

Novinky v léčbě chronické bolesti

Marek Hakl¹, Pavel Ševčík²

¹Anesteziologicko-resuscitační klinika, Centrum pro léčbu bolesti LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF MU a FN Brno

Novinky v oblasti farmakoterapie akutní a chronické bolesti zahrnují jak nové aplikační formy látek již dlouhodobě známých a vyzkoušených či jejich kombinace s adjuvantními látkami k odstranění nežádoucích účinků, tak i zcela nové účinné molekuly. Cílem těchto inovací je přinést pacientovi lepší úlevu od bolesti při nižším výskytu nežádoucích účinků a dobrém komfortu užívání. Novinky se objevily ve všech skupinách analgetik.

Klíčová slova: novinky, neopioidní analgetika, opioidy, průlomová bolest.

Advances in treating chronic pain

Advances in the pharmacotherapy of acute and chronic pain include new forms of administration of formerly-known and established substances or their combinations with adjuvants to eliminate adverse effects as well as completely new effective molecules. The goal of these innovations is to bring the patient better pain relief with a lower rate of adverse effects and good comfort of use. There have been advances in all groups of analgesics.

Key words: advances, nonopioid analgesics, opioids, breakthrough pain.

Klin Farmakol Farm 2009; 23(4): 179–180

Nesteroidní antiflogistika

Princip účinku nesteroidních antiflogistik spočívá převážně v blokádě enzymů cyklooxygenázy (COX), která mění kyselinu arachidonovou na prostaglandiny. Existují dva izoenzymy COX-1 a COX-2. Forma COX-1 je syntetizována v řadě orgánů (játra, ledviny, žaludeční sliznice, krevní destičky) a podílí se na jejich fyziologické funkci. COX-2 forma je v malém množství přítomna v buňkách macula densa a v mozku. Jejich hladina výrazně stoupá při zánětu a traumatu. Vedle tohoto principu účinku se může na výsledném efektu podílet i ovlivnění serotoninergního systému mozku a ovlivnění bradykininem a cytokiny navozené hyperalgie pomocí inhibice uvolňování TNF- α .

Podle selektivity blokády obou forem COX se nesteroidní antiflogistika dělí na COX-1 preferenční, COX neselektivní, COX-2 preferenční a COX-2 specifická.

Posledním na český trh uvedeným analgetikem této lékové skupiny je etoricoxib. Tento lék je řazen do skupiny koxibů, tedy COX-2 specifických NSA. Etoricoxib (Arcoxia) je dle SPC indikován pro léčbu dnové artritidy, osteoartrózy a revmatické artritidy. Obvyklá denní dávka je 60 mg, při výrazném zhoršení bolesti až 120 mg jedenkrát denně. Charakteristická je pro tento lék vysoká COX-2 selektivita a s tím související nízká gastrotoxicita, nefrotoxicita a minimální ovlivnění hemokoagulace. Etoricoxib v dávce 120 mg zaujímá v Oxfordské lize analgetik první místo. Oxfordská liga vychází zcela v duchu EBM (medicíny založené na důkazech) z metaanalýzy

četných randomizovaných kontrolovaných klinických studií. Každému analgetiku je přiřazena hodnota NNT (number needed to treat). Tato hodnota udává počet pacientů, které je třeba léčit abychom dosáhli alespoň 50% úlevy od bolesti. Etoricoxib v této tabulce předčil ostatní NSA, tramadol, kodein, ale i 10 mg morfinu aplikovaného subkutánně.

Opioidy

Ve skupině slabých opioidů je poslední novinkou uvedení nové retardované formy se 24hodinovým efektem s názvem Noax uno s účinnou látkou tramadol. Tramadol je syntetické, centrálně působící analgetikum, které společně se svým M1 metabolitem působí jako selektivní agonista na μ -opioidních receptorech. Vedle tohoto „typického“ opioidního principu účinku tramadol blokuje i zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu v neuronech CNS (duální efekt). Tím dochází k výrazné potenciaci celkového analgetického efektu (2, 3, 4). Noax uno má tzv. bifázický efekt uvolňování tramadolu. Jeho tableta se skládá z vnějšího pláště, který v průběhu dvou hodin uvolní 25% celkové dávky tramadolu, a z jádra, které uvolní zbylý tramadol v průběhu dalších 22–24 hodin. Princip pomalého uvolňování účinné látky z jádra tablety spočívá v unikátní Contramid® technologii. Schopnost látky Contramid® dosáhnout 24hodinového řízeného uvolňování je dán její schopností tvořit gelovou hmotu, která propouští pouze definované množství vody a tím řídí postupné rozpouštění a vyplavování

tramadolu. Stabilní plazmatické hladiny dosahuje Noax uno v průběhu dvou dnů. Při vynechání jedné dávky léku se stabilní plazmatická hladina obnoví již po užití jedné dávky. Četné studie prokázaly, že na farmakokinetiku léku nemá výraznější vliv ani současný příjem potravy (5).

Ve skupině silných opioidů je poslední novinkou nový systém řízeného uvolňování hydromorfonu – Jurnista. Hydromorfon je čistý μ 1 agonista s malou afinitou ke κ a σ receptorům (6). Účinnost hydromorfonu je ve srovnání s morfinem 5–10x větší. Lék Jurnista využívá dávkovacího systému OROS. Po požití tablety se rozpustí povrchová barevná vrstva, přes semipermeabilní stěnu systému začne dovnitř pronikat voda, která způsobí rovnoměrné zvětšování bobtnacího jádra (osmotické pumpy). Laserem vytvořeným otvorem dochází k rovnoměrnému uvolňování účinné látky do organismu. Po 24 hodinách je uvolňování účinné látky zastaveno a pevný obal systému je vyloučen trávicím traktem (prázdné kapsle lze nalézt ve stolici). Lék se podává 1x denně, na trhu je dostupný ve třech silách – 8, 16 a 32 mg.

K výraznému posunu dochází v oblasti léčby průlomové bolesti u onkologických pacientů. Průlomová bolest je charakterizována náhlým přechodným zhoršením bolesti vznikající i přes zavedenou stabilní analgetickou léčbu. Prozatím jediným dostupným silným opioidem s rychlým uvolňováním byl morfin. Jeho hlavní nevýhodou byl pomalý nástup analgetického účinku a vysoký výskyt nežádoucích účinků. V letošním roce byl zaregistrován přípravek Instanyl. Tento

přípravek obsahuje fentanyl určený k nazální aplikaci. Fentanyl je čistý μ agonista přibližně 100× účinnější než morfin. Jednotlivá dávka Instanylu se pohybuje v rozmezí 50–200 μ g. Rychlost nástupu analgetického efektu se udává do 10 minut. Pokud do této doby nedojde k úlevě od bolesti, je indikováno podání další dávky. Doporučují se maximálně 4 aplikace denně, v případě nutnosti většího počtu aplikací je indikováno navýšení základní dávky retardovaného opioidu. Výhodou Instanylu je především velmi rychlý nástup účinku (7).

S používáním silné opioidní medikace je spojen i výskyt nežádoucích účinků. Mezi nejčastější patří nauzea, zvracení, závrať, ospalost, dysforie/euforie a především opioidy indukované střevní dysfunkce (zácpa, pocit plnosti, tuhá stolice, pocity neúplného vyprázdnění, pocity tlaku...). Na zácpu jako jedinou nedochází v průběhu silné opioidní léčby ke vzniku tolerance a pacienti provází po celou dobu léčby. Frekvence jejího výskytu se většinou udává kolem 50% (8). Opioidy indukovaná střevní dysfunkce (OBD – opioid induced bowel dysfunction) je způsobena lokální vazbou opioidu na opioidní receptor uložený ve střevní sliznici, zejména v oblasti plexus myentericus. K úpravě zpravidla nevede ani snížení celkové dávky opioidu, protože dávka opioidu vyvolávající OBD je výrazně nižší než dávka analgetická. Jedinou současnou terapeutickou možností je podávání laxativ. V letošním roce však již byl registrován první přípravek pro kauzální léčbu OBD – methylnaltrexon (Relistor). Methylnaltrexon je opioidní antagonist, který nemá schopnost procházet hematoencefalickou bariérou, a proto nedochází k antagonizaci analgetického účinku systémově podaného opioidu. Až dosud byly možnosti léčby OBD pouze symptomatické, spočívající v úpravě životosprávy, dodržování pitného režimu a zejména v užívání laxativ. Optimální lék by měl působit cíleně přímo na vazbu opioidu na receptor v trávicím traktu a zároveň by neměl tuto vazbu ovlivňovat v centrálním nervovém systému (analgetický účinek). Nyní jsou k dispozici dva opioidní antagonisté, methylnaltrexon a naloxon. Methylnaltrexon (v ČR již registrován,

zatím však není distribuován) je látka určená k intramuskulární aplikaci využívající schopnosti této účinné látky dostatečně antagonizovat vazbu opioidu na opioidní receptor.

Naloxon je čistý antagonist na opioidních receptorech doposud používaný v intravenózní formě k léčbě intoxikace opioidy nebo zrušení dechového útlumu v důsledku peroperačně používaných opioidů. Naloxon se však velmi dobře vstřebává i po perorálním podání. Při prostupu střevní sliznicí antagonizuje lokální vazbu opioidu na receptor, tím odstraňuje projevy opioidy indukované střevní dysfunkce. Následně naloxon podléhá z 98% first-pass efektu, tedy přes jaterní metabolismus se dostává méně než 2% celkově podaného množství. Toto reziduální množství již není schopno antagonizovat analgetický účinek opioidu. Výhodných farmakologických vlastností této účinné látky se využívá jak v monokomponentálním přípravku (zatím není k dispozici), tak v kombinovaném přípravku Targin. Tento lék využívá výhodných analgetických vlastností silného opioidu oxykodonu a zároveň antagonistických vlastností naloxonu. Optimální poměr obou komponent je 2:1, tedy na 2 mg oxykodonu připadá 1 mg naloxonu. V současné době je tento kombinovaný lék dostupný v Německu a Velké Británii, v České republice by měl být k dispozici od roku 2010. Četné studie s označením OXN prokázaly zachování analgetického účinku při minimalizování projevů OBD (9, 10).

Na oblast léčby bolesti při diabetické polyneuropatii a postherpetické neuralgii je zaměřen lék Versatis, který je v současné době připravován k registraci v České republice. Versatis jsou náplasti obsahující 5% lidokain. Místním působením lokálního anestetika dochází ke stabilizaci buněčných membrán a tím k výraznému snížení neuropatické bolesti, zejména při přítomnosti alodynii (nadměrná citlivost a reakce bolestivosti na podněty, které normálně bolest nevyvolávají). Výhodou léku je minimální výskyt nežádoucích účinků a možnost kombinace s většinou antikonvulziv a antidepresiv.

Pro úzký okruh pacientů s chronickou bolestí léčených prostřednictvím morfinu aplikovaného speciální implantovanou pumpou do subarach-

noidálního prostoru je ziconotid (Prialt). Tento lék je syntetickou verzí toxinu filipínského mořského plže – homolice *Conus magus*. Je určen pro pacienty, kterým subarachnoidálně aplikovaný morfin nepřináší dostatečnou úlevu od bolesti nebo je zatížen výraznými nežádoucími účinky. Princip účinku ziconotidu není přesně objasněn, předpokládá se, že vazbou na N typ kalciových kanálů umístěných v A δ a C nociceptivních vlákních v povrchové vrstvě zadních rohů míšních blokuje uvolnění excitačních neurotransmiterů. Princip účinku nikterak nesouvisí s vazbou na opioidní receptory.

Literatura

1. Oxfordská liga analgetik: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/lftab.html>.
2. Rafla RB, Friederichs E, Reimann W, et al. Opioid and non-opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol an atypical opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 275–285.
3. Rafla RB, Friederichs E, Reimann W, et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 331–340.
4. Aronson MD. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, traditional opioids and tramadol: contrasting therapies for the treatment of chronic pain. *Clin Ther* 1997; 19: 420–432.
5. Tramadol – Contramid, Once a day controlled-release tablets. Labopharm 2005.
6. Hagen NA, Thirlwell MP, Dhaliwal HS, et al. Steady-state pharmacokinetics of hydromorphone and hydromorphone-3-glucuronide in cancer patients after immediate and controlled release hydromorphone. *J. Clin. Pharmacol.* 1995; 35: 37–44.
7. Rickard C, et al. A randomized controlled trial of intranasal fentanyl vs intravenous morphine for analgesia in the prehospital setting. *Am J Emerg Med.* 2007; 25(8): 911–917.
8. Bell TJ, Panchal SJ, Miqskowski C, Bolge SC, Milanová T, Williamson R. The prevalence, severity and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med.* 2009; 10(1): 35–42.

MUDr. Marek Hakl, Ph.D.

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