



OPIÁTY A OPIOIDY

MUDr. Roman Malý

KARIM FN Brno Bohunice





OPIOIDY

Silně působící analgetika

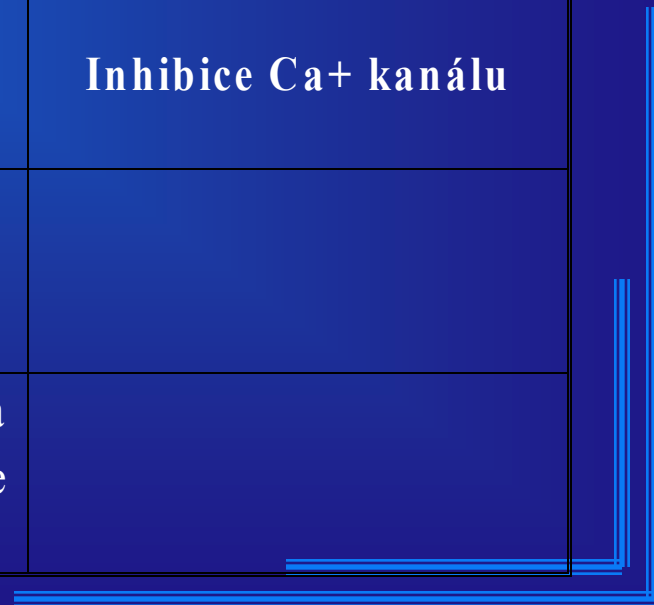
**Přirozené i syntetické látky, které se váží na
specifické opioidní receptory.**

**Mají podobné účinky jako morfin nebo
endogenní opioidní peptidy
(endorfiny, enkefalkiny, dynorfiny)**



RECEPTORY PRO OPIOIDY

REC.	CELKOVÝ ÚČINEK	ÚČINEK NA SYNAPSI
μ ■	Supraspinální analgezie, euforie, závislost (morf. typ)	stimulace K ⁺ kanálů
■	Deprese dýchání, snížení motility GIT, sedace, mioza	
Kappa ■	Analgezie spinální, sedace, mioza, závislost (nemorfinový typ)	Inhibice Ca ⁺ kanálu
Delta ■	Modulace ■ receptoru supraspinální analgezie, útlum dýchání	
Sigma ■	Dysforie, delirium, halucinace, zvýšený sval. tonus, sine analg., vazomot. stimulace	



NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY OPIÁTŮ I.

dech. centrum

Dechová deprese - snížení odpovědi dech. centra
na parc. tlak CO₂
- snížení frekvence , Vt

Pontinní a
medulární centra

Nukleus dorsalis
nervus vagus

Vliv na krevní oběh:

centrální snížení tonu sympatiku : periferního odporu

zvýšení tonu vagu : bradykardie, střed. KT

antifibrilační a antiarytmický účinek

výhody: preload, afterload, potřeby O₂

(AIM, plicní edém-morfin)

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY OPIATŮ II.

Area
postrema

Nauzea, zvracení : morfin 100% u psů

plexus
myentericus
Auerbachii

↓ tonus hladkého svalstva :

GIT - obleněna peristaltika, zácpa

Spasmus sfinkterů : Oddiho svěrač
retence moče

↓ pohybu řasinek v bronších :

Antitusický efekt, pneumonie u morfinistů

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY OPIÁTŮ III.

Svalová rigidita :

Corpus striatum

Aplikace opioidů, vede ke zvýšenému odbourávání dopaminu. Převaha cholinergní aktivity nad dopaminergní. ovlivnění svalového tonu

Především hrudní koš

Závislost : rychlost podání , velikost dávky

Mioza: zúžení zornic

nervus
okulomotorius
dráždění jader

typický příklad intoxikace

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY OPIÁTŮ IV.

↓ tělesné teploty

hypotalamus

Sedativní euforizující účinky : stav blaženého klidu

Histaminogenní efekt :

thymus

bronchokonst. ,pruritus,kopřivka -morfin

Tolerance : dlouhodobé podávání (down regulation)

■ dávka k dosažení stejného účinku

Závislost : fyzická , psychická (■, ■

Abstinenční syndrom : při náhlém vysazení

podání antidota

Dělení opioidů dle působení na opioidní receptory

Opioidní agonisté : morfin ,
fentanyl(FENTANYL), sufentanyl(SUFENTA) ,
alfentanil(RAPIFEN) ,remifentanil(ULTIVA),
petidin(DOLSIN),piritramidum(DIPIDOLOR),
codein,tilidin(VALORON),tramadol(TRAMAL)

parcialní agonisté/antagonisté :

buprenorfin(TEMGESIC),pentazocin(FORTRAL)
butorfanol(BEFORAL) ,nalbufin(NUMBAIN)

antagonisté :naloxon



OPIÁTOVÁ ANALGETIKA

OPIUM :

Zaschlá šťáva z nezralých makovic : papaver somniferum

Opium - řecky „šťáva“

20 alkaloidu : deriváty fenantrenu ,benzylisocholinu ,



morfin (0,5%),kodein (0,7-2,5 %) ,

papaverin ,narkotin , heroin,thebain

MORFIN :

Rok: 1803 Fridrich Wilhem Sertürner

řecký bůh spánku : Morpheus

POUŽITÍ :

Léčba akutní bolesti : RZP, ambulance

léčba chronická bolest: analgezie v resusc. péči

analgezie v onkologii

analgezie jako součást CA → TIVA

→ kombinované CA

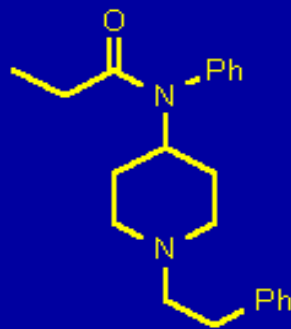
premedikace

neuroleptanalgezie, neuroleptanestezie

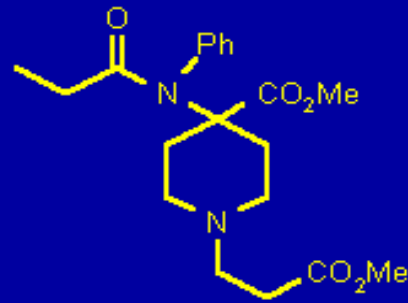
součást epidurální a spinální anestezie

SCHEME 1

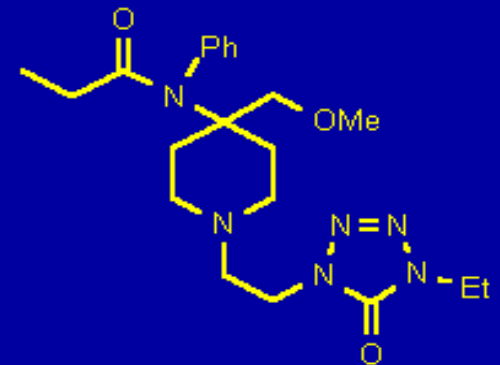
FENTANYL AND SOME OF ITS KNOWN ANALOGUES



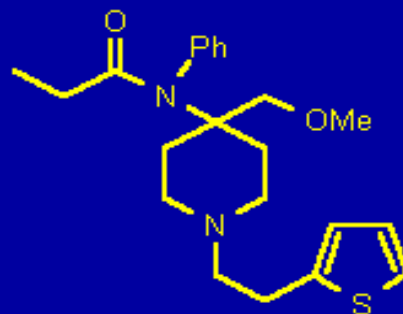
FENTANYL[2]
~50-100 X
MORPHINE



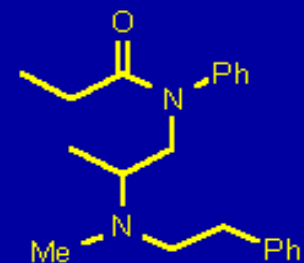
REMIFENTANYL[2]
~5 X FENTANYL



ALFENTANYL[2]
~ 1/4 X FENTANYL



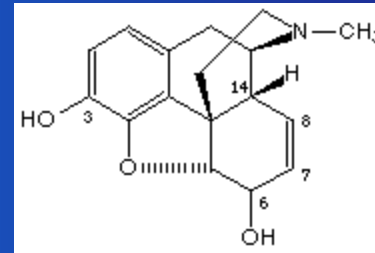
SUFENTANYL[2]
~20-30 X FENTANYL



DIAMPROMIDE[2]
~<MORPHINE



MORFIN



Forma : soli hydrochloridu a síranu, bílý mikrokrytal. prášek, bez zápach, hořké chuti

Výhody : silný, dlouhý analgetický efekt, nízká cena
velká pestrost aplik. cest, stabilita, dlouholetá praxe

Podání: iv. , i.m , s.c. , p.o. , sublinguálně , bukálně ,
rektálně

Biotransformace: játra , ledviny (10% nezměněné formě)

metabolit: morfin -6-glukuronid (5%) ■ činek 40x

T 1/2 2hod, účinná analgezie 4-6hod

nástup účinku - i.v. : 20min , s.c. : 60-90min

MORFIN

I.m. , s.c. : 10mg Morfinu

I.v. : 1/4-1/2 dávky i.m

P.o. : aplikovat přednostně ,retard. formy

MST kontinus (10mg ,30mg,60mg,100mg): a 12hod

barevné odlišení, patent. kontrolovaný
systém uvolňování

subarachnoideálně : 0,4 mg s běžnou dávkou

bupivacainu - analgezie 18,4 hod.

NÚ:4% nauzea,6% vomitus,18% retence moč

HŘIB, VOTÝPKA ŠEVČÍK 1999





FENTANYL

Syntetizován- Belgie 50.léta ,**fenylpiperidin**

vlastnosti : 50-100x účinnější než morfin

rychlý nástup účinku(1-2min)

vysoká vazba na proteiny,

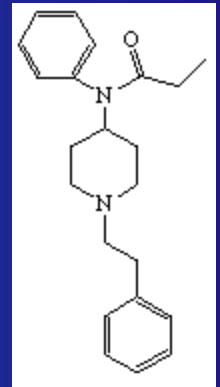
vysoce lipofilní, $T_{1/2}$: 2 - 5 hod

kardiovaskul. stabilita,rigidita

bez histaminogenního efektu

formy: i.v ,transdermálně
intranazálně, epidurálně,spinálně

fentanyl. lízátko



FENTANYL - DÁVKOVÁNÍ

Doplňovaná anestezie : 1 - 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 30-60min

Stress free anestezie : indukce 50-150 $\mu\text{g}/\text{kg}$

bolusy udržovací : 25-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Pooperační analgezie : 0,5 -1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /hod

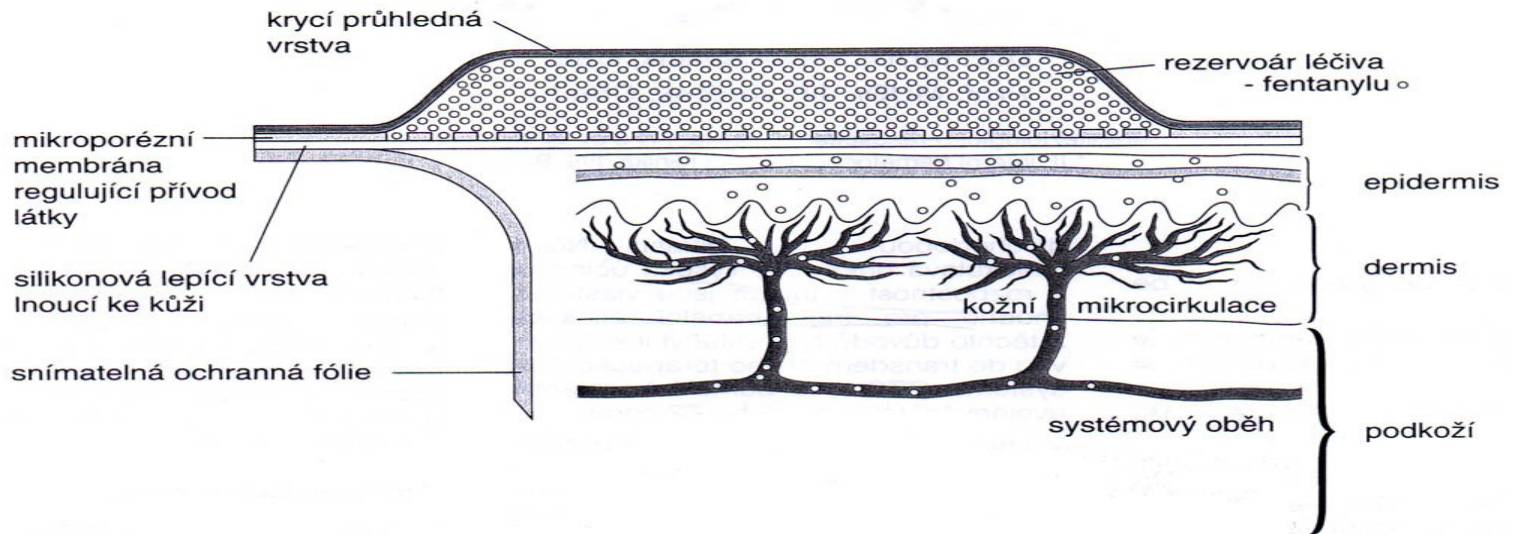
TTS : 25 , 50 , 75 , 100 μg /72hod /24hod

Epidurálně anest. : 2ml fentanylu + 0,5% bupivacaine



Spinální anest : 1ml fentanylu
+ 0,5% bupivacain

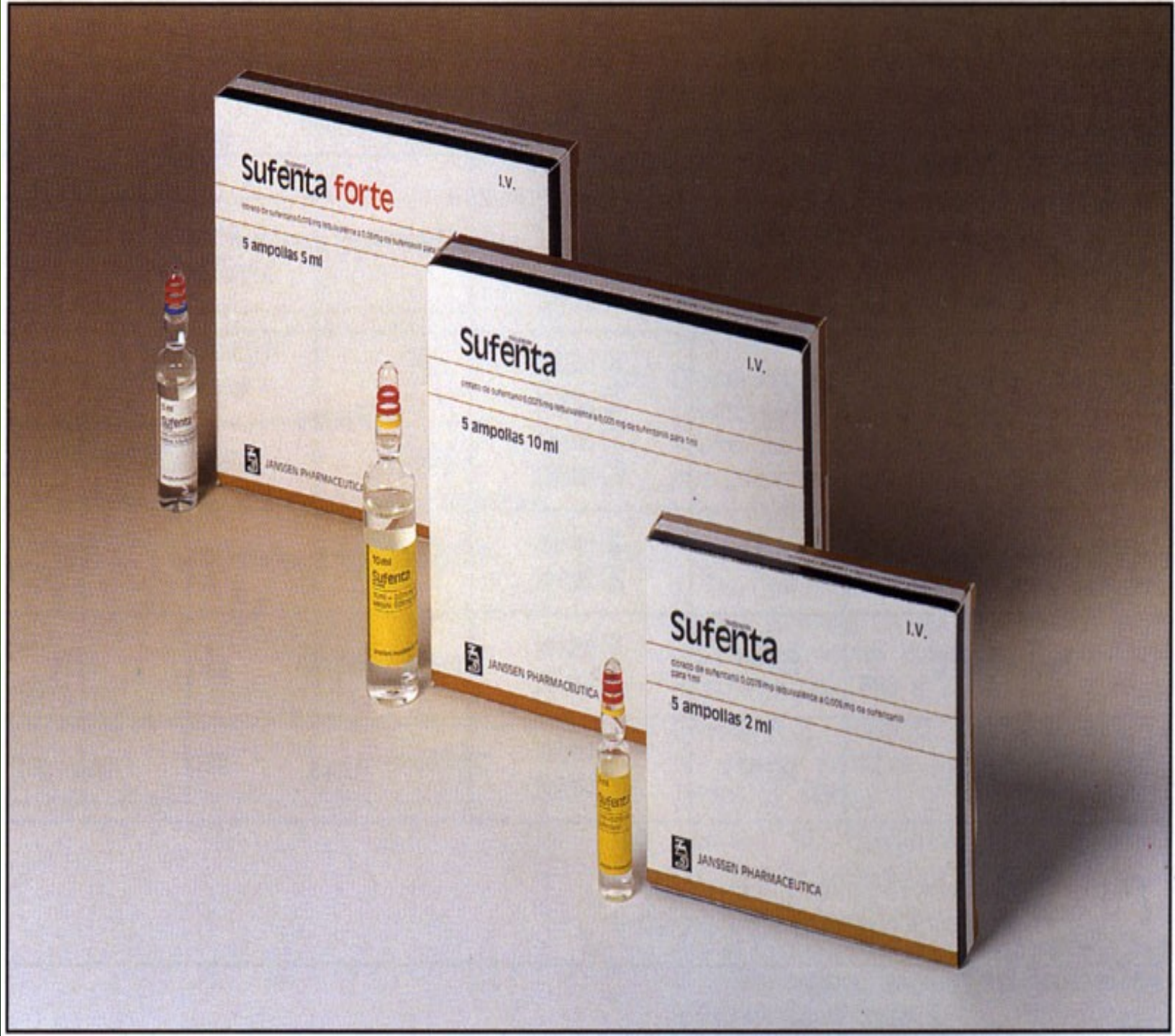
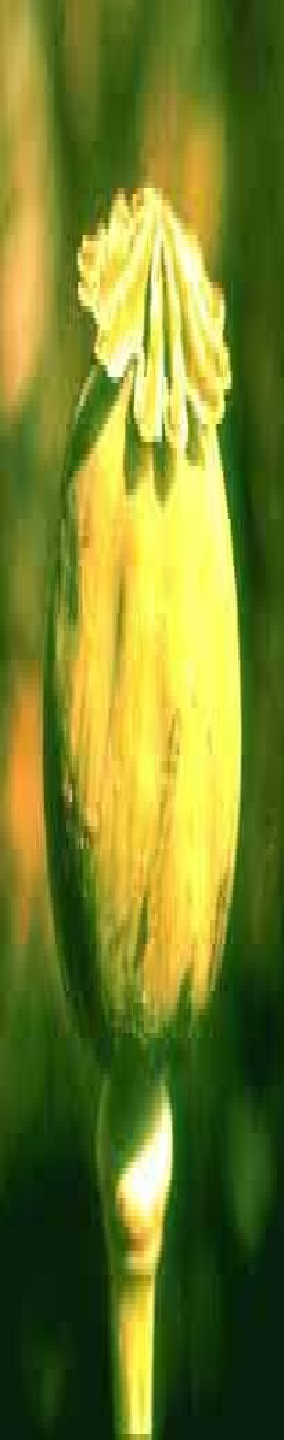
SYSTÉM PRO TRANSDERMÁLNÍ PODÁVÁNÍ FENTANYLU



DOPORUČENÁ DÁVKA TTS FENTANYLU ZALOŽENÁ NA DENNÍ DÁVCE PERORÁLNĚ PODÁVANÉHO MORFINU

perorálně podávaný morfin (mg/den) při poměru k TTS fentanylu		TTS fentanyl (mg/den)	TTS fentanyl ($\mu\text{g/h}$)
150:1	100:1		
<135	30-90	0,6	25
135-224	91-150	1,2	50
225-314	151-210	1,8	75
315-404	211-270	2,4	100
405-494	271-330	3,0	125
495-584	331-390	3,6	150
585-674	391-450	4,2	175
675-764	451-510	4,8	200
765-854	511-570	5,4	225
855-944	571-630	6,0	250
945-1034	631-690	6,6	275
1 035-1 124	690-750	7,2	300
	každých dalších 60	+0,6	+ 25

podle [4,20]



Sufenta forte

I.V.

solución de sufentanilo 0,05 mg/ml equivalente a 0,05 mg de sufentanilo para uso

5 ampollas 5 ml

JANSSEN PHARMACEUTICA



Sufenta

I.V.

solución de sufentanilo 0,25 mg/ml equivalente a 0,025 mg de sufentanilo para uso

5 ampollas 10 ml

JANSSEN PHARMACEUTICA



Sufenta

I.V.

solución de sufentanilo 0,025 mg/ml equivalente a 0,025 mg de sufentanilo para uso

5 ampollas 2 ml

JANSSEN PHARMACEUTICA



SUFENTANIL

SUFENTA

thienylový derivát fentanilu

Vlastnosti : 7-10x větší analgetický účinek

30x vyšší affinitu k μ receptorům

2x lipofilnější než fentanyl (HEB)

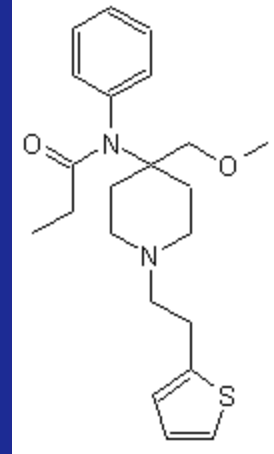
kratší biolog. poločas : 2,5hod , kratší dech. deprese

kardiostabilita

Využití : rozsáhlé chir. výkony, hrudní ,ortopedie

kardiochirurgie, popápeniny

Formy : i.v., intranalzálně, epiduralně, spinálně



SUFENTANYL - DÁVKOVÁNÍ I.

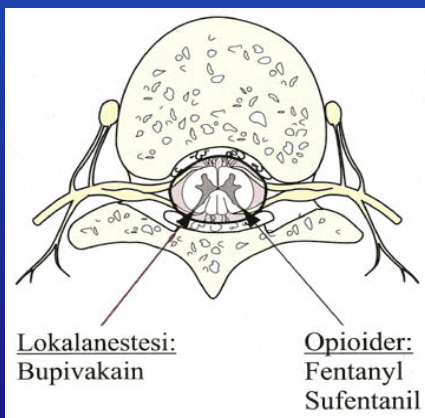
Intranazálně : 10-20 μg děti 1-1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$

HENDERSEN 1988 , ABRAHAMS 1993

při intubaci : 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v., 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. -redukuje
hemod. odezvu

Kontin. anest. s N₂O : 0,7 - 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hod}$

TIVA : nasycovací d.: 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, udržovací d.: 0,1-0,15



epidural: 2ml SUF + 0,5 % bupivacaine

porodnictví 0,125% bupivacaine + Suf 1ml

Spinal: 1ml SUF + 0,5% bupivacaine

SUFENTANYL - DÁVKOVÁNÍ II.

kardiovaskulární chir.: úvod : 1 ■/kg i.v.

nabíjecí dávka : 3-5 ■/kg i.v.

udržovací dávka : 1 ■/kg i.v.




ventilování : 0,8-1 ■/kg /hod. i.v.

odvykání od ventilátoru : 0,6 ■/kg/hod i.v.

: 0,25-0,35 ■/kg/hod i.v.

KRÖL a LIST (1992)

SUFENTA - BALENÍ

NÁZEV PŘÍPRAVKU	LÉK. FORM A	VELIKOST BALENÍ	ZEMĚ VÝROBCE	EXPIRACE
SUFENTA	INJ	5x 2ml/ 10  5 x 10ml/50 	BELGIE - JANSSEN	5LET
SUFENTA FORTE	INJ	5x 5ml/250 	BELGIE - JANSSEN	5LET





Rapifen TRADEMARK

I.V.

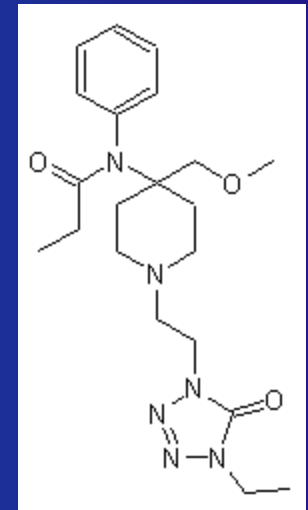
citrato de alfentanil 0,544 mg (equivalente a 0,500 mg de alfentanil) para 1 ml
5 ampollas 2 ml



JANSSEN PHARMACEUTICA

ALFENTANYL

Rapifen



Syntetizován v 70.letech

vlastnosti : ultrakrátce působící opioid

rychlý nástup účinku (60 sec.)

délka účinku 3x kratší než ekvivalentní dávka fentanylu

analgetický účinek 4x nižší než fentanyl

respiračně depresivní účinky jako fentanyl, ale kratší dobu

vysoká vazba na proteiny a malý distribuční objem =
dobrá říditelnost účinku

využití: ambulantní chirurgie :gynekologie, urologie

stomatologie ,

ALFENTANYL- DÁVKOVÁNÍ

NÁZEV PŘÍPRAVKU	LÉK. FORMA	VELIKOST BALENÍ	ZEMĚ VÝROBCE	EXPIRACE
RAPIFEN	INJ	5x 2ml/ 1mg 50 x 2ml/1mg 5 x 10ml/ 5mg 50 x 10ml/5mg	BELGIE - JANSSEN	5LET

ambulantně i.v. - 10-20 μg /kg pomalou 60-120sec.

10-20 μg /kg + hypnotikum

analgesedace s midazolam

delší výkony infuze : 1 μg /kg /min. i.v.

pooperační bolest : infuze 0,1-0,2 μg /kg /min. i.v.

netlumí dýchání

intubování : bolus 20-30 μg /kg i.v

doplňován 5-10 μg /kg za 10-15min

SROVNÁVACÍ TABULKA FARMAKOKINETICKÝCH PARAMETRŮ FENTANYLU, SUFENTANILU A ALFENTANILU

parametr	fentanyl	sufentanil	alfentanil
vazba na plazmatické bílkoviny (%)	84	92,5	92
distribuční poločas $t_{1/2\alpha}$ (min)	$1,7 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,3$	$0,97 \pm 0,3$
redistribuční poločas $t_{1/2\gamma}$ (min)	$13,4 \pm 1,6$	$17,1 \pm 2,6$	$13,1 \pm 1,9$
biologický poločas eliminace $t_{1/2\beta}$ (min)	219 ± 10	164 ± 22	80 ± 10
distribuční objem $V_{d_{ss}}$ (l/kg)	$4,9 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,3$
celková clearance CL (ml/kg/min)	$13,0 \pm 0,9$	$12,7 \pm 0,8$	$6,1 \pm 2,8$
ionizace při pH 7,4 (%)	91	88	11

Tab. 1

LOFENTANYL

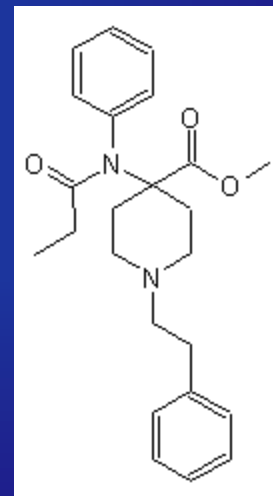
dlouhodobý účinek , špatně řiditelný

CARFENTANYL

mnohonásobně vyšší účinek

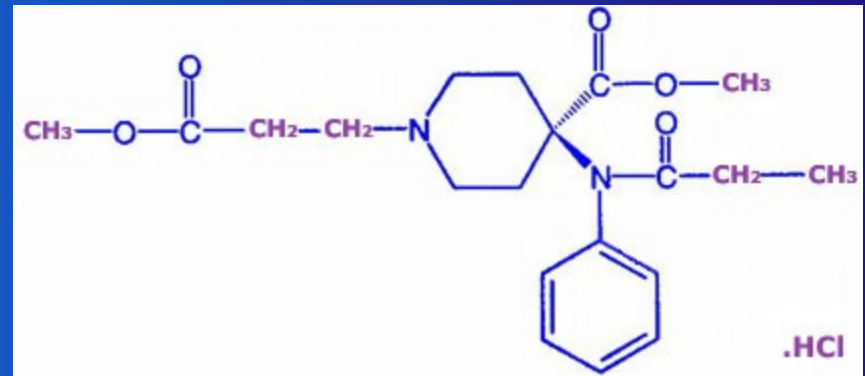
10 000 x

veterinární medicína



REMIFENTANYL

ULTIVA



Syntetizován - 80.léta Feldmann (methylester)

Vlastnost : rychle štěpen nespecif. esterázami

Velmi dobrá říditelnost, rychlý nástup + odeznění

Při kont. infuzi nebo opak. bolusech - bez kumulace

Metabolismus bez závislosti na fci. jater a ledvin

Kardiovaskulární stabilita

REMIFENTANYL - DÁVKOVÁNÍ

A/ IVA kombinace s inhalačním anestetikem

Indukce : bolus 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ po 60sec. 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

intubace

Po intubaci : 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Před řezem : 0,2-0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$

B/ TIVA

	Remifentanyl	Propofol
Indukce :bolus	0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1-1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$
anestezie: infuze	+ 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	5-6 $\mu\text{g}/\text{kg}$
udržování:	0,1-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	4-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Velocidades de infusión de Ultiva inyectable (ml/hora) con una solución de 250 mcg/mL

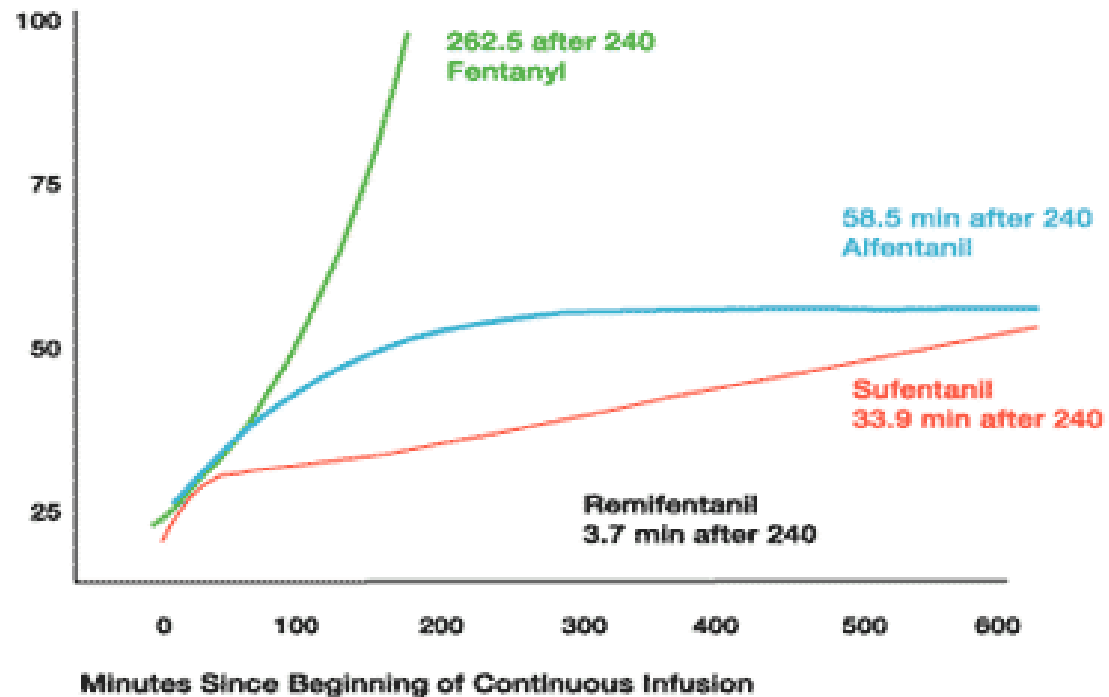
Velocidad de infusión (mcg/Kg/min)	Peso del paciente (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0.1	0.72	0.96	1.20	1.44	1.68	1.92	2.16	2.40
0.15	1.08	1.44	1.80	2.16	2.52	2.88	3.24	3.60
0.2	1.44	1.92	2.40	2.88	3.36	3.84	4.32	4.80
0.25	1.80	2.40	3.00	3.60	4.20	4.80	5.40	6.00
0.5	3.60	4.80	6.00	7.20	8.40	9.60	10.80	12.00
0.75	5.40	7.20	9.00	10.80	12.60	14.40	16.20	18.00
1.0	7.20	9.60	12.00	14.40	16.80	19.20	21.60	24.00
1.25	9.00	12.00	15.00	18.00	21.00	24.00	27.00	30.00
1.5	10.80	14.40	18.00	21.60	25.20	28.80	32.40	36.00
1.75	12.60	16.80	21.00	25.20	29.40	33.60	37.80	42.00
2.0	14.40	19.20	24.00	28.80	33.60	38.40	43.20	48.00

Velocidades de infusión de Ultiva inyectable (ml/kg/hora)

Velocidad de entrega del fármaco (mcg/Kg/min)	Velocidad de entrega de la infusión (ml/kg/h) para concentraciones en solución			
	20 mcg/mL 1 mg/50 mL	25 mcg/mL 1 mg/40 mL	50 mcg/mL 1 mg/20 mL	250 mcg/mL 10 mg/40 mL
0.0125	0.038	0.03	0.015	no recomendado
0.025	0.075	0.06	0.03	no recomendado
0.05	0.15	0.12	0.06	0.012
0.075	0.23	0.18	0.09	0.018
0.1	0.3	0.24	0.12	0.024
0.15	0.45	0.36	0.18	0.036
0.2	0.6	0.48	0.24	0.048
0.25	0.75	0.6	0.3	0.06
0.5	1.5	1.2	0.6	0.12
0.75	2.25	1.8	0.9	0.18
1.0	3.0	2.4	1.2	0.24
1.25	3.75	3.0	1.5	0.3
1.5	4.5	3.6	1.8	0.36
1.75	5.25	4.2	2.1	0.42
2.0	6.0	4.8	2.4	0.48

CONTEXT - SENSITIVE HALF-TIME

Time to 50% Decrease
in blood concentration (minutes)



Adapted from Egan TD, et al *Anesthesiology*. 1993, 79 88 1-892

NALOXON

Čistý antagonist (převaha účinku na )

Užití : odstranění opioidy indukované respir. a kardiovaskulární deprese

NÚ: hypertenze, tachykardie, tachypnoe, kom. arytmie

0,1 - 0,4 mg i.v. frakcionovaně

nástup účinku do 1 -2 min

délka účinku 30 sec.



DĚKUJI ZA POZORNOST



POZOR LÉKAŘI!!

