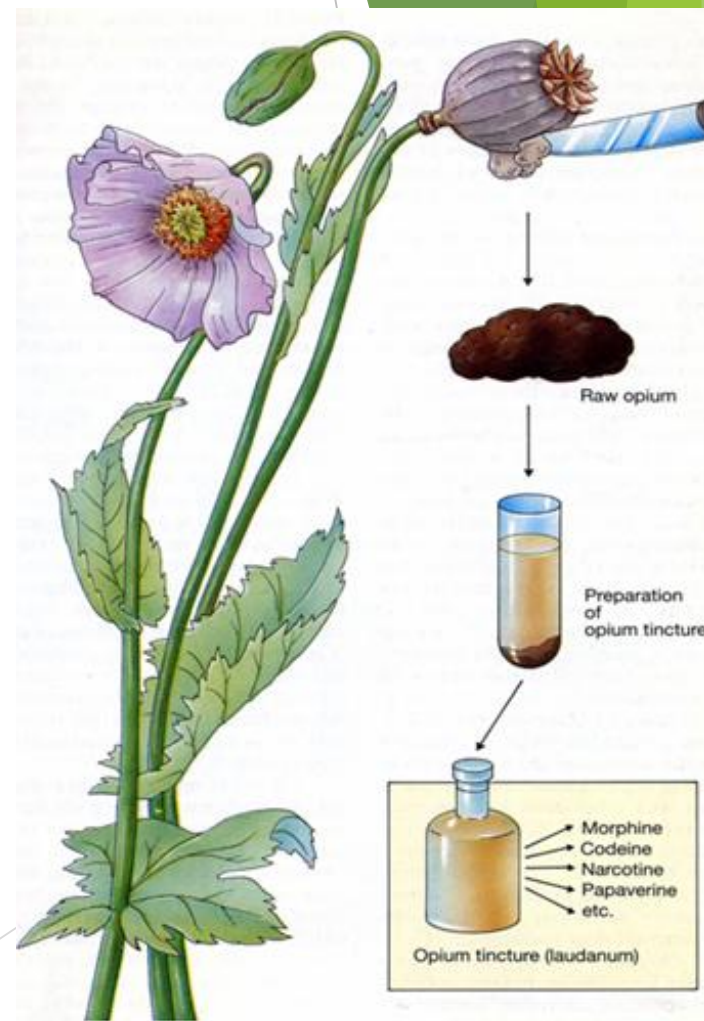


www.hardama.com

Major/kábító fájdalomcsillapítók

Opioidok

- ▶ Opioidokat elsősorban fájdalomcsillapításra használják (főleg krónikus)
- ▶ Viszont egyes KIR hatások, melyek a fájdalom átélését megváltoztatják, jó-érzést, eufóriát is okoznak
- ▶ Az ópioidok/opiátok a morfin származékai, melyet a mákból (*Papaver somniferum*) vonnak ki (az ún. ópiumból és a mákszalmából)
 - ▶ Az ópium a nyers (zöld) mákgubó kifolyó nedve, ha késsel bemetszik.
 - ▶ A mákszalma pedig a mák szemeken kívül, a megérett és megszárított növény többi része.



Történelem



Az ópiumnak régen közösségi és orvosi felhasználása is volt: kábítószerként, érzéstelenítőként, altatóként és hasfogóként

- ▶ A 17. században Nagy-Britanniában jelent meg először, orálisan, tinktúraként alkalmazták („tinktúra laudanum”)
- ▶ 19. század: **ópium háborúk** (Anglia és Kína között)
- ▶ 20 század – receptorok felfedezése , parciális agonisták, antagonisták, endogén opioid peptidek (endorfinok)

Major (Opioid) fájdalomcsillapítók

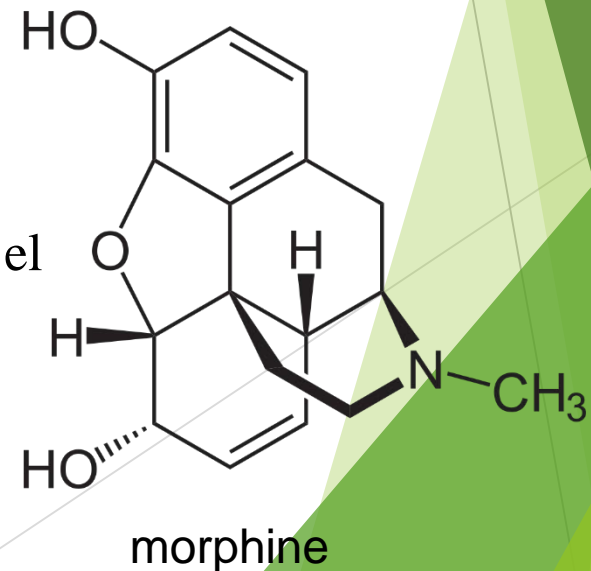
Történelem:

- ópium (opos:”nedv”), ópiát, ópium
- ”ópium mák”-ból nyerik ki (Papaver somniferum)
- fehér anyag → barna gumi = ÓPIUM
- ÓPIUM alkaloidokat tartalmaz pl.: morfin, narkotin, papaverin, stb.



Kémiai szerkezet:

- fenantrén származék
- Morpheus (az álmok Istene) után nevezték el
- két planáris és két alifás gyűrű
- N kapcsolt szubsztitúciós csoport



Csoportosítás

- ☐ endogén opioidok
 - endorfinok
 - enkefalinok
 - dinorfinok
 - ☐ természetben előforduló (morfin, kodein, narkotin)
 - ☐ félszintetikus (heroin, hidromorfon, oxikodon)
 - ☐ szintetikus (fentanyl, petidin, metadon)
-
- kémiai szerkezet alapján
 - ☐ fenantrénok
 - morfin, kodein, oxikodon
 - ☐ fenilheptilaminok
 - metadon
 - ☐ fenilpiperidinek
 - difenoxilát, loperamid
 - fentanil

Opioid receptors

μ R (MOR)

- ☐ kéreg
- ☐ ventralis/caudalis thalamus
- ☐ nyúltvelő
- ☐ gerincvelő (elülső szarv)
- ☐ perifériás szövetek
- ☐ periaqueductalis szürkeállomány
- ☐ locus coeruleus
- ☐ GIT

légzés gátlás, nyugtató hatás, GIT hatások, neurotranszmitter felszabadulás módosítása

κ R (KOR)

- ☐ gerincvelő
- ☐ hipocampus, limbikus rsz.
- ☐ GIT

pszichotomimetikus hatások, GIT hatások

δ R (DOR)

- ☐ kéreg
- ☐ agytörzs
- ☐ perifériás szövetek

hormon és neurotranszmitter felszabadulás módosítása

Új opioid receptor:

ORL1: orphanin opioid-receptor like subtype 1 (=nociceptin receptor (NOR))
endogén ligand:
nociceptin (dinorfin-szerű peptid)

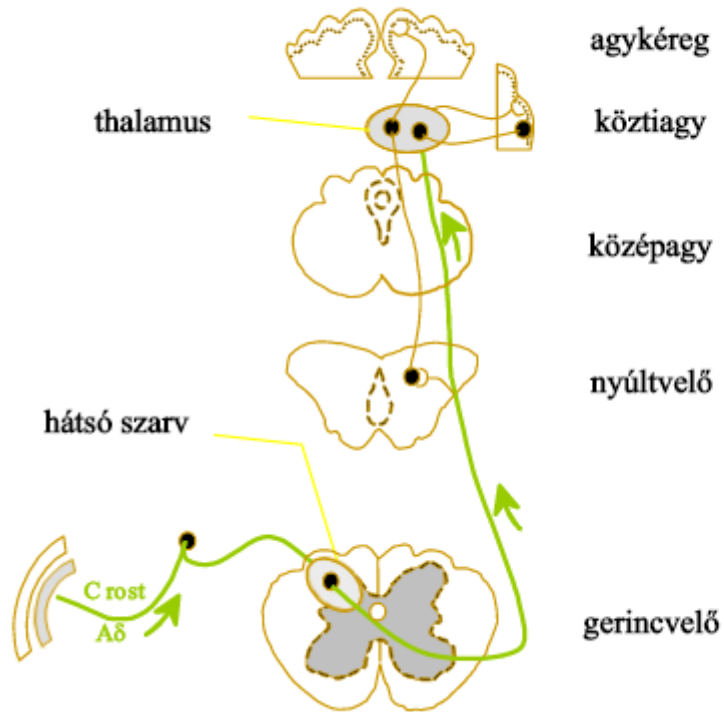
Sejtválaszok :

■ G fehérje kapcsolt hatások → G_i → cAMP↓

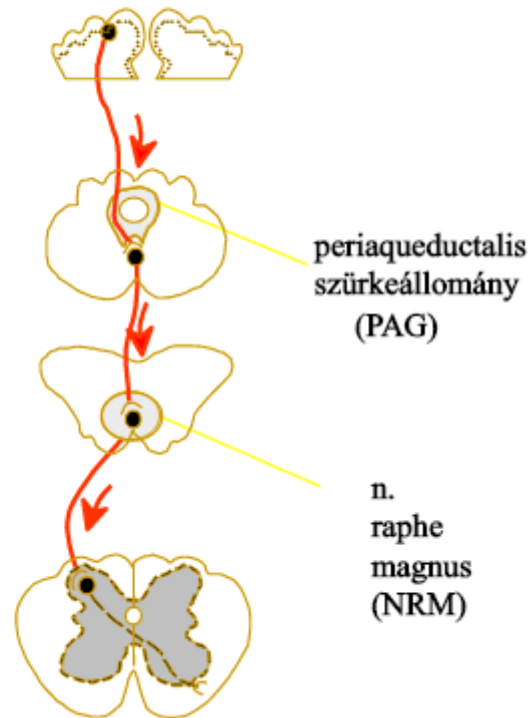
- ☐ fesz. függ. Ca^{2+} csatornákat gátol preszinaptikus idegvégződéseken (neurotransmitter felszabadulás csökk.)
- ☐ K^+ csatornákat nyit posztzinaptikus neuronokon (hyperpolarizatio)

Fájdalom/Nociceptív pályák

felszálló fájdalomérző pálya



leszálló fájdalomgátló pálya



felszálló pályák:
perifériás szövet
hátsó szarv
spinothalamicus pálya
thalamus
kéreg (area postcentralis)

leszálló (befolyásoló) pályák:
periaqueductalis szürkeállomány, raphe magok
neurotranszmitterek: szerotonin, endogén opioidok

locus coeruleus
neurotranszmitterek:
NA, A, D, Ach

GABAerg interneuronok által gátolva
(tónusos gátló hatás)

Opioid fájdalomcsillapítók (különösen morfin)

Farmakokinetikai tulajdonságok:

- mérsékelt felszívódás GIT-ből
- hatástalan per os
 - hidrofil szerkezetű anyagok felszívódása rossz
 - magas first-pass metabolizmus (kivéve kodein, oxikodon)
- legmagasabb koncentráció a jó perfúziójú szervekben
- máj metabolizálja
 - Morfin-3-Glükuronid, hatás a GABAerg Receptorokon → emelkedett koncentráció → görcsök
 - Morfin-6-Glükuronid (10%-ban keletkezik) 4-6x potenciálú mint a morfin
 - kodein metabolitja is (gyermekgyógyászati alkalmazás?)

Opiooid fájdalomcsillapítók

KIR hatások:

- fájdalomcsillapítás
 - ☐ csökkenti a fájdalom szenzoros és hangulati (affektív) összetevőit
- eufória
 - ☐ kellemes lebegő érzés csökkent szorongással és idegességgel
- nyugtató
 - ☐ álmosság
 - ☐ elhomályosult elmeállapot
- légzésdepresszió
 - ☐ csökkent válasz CO_2 ra
 - ☐ dózis-függő
 - ☐ $\text{Pa}_{\text{CO}_2} \uparrow \rightarrow$ agyi értágulat $\rightarrow \text{ICP} \uparrow$
 - ☐ veszélyes magas ICP, COPD, asztma
- köhögés csillapítás
 - ☐ köhögési reflex gátlása
 - ☐ légúti elzáródás!
- miosis
 - ☐ nem alakul rá ki tolerancia (lásd később) \rightarrow diagnosztikai jelentőségű opiooid intoxikációban
- törzsi merevség
 - ☐ gerincvelői hatás, ventiláció zavara
- hányinger és hányás
 - ☐ area postrema - kemoreceptor trigger-zóna
- hyperthermia
 - ☐ anterior hypothalamus – μR agonizmus

Opioid fájdalomcsillapítók

Perifériás hatások:

■ Szív-és érrendszer

- ☐ hypotensio
 - a vazomotor rendszer központi gátlása
 - hisztamin felszabadulás
- ☐ tachycardia
 - meperidin (petidin)

■ GIT

- ☐ görcsös hasfogó
 - tónus (=tartós összehúzódás) ↑
 - motilitás (=ritmikus összehúzódás és elernyedés) ↓

■ Epe vezeték

- ☐ biliáris simaizom összehúzódás
- ☐ Oddi sphincter összehúzódás

■ Vese

- ☐ antidiuretikus hatás, vese vérátáramlása csökken

■ Méh

- ☐ méhizom tónus csökken
- ☐ szülést elnyújtja

Opiooid fájdalomcsillapítók

Terápiás alkalmazás:

■ Fájdalomcsillapítás

- ☐ súlyos, tartós fájdalom (daganat, terminalis betegségek)
- ☐ fentanil transzdermális rendszer (fentanil tapasz, Durogesic®)
- ☐ Beteg kontrollált fájdalomcsillapítás vs. fix időközönkénti adagolás

■ Akut tüdő ödéma (Akut bal kamra elégtelenség)

- ☐ preload ↓
- ☐ afterload ↓
- ☐ szorongást csökkenti, általános szimpatikus tónus ↓
- ☐ csökkenti a hyperventillatio-t, légzési pánikot

■ Érzéstelenítés

- ☐ nyugtató, szorongásoldó, fájdalomcsillapító tulajdonságok
- ☐ premedikáció, endotracheális intubáció: 100µg Inj. fentanil
- ☐ epiduralis/subarachnoidealis alkalmazás

■ Köhögéscsillapítás (antitussivum/contratussicum)

- ☐ kodein, oxikodon

■ Hasmenés

- ☐ nem szabad fertőzés miatti hasmenésben adni

Opioid fájdalomcsillapítók

Alkalmazási útvonalak

- ☐ i.v. alkalmazás
 - gyors hatás
 - légzésdepresszió
- ☐ rektális kúp
 - morfin, hidromorfon
- ☐ transzdermális tapasz
 - fentanil TTS
- ☐ intranazális alkalmazás (migrénben)
 - first pass metabolizmus elkerülésére
 - butorphanol
- ☐ Beteg kontrollált fájdalomcsillapítás
 - szükség esetén alkalmazott előreprogramozott mennyiség
- ☐ i.m. injekció

Endogén opioidok

■ endorfinok

- hipofízis: POMC → ACTH + α -MSH + β endorphin
 - μ R affinitásuk a legmagasabb
 - supraspinalis/spinalis fájdalomcsillapítás, nyugtató hatás, légzésdeprimáló hatás

■ dinorfinok

- dinorfin A, dinorfin B
 - κ R affinitásuk a legmagasabb
 - supraspinalis/spinalis fájdalomcsillapítás, lassítják a GIT motilitást

■ enkefalinok

- met-enkefalin, leu-enkefalin
 - δ R affinitásuk a legmagasabb
 - supraspinalis/spinalis fájdalomcsillapítás, lassítják a GIT motilitást
 - hormon és neurotranszmitter felszabadulás modulációja

Opiooid fájdalomcsillapítók

- diamorfin (heroin)
 - ☐ morfin diacetil származéka (lipofil szerkezet)
 - ☐ gyorsan átjutnak a vér-agy gáton → rush↑
 - ☐ kevésbé hánytató
 - ☐ függőség!

- kodein
 - ☐ fájdalomcsillapító potenciál 20%
 - ☐ nincs eufória, nincs addikció
 - ☐ köhögéscsillapító hatás
 - ☐ De aktív metabolit: Morfin-6-Glükuronid
 - ☐ kombinálva paracetamollal, acetaminophennel

- metadon
 - ☐ biohasznosulása magas →oralis felhasználás
 - ☐ hosszú távú hatás
 - ☐ potens fájdalomcsillapító hatás
 - μ R agonista
 - NMDAR gátló
 - monoamin reuptake rendszert gátolja
 - ☐ csökkent eufóriás hatás
 - ☐ morfin/heroin addikció terápiájában használják

Ópioid fájdalomcsillapítók

- petidin (meperidin):
 - ☐ nincs nyugtató hatása (nyugtalanság)
 - ☐ antimuszkarin hatás
 - ☐ hallucinogén, görcskeltő (aktív metabolit - normeperidine) ezért tartósan nem alk. csak akután
 - ☐ nincs méhizom relaxáló hatása (fájdalomcsillapítás szülés alatt)
 - ☐ mellékhatás: Szerotonin szindróma (MAO-bénítőkkel együtt adva)
- fentanil, sufentanil, remifentanil
 - ☐ 100x fájdalomcsillapító hatás
 - ☐ anesztéziára is
 - ☐ Beteg kontrollált fájdalomcsillapítás; tapasz (TTS)
- tramadol
 - ☐ gyenge μ R agonista
 - ☐ kevésbé potens (fájdalomcsillapításban) mint a morfin
 - ☐ nincs légzés-deprimáló hatása
 - ☐ hányinger, hányás
- buprenorfin
 - ☐ parciális μ R agonista és κ R antagonist
 - ☐ hosszú távú hatás
 - ☐ heroin függők detoxifikációjában
 - ☐ légzés-deprimáló hatás!

Opioid fájdalomcsillapítók

■ difenoxilát, difenoxin, loperamide

- ☐ perifériás hatás, nem jut át a KIRbe
- ☐ kizárólag obstipáló hatással rendelkezik, utazók hasmenésének csökkentésére
- ☐ difenoxilát + atropin = Reasec®
- ☐ indikáció: székrekedés

■ Opioid antagonisták

- ☐ μ R, δ R, κ R antagonisták
- ☐ ANTIDOTUM!
- ☐ naloxon
 - 0,1mg-0,4mg i.v.
 - rövid féléletidő (intoxikáció visszatérhet)
 - „túllövés” hatás (antagonista hatás lecsengése után erősebb morfin-hatás mint előtte)
 - 10 mg naloxon : 25 mg heroint képes antagonizálni
- ☐ naltrexon
 - féléletidő: 10 óra → hosszabb hatás
 - szájon át adható

Opioid fájdalomcsillapítók

1. tolerancia

- ☐ 2-3 hét terápiás dózisban
- ☐ háttér: opioid receptorok tartós aktivációja
 - cAMP rendszer upregulációja
 - receptor visszavétel
 - ☐ receptor endocytosis
 - receptor szétkapcsolás
 - ☐ szerkezeti működésképtelenség
- ☐ tolerancia az eufóriás, fájdalomcsillapító, szorongásoldó hatásokra
- ☐ nem alakul ki tolerancia obstipatióra, miosisra, konvulzív hatásra!

2. fizikai függőség

- ☐ elvonási tünetek (napokig tartanak)
 - autonóm: orrfolyás, könnyezés, pupillatágulat, hasmenés, hányás, libabőr
 - görcsök, izomrángás
 - hyperthermia

3. pszichés függőség

- ☐ kényszeres használat/sóvárgás (gyx kereső magatartás)
- ☐ gyakran jelentkeznek orvosnál!

Ópioid fájdalomcsillapítók

■ Méregzés kezelése

□ szupportív terápia

- folyadék/elektrolit pótlás.
- görcsgátló szerek: BZD
- antipszichotikum
- vérnyomáscsökkentő:
 - clonidin (α_2 R agonista)-centrális hatású szimpatolitikum
 - β blokkolók

□ metadon adása

- hosszú hatású μ R agonista
- kevésbé euforizál
- receptorokat elfoglalja → nincs hatása morfinnak/heroinnak
- dózis csökkentés

□ naltrexon terápia

- hosszú hatású μ R, δ R, κ R antagonistá
- szájon át adható
- elvonási tünetek lecsengése után

□ Ultra rövid opioid detoxificálás

- i.v. naloxon/naltrexon
- erős elvonási tünetek
- szupportív terápia!!!!