

Silné opioidy v léčbě chronické bolesti

Pavel Ševčík

KARIM LF MU a FN Brno



Produkce opia

- Afghánistán – 87 % celosvět. produkce (2005)
- Do konce 20. stol. vedl tzv. Zlatý trojúhelník
- Afghánistán – přes 6000 tun opia/rok (2006)
- Znamená to cca 2,7 mld USD nelegál. zisků
- Opium představuje 52 % HNP
- 1 kg opia = 20.000 makovic
- 6000 t opia = 120 mld makovic

Jak s opiem naložit ?

- Evropský parlament přijal v r. 2006 na základě studie tzv. Senlis Council rezoluci:
- Na světě žije cca 45 mil. lidí s HIV/AIDS (OSN)
- V rozvojovém světě v příštích letech 10 mil. nových případů rakoviny
- Poptávka po lékařských opioidech převyší nabídku

Štětina J. S Matyldou po Afghánistánu, nakl. LN 2007

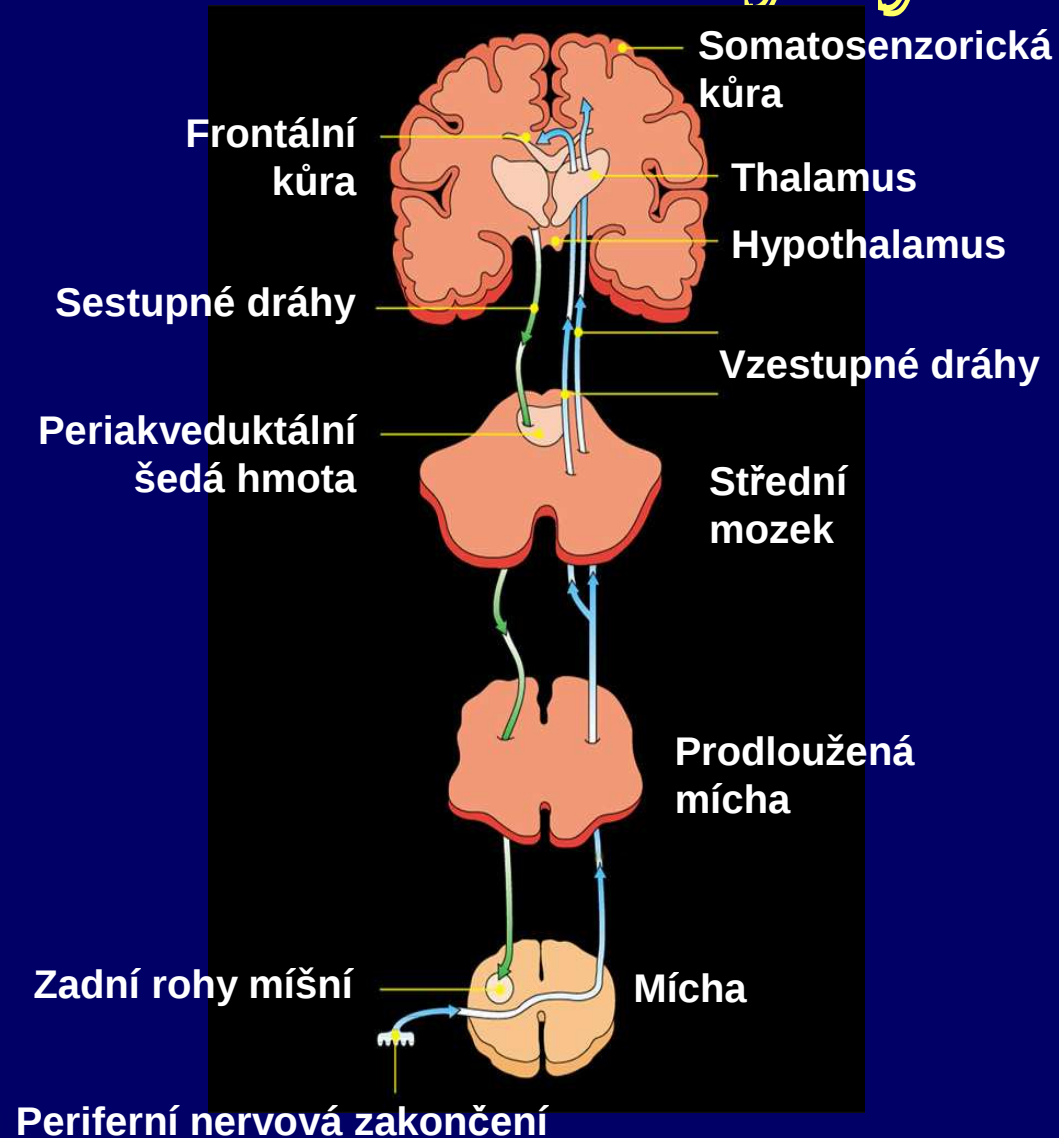
Chronická bolest - metody analgezie

- farmakoterapie – 90-95 %
- invazivní metody – 5-10 %
- rehabilitační metody, fyzikální léčba
- paliativní radioterapie
- psychoterapie

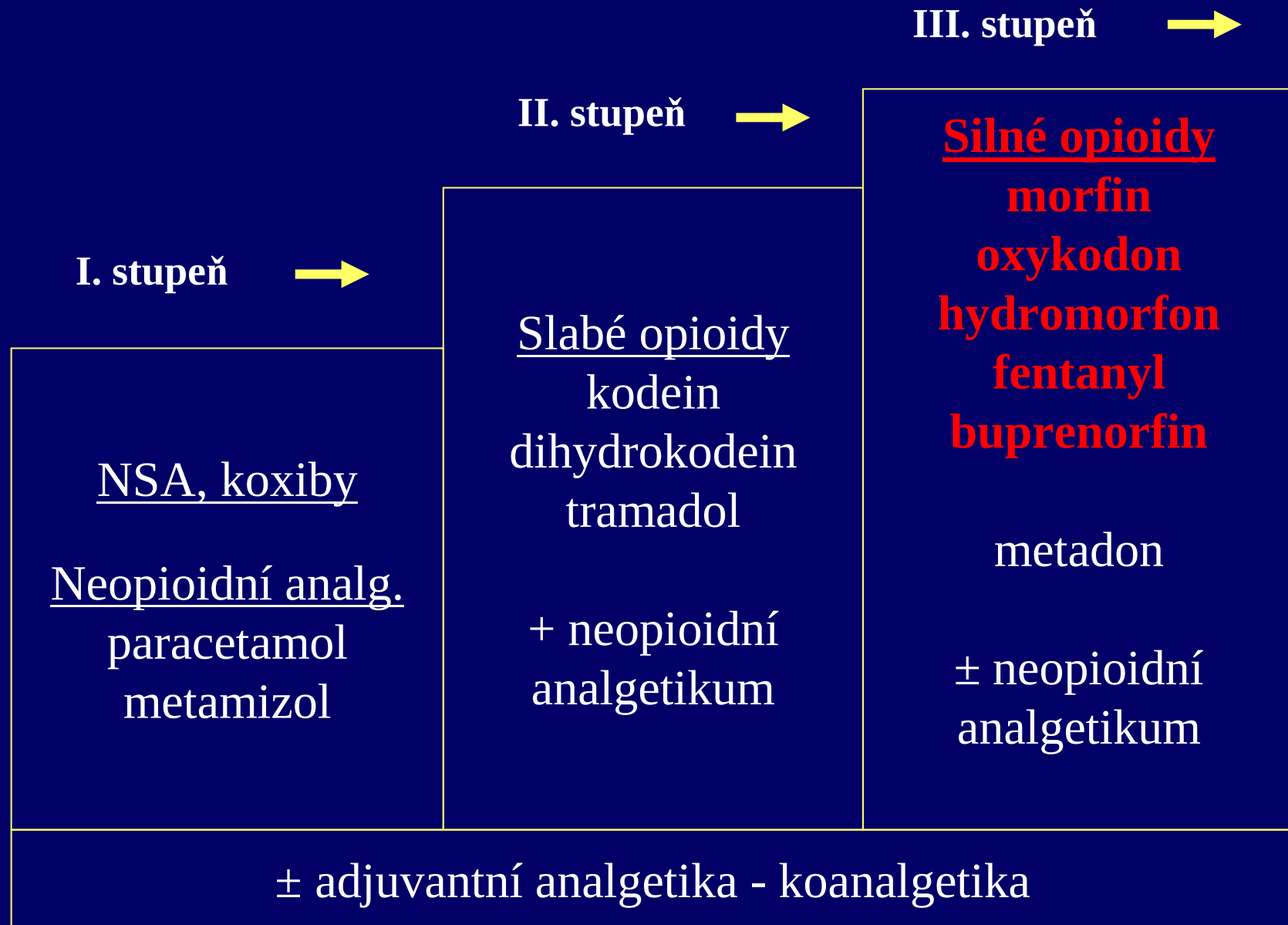
Farmakologické ovlivnění bolesti

1. Na úrovni nocisenzorů - místní anestetika, analgetika-antipyretika a NSA
2. Ovlivnění membrán nervových vláken - místní anestetika, některá antiarytmika, některé betablokátory
3. Potlačení přenosu na míšní úrovni (zadní rohy) - EDA a SAA - **opioidy**, místní anestetika, klonidin; celkové podání - **opioidy**
4. Hypotalamo-limbická oblast - ovlivnění afektivní složky bolesti - **opioidy**, antidepresiva, neuroleptika
5. Aktivace descendentního inhibičního systému - **opioidy**, antidepresiva
6. Na úrovni talamo-kortikální - **opioidní analgetika**, některá analgetika-antipyretika, některá NSA

Somatosenzorický systém



Farmakoterapie podle WHO žebříčku



I
N
V
A
Z
I
V
N
Í

P
O
S
T
U
P
Y

Rizika GI krvácení po NSA

- Vředová choroba
- Antikoagulancia
- Kortikosteroidy
- Věk > 65 let
- Délka aplikace > několik týdnů
- Ochrana – inhibitory protonové pumpy

Opioidy - analgetické indikace

- akutní bolest - per- a pooperační, poúrazová, závažná akutní onemocnění, porodnická analgezie
- nádorová bolest
- bolestivé syndromy provázející AIDS
- chronická nenádorová bolest



Opioidy - indikace dlouhodobé léčby

- Silná, krutá až nesnesitelná somatická bolest
- Nereaguje na dosavadní léčebné postupy
- Nežádoucí účinky dříve podávaných léků
- Závažné postižení tkání bez možnosti reparace
- Konkomitantní terapie nedovolí jinou analget. léčbu, možnosti vyčerpány
- Spolupracující pacient

U kterých typů neonkologických bolestí jsou opioidy indikovány?

- Nejvyšší šance - chronické bolesti zad, závažné artrotické bolesti
- Střední šance - revmatická artritida
- Poněkud menší šance - neuropatické bolesti



Opioidy – neuropatická bolest

- Jsou alespoň částečně účinné
- Větší úspěšnost u periferních neuropatických syndromů (např. PHN)
- U některých nemocných mohou být nejlepší alternativou (např. u starších nemocných jsou šetrnější než TCA nebo některá antikonvulziva)
- Většina algeziologů je však v současnosti nepovažuje za analgetika první linie u neuropatické bolesti

Galer, Dworkin: A clinical guide to neuropathic pain 2000

Dlouhodobá léčba opioidy

- Opioidy jsou účinné u všech diagnóz s výjimkou centrální bolesti
- Alespoň 1 NÚ byl zjištěn u 81 % pacientů, ale také u 51 % léčených placebem

Kalso, IASP kongres Praha 2003

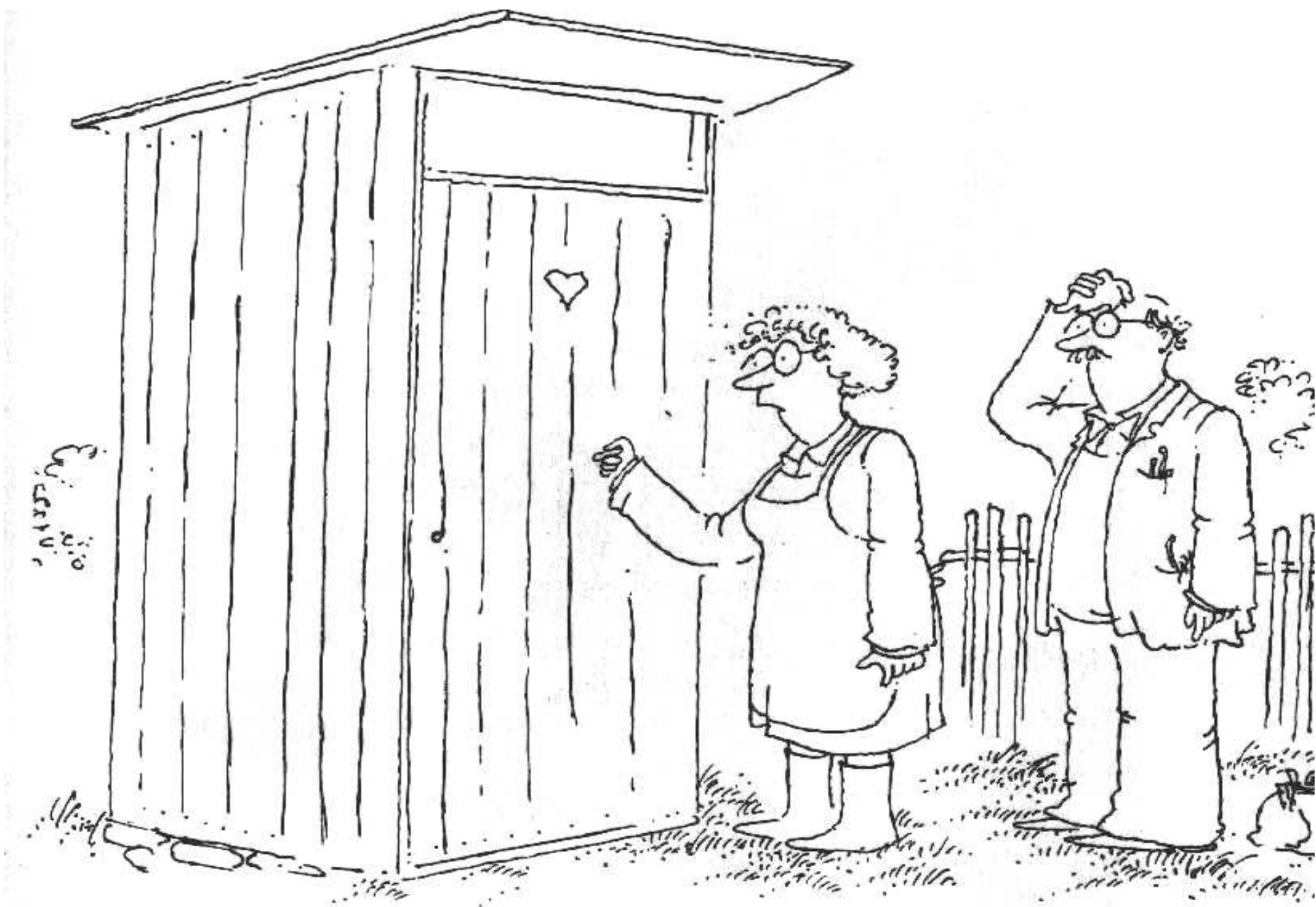
Současné názory na léčbu opioidy

- Při správném používání jsou bezpečné
- Nepoškozují orgány při dlouhodobém použití (x NSA)
- Při správném dávkování se rozvine tolerance k většině NÚ vč. kognitivních fcí (zácpa však zpravidla přetrvává)

např. Portenoy: Pain Res Manage 1996, Collett: BJA 2001

Indikace pro léčbu opioidy by měla být dána závažností bolesti a ne typem diagnózy. Podání opioidů nemusí být omezeno pouze na nemocné trpící neléčitelným maligním onemocněním.

M. Zenz et al.: Schmerz 1992



PAN DOKTOR MÁ PRAVDU, NEMŮŽEŠ BÝT POŘÁD JENOM TAM. VYLEZ, JOSEFE, TAKÉ ŽÍT JE TŘEBA !

Cíl dlouhodobé léčby opioidy

Zlepšení kvality života u pacienta s bolestí:

- významné snížení intenzity bolesti
- v ideálním případě zlepšení v oblasti fyzické, psychické, sociální i v možnosti opětovného návratu do pracovního procesu

Opioidy - způsoby podávání

- perorálně (event. sublingválně, bukálně, nazálně)
- transdermálně
- rektálně
- subkutánně
- intravenózně (injekce, infúze, PCA)
- epidurálně
- subarachnoidálně

Opioidy - dávkování u chron. bol.

- Postupně od nejnižších dávek : step up
- Zvyšovat večer
- Perorální formy s prodlouženým účinkem
- Rescue medikace
- 2 metody:
 - SR formy, zpočátku malé dávky, postupně ↑
 - IR formy (včetně infúzní terapie) – podle dávky zvolit dávku opioidu s prodlouženým účinkem

Ideální opioid - vlastnosti

- Vysoká receptorová selektivita
- Spolehlivá resorpce a vysoká biologická dostupnost
- Malá molekula
- Lipofilní vlastnosti
- Inaktivní metabolity
- Eliminace nezávislá na renální exkreci
- Nezávislost metabolismu na CYP-450
- Nízká incidence NÚ
- Nízký adiktivní potenciál
- Nízký sklon k rozvoji tolerance
- Dostupnost různých lék. forem a aplikač. cest

Silné opioidy pro dlouhodobou léčbu

- morfin
- fentanyl
- oxykodon
- hydrokodon
- buprenorfin

Silné opioidy

- Morfin – silná, krutá, nesnesitelná
 - SR – vhodný k CNNB 10, 30, 60, 100, 200 mg
 - IR – tbl (10, 20 mg), gtt, supp, inj. rescue
- Oxycontin – silná, krutá, nesnesitelná
 - SR – vhodný k CNNB 10, 20, 40, 80 mg
- Hydromorfon – silná, krutá, nesnesitelná
 - SR – vhodný k CNNB 2, 4, 8, 16, 24
- Fentanyl – silná, krutá, nesnesitelná
 - SR – TD – vhodný k CNNB 12, 25, 50, 75, 100
- Buprenorfin – silná, krutá, nesnesitelná
 - SR – TD – vhodný k CNNB 35, 52, 5, 70

Morfin

- Nadále uváděn jako zlatý standard (EAPC), a to i přes nevýhody, např.
 - Nízká dostupnost po p.o. podání (cca 30 %)
 - Aktivní metabolity
 - M-6-G – analgezie, křeče
 - M-3-G – agitace, úzkost
 - Možné uvolňování histaminu
 - Zácpa
 - Individuální farmakokinetika – genetický polymorfismus
- Nicméně – mo již nelze rigidně považovat za opioid první volby

Lejčko J. Farmakoterapie 2008

Fentanyl

- Vysoce lipofilní
- TTS fentanyl – Durogesic a generika
- TTS forma je efektivní alternativou k mo, ale je vhodný jen u pacientů se stabilní dávkou opi
- Alternativa ke kontinuálnímu s.c. morfinu u pacientů s nemožností p.o. příjmu

Fentanyl

- Slizniční fentanyl (oral transmucosal fentanyl citrate - OTFC) je účinným preparátem pro průlomovou bolest u pacientů na stabilizované dávce silných opioidů

EAPC 2002

Oxykodon

- Silný $\mu 1$ a $\mu 2$ agonista, κ agonista
- Dostupnost po p.o. podání 60-80 %
- Pocení, euforie, zmatenost, výpadky paměti
- Slabě analgeticky působící metabolity
- Zřejmě se nejlépe z opioidů uplatňuje u neuropatické bolesti

Hydromorfon

- Silný $\mu 1$ a $\mu 2$ agonista, slabší κ agonista
- 7,5x potentnější než morfin
- 2x lepší dostupnost než u mo (přes 60 %)
- Téměř farmakologicky neaktivní metabolit (hydromorfon-3-glukuronid)
- Pouze 8 % vazba na bílkoviny plazmy
- Nezávislost na CYP-450
- Mohl by být opioidem první volby u nádorové bolesti
- Blíží se ideálnímu opioidu

Hydromorfon

- Indikace – zatím uveden pro tlumení silné nádorové bolesti (WHO III)
- Udává se nižší výskyt NÚ než u mo
- Možno využít při rotaci opioidů – jako první alternativa k mo
- Palladone tobolky á 2, 4, 8, 16, 24 mg (Mundipharma)
- Jurnista (Janssen) – osmotický systém, podávání 1x za 24 hod.



Buprenorfin

- μ 1 parciální agonista, antagonist κ a slabý agonista δ receptorů
- Zpravidla se řadí mezi silné opioidy
- Vysoká rozpustnost v tucích i ve vodě, nízká m.h., tvar molekuly – průnik do tkání při slizničním, t.d. i parenter. podávání

Buprenorfin

- přibližně 25-50x silnější než hmotnostně srovnatelná dávka Mo
- Analgezie trvá déle
- Dechový útlum je zřídka
- Sublingvální, injekční a transdermální cesta podání

Transdermální buprenorfin

- V matrixovém systému
- 35, 52,5 a 70 $\mu\text{g/hod}$
- Léčba středně silné a zejména silné chronické nádorové a nenádorové bolesti
- Je možný přechod z buprenorfinu na morfin – ekvianalgetická dávka je 60x, zesílená dávka 100x, optimální dávka 80x vyšší

Twycross, 2002





Ekvianalgetické dávky opioidů

Morfin s.c.(i.m.) mg	10	20	30	40	50	60	80	100
Morfin p.o. mg	30	60	90	120	150	180	240	300
TTS fentanyl (Durogesic) µg/hod.	12,5	25		50		75	100	125
TTS buprenorfin (Transtec) µg/hod.	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140	175
Tramadol p.o. (Tramal) mg	150	300	450	600				
Tramadol i.m./i.v. (Tramal) mg	100	200	300	400				
Oxykodon p.o. (Oxycontin) mg	20 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (90)	160 (120)	200 (150)
Hydromorfon p.o. (Palladone) mg	4	8	12	16	20	24		
Dihydrokodein p.o. (DHC Continus) mg	120	240	320					

Ekvianalgetické dávky

– morfin	60 mg p.o.
– oxykodon	40 (30) mg p.o.
– hydromorfon	8 mg p.o.
– TDS buprenorfin	35 µg/hod
– TTS fentanyl	25 µg/hod

Nežádoucí účinky opioidů

- zácpa
- nauzea a zvracení
- útlum a ospalost
- kognitivní změny, zmatenost
- snížení dechové frekvence
- fyzická závislost
- psychická závislost
- tolerance
- hyperalgezie
- hormonální poruchy

Zácpa

- OBD – opioid-induced bowel dysfunction
- Nejčastější NÚ při léčbě opioidy, v průběhu léčby se nemění (nevzniká tolerance)
- Centrální i periferní účinek (plexus myentericus) – inhibice uvolňování Ach
- Potencováno TCA, spazmolytiky, setrony, sníženou mobilitou, malnutricí, hypohydratací, dysfunkcí VNS po chemoterapii
- Významně refrakterní na terapeutické intervence

Řešení zácpy

- Projímadla
- Snížený výskyt obstipace (a ospalosti) u TTS fentanylu, event. TDS buprenorfinu
- Perspektivním opatřením – opioidní antagonisté:
 - naloxon p.o.
 - metylnaltrexon – antagonist periferálních opioidních receptorů – k s.c. podávání (Relistor)

Řešení zácpy

- Naloxon

- Jedná se o centrálně i periferně působícího silného antagonistu μ opi receptorů
- Při p.o. podávání – velký efekt prvního průchodu játry (first pass efect – min. 97%) – takže účinnost zůstává téměř výhradně omezena na stěnu střevní, tedy plexus myentericus – antiobstipační efekt
- Studie OXN prokázaly identickou analgetickou účinnost OXN jako čistého OX, ale významně nižší incidenci zácpy. Nezvýšila se incidence jiných NÚ.

Oxykodon + naloxon p.o.

- V ČR již registrován
- T.č. probíhá řízení o stanovení úhrady
- Uvedení na trh v ČR se předpokládá v první půli r. 2010 pod názvem Targin
- Targin – 1 tbl s prolong. uvolň. oxyk. i nalox.
 - 5 mg oxykodonu + 2,5 mg naloxonu
 - 10 mg oxykodonu + 5 mg naloxonu
 - 20 mg oxykodonu + 10 mg naloxonu
 - 40 mg oxykodonu + 20 mg naloxonu



STOLICI MÁM PRAVIDELNOU, PANE DOKTORE. JENOM PŘI SPLACHOVÁNÍ MI STRAŠNĚ
HUČÍ V UŠÍCH...

Průlomová bolest

- Epizodické vzplanutí prudké bolesti superponované nad základní hladinu bolesti, která je při stabilizované hladině opioidů pod kontrolou.
- Zvláštní formou je incidentální bolest – při určitém pohybu nebo změně polohy (např. u kostních metastáz)
- Lékem volby – opioidy IR (15-20 % denní dávky)
- V ČR byl dosud jen morfin IR, ale nástup účinku až za 40-60 min.
- Slizniční fentanyl (oral transmucosal fentanyl citrate – OTFC) – obchází first pass játry

Opioidy k léčbě průlomové b.

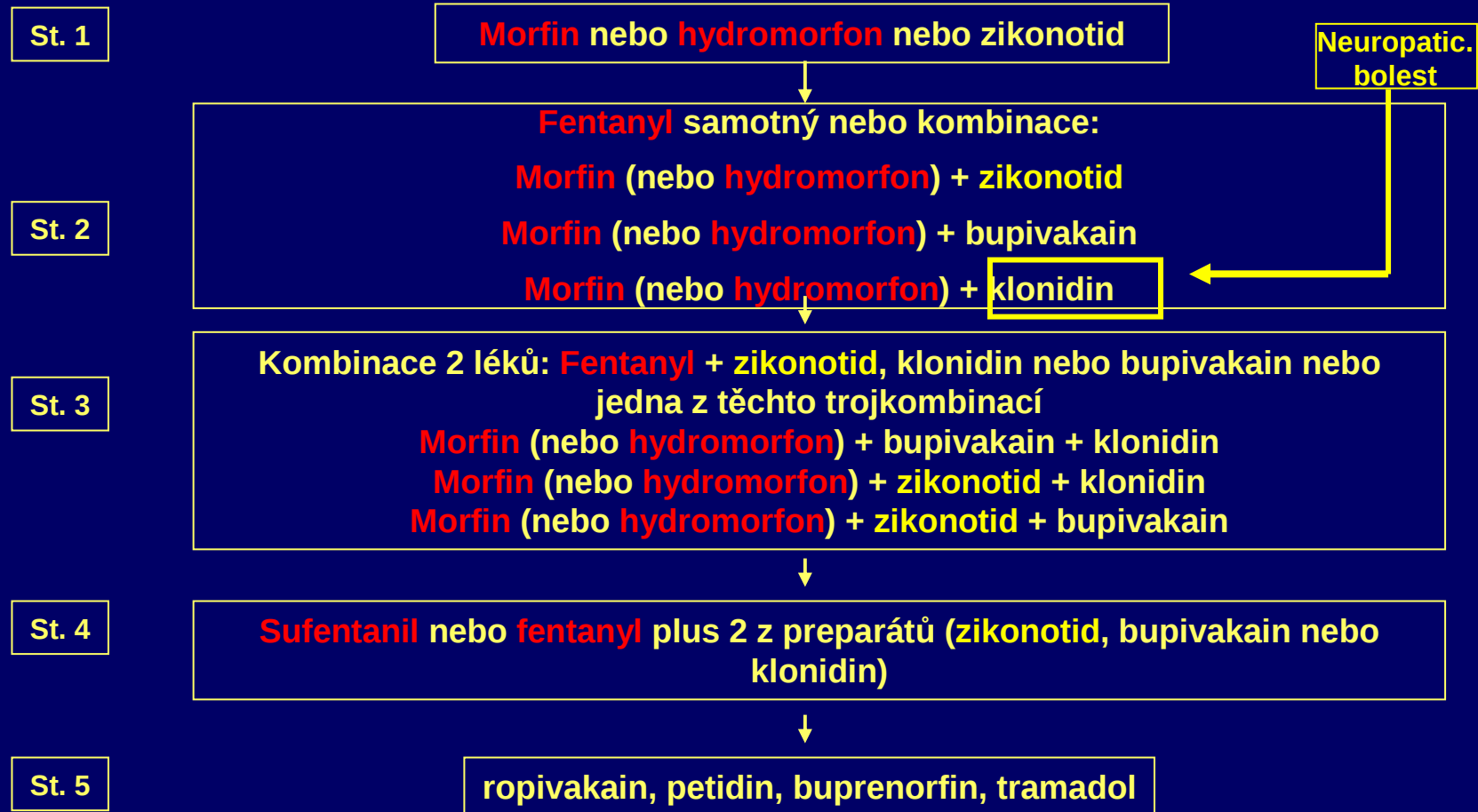
<u>Látka</u>	<u>Aplikace</u>	<u>Nástup úč.</u>	<u>Trvání úč.</u>	<u>Poč. D</u>	<u>Max DD</u>
Fen cit	tbl bukál.	5-15min	3-4h	200-400 µg	není st.
Fen cit	nasál spray	5-10 min	2-4 h	50-200 µg	není st.

Intraspinální opioidy – morfin

- Po řadě let se zdá, že by mohl přijít na trh
- MSI je již v ČR registrován, t.č. probíhá řízení o stanovení ceny a úhrady
- MSI lze podávat s.c., i.v., ED, SA
- I nadále trvá, že i.t. morfin je vysoce kvalitním opioidem pro řešení intenzivní akutní (pooperační) bolesti i bolesti chronické
- I.t. morfin je jediným opioidem, který je pro i.t. podávání schválen FDA



Konsenzuální konference 2007 (dlouhodobá intratékální analgezie)



Opi - organizační problémy

- Počet pacientů s chronickými bolestmi v ambulanci PL 200
- Poměr pac. s nádor. / nenádor. bolestí
 - PL 8 / 92 alge 22 / 78
- Poměr mírná / střední / těžká bolest
 - PL 44 / 42 / 14 alge 12 / 45 / 43

Opi - organizační problémy

- Poměr NSA / NOA / slabé opi / silné opi
PL 51 / 28 / 18 / 3 alge 21 / 11 / 36 / 32
- % lékařů předepisujících silné opi
PL 35 alge 100
- Průměrně 1,53 pacienta na silném opioidu
na 1 PL

Důvody pro nízké procento předepisování silných opioidů

- Řada PL (desítky procent !!!) nemá k dispozici tzv. opiátové recepty
- Ekonomické důvody (omezení preskripce)
- Administrativní důvody (vedení dokumentace)
- Neposkytnutí silných opioidů u intenzivních např. onkologických bolesti je postupem non lege artis !

Nejnákladnější ATC skupiny (v Kč)

1. C0 Kardiovask. systém	8,033 mld
2. L0 Antineoplast a imunomod	5,099 mld
3. <u>N0 CNS</u>	5,065 mld
10. M0 Muskuloskelet. systém	2,701 mld

Opioidy (jsou v rámci N0 CNS) 0,559 mld
(1,34 % nákladů na léky v ČR)

Podrobnější rozbor ATC

1. Statiny
2. ACE inhibitory
3. Ca antagonisté
4. NSA
5. Betablokátory
6. Neopioidní analgetika
 -
 -
 -
41. Narkotická analgetika
42. Kloktadla

Závěry ke spotřebě analgetik

Náklady na silné i slabé opioidy činí přibližně 1/3 nákladů na NSA a neopioidní analgetika

Náklady na silná analgetika představují necelé 1,5 % všech lékových nákladů

S rostoucím věkem pacientů roste i počet osob s degenerativními chorobami pohybového ústrojí i s onkologickými dg

Opioidy pro ně mohou být alternativou, která alespoň částečně pomůže zmírnit obtíže

USA – jiné problémy

Celkové náklady na léky se mezi lety 1996 a 2000 zdvojnásobily (196 mld USD)

Podíl léků proti bolesti se ztrojnásobil (1,8 mld USD)

V posledních 8 letech se ztrojnásobil počet pacientů závislých na analgetících – celkem se jedná o cca o 10 tis osob

Problémy i v Hollywoodu (např. Melanie Griffith či Matthew Perry)

Ti, kteří předepisují opioidy, jsou
ve větším nebezpečí addikce než
ti, jimž jsou podávány.

Klaus A. Lehmann, 1997

Opioidy jsou tu proto, abychom
je podávali, nikoli proto,
abychom je odpírali.

Thomas Sydenham (1624-1689)

Závěr

- V tzv. civilizovaných zemích je patrný pokrok v léčbě chronické bolesti díky
 - Zlepšujícímu se porozumění bolesti
 - Farmakoterapii
 - Sílícímu hlasu pacientů a organizací
 - Pokroku v invazivních metodách (pro užší spektrum indikací)
 - Zlepšujícímu se chápání multidisciplinarity