

Co je nového ve farmakoterapii bolesti?

Ševčík P., Hák M., Hříb R.

Anesteziologicko-resuscitační klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Anest. intenziv. Med., 16, 2005, č. 1, s. 18–20.

Opioidy

V posledním desetiletí se také na našem trhu objevily silné opioidy v lékových formách, které umožňují dlouhodobé podávání v léčbě chronické onkologické i nenádorové bolesti. Za základní preparát mezi silnými opioidy se nadále považuje morfin, postupně však přibývá zkušeností s dalšími opioidními farmaky i s potřebou jejich obměny v čase, tzv. rotace opioidů, kterou si vynucují jak okolnosti účinnosti, tak snášenlivosti léčby. Vývoj v této oblasti pokračuje, některé novinky si dovoluujeme uvést.

Hydromorfon

Hydromorfon je semisyntetický analog morfinu, jehož molekula se poměrně málo liší od molekuly morfinu. Byl syntetizován v laboratořích firmy Knoll v Německu roku 1920. Je to čistý μ -opioidní agonista, po této stránce je plně srovnatelný s morfinem [16]. Hydromorfon je silný μ 1 agonista [12], menší afinitu má ke κ -receptorům a velmi nízkou afinitu k δ -receptorům [11]. Stropový účinek nebyl – podobně jako u morfinu – zjištěn.

Analgetický účinek hydromorfonu je 5–10krát silnější než morfinu, nejčastěji se udává přepočtecí koeficient 7,5 (tedy např. 4 mg hydromorfonu odpovídají 30 mg morfinu).

Hydromorfon se metabolizuje zejména v játrech, pro tzv. *first pass effect* je jeho dostupnost po perorálním podání cca 60%, což je však přibližně dvojnásobně lepší hodnota než pro biodostupnost perorálního morfinu. Po podání je hydromorfon z velké míry metabolizován na hydromorfon-3-glukuronid. Farmakologická aktivita hydromorfon-3-glukuronidu je zřejmě nevýznamná, jeho plasmatické koncentrace jsou v porovnání s hydromorfonem velmi nízké [9]. Hydromorfon se vylučuje zejména ledvinami jako hydromorfon-3-glukuronid. U pacientů s nádorovým onemocněním a renální insuficiencí byly zaznamenány až 100krát vyšší koncentrace tohoto metabolitu oproti původní látce. Hydromorfon se vylučuje rovněž stolicí, ale tato cesta vylučování je nepodstatná [10]. Hydromorfon se poměrně málo váže na bílkoviny, což může být výhodou v rámci předpověditelnosti účinku tohoto preparátu, např. u pacientů léčených větším množstvím léků [22].

V roce 2004 byl v České republice zaregistrován a postupně se dostává na trh preparát hydromorfonu hydrochloridu s prodlouženým uvolňováním firmy Mundipharma-Palladone, tobolky 2, 4, 8, 16 a 24 mg. Výhodou je, že tobolky obsahují granule s účinnou látkou, které mají samy o sobě vlastnost dlouhodobého uvolňování léčiva. To znamená, že obsah tobolek lze vysypat např. do malého množství nápoje, tekuté či kašovitě stravy a v této formě pozít. Pro pacienty s polykacími obtížemi je to příznivá informace.

Základní indikací k použití hydromorfonu je středně silná a zejména silná bolest u nádorových onemocnění u dospělých a dětí nad 12 let. Hydromorfon má sloužit hlavně jako alternativa k morfinu v rámci rotace opioidů, neboť převodem z morfinu na hydromorfon se může snížit intenzita a kvalita nežádoucích účinků, a to při zachování analgetické účinnosti. Vzhledem k blízké příbuznosti k morfinu lze předpokládat, že bude používán rovněž v léčbě silné, jinak neovlivnitelné chronické neonkologické bolesti.

Fentanyl

Před 10 lety, v roce 1994, byl uveden na trh transdermální fentanyl – Durogesic, firmy Janssen-Cilag. Od té doby byla publikována celá řada prací, které konstatovaly, že:

- Transdermální fentanyl má srovnatelnou terapeutickou účinnost s morfinem [1, 2, 4, 6, 24].
- Transdermální fentanyl je lépe snášený (má méně nežádoucích účinků) než morfin [3, 4, 7, 15, 17, 18, 20].
- Transdermální fentanyl prokázal dlouhodobou bezpečnost u různých pacientů s chronickými bolestmi – bolestmi dolních zad, artrózami, osteoporózou či neuropatickou bolestí, např. [5, 19].

Rovněž některá centra pro léčbu bolesti v České republice se účastnila mezinárodních studií s transdermálním fentanylem u onkologické i neonkologické bolesti, u nichž byla prokázána analgetická účinnost i zlepšení funkční zdatnosti v průběhu léčby [14].

Na 3. světovém kongresu Světového institutu bolesti v září 2004 v Barceloně byl představen TTS Fentanyl v novém matrixovém náplastovém systému – Durogesic D-TRANS. Jedná se o pokročilejší formu

náplastového systému s lepší přilnavostí ke kůži, s výbornou snášenlivostí. Náplasti jsou plošně menší a tenčí, první zkušenosti pacientů jsou velmi příznivé [25]. Zatím není jisté, zda se sofistikovanější fentanylová náplast objeví také v České republice.

Buprenorfin

V roce 2003 byl představen a uveden na trh další opioid v náplastové formě – buprenorfin v preparátu Transtec firmy Grünenthal. Buprenorfin je semisyntetický opioid ze skupiny analgetik-anodyn. Je parciálním agonistou μ -receptorů, antagonistou κ -receptorů a slabým agonistou δ -receptorů. Zpravidla se řadí mezi silné opioidy. Vysoká rozpustnost v tucích i ve vodě, nízká molekulová hmotnost a konfigurace molekuly usnadňují průnik do tkání jak při slizničním, tak transdermálním i parenterálním podávání. Buprenorfin navozuje analgezi v závislosti na dávce a je přibližně 25–50krát silnější než hmotnostně srovnatelná dávka morfinu; analgezie po buprenorfinu trvá déle. Pro léčbu středně silné a zejména silné chronické nádorové i nenádorové bolesti je k dispozici ve formě matrixových náplastí s 20, 30 a 40 mg (s kontinuálním uvolňováním 35, 52,5 nebo 70 μ g/hod.) [23].

Antiepileptika

Jedním z terapeuticky nejsložitějších problémů v léčbě bolesti je řešení neuropatické bolesti. V současnosti je základem léčby závažných neuropatických bolestí kombinace antiepileptik, antidepresiv, opioidních analgetik a případně lokálně působících (topických) analgetik. Před několika lety uvedla firma Pfizer na trh antiepileptikum gabapentin, které se ujal právě v terapii periferní neuropatické bolesti; jeho následovníkem by měl být pregabalin.

Pregabalin

V letošním roce se dostává v řadě zemí na trh nové antikonvulzivum s analgetickou a anxiolytickou aktivitou – pregabalin. Pod názvem Lyrica ho uvádí firma Pfizer.

Pregabalin je ligandem proteinu $\alpha_2\text{-}\delta$, který je spojený s napětově závislými kalciovými kanálky. Pevná vazba pregabalínu omezuje vstup kalcia do nervových zakončení, čímž snižuje uvolňování řady neurotransmiterů včetně glutamátu, noradrenalinu a substance P. Tento účinek zdůvodňuje analgetický, anxiolytický a antikonvulzivní potenciál preparátu. Pregabalin je neaktivní na GABA_A- i GABA_B-receptorech, není metabolizován na GABA nebo GABA antagonisty, neovlivňuje metabolismus GABA. Je strukturálně podobný gabapentinu, má však lineární farmakokinetiku s malou interindividuální variabilitou. Jeho vazba na podjednotku $\alpha_2\text{-}\delta$ je 6krát silnější než vazba gabapentinu [2, 13].

Pregabalin je indikován pro léčbu periferní neuropatické (neurogenní) bolesti u dospělých. Doporučované dávkování se pohybuje mezi 150–600 mg/24 hod., ve 2–3denních dávkách. Ve dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích u pacientů

s postherpetickou neuralgií byla prokázána kvalitní analgetická účinnost, příznivé ovlivnění spánku a nálady [8, 21].

Závěr

Poměrně široká paleta přípravků pro léčbu bolesti se nadále rozšiřuje. Vedle uvedených skupin léků se v poslední době výrazně prosazují COX2 selektivní inhibitory cyklooxygenázy (koxiby) a nová antidepresiva. Výrazný pokrok zaznamenáváme v neuromodulačních metodách, které mají velký potenciál ulevit v indikovaných případech od bolesti podstatně více než farmakoterapie. Také v České republice se implantace neuromodulačních přístrojů na spinální úrovni úspěšně rozvíjí, v současnosti se jedná o více než 100 implantací provedených v 6 akreditovaných centrech.

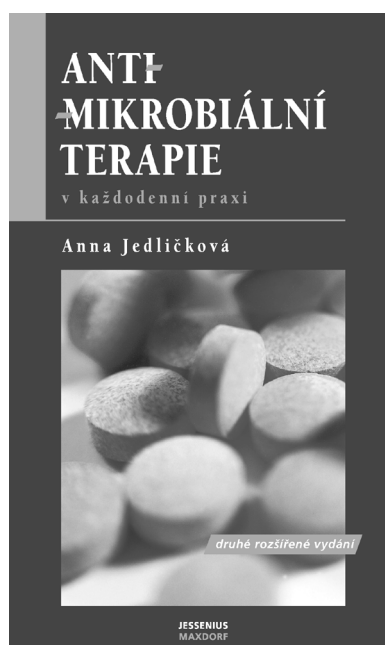
V současnosti máme k dispozici poměrně bohatou škálu léků i dalších metod k tišení bolesti. To, co je nyní zřejmě podstatnější, jsou organizační aspekty léčby bolesti – dobré porozumění mechanismům bolesti, kvalitní znalost možností léčby, přiměřená síť center pro léčbu bolesti napojená na řadu klinických odborností, přiměřená úhrada léčby bolesti ze strany plátců a méně administrativních překážek, které brání dobré dostupnosti analgetické léčby indikovaným pacientům.

Literatura

1. Allan, L., Hays, H., Jensen, N. H. et al. Randomised cross-over trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine by treating chronic non-cancer pain. *BMJ*, 2001, 322, p. 1154–1158.
2. Baller, M., Johannessen, S. I., Kupfeberg, H. J. et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fourth Eilat Conference (EILAT IV). *Epilepsy Res.*, 1999, 34, p.1–41.
3. Clark, A. J., Ahmedzai, S. H., Allan, L. G. et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2004, 20, p. 1419–1428.
4. Clark, A. J., Allan, L. G., Horbay, G. L. A. et al. Transdermal fentanyl (TDF) is significantly better than sustained release morphine (SRM) in managing chronic pain: a meta-analysis in cancer and in chronic non-cancer pain. *J. Pain*, 2004, 5, S1.
5. Deleminj, P. L. I., van Duijn, H., Vanneste, J. A. L.: Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neuropathic pain. *J. Pain Symptom Manage.*, 1998, 16, p. 220–229.
6. Dizdar, Y., Kucucuk, S., Kaytan, E. et al. Evaluation of the clinical efficacy of transdermal fentanyl (Durogesic) in adults with cancer-related pain: an open multicentre study, on behalf of Durogesic Mewa Working Group. Pain in Europe IV – 4th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC), Prague 2003, 300 p.
7. Donner, B., Zenz, M., Tryba, M. et al. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *J. Pain*, 1996, 64, p. 527–534.
8. Dworkin, R. H., Corbin, A. E., Young jr., J. P. et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*, 2003, 60, p. 1274–1283.
9. Hagen, N. A., Thirlwell, M. P., Dhaliwal, H. S. et al. Steady-state pharmacokinetics of hydromorphone and hydromorphone

- hone-3-glucuronide in cancer patients after immediate and controlled release hydromorphone. *J. Clin. Pharmacol.*, 1995, 35, p. 37–44.
10. **Hanks, G. W., Wand, P. J.** Enterohepatic circulation of opioid drugs. It is clinically relevant in the treatment of cancer patients. *Clin. Pharmacokinet.*, 1989, 17, p. 65–68.
 11. **Hennies, H. H., Friderichs, E., Schneider, J.** Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 1988, 38, s. 877–880.
 12. **Jaffe, J. H., Martin, W. R.** *Opioid analgesics and antagonists.* In Goodman, G. A., Godmann, L. S., Rall, T. W., Murad, F. (eds): *The Pharmacological basis of Therapeutics.* 7th ed. New York : MacMillan 1985, p. 491–531.
 13. **Jones, D. L., Sorkin, L. S.** Systemic gabapentin and S(+)-3-isobutyl-gamma-aminobutyric acid block secondary hyperalgesia. *Brain Res.*, 1998, 81, p. 93–99.
 14. **Langford, R., Ratcliffe, S., McKenna, F., Sevcik, P., Szechinski, J., Vojtassak J.** *Effects of transdermal fentanyl on pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Pain Practice, Book of Abstracts, 2004, 285 p.
 15. **Menten, J., Desmedt, M., Lossignol, D., Mullie, A.** Longitudinal follow-up of TTS-fentanyl in patients with cancer related pain: results of a compassionate-use study with special focus on elderly patients. *Curr. Med. Opin.*, 2002, 178, p. 488–498.
 16. **Moriarty, M., McDonald, C. J., Miller, A. J.** A randomised crossover comparison of controlled release hydromorphone tablets with controlled release morphine tablets in patients with cancer pain. *J. Clin. Res.*, 1999, 2, p. 1–8.
 17. **Myastakidou, K., Parpa, E., Tsilika, E. et al.** Long-term management of noncancer pain with transdermal therapeutic system-fentanyl. *J. Pain*, 2003, 4, p. 298–306.
 18. **Newshan, G., Lefkowitz, M.** Transdermal fentanyl for chronic pain in AIDS: a pilot study. *J. Pain Symptom Manage.*, 2001, 21, p. 69–77.
 19. **Persoli-Gudelj, M., Loncaric-Katusin, M.** *Long-term treatment of non-cancer pain with transdermal fentanyl (Durogesic).* Poster at Pain in Europe IV – 4th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC), Prague 2003.
 20. **Radbruch, L., Sabatowski, R., Loick, G. et al.** Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat. Med.*, 2000, 14, p. 111–119.
 21. **Sabatowski, R., Galvez, R., Cherry, D. A. et al.** Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain*, 2004, 109, p. 26–35.
 22. **Sohn, W.** Hydromorphon – ein starkes Opioid mit Vorteilen bei der Verstoffwechselung. *Fortschritte der Medizin*, 2003, 121, s. 51–55.
 23. **Ševčík, P.** Buprenorphinum. *Remedia*, 2003, 13, s. 360–370.
 24. **van Seventer, R., Smit, J., Schipper, R. et al.** Comparison of TTS fentanyl with sustained-released oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2003, 19, p. 457–469.
 25. **Zenz, M., Gupta, S., Clark, A. J., Freynhagen, R.** *How can new patch technology improve pain management?* 3rd World Congress World Institute of Pain, Barcelona, 2004, p. 1–11.

Adresa pro korespondenci:
Prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.
ARK LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: pavel.sevcik@fnusa.cz



ANTIMIKROBIÁLNÍ TERAPIE (2. vydání)

Anna Jedličková

Od zavedení prvního a dodnes nejznámějšího antibiotika – penicilinu – uplynulo více než 50 let. Dnes dosáhl počet běžně užívaných antibiotik několika set a je možné bez nadsázky říci, že lze najít antibiotikum proti každé bakterii. Velký počet dostupných antibiotik však klade před lékaře zvýšené nároky na výběr, neboť užití nesprávného antibiotika přináší značná rizika. Publikace naší přední odbornice v oblasti antimikrobiální terapie klade důraz na praktičnost a rychlou orientaci.

Vydal Maxdorf v roce 2004, edice Jessenius,
formát 110 x 190 mm, váz.,
ISBN 80-85912-63-5, 356 str., cena 395,- Kč

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226,
e-mail: nts@cls.cz