

NOVÉ TERAPEUTICKÉ SYSTÉMY S RIADENÝM UVOĽŇOVANÍM V LIEČBE CHRONICKEJ BOLESTI

MUDr. Ľubomíra Nemčíková

Národný onkologický ústav, Bratislava

Opioidné analgetiká sú najužívanejšie lieky na liečbu stredne silnej a silnej bolesti. V súčasnosti odporúčané postupy zdôrazňujú individualizáciu opioidnej terapie, najmä výber vhodného lieku a spôsobu podávania pre každého pacienta. Pretrvávajúca bolesť vyžaduje liečbu založenú na režime pravidelného podávania. Orálny morfín je vo všeobecnosti považovaný za štandardný opioid pre silnú, hlavne nádorovú bolesť, ale potreba vysokých dávok a vedľajšie účinky vedú často k prerušeniu jeho liečby. Koncom 19. a začiatkom 20. storočia nové poznatky vo farmakológii viedli k vývoju nových syntetických a semisyntetických derivátov morfinu. Užívanie alternatívnych μ -agonistov v liečbe chronickej bolesti si však v dôsledku ich krátkeho plazmatického polčasu vyžaduje časté podávanie, a to v 4 – 6 hodinových intervaloch. Vývoj nových transdermálnych a perorálnych terapeutických systémov s riadeným uvoľňovaním mal významný vplyv na klinickú prax. Prípravky s modifikovaným uvoľňovaním sa stali štandardnou terapiou v liečbe stredne silnej a silnej chronickej bolesti. Aby liečba bola skutočne efektívna, musia mať zdravotnícki pracovníci dostatočné vedomosti o týchto nových terapeutických systémoch.

Kľúčové slová: opioidy, perorálne systémy s riadeným uvoľňovaním, transdermálne terapeutické systémy.

NEW THERAPEUTIC SYSTEMS WITH CONTROLLED RELEASE IN THE TREATMENT OF CHRONIC PAIN

Opioid analgesics are the most useful drugs for the moderate to severe pain. Recent guidelines emphasize individualization of opioid therapy, especially selection of the appropriate drug and route of administration for each patient. Persistent or recurrent pain requires treatments based on the regularly scheduled regiment. Although oral morphine is generally considered the standard opioid for severe particularly cancer pain, need for high doses and side effects may often require discontinuation of therapy. In the late nineteenth and early twentieth centuries new knowledge in the pharmacology led to new synthetic and semisynthetic morphine derivatives. The use of alternative μ -receptor agonists in chronic pain requires frequent administration in 4 – 6 hourly regiment because of their short elimination half-life. The development of new controlled-release oral and transdermal therapeutic systems has been the one of the most advanced in the therapy of severe chronic pain that has had a substantial impact on clinical practice. Modified-release opioid products have become the standard therapy for the management of moderate to severe chronic pain. To effectively manage chronic pain, healthcare providers must have a complete knowledge of this new therapeutic system.

Key words: opioids, oral controlled-release formulations, transdermal therapeutic systems.

Paliat. med. liec. boles., 2008, roč. 1 (1): 21–25

Koniec 19. a začiatok 20. storočia, označovaný ako obdobie „liekovej revolúcie“, priniesol na trh nové lieky i liekové formy. V skupine analgetík boli vyvinuté nové semisyntetické i syntetické opioidy, ktoré však významnejšie neovplyvnili úroveň liečby bolesti. Nedostatočné poznatky o ich farmakokinetike a farmakodynamike spolu s klinickými skúsenosťami dlho udržiavali mýtus o neúčinnosti opioidov pri perorálnom podávaní. Za jedínú účinnú aplikáciu sa považovala parenterálna, prípravky boli podávané v nízkych, subterapeutických dávkach a v neprímerne dlhých intervaloch. Povolená maximálna dávka bola u nás 30 mg morfinu denne. Mnohí si ešte pamätáme výkričníky, ktoré sa dávali pri dávkach presahujúcich uvedené množstvo.

Zlepšenie kvality liečby bolesti prinieslo až rozšírenie aplikačných foriem opioidov či už invazívnych, alebo neinvazívnych. V súčasnosti je viac ako 20 spôsobov ich podávania. Najvýznamnejším prínosom, hlavne pre ambulantných pacientov, bolo zavedenie perorálnych foriem opioidov, či už vo forme tabletiiek alebo kvapiek, resp. roztokov. Problémom pri liečbe silnej, chronickej bolesti však bolo udržanie

stabilných hladín v dôsledku krátkeho plazmatického polčasu väčšiny opioidov a nežiaduce (NU), hlavne gastrointestinálne účinky. Snaha o kontrolu farmakokinetiky, farmakodynamiky, ako i nešpecifickej toxicity a účinnosti liekov viedla v druhej polovici 20. storočia k vývoju novej generácie liekov – prípravkov s *riadeným uvoľňovaním liečiva*, ktorý neobišiel ani skupinu analgetík.

Kontrolované uvoľňovanie možno definovať ako techniky alebo metódy, ktoré zabezpečujú dostupnosť účinnej látky k danému cieľu (prenos účinnej látky z rezervoára k určenému povrchu) rýchlosťou a v trvaní tak, aby sa zabezpečil požadovaný efekt (1). Systém zabezpečuje kontinuálne udržiavanie požadovaných koncentrácií počas určeného časového obdobia.

Mechanizmus uvoľňovania má významný vplyv na účinnosť lieku. Je rozdielny v závislosti na spôsobe aplikácie. Optimálnou a najviac využívanou je perorálna cesta – je komfortná, lacná, flexibilná, s pomalším rozvojom tolerance. Mnohé liečiva však nedosahujú požadovaný efekt pre nízku biologickú dostupnosť a vedľajšie gastrointestinálne ťažkosti.

Transdermálne systémy s riadeným uvoľňovaním obchádzajú tieto problémy. Predstavujú veľmi výhodný neinvazívny spôsob aplikácie, ktorý poskytuje dostatočne dlhý efekt v trvaní niekoľko dní. Výber systému s riadeným uvoľňovaním závisí od farmakologických vlastností liečiva a jeho účinnosti, výberu samotného pacienta, jeho stavu i ceny prípravku.

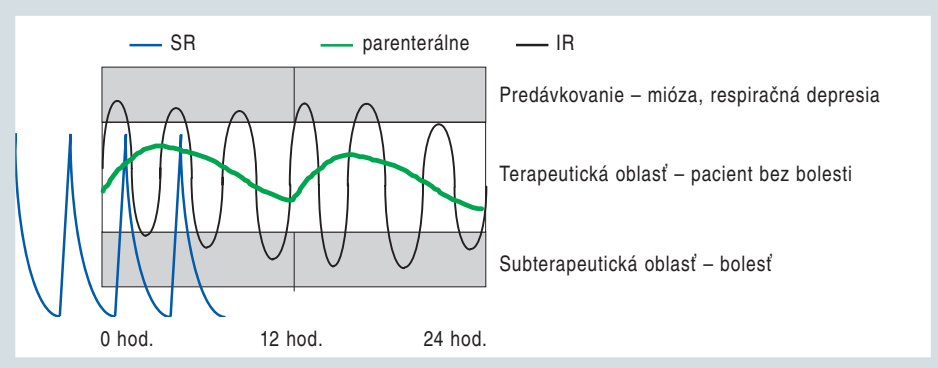
Mechanizmy uvoľňovania liečiva môžu byť aktívne alebo pasívne, kontinuálne alebo pulzné. Pri kontinuálnom je liek postupne uvoľňovaný kontrolovanou rýchlosťou za stanovený čas. Pri pulznom (jednorázovom alebo opakovanom) uvoľňovaní sa simulujú prirodzené biorytmy danej látky v organizme – napr. hormónov. Využívajú sa pritom polyméry reagujúce na určité špecifické stimuly ako je zmeny pH, teploty a pod.

I. Systémy s riadeným uvoľňovaním

1. Perorálne formy s riadeným uvoľňovaním (RETARDETY)

V r. 1961 fy Smith Klein a French Laboratories uviedla na trh prvé prípravky s pomalým uvoľňo-

Graf 1. Porovnanie plazmatických hladín morfinu pri rôznom spôsobe aplikácie.



vaním, tzv. spansule. Išlo o želatínové kapsuly, ktoré obsahovali drobné tabletky – peletky obalené voskom rôznej hrúbky. Tým sa dosiahlo pomalšie, proťahovanejšie uvoľňovanie účinnej látky.

Retardety, prípravky s pomalým uvoľňovaním, majú upravenú rýchlosť uvoľňovania a absorpcie v dôsledku použitia špeciálnych prísad (materiálov) a postupov. Pomocné látky ovplyvňujú prístup tekutiny k liečivu a tiež rýchlosť difúzie rozpusteného liečiva do lumenu tráviaceho traktu. Retardácia je založená na fyzikálnych princípoch, čím sa tieto prípravky líšia od prípravkov, pri ktorých sa na základe chemických reakcií mení neúčinná forma – prodrug – na biologicky účinnú.

Úpravou tabletky-retardety sa môže dosiahnuť rôzny spôsob uvoľňovania, ktorý sa označuje v anglickej literatúre ako:

- *sustained release*: účinok iniciálnej dávky sa udržiava dlhšie ako pri štandardnom prípravku,
- *slow, time, prolonged release*: terapeutická hladina sa udržiava postupným, pomalým uvoľňovaním liečiva,
- *repeat release*: opakované, nárazové uvoľňovanie liečiva,
- *delayed release*: uvoľnenie liečiva až po určitom časovom odstupe od aplikácie,
- *controlled release*: považuje sa za najvýstižnejšie označenie, ktoré definuje uvoľňovanie lieku vopred určenou rýchlosťou počas určeného časového obdobia.

Dôvodom vývoja retardiet bolo upravenie niektorých nevýhodných farmakokinetických charakteristík štandardných foriem liekov (foriem s okamžitým uvoľňovaním). Pri ich podávaní dochádza k pomerne značným výkyvom plazmatických hladín liečiva nad a pod hladinu terapeutickú účinnosti. Skutočná, účinná liečba zaberá len 40 – 60 % celkového času liečby. U prípravkov s riadeným uvoľňovaním sa tento čas predlžuje na 80 – 90 %.

Formy s riadeným uvoľňovaním môžu byť upravené ako:

- jednojednotkové tabletky (matricové, rezervoárové), kde každá tabletká predstavuje samostatný systém s riadeným uvoľňovaním. Narušením

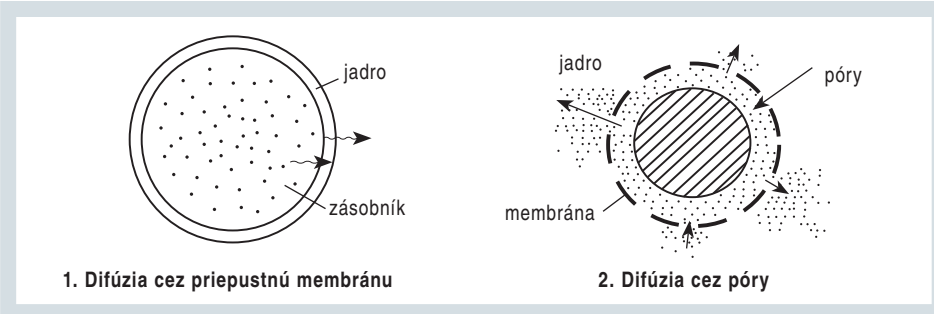
ich celistvosti (polením, drvením) sa naruší pomalé uvoľňovanie a tabletká sa stáva bežným prípravkom s okamžitým uvoľňovaním,

- viacjednotkové kapsuly alebo tabletky. Ide o prípravky, ktoré obsahujú mikrogranuly vložené do kapsuly alebo upravené do tabletky. Po rozpustení tabletky alebo kapsuly v gastrointestinálnom trakte dochádza k uvoľneniu mikrogranúl do tráviaceho traktu. Každá mikrogranula je samostatnou minijednotkou s riadeným uvoľňovaním, čím sa dosiahne lepšia absorpcia a vyrovnanjšie plazmatické hladiny účinnej látky. Sila závisí na počte mikrogranúl v kapsule, resp. tabletke.

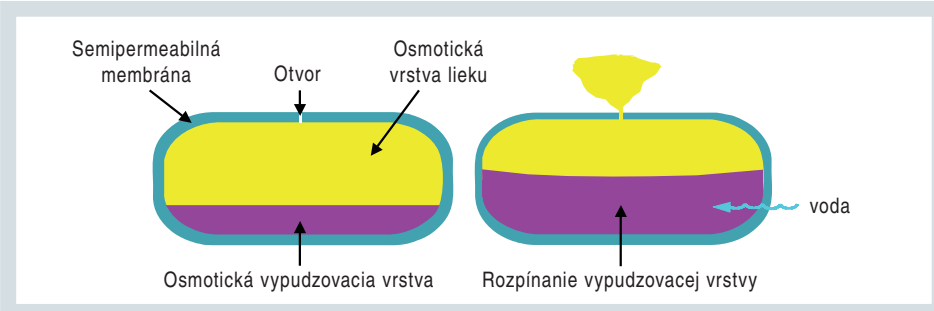
Výhodou tejto formy je, že absorpcia mikrogranúl nie je závislá na otváraní pyloru, ich malý rozmer umožňuje plynulý prechod do duodena. Kapsuly možno otvoriť a mikrogranuly užiť s malým množstvom vloženej tekutiny alebo jedla, čo je výhodné u pacientov s poruchami prehĺtania. Tabletky s mikrogranulami je možné poľiť, sú označené poliacou ryhou.

Podľa spôsobu uvoľňovania možno retardety deliť na prípravky (2):

Obrázok 1. Uvoľňovanie difúziou.



Obrázok 2. Osmotická pumpa.



- s jednofázovým, riadeným uvoľňovaním. Analgetický účinok nastupuje až po 2 – 4 hodinách, zväčša je potrebná iniciálna titrácia pomocou bolus dávok konvenčných prípravkov,
- s dvoj alebo viac fázovým uvoľňovaním. Pri dvojfázovom dochádza v prvej fáze k rýchlemu uvoľňovaniu liečiva z vonkajšej povrchovej vrstvy. Nasleduje druhá fáza s pomalým, postupným uvoľňovaním účinnej látky počas určitého časového obdobia (najčastejšie 12 hod.). Pri tomto spôsobe zväčša nie je potrebná iniciálna titrácia bolus dávkami.

Základné typy prípravkov s riadeným uvoľňovaním

A. Zásobníkový typ (rezervoárový)

Skladá sa z jadra a obalu. Jadro je tvorené liečivom v tuhom alebo kvapalnom skupenstve, obal tvorí polymér, ktorý má zároveň riediacu funkciu. Uvoľňovanie lieku sa dosahuje rozpúšťaním, difúziou a osmózou alebo ich kombináciou. Pri rozpúšťaní sa účinná látka rozpúšťa spolu s obalom-polymérom. Rovnomernejšie uvoľňovanie sa dosiahne usporiadaním do viacerých vrstiev, v ktorých sa strieda účinná látka a obal (polymér). Pri difúzii rozpustená účinná látka prechádza z vnútra tabletky cez priepustný obal alebo cez póry, ktoré sa vytvorili v polopriepustnom obale vplyvom tráviacich štiav. Vzniknuté otvory zabezpečujú plynulé uvoľňovanie účinnej látky.

Pri osmóze sa vstupom tráviacich štiav do systému rozpúšťa liečivo a zvyšuje osmotický tlak vo vnútri tabletky, ktorý vytlačí účinnú látku cez malý, laserom vytvorený otvor do prostredia tráviaceho traktu.

Tabuľka 1. Perorálne SR formy.

Výhody	Nevýhody
predĺženie trvania účinku	možnosť predávkovania hlavne u rizikových pacientov
vyrovnanejšie hladiny účinnej látky	potrebu podávania záchranných dávok pri iniciálnej titracii u väčšiny prípravkov
plynulejšia analgézia	menšia flexibilita
zlepšenie kvality spánku	
zlepšuje sa compliance pacienta	
znižuje sa riziko vzniku závažných NU	

Tabuľka 2. Transdermálne terapeutické systémy.

Výhody	Nevýhody
neinvazívny, komfortný spôsob aplikácie	kožná iritácie
obídenie first-pass biotransformácie	malá flexibilita s rizikom predávkovania pacienta
nižší výskyt NÚ, hlavne gastrointestinálnych	ovplyvnenie kožnej mikroflóry a kožných enzýmov pri dlhom užívaní
predĺženie účinku prípravkov s krátkym plazmatickým polčasom	limitácia dosiahnutia dostatočnej analgézie veľkosťou kožného povrchu
udržanie takmer konštantných plazmatických hladín počas 72 – 86 hod.	kolísanie plazmatických hladín v dôsledku zmien vlastností kože (hydratácia, hrúbka podkožného tuku, teplota)
zlepšenie compliance pacienta	
zlepšenie kvality spánku	

Obal tvorený semipermeabilnou, nerozpustnou a nedeformovateľnou membránou reguluje rýchlosť vstupu vody do vnútra tabletky. Množstvo uvoľnenej látky a plynulosť uvoľňovania je určené semipermeabilnou membránou a veľkosťou otvoru v obale.

B. Matricový typ

Liečivo je dispergované v matrici, ktorá môže byť hydrofílna, hydrofóbná, prípadne kombinovaná. Rýchlosť uvoľňovania je regulovaná vonkajším obalom alebo rôznym pomerom oboch typov matric. Z nerozpustnej matrice sa liečivo uvoľňuje rozpúšťaním, difúziou alebo sa môže rozpúšťať spolu s matricou-biodegradácia.

2. Transdermálne terapeutické systémy

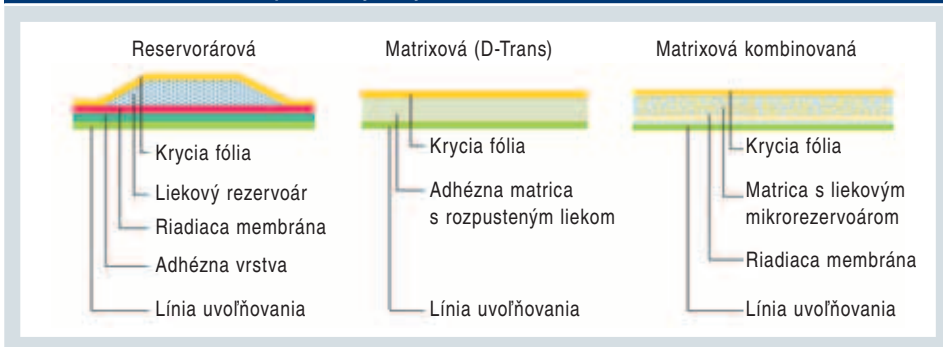
V najjednoduchšej, základnej forme obsahuje zásobník liečiva, riadiaci článok – membránu regulujúcu výstup liečiva a adhéznú vrstvu. Systém môže obsahovať všetky 3 základné prvky alebo jeden prvok môže mať viac funkcií – zásobníkovú, riadiacu i fixačnú (4).

Delenie transdermálnych terapeutických systémov:

1. *pasívne systémy*: určené pre chronickú bolesť. Uvoľňovanie účinnej látky zo systému je riadené difúziou
 - rezervoárové (raviola),
 - matricové.
2. *aktívne systémy*: pre akútnu bolesť. Uvoľňovanie i permeácia môže byť riadená
 - ultrazvukom,
 - elektrickým prúdom (iontoforéza).

Prvé TTS boli patentované v r. 1971 firmou *Alza Corporation*. Išlo o rezervoárový systém s riadiacou membránou, ktorá regulovala výstup liečiva zo zásobníka. Riadiaci článok zabezpečoval pomerne konštantné uvoľňovanie účinnej látky za časovú jednotku. Pri poškodení membrány však hrozilo riziko náhleho uvoľnenia liečiva a vznik závažných nežiaducich účinkov. Druhú generáciu TTS tvoria jednoduchšie matricové systémy. Zásobník je nahradený matricou, v ktorej sa nachádza účinná látka (rovnomerne rozpustená alebo dispergovaná vo forme tuhých častíc). Matrica môže obsahovať adhezíva, ktoré umožnia fixáciu náplasti, prípadne má systém samostatnú adhéznú vrstvu.

Obrázok 3. Transdermálne terapeutické systémy.



Uvoľňovanie i penetrácia liečiva do kože je regulované matricou a adhéznou vrstvou. Nahradenie rezervoára matricou eliminovalo riziko náhleho uvoľnenia liečiva pri poškodení membrány. Uvoľňovanie účinnej látky v matrici však nie je úplne konštantné, plynulé. Plynulosť možno dosiahnuť použitím absorbujúcej matrice, pridaním riadiacej membrány alebo fixáciou látky na nosič.

Po aplikácii náplaste liečivo na základe koncentračného gradientu – pasívnou difúziou prechádza cez stratum corneum do stratum papillare, kde cez podkožný cievny systém vstupuje do systémového obehu. Určujúcimi faktormi pre prechod liečiva kožou sú hlavne fyzikálno-chemické vlastnosti liečiva a vlastnosti kože ako sú teplota, hydratácia a hlavne hrúbka stratum corneum. Stratum corneum predstavuje najväčšiu bariéru pre difúziu a to takmer pre 90 % transdermálnych aplikácií. Transport liečiva cez kožu ovplyvňujú i ďalšie faktory ako je vek a lokalizácia miesta aplikácie.

Najvhodnejšia aplikácia je na končatinách, trupe a bruchu. Ideálnymi pre transdermálnu aplikáciu sú liečivá s molekulovou hmotnosťou do 1 000 daltonov, primeranou rozpustnosťou v tukoch a silnou analgetickou potenciou. Príliš vysoká lipofilita zvyšuje riziko rýchleho rozpustenia aktívnej látky v lipofilickej frakcii a tým spomalenie jej prechodu cez povrchové vrstvy kože. Permeácia cez povrch kože na cm² je limitovaná, bez ohľadu na vlastnosti lieku sa maximum uvádza okolo 1 mg/cm²/hod. Aby sa dosiahol požadovaný efekt aj pri takto limitovaných, nízkych množstvách musí byť liek vysoko analgeticky účinný. Na transdermálnu aplikáciu nie sú vhodné lieky, ktorých účinná denná dávka je vyššia ako 25 mg. Množstvo uvoľneného liečiva je dané rýchlosťou uvoľňovania a aplikačnou plochou. Po prvej aplikácii sa terapeutická hladina dosahuje za 8 – 12 hodín, maximálna plazmatická koncentrácia za 12 – 17 hod. K stabilizácii plazmatických hladín dochádza po druhej aplikácii náplasti. V dôsledku vytvorenia rezervoára v tukových kompartmentoch kože, pretrváva analgetický účinok i po odstránení náplasti. Pri transdermálnej aplikácii sa obchádza hepatálny a intestinálny first-pass metabolizmus, zvyšuje sa biologická dostupnosť a znižuje riziko vzniku hlavne gastrointestinálnych ťažkostí.

II. Opioidy s riadeným uvoľňovaním

1. Perorálne opioidy s riadenými uvoľňovaním liečiva

Morfín (MST Continus®)

Prvý prípravok morfínu s riadeným uvoľňovaním sa na trhu objavil v r. 1981 v Anglicku. Ide o duálny (5) matricový systém (Contin®) pozostávajúci z hydrofílného a hydrofóbného polyméru, od ich vzájom-

ného pomeru závisí konštantnosť a predvídateľnosť uvoľňovania morfinu. Hydrofóbná časť spomaľuje difúziu lieku do GIT traktu a tým i jeho absorpciu. Trvanie účinku sa uvádza 12 hodín. Duálny matricový systém však nezaručuje konštantnosť hladín počas 12 hodín. Farmakokinetický profil sa vyznačuje fluktuáciou plazmatických hladín medzi jednotlivými dávkami, častá je potreba 8-hodinového dávkovania. I napriek tomu je stále považovaný za jeden z liekov prvej voľby pri silných hlavne nádorových bolestiach. Je dostupný v 10, 30, 60 a 100 mg tabletoch.

Oxykodón (Oxycontin)

Použitý je AcroContin™ systém, ktorý predstavuje vyššiu vývojovú fázu systému Continus®. Ide o duálny matricový systém pozostávajúci z 2 hydrofóbných polymérov. Umožňuje dvojfázovú absorpciu s fázou okamžitého uvoľňovania lieku a prolongovanejšieho uvoľňovania počas 12 hodín.

V prvej fáze počas 37 min. dochádza k uvoľneniu približne 38 % oxykodónu z povrchu tablety, zostávajúcej 68 % sa uvoľňuje postupne pričom maximálna hladina sa dosiahne za 6,9 hod. Matrica je nerozpustná a vylučuje sa stolicou. Dvojfázové uvoľňovanie umožňuje rýchly nástup účinku lieku a zväčša nevyžaduje iniciálnu titráciu formami s okamžitým uvoľňovaním. Dostupné sily sú 10, 20, 40, 60 mg tabl.

Hydromorfón (Palladone SR®, Jurnista)

Kapsula Palladone obsahuje sféroidy, z ktorých každý predstavuje samostatný systém s riadeným uvoľňovaním. Po aplikácii v priebehu 10 minút dochádza k rozpusteniu kapsuly a uvoľneniu sféroidov do tráviaceho traktu. Pri poruchách prehĺtania je možné obsah kapsuly podať v malom množstve studenej vody. Pri súčasnom užívaní alkoholu môže dôjsť k náhlemu uvoľneniu celého množstva látky v kapsule a vzniku závažných nežiaducich účinkov. Kapsuly sú 2, 4, 8, 16 mg.

V prípravku Jurnista je uvoľňovanie hydromorfónu riadené osmózou. Systém bol vyvinutý firmou Alza Corporation a využíva Oros®-vypudzovací systém. Skladá sa zo semipermeabilnej, nedeformovateľnej a nepriepustnej membrány s malým otvorom (6). Vo vnútri kapsuly sa nachádza osmotická vypudzovacia matrica a osmotická vrstva obsahujúca hydromorfón. Analgetický účinok pretrváva minimálne 24 hod. Prázdna kapsula sa v pôvodnej forme vylučuje stolicou. Maximum účinnej

látky (80 %) sa vstrebáva v hrubom čreve. Oros® systém predstavuje aktívny systém, v ktorom je možné priebeh uvoľňovania podľa požiadaviek upraviť pomerom a zložením polymérov vo vnútri kapsuly. Je dostupný v sile 8, 16 a 32 mg.

2. Transdermálne systémy opioidov

Fentanyl

Silný, syntetický mí-agonista fentanyl nenašiel po dlhú dobu uplatnenie v liečbe chronickej bolesti. Jeho nízka biologická dostupnosť po perorálnom podaní a rýchla eliminácia z plazmy v dôsledku rýchlej redistribúcie extravasálne nezabezpečovali dostatočne dlhú a účinnú analgézu i pri vyšších dávkach. Vysoká analgetická potencia, nízka molekulová hmotnosť ako i dobrá rozpustnosť v tukoch však boli ideálne na transdermálnu aplikáciu.

Transdermálny systém uvoľňovania zabezpečuje plynulé, konštantné uvoľňovanie lieku do mikrocirkulácie kože a ďalej do systémového obehu počas 72 hodín. Rezervoárový systém bol nahradený výhodnejším matricovým (Durogesic D-trans). Matrica zabezpečuje funkciu rezervoára i adhezívnej vrstvy.

Kombináciou výhod rezervoárovej a matricovej technológie je Matrifen®. Okrem matricovej vrstvy obsahujúcej fentanyl má i riadiacu membránu, ktorá zabezpečuje kontrolovanejšie uvoľňovanie fentanylu. V súčasnosti je na Slovensku niekoľko generických matricových transdermálnych prípravkov fentanylu s vyhovujúcimi adhezívnymi vlastnosťami a pre pacienta dostupnými cenovými reláciami (Fentanyl – f. Ratiopharm, Fentanyl – f. Sandoz). Limitáciou optimálnej liečby u nás je nedostatok prípravkov s okamžitým uvoľňovaním fentanylu, resp. iného opioidu okrem morfinu na titráciu dávky alebo na prelovení bolesti. Farmakologicky by záchranný liek mal byť identický s liekom podávaným na pevnej báze (kontinuálne). Transdermálne fentanyly sú dostupné v silách 12,5 ug/hod., 25 ug/hod., 50 ug/hod., 75 ug/hod., 100 ug/hod.

Literatúra

1. Sömezalp Z. Drug delivery systems, www.biomed.metu.edu.tr/courses/term, 1–14.
2. Führer C. Moderné liekové formy, In: Žabka M, Müller RH, Hildebrand GE: Moderné liekové formy vo farmaceutickej technológii, ed. SAP, Bratislava 2001, 1–16.
3. Chiang J Shu-Te. New development in cancer pain therapy, Acta Anaesth Sin, 2000, 38: 31–36.
4. Likar R, Sittl R, Budd K. Transdermal therapeutic systems-properties and indications, in. Practical of transdermal pain therapy, ed. UNI-MED, Bremen, 2005, 1–24.
5. Amabile CA, Bowman BJ. Overview of oral modified-release opioid products for the management of chronic pain, The Annals of Pharmacotherapy, 2006, 40: 1327–1335.
6. Angst MS, Drover DR, Lötsch J, Ramaswamy B, Naidu S, Wada R., Stanski DR. Pharmacodynamics of orally administered sustained-release hydromorphone in humans, Anesthesiol, 2001, 94: 63–75.

Buprenorfin

Buprenorfin je semisyntetický parciálny agonista na mí-receptoroch. Farmakologickými charakteristikami – nízka molekulárna hmotnosť, vyššia lipofilnosť a vysoká analgetická potencia – spĺňa predpoklady pre transdermálnu aplikáciu. V matricovom systéme (Transtec) je buprenorfin súčasťou polyméru. Analgetický efekt sa dosahuje za 12 hodín a trvá 72 – 96 hodín. Možno ho aplikovať v režime a 72 hodín alebo vo fixných dňoch 2 x v týždni (napr. pondelok – štvrtok). Titráciu možno zabezpečiť sublinguálnym buprenorfinom. U nás sú dostupné sily 35 ug/hod., 52,5 ug/hod. a 70 ug/hod.

Záver

Opioidy sú liekmi voľby pri liečbe silnej bolesti či už nádorovej, nenádorovej alebo neuropatickej. Pravidelné podávanie vedie k vyššej analgetickej účinnosti pri nižšej frekvencii nežiaducich účinkov. μ -opioidy majú rovnaký mechanizmus účinku, líšia sa však svojimi fyzikálno-chemickými a farmakokinetickými vlastnosťami, ktoré ovplyvňujú ich spôsob aplikácie a frekvenciu podávania. Plazmatické hladiny nekorelujú s analgetickým efektom (neurčujú presne stupeň analgetickej odpovede), ich stúpanie však zvyšuje analgetický efekt. Väčšina opioidov sa vyznačuje krátkym trvaním účinku, ktorý si pre udržanie účinných plazmatických koncentrácií vyžaduje časté podávanie štandardných prípravkov. Jednou z možností kontroly plazmatických koncentrácií je modifikácia absorpcie účinnej látky pomocou systémov s riadeným uvoľňovaním.

Prvý opioid s riadeným uvoľňovaním sa na našom trhu objavil v r. 1992. Sortiment týchto prípravkov, perorálnych i transdermálnych, sa postupne rozširoval a v súčasnosti sa Slovensko ich výberom i dostupnosťou zaraďuje medzi vyspelé európske štáty.

MUDr. Ľubomíra Nemčíková

Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
e-mail: nemcikova@nou.sk