

ALGEZIOLOGIE

Novinky v léčbě bolesti

Hakl M., Ševčík P., Hříb R.

Anesteziologicko-resuscitační klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Souhrn

Novinky v oblasti farmakoterapie bolesti jsou jak v oblasti nových účinných látek, tak v oblasti nových lékových forem nesoucích již známé molekuly. Cílem vývoje nových léků je především snížení výskytu nežádoucích účinků, zvýšení účinnosti a docílení komfortnějších aplikačních forem. V oblasti opioidů patří mezi novinky hydromorfon s řízeným uvolňováním, fentanyl v matrixové transdermální formě a transdermální fentanyl lonsys určený k léčbě akutní pooperační bolesti. lonsys umožňuje – vedle stabilní základní dávky fentanylu – také pacientem řízené podání bolusu rychle se vstřebávajícího fentanylu. lonsys bude prvním aplikačním systémem svého druhu na trhu. V oblasti antikonvulziv přichází v roce 2005 nová účinná látka pregabalin v preparátu Lyrica. V roce 2006 se pravděpodobně setkáme s novým antidepresivem s vlastním analgetickým účinkem. V oblasti neuromodulací pokračuje trend miniaturizace a prodlužování životnosti zařízení. Dva největší výrobci těchto zařízení na světě představili na 7th INS World Congress v Římě své novinky. Společnost Medtronic přichází s dobíjitelným neurostimulátorem Revita a novou programovatelnou pumpou SynchroMed II. Firma ANS představila neurostimulátor Renew využívající externí zdroj energie.

Klíčová slova: hydromorfon – fentanyl – lonsys – pregabalin – duloxetin – neuromodulace

Abstract

What's new in the pharmacotherapy of pain?

New developments in the pharmacotherapy of pain have brought both new drugs and new delivery forms of already established substances.

The aim of the development of new drugs is first of all reducing the occurrence of undesirable side effects, an increase in efficiency and more comfortable modes of application.

The new opioid formulas include controlled-release hydromorfon, matrix transdermal delivery of fentanyl and lonsys transdermal fentanyl for treatment of acute postoperative pain.

lonsys combines fixed background delivery of fentanyl and patient-controlled bolus administration of rapidly absorbing fentanyl. lonsys will be the first application system of its kind on the market.

Our choice of anticonvulsants grew with the new medication Pregabalin (brand name Lyrica) in 2005. We will probably encounter a new, true analgesic antidepressant next year. In the field of neuromodulation there is a continuing trend of miniaturization and prolonging the lifespan of devices. Two of the leading manufacturers of these devices introduced their new products at the 7th INS World Congress in Rome. Medtronic introduced a rechargeable neurostimulator Revita and a new programmable SynchroMed pump. ANS introduced their Renew neurostimulator (radio-frequency (RF) system) using an external power source.

Key words: hydromorphon – fentanyl – lonsys – pregabalin – duloxetin – neuromodulation

Anest. intenziv. Med., 17, 2006, č. 2, s. 78–81.

Hydromorfon

V posledním desetiletí se na trhu objevila řada opioidů ve formách umožňujících dlouhodobé podávání pacientům s chronickou bolestí onkologického i neonkologického původu.

Hydromorfon je semisyntetický analog morfinu s chemickou strukturou velmi podobnou morfinu. Poprvé byl syntetizován v Německu v roce 1921, do klinické praxe byl uveden v roce 1926 [1, 2]. Hydromorfon je čistý $\mu 1$ agonista s malou afinitou ke kapa a sigma receptorům [3]. Účinnost hydromorfonu je ve srovnání s morfinem 5–10krát větší.

V roce 2004 byl v České republice registrován a postupně se dostává na trh preparát hydromorfonu firmy Mundipharma – hydrochlorid s prodlouženým uvolňováním – Palladone v tobolkách o síle 2, 4, 8,

16 a 24 mg. Palladonové kapsle vykazují bifazický efekt uvolňování účinné látky. První fáze zajišťuje okamžité uvolnění hydromorfonu k rychlému dosažení dostatečné plasmatické koncentrace. Tato fáze je následována fází s postupným pomalým uvolňováním hydromorfonu, která trvá asi 24 hodin. Stabilní plasmatické koncentrace je dosaženo po 2–3 dnech pravidelného užívání. Biologický poločas hydromorfonu je 18,6 hodin. Farmakokinetika hydromorfonu není ovlivněna příjmem potravy. Vazba hydromorfonu na plasmatické bílkoviny je pouze 20% [4, 5, 6, 7]. To umožňuje předvídatelnější efekt u hypoproteinemických pacientů nebo u pacientů s vyšším počtem léků, které by mohly soupeřit o vazbu na plasmatické bílkoviny. Hydromorfon se metabolizuje na neaktivní hydromorfon-3-glukuronid. V této formě je převážně

také ledvinami vylučován [8]. Palladone vykazuje velmi dobrý analgetický efekt, dobrou snášenlivost a relativně nízký výskyt nežádoucích účinků. Významnou měrou se podílí na zvýšení kvality života u pacientů trpících jak onkologickou, tak i nenádorovou bolestí [9].

Fentanyl

Již více než 10 let je na českém trhu dostupný transdermální fentanyl pod názvem Durogesic. Za tuto dobu nespočet studií prokázalo jak jeho výbornou terapeutickou účinnost [10, 11, 12, 13, 14, 15], tak i dobrou snášenlivost [7, 11, 16, 17, 18, 19, 20]. V roce 2005 byl již poněkud zastaralý rezervoárový transdermální systém nahrazen systémem matrixovým. Tento nový systém vykazuje lepší terapeutickou spolehlivost, bezpečnost a v neposlední řadě i farmakoekonomiku. Základním požadavkem na transdermální lékovou formu je její dostatečná přilnavost k povrchu těla. Nová matrixová forma zajišťuje 90% přilnavost po dobu 72 hodin u 92,6 % pacientů, zatímco starší rezervoárový systém vykazoval tuto schopnost pouze u 60 % pacientů. Matrixový systém vykazuje i výrazně nižší lokální dráždivost kůže. První studie potvrzují, že zatímco známky lokálního podráždění vykazovalo téměř 33 % pacientů s rezervoárovým typem náplasti, v případě matrixového systému to bylo pouze 6 % a po odlepení druhé náplasti dokonce jen 2 % všech pacientů [21].

Ionsys

Novinkou v léčbě pooperační bolesti je systém Jonsys, který právě prochází registračním řízením pro použití v České republice. Jedná se o transdermální bezehlový systém s řízeným uvolňováním fentanylu s možností přídavných bolusů určený pro léčbu akutní pooperační bolesti. Frekvenci bolusů si určuje sám pacient, nejvýše však 6krát za 10 minut. Systém Ionsys obsahuje dva hydrogelové rezervoáry, z nichž jeden je elektronicky ovládán patientským tlačítkem pro rychlé uvolnění účinné látky. Ionsys je schopen uvolnit až 240 mikrogramů fentanylu za hodinu, s maximem 80 přídavných dávek denně [22]. Bude se jednat o první transdermální pacientem řízenou analgezii na trhu.

Pregabalin

V letošním roce byl uveden firmou Pfizer nový lék pro léčbu neuropatické bolesti s názvem Lyrica s účinnou látkou pregabalinem.

Pregabalin se váže na $\alpha_2\text{-}\delta$ podjednotku presynaptických neuronů, která je spojena s napětově závislými kalciovými kanály. Tato vazba je šestkrát silnější než vazba gabapentinu [23, 24, 25]. Pevná vazba pregabalínu omezuje vstup kalcia do nervových zakončení, a tím snižuje uvolňování řady neurotransmiterů včetně glutamátu, noradrenalinu a substance P. Pregabalin vedle antikonvulzivního účinku vykazuje i efekt anxiolytický a analgetický. Pregabalin je neaktivní na GABA receptorech. Maximální plasmatické

hladiny pregabalínu je dosaženo již po jedné hodině od užití tablety, absorpce není ovlivněna příjmem potravy [26]. Pregabalin je efektivní u léčby neuropatické bolesti. Rozsáhlé sledování pacientů s postherpetickou neuralgií léčených pregabalinem prokázalo u čtvrtiny pacientů ústup bolesti o více než 50 % a signifikantní zlepšení bolesti a spánku již po týdnu užívání preparátu. Obecně byl pregabalin velmi dobře tolerován. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly závratě a somnolence. Jejich intenzitu však většina pacientů udávala jako mírnou [26]. Lyrica je k dispozici v síle 75, 150 a 300 mg. Příznivý farmakokinetický profil umožňuje dávkování 2krát denně [27].

Duloxetin

V České republice se připravuje k registraci nové antidepresivum Cimbalta, která obsahuje účinnou látku duloxetin. Duloxetin je látka s antidepresivním účinkem a s prokázanou analgetickou účinností u neuropatické bolesti. Princip účinku duloxetinu spočívá v blokádě zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu v CNS, které se výraznou měrou podílí na descendentních tlumivých mechanismech bolesti. Rozsáhlá studie s duloxetinem u diabetické neuropatické bolesti prokázala při denní dávce 60–120 mg signifikantní terapeutický efekt [28]. Cimbalta se vyrábí v síle 30 mg.

Neuromodulace

V oblasti neuromodulací pokračuje trend zmenšování neuromodulačních zařízení a prodlužování jejich životnosti. Dva největší výrobci neuromodulačních zařízení na světě – firmy ANS a Medtronic – přišly s neurostimulátory s dobíjitelným zdrojem napětí. Společnost Medtronic představila v roce 2005 neurostimulátor Restore s životností prodlouženou na 9–15 let, možností použití vyšších stimulačních proudů a možností dobíjení. Frekvence dobíjení je 1krát týdně až měsíčně a doba dobíjení podle výrobce nepřesáhne 5 hodin. Vlastní proces dobíjení je realizován přenosným dobíjecím zařízením. Další novinkou firmy Medtronic je nová programovatelná pumpa pro subarachnoidální aplikaci léků Synchromed II. Tato pumpa nabízí oproti stávajícímu typu Synchromed EL o 30 % menší tloušťku a o 20 % nižší hmotnost, nebo naopak při zachování stávajících rozměrů zvýšený obsah rezervoáru na 40 ml. Synchromed II umožňuje i snazší manipulaci při implantaci, nevyžaduje zahřívání. Nový software umožňuje automatický výpočet objemu katétru. Nemalou výhodou je i zvětšení průměru plnicího portu. Firma ANS přichází s přístrojem Renew, který využívá externí zdroj energie a implantovaný konvertor, který je schopen převést radiofrekvenční signál procházející kůží na elektrickou energii vedenou elektrodami k zadním míšním provazcům.

Vedle nových neuromodulačních aplikačních systémů se objevují i nové látky vhodné k intratekální aplikaci.

V současnosti je k dispozici několik skupin léků pro

intratekální podávání – opioidy, místní anestetika, alfa-2 agonisté, NMDA antagonisté, GABA agonisté, neuron-specifické blokátory vápníkových kanálů. V roce 2003 navrhl panel expertů, tzv. Polyanalgesic Consensus Conference, léčebný algoritmus pro intratekální podávání léků [29]. V tomto algoritmu jsou morfin a hydromorfon považovány za léky první volby, přídavek bupivakainu a klonidinu za léčbu druhé volby. Pro analgetickou léčbu jsou občas nutné kombinace preparátů, což může mít za následek rizika kontaminace nebo interakce léků. Experimentálně byly do subarachnoidálního prostoru podávány i další látky – inhibitory syntézy prostaglandinů, inhibitory excitatorních aminokyselin, inhibitory acetylcholinesterázy, tricyklická antidepresiva, labetalol, nesteroidní antirevmatika, adenosintrifosfát, somatostatin.

U složitých bolestivých syndromů byla prokázána větší efektivita léčby pomocí implantovaných systémů k aplikaci látek (IDDS – implantable drug delivery systems) než při celkové farmakoterapii, při signifikantně snížených nežádoucích účincích typu únavy a sedace.

Doporučené maximální dávky a koncentrace pro intratekální (i. t.) podávání: morfin – 15 mg/den, 30 mg/ml; hydromorfon (není u nás pro tento typ podávání k dispozici) 10 mg/den, 30 mg/ml; bupivakain 30 mg/den, 38 mg/ml; klonidin 1 mg/den, 2 mg/ml [29].

Zikonotid – neuron-specifický blokátor vápníkových kanálů – je první látkou uznanou FDA pro subarachnoidální podávání po dlouhých 20 letech. Zikonotid je indikován pro léčbu závažné chronické bolesti u pacientů, u nichž jiný způsob celkové nebo i. t. léčby selhal nebo byl zatížen závažnými nežádoucími účinky. Zikonotid je neopioidní analgetikum, syntetický ekvivalent přirozeného konopeptidu vyskytujícího se v mořském hadovi *Conus magus*. Váže se na N-typ kalciových kanálů umístěných na primárních nociceptivních A-delta a C aferentních nervech v povrchových vrstvách zadních míšních rohů (Rexedovy zóny I a II). Podle studií na zvířatech se zdá, že zikonotid blokuje vstup vápníku do presynaptického nervového zakončení, a tak omezuje uvolňování excitatorních neurotransmiterů z primárního aferentního nervu do synapse [30].

Bezpečnost a účinnost zikonotidu byla studována ve 3 dvojité slepých, placebem kontrolovaných multicentrických studiích na celkem 457 pacientech (268 pacientů obdrželo zikonotid, 189 placebo). Pacienti léčení zikonotidem měli statisticky významné zlepšení ve VAS. Bezpečnost zikonotidu byla zjišťována u více než 1200 pacientů při celkem 662 „pacientorocích“ expozice této látky. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 25 % nemocných) byla závrativost, nauzea, zmatenost, bolest hlavy, somnolence, nystagmus, slabost, bolest.

V průběhu léčby zikonotidem se mohou vyskytnout závažné psychiatrické a neurologické příznaky a nemocní s anamnézou psychózy nejsou pro léčbu zikonotidem indikováni. Pacienti by měli být opakovaně sledováni pro možný výskyt kognitivních změn,

halucinací, změn nálady a vědomí. V případě závažných nežádoucích účinků lze přerušit léčbu okamžitě bez rizika příznaků z odnětí [30].

V průběhu klinických studií se vyskytla elevace sérové kreatininkinázy, proto by CK měla být monitorována opakovaně (zpočátku po 2 týdnech, posléze po měsíci) [30].

Intratekální léčba závažné chronické bolesti je důležitou modalitou pro mnoho pacientů, u nichž léčba klasickými metodami nebyla dostatečná. Při současných pokrocích v neurovědách a nově dostupných léčích pro i. t. podávání mají lékaři a jejich pacienti k dispozici rozšiřující se spektrum možností pro optimalizaci léčby chronické bolesti.

Genetika

Již několik let se tým brněnských výzkumníků zabývá vlivem genetiky na vnímání bolesti. Ve své poslední studii publikované v roce 2005 prokázali vztah mezi subjektivním vnímáním intenzity akutní pooperační bolesti a M235T polymorfismem pro angiotenzinogen [31].

Závěr

Léčba chronické bolesti je poslední dobou velmi dynamicky se rozvíjející oblast medicíny. Výrobci téměř každoročně přicházejí s novými účinnými látkami, novými aplikačními formami nebo alespoň novými indikačními oblastmi již používaných léků. Vedle široké nabídky léků v oblasti farmakoterapie bolesti mají dnešní algeziologové k dispozici i nové možnosti v oblasti invazivních metod. Velké naděje jsou vkládány především do velmi rychle se zdokonalujících neuromodulačních metod, které možná již v brzké budoucnosti díky miniaturizaci, prodlužování životnosti a zejména snižování pořizovacích nákladů budou stále více zasahovat do oblasti dnes vyhrazené pouze nákladné a často i málo efektivní farmakoterapii.

Literatura

1. Hagen, N. A., Thirlwell, M. P., Dhaliwal, H. S. et al. Steady-state pharmacokinetics of hydromorphone and hydromorphone-3-glucuronide in cancer patients after immediate and controlled release hydromorphone. *J. Clin. Pharmacol.*, 1995, 35, p. 37–44.
2. 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.
3. 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, p. 877–880.
4. 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.
5. Quigley, C. *Hydromorphone for acute and chronic pain*. Cochrane database Syst. Rev., 2002, 3447.
6. Sitting, H. Sustained-release hydromorphone reduces

- severe pain and improves quality of life. *MMW-Fortschr. Med.*, 2004, p. 3–4, 95–98.
7. **Sohn, W.** Hydromorphon – ein starkes Opioid mit Vorteilen bei der Verstoffwechselung. *Fortschritte der Medizin*, 2003, 121, s. 51–55.
 8. **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.
 9. **Sitting H.** Sustained-release hydromorphone reduces severe pain and improves quality of life. *MMW-Fortschr. Med.*, 2004, s. 3–4, 95–98.
 10. **Allan, L., Hays, H., Jensen, N. H. et al.** Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine by treating chronic non-cancer pain. *BMJ*, 2001, 322, p. 1154–1158.
 11. **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.
 12. **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.
 13. **Newshan, G., Lefkowitz, M.** Transdermal fentanyl for chronic pain in AIDS: a pilot study. *J. Pain Symptom Manage.*, 2001, 21, p. 69–77.
 14. **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.
 15. **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.
 16. **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.
 17. **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.
 18. **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. *Cur. Med. Opin.*, 2002, 178, p. 488–498.
 19. **Sohn, W.** Hydromorphon – ein starkes Opioid mit Vorteilen bei der Verstoffwechselung. *Fortschritte der Medizin*, 2003, 121, s. 51–55.
 20. **Mystakidou, 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.
 21. **Freynhagen, R.** Switching from Reservoir to Matrix Systems for the Transdermal Delivery of Fentanyl: A Prospective, Multicenter Pilot Study in Outpatients with Chronic Pain. *J. Pain Symptom Manage.*, 2005, 30, 3, p. 289–297.
 22. **Sinatra, R.** The fentanyl HCl patient-controlled transdermal system (PCTS): an alternative to intravenous patient-controlled analgesia in the postoperative setting. *Clin. Pharmacokinet.*, 2005, 44, Suppl 1, p. 1–6.
 23. **Bailer, 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.
 24. **Hindmarch, I., Trick, L., Ridout, F.A.** A double-blind, placebo- and positive-internal-controlled (alprazolam) investigation of the cognitive and psychomotor profile of pregabalin in healthy volunteers. 2005, 183, 2, p. 133–143.
 25. **Zareba, G.** Pregabalin: a new agent for the treatment of neuropathic pain. *Drugs Today*, 2005, 41, 8, p. 509–516.
 26. **Sabatowski, R., Gálvez, R., Cherry, D. A. et al.** Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain*, 2004, 109, p. 26–35.
 27. **Doležal, T.** Postavení pregabalinu v terapii neuropatické bolesti. *Bolest*, 2005, 8, s. 16.
 28. **Goldstein, A., Lub, Y., Detke, M., Leeb, T., Iyengar, S.** Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*, 2005, 116, p. 109–118.
 29. **Hassenbusch, S. J., Poctenou, R. K., Cousins, M. et al.** Polyanalgesic Consensus Conference 2003: an update of the management of pain by intraspinal drug delivery – report of an expert panel. *J. Pain Symptom Manage.*, 2004, 27, p. 540–563.
 30. **PRIALT (package insert).** San Diego, Calif: Elan Pharmaceuticals, Inc. 2004.
 31. **Hrazdilová, O., Šerý, O., Pitelová, R., Ševčík, P.** Vztah mezi M235T polymorfizmem pro angiotenzinogen a inzerčním/delečním polymorfizmem pro angiotenzinogen-konvertující enzym a vnímání akutní bolesti. *Bolest*, 2005, 8, s. 18–19.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Marek Hák, PhD.
Fakultní nemocnice u svaté Anny
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: marek.hak@fnusa.cz