

Novinky ve farmakologii opioidů s významem pro praxi

prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.

Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Žádný ze silných opioidů nemusí v obvyklé terapeutické dávce dostatečně tlumit bolest u každého pacienta. Příčinou může být genetický polymorfismus uplatňující se v enzymech, receptorech, transportérech a jiných bílkovinných strukturách, které hrají důležitou úlohu v působení léčiv. Mírná účinnost slabých opioidů může být zesílena kombinací s neopioidními analgetiky, jak to doporučuje druhý stupeň WHO žebříčku farmakoterapie nádorové bolesti a jak to prokazují kontrolované studie kombinací opioidů s paracetamolem. Jsou stručně zmíněna nová opioidní analgetika, která byla nebo pravděpodobně budou uvedena na trh u nás (přípravky proti opioidní obstrukci, pro průlomovou bolest, s 24-h působením, nová generika). V závěru jsou uvedeny závažné nežádoucí lékové interakce opioidů.

Klíčová slova: opioidní analgetika, WHO analgetický žebříček, kombinovaná opioidní analgetika, interakce opioidů, nové opioidní přípravky.

News in pharmacology of opioids relevant for praxis

None of strong opioids in usual doses is able to inhibit pain in everybody. This is mostly due to a genetic polymorphism expressed in receptors, enzymes, transporters and other protein structures which play role in drug actions. A moderate analgesic efficacy of weak opioids can be increased by their combination with nonopioid analgesics, as is proposed in the second step of the WHO analgesic ladder and well documented in combinations of opioids with paracetamol. Novel opioid analgesics, that have been or might be introduced in our market, are briefly described (preparations reducing opioid constipation, for breakthrough pain, 24-hours effective, new generics). Important or less known (in tramadol) adverse drug interactions of opioids are reported in the final part of the paper.

Key words: opioid analgesics, WHO analgesic ladder, combined opioid analgesics, opioid interactions, new opioid preparations.

Účinnost opioidních analgetik

Rozdíly v účinnosti opioidů a jejich příčiny

Účinnost a snášenlivost silných opioidů (morfin, fentanyl, buprenorfin, oxycodon, hydromorfon, piritramid a snad i pethidin) je sice v průměru (statisticky) stejná, ale u jednotlivých konkrétních pacientů se může lišit (1). Žádný ze silných opioidů nemusí v obvyklé terapeutické dávce dostatečně tlumit bolest u každého pacienta (vystihuje to hodnota NNT = the number needed to treat) (2).

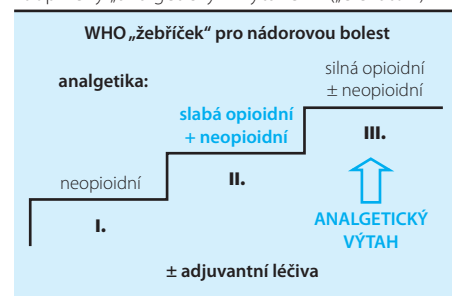
Příčinou nedostatečné analgetické účinnosti může být genetický polymorfismus uplatňující se v enzymech, receptorech, transportérech a jiných bílkovinných strukturách, které hrají důležitou úlohu v cití a prožívání bolesti i v působení léčiv. Například dostatečná aktivita CYP 2D6 je nutná pro tvorbu aktivních metabolitů tramadolu nebo kodeinu (demethyltramadolu nebo morfinu). Asi 7 – 10 % osob bílé rasy postrádá gen pro CYP 2D6, takže tramadol nebo kodein u nich pak nemůže být dostatečně účinný (naopak asi 2 – 3 % bělochů mají dva geny pro CYP 2D6 a mohou tak pociťovat silnější analgetický účinek po tramadolu nebo kodeinu pro vyšší tvorbu jejich aktivních metabolitů).

Analgetická účinnost slabých opioidů

Analgetická účinnost slabých opioidů u nás bývá často přeceňována, zejména u akutní bolesti, možná pro omyl, který se u nás vžil, totiž že slabé opioidy jsou účinnější než neopioidní analgetika. Tento omyl asi vznikl mylným a povrchním výkladem žebříčku WHO farmakoterapie nádorové bolesti: dlouho se zde tradovalo, že na druhém stupni žebříčku farmakoterapie nádorové bolesti jsou pouze slabé opioidy (kdežto podle WHO mají být na druhém stupni slabé opioidy přidány k neopioidním analgetikům) (obrázek 1). Slabé opioidy však podle Oxfordské ligy analgetik mají u akutní bolesti podstatně menší pravděpodobnost analgetického efektu než neopioidní analgetika typu nesteroidních antirevmatik (např. NNT 50 mg tramadolu je 9,2 a 60 mg kodeinu 16,7, kdežto NNT např. 25 mg diklofenaku činí 2,6). Přechod z neopioidních analgetik (1. stupeň žebříčku) na samotné slabé opioidy by tedy někdy mohl znamenat spíš schod dolů než nahoru. To však neznamená, že v určitém konkrétním případě nemůže mít např. samotný tramadol dostatečný analgetický účinek (pro značné individuální rozdíly v analgetické účinnosti jak je uvedeno výše).

Paliat. med. liec. boles., 2010, 3(1): 28–30

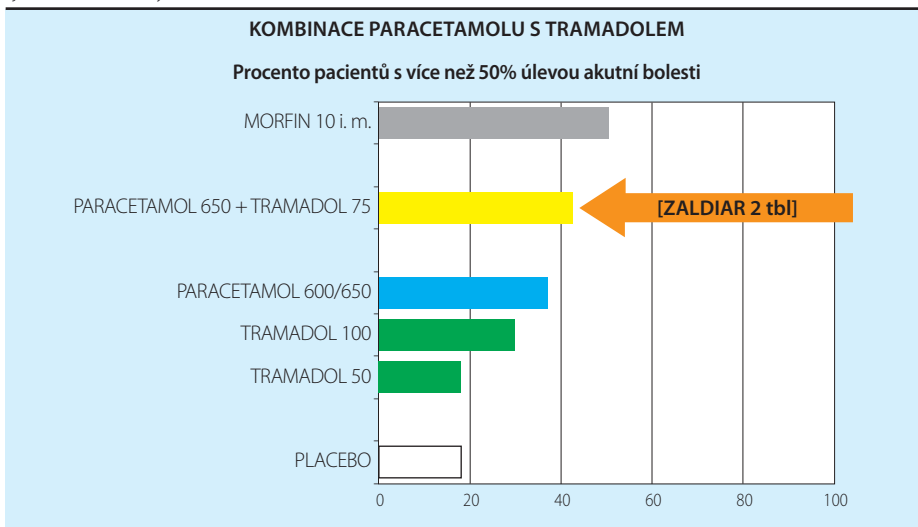
Obrázek 1. WHO žebříček pro nádorovou bolest doplněný „analgetickým výtahem“ („elevator“)



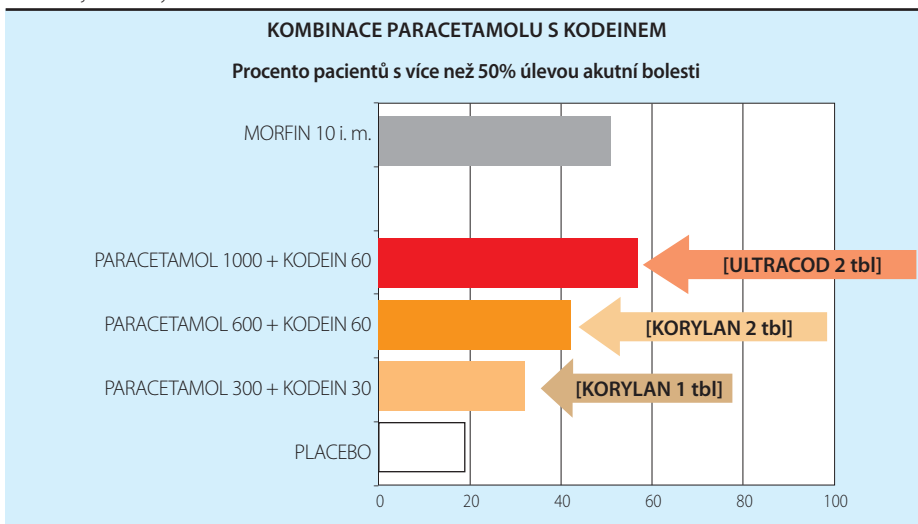
Kombinace opioidů s paracetamolem a dalšími neopioidními analgetiky

Analgetická účinnost slabých opioidů se může zvýšit při jejich kombinaci s neopioidními analgetiky, zejména s paracetamolem (potvrzeno metaanalýzami). Například kombinace tramadolu s paracetamolem v dávce 650 mg paracetamolu a 75 mg tramadolu (odpovídající 2 tbl Zaldiaru) má vyšší pravděpodobnost tlumení bolesti než jednotlivé složky této kombinace (obrázek 2). Kombinace kodeinu s paracetamolem v dávkách 1 000 mg paracetamolu a 60 mg kodeinu (odpovídajících např. 2 tbl Ultracodu) má podobnou pravděpodobnost tlumení bolesti jako obvyklá dávka morfinu (obrázek 3).

Obrázek 2. Kombinace tramadolu s paracetamolem v dávce 650 mg paracetamolu a 75 mg tramadolu (odpovídající 2 tbl Zaldiaru) má vyšší pravděpodobnost tlumení akutní bolesti než jednotlivé složky této kombinace



Obrázek 3. Kombinace kodeinu s paracetamolem v dávkách 1 000 mg paracetamolu a 60 mg kodeinu (odpovídajících např. 2 tbl Ultracodu) má podobnou pravděpodobnost tlumení akutní bolesti jako obvyklá dávka morfinu



Pro velmi dobrou analgetickou účinnost kombinací paracetamolu s opioidy svědčí nejen výsledky četných kontrolovaných klinických studií, ale i další skutečnosti: např. mezi 13 nejčastěji předepisovanými analgetiky v USA v roce 2005 bylo pět takových kombinací. Přitom kombinace hydrokodonu s paracetamolem je již několik let nejčastěji předepisovaným léčivem v USA (v roce 2005 byla předepsána 101milionkrát!).

Analgetický žebříček WHO

Třístupňový analgetický žebříček WHO pro nádorovou bolest doporučuje podávat v 1. stupni neopioidní analgetika, ve 2. stupni přidat slabé opioidy k neopioidním analgetikům a ve 3. stupni přejít na silné opioidy. Tento postup se vžil a většinou osvědčil (3), v poslední době se však objevují návrhy na úpravu tohoto žebříčku. Jedním z nich je vybírat opioidní analgetika od

začátku podle síly bolesti, tj. při silné nádorové bolesti rovnou volit silné opioidní analgetikum (tento postup je popisován jako použití „analgetického výtahu“ (4) do příslušného patra, ne tedy jako „stoupání po žebříku“ – obrázek 1).

Nová opioidní analgetika

Principiálně nová opioidní analgetika

Po dlouhé době se objevilo zcela nové opioidní analgetikum tapentadol (Nucynta). Působí dvojnásobným mechanismem, a to jako agonista na mí opioidních receptorech a inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu. Na rozdíl od tramadolu netlumí zpětné vychytávání serotoninu, takže u něho snad nehrozí nežádoucí účinky typu serotoninového syndromu (viz níže). Jeho analgetický účinek je dost silný (byl srovnáván s oxycodone) při lepší gastrointestinální snášenlivosti.

Obrázek 4. Nová opioidní analgetika (léto 2009)

NOVINKY V OPIOIDECH:

Principiálně nové opioidní analgetikum:
tapentadol [NUCYNTA]

Proti opioidní obštipaci:
oxycodon + naloxon; TARGIN
methylnaltrexon; RELISTOR

Proti průlomové bolesti:
fentanyl nas spray [INSTANYL]
fentanyl tbl buc [EFFENTORA]

24-h působení per os:
hydromorfon; JURNISTA (OROS)
tramadol; NOAX UNO

Kombinace opioidů s paracetamolem:
tramadol + paracetamol; ZALDIAR tbl
kodein + paracetamol; ULTRACOD tbl

Generika:
fentanylové náplasti (např. MATRIFEN)
oxycodonové SR-tablety:
OXYCODON SANDOZ RETARD
OXYCODON-RATIOPHARM

Tapentadol byl vyvinut firmou Grünenthal. V USA je zařazen mezi „opiáty“ (Schedule II). Podrobnosti lze získat na internetu, např. ve Wikipedia.

Opioidní přípravky proti opioidní obštipaci

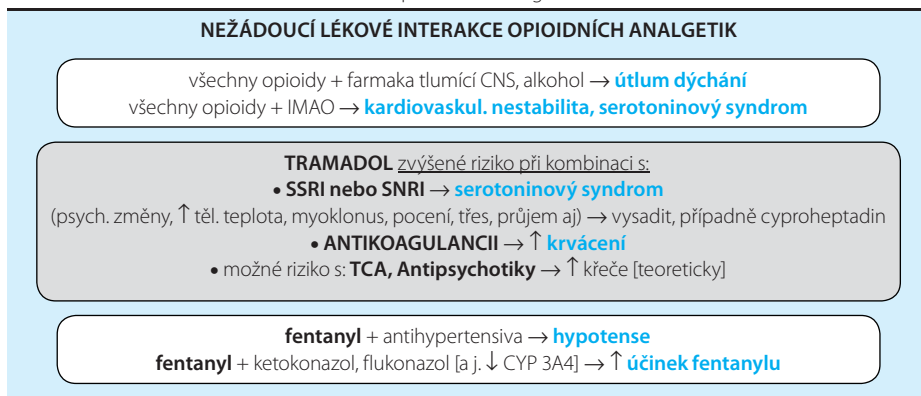
Velmi zajímavá jsou nová léčiva pro potlačení zácpy při léčbě opioidy. Přípravek Targin tbl obsahuje oxycodon s naloxonem. Naloxon může při perorální aplikaci působit jen ve střevě (kde blokuje obštipační efekt oxycodonu), protože se nedostává do systémové cirkulace (takže nemůže blokovat působení oxycodonu v CNS). Další přípravek obsahující methylnaltrexon (Relistor) umožní tlumit zácpu tím, že blokuje periferní účinky opioidů (nikoli však jejich účinky v CNS, protože methylnaltrexon neproniká hematoencefalickou bariérou).

Opioidní přípravky pro průlomovou bolest

Průlomová bolest (prudká bolest, která se může náhle objevit u jinak dobře kontrolované chronické bolesti) vyžaduje rychlý nástup analgetického účinku, který nemusí mít dlouhé trvání. Tento požadavek splňuje především fentanyl ve formě nasálního spreje nebo bukalních tablet. Přípravky tohoto typu jsou připravovány pro uvedení do terapie.

Orální opioidní přípravky s 24h působením

Nový perorální přípravek Journista poskytuje stálou hladinu hydromorfonu po 24 h díky

Obrázek 5. Nežádoucí lékové interakce opioidních analgetik

systému OROS (oral osmotic system). OROS umožňuje plynulé vypuzování léčiva z tablety osmotickým tlakem nezávisle na příjmu potravy, pH, peristaltice a věku. K dispozici je též tramadol s 24hodinovým působením (Noax Uno).

Kombinace opioidů s paracetamolem

Dosud poměrně chudou paletu kombinací opioidů s paracetamolem rozšířil v ČR Ultracod (obsahuje 500 mg paracetamolu a 30 mg kodeinu v 1 tabletě). Jeho výhodou je vyšší obsah paracetamolu i kodeinu než u Korylanu a tím i vyšší potenciální analgetická účinnost, zejména při maximální dávce 2 tbl. Ultracod spolu se Zaldiaem (obsahujícím 37,5 mg tramadolu a 325 mg paracetamolu v 1 tbl) podle mého názoru představují přínosné obohacení nabídky relativně šetrných analgetik.

Nová opioidní generika

Objevila se generika s plnou úhradou ze všeobecného zdravotního pojištění, a to transdermálních forem (náplastí) obsahujících fentanyl (5) a SR tablet oxycodonu.

Nežádoucí lékové interakce opioidních analgetik

Je všeobecně známo, že při kombinaci opioidních analgetik s farmaky tlumícími CNS nebo s alkoholem se může zesílit útlum dýchání. Při kombinaci opioidů např. s tricyklickými antidepresivy nebo benzodiazepiny se může vyskytnout zmatenost až deliria (6). Dobře je též známo, že kombinace opioidních analgetik s IMAO (inhibitory monoaminoxidázy) jsou velmi nebezpečné, zejména pro kardiovaskulární nestabilitu a další výrazné nežádoucí účinky. Kombinace fentanylu s antihypertensivy může vést k těžkým hypotenzím. Farmaka tlumící CYP 3A4, např. ketokonazol, flukonazol, mohou nebezpečně zvýšit hladiny fentanylu, protože fentanyl je eliminován CYP 3A4 (několik dní po nasazení flukonazolu došlo k úmrtí pacienta léčeného transdermálním fentanylem – podrobnosti viz např. databáze AISLP).

Mělo by se rozšířit povědomí o nežádoucích interakcích tramadolu s antidepresivy typu SSRI (nebo SNRI) nebo s antikoagulancii, protože jde o často používaná léčiva. Interakce tramadolu

s antidepresivy typu SSRI (nebo SNRI) se může projevit příznaky serotoninového syndromu (někdy jen úzkostí, průjemem, jindy i třesem, až psychickými změnami, deliriem, hyperpyrexii, myoklonem). Při kombinaci tramadolu s antikoagulancii ze skupiny antagonistů vitamínu K bylo popsáno zvýšení INR a 3,3krát zvýšený výskyt krvácení.

Vypracováno s podporou VZ
MSM0021620816.

Literatura:

- Lejško J. Silné opioidy v léčbě chronické bolesti. *Neurol. pro praxi* 2006; 3: 141–144. [cit. 2009-11-20]. Dostupný také z: <<http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2006/03/07.pdf>>.
- Oxford league table of analgesics in acute pain [online]. [cit. 2009-11-20]. Dostupný na: <<http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrew/Analgesics/Leagtab.html>>.
- Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře – bolest, novelizace 2008 [online]. [cit. 2009-11-20]. Dostupný na: <http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4771/Version1/bolest.pdf>.
- Kozák J. Nové názory na dlouhodobou léčbu opioidy. *Neurol. pro praxi* 2008; 9: 42–46. [cit. 2009-11-20]. Dostupný také z: <<http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2008/01/11.pdf>>.
- Vondráčková D. Léčení chronické bolesti pomocí opioidních náplastových forem. *Neurol. pro praxi* 2006; 4: 203–209. [cit. 2009-11-20]. Dostupný také z: <<http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2006/04/08.pdf>>.
- Sláma O. Mírnění bolesti u umírajících nemocných. *Klin Farmakol Farm* 2007; 21: 59–61. [cit. 2009-11-20]. Dostupný také z: <<http://www.klinikafarmakologie.cz/pdfs/far/2007/02/03.pdf>>.

prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.

Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta,
Univerzita Karlova v Praze
Ruská 87, 100 34 Praha 10
miloslav.krskiak@f3.cuni.cz

Plantážne kávy z celého sveta

Office

- skvelá káva
- bezplatné nájmy
- rýchle dodávky
- profylaktický servis

Internet

- čerstvá káva
- On - line shop
- 24 hodín denne
- bez poštovného
- množstvo informácií
- fórum o káve
- facebook

Home

- kvalitné kávovary
- čerstvo pražená káva
- najširší výber káv
- kávové špeciality

BAPZUZ

č e r s t v á k á v a

www.kafe.sk