

ÉDES LEBEGÉS – AVAGY A FENTANIL „NYALÓKA” KATONAI ALKALMAZÁSA

DOI

<https://doi.org/10.29068/HO.2023.3-4.53-69>**SZERZŐK**

Surányi Zsolt Mihály százados, MH Egészségügyi Központ, Nemzeti Közszer-
lati Egyetem Katonai Műszaki Doktori Iskola doktorandusza (ORCID: 0009-
0001-8707-2765, MTMT: 10090221)

Dr. Lerner Ágnes főhadnagy, MH Egészségügyi Központ (MTMT: 10092737)

KULCSSZAVAK fájdalomcsillapítás, fentanil

ABSZTRAKT *A fájdalomcsillapításra való igény egyidős az emberiséggel, hiszen az em-
beri lét elkerülhetetlen velejárója maga a fájdalom, amelyet mindig is törekedtünk el-
nyomni, hogy meneküljünk előle. A fájdalom elleni küzdelem töretlenül fejlődik, kezdve
az őskorban már használt gyógynövényektől a modern kori farmakológiai készítménye-
kig. Az új anatómiai, élettani és biokémiai ismeretek lehetővé tették a modern fájdalom-
csillapítók szintetizálását és azok megjelenését a gyógyítás mindennapjaiban.*

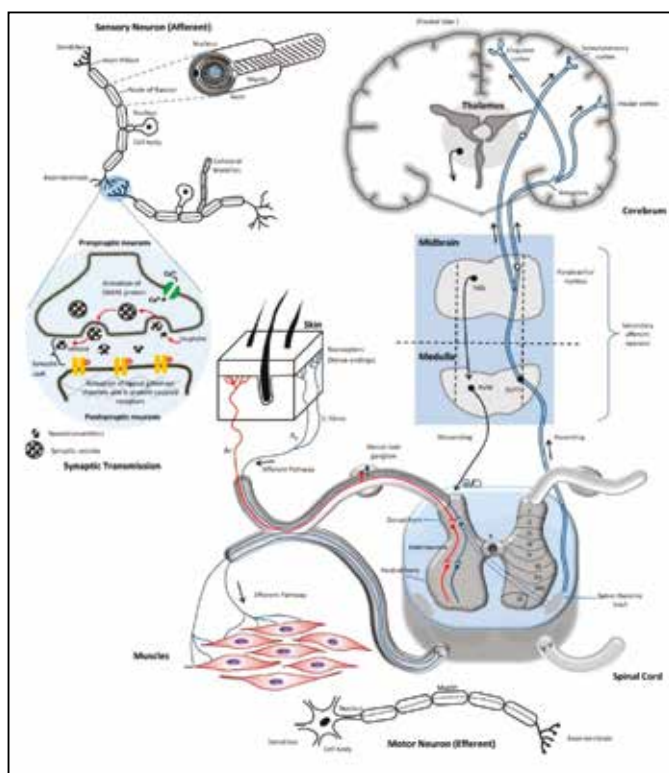
*A cikk áttekintést nyújt a fájdalomcsillapítás történetéről, majd egy speciális szeg-
mensére szűkül, végezetül a fentanil tartalmú „nyalóka” katonai használatára fókuszál.
Választ keres arra, hogyan alkották meg ezen gyógyszert, milyen előnyökkel jár, és kik
használgák ezt az „édes lebegést” okozó készítményt, továbbá megvizsgálja a készítmény
honi behozatalának és alkalmazásának lehetőségét is.*

BEVEZETÉS A FÁJDALOM VILÁGÁBA

Az emberi test különböző érzékelő-
rendszerei folyamatosan tájékoztatást
küldenek a szervezet részére annak álla-
potáról. Ezen ingerek segítségével a test
képes reagálni a különböző változások-
ra. A fájdalomérzékelés figyelmeztető
jeleket küld a testünket ért káros beha-
tásokról, legyenek azok belső vagy kül-
ső eredetűek. A fájdalom tudatosulása
és annak megélése egy sor kémiai és bio-

lógiai történésen keresztül valósul meg
és manifesztálódik az agyban, melyet
az visszavetít a keletkezés helyére.

A francia filozófus, René Descartes
(1596–1650) emberi testről szóló, befe-
jezetlen értekezése (L’Homme) posz-
tumus jelent meg 1664-ben franciául,
melyben az emberi testet egy mecha-
nikus géphez hasonlította. A mai néze-
tekhez legközelebb álló elmélete szerint



1. ábra. A fájdalomátvitel útja a fájdalomingerekre történő reakció esetében, valamint a szinaptikus résen keresztül történő ingerületátvitel

összefüggés van az agy és a sérülések érzékelése között.¹ Az értekezésben megfogalmazta (bár tévesen), hogy a fájdalomérzet a sérülés helyén keletkezik és továbbjut az agyba.

A mai tudományos magyarázat szerint – ellentétben Descartes elméletével – a fájdalom nem a sérülés helyén alakul ki. A sérülés pillanatában speciális receptorok (nociceptorok) aktiválódásával a fájdalmas inger (noxious

stimulus) – ami még nem fájdalom – a gerincvelőn keresztül az agyba jut. A fájdalomérzést vékony velőhüvelyes (A-delta – mechano-nociceptor, 1–5 mm) és velőtlen rostú (C – nociceptív, 0,4–1,1 mm) afferensek közvetítik. Amikor káros inger éri a szervezetet, alapvetően három lépésen keresztül alakul ki a fájdalommechanizmus: ezek a transzdukció, az átvitel és a moduláció.²

1 Nolan Lawrence: Treatise on Man. In Theo Verbeek – Erik-Jan Bos (szerk.): The Cambridge Descartes Lexicon. London: Cambridge University, 2015, 725–727.

2 Mun Fei Yam et al.: General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. International Journal of Molecular Sciences, 19(8), 2164, 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19082164>.

A FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS TÖRTÉNETE

Kijelenthető, hogy a fájdalomcsillapításra való vágy és törekvés egyidős az emberiséggel. Az emberiség megjelenése óta hosszú út vezetett a kezdeti törekvésektől a fájdalomcsillapítás modern, biztonságos és hatékony módszereiig, amelyek már fájdalomtípusonként specifikálódnak.

Az ókorban a külső sérülésekkel járó fájdalom oka egyértelmű volt, azonban a belső, zsigeri vagy szervi fájdalmat nem értették az akkori emberek. A rejtélyes és láthatatlan „sérülés” okának – melyből a fájdalom eredt – sokszor a démonokat vagy más ártó szellemeket tartották. Gyógyításra amuletteket, mágikus szertartásokat vagy rituálékat alkalmaztak, gyógynövényekkel és illóolajokkal kombinálva. Egyes kultúrákban megjelent a köpölyözés, az erek megvágása, sőt még a koponyatrepanáció is.³

Antropológiai bizonyítékok alapján az i. e. 1300-as években Peruban már szent növényként tisztelték a kokacserje (*Erythroxylum coca*) levelét annak fájdalomcsillapító hatása miatt. Az egyiptomi és a kis-ázsiai kultúrák már konkrétan gyógyászati célokra használták az ópiumot, míg a sumérok a mákot

az „öröm növényé”-nek nevezték,⁴ ami annak hatására utalhatott.

Az ókori Kínában és Indiában ópiummal kevert kátrányt alkalmaztak a lyukas fogak tömésére, hogy azzal enyhítsék a beteg panaszait.⁵ Ezeken a területeken jelent meg a mai napig használt akupunktúra, mely a biostimuláció elvén alapuló módszer.

Az izületi panaszok és a melankólia enyhítésére, vagy éppen az epilepszia gyógyítására már a görögök, a rómaiak és az egyiptomiak is különböző elektromos halakat (pl.: torpedóhal, nílusi elektromos hal) használtak. Ezek a kezelési módok a 19. századig megmaradtak, majd folyamatosan felváltották őket az új villamosenergia előállításából adódó eljárások, mint a napjainkban használt TENS (transzkután elektromos idegstimuláció).⁶

A középkorban a fájdalmat és a szenvedést büntetésként, valamint a bűnök megváltásának forrásának tartották, annak orvosi csillapítását pedig az isteni akarattal szemben történő beavatkozásnak. Így ebben az időszakban a fájdalomcsillapítás szerepe a háttérbe szorult.⁷

3 Sabatowski Rainer et al.: Pain Treatment: A Historical Overview. Current Pharmaceutical Design, 10(7), 1–16., 2004. https://www.researchgate.net/publication/8668096_Pain_Treatment_A_Historical_Overview.

4 El-Ansary M. M.: History of pain relief by ancient Egyptians. Middle East Journal of Anaesthesiology, 10(2), 1989, 99–105.

5 Sabatowski Rainer et al.: Pain Treatment: A Historical Overview. Current Pharmaceutical Design, 10(7), 1–16., 2004. https://www.researchgate.net/publication/8668096_Pain_Treatment_A_Historical_Overview.

6 Schechter D. C.: Origins of electrotherapy. I. New York State Journal of Medicine, 71(9), 1971, 997–1008.

7 Sabatowski Rainer et al.: Pain Treatment: A Historical Overview. Current Pharmaceutical Design, 10(7), 1–16., 2004. https://www.researchgate.net/publication/8668096_Pain_Treatment_A_Historical_Overview.

A fájdalomcsillapítás történetében az egyik nagy áttörést egy svájci orvos, Theophrastus Phillippus Aureolus Bombastus von Hohenheim (1493–1541) – ismertebb nevén Paracelsus – felfedezése hozta meg. Megalkotta a Laudanum néven ismert ópiát alapú tinktúrát, mely lehetővé tette a pontosabb adagolást és az altatószivacs (a tinktúrával átitatott szivacsból kiáramló gázokat lélegezte be a beteg) használatát.⁸

Az ópium és a Laudanum-tinktúra fogyasztása széles körben elfogadott volt a viktoriánus kori Angliában. Ebben az időben több tucat ópiátartalmú tápszert szabadalmaztattak és árusítottak, hogy a fogzási panaszokat és a kólika tüneteit enyhítsék a kisgyermek körében. A 17. században megalkott és népszerű Laudanum Sydenhami tinktúra – mely ópium, sáfrány, fahéj, szegfűszeg és cherry bor keverékéből állt – egészen a 20. század elejéig elérhető volt a betegek számára.⁹

Friedrich Wilhelm Sertürner (1783–1841) német gyógyszerész – mint a *Journal der Pharmacie für Aerzte und Apotheker* 13. számának szerkesztője – 1805-ben számolt be egy új vegyület

előállításáról, melyet a mákból izolált. A hatása miatt az új szert az alvás görög istenéről, Morpheusról nevezte el. Így ismerte meg az emberiség a morfiumot.¹⁰

A morfiumot mint fájdalomcsillapítót már az amerikai polgárháború (1861–1865) idején is széles körben használták. A szer alkalmazása azonban sok katonát tett függővé, és amolyan katonabetegséggé váltak a vele való visszaélések. Csak az Unió hadserege közel 10 millió ópiumtablettát, valamint 2,8 millió uncia ópiumport és tinktúrát osztott ki a katonái részére. A háború végeztével ismeretlen számú katona tért haza a morfium rabjaként, vagy olyan háborús sebekkel, amelyeket csak az ópium enyhített.¹¹

1898-ban a Bayer gyógyszercég a diacetil-morfiumot heroin néven regisztrálta. A cég a heroint nyugtatóként hirdette világszerte köhögés ellen, hiszen ez a vegyület kevésbé okozott függőséget, mint a kodein. Sőt, a heroint úgy reklámozta, mint a morfium helyettesítőjét.¹²

A második világháború idején Németország – az alacsony alapanyagforrások miatt – a morfium helyettesítésére kifejlesztette a metadont.¹³

8 Sabatowski Rainer et al.: Pain Treatment: A Historical Overview. *Current Pharmaceutical Design*, 10(7), 1–16., 2004. https://www.researchgate.net/publication/8668096_Pain_Treatment_A_Historical_Overview.

9 Sabatowski Rainer et al.: Pain Treatment: A Historical Overview. *Current Pharmaceutical Design*, 10(7), 1–16., 2004. https://www.researchgate.net/publication/8668096_Pain_Treatment_A_Historical_Overview.

10 Jurna I.: Sertürner and morphine – a historical vignette. *Schmerz*, 17, 2003, 280–283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12923678>.

11 Parascandola J.: Drug therapy in colonial and revolutionary America. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 33(8), 1976, 807–810. Online: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(03\)15357-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(03)15357-3.pdf).

12 Sneader W.: The discovery of heroin. *The Lancet*, 352, 1998, 1697–1699.

13 Levinthal Charles F.: Milk of paradise/milk of hell--the history of ideas about opium. *Perspectives in Biology and Medicine*, 28(4), 1985, 561–577.

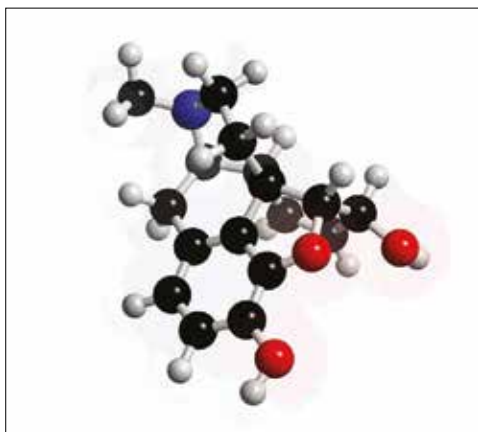
A FENTANIL SZÍNRE LÉPÉSE

A fentanil 1963-as szabadalmaztatása dr. Paul Adriaan Jan Janssen (1926–2003) belga orvos és az általa vezetett kutatók nevéhez fűződik. A Janssen Pharmaceutica (jelenleg a Johnson & Johnson leányvállalata) több mint 70 féle szabadalmaztatott hatóanyagot alkotott meg, a haloperidoltól a ketokonazolig.¹⁴

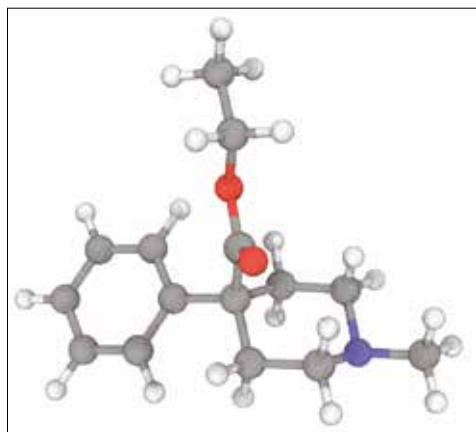
Dr. Janssen és kollégái évek óta dolgoztak azon, hogy erős, hatékony és gyorsan ható fájdalomcsillapítót állítsanak elő. 1953-ban a morfin és a meperidin volt ismert és elérhető. Janssen és munkatársai úgy gondolták, hogy a piperidin-gyűrű az alapja a fájdalomcsillapító hatásnak ebben a két vegyületben. A meperidin molekulájának átalakításán kezdtek dolgozni, mivel egyszerűbb szerkezete miatt könnyebben módosíthatónak ítélték meg a morfinhoz viszonyítva. Stratégiájuk alapja olyan új molekulák előállítása volt, amelyek erősebb hatású és specifikusabb fájdalomcsillapítók, mint a korábban elérhető vegyületek. Bízta abban, hogy

az újonnan előállított molekulák kevesebb mellékhatást okoznak és jobb terápiás indexszel rendelkeznek majd.

A Janssen vezette kutatócsoport felfedezte, hogy a morfin és a meperidin lassabb és gyengébb hatásának oka abban rejlik, hogy nehezen jutnak be a központi idegrendszerbe. Ezért egy lipidoldékonyabb származék előállítását tűzték ki célul. Ennek érdekében hozzáadtak, illetve kicseréltek kémiai egységeket (N, benzolgyűrűk, metil- vagy etilcsoportok stb.) a meperidinmolekulában, így számos zsírolékonyabb hatóanyagot hoztak létre, amelyek többsége nagyobb hatásfokú és gyorsabb fájdalomcsillapító hatással rendelkezett, mivel gyorsabban átjutottak a vér-agy gáton. A vegyészek arra is rájöttek, hogy a lipidoldékonyaságnál több kell az erősebb fájdalomcsillapító hatás eléréséhez. A molekulának egy receptorhoz is kötődnie kell (abban az időben még nem fedezték fel a μ -receptort, de a kötődés elméleti szinten már ismert volt). Így más



2. ábra. A morfin háromdimenziós molekulaszerkezete



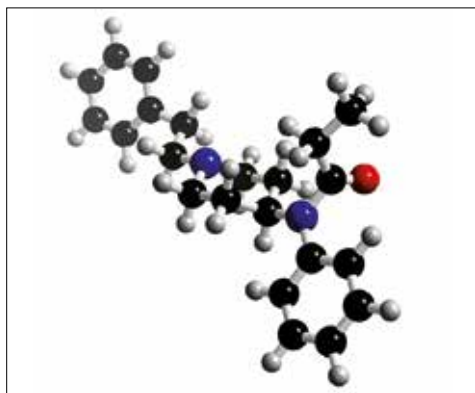
3. ábra. A meperidin háromdimenziós molekulaszerkezete

¹⁴ Oransky Ivan: Paul Janssen. The Lancet, 363, 2004, 251. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(03\)15357-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(03)15357-3.pdf).

kémiai entitásokat adtak a molekulákhoz megfelelő pozíciókba helyezve, amelyekről úgy sejtették, hogy fokozhatják a kötődést a fájdalomreceptorhoz, és az így létrehozott új vegyületeket tesztelték.

1957-ben szintetizálták a phenoperidin nevű vegyületet, amely 25-ször erősebbnek bizonyult a morfinhoz képest és 50-szer erősebb volt, mint a meperidin az állatkísérletek során. Az előállítása idején ez a hatóanyag volt a legerősebb opioid a világon.¹⁵

A szintetizálási folyamat nem állt meg, a Janssen-kutatócsoport a phenoperidin sikerén felbuzdulva további molekulákat alkotott, így jutottak el 1960-ban a fentanil szintéziséig. Az új vegyület tízszer erősebb volt, mint a phenoperidin, és százszor erősebb, mint a morfin. Ez az új anyag rendelkezett a legjobb lipidoldékonysági tulajdonságokkal, a legerősebb opioid volt a felfedezésének idején, valamint a leg-



4. ábra. A fentanil háromdimenziós molekulaszervezete

gyorsabb hatású és legmagasabb terápiás indexű is volt egyszerre. Janssen és kollégái kizárólag intravénás alkalmazásra találták megfelelőnek, mivel – a vizsgálataik alapján – orális alkalmazása során a 60–70%-a elbomlott.¹⁶

A FENTANIL FARMAKOLÓGIÁJA

A farmakológia és klinikai farmakológia tankönyv 491. oldalán található leírás alapján a fentanil analgetikus, valamint légzésdepresszív hatása igen erős, de rövid ideig (30–60 perc) tart. Rövid hatás-tartamát nagyfokú lipidoldékonysága és a gyors redistribúció okozza. A P405 izoenzim, a CYP3A4 N-dealkilálja a fentanilt a májban. CYP3A4 a vékonybélben is található, ez felelős a fentanil „first-pass” metabolizmusáért orális adagolás esetén.

Sovány betegekben elhúzódóbb hatású. Hisztaminfelszabadulást kevésbé okoz, mint a morfin. Izomrigiditást okoz (mellkasmerevség), ami tovább nehezíti a légzést. Ez feltehetően a striatalis dopaminerg rendszerre gyakorolt hatás, amely naloxonnal gátolható. Intravénásan kombinálják egy butyrophenonszármazékkal, a droperidollal az ún. neurolept analgéziában, illetve anesztéziában. 0,05–0,1 mg fentanil ekvivalens 1–2 mg morfinnal.¹⁷

15 Stanley Theodore H. et al.: A tribute to Paul A. J. Janssen: Entrepreneur extraordinaire, innovative scientist, and significant contributor to anesthesiology. *Anesthesia and Analgesia* 106(2), 2008, 451–462.

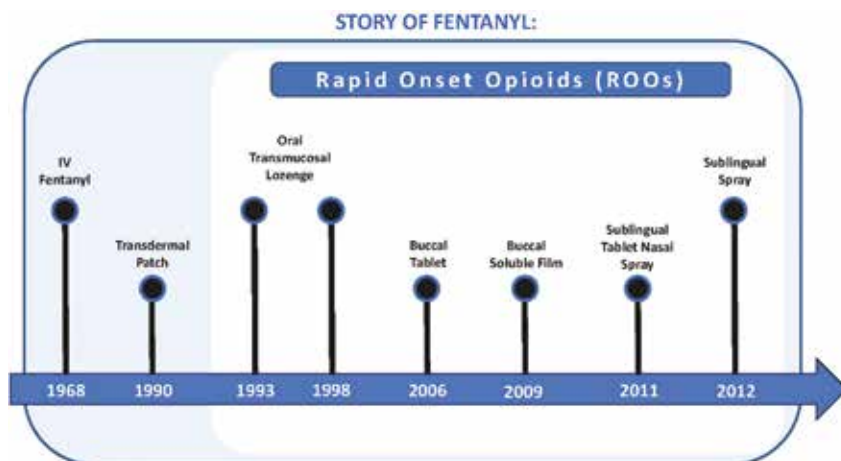
16 Stanley Théodore H.: The Fentanyl Story. *The Journal of Pain*, 15(12), 2014, 1215–1226. [https://www.jpain.org/article/S1526-5900\(14\)00905-5/fulltext](https://www.jpain.org/article/S1526-5900(14)00905-5/fulltext).

17 Gyires Klára et al.: Farmakológia és klinikai farmakológia. Budapest: Medicina, 2020.

A FENTANILKÉSZÍTMÉNYEK FORMÁI

A hatóanyag előállítását követően további gyógyszerformákat is kialakítottak, Magyarországon az intravénás forma mellett a másodjára előállított transzdermális tapaszt törzs-

könyvezett még. Elsősorban krónikus (főleg tumoros) fájdalomcsillapításra alkalmazzák ezt a formát, mivel erős lipidoldékonyságának köszönhetően jól felszívódik transzdermálisan.



5. ábra. A fentanilkészítmények időrendi megjelenése alkalmazásuk szerint

STORY OF FENTANYL: Rapid Onset Opioids (ROOs)

Formulation	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Nasal Solution	FREE FENTANYL Oral Solution
Route of Administration	 Buccal Lozenge	 Buccal Tablet	 Buccal Film	 Sublingual Tablet	 Intranasal Spray	 Sublingual Spray
Administration Time Requirements	Consumed over 15 min	Disintegration takes 14–25 min	Dissolves within 15–30 min	1–5 min	Seconds	Seconds
Bioavailability	50%	65%	71%	54%	Est 60%	76%
Onset of Action (mins)	10–15	15 minutes	15 minutes	10 minutes	10 minutes	5 minutes
Dosage Strengths (mcgs)	6 strengths	5 strengths	5 strengths	6 strengths	4 strengths	7 strengths

6. ábra. Összefoglaló táblázat a fentanil hatékonyságáról – alkalmazási módok szerint

A tapasz formát követte a nyalóka (orális transzmukozális) forma, majd a száj- és ornyálkahártyán keresztül alkalmazott

további készítmények. Ezek hatásuk kialakulásának gyorsaságában és a hatás fennmaradási idejében különböznek egymástól.

A FENTANIL NYALÓKA MEGALKOTÁSA

A fentanil nyálkahártyán keresztül történő adagolásának (orális transzmukozális fentanil-citrát, OTFC) ötlete már az 1980-as években megszületett, de csak 1993-ban kapta meg az engedélyt az Abotte vállalat Oralet nevű készítménye sebészeti és nagy fokú fájdalommal járó beavatkozások premedikációként történő alkalmazására. Az új, kórházi felhasználásra szánt készítmény azonban nem aratott sikert a klinikusok körében. Ennek oka feltételezhetően a „gyerekbárát” vörös színű nyalóka megjelenés és az édes ízesítés volt, ami komolytalanná tette a készítményt, melyet a gyártó önként kivont a forgalomból.¹⁸

Fontos leszögezni, hogy angolszász területen a készítmény hivatalos kiszereelésének a megnevezése nem a nyalóka (lollipop), hanem pasztilla (lozenge).

1998-ban az amerikai FDA (Food and Drug Administration) engedélyezte a Oralet készítménytől eltérő megjelenésű Actiqot, melyet már kifejezetten kórházon kívüli használatra szántak. A készítmény megalkotásakor az elsődleges célcsoport a daganatos megbetegedésben vagy krónikus fájdalomban szenvedők voltak, akiknek kórházon kívül szükséges a major fájdalomcsillapítás. A gyártó cég (Anesta) azzal érvelt, hogy az új termékük használatához nem szükséges invazív beavatkozás, köny-



Oralet



Actiq

7. ábra. Az Oralet és az Actiq fentanil „nyalókák” külalaki összehasonlítása

nyen titrálható és használható, valamint a kívánt hatás elérésekor könnyen eltávolítható a páciens szájából, ezzel megakadályozva a hatóanyag túladagolását. A szabadalom lejárta után több vállalat is piacra dobta a generikus készítményeit, melyekben már kiküszöbölték az eredeti termék magas cukortartalmát, mely korlátozta a felhasználók körét (cukorháztartási problémával vagy betegséggel küzdők számára ellenjavallt volt).¹⁹

18 Stanley Théodore H.: The Fentanyl Story. The Journal of Pain, 15(12), 2014, 1215–1226. [https://www.jpain.org/article/S1526-5900\(14\)00905-5/fulltext](https://www.jpain.org/article/S1526-5900(14)00905-5/fulltext).

19 Stanley Théodore H.: The Fentanyl Story. The Journal of Pain, 15(12), 2014, 1215–1226. [https://www.jpain.org/article/S1526-5900\(14\)00905-5/fulltext](https://www.jpain.org/article/S1526-5900(14)00905-5/fulltext).

A FENTANIL NYALÓKA KATONAI ALKALMAZÁSA

A harctéri veszteségek minimalizálása érdekében a legjobb felszerelést kell biztosítani a katonáinknak, és a lehetőségekhez képest a legjobb ellátást kell nyújtani a sérültek részére. Kóródi Gyulát idézve: „El kell fogadnunk azt az alapvetést, hogy napjaink digitális harcmezejének legértékesebb szereplője az ember, mert a katona életét pénzben kifejezni nem tudjuk, ellentétben bármilyen technikai eszközzel.”²⁰

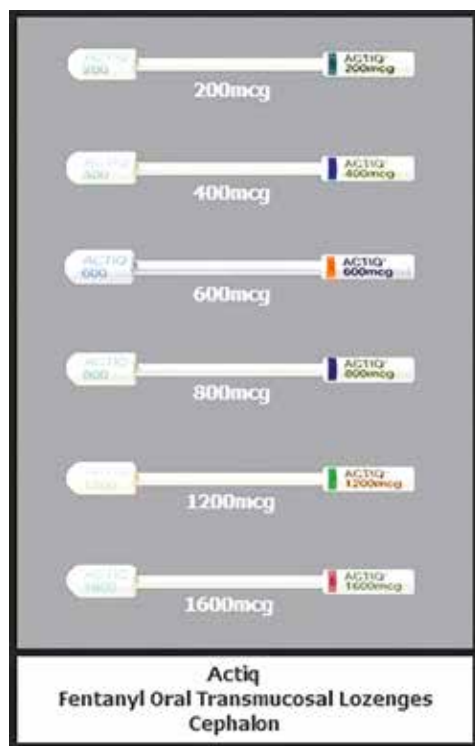
Hospitális körülmények között az ellátást végzőknek számtalan fájdalomcsillapító áll rendelkezésre azok előnyeivel és hátrányaival, hiszen minden készítménynek megvannak a javai. Harctéri prehospitális körülmények között zavaró, sőt akár veszélyes is lehet (félredozírozás, a nem megfelelő szer választása) a felhasználható készítmények „túlkínálata”.

És nem csak a farmakológia készítményekből van szükség a harctéri ellátás során. Nem minden esetben áll az ellátó rendelkezésére a monitorizáláshoz, légútbiztosításhoz, légzéstámogatáshoz, esetleg túlnyomásos folyadékpótláshoz szükséges eszköz sem. Így a helyszíni ellátás során alkalmazott fájdalomcsillapító által okozott nem várt fiziológiai paraméterekre történő reagálás és hatékony beavatkozás korlátozott.

A katonák egy traumás eseménykor nemcsak fizikailag, hanem lelkileg is sérülnek. A fájdalomcsillapítókat nemcsak a mérhető fájdalom megjelenésekor kell alkalmazni, hanem gondolni kell a szituáció meg- és átélésének hosszú távú hatására és kimenetelére is. A traumából vagy egyéb okokból eredő akut fáj-

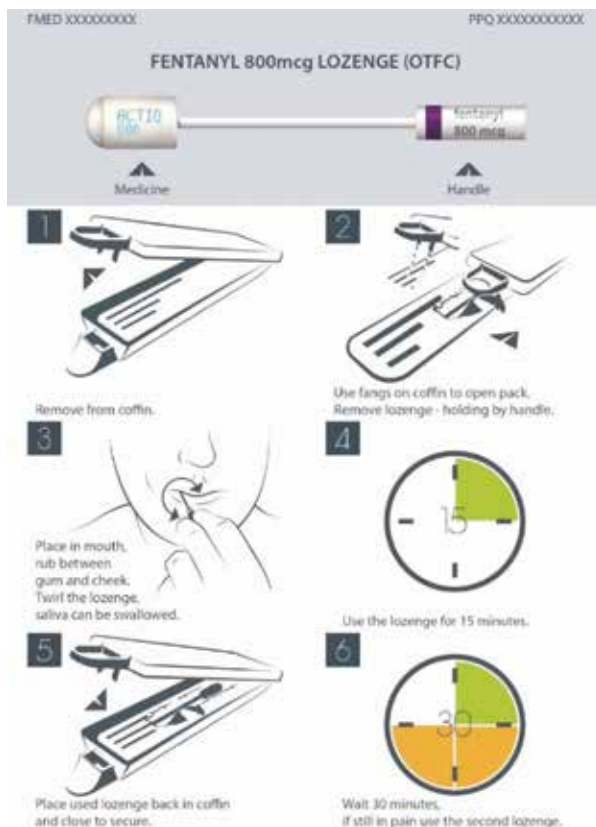
dalom prehospitális csillapítása a harctéren és azon kívül is megkövetelendő lépés. Mivel a katonai műveletek során sok esetben nem biztosítható a megfelelő steril környezet, a prehospitális betegellátásban alternatív megoldás az OTFC, mely nem igényli az intravénás gyógyszerút megnyitását.

Az Amerikában dúló „ópiumjárvány” miatt az ottani hadügyminisztérium (Department of Defense, DOD) még a harctéri sérültek taktikai ellátását szabályozó (Tactical Combat Casualty Care, TCCC) protokoll szigorítására is kényszerült. Kutatásokkal



8. ábra. A fentanil nyalókák hatóanyag szerinti kiszerelései

20 Kóródi Gyula : A védelmi szektorban szolgálók extrém fizikai terhelés utáni regenerációjának javítása mágnesterápiával. Hadmérnök, 9(2), 2016, 224–231.



9. ábra. A fentanil nyalóka használata

bizonyították, hogy a sérült veterán katonák jóval nagyobb eséllyel élnek vissza az ópíátokkal, mint a polgári lakosság tagjai. Az amerikai hadsereg aktív állományának és a veteránoknak célirányos mentálhigiénés programokat tartanak az ópíátokkal történő visszaélés azonosítására és a kockázatok csökkentésére.²¹ Ezen tény sajnálatosan rossz fényt vet a készítmény alkalmazására, bár nem vonja kétségbe annak hatékonyságát.

A készítmény adagolására nincs egyetemes, NATO (North Atlantic Treaty Organization) -szintű ajánlás a katonai használatokor. Míg az Egyesült Királyság hadereje (British Armed Forces) a 400 µg-os, addig az Amerikai Egyesült Államok hadseregének különböző haderőnemei a 800 µg-os kiszerezésű fentanil „nyalókát” alkalmazzák az egészségügyi ellátás során.²²

Az afganisztáni konfliktus kezdetén az amerikai sérült katonák fájdalom-

21 Dembek Zygmont.F. et al.: The Opioid Epidemic: Challenge to Military Medicine and National Security. *Military Medicine*, 185(5-6), 2020, 662–667.

22 Kotwal Russ S. et al.: Saving Lives on the Battlefield: A Joint Trauma System Review of Pre-Hospital Trauma Care in Combined Joint Operating Area? Afghanistan (CJOA-A) Executive Summary. *Journal of Special Operations Medicine*, 13(1), 2013, 77–85.

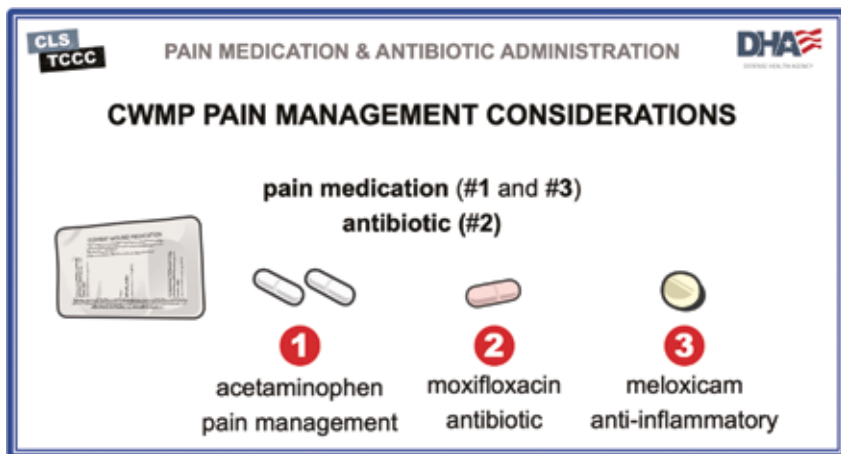
csillapítására intramuszkulárisan adott morfiumot használtak, melyet autoinjektorral adagoltak. A fájdalomcsillapítás ezen módja szuboptimális megoldásnak bizonyult a morfium lassú felszívódása és a túladagolásból adódó légzésdeprimáló hatása miatt (előfordult, hogy a kívánt fájdalomcsillapító hatás minél előbb történő elérése érdekében több autoinjektort is alkalmaztak egy sérültnél).

A harctéri fájdalomcsillapítás hatékonyabbá és biztonságosabbá tétele érdekében először a TCCC-protokollban, majd az amerikai hadsereg 75. Ranger Ezredének (U.S. Army's 75th Ranger Regiment) egészségügyi szakállományánál vezették be a háromlépcsős fájdalomcsillapítási eljárást (Triple-Option Analgesia).²³

A harcoló katonák részére kiosztott úgynevezett „egyéni harctéri gyógyszeresomag” (Combat Wound Medica-

tion Pack, CWMP) egy előrecsomagolt gyógyszerkészlet, melyet az IFAK-ban (Improved First Aid Kit: egyéni egészségügyi felszerelés) kell elhelyezni. A harcoló katonák részére a fájdalomcsillapítási protokoll 1. szintjéhez szükséges tabletták vannak kiosztva, a nagy hatású készítmények (OTFC és ketamin) nem.

A CWMP-ben található nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) meloxicam és acetaminophen (paracetamol) hatóanyagú tabletták alkalmasak a harcoló katonák általi öndozírozásra, ezen készítmények jelentősen nem befolyásolják a katona hadrafoghatóságát. (Érdekesség, hogy a minor fájdalom csillapítására alkalmazott ibuprofen tartalmú készítményeket „Ranger Candy”-ként emlegetik a katonák, valamint hogy a CWMP tartalmaz 400 mg kiserelésű moxifloxacin antibiotikumot is, melyet penetráló sérülés esetén kell alkalmazni, preventív céllal).²⁴



10. ábra. Az előrecsomagolt tabletták a CWMP-ben
(1. szintű fájdalomcsillapítás)

23 Butler Frank K. et al.: A Triple-Option Analgesia Plan for Tactical Combat Casualty Care: TCCC Guidelines Change 13-04. Journal of Special Operations Medicine, 14(1), 2014, 13–25.

24 Butler Frank K. et al.: A Triple-Option Analgesia Plan for Tactical Combat Casualty Care: TCCC Guidelines Change 13-04. Journal of Special Operations Medicine, 14(1), 2014, 13–25.

A FENTANIL NYALÓKA HATÁSOSSÁGA KATONAI ALKALMAZÁS SORÁN

Wedmore és társai²⁵ az afganisztáni és iraki műveletekben részt vevő, sérült operátorok körében készítettek egy tanulmányt 2012-ben. A vizsgált időszak a 2003 márciusa és 2010 márciusa közötti időszak volt, és minden sérült az amerikai hadsereg Különleges Művelti Parancsnokságának (United States Army Special Operations Command) alárendeltségébe tartozott.

A tanulmány szerint minden sérült kapott OTFC-t az akut fájdalom csillapítására, majd ezek hatását értékelték a kezelés előtti és utáni fájdalom intenzitása alapján. A számszerűsítésre 0-tól 10-ig terjedő verbális numerikus értékelési skálát (Numerical Rating Scale, NRS) használtak.

Összesen 286 beteg kapott OTFC-t a vizsgált időszakban és művelti környezetben, akik közül 197-nél végeztek NRS típusú fájdalomértékelést a kezelés előtt és a készítmény alkalmazását követő 15–30 percet követően. Az alábbi eredmények születtek:

0 perc: NRS: 8,0 (1,4)

15–30 perc elteltével: NRS: 3,2 (2,1)

- A kettő közötti különbség szignifikáns volt ($p < 0,001$).
- A leggyakoribb mellékhatás a hányinger volt: 12,7% (197 betegből 25-nél).
- Az összes sérült közül csupán 18,3%-nak (197 betegből 36-nál) kellett további, más típusú fájdalomcsillapítót is adni.

- Egy esetben fordult elő jelentősebb mellékhatás. A sérült 3200 µg fentanil-citrátot kapott orálisan és 20 mg morfiomot intravénásan. Ezen mennyiségű készítmények hatására hiperventilláció és szaturációcsökkenés lépett fel, melyek kivédésére naloxon adása vált szükségessé, mely erősebben kötődik az ópiátreceptorhoz.
- A vizsgálatok lefolytatása és elemzése után az alábbi következtetésre jutottak: az OTFC használata gyors, kevés kockázattal járó, non-invazív fájdalomcsillapítási stratégia, mely biztonságos és hatékony alkalmazást tesz lehetővé a harctéri, prehospitális környezetben.²⁶

2013 júniusában az izraeli hadsereg egészségügyi szolgálatánál (Israel Defense Force Medical Corps) új klinikai irányelveket (clinical practice guideline) vezettek be a harctéren alkalmazott fájdalomcsillapításra vonatkozóan. A korai szakaszban megkezdett, megfelelő minőségű és mennyiségű fájdalomcsillapítás javítja a túlélés esélyét, annak hiánya azonban elősegítheti a PTSD (Post-Traumatic Stress Disorder) kialakulásának esélyét az átélt élmény miatt.

A vizsgálatban a 2008–2020 közötti időszakot elemezték (összesen 5653 esetet), melyben a 2013-ban elfogadott új fájdalomcsillapítási irányelvek bevezetése előtti és utáni adatokat hasonlították össze. Míg 2008 és 2013 között az 1084 sérültből 289 fő (26,7%) részesült fájdalomcsillapításban, addig 2013

25 Wedmore Ian S. et al.: Safety and efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate for prehospital pain control on the battlefield. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73(6), 2012, 490–495.

26 Wedmore Ian S. et al.: Safety and efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate for prehospital pain control on the battlefield. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73(6), 2012, 490–495.



11. ábra. Különleges műveleti katona MEDEVAC helikopteres kiürítés közben, fentanil „nyalókával” a szájában



12. ábra. Delta Force egészségügyi specialista sérült iraki ellenálló részére nyújt ellátást, akinek fentanil „nyalókával” csillapítja a fájdalmát

és 2020 között már 4569 sérültből 1578 fő (34,5%).

Míg 2013 és 2020 (az új klinikai irányelvek bevezetése) között az összes fájdalomcsillapításban részerült sérült csupán 41,8%-a kapott OTFC-t, addig 2020-ban már az összes sérült 61,1%-a.

Az OTFC térnyerésével egyidejűleg a morfin használata visszaszorult a traumás sérültek ellátása során, 2013 és 2020 között 22,6%-ról 16%-ra.

Összegezve: az IDF (Israel Defense Force) – az általuk ellátott traumás sérültek esetében – az OTFC-t preferálja, melyet biztonságos és felhasználóbarát fájdalomcsillapítónak ítél meg, az intravénás morfium használatának jelentős csökkenése mellett.²⁷

Civil prehospitalis ellátási környezetben is készítették tanulmányt. A svájci mentőszolgálat három olyan üdülőhelyen végzett kohorszvizsgálatot 177

sérült bevonásával, ahol gyakoriak voltak a sí- vagy kerékpáros-balesetek.²⁸ A fájdalom meghatározására itt is az NRS-rendszert alkalmazták a készítmény adása előtt és után.

A vizsgálat elvégzéséhez kezdetben (az első 65 sérültnél) a 600 µg-os kiszerezésű OTFC készítményt alkalmazták, melyet az intravénás módon alkalmazandó fentanil 20%-ának megfelelő bukkális felszívódási egyenértékűként határoztak meg.

Az orális gyógyszerbevitel esetén fellépő „hepatic first pass effect” kivédhető (a máj metabolikus aktivitása miatt a felszívódott hatóanyag csak egy része éri el a keringést) az OTFC alkalmazásával, így a hatóanyag gyorsan és biztosan fejti ki a hatását. A vizsgálat kezdetekor alkalmazott 600 µg-os kiszerezést korlátozott elérhetősége miatt később 800 µg-osra módosították. A vizsgálat

27 Vysokovsky Moshe et al.: Trends in prehospital pain management following the introduction of new clinical practice guidelines. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 91(2), 2021, 206–212.

28 Pietsch Urs et al.: Oral transmucosal fentanyl citrate analgesia in prehospital trauma care: an observational cohort study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 31(2), 2023. <https://sjtrem.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13049-023-01066-0.pdf>.

során 1,8 mg-os Naloxon orrspray-t alkalmaztak a fentanil-túladagolás esetleges mellékhatásainak kivédésére.

A traumás sérültek a tanulmány alapján kezdetben – a fájdalomcsillapítás megkezdése előtt – 7-es NRS (IQR 6–8) medián fájdalomszintről számoltak be. A vizsgált időszakban a sérültek megoszlása a következő volt: 90 fő felső végtagi sérülés (50,8%), 81 fő alsó végtagi sérülés (45,8%) és 10 fő politraumatikus sérült – mellkasi, hasi és/vagy gerincsérülés (5,6%).

Az OTFC alkalmazását követően szignifikánsan és klinikai értelemben releváns csökkenés jelentkezett a fájdalom szintjében a betegek megítélése alapján. A lineáris regressziós analízis a fájdalom szignifikánsan és abszolút értelemben történő csökkenését mutatta ki átlagosan 3 NRS-egységgel (IQR 2–4, $p < 0,0001$) úgy, hogy nem volt különbség a kapott eredményekben a különböző korcsoportok és nemek között. Továbbá extrém mellékhatást sem tapasztaltak a tanulmány szerint. A kapott eredmények alapján az OTFC használatát biztonságosnak,

egyszerűnek és hatékonyak ítélték meg az alpesi környezetben történt baleseteket követő ellátás és szállítás alatt.²⁹

A nyalóka használatakor követelmény az éber tudatállapotú beteg, aki a szájába helyezett készítményt kontroláltnan tudja fogyasztani. Esméletlen beteg esetén megnő az aspiráció veszélye és esélye. Az egyik módszer, hogy a nyalókát a sérült ujjához rögzítik ragtapasszal, így nem esik ki a kezéből. Ülő módon szállított sérült esetén, mikor a fentanil kifejti fájdalomcsillapító és bódító hatását, a beteg elernyed és ezáltal a szájában lévő – az ujjához rögzített – nyalóka kicsúszik, emiatt nem valósulhat meg a hatóanyag túldozírozása.



13. ábra. A fentanil nyalóka lehetséges biztonságos rögzítési módja

ÖSSZEGZÉS, JAVASLATOK

A fentanil nyalóka jelenleg a Magyar Honvédségnél, de még a magyarországi betegellátásban sincs rendszeresítve. A klinikum területén ugyanis megoldható és megoldott az invazív módon, titrálva történő analgetikumok alkalmazása. Ezzel szemben a prehospitalis ellátás során, főleg, ha az egy katonai környezet, megfontolandó a fentanil nyalóka bevezetése.

A fentanil nyalóka hatóanyagának biológiai hasznosulása 50% (lásd: 3. ábra 2. oszlop). Bár vannak hatékonyabb felszívódást eredményező fentanilkészítmények (például az FTB: fentanil buccal tablet), mégis a felszívódás felfüggesztésének leggyorsabb módja az OTFC eltávolítása, ezzel megakadályozva a hatóanyag okozta túladagolást.

29 Pietsch Urs et al.: Oral transmucosal fentanyl citrate analgesia in prehospital trauma care: an observational cohort study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 31(2), 2023. <https://sjtrem.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13049-023-01066-0.pdf>.

Ahhoz, hogy a fentanil nyalókát a Magyar Honvédségben is rendszerezni lehessen, az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

- A felhasználók célcsoportja: a kábító hatású készítmények adására jogosult, megfelelő kompetenciával rendelkező állomány meghatározása.
- Felhasználási terület: különleges műveletek, külföldi missziók, honi egészségügyi biztosítás.
- A készítmény használatára, adagolására és a várható mellékhatások kivédésére történő oktatás megszervezése.
- A fentanil nyalóka nyilvántartásának integrálása a nagy hatású készítmények tárolási rendszerébe, az erre vonatkozó szabályzó módosítása.
- A más szervezeteknél (pl. Országos Mentőszolgálat, Terrorelhárítási Központ) történő alkalmazás igényének felmérése.

Amennyiben igény mutatkozik rá, a készítmény a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központon (NNGYK) keresztül, úgynevezett egyedi gyógyszerigénylés útján beszerezhető. Ez az eljárás azon gyógyszerek elérhetőségét teszi lehetővé, amelyek Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel nem ren-

delkeznek. Attól függően, hogy az Európai Gazdasági Térségen (EGT) belülről származó készítmény behozatalát igényli-e az igény benyújtója, az NNGYK nyilatkozik arról, hogy az igénylés indokolt-e. Az EGT-n kívülről származó készítmény esetén az alkalmazás szükségességének vizsgálatát követően ad ki engedélyt.

Összességében egy hatékony fájdalomcsillapítási alternatíva, melynek kockázatai elenyészőek. A készítmény alkalmazásakor a sérült vitális paramétereinek monitorozása mellett a mellékhatások kivédhetőek, kezelhetőek.

Véleményünk szerint a 400 µg-os kiszerelésű OTFC-nek helye van a Magyar Honvédség farmakológiai tárházában, a megfelelően felkészített állomány részére hatékony alternatívát jelenthet a traumás sérültek fájdalomcsillapítása terén. A nagyobb hatóanyag-tartalmú OTFC növelné a túlادagolás esélyét, ezért szükség esetén inkább több, alacsonyabb hatóanyag-tartalmú nyalóka felhasználása indokolt, mint az egy darab, magasabb koncentrációjú.

Természetesen az OTFC fokozottan ellenőrzött készítménynek minősül, így a tárolását, elszámolását és felhasználását is szigorú szabályozáshoz kell kötni.

FELHASZNÁLT IRODALOM

Butler Frank K. et al.: A Triple-Option Analgesia Plan for Tactical Combat Casualty Care: TCCC Guidelines Change 13-04. *Journal of Special Operations Medicine*, 14(1), 2014, 13–25.

Dembek Zygmunt. F. et al.: The Opioid Epidemic: Challenge to Military Medicine and National Security. *Military Medicine*, 185(5-6), 2020, 662–667.

El-Ansary M. M.: History of pain relief by ancient Egyptians. *Middle East Journal of Anaesthesiology*, 10(2), 1989, 99–105.

Gyires Klára et al.: *Farmakológia és klinikai farmakológia*. Budapest: Medicina, 2020.

Jurna I.: Sertürner and morphine – a historical vignette. *Schmerz*, 17, 2003, 280–283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12923678>

Kóródi Gyula : A védelmi szektorban szolgálók extrém fizikai terhelés utáni regenerációjának javítása mágnesterápiával. *Hadmérnök*, 9(2), 2016, 224–231.

Kotwal Russ S. et al.: Saving Lives on the Battlefield: A Joint Trauma System Review of

- Pre-Hospital Trauma Care in Combined Joint Operating Area? Afghanistan (CJOA-A) Executive Summary. *Journal of Special Operations Medicine*, 13(1), 2013, 77–85.
- Levinthal Charles F.: Milk of paradise/milk of hell--the history of ideas about opium. *Perspectives in Biology and Medicine*, 28(4), 1985, 561–577.
- Mun Fei Yam et al.: General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2164, 2018. 10.3390/ijms19082164
- Nolan Lawrence: Treatise on Man. In Theo Verbeek – Erik-Jan Bos (szerk.): *The Cambridge Descartes Lexicon*. London: Cambridge University, 2015, 725–727.
- Oransky Ivan: Paul Janssen. *The Lancet*, 363, 2004, 251. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(03\)15357-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(03)15357-3.pdf)
- Parascandola J.: Drug therapy in colonial and revolutionary America. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 33(8), 1976, 807–810. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(03\)15357-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(03)15357-3.pdf)
- Pietsch Urs et al.: Oral transmucosal fentanyl citrate analgesia in prehospital trauma care: an observational cohort study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 31(2), 2023. <https://sjtrem.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13049-023-01066-0.pdf>
- Sabatowski Rainer et al.: Pain Treatment: A Historical Overview. *Current Pharmaceutical Design*, 10(7), 1–16., 2004. https://www.researchgate.net/publication/8668096_Pain_Treatment_A_Historical_Overview
- Schechter D. C.: Origins of electrotherapy. *I. New York State Journal of Medicine*, 71(9), 1971, 997–1008.
- Sneider W.: The discovery of heroin. *The Lancet*, 352, 1998, 1697–1699.
- Stanley Théodore H.: The Fentanyl Story. *The Journal of Pain*, 15(12), 2014, 1215–1226. [https://www.jpain.org/article/S1526-5900\(14\)00905-5/fulltext](https://www.jpain.org/article/S1526-5900(14)00905-5/fulltext)
- Stanley Théodore H. et al.: A tribute to Paul A. J. Janssen: Entrepreneur extraordinaire, innovative scientist, and significant contributor to anesthesiology. *Anesthesia and Analgesia* 106(2), 2008, 451–462.
- Vysokovsky Moshe et al.: Trends in prehospital pain management following the introduction of new clinical practice guidelines. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 91(2), 2021, 206–212.
- Wedmore Ian S. et al.: Safety and efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate for prehospital pain control on the battlefield. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73(6), 2012, 490–495.

ÁBRAJEGYZÉK

1. ábra: The basic route of pain transmission upon noxious stimuli in ascending and descending order, and the illustration of synaptic transmission in synaptic cleft <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121522/bin/ijms-19-02164-g001.jpg>.
2. ábra: <https://www.3dchem.com/Morphine.asp>.
3. ábra: <https://images.fineartamerica.com/images-medium-large-5/meperidine-pet-hidine-drug-molecule-laguna-designscience-photo-library.jpg>.
4. ábra: <https://www.3dchem.com/Fentanyl.asp>.
5. ábra: The history of the fentanyl rapid-onset opioids. https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1526590014009055-gr8_lrg.jpg.
6. ábra: Some properties and characteristics of the rapid-onset opioid products currently available and being developed. https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1526590014009055-gr4_lrg.jpg.
7. ábra: <https://www.reddit.com/media?url=https%3A%2F%2Fpreview.redd.it%2F>

Fdcem1h6p7qq91.jpg%3Fauto%3Dwebp%26s%3D5aebb259eb6e2803ee7835a9408626e42db0a198.

8. ábra: https://pbs.twimg.com/media/Eg19_ySWkAIvA-j.jpg.

9. ábra: <https://militaryhealth.bmj.com/content/jramc/164/6/458/F1.large.jpg>.

10. ábra: <https://wms.org/magazine/magazine/1372/TCCC-Pain%20Management/default.aspx>.

11. ábra: Wounded DEVGRU Senior Chief Petty Officer James Hatch inside the helo. Blood oozing from his mangled limb as he sucked

on a Fentanyl lollipop, a faster way to ease the pain of a battlefield injury. <https://www.reddit.com/media?url=https%3A%2F%2Fpreview.redd.it%2Fvomvcwggywa01.png%3Fauto%3Dwebp%26s%3D65fab9184d0a131adaf4521ee4308db8cb49e38>.

12. ábra: Delta Force medic treats a wounded insurgent in Iraq. https://www.reddit.com/r/MilitaryPorn/comments/bpna79/retired_delta_force_medic_john_steinbaugh_treats/?force_seo=1.

13. ábra: <https://www.printables.com/model/334752-oral-transmucosal-fentanyl-lozenges-prop-for-healt>.

SWEET LEVITATION – MILITARY USE OF THE FENTANYL „LOZENGE”

AUTHORS

Capt. Zsolt Mihály Surányi,
1st Lt. Ágnes Lerner Ph.D.

KEYWORDS

pain relief, fentanyl

ABSTRACT

The demand for pain relief is as old as humanity, since pain itself is an inevitable part of human existence. We have always tried to suppress pain to escape this feeling. The fight against pain is developing steadily, starting from herbs already used in prehistoric times to modern pharmacological preparations. The new knowledge of anatomy, physiology and biochemistry enabled the synthesis of modern pain relievers and their appearance in everyday medicine.

The article provides an overview of the history of pain relief, then narrows down to a specific segment and finally focuses on the military use of fentanyl-containing “lozenges”. How was this drug created, what are its benefits and who uses this “sweet levitation” formulation?

The possibility of importing and using this product domestically is also examined.