

A FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS ALAPJAI

DR. AL-KHRASANI MAHMOUD, Ph.D

Semmelweis Egyetem
Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet.
2020



Definíció

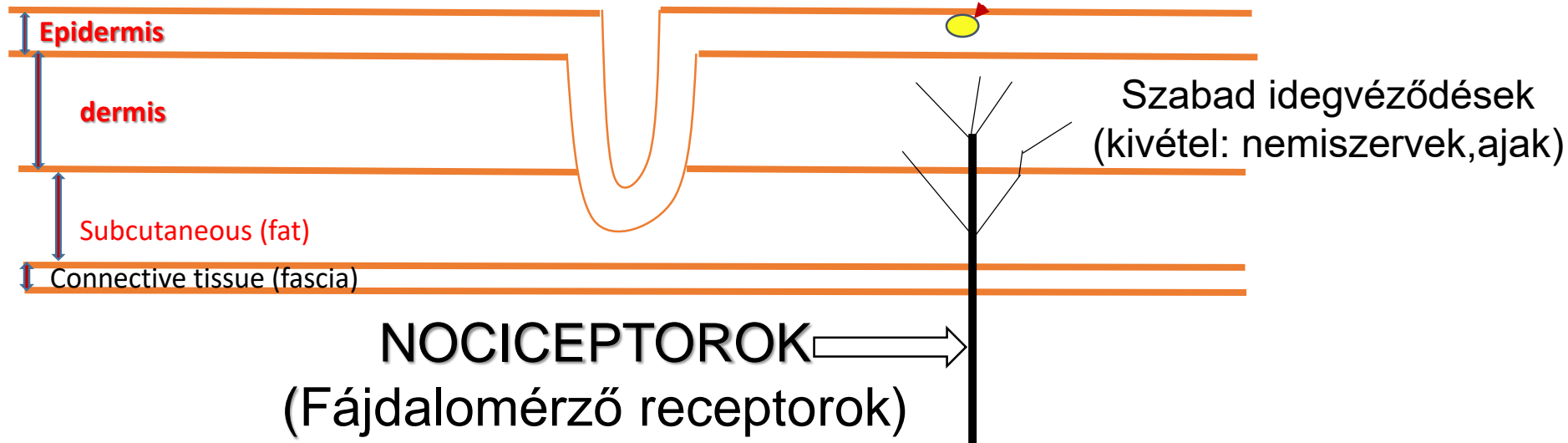
„A fájdalom egy kellemetlen szenzoros és érzelmi impulzus, amely valós vagy vélt szöveti sérüléssel hozható összefüggésbe ”

(International Association for the Study of Pain, IASP).

Ez a definíció nem hozza az ingerrel kapcsolatba a fájdalmat.



TRANSDUCTION OF PAIN



- A fájdalom receptorai kémiai, mechanikai és hő ingerre aktiválódnak. Eloszlásuk: perifériásan
- Fájdalomra specifikus válasz reakció.
- Érzékenységük fokozódik a szövetkárosodásban

NOCICEPCIÓ

- A káros ingerek kódolásának neurális folyamata (IASP).

Nociceptor aktiváció → Percepció → az aktuális információ átadása az agynak

PRIMER AFFERENS ROSTOK

- Noxához kapcsolódó információt hordoznak (fájdalomérzés közvetítők):

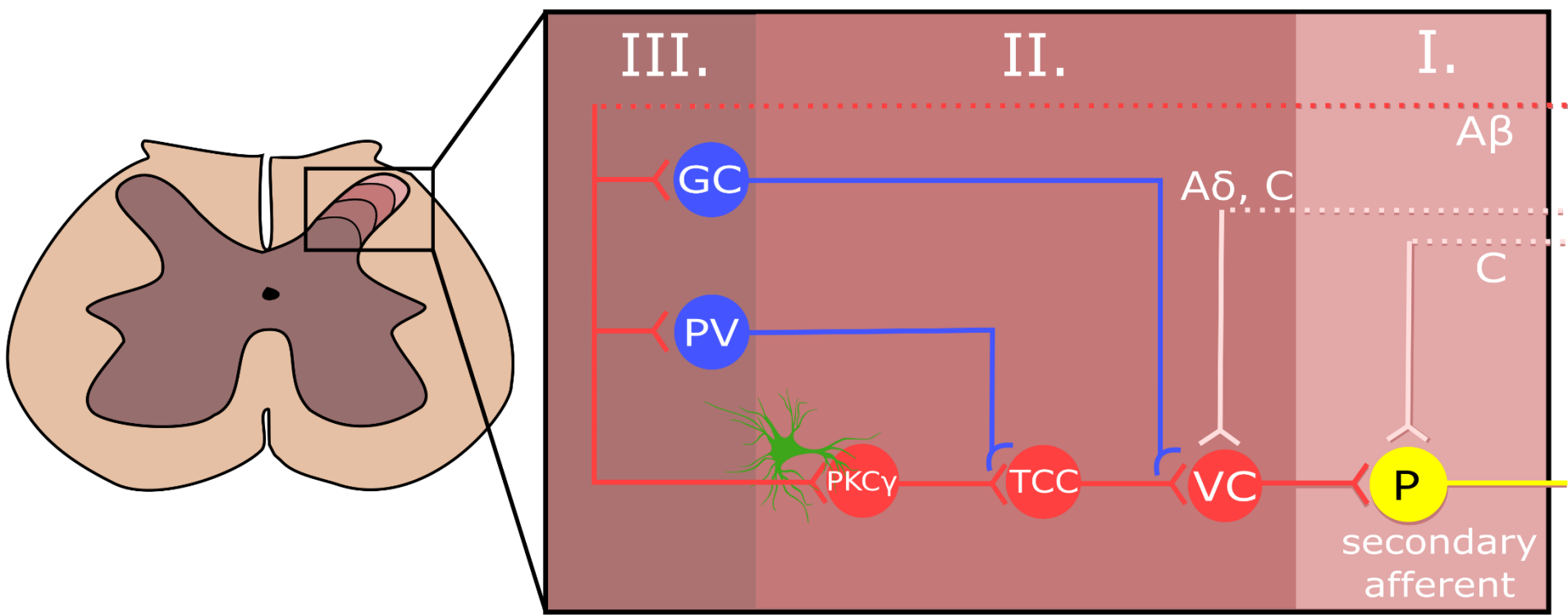
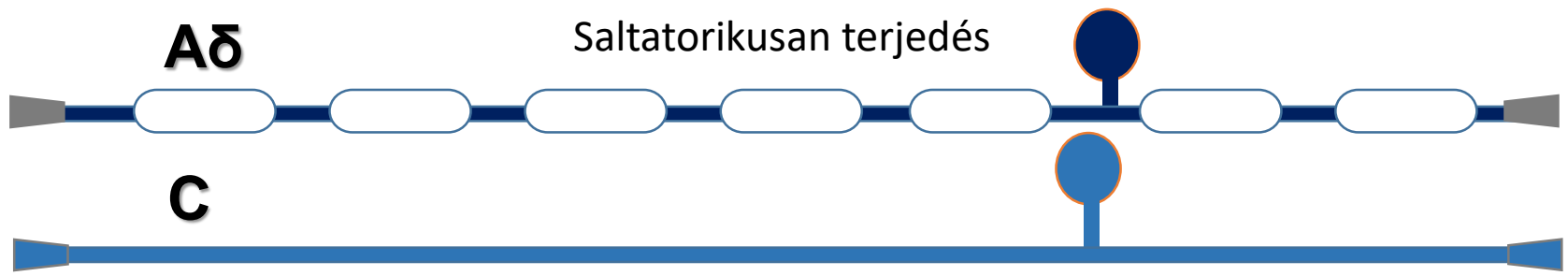
A δ és C rostok

- Nem-noxához kapcsolódó információt hordoznak **A β** rostok

	Aβ	Aδ	C
Átmérő	nagy	kicsi 2-5 μ m	legkisebb <2 μ m
Myelinisatio	vastagon	vékonyan	demyelinizált
Vezetési sebesség	> 40 ms ⁻¹	5-15m/s-1	< 2m/s-1
Receptor aktiválásának küszöbértéke	alacsony	Magas és alacsony	magas
Stimulációra létrejövő érzet	Finom érintés nem-noxához kapcsolódó	gyors, éles, Lokalizált fájdalom	Lassú diffúz, tompa Nehezebben lokalizálható
		Mechanikai és hő stimulus, mely felelős a kezdeti akut fájdalomra létrejövő reflex válaszra	polymodális

Polymodális: érzékeny sokfajta modalitásra, kémiai mechanikus (érintés, nyomás, feszülés) és hő inger





Excitatory interneurons: protein kinase C γ (PKC γ); transient central cells (TCC)
vertical cells (VC)

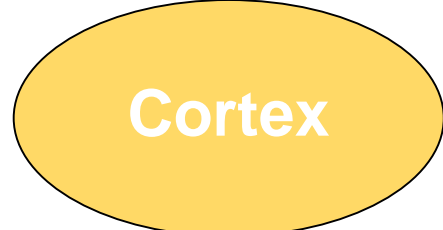
Inhibitory interneurons: glycinergic (GC), parvalbumin (PV)

nonnociceptive fibers: Laminae III-VI

~50 % of C fibers: in addition to glutamate,
calcitonin gene-related peptide (CGRP) or SP (peptidergic)

From Al-Khrasani et al., 2019





TERCIER AFFERENS



SECONDAR AFFERENS



PRIMER AFFERENS

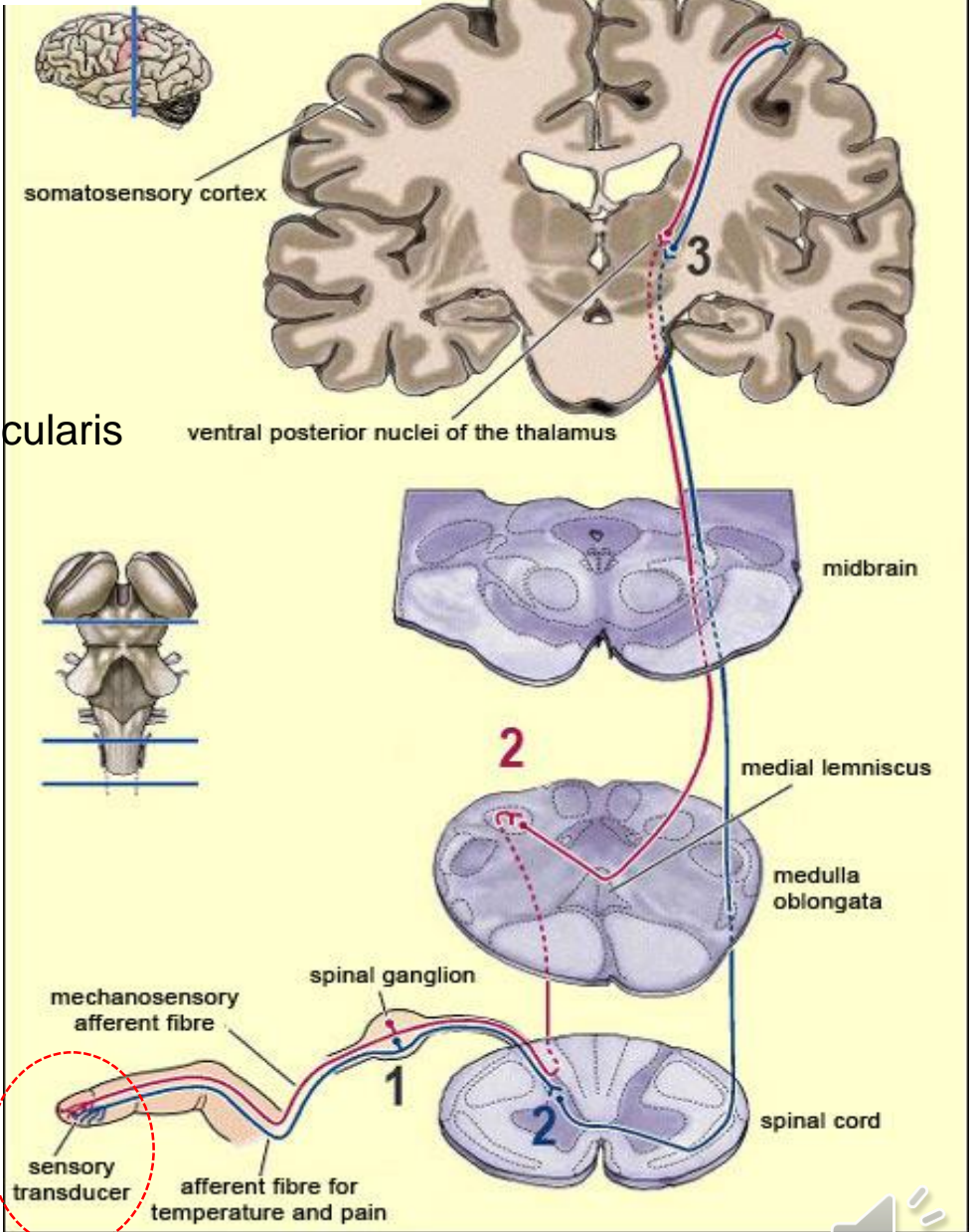


free nerve endings

Pain generation, localization, intensity

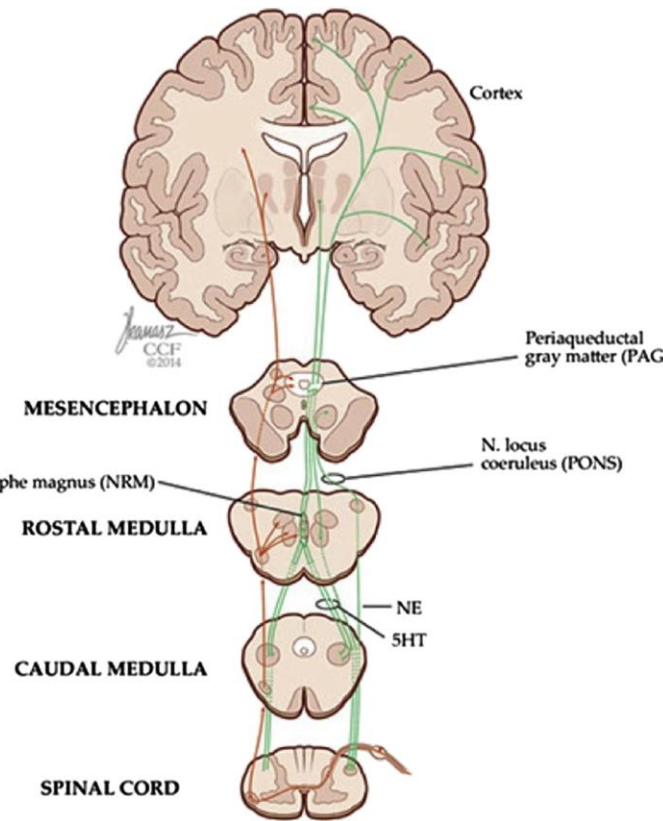
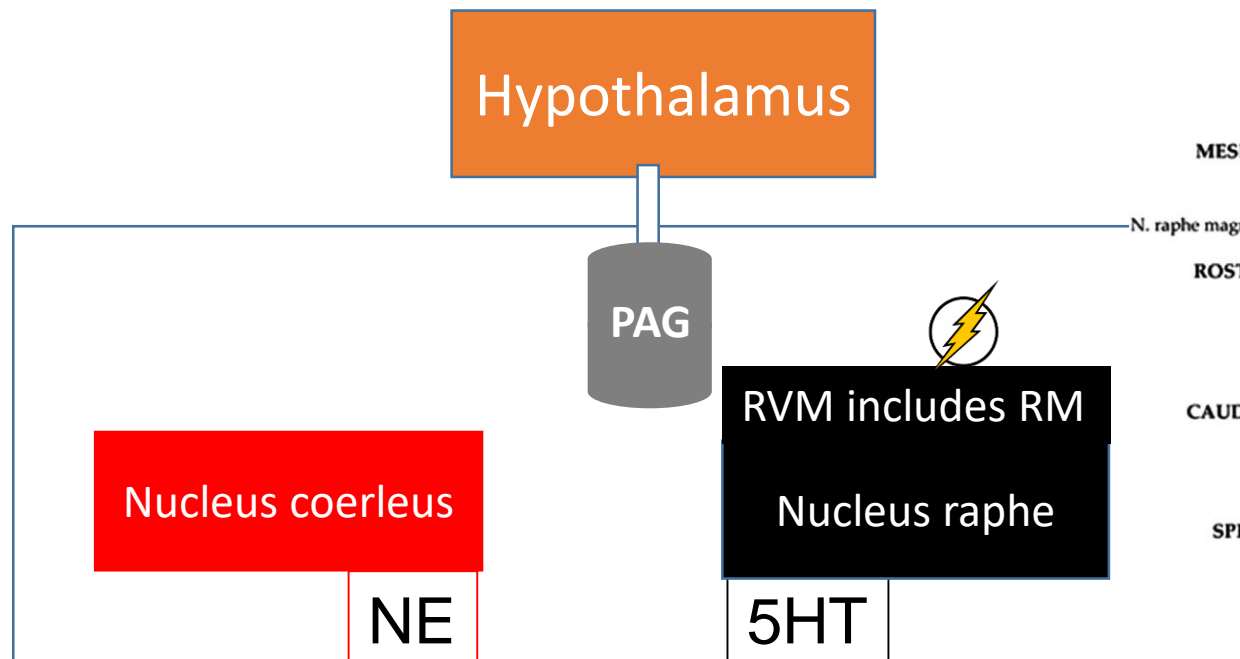
Pain components
Sensory
Affective

Agytörzs: formatio reticularis



Ascending pain pathway (Purves et al., 2003)

LESZÁLLÓPÁLYÁK



(Bourne et al., 2014).

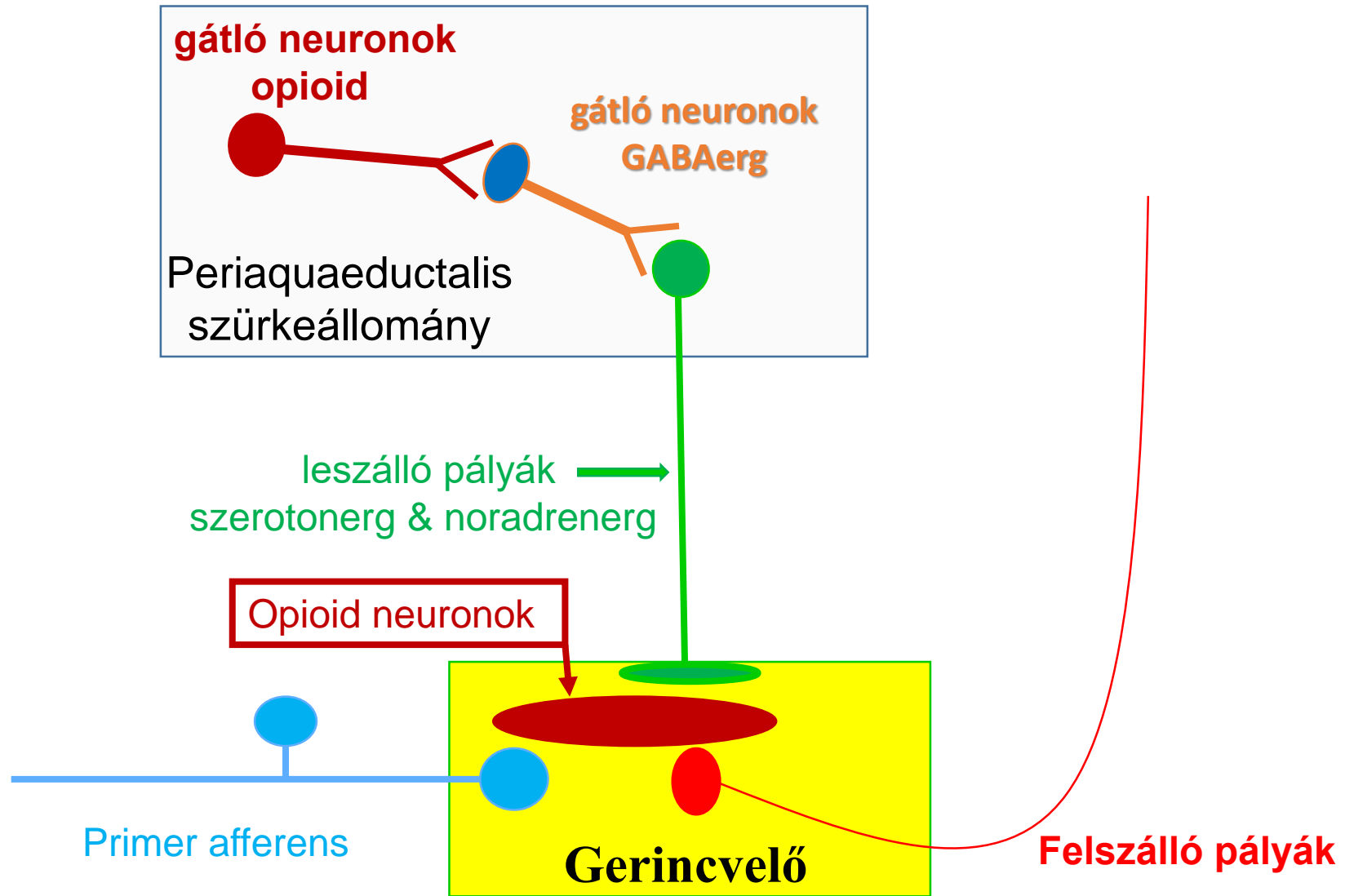
α 2-contribution
 α 1-on inhibitory interneurons
(GABA-ergic, Glycinergic)
In NP dysfunction in NA-ergic system
(restoration by NET inhibitors)

5-HT₂, 5-HT₃

Nefopam inhibits NET, SERT and DET

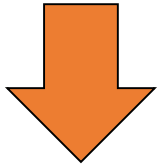
gerincvelő hátsó szarv RVM: rostral ventromedial medulla





Fájdalom klasszifikációja

sokféle módja van a fájdalom osztályozásának



Nociceptív

Szomatikus

Viscerális

Akut vagy krónikus

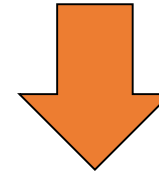
Gyulladásos

proinflammatorikus mediátorok

által provokált

savak, metabolitok
aktiválja & szenzitizálja
a fájdalomérző pályát

Hyperalgesia



Neuropátiás

- hyperalgesia vagy allodynia

Krónikus (akut sub)

Neuropátiás

- gerincvelő sérülés

- diabéteszes neuropátia

- post herpetikus neuralgia

- post-sztrók fájdalom

- fantom fájdalom



Nocicepció

Neurotranszmitterek, melyek érintettek nocicepcióban:

- Substance P
- Glutamát
- Neuropeptidek
- Tachykininek
- CGRP
- Szomatosztatin
- Neurotrophinok (NGF, BDNF)
- Aszpartát

Nociceptor aktivátorok: Bradykinin, kallidin és 5HT

Nociceptor érzékenyítők: Prostaglandinok, hisztamin, leukotriének, citokinek



Fájdalom klasszifikációja

- **Nociceptív fájdalom**

Definíció: Olyan fájdalom, melynek háttérében aktuális vagy fenyegető **nem neurális szöveti** sérülés áll és **nociceptrok aktivációja által jön létre.**

Fontos élettani folyamat, amely leírja a tényleges vagy potenciális szövetkárosodást.



SZÖVETI SÉRÜLÉS



Gyulladásos mediátorok kibocsájtása

Bradykinin (nociceptor aktivátor)

Serotonin (nociceptor aktivátor)

Prostaglandinok (Nociceptor érzékenyítő)

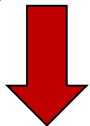
Histamine (Nociceptor érzékenyítő)

Cytokinek (Nociceptor érzékenyítő)

H⁺ (hyperalgesia)



↓ ingerküszöb



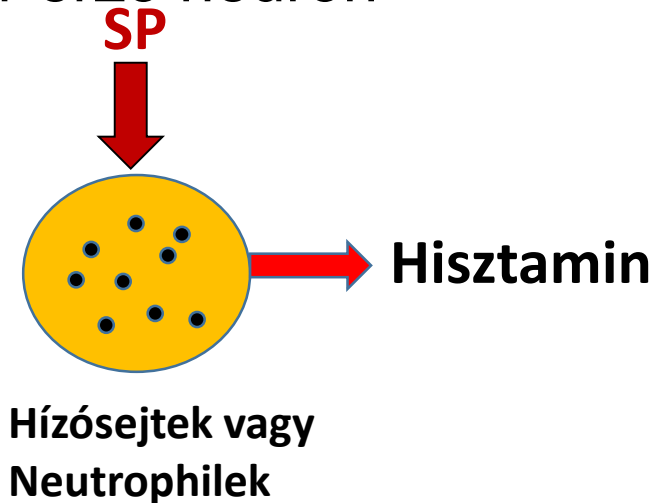
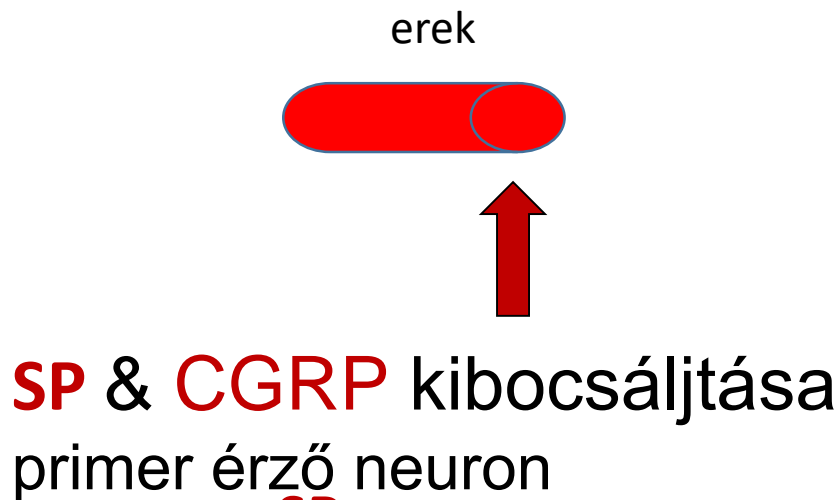
nociceptor stimuláció

Kisebb stimulus

Primer szenzitizáció



Perifériás szenzitizáció



SZÖVETI SÉRÜLÉS

Bradykinin
Serotonin
Prostaglandinok
Cytokinek
H⁺

The diagram shows a blue structure representing a sensory neuron with a yellow oval at its end. Several red arrows point towards this structure from the left, representing the release of various mediators. The mediators listed are: Bradykinin, Serotonin, Prostaglandinok, Cytokinek, and H⁺.

Calcitonin gene-related peptide, CGRP

Fremanezumab: CGRP antitest (trigeminalis rendszerben), migrén profilaxis



ISCHAEMIÁS FÁJDALOM

Angina

intermittent claudikáció

sarlósejtes vérszegénység

Elégtelen vérelátás → az izom kevés oxigént kap →

anaerob metabolizmus → tejsav

„Metabolikus acidózist nem kíséri angina-szerű fájdalom?”

Acid-sensing ion channel number 3 (ASIC3)



Lokális szöveti acidózis & fájdalom állapotok

Perifériás szövetben, a savas pH direkten aktiválhatja a nocipetív neuronokat:

- Acid-sensing ion (Na) channels (ASICs), nociceptív neuronok gerjesztésének egyik legfontosabb ioncsatornája.

- **Egyéb, savas pH által szabályozott csatornák:**
feszültségfüggő Na⁺, K⁺ and Ca²⁺ csatornák
transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)
(Wemmie et al., 2006 and Holzer, 2009),

- Tetrodotoxin-resistant (TTX-R) Na⁺ csatornák
kis- és közepes méretű érzékszervi neuronokon expresszálva
(DRG és trigeminus ganglion)
szerepet játszanak a gyulladásban, NP és hideg fájdalom
(Zimmermann et al., 2007, Eijkelkamp et al., 2012 and Waxman and Zamponi, 2014).



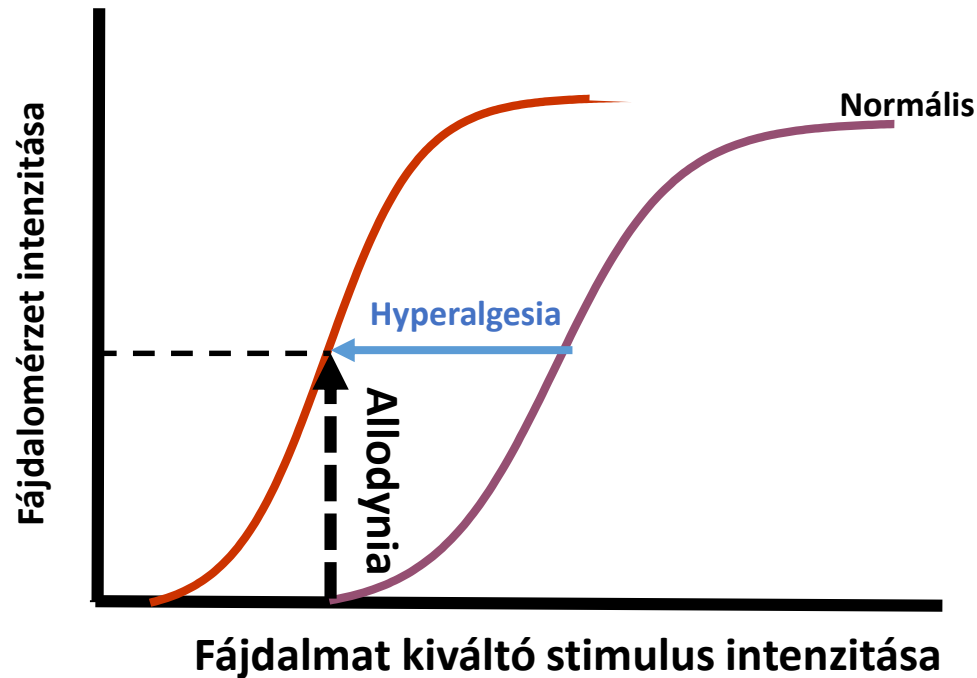
Fájdalom klasszifikációja

- **Neuropáthiás fájdalom**

Definíció: Fájdalom, melyet a **szomatoszenzoros idegrendszer sérülése vagy betegsége** vált ki.

- Senyvesztő és a legtöbb páciens allodyníát tapasztal (érintés, nyomás, hőmérséklet).
- Prevalencia: ismeretlen (100 - 560 millió ember világszerte) (Sascha R. A. Alles & Peter A. Smith, 2018).
Érintettek száma körülbelül a populáció 6,9% - 10%-a között van



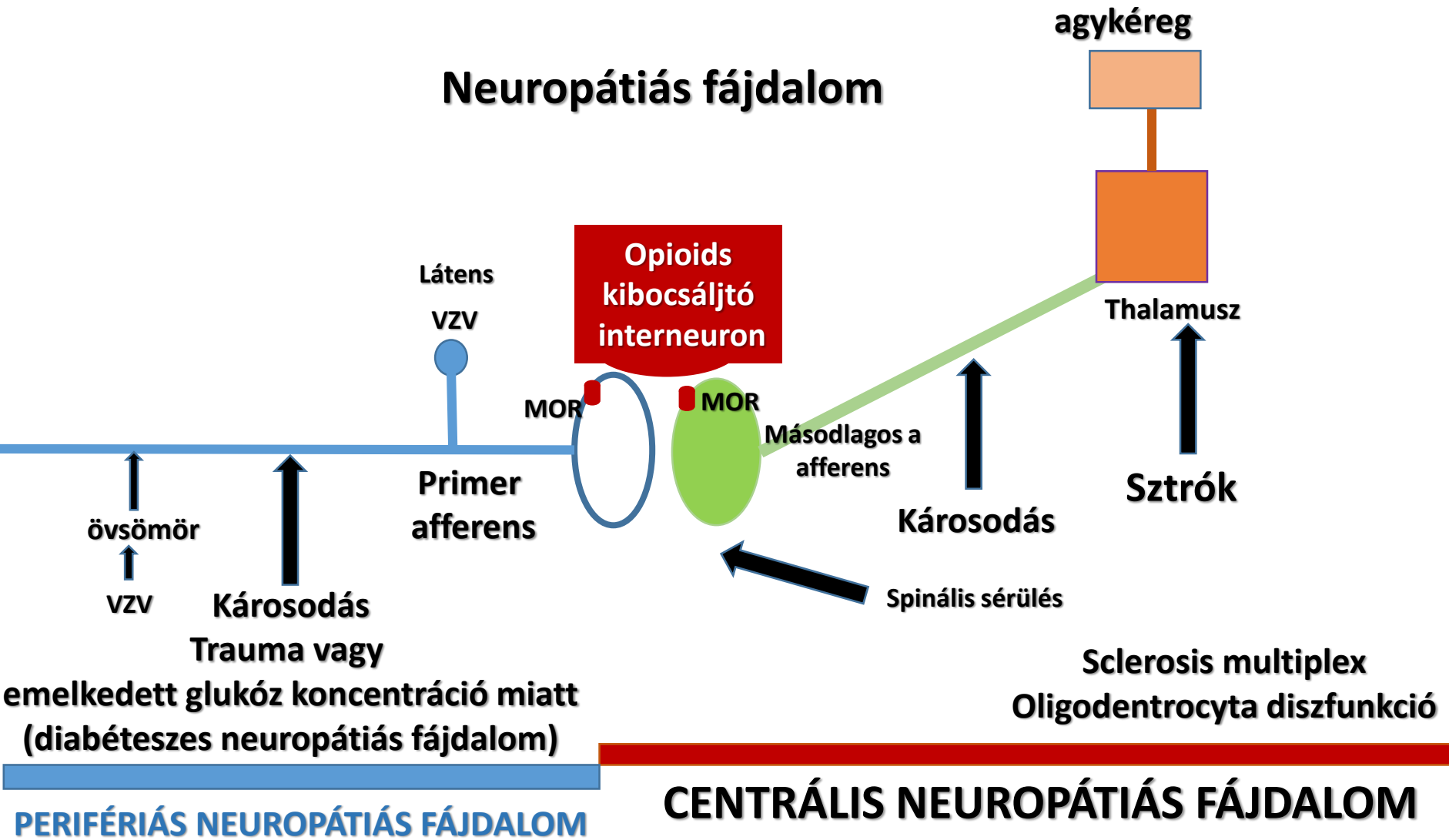


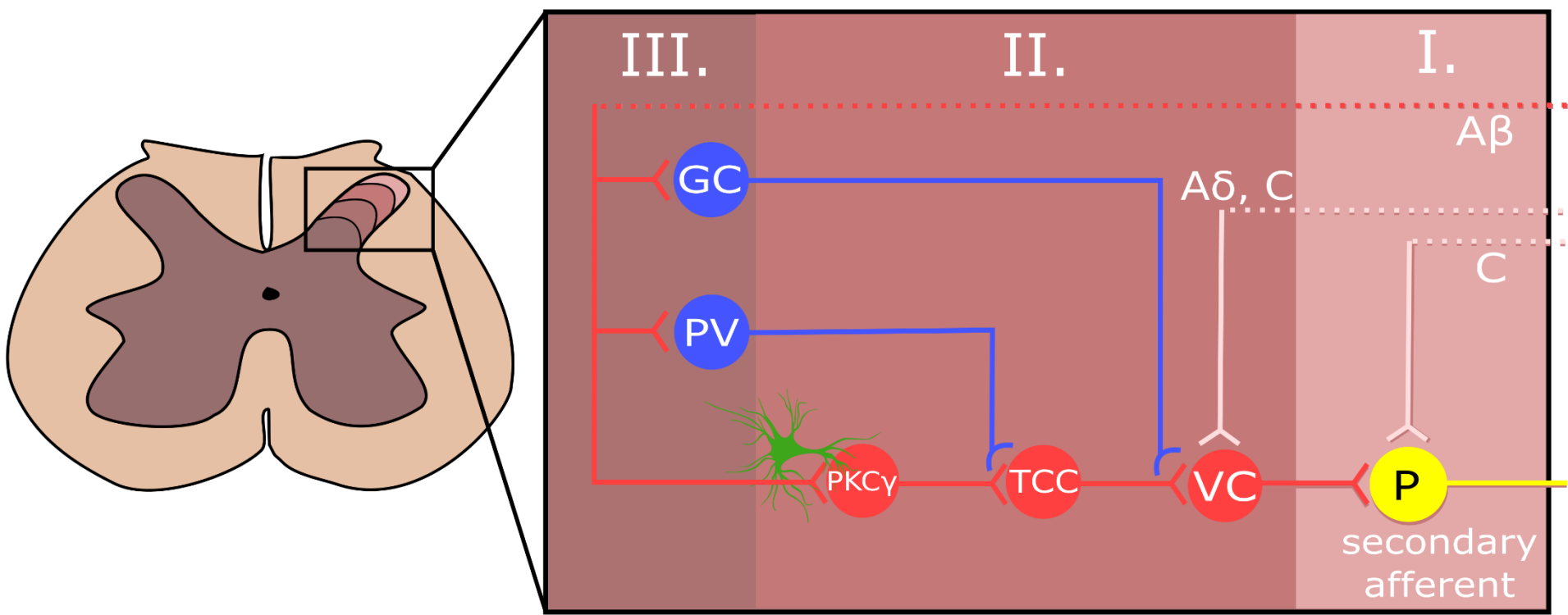
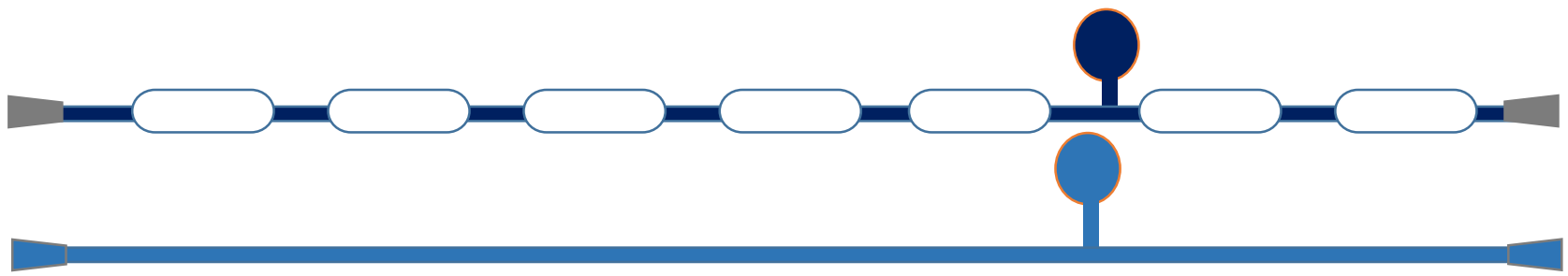
Allodynia: nem fájdalmas stimulus is fájdalomérzetet vált ki.

Hiperalgézia: nociceptív stimulusra való fokozott érzékenységet.



Neuropátiás fájdalom





Excitatory interneurons: protein kinase C γ (PKC γ); transient central cells (TCC)
vertical cells (VC)

Inhibitory interneurons: glycinergic (GC), parvalbumin (PV)

nonnociceptive fibers: Laminae III-VI

~50 % of C fibers: in addition to glutamate.

calcitonin gene-related peptide (CGRP) or SP (peptidergic)

From Al-Khrasani et al., 2019



MOLEKULÁRIS MECHANIZMUS

A perifériás szenzoros rostok károsodása:

Az alábbiak expressziójának növekedéséhez vezet:

(myelinált neuronokban hyperalgesziához hozzájárul)

- $Ca_v\alpha2\delta-1$ csatorna alegység
- $Na_v1.3$ nátrium csatorna(1nM TTX)
- Bradykinin (BK) B1 és kapszaicin TRPV1 receptorok

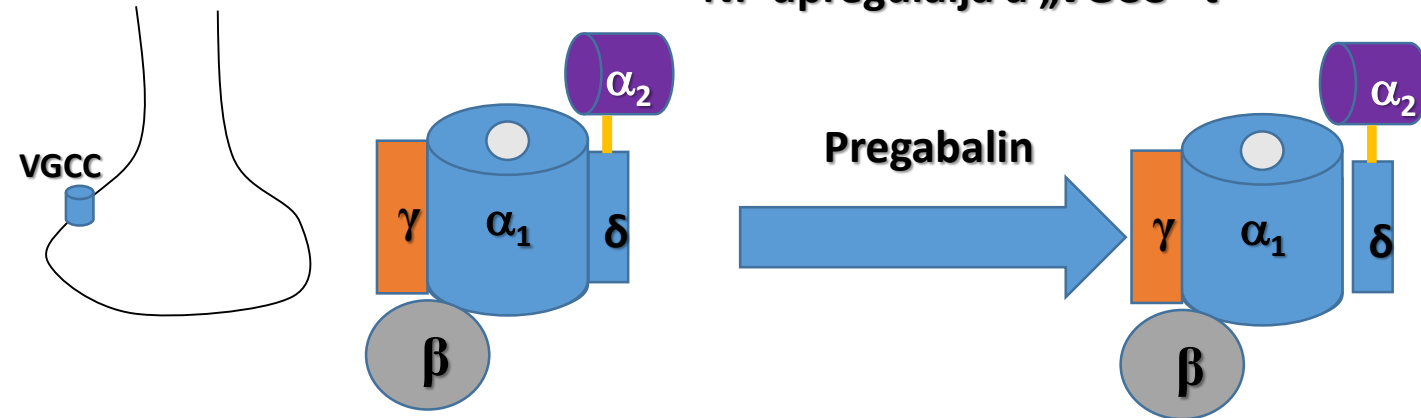
Az alábbiak down regulációjához vezet :

- $Na_v1.8$ nátrium csatorna(100 μ M TTX)
- B2 receptor, substance P (SP), MOR demyelinizált

idegrostokban

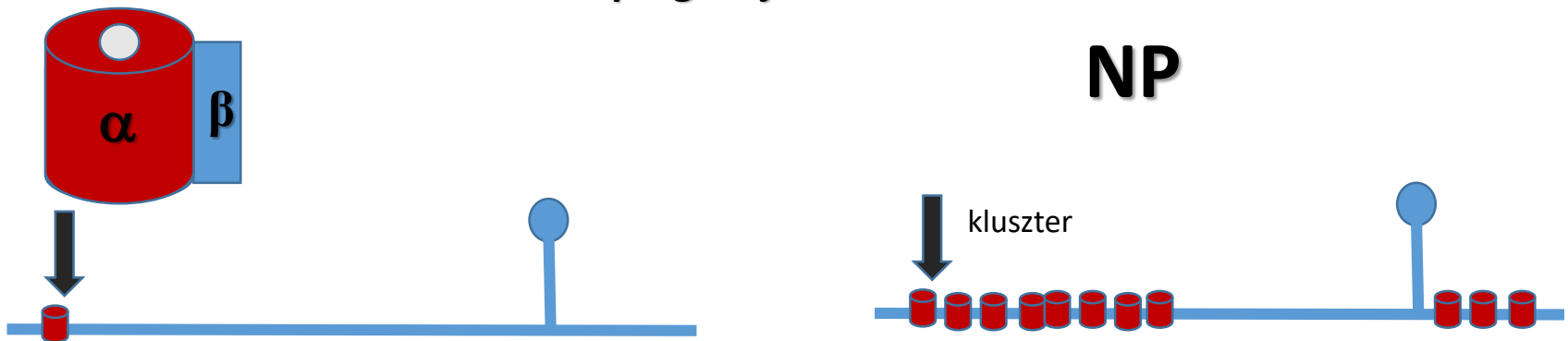


NP upregulálja a „VGCC”-t



Pregabalin: kötődik $\alpha_2\delta$ -1 az $\alpha_2\delta$ -2 alegységekhez

NP upregulálja a Nav 1.3



Centrális Szenzitizáció

- A fájdalom erősödése a központi idegrendszeri (spinális, szupraspinális) változások miatt következik be „wind-up”.
- neuropátiás fájdalom, fibromyalgia
- Jellemzők:
 - allodynia és hyperalgézia
 - neurokémiai változások
 - anatómiai változások
 - pronociceptív és antinociceptív változás (agy)



Centrális Szenzitizáció

- NMDA
 - Ion csatornák
 - GABA, glycin (↓)
 - Adenozin
- ↑ A gerincvelő fájdalom forgalmában



A fájdalomcsillapítók támadáspontjai I.

Receptorok	támadáspont	megjegyzés
Opioidok	μ -opioid receptor de kappa, delta	<ul style="list-style-type: none">- Mérsékelt-súlyos fájdalom- Második vonalbeli kezelés NP
NMDA receptorok	NMDA receptor (Ca^{2+})	antagonista, Ketamin Akut NP
Transient receptor potential receptors (vanilloid R), TRPV1	Kation-csatorna (Ca^{2+} de Na^+ is)	Lokális hatás, capsaicin (agonista) NP
-Kannabinoid	CB1 és CB2	<ul style="list-style-type: none">- Harmadik vonalbeli kezelés NP



A fájdalomcsillapítók támadáspontjai II.

Opioid és NMDA receptorok

- Methadon: Negyedik vonalbeli kezelés NP-ban

Receptorok & egyéb mechanizmusok

μ -Opioid receptorok és noradrenalin „uptake” rendszer

- Tapentadol: Negyedik vonalbeli kezelés NP-ban



A fájdalomcsillapítók támadáspontjai III.

Receptorok

- Tachykinin receptorok

- Tyrozin kináz receptorok

EGFR antitestek: (cetuximab, panitimumab, gefitinib és erlotinib), ↓ NP; NGF (fázis II).

- α_2 Adrenoceptor: tizanidin

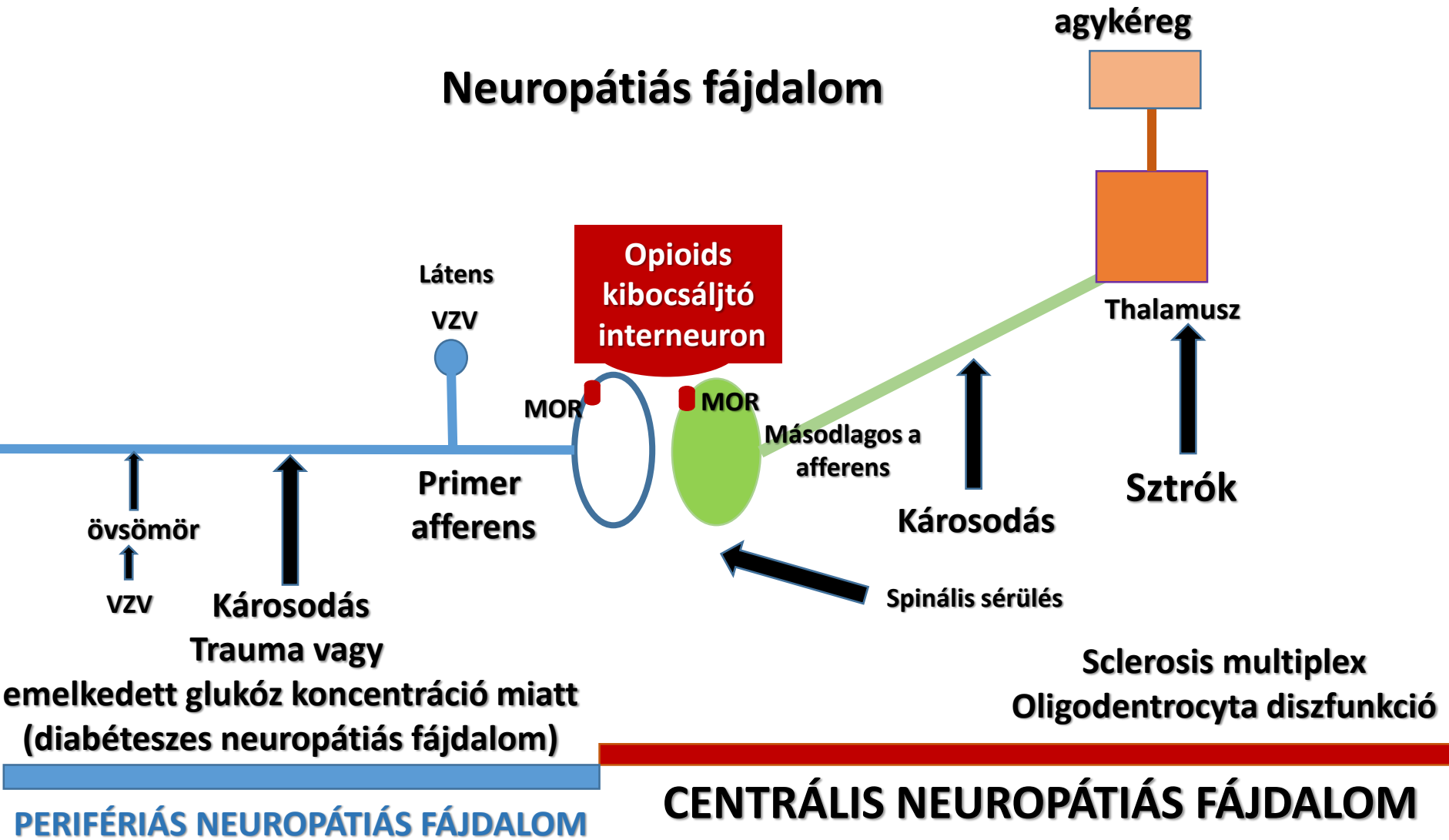
- Purinergi receptorok (adenozin, ATP)

- Szerotonin receptorok

- Imidazolin receptorok



Neuropátiás fájdalom



A fájdalomcsillapítók támadáspontjai IV.

- **csatornák**

Kalcium csatornák (VGCC):

Gabapentinoidok vagy $\alpha_2\delta$ ligandok: gátolja az $\alpha_2\delta$

alegységet-beleértve „VDCC”-k: pregabalin, gabapentin

Használat: DNP, centrális NP (150-600mg/nap)

Első vonalbeli kezelés NP-ban:

- Ziconotide (synthetic v-conotoxin MVIIA): NP kezelése,

olyan esetekben amikor a többi gyógyszer hatástalan.



A fájdalomcsillapítók támadáspontjai V.

- **csatornák**

- **nátrium csatornák:**

NP: Nav1.3, Nav1.7 és Nav1.8

Na⁺ csatorna gátlók:

- Carbamazepine: Trigeminalis neuralgia
- Lidocaine tapasz 5% (első vonalbeli kezelés NP), (Isd helyiérzéstelenítők).

Feszültség függő Na⁺ & Ca²⁺ (L-, P-, N-type) csatornák

- Lamotrigine: Negyedik vonalbeli terápia NP-ban



A fájdalomcsillapítók támadáspontjai VI.

- **Transzporterek:** Szerotonin transzporter (SERT), noradrenalin transzporter (NET), dopamin transzporter (DAT).

Non szelektív

Amitriptylin és aktív metabolitja Nortriptyline: neuropátiás fájdalom (első vonalbeli kezelés NP), migrain, Fibromyalgia.

SERT & NET gátlók

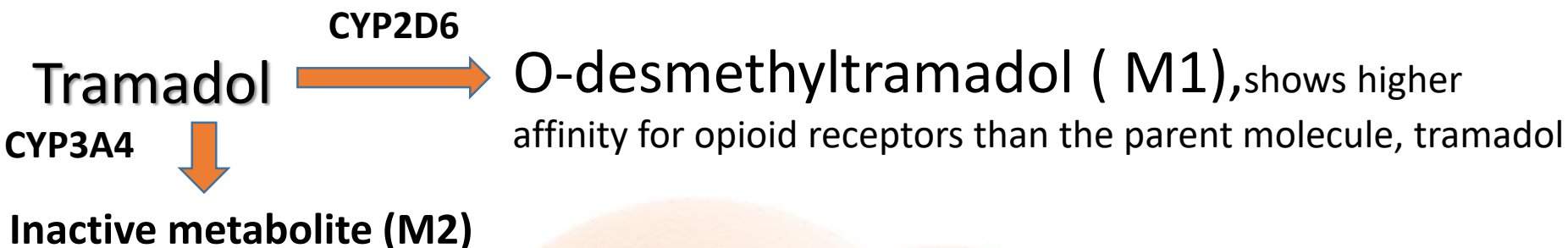
- **Duloxetine & venlafaxine:** DPN (Diabéteszes perifériás neuropátia, első vonalbeli kezelés), krónikus muszkuloszkeletális fájdalom, fibromyalgia.



A fájdalomcsillapítók támadáspontjai VII.

Opioid receptorok és NE/5HT „uptake” rendszer

- Tramadol: Np, második vonalbeli kezelés



Vidya Chidambaran et al., 2017

Opioids: up to 41 % of postoperative respiratory depression in children

CYP2D6 metabolizes 5-10% of codeine to morphine



Gyógyszerek fájdalom transzdukcióját befolyásoló támadásponttal.

- Lokál anesztetikumok
- NSAIDok
- Opioidok
- Bradykinin és 5HT antagonisták
- Antihisztamin (?)

Gyógyszerek fájdalom átviteli támadásponttal.

- Perifériásan:

Lokál anesztetikumok (perifériás idegi plexus, epiduralis)

- Spinális szinten: opioidok, NMDA receptor antagonisták, $\alpha 2$ -agonisták

Gyógyszerek fájdalom érzékelési támadásponttal.

- Szupraspinális szinten:

általános anesztetikumok, opioidok, $\alpha 2$ -agonisták



A fájdalom gyógyszeres kezelési stratégiája



Margo McCaffery (1938 – 2018)

Pain is "...whatever the experiencing person says it is, existing whenever and wherever the person says it does."

" Fájdalomnak nevezzük azt, amire az azt megélő egyén azt mondja, hogy az, akkor és ott van, ahol azt (illető) jelzi számunkra."



A FÁJDALOM MÉRÉSE

- ❑ Abszolút skála nincs – a fájdalomérés egyéni
- ❑ What is the pain, is a sign, symptom or both?
- ❑ A fájdalomskálák a betegek saját értékelésén alapulnak, gyógyszer bevitel előtt és után

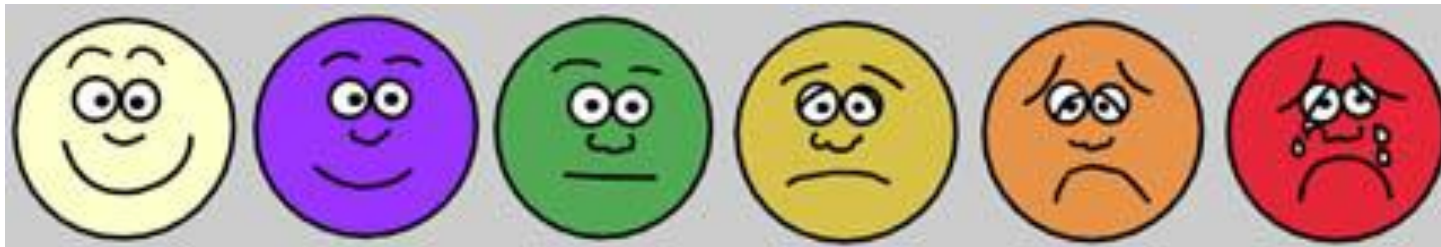


A FÁJDALOM MÉRÉSE

- NRS (Numeric Rating Scale, számozott skála): 0-tól 10 pontig



- VAS (vizuális analóg skála): folyamatos változó 0-tól 10-ig



No pain

Mild

Moderate

Severe

Very severe

worst possible
pain



A FÁJDALOM MÉRÉSE

☐ McGill Fájdalom Kérdőív

Szenzoros

érzékeny (affective)

Értékelő (a betegek szubjektív fájdalomélményt adnak meg).



McGill Fájdalom Kérdőív

What Does Your Pain Feel Like?
How Does Your Pain Change with Time?
How Strong is Your Pain?
(**quality and intensity of subjective pain**)

Group	Words
1	Flickering, Pulsing, Quivering, Throbbing, Beating, Pounding
2	Jumping, Flashing, Shooting
3	Pricking, Boring, Drilling, Stabbing
4	Sharp, Cutting, Lacerating
5	Pinching, Pressing, Gnawing, Cramping, Crushing
6	Tugging, Pulling, Wrenching
7	Hot, Burning, Scalding, Searing
8	Tingling, Itchy, Smarting, Stinging
9	Dull, Sore, Hurting, Aching, Heavy
10	Tender, Taut (tight), Rasping, Splitting
11	Tiring, Exhausting
12	Sickening, Suffocating
13	Fearful, Frightful, Terrifying
14	Punishing, Grueling, Cruel, Vicious, Killing
15	Wretched, Blinding
16	Annoying, Troublesome, Miserable, Intense, Unbearable
17	Spreading, Radiating, Penetrating, Piercing
18	Tight, Numb, Squeezing, Drawing, Tearing
19	Cool, Cold, Freezing
20	Nagging, Nauseating, Agonizing, Dreadful, Torturing

A beteg először mindegyik csoportból választ egy szót, amelyik legjobban megközelíti az érzett fájdalom jellegét. Utána három szót választ az első 10 csoportból, kettőt a 11-15. csoportból, egyet-egyét pedig a 16. és 17-20. csoportból. Utána kiválasztja a legmegfelelőbb hét kifejezést.



A FÁJDALOM MÉRÉSE

- ❑ Beszédképtelen betegek: viselkedésváltozások (változó mimika, vokalizáció, csökkent étvágy, korlátozott mozgásképeség, növekvő zavartság, agitáció)
- ❑ Neuropathic Pain Scale (Neuropátiás Fájdalomskála)
Neuropathic Pain Symptom Inventory (Neuropátiás Fájdalomtünetek Gyűjteménye)



FÁJDALOM KATEGÓRIÁK I.

□ **Nem-patológiás fájdalom** (leginkább szöveti károsodás okozza)

• **Akut vagy krónikus**

- **Akut:** pl. vágás (posztoperatív fájdalom), zúzódás, törés, égés, szívinfarktus, áttöréses fájdalom
- **Krónikus:** pl. osteoarthritis, izomspazmusok, krónikus gyulladásos fájdalom (RA)

• **Szomatikus vagy viszcerális**

• **Gyulladásos vagy nem gyulladásos**

- **Daganatos fájdalom** (pszichés és patológiás komponensei is lehetnek)



FÁJDALOM KATEGÓRIÁK II.

□ Patológias fájdalom

(idegsérülés vagy rendellenes idegi működés okozza) – társulhat **hyperalgesiával** és/vagy **allodynival**

- **Neuralgia** (e.g. trigeminus) – sorozatos tűszúrás vagy áramütés érzések
- **Neuropátia** (e.g. diabéteszes, posztherpeszes) – égő érzés
- **Fantomfájdalom**
- **Fájdalom szindrómák**
 - Centrális fájdalom szindróma (okozhatja stroke, tumorok, sclerosis multiplex)
 - Komplex regionális fájdalom szindróma – nagy területeken állandó jellegű égő érzés
- **Fybromyalgia**
- **Irritabilis bél szindróma**
- **Fejfájás szindrómák**– migrén, cluster, tenziós fejfájás



FÁJDALOM KATEGÓRIÁK III.

□ Az International Association for the Study of Pain szerint

- A test mely régióját érinti
- Mely rendszer diszfunkciója okozhatja a fájdalmat
- Az előfordulások hossza és jellege
- A fájdalom intenzitása és a kezdetétől eltelt idő
- Etiológia

□ **Woolf** et al. szerint (Woolf et al: Towards a mechanism-based classification of pain?. Pain. 1998;77(3):227–9):

- Nociceptív fájdalom
- Gyulladásos fájdalom
- Neuropátiás fájdalom



A FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK TÍPUSAI

❑ **Nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok):**

- acetilszalicilsav, ibuprofen, diclofenac, "coxibok"

❑ **Minor analgetikumok:**

- Paracetamol

❑ **Opioidok**

- Gyenge: tramadol, tapentadol, kodein
- Erős: morfin, hydromorphon, oxymorphon, oxycodon, fentanyl

❑ **Alternatív fájdalomcsillapítók:**

- Triciklikus antidepresszánsok (pl. amitriptilin)
- Antiepileptikumok (carbamazepin, gabapentin, pregabalin)
- Capsaicin (lokálisan)

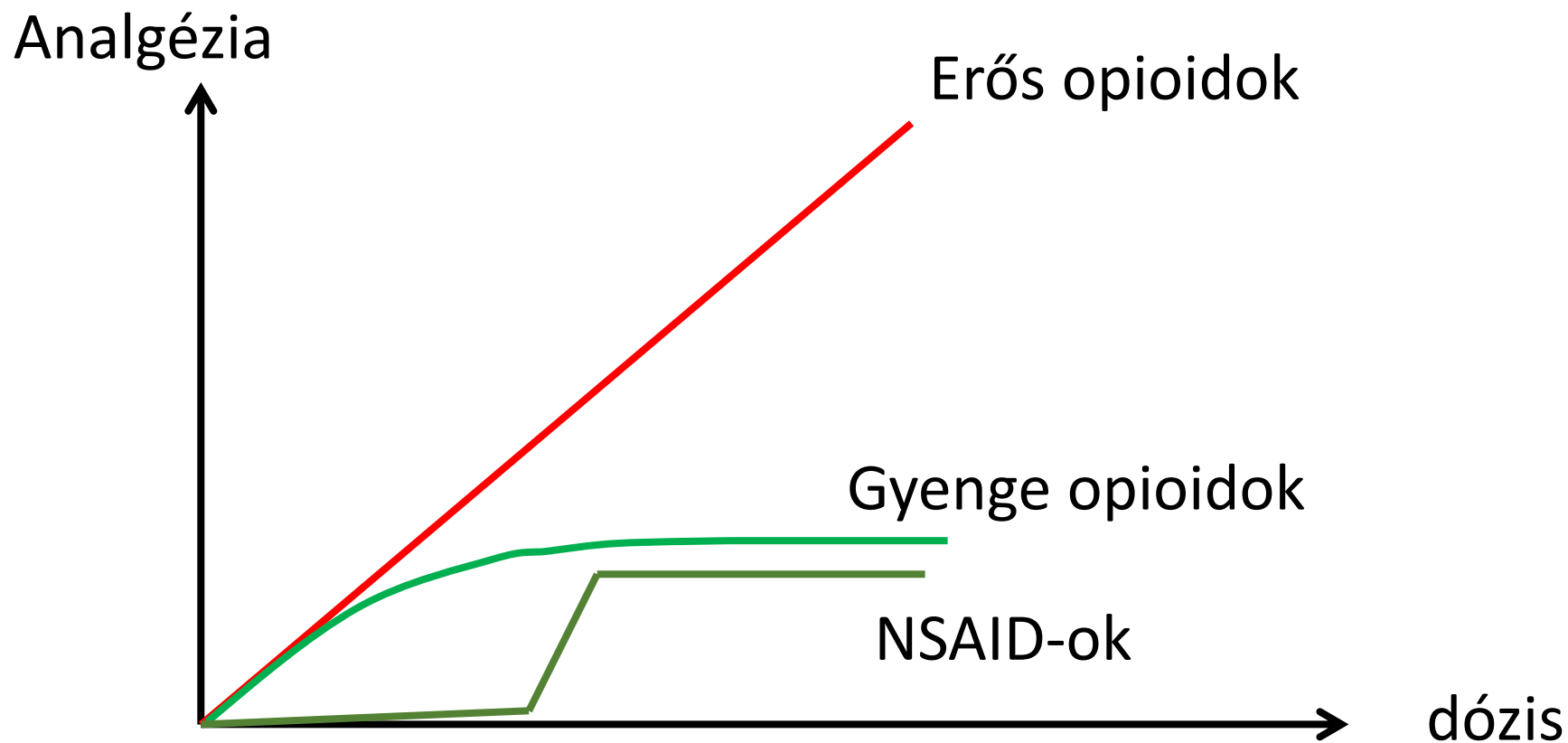


KÜLÖNBSÉGEK AZ NSAID-OK ÉS AZ OPIOIDOK KÖZÖTT

NSAID-ok	Opioidok
Perifériás mechanizmus (COX gátlás)	Centrális mechanizmus
Kiváló hatás gyulladáshoz vezető fájdalomra	A legjobb fájdalomcsillapítók (neuropátiás fájdalomra is hatnak, csak nagyobb dózisban)
Korlátozott hatásosság – plafon effektus, egy szint felett nem elégséges a hatás	Korlátlan fájdalomcsillapító hatás
Nagyon meredek dózis-hatás görbe – keskeny dózistartomány (pl. ibuprofen 400mg-800mg/alkalom)	Elméletileg nincs maximális dózis (pl. hydromorphon 4mg-2000mg)
Gasztrointesztinális fekély kialakulása gyakori (kivéve coxibok)	Legsúlyosabb mellékhatásuk: légzésdepresszió – az egyetlen akadálya a dózisémelésnek
A coxibok kardiovaszkuláris szövődményeket (thrombosis) okozhatnak	Egyéb súlyos mellékhatás: székrekedés!!! (nincs tolerancia) epileptiform görcsök



AZ OPIOIDOK ÉS NSAID-OK DÓZIS-HATÁS ÖSSZEFÜGGÉSÉNEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA



ANALGETIKUS „LÉTRA” NEM DAGANATOS EREDETŰ FÁJDALOM ESETÉN

Súlyos fájdalom

„ Erős”opioidok ± adjuvánsok

„ Gyenge”opioids ± adjuvánsok

Állandó vagy
fokozódó fájdalom

Kis dózisú ibuprofen vagy
nem-acetilált szalicilátok

Állandó vagy
fokozódó fájdalom

Nem farmakológiai megközelítés és/vagy
paracetamol (maximum 4000mg/nap)

Enyhe fájdalom

Hozzászokás nagyobb veszélye!!



Első vonalbeli terápiák neuropátiás fájdalomban (NP)

Triciklikus Antidepresszáns (20–30%-a az antidepresszáns dózisnak)	perifériás neuropátia post-herpetikus neuralgia neuropátiás fájdalom gv lézió után	több nemzetközi ajánlás is támogatja Mellékhatások: szívritmus zavarok, orthostasis, vizeletretenció, szájszárazság.
	limitált hatás: radikulopátiákban, HIV és kemoterápia indukált perifériás neuropátiában	
Serotonin & NA Visszavétel gátlók (duloxetine, venlafaxine)	p. diabéteszes neuropátia fájdalmas perifériás neuropátia szekunder neuropátia sm-ben	több nemzetközi ajánlás is támogatja
	osteoarthritis krónikus derékfájás fibromyalgia	
Gabapentinoidok: gabapentin és pregabalin	neuropátia	több nemzetközi társaság támogatja
	post-herpetikus neuralgia p. diabéteszes neuropátia gerincvelő sérülés (pregabalin)	
Topikális lidokain	np (post-herpetikus neuralgia)	5% lidokainos tapasz



Második vonalbeli terápiák neuropátiás fájdalomban

Tramadol	Első vonal akut NP Tumor asszociált NP Intermittáló fellángolása a NP-nak	Legtöbb ajánlásban
Opioidok	NP: de hosszú távú hatékonyság? Valamint szignifikáns MH. profil 2-4 vonal a legtöbb ajánlásban.	- Második* - Harmadik** - Negyedik***
1-Combination of Gabapentinoids & SNRI/TCA 2-Tramadol	(increase of efficacy) Tramadol (weak M-agonist and SNRI effects)	

*Canadian Pain Society consensus statement 2017

**European Federation of Neurological Societies

*** Australian Clinical Practice Guidelines 2013

Harmadik vonalbeli terápiák neuropátiás fájdalomban

SSRI-k

ANTIKONVULZÍVUMOK: lamotrigin,
karbamazepin, topiramát
és valproát

NMDA antagonisták

Azon betegek számára akik az 1 vagy 2 vonalbeli szerekkel történő kezelést nem tolerálják, vagy nem fejtik ki náluk a megfelelő fájdalomcsillapító hatást.

Ajánlott fájdalom kezelésére szakosodott osztály felé referálni a páciens.

Az evidencia szintje: nem meggyőző

Kapszaicin (8%)

Negyedik vonalbeli terápia : Neurostimuláció

Kapszaicin (8%)

Ötödik vonalbeli terápia: Alacsony dózisú opioid

Hatodik vonalbeli terápia : Targeted Drug Delivery (TDD)

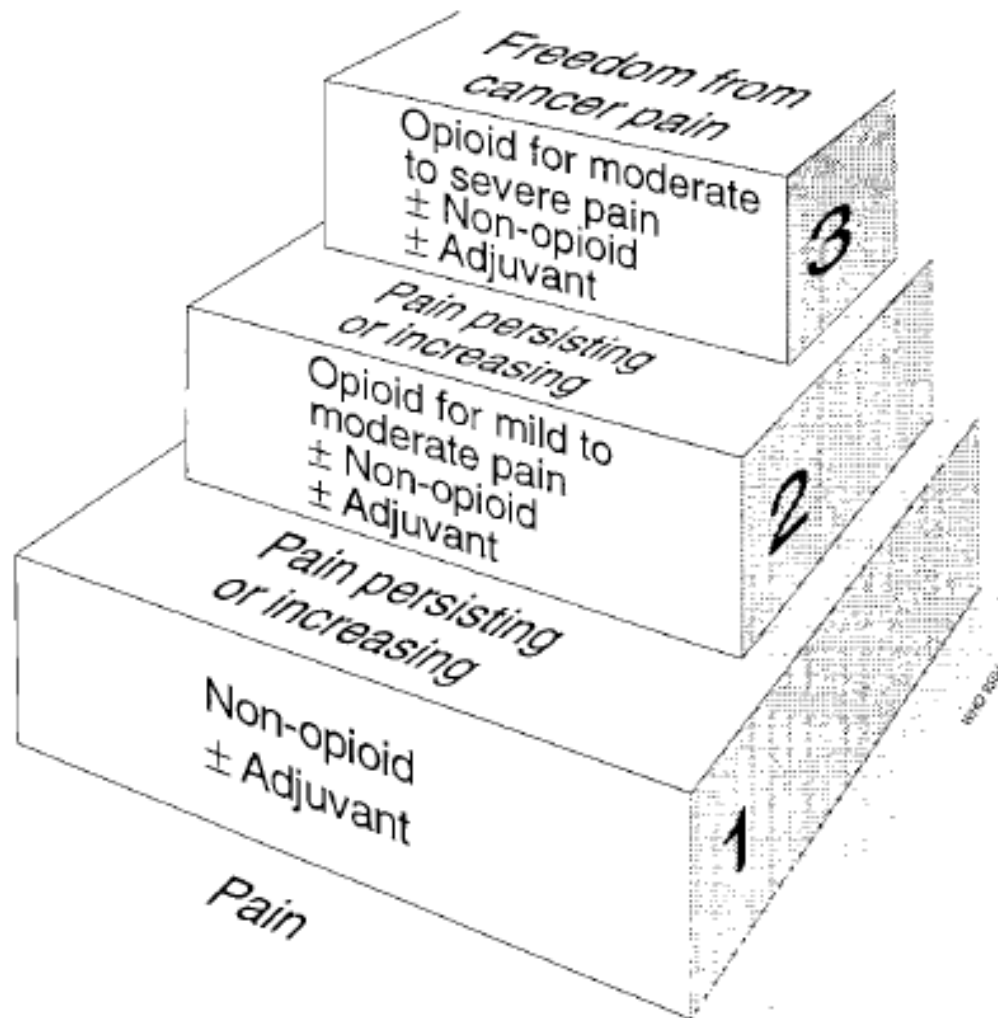
morfin és ziconotide

Közvetlen injekció a gerincvelő hátsó szarvához. Refrakter fájdalomban szenvedő betegek számára.

FDA által



HÁROMLÉPCSŐS ANALGÉZIA LÉTRA DAGANATOS FÁJDALOMRA



WHO Technical Report Series, No. 804, 1996 (2nd edition)



ERŐS OPIOIDOK ALKALMAZÁSI MÓDJAI

- Enterális
 - Per os
 - Nyálkahártyán keresztül
 - Orrspray
 - Szublingvális/bukkális
 - Rektális (kúp)
- Bőr
 - Transzdermális
- Inhaláció
- Parenterális
 - Iv
 - Sc
 - Im
 - Epidurális
 - Intrathecalis



ERŐS OPIOIDOK ALKALMAZÁSI MÓDJAI

❑ Per os:

- Morfin (szulfátsó) naponta 2x 30mg-tól
- Hydromorphon (retard kapszula) 8mg-tól naponta egyszer
- Oxycodon (retard) 10mg-tól naponta egyszer
- Tramadol 50-100mg 4x naponta vagy 2x100-200mg retard

❑ Transzdermális:

- 25-100 μ g/óra fentanyl háromnaponta
- 5-70 μ g/óra buprenorphin négynaponta

❑ intravénás (iv):

- Morfin (hidroklorid) 1mg-10mg injekció

❑ PCA (patient controlled analgesia)

- 1-2mg morfin iv. vagy epidurálisan
- 15 μ g sufentanil szublingválisan
- 66 μ g-1600 μ g fentanil szublingválisan (csak áttöréssel fájdalom!!!)



ERŐS OPIOIDOK MELLÉKHATÁSAI

	Gyakoriság %	Dózisfüggés	Tolerancia
Obstipáció	100	igen	nem
Hányinger/hányás	20	nem	igen (5-7 nap)
Szedáció	A kezelés kezdetekor 20	igen	igen (3-4 nap)
Zavartság	2	igen	nem
Hallucinációk	1	nem	nem
Légzésdepresszió	Tumoros betegeknél gyakorlatilag nem jelentkezik (a fájdalom nagyon erős légzésstimuláns)		
Dependencia	Tumoros betegeknél gyakorlatilag nem jelentkezik		



Opioid bélszindróma^{1,2}

- Tünetek: súlyos obstipáció, krónikus vagy visszatérő hasi fájdalom (görcsös jellegű), csökkent gyomorürülés, meteorismus, lassuló gasztrontesztinális tranzit, kemény, száraz széklet.
- Okok:
 - Excitátoros anti-analgetikus pályák aktivációja
 - Fájdalomfacilitáció leszálló pályák által
 - Fájdalomfacilitáció dynorphinon vagy CCK aktiváláson keresztül
 - Gliasejtsejt aktiválás, amely morfintoleranciát eredményez és opioid indukálta fájdalmat okoz (ellentmondásos jelenség!)

1 David M.S. Grunkemeier, MD, Joseph E. Cassara, MD, Christine B. Dalton, PA-C, and Douglas A. Drossman, MD, FACP: The Narcotic Bowel Syndrome: Clinical Features, Pathophysiology and Management, Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Oct; 5(10): 1126–1122.

2 S J Panchal, P Müller-Schwefe, and J I Wurzelmann: Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. Int J Clin Pract. 2007 Jul; 61(7): 1181–1187.



Opioid bélszindróma

- **Kezelés:**

- Hashajtók (székletpuhítók, sós hashajtók)
- H₂-blokkolók vagy PPI-k reflux ellen
- Új megközelítés: N-methyl-naltrexon sc., naloxon per os (quaterner N-tartalmú opioidok nem penetrálnak az agyba, a naloxon first pass metabolizmusa 100%)



Áttöréses fájdalom

- Meghatározás: daganatos betegeknél, opioid kezelés ellenére fellépő erős akut fájdalom
- Kezelés: ultra-gyors opioid add-on terápia rövid ideig (sublingvális/bukkális fentanyl)
- Oldatos orrspray (100-800 μ gfentanyl) max. nap 4x



FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK KLINIKAI FEJLESZTÉSE

- European Medicines Agency (EMA) szabályozás:
 - EMA/CHMP/970057/2011 Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain
- A gyógyszerfejlesztés általános szabályait be kell tartani



Általános szabályok

- Megfelelő preklinikai vizsgálatokat kell végezni
- Klinikai fejlesztés:
 - Farmakokinetikai vizsgálatok – az alkalmazás módjától függően bizonyos útmutatókat (guideline) követni kell
 - Farmakodinámiai vizsgálatok – a hatásmechanizmus megértése
 - **Interakciós vizsgálatok** – a klinikai alkalmazás során valószínűleg együtt alkalmazandó gyógyszerekkel történő kölcsönhatások értékelése
 - **Felfedező (exploratory) vizsgálatok** – korai fejlesztési stádiumban, egészséges önkénteseken, kontrollált fájdalomstimulusokra kifejtett hatás vizsgálata
 - **Dóziskereső vizsgálatok**
 - **Alapvető hatásossági vizsgálatok (fázis III)** – randomizált, kontrollált, parallel group vizsgálatok
 - Placebohoz képesti superioritást bizonyítani kell (vannak kivételek)
 - Ha van, aktív komparátort (pozitív kontroll) is kell használni



FÁJDALOMCSILLAPÍTÓ FEJLESZTÉS ÁLTALÁNOS SZABÁLYAI

- Klinikai fejlesztési stádium (folytatás):
 - Fájdalommérési módszerek: NRS, VAS, McGill Ques., Clinical Global Impression (CGI) stb.
 - Hatást igazoló vizsgálatok (következő dia)
 - Klinikai biztonságosság értékelése



Hatást igazoló vizsgálatok

Type of pain	Intensity	Model studies examples
Acute	Mild – moderate	Tooth extraction, minor surgery (e.g. cutaneous surgery, hernia), headache (other than migraine), primary dysmenorrhoea
Acute	Moderate-severe	<ul style="list-style-type: none">- Surgical removal of impacted teeth- Renal and biliary colic (visceral pain)- Well-defined major orthopaedic surgery- Well-defined major abdominal/thoracic surgery (mixed somatic / visceral pain)- Major skeletal trauma- Breakthrough pain- Burns pain (e.g. dressing changes)
Chronic	Mild – moderate	Osteoarthritis, rheumatoid arthritis (somatic) Chronic pelvic pain (visceral)
Chronic	Moderate-severe	Advanced cancer: skeletal metastases with movement related pain (somatic), abdominal metastases (visceral)



További fájdalomcsillapítás a klinikai vizsgálatokban

❑ „Rescue” gyógyszerelés

- A tesztkészítmény hatástalansága esetén a beteg kérhet ismert fájdalomcsillapítót

❑ Kiegészítő gyógyszerelés

- A tesztkészítmény csökkent hatásossága esetén (pl. fokozott mozgás, ágyból felkelés, séta erősítheti a fájdalmat) beteg kérhet ismert fájdalomcsillapítót



Példák primer végpontokra

- ❑ SPID: sum of pain intensity difference (fájdalomintenzitás különbségek összege): fájdalomcsillapítók klinikai vizsgálatban, egy eredménymérő, amely összegzi a kezelési választ egy klinikai szempontból releváns időszakban.
- ❑ PID: pain intensity difference (fájdalomintenzitás különbsége)
- ❑ Total Pain Relief (teljes fájdalomcsillapítás)
- ❑ Clinical Global Impression (Klinikai összbenyomás értékelése)

