

Hydromorfón a jeho miesto v liečbe bolesti

MUDr. Marta Kulichová, CSc.

ACHB-KAIM, MFN a JLF UK, Martin

Hydromorfón je jeden z najstarších a najpotentnejších opioidov, bol syntetizovaný z morfinu v roku 1924. Hlavnou výhodou oproti morfinu je jeho vyššia rozpustnosť, rýchlejší nástup účinku, silnejší účinok a slabšie vedľajšie účinky, tiež menšia tendencia k zneužívaniu v porovnaní s morfinom a diamorfínom. Autorka v článku v skratke rozoberá jeho farmakologické vlastnosti, výhody a limitácie. Vymedzuje jeho miesto v liečbe bolesti, s klinickou aplikáciou na dve perorálne formy: 12-h a 24-h, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii na Slovensku.

Kľúčové slová: hydromorfón, farmakológia, limitácie, klinická aplikácia.

Hydromorphon and it's place in the treatment of pain

Hydromorphon is one from the oldest and more potent opioids, first synthesized from morphine in 1924-th. It's main benefit as compared to morphine, is the superior solubility, speed of onset, stronger effect and less troublesome side effect profile, and also lower dependence liability as compared to morphine and diamorphine. Author briefly deals pharmacology of hydromorphon, it's benefits and limitations. She points the place of hydromorphon in treatment of pain, with clinical application of two oral forms 12-h and 24-h, that are available in Slovakia in the present.

Key words: hydromorphon, pharmacology, limitations, clinical possibilities.

Paliat. med. liec. boles., 2010, 3(1): 25–27

Úvod

Ópium a jeho derivát morfín sú už tisíce rokov využívané na liečbu silnej bolesti. Opioidy sú v súčasnosti základom liečby silnej akútnej i nádorovej bolesti, no zvyšuje sa aj ich preskripcia pre chronickú nenádorovú bolesť. Dokonca podstatná časť (40 – 90 %) preskripcie silných opioidov sa využíva v liečbe nenádorovej bolesti. Morfín je doteraz považovaný za opioid prvej voľby, avšak z viacerých dôvodov nemusí byť aj najvhodnejší (1). Umením dlhodobej liečby silnými opioidmi je vybrať správny opioid, v správnej dávke, správnu aplikačnú cestu pre správneho pacienta. Práve pre potrebu variability získavajú stále väčšiu popularitu aj ďalšie silné μ -opioidné agonisty (fentanyl, metadón, oxykodón, hydromorfón atď.).

Hydromorfón bol syntetizovaný z morfinu v Nemecku v roku 1924. Na trh bol uvedený v roku 1926 firmou Knoll pod názvom Dilaudid. Hlavnou indikáciou bola kontrola strednej a silnej bolesti a silného suchého dráždivého kašľa. Vylepšením oproti morfinu bola vyššia rozpustnosť a tým rýchlejší nástup účinku, 5 – 7,5-krát vyššia účinnosť, priaznivejší profil vedľajších účinkov a nižšia tendencia k zneužívaniu oproti morfinu a diamorfínu (heroín). Podobne ako morfín má paletu aplikačných foriem – možno ho aplikovať orálne, intramuskulárne, subkutánne, intranazálne, rektálne, sublinguálne, transmukozálne, bukálné, experimentálne aj transkutánne. Hydromorfón je preto preferovaný pred morfinom v urgentnej medicíne, na operačných

sálach, často aj v liečbe chronických bolestivých syndrémov (2).

Na Slovensku je registrovaný od roku 2004, v súčasnosti sú k dispozícii dva orálne preparáty s riadeným uvoľňovaním. Pravdepodobne aj to je dôvod, že u nás nenašiel širšie uplatnenie. V roku 2007 bol hydromorfón piaty užívaný silný opioid na Slovensku, po fentanyle, oxykodóne, morfine a buprenorfíne (3). Situácia je rovnaká aj v USA, kde bol hydromorfón v roku 2005 piaty užívaný silný opioid po oxykodóne, hydrokodóne, morfine a metadóne (4), či v porovnateľnom Fínsku, kde bol tiež na piatom mieste, dokonca s tou istou paletou opioidov, po fentanyle, oxykodóne, morfine a buprenorfíne (3).

Charakteristika a mechanizmus účinku

Hydromorfón radíme k analgetikám – anodynám. Je to semisyntetický opioid, hydrogenovaný ketón morfinu. Štrukturálny vzorec je na obrázku 1 (5).

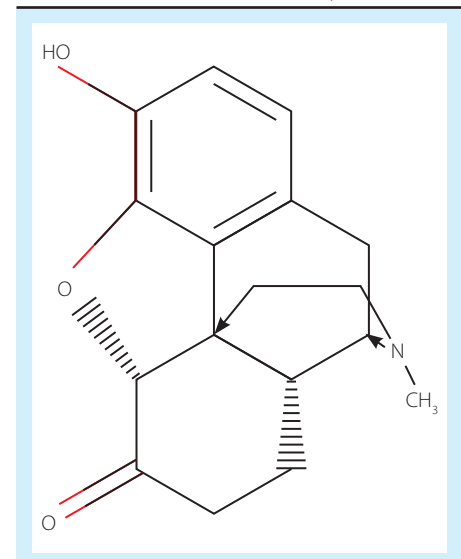
Chemicky ide o 4,5 alpha-epoxy-3-hydroxy-17-methyl morphinan-6-one hydrochlorid, sumárny vzorec $C_{17}H_{19}NO_3$. Molekulová váha je 285,338 g/mol.

Hydromorfón účinkuje väzbou na opioidné receptory, dominantne je to silný μ -opioidný agonista, v menšej miere sa viaže aj na κ -receptory (5), či δ -receptory (6). Mechanizmus účinku sprostredkovaný hlavne μ -opioidnými receptormi je prakticky identický s morfinom. Zahŕňa centrálnu spinálnu a supraspinálnu

analgéziu, periférnu moduláciu bolestivých impulzov, eufóriu, závislosť, katalepsi, miózu, hypotermiu, centrálnu bradykardiu, antidiuretický účinok, zníženie gastrointestinálnej motility, depresiu dýchania (7).

Hlavný terapeutický účinok je úľava od bolesti a sedácia. Účinkuje dominantne v centrálnom nervovom systéme (CNS) a gastrointestinálnom trakte (GIT). Hydromorfón zvyšuje pacientovu toleranciu na bolesť, znižuje sprevádzajúci dyskomfort, hoci bolesť sama môže ešte pretrvávajúť (5). Okrem analgézie zbavuje strachu, vyvoláva celkové upokojenie, dobrú náladu až eufóriu, niekedy dysfóriu a ospalosť. Priamym účinkom na respiračné centrá v mozgovom kmeni vyvoláva útlm

Obrázok 1. Chemická štruktúra hydromorfónu



Tabuľka 1. Farmakokinetika niektorých opioidov a úloha metabolitov

Opioid	Konečný polčas (h)	Clearance (L/min)	Ekvianalgetické dávky (mg) i.v., i.m./oral	Dávkovací interval (h)	Orálna dostupnosť (%)	Aktívne metabolity
Morfín	2–4	0,8–1,2	10 / 30–40	2–4 / 12, 24	10–50	M6G
Fentanyl	3–7	0,7–1,5	0,1 / 0,025–0,05+	72	2 / 90++	nie
Oxykodón	2–6	0,4–1,1	5–10 / 15	3–4 / 12	40–130	Oxymorfón
Hydromorfón	2–4	0,4	2 / 3–4 (6)+++	4–6 / 12, 24	35–80	nie

+ výnimka je fentanyl, kde ide o transdermálne dávky 25–50 µg/h
 ++ ľavý stĺpec reprezentuje orálnu dostupnosť, pravý vyjadruje transdermálnu dostupnosť
 +++ podľa Bauera and Kim, 2003, je ekvianalgetická dávka orálneho hydromorfónu 6 mg (8)

dýchania a supresiu kašľa. Spôsobuje zúženie zorničiek – miózu. Zvyšuje tonus a oslabuje motilitu hladkého svalstva GITu s následnou obštipáciou, vyvoláva nauzeu, vomitus, zvyšuje biliárny tlak. Zvyšuje tiež intrakraniálny tlak, parasympatickovú reakciu a vyvoláva prechodnú hyperglykémiiu.

Farmakokinetické vlastnosti

Niektoré farmakokinetické parametre hydromorfónu v porovnaní s inými μ -opioidnými agonistami sú sumarizované v tabuľke 1 (1, 8).

Dôsledkom chemickej modifikácie morfinovej molekuly je vyššia rozpustnosť v tukoch s následným rýchlejšim a kompletnejším prechodom hemato-encefalickej bariéry. Z toho vyplýva o niečo rýchlejší nástup a kratšie trvanie, ako aj silnejší účinok než pri morfine. Na základe mg/mg prepočtu je orálny hydromorfón 5 – 7,5-krát účinnejší ako morfin (6), aj keď podľa iných je to len o niečo viac ako 2-krát (2). Po orálnej aplikácii je hydromorfón absorbovaný prevažne v hornej časti tenkého čreva, nástup účinku je do 30 min, trvanie účinku 4 h (6). Biologická dostupnosť je 80 – 30%, lepšia ako pri morfine 50 – 10% (1), intranazálna absorpcia je 52 – 58% (2).

Po i.v. aplikácii nastupuje analgetický účinok do 5 min, biologická dostupnosť po s.c. aplikácii je 78 % účinku i.v. aplikácie. Hydromorfón je približne 10-krát viac rozpustný v tukoch ako morfin, takže po s.c. aplikácii je absorpcia do systémovú cirkuláciu oveľa rýchlejšia. Hydromorfón sa viaže na bielkoviny v 20 %, jeho distribučný objem je 1,22 – 4 l/kg (6).

Biotransformácia prebieha v pečeni, primárne konjugáciou na hydromorfon-3-glukuronid (H3G) a v menšej miere redukciou na hydromorfon-3-glukosid a dihydroisomorfin-6-glukuronid, teda s minimálnou aktiváciou cytochrómového systému pečene. Z toho vyplýva, rovnako ako pri morfine, a na rozdiel od oxykodónu, fentanylu, či buprenorfinu, jednoduchšia a bezproblémová kombinovateľnosť hydromorfónu s adjuvanými analgetikami.

Eliminácia je renálna, všetky tri hlavné metabolity hydromorfon-3-glukuronid, hydromorfon-3-glukosid a dihydroisomorfin-6-glukuronid sú analgeticky neaktívne. Avšak H3G, podobne ako M3G (morfin-3-glukuronid), má neurotoxické účinky na zvieratá po instilácii do CNS, môže vyvolávať agitáciu, myoklonus a kŕče (9). Plazmatický polčas po orálnej aplikácii je 2,6 h, pri 12-h forme 18,6 h. Eliminácia nie je ovplyvnená vekom, ani ľahším poškodením obličiek (6). Pri závažnej renálnej insuficiencii (clearance kreatinínu \leq 30 ml/h) sa polčas hydromorfónu môže významne predĺžiť až na 40 h. Rovnako pri závažnom poškodení pečene sa 4-násobne zvyšuje plazmatická hladina hydromorfónu, je potrebná redukcia dávky a starostlivé monitorovanie (6).

Nežiaduce účinky a interakcie

Vedľajšie účinky sú podobné ako pri ostatných opioidoch morfinového typu. Od dávky je závislý útlm dýchania a zriedkavo depresia cirkulácie. Bežnými vedľajšími účinkami sú obštipácia, závraty, potenie, sedácia, nauzea a pruritus, posledné tri menované sú u hydromorfónu menej vyznačené (10). Je kontraindikovaný u pacientov so známou alergiou na hydromorfón, pri zvýšenom intrakraniálnom tlaku, ventiláčnych poruchách (chronická obštrukčná choroba bronchopulmonálna, cor pulmonale, emfyzém, kyfokolióza, status astmaticus).

Hydromorfón potencuje centrálny tlmivý účinok iných silných opioidov, celkových anestetík, anxiolytík, sedatív, hypnotík, tricyklických antidepresív a ostatných látok tlmiacich CNS, vrátane alkoholu. Keď je terapia kombináciou liekov potrebná, je treba redukovať dávky oboch.

Cimetidín zvyšuje účinok opioidov, naltrexon môže vyvolať abstinenčný syndróm u závislých pacientov. Alkohol je kontraindikovaný (5).

Dávkovanie a klinická aplikácia

Na Slovensku je k dispozícii len hydromorfón orálny s riadeným uvoľňovaním v dvoch preparátoch: Palladone SR® a Journista™, prvý sa

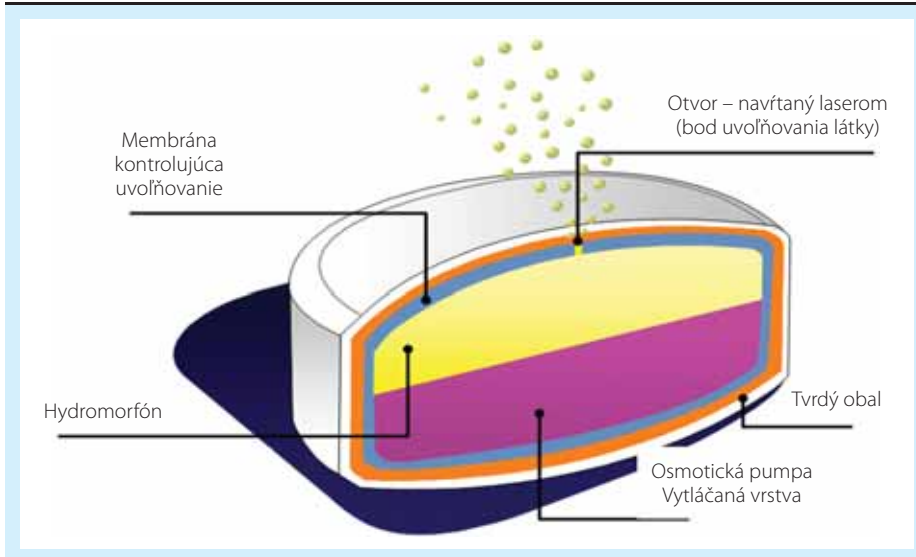
aplikuje v 12-hodinovom a druhý v 24-hodinovom intervale. Obidva sú určené na liečbu silnej chronickej, nie akútnej bolesti.

Palladone SR®

Je to želatínová kapsula obsahujúca sféroidy, z ktorých každý predstavuje samostatný systém s riadeným uvoľňovaním. Po orálnej aplikácii dochádza v priebehu 10 minút k rozpusteniu kapsuly a uvoľneniu sféroidov do tráviaceho traktu. Pri poruchách prehĺtania je možné obsah kapsuly podať v malom množstve studenej vody (11), zmrzliny, či jogurtu. Dokonca, obsah kapsuly je možné aplikovať aj gastrostomickou či duodenálnou sondou (1). Nebezpečné je súčasné užitie alkoholu, ktoré vedie k náhlemu uvoľneniu celého množstva látky v kapsule a vzniku závažných nežiaducich účinkov. K dispozícii sú kapsuly s množstvom účinnej látky 2, 4, 8, 16 mg, aplikované v 12-hodinovom intervale.

Journista™

Uvoľňovanie hydromorfónu je riadené osmózou (obrázok 2). Systém bol vyvinutý firmou Alza Corporation a využíva Oros® – vypudzovací systém. Skladá sa zo semipermeabilnej, nedeformovateľnej a nepriepustnej membrány s malým otvorom. Vo vnútri kapsuly sa nachádza osmotická vypudzovacia matrica a osmotická vrstva obsahujúca hydromorfón (10, 11). Má vysoký systém bezpečnosti, nie je ovplyvňovaný potravou ani súčasným požitím alkoholu, hoci samozrejme alkohol je kontraindikovaný. 80 % účinnej látky sa vstrebáva v hrubom čreve, predĺžená pasáž GITom nevedie k predávkovaniu, pri hnačkách sa absorpcia môže významne znížiť a vyvolať abstinenčné prejavy u pacientov s fyzickou závislosťou. Prázdna kapsula sa v pôvodnej forme vylučuje stolicou. Analgetický účinok pretrváva minimálne 24 h, plazmatický polčas je približne 8 – 16 h, rovnovážny stav sa dosiahne po dvoch dňoch. Je k dispozícii v sile 4, 8, 16, 32 a 64 mg, aplikuje sa v 24-hodinovom intervale.

Obrázok 2. Jurnista™ OROS® Hydromorfón, prierez systémom

Na začiatku liečby hydromorfónom sa riadime intenzitou bolesti a predchádzajúcou analgetickou liečbou. Výpočet dávky je na základe ekvianalgetického prepočtu z morfinu (tabuľka 1). Konverzný faktor z morfinu na hydromorfón varíruje od 8 : 1 do 4 : 1 podľa enzymatického statusu pečene, v súčasnosti je preferovaný konverzný faktor 5 : 1. To znamená, že 20 mg morfinu orálne je ekvivalentom 4 mg orálneho hydromorfónu. Dávkovanie je 2 mg hydromorfónu p.o. á 12h, pri nedostatočnej úľave možno dávku titrovať o 30 – 50 % nahor, to znamená 4 mg, 6 mg, 8 mg, 12 mg atď. na deň. Po dosiahnutí stabilného stavu, t.j. najlepšej úľavy bolesti pri najmenších vedľajších účinkoch, možno prejsť na 24-h formu hydromorfónu, so zohľadnením charakteru bolesti a compliance pacienta.

Hydromorfón je spolu s fentanylom opoidom prvej voľby pri rotácii z morfinu a naopak. Keď prechádzame na hydromorfón v rámci rotácie opoidov, pre nedostatočnú analgéziu ale-

bo intoleranciu vedľajších účinkov je potrebné vypočítanú dávku znížiť o 25 – 50 %.

Hydromorfón je výhodný a preferovaný u starých pacientov, ako aj u pacientov s nezávažným poškodením obličiek a pečene. Preferujeme tu však konzervatívnejší prístup a opatrnejšiu titráciu dávky. Napriek tomu, že hydromorfón nemá analgetický aktívny metabolit a nehrozí kumulácia analgetického účinku, pri dlhodobej liečbe či závažnejšom poškodení obličiek a pečene môže dôjsť ku kumulácii jeho potencionalne neurotoxického metabolitu H3G. Ten, podobne ako jeho morfinový analóg M3G, môže vyvolať hyperalgiu, myoklonus, kŕče, agitáciu až delírium. Pri náhlom a klinicky nepodloženom zhoršení bolesti a pri dlhodobej liečbe hydromorfónom je potrebné myslieť na riziko neurotoxicity.

Záver

Na záver možno povedať, že analýzou randomizovaných štúdií sa zistilo, že hydromorfón

je veľmi účinné analgetikum, jeho účinok je závislý od dávky, očakávané vedľajšie účinky sú podobné ako pri ostatných silných opiooidných agonistoch, bez klinickej nadradenosti nad inými silnými opiooidmi (12).

Literatúra

1. Gourlay GK. Clinical pharmacology of opioids in the treatment of pain. In: Pain 2002 – An updated review: Refresher Course Syllabus, ed.: Giambardino M.A., IASP Press, Seattle 2002: 381–394.
2. Anonymous. Hydromorphone. Wikipedia, the free encyclopedia. Dátum poslednej revízie: September 2009.
3. Hudec R, Božeková L, Kriška M, Foltán V. Porovnanie používania opiooidových analgetík a analgetík-antipyretík na Slovensku a vo Fínsku. *Bolest* 2008; 3: 156–159.
4. Ballantyne JC. U.S. Opioid risk management initiatives. *Pain Clinical Updates*. 2009; XVII(6): 1–6.
5. Anonymous. DrugBank: Showing hydromorphone. Dátum poslednej revízie: 16. apríl 2009.
6. Lejčko J, Procházková M. Hydromorphon. *Farmakoterapie* 2006; 3: 249–254.
7. Hasarová D, Kulichová M. Farmakológia bolesti a jej modulácie. In: *Algeziológia*, ed. Kulichová M. EDIS, Žilina 2005: 31–40.
8. Bruera E, Kim HN. Cancer pain. *JAMA* 2003; 290: 2467–2479.
9. Moulin DE. Opioid treatment for cancer and noncancer pain. In: *The Paths of Pain 1975–2005*, ed.: Merskey H, Loeser JD, Dubner R. IASP Press, Seattle 2005: 469–481.
10. Palangio M et al. Dose conversion and titration with a novel, once-daily, OROS® osmotic technology, extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or nonmalignant pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002; 23(5): 355–368.
11. Nemčíková L. Nové terapeutické systémy s riadeným uvoľňovaním v liečbe chronickej bolesti. *Paliat. med. liec. boles.* 2008; roč. 1(1): 21–25.
12. Quigley C, Wiffen P. Systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003; 25(2): 169–176.

MUDr. Marta Kulichová, CSc.

ACHB-KAIM, MFN a JLF UK
Kollárova 2, 036 59 Martin
kulichova@mfnsk



Psychiatria PRE PRAX

Sympóziium psychiatrov

6.
ročník

7. – 8. október 2010
Hotel Senec, Senec

www.solen.sk