

Novinky v terapii bolesti

Marek Hakl

Centrum pro léčbu bolesti, ARK, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Novinky v oblasti léčby bolesti zasahují jak do oblasti nových účinných látek, tak i do oblasti nových lékových forem, rozšíření indikací již používaných látek a nových strategií v léčbě různých typů bolesti. Novinky, se kterými se již můžeme v našich ambulancích setkat, jsou především nové topické formy léků pro léčbu periferní neuropatické bolesti, nové analgetikum ve skupině nesteroidních antirevmatik a dlouho očekávané neinvazivně podávané fentanyl pro léčbu průlomové bolesti u onkologických pacientů. Dle slibů farmaceutických firem bychom se dále měli letos konečně dočkat i nové molekuly ve skupině silných opioidů tapentadolu (Palexia) a kombinace silného opioidu oxykodonu a naloxonu (Targin). Tato kombinace účinných látek zachovává skvělý analgetický účinek oxykodonu a zároveň zabraňuje vzniku opioidy indukované zácpy. V tyto dny však tato léčiva k dispozici nejsou.

Klíčová slova: lornoxikam, kapsaicin, lidokainová náplast, akutní bolest, průlomová bolest, fentanyl.

News in pain therapy

News in the treatment of pain affect both the new active substances, as well as on new formulations, extensions of indications already used substances and new strategies in the treatment of various types of pain. News with which we can meet in our ambulances are especially new forms of topical medications for the treatment of peripheral neuropathic pain, new pain in the group of NSAIDs and a much anticipated non-invasively administered fentanyl for treatment of breakthrough pain in cancer patients. According to the promises of pharmaceutical companies would also have had this year and finally wait for new molecules in the group of strong opioids tapentadolu (Palexia) and the combination of strong opioid oxycodone and naloxone (Targin). This combination of active substances retains excellent analgesic effect of oxycodone and also prevents opioid-induced constipation. These days, however, these drugs are not available.

Key words: lornoxicam, capsaicin, lidokainová patch, acute pain, breakthrough pain, fentanyl.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(2): 102–105

Novinky v oblasti nesteroidních antirevmatik

Lornoxikam (Xefo Rapid)

Nejnovějším přírůstkem v oblasti neopioidních analgetik je lornoxikam, nový lék ze skupiny nesteroidních antirevmatik (NSA). Chemicky patří lornoxikam do skupiny oxikamů, od ostatních zástupců v této skupině se liší především svým krátkodobým analgetickým efektem. Tato nová látka vykazuje vyvážený poměr inhibice obou izoform cyklooxygenáz (COX-1 a COX-2). Stejně jako ostatní zástupci ze skupiny NSA vykazuje analgetický a protizánětlivý účinek, jehož podkladem je inhibice produkce prostaglandinů v místě tkáňového poškození, ale i v oblasti zadních míšních kořenů.

Lornoxikam, v přípravku Xefo Rapid, je tableta s rychlým uvolňováním účinné látky. Maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) je dosaženo za 30 minut, což při srovnání s intramuskulární aplikací NSA (t_{max}) je výborný výsledek. Rychlostí nástupu (15 minut) patří Xefo Rapid k nejrychleji účinkujícím NSA na trhu. Biologická dostupnost lornoxikamu je 99–100 %, současně podávání jídla ji může snížit na 70 %. Pro lornoxikam je charakteristický velmi dobrý průnik do synoviální tekutiny, který je udáván až na úrovni 50 % plazmatické koncentrace.

Indikace

Pro své unikátní vlastnosti je Xefo Rapid určen zejména pro léčbu pooperační a potraumatické bolesti, vertebrogení bolesti a revmatických bolestí.

Účinnost lornoxikamu v léčbě bolestí zad prokázala studie TOTPAR, která účinnost lornoxikamu a diklofenaku s rychlým uvolňováním (lornoxikam 24 mg první den, 16 mg následná dávka denně vs. diklofenak 150 mg první den, 100 mg následující dny) prokázala během prvních 90 minut signifikantně rychlejší nástup účinku ve prospěch lornoxikamu a celkově větší spokojenost pacientů s celou léčbou v „lornoxikamové“ skupině (2).

Na lornoxikam v léčbě revmatických bolestí se zaměřila studie sledující pacienty trpící revmatoidní artritidou. U 316 zařazených pacientů, z nichž část dostávala po dobu 3 týdnů diklofenak 150 mg denně a část lornoxikam 8 mg denně, se prokázal obdobný analgetický efekt obou porovnávaných léků (3).

Obdobný výsledek vyšel u 12týdenní studie porovnávající lornoxikam a naproxen v dávce 500 mg denně (4).

Dávkování

Přípravek Xefo Rapid obsahuje 8 mg lornoxikamu. Obvyklé dávkování je 1 tbl. po 12 ho-

dinách, v případě intenzivní bolesti je možné první dávku zdvojnásobit, pacient tedy dostane 16 mg v první dávce, dále pokračuje v jednotlivých 8 mg dávkách 2x denně.

Závěr

Xefo Rapid je novým nesteroidním antirevmatikem na českém trhu. Vyniká především velmi rychlým nástupem účinku, dobrou snášenlivostí, 12hodinovým účinkem a vyváženým poměrem blokady obou izoform cyklooxygenáz. U pacientů s onemocněním gastrointestinálního traktu, poruchou koagulace, těžkým jaterním nebo ledvinovým onemocněním, případně nekontrolovanou hypertenzí nebo srdečním selháním je lépe se podávání lornoxikamu vyhnout.

Xefo Rapid je dostupný pouze na lékařský předpis a je plně hrazen pacientem.

Nová forma paracetamolu Paracetamol s technologií Optizorb

Paracetamol se v posledních letech stává u řady bolestivých diagnóz analgetikem první volby. Jeho výhoda je ve velmi dobré snášenlivosti a dobrém analgetickém efektu. Jednotlivá dávka paracetamolu pro léčbu bolesti je od 650 mg pro dospělé osobu. Novinkou na trhu

je nová rychle působící forma využívající technologii Optizorb v přípravku s výrobním názvem Panadol Novum. Tato forma umožňuje uvolnění účinné látky již 5 minut po požití. U současných forem paracetamolu je tato doba 20 minut. S výhodou Panadol Novum využijí pacienti trpící akutní bolestí, zejména menstruační bolestí, bolestí hlavy, bolestí pohybového aparátu, revmatickou bolestí nebo bolestí při osteoporóze. Milým překvapením je cena tohoto volně prodejného léku, která je srovnatelná s ostatními paracetamolovými léky.

Novinky v oblasti léčby neuropatické bolesti

Velmi zajímavé novinky se objevily v průběhu minulého roku v oblasti léčby neuropatické bolesti.

Neuropatická bolest je způsobena dysfunkcí somatosenzorického nervového systému. Podle lokalizace poškození dělíme neuropatickou bolest na centrální, vznikající poškozením centrálního nervového systému, a periferní, vznikající v důsledku periferní nervové léze.

Z klinického pohledu bývá neuropatická bolest ostrého až palčivého charakteru, často vystřelující do oblastí vzdálených od primární léze, obvykle pacienti udávají tzv. noční maxima bolesti. V některých případech může být bolest doprovázena hypestezií, hyperestezií nebo alodynii (bolestivé vnímání jinak nebolestivého podnětu).

Vedle standardní farmakologické léčby systémově podávanými antikonvulzivy (gabapentin, pregabalin) a antidepresivy (amitriptylin, SNRI antidepresiva) se v roce 2011 objevily na českém trhu dvě novinky z oblasti topické léčby neuropatické bolesti.

5% lidokainová náplast (Versatis)

Lidokain je lék známý již od roku 1948 a používán v injekčních formách jako lokální anestetikum nebo antiarytmikum. Čerstvou novinkou je jeho nová náplastová aplikační forma obsahující jeho 5% koncentraci.

Indikace

Versatis je měkká hydrogelová náplast o rozměrech 10 × 15 cm určená k léčbě bolesti po pásovém oparu.

Klinická hodnocení prokázala při místním podání v podobě náplasti lokální analgetický účinek lidokainu. Mechanismem tohoto účinku je stabilizace neuronálních membrán, o níž se předpokládá, že snižuje počet sodíkových kanálů, což vede ke zmírnění bolesti.

Vysvětlením je, že nemyelinizovaná C vlákna (bolest) a slabá myelinizovaná A delta vlákna

(bolest a teplota) jsou blokována lokálními anestetiky dříve než větší myelinizovaná A alfa, beta a gama (dotek, tlak) (5). Výsledkem je, že při použití Versatisu dochází pouze ke snížení vedení bolestivého impulsu, citlivost vůči ostatním stimulům zůstává zachována.

Dle SPC je Versatis určen pouze k léčbě postherpetické neuropatické bolesti, klinické studie a zahraniční zkušenosti však prokazují i jeho výborný účinek u diabetické polyneuropatie a neuralgie trigeminu.

Velice zajímavá studie byla publikována v roce 2009 (6), ve které byl u pacientů s diabetickou polyneuropatií a postherpetickou neuralgií k jejich léčbě použit Versatis nebo pregabalin. V obou skupinách pacientů, pokud nedošlo k ústupu bolesti pod VAS 4, byl přidán lék z druhé skupiny. Nonrespondeři tedy následně dostávali jak Versatis, tak i pregabalin. Výsledky tohoto 12týdenního sledování prokázaly, že pacienti v obou dvou skupinách profitovali z medikace stejně. Pacienti, kteří nedosáhli dostatečného analgetického efektu s monoterapií, následně vykazovali výrazné zlepšení při přidání druhého léku.

Studie tedy prokázala, že Versatis vykazuje u pacientů s postherpetickou neuralgií a diabetickou polyneuropatií stejný analgetický efekt jako pregabalin (za výrazně nižšího výskytu nežádoucích účinků) a že v případě selhání léčby je racionální využít kombinace obou léčiv.

Dávkování

Versatis se aplikuje na 12 hodin na bolestivé místo, poté se na dalších 12 hodin náplast odlepuje. Dle SPC lze aplikovat maximálně 3 náplasti zároveň, zdravotní pojišťovny však v současné době hradí aplikaci pouze 1 náplasti denně. Balení v České republice obsahuje 20 kusů náplasti.

Závěr

Vzhledem k velmi dobré snášenlivosti, široké kompatibilitě s ostatními léky a dobrému analgetickému účinku je Versatis velmi dobrou volbou v léčbě postherpetické neuralgie. V současné době je považován za lék druhé až třetí volby, po selhání účinku gabapentinu a pregabalinu.

8% kapsaicinová náplast (Qutenza)

Druhou novinkou v oblasti novinek pro topickou léčbu neuropatické bolesti jsou náplasti obsahující 8% kapsaicin. Tento lék je na českém trhu k dispozici pod výrobním názvem Qutenza. Kapsaicin byl identifikován jako hlavní pálivá složka paprik již v polovině 19. století a ve 20. století pak byla zjištěna jeho chemická struktura (8-methyl-N-vanilyl-6-noneamid).

Indikace a dávkování

Qutenza je určena pro léčbu všech typů periferní neuropatické bolesti s výjimkou diabetické polyneuropatie. Mezi nejčastější indikace náplasti Qutenza patří postherpetická neuralgie, bolestivé jizvy, syndrom karpálního tunelu, pooperační a posttraumatické mononeuropatie a další.

Qutenza se aplikuje ambulantně na zaškoleném pracovišti. Bolestivá oblast se nejdříve zakreslí, následně se na dané místo na dobu 1 hodiny aplikuje topické lokální anestetikum, doporučený je 4% lidokain. Po hodině se lokální anestetikum setře a pomocí rukavic přibalených k výrobku (nelze použít běžné latexové rukavice) je na dobu 60 minut aplikována náplast Qutenza. Po této době se náplast odlepi a příslušné místo je lokálně chlazeno chladicími polštářky nebo ledem. Vlastní aplikace může být u některých pacientů vnímána nepříjemně.

Výhodou léčby náplastmi Qutenza je přetrvávající analgetický účinek 3–6 měsíců. Plocha jedné náplasti je 280 cm² a jednorázově lze aplikovat maximálně 4 náplasti.

S výjimkou pocitů pálení při vlastní aplikaci a reaktivního zarudnutí kůže je výskyt nežádoucích účinků minimální. Léčbu přípravkem Qutenza lze obdobně jako u ostatních topických lékových forem kombinovat se systémovým podáváním léčiv (7).

Závěr

Qutenza je velmi zajímavou volbou léčby periferní neuropatické bolesti. Její výhodou je minimální výskyt nežádoucích účinků, velmi dobrý a dlouhodobý efekt bez nutnosti systémové medikace.

Novinky v léčbě průlomové bolesti

Průlomová bolest je dle Doporučených postupů pro léčbu průlomové bolesti definována jako „přechodné vzplanutí intenzivní bolesti, které přichází spontánně, nebo je vyvoláno působením specifického či nepředvídatelného faktoru i přes relativně stabilní kontrolu základní bolesti“ (8).

Průlomová bolest postihuje 60–85 % pacientů s onkologickou bolestí, je charakterizována nástupem během několika vteřin až minut a krátkou dobou trvání (obvykle 30–60 minut).

Optimální analgetikum na léčbu průlomové bolesti je tedy vysoce analgeticky účinné, relativně krátce působící, ale velmi rychle nastupující. Tyto požadavky splňují léky obsahující syntetický opioid fentanyl. Fentanyl byl vyvinut v 50. letech minulého století společností Janssen. Fentanyl je asi 80–100× silnější než morfin, má výraznou selektivní afinitu k μ opioidním receptorům. Na rozdíl od morfinu je vysoce lipofilní.

Od letošního roku jsou k dispozici i trans mukózní formy fentanylu, které vynikají především rychlým nástupem účinku a krátkou dobou účinku. K dispozici jsou v několika aplikačních formách: nosní sprej, efervescentní tablety k bu kální aplikaci a tablety k sublingvální aplikaci.

Indikace

Trans mukózní přípravky fentanylu jsou určeny pro léčbu typických atak průlomové bolesti u on kologických pacientů s dobře nastavenou bazální analgetickou léčbou. Typická ataka průlomové bolesti nastupuje během několika málo minut a většinou netrvá déle jak 30–50 minut. Neměla by se objevovat více než 4x denně. Pokud ano, je vhodnější zvýšit základní analgetickou medikaci. Základním požadavkem na analgetikum pro léčbu průlomové bolesti je rychlost nástupu a síla účinku. To trans mukózní fentanyly většinou splňují.

Fentanyl – sublingvální tablety (Lunaldin)

Fentanyl ve formě sublingválních tablet je k dispozici pod výrobním názvem Lunaldin. Optimální dávka k zaléčení bolestivé ataky se zjiš ťuje titračním způsobem. Iniciální dávka 100 µg je při nedostatečném analgetickém efektu po 15–30 minutách zopakována. Následná léčba další ataky již opět vychází z navýšené dávky. Lunaldin je registrován v dávkách 100–800 mg v jedné tabletě, které se aplikují co nejlouběji přímo pod jazyk pacienta. Není vhodné je kousat a je třeba je ponechat pod jazykem do úplného rozpuštění. Pacienti by měli být upozorněni, aby nepili a nejedli do úplného rozpuštění tablety. Sublingvální fentanyl je dobře snášen.

Racionální je léčba maximálně 4 atak prů lomové bolesti denně, při vyšším počtu boles tivých záchvatů je vhodné navýšení základní analgetické léčby.

Formy a jejich dávkování

Fentanyl – bu kální tablety (Effentora)

Fentanyl ve formě bu kálních tablet je na českém trhu distribuován pod názvem Effentora. Má velmi dobrou biologickou dostupnost (65 %) a rychlé vstřebávání. Maximální plazmatické hla diny je dosaženo do 50 minut. Effentora je k dis pozici v silách 100, 200, 400 a 800 µg. Obvyklá iniciální dávka je 100 µg, i když u pacientů na vysokých dávkách silných opioidů v základní léčbě je možné použít dávku vyšší. Tablet je nutné ponechat 20 minut na místě. Pokud do 30 minut nedojde k žádané úlevě od bolesti, je možné použít druhou tabletu o stejné síle. Při léčbě další ataky průlomové bolesti je následně možné použití dávky již zvýšené.

Fentanyl – nosní sprej (Instanyl)

Fentanyl ve formě nosního spreje je dodáván pod firemním názvem Instanyl. Úvodní jedna dávka titračního balení Instanylu obsahuje 50 µg fentanylu. Titrační balení je určeno pro nastavení optimální jednotlivé dávky Instanylu. Pokud po úvodní dávce není do 10 minut dosaženo úlevy od bolesti, pacient aplikuje do druhé nosní dírky další dávku. Při zaléčení následné ataky průlo mové bolesti již pacient aplikuje navýšený počet stříků titračního balení. Po jeho využívání je vy baven již balením, které v jedné dávce obsahuje již vytitrované množství fentanylu. Instanyl je

dodáván v silách 50, 100 a 200 µg fentanylu. Jeho biologická dostupnost je 89%, maximální plaz matické hladiny je dosaženo po 12–15 minutách. Medián doby nástupu analgezie činí 7 minut.

Závěr

Trans mukózní fentanyly svojí nabídkou na trhu pokryly bílé místo rychle působících (IR) silných opioidů. Do současné doby jediný IR opioid k dis pozici byl morfin (Sevredol), který však výrazně zaostával především v rychlosti nástupu účinku.

Převzato z Nové léky, kolektiv autorů, Solen, 2012

Literatura

1. Doležal T. Lornoxicam v léčbě akutní a chronické bolesti. Farmakoterapie, 2011; 7(4): 435–437.
2. Yakhno N, Guekht A, Skoromets A, et al. Analgesic efficacy and safety of lornoxicam quick-release formulation compared with diclofenac potassium: randomised, double-blind trial in acute low back pain. Clin Drug Investig 2006; 26: 267–277.
3. Caruso I, Montrone F, Boari L, et al. Lornoxicam versus diclofenac in rheumatoid arthritis: a double-blind, multicenter study. Adv Ther 1994; 11: 132–138.
4. Bernstein RM, Frenzel W. A comparative study of 2 dosage regimens of lornoxicam and a standard dosage of naproxen in patients with rheumatoid arthritis. Eur J Clin Res 1995; 7: 259–273.
5. Wasner G, Kleinert A, Binder A, et al. Postherpetic neuralgia: topical lidocaine is effective in nociceptor-deprived skin. J Neurol 2005; 252: 677–686.
6. Baron, et al. 5 % lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. Curr Med Res Opin 2009; 25(7): 1663–1676.
7. SPC léku Qutenza.
8. Kabelka L, Kozák J, Lejško J, Sláma O. Doporučený postup pro léčbu průlomové bolesti. Bolest 2011; 14(Suppl 1).

MUDr. Marek Hakl, Ph.D.

Centrum pro léčbu bolesti, ARK
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
marek.hakl@fnusa.cz