

Najpogosteje predpisana zdravila v paliativni oskrbi v zadnjem obdobju življenja

Andrej Žist, dr. med.

Podiplomsko izobraževanje iz paliativne
oskrbe

Esencialna zdravila v paliativni medicini

(WHO, januar 2013)

Zdravilo	Indikacija
Amitriptilin (Amyzol®)	Depresija
Bisakodil (Dulcolax®)	Zaprtje
Deksametazon (Dexamethason®)	Anoreksija, utrujenost
Diazepam (Apaurin®)	Anksioznost
Fluoksetin (Prozac®)	Depresija
Haloperidol (Haldol®)	Delirij
Hioscin butilbromide (Buscopan®)	Sekrecije v dihalih
Ibuprofen (Brufen®)	Bolečine
Loperamid (Seldiar®)	Driska
Lorazepam (Loram®)	Anksioznost
Metoklopramid (Reglan®)	Slabost in bruhanje
Morfin (Sevredol®)	Bolečina, dispneja
Sena	Zaprtje

Najpogosteje predpisana zdravila v paliativni oskrbi

Morfij (*Sevredol[®]*)

Haloperidol (*Haldol[®]*)

Midazolam (*Dormicum[®]*)

Lorazepam (*Loram[®]*)

Butilskopolamin (*Buscopan[®]*)

Morfij

- uvod in zgodovina -

- prototipni opiatni analgetik.
- prvič sintetiziral Friedrich Sertürner l. 1804
- uporabljen kot analgetik in zdravilo za zdravljenje odvisnosti
- poimenovan po Morfeju, grškem bogu sanj



Morfij

- farmakodinamika -

- najpomembnejši alkaloid opija (10-16%)
- delujejo na opioidne receptorje, ki so razporejeni v CŽS in perifernih tkivih
- glavni klinični učinek opiatov je analgezija.

Ime	Razporeditev	Efekt	Opis
Mi (μ)	Možgansko deblo, medialni thalamus	Supraspinalna analgezija, depresija dihanja, evforija, sedacija, zmanjšana motiliteta črevesja, fizična odvisnost	Receptorji od katerih je odvisen glavni analgetični učinek. Dva podtipa, Mu1 (analgezija) in Mu2 (evforija, depresija dihanja, pruritus, odvisnost, sedacija, bruhanje, retenga urina)
Kappa (κ)	Limbus, dicefalon, možgansko deblo, hrbtenjača	Spinalna analgezija, sedacija, depresija dihanja, disforija, odvisnost.	Sodelujejo pri analgeziji, aktivacija lahko vodi v sedacijo, disforijo, halucinacije, miozo, dispnejo.
Delta (δ)	Možgani	Spinalna analgezija, konvulzije	Slabo raziskani. Aktivacija lahko vodi do konvulzij
Sigma (σ)	CŽS?	Psihomimetičen efekt, disforija	Supraspinalno delujejo kot antiopioidi, na spinalnem nivoju analgetiki. Ne štejemo več med opioidne receptorje (prijemališče določenih drog – PCP)

Morfij

- farmakokinetika -

Peroralni vnos			
- Biološka razpoložljivost	30% (10%-65%)		
- Učinek v	15-60min (p.o.)		
Parenteralni vnos			
- Učinek v	15-20min (i.m., s.c.), 5-10min (i.v.)		
Trajanje delovanja	3-6 ur (8-24 ur)		
Distribucija			
- Prečka HEB	Da		
- Volumen distribucije	1-6L/kg		
- Vezava na plazemske proteine	20-35%		
Metabolizem	Metabolizem z demetilacijo in glukoronidacijo v jetrnih. Dokazano enterohepatično kroženje. Ključni encimi: CYP450 (3A4, 2C8), UGT2B7.		
- Aktivni metaboliti	Morfin-6 glukoronid (M6G, 10%), morfin-3 glukoronoid (M3G, 55%), normorfin (4%), kodein (?%)		
- Neaktivni metaboliti	?		
Izločanje	Primarno izločanje preko ledvic (90%), minimalno z blatom oz. žolčem.		
- Razpolovna doba	3-6 ur		
Ledvična insuficienca	GFR (ml/min)	Doza (%)	
	>50	100	
	10-50	50-75	
	<10	25-50	
	Dializa	Da, rebound fenomen	
Jetrna insuficienca	Pri jetrni insuficienci potrebno znižati odmerke in podaljšati čas med odmerki. Pri hudi insuficienci podvojiti čas med odmerki.		

Morfij (*Sevredol*[®])

- *indikacija in doziranje-*

Indikacija	Pot vnosa		
	p.o.	s.c.	i.v.
1. Bolečina	10-30mg/4h	5-20mg/4-6h	1,5mg/10min do učinka, nato konv. na p.o.
2. Dispneja	5-10mg/4h + p.p.	5mg/4h + p.p.	
3. Kašelj			

- Konverzija PO : IV/IM/SC = 3:1, 2:1.
- Ob terapiji z opati sočasno vedno:
 - antiemetik prvi teden terapije (npr. metoklopramid)
 - odvajala ves čas trajanja terapije
- Kontraindikacije: respiratorna insuficienca, biliarne kolike, povišan intrakranialni tlak, akutni alkoholni opoj, ileus.
- Antidot: nalokson (Nalokson Orpha[®])

**V kolikor so primerno titrirani,
absolutnih kontraindikacij
za uporabo opioidov
v paliativni oskrbi ni!**

Morfij

- neželeni učinki -

Na CŽS	evforija (ne pojavi pri kronični bolečini)
	sedacija
	depresija dihanja (\downarrow občutljivost na pCO ₂ , zaviranje centrov za ritem)
	depresija kašla
	slabost, bruhanje (draženje aree postreme (D-R!))
	mioza
	odvisnost (fizična, psihična)
	halucinacijem, delirij
Na GIT	konstipacija (\downarrow izločanje HCl in podaljšano praznjenje želodca)
	\downarrow izločanje žolča, pank. soka, mukoznih izločkov
	skrčenje Oddijevega sfinktra
Ostalo	\uparrow izločanje histamina: rdečica, srbečica, urtikarija, suha usta
	\uparrow tonus uretrinega sfinktra (retenca urina)
	imunosupresija

Morfij (*Sevredol®*)

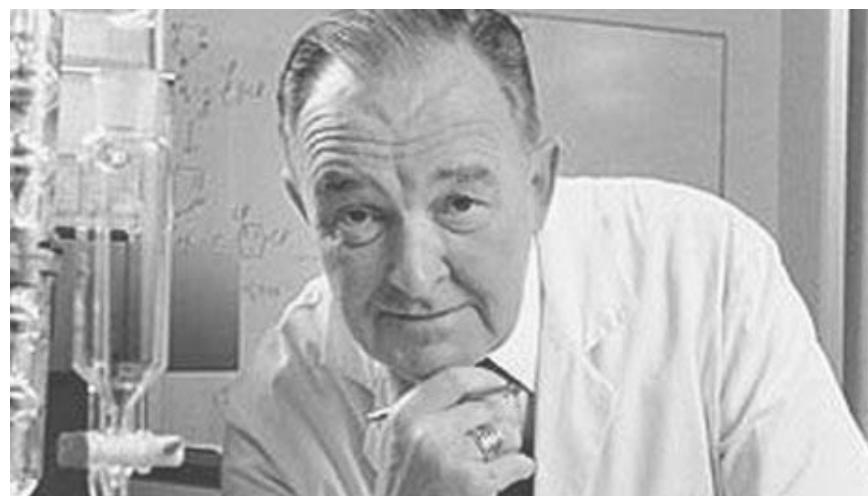
- povzetek -

	morfij (<i>Sevredol®</i>)				
Pot vnosa	p.o./s.c.				
Čas do učinka	15`-60` (p.o.) 15`-20` (s.c.)				
Trajanje učinka	3-6 ^h				
Maks. odmerek	? Titriraj!				
Neželeni učinki	konstipacija, sedacija, depr. dihanja				

Haloperidol

- uvod in zgodovina -

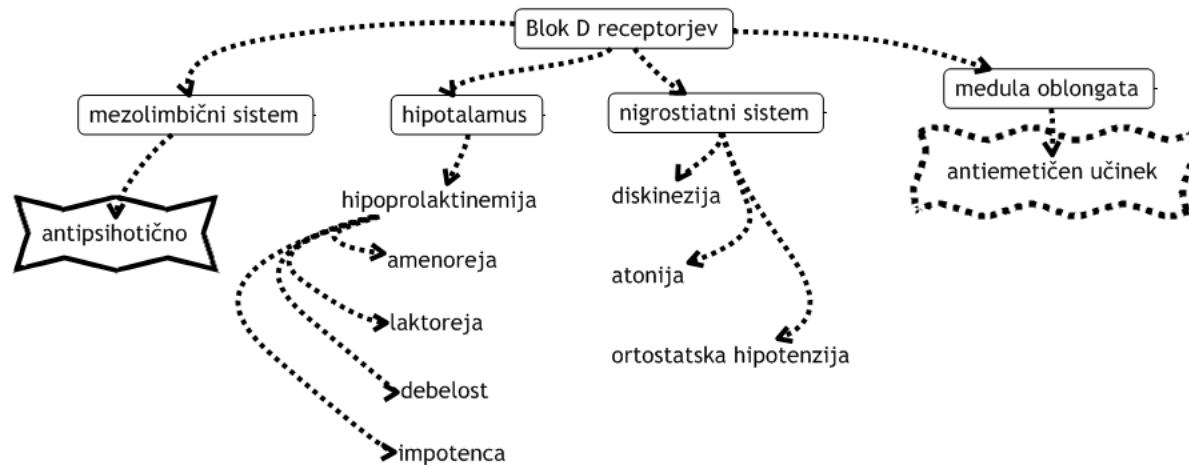
- eden izmed prvih znanih antipsihotikov – tipični antipsihotik
- Odkril baron Paul Adriaan Janssen l. 1958.
- Izjemen korak v zdravljenju shizofrenije
- Tekom zgodovine pogosto zlorabljen v politične namene – psihiatrija v USSR.



Haloperidol

- farmakodinamika -

- butiferonski derivat, ki v CŽS zavira receptorjev za številne živčne prenašalce: dopamin, acetilholin, histamin, noradrenalin, serotonin.
- Zaradi nespecifičnosti delovanja so prisotni številni pozitivni kot tudi neželeni učinki.



Haloperidol

- farmakokinetika -

Peroralni vnos	
- Biološka razpoložljivost	60-70%
- Učinek v	>1h (p.o.)
Parenteralni vnos	
- Učinek v	10-15min (s.c.), 30-60 min (i.m., i.v.)
Trajanje delovanja	18-24 ur
Distribucija	
- Prečka HEB	Da
- Volumen distribucije	8-18L/kg
- Vezava na plazemske proteine	90%
Metabolizem	Primarno v jetrih, kombinacija glukoronidacije (50-60%) in oksidacije.
- Aktivni metaboliti	?
- Neaktivni metaboliti	Večina metabolitov neaktivnih
Izločanje	Primarno preko urina, v manjši meri preko blata.
- Razpolovna doba	18 ur
- Ledvična insuficiencia	Ni podatkov o morebitni prilagoditvi, previdnost pri odmerjanju.
- Jetrna insuficiencia	Ni podatkov o morebitni prilagoditvi, previdnost pri odmerjanju.

Haloperidol (*Haldol®*)

- indikacija in doziranje -

Indikacija	Pot vnosa			
	<i>i.v.</i>	<i>p.o.</i>	<i>s.c.</i>	<i>i.m.</i>
1. Delirij				
- hiperaktivni		2,5-5mg na 1 uro do umiritve. Maksimalni odmerek 30-50mg/24ur. Vzdrževalni odmerek 50% odmerka potrebnega za umiritev v prvih 24h.		
- hipoaktivni		0,5-5mg na 4-12 ur + po potrebi ob halucinacijah ali agitaciji		
- hitra umiritev	2,5-5mg/ 30min do umiritve			
2. Kolcanje		2-3x0,5-1,5mg/24h, maks. 3-5mg/24h	3x1,5-3mg/24h, infuzija 2,5-5mg/24h	
3. Slabost in bruhanje		1-2x 1-1,5mg/24h, maks. 3-5mg/24h.	3x 1,5-3mg/24h, infuzija 2,5-5mg/24h	
4. Ileus			5-15mg/24h	

- Razmerje enteralno/parenteralno 3:2 (npr. 3mg *p.o.* = 2mg *s.c.*)
- Ne uporabljamo pri Parkinsonovi bolezni.
- Kontraindikacije: Mb. Parkinson, lezije bazalnih ganglijev, okvare srca (nedavni MI, dekompenzirano srčno popuščanje, aritmije, podaljšan QT)

Haloperidol

- neželeni učinki -

Motnje motorike (esktrapiramidne motnje)

- akutno (Akutna distonija: nehotni gibi, ki se pojavijo v prvih tednih th. (mišični spazmi, protruzija jezika, parkinsonizem); prehodna, izgine ob ukinitvi th.)
- kronično (Tardivna diskinezija: kronična oblika po več mesecih, letih terapije; irreverzibilna posledica degeneracije dopaminski poti v CŽS)

Endokrine motnje

- Hiperprolaktinemija (Rast dojk, amenoreja, laktoreja, debelost, impotenza (moški))

Motnje vegetativnega živčevja

- zavora muskarinskih R (suha usta in koža, midriaza, meglen vid, hipertenzija, tahikardija, hipertermija, retenga urina, halucinacije)
- zavora α -adrenergičnih R (Ortostatska hipotenzija, refleksna tahikardija)

Ostalo

- nevroleptični maligni sindrom (Mišična rigidnost, hipertermija, katatonija, mioglobinemija; smrtnost zaradi ledvične ali jetrne odpovedi 10-20%)
- sedacija
- ikterus
- levkopenija, agranulocitoza
- urtikarija

Haloperidol

- povzetek -

	haloperidol (Haldol®)			
Pot vnosa	p.o./s.c.			
Čas do učinka	60` (p.o.) 10`-15` (s.c.)			
Trajanje učinka	18-24 ^h			
Maks. odmerek	30-50mg/24 ^h			
Neželeni učinki	sedacija, motnje motorike, antihol. sind., nevro. mal. sind.			

Midazolam in lorazepam

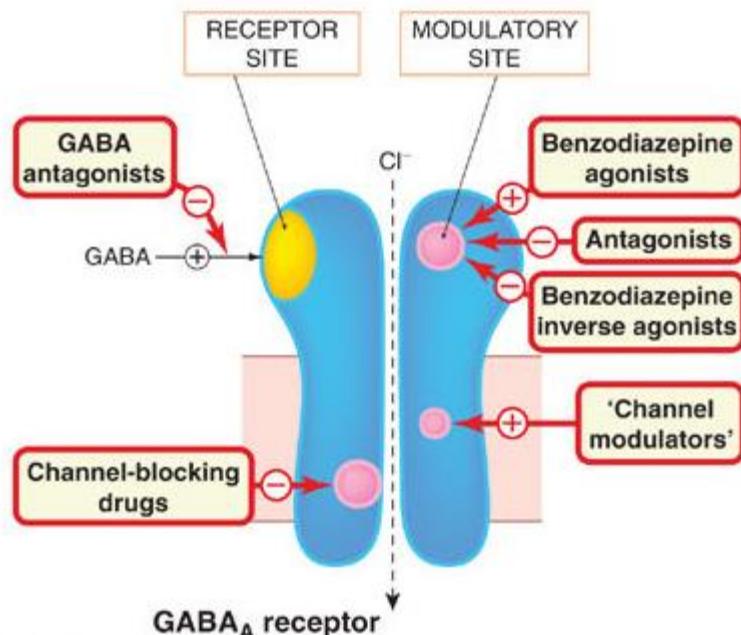
- uvod in zgodovina -

- Benzodiazepini so skupina psihoaktivnih zdravil, ki se večinoma uporablja kot pomirjevala
- Visok potencial za odvisnost
- Leta 1956 po naključju odkril hrvaški farmacevt Leo Sternbach
- diazepam med leti 1969 in 1982 najpogosteje predpisano zdravilo v ZDA

Midazolam in lorazepam

- farmakodinamika -

- Učinek izražajo preko vezave na regulatorno mesto GABA A receptorjev.
- Učinek odvisne od podtipa receptorja ter njegove specifične lege v CŽS.



- Glavni klinični učinki benzodiazepinov so: zmanjšanje anksioznosti in pomiritev, sedacija, relaksacija mišic in anterogradna amnezija.

Midazolam in lorazepam

- farmakokinetika -

	Midazolam	Lorazepam
Peroralni vnos		
- biološka razpoložljivost	40-50%	90%
- učinek v	10-20min (p.o.), 15min (s.l.)	10-15min (p.o.), 5min (s.l.)
Parenteralni vnos		
- učinek v	2-3min (i.v.), 5-10min (s.c.)	5-20min (i.v.), 20-30min (i.m.)
Trajanje delovanja	4 ure	6-72 ur
Distribucija		
- prečka HEB	Da	Da
- volumen distribucije	1-3L/kg	1.3 L/kg
- vezava na plazemske proteine	97%	85%
Metabolizem	V jetrih, ekstenzivno preko CYP3A4	V jetrih z glukoronidacijo v neaktivne metabolite.
- aktivni metaboliti	60-70% pretvori v 1-hidroksi-midazolam	/
- neaktivni metaboliti	?	Številni neaktivni metaboliti.
Izločanje	90% v 24h preko urina, 2-10% v 5 dni preko blata.	Izločanje preko urina.
- razpolovna doba	2-6 ur	12-15h
- ledvična insuficienca	Akumulacijo aktivnega metabolita. Pri GFR <10ml/min odmerek znižamo na 50%.	Ni podatkov o morebitni prilagoditvi.
- jetrna insuficienca	Pričakovano podaljšano delovanje benzodiazepinov. Doziranje potrebno prilagoditi glede na klinični učinek.	Pričakovano podaljšano delovanje benzodiazepinov. V primerjavi z ostalimi benzodiazepini najvarnejši pri jetrni okvari

Midazolam (*Dormicum®*) in lorazepam (*Loram®*)

- indikacija in doziranje -

Midazolam	Pot vnosa			
Indikacija	p.o.	i.v.	i.m.	s.c.
1. Delirij				
2. Anksioznost	7,5mg-15mg/24h			
3. Paliativna sedacija		1-2mg, (0,25-0,5mg kahektični in starejši); po 1mg do učinka, nato infuzija 20-100mg/24ur		
4. Dispneja	7,5-15mg, na 30 min do učinka	1-2mg, na 10-15 minut do učinka		2,5mg, na 15-20 min do učinka
5. Kolcanje	7,5-15mg/24h		2,5-10mg/24h	

Lorazepam	Pot vnosa
Indikacija	p.o. / s.l.
1. Anksioznost	1-2,5mg, maks. 6mg/24h
2. Delirij	0,5-2mg/6-8 ur
3. Dispneja	1-2,5mg/12h

- Kot monoterapija delirij lahko poslabšajo.
- Odtegnitveni sindrom ob nenadni prekinitvi terapije
- Kontraidikacije: Respiratorna insuficienca, miastenija gravis
- Antidot: flumazenil (*Anexat®*)

Midazolam in lorazepam

- neželeni učinki -

Midazolam	Lorazepam
sedacija	
utrujenost	
zmanjšana koordinacija	
meglen vid	
motnje spomina	
hipotenzija	
anksioznost	
nespečnost	
depresija	
motnje libida	
glavobol	
odvisnost	

Midazolam in lorazepam

- povzetek -

		lorazepam (Loram®)	midazolam (Dormicum®)	
Pot vnosa		s.l./p.o.	s.c./p.o.	
Čas do učinka		5` (s.l.) 10`-15` (p.o.)	5`-10` (s.c.) 10`-20` (p.o.)	
Trajanje učinka		6-72 ^h	4 ^h	
Maks. odmerek		6-8mg/24 ^h	20-100mg/24 ^h	
Neželeni učinki		sedacija, depresija dihanja	sedacija, depresija dihanja	

Butilskopolamin

- uvod in zgodovina -

- alkaloid z antagonističnim delovanjem na acetilholinske receptorje
- pridobljen je iz rastlin družine razhudnikov (*Solanaceae spp.*).
- V rekreativni uporabi zaradi halucinogenih učinkov
- V preteklosti kot „serum resnice“, „eleksir letenja“,....



Butilskopolamin

- farmakodinamika -

- antagonist muskarinskih receptorjev, ki ne prehaja v CŽS
- glavni klinični učinki
 - inhibicija sekrecije eksokrinih žlez (solzne, slinavke, želodčne,...),
 - tahikardija,
 - midriaza in motnja akomodacije,
 - relaksacije gladkih mišic (GIT, dihala, biliarni trakt, mehur),
 - učinek na CŽS (amnezija, antiemeza, antiparkinsonski učinek).

	M ₁ (»nevralni«)	M ₂ (»srčni«)	M ₃ (»žlezni / g. mišični«)
Lokalizacija	Avtonomni gangliji, žleze (želodec, slinavke, solzne), možganska skorja	Srčni atriji, difuzno v možganih	Eksokrine žleze (želodec, slinavke,...), gladke mišic (GIT, oko, dihalne poti, mehur), endotelij žil
Funkcija	Ekscitacija CŽS, izločanje želodčnih sokov	Neuralna in kardialna inhibicija, centralni muskarini učinki	Sekrecija žlez slinavk in želodčnih sokov, kontrakcija gladkih mišic GIT, akomodacija očesa, vazodilatacija

Butilskopolamin

- farmakokinetika -

Peroralni vnos	
- biološka razpoložljivost	10%
- učinek v	1-2h (p.o.)
Parenteralni vnos	
- učinek v	10 min (s.c., i.m., i.v.)
Trajanje delovanja	4 ure
Distribucija	
- prečka HEB	Ne
- volumen distribucije	128 L/kg
- vezava na plazemske proteine	4%
Metabolizem	V jetrih z hidrolizo esterske vezi.
- aktivni metaboliti	?
- neaktivni metaboliti	?
Izločanje	90% zdravila izloči preko blata, 10% z urinom.
- razpolovna doba	5-11 ur
- ledvična insuficiencia	Ni podatkov o morebitni prilagoditvi, previdnost pri odmerjanju.
- jetrna insuficiencia	Ni podatkov o morebitni prilagoditvi, previdnost pri odmerjanju.

Butilskopolamin (*Buscopan*®)

- indikacija in doziranje-

	Pot vnosa	
Indikacija	p.o.	s.c.
1. Ileus		40-120mg/24h
2. Slabost in bruhanje	10-20mg 3-5x/24h	
3. Terminalno hropenje		10-20mg/ 1h do učinka, nato 10-20mg/4-6h ali infuzija 40-120mg/24h

- Kontraindikacije: miastenija gravis, megakolon, glavkom
- Stranski učinki: Suha usta in koža, midriaza, meglen vid, hipertenzija, tahikardija, hipertermija, retanca urina, halucinacije.

Butilskopolamin

- povztek -

				butilskopolamin (Buscopan®)
Pot vnosa				s.c./p.o.
Čas do učinka				10` (s.c.) 60`-120` (p.o.)
Trajanje učinka				4 ^h
Maks. odmerek				40-120mg/24 ^h
Neželeni učinki				antihol. sindrom

Zaključek (1)

- V paliativni oskrbi bolnika z napredovalo kronično boleznijo ima farmakološka terapija pomembno mesto.
- Precejšen del (fizičnih) simptomov napredovale kronične bolezni obvladljiv s petimi najpogostejšimi zdravili.
- Za varno uporabo potrebno znanje vsaj osnovnih farmakoloških značilnosti zdravilnih učinkovin:
 - Pot vnosa
 - Odmerek
 - Čas do učinka
 - Čas trajanja učinka
 - Neželeni učinki

Zaključek (2)

	morfij (Sevredol®)	haloperidol (Haldol®)	lorazepam (Loram®)	midazolam (Dormicum®)	butilskopolamin (Buscopan®)
Pot vnosa	p.o./s.c.	p.o./s.c.	s.l./p.o.	s.c./p.o.	s.c./p.o.
Čas do učinka	15`-60` (p.o.) 15`-20` (s.c.)	60` (p.o.) 10`-15` (s.c.)	5` (s.l.) 10`-15` (p.o.)	5`-10` (s.c.) 10`-20` (p.o.)	10` (s.c.) 60`-120` (p.o.)
Trajanje učinka	3-6 ^h	18-24 ^h	6-72 ^h	4 ^h	4 ^h
Maks. odmerek	? Titriraj!	30-50mg/24 ^h	6-8mg/24 ^h	20-100mg/24 ^h	40-120mg/24 ^h
Neželeni učinki	konstipacija, sedacija, depr. dihanja	sedacija, motnje motorike, antihol. sind., nevro. mal. sind.	sedacija, depresija dihanja	sedacija, depresija dihanja	antihol. sindrom

A close-up photograph of a variety of colorful medical pills and capsules. The items are scattered across the frame, with some in the foreground and others partially visible in the background. The colors include yellow, red, blue, green, white, orange, and black. Some capsules are open, revealing small, round, blue or white beads inside. The overall texture is somewhat glossy and reflective.

Hvala za pozornost!