

LÉČENÍ CHRONICKÉ BOLESTI POMOCÍ OPIOIDNÍCH NÁPLASTOVÝCH FOREM

MUDr. Dana Vondráčková

Klinické centrum pro léčbu bolesti FN Na Bulovce, Praha

Opioidní terapie chronické bolesti nenádorového původu je stále ve větší oblibě. Nejvhodnější jsou formy opioidů, které udrží dostatečně dlouho účinnou hladinu. Běžně dostupné jsou perorální formy opioidů s postupným uvolňováním účinné látky. Jejich doba působení je většinou 12 hodin, u některých forem i 24 hodin. Transdermální formy jsou relativně nový způsob použití opioidů a oproti perorálnímu podání mají výhodu v držení hladiny až 72 hodin. Transport přes kůži vyžaduje, aby byly splněny určité podmínky a těmto podmínkám vyhovuje fentanyl a buprenorfin. Klinické použití obou léčivých přípravků bylo ověřeno v mnoha studiích, kde byly také popsány nežádoucí účinky, které se během léčby objevily. Volbu nejvhodnějšího opioidu určují jeho vlastnosti, charakter bolesti a individuální vnímavost pacienta. V poslední době čím dál častěji hraje ve výběru roli i ekonomická efektivnost.

Klíčová slova: transdermální aplikace, opioidy, chronická nenádorová bolest, neuropatická bolest, fentanyl, buprenorfin.

Neurol. pro praxi, 2006; 4: 203–209

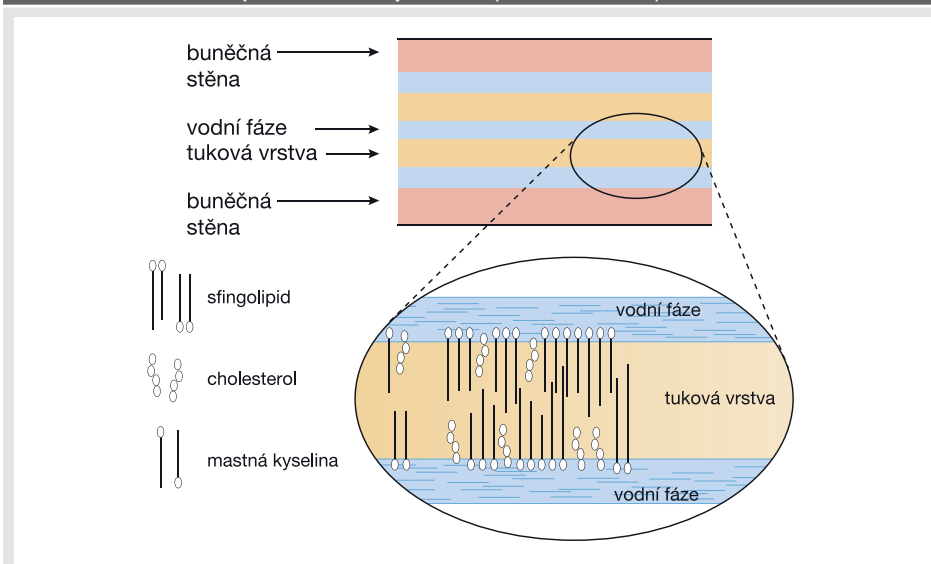
Úvod

Podávání léků přes kůži formou náplasti je moderní terapeutický přístup k léčení chronických poruch a nemocí. Jsou např. známé hormonální náplasti pro substituci v klimakteriu. Nitrátové a skopolaminové náplasti patří mezi první náplastové formy. Nikotinové náplasti jsou běžně dostupné pro odvykání kouření ke snížení abstinčních příznaků.

Náplast zajišťuje vyrovnanou plasmatickou hladinu léku bez kolísání, bez zatížení zažívacího traktu, bez nutnosti několikrát denně brát léky. Tyto vlastnosti jsou velmi výhodné pro léčení chronické bolesti a tak byl sortiment opioidů rozšířen o transdermální formu s dlouhodobým systémovým účinkem. Správné užívání náplasti umožňuje komfortní terapii chronické nádorové i nádorové bolesti. Účinnost jedné náplasti většinou trvá 3 dny. Na druhou stranu však neuvážené použití, dokonce bez dobré znalosti účinku, nežádoucích účinků a způsobu aplikace, může přinášet řadu komplikací. Dochází k paradoxní situaci, kdy lékař by nedal morfin pacientovi s krutou bolestí ze strachu před vznikem závislosti a útlumu dýchání, ale bez obav nalepí opioid, který má mnohonásobně vyšší účinnost než morfin. Někteří lékaři si neuvědomují, že náhlé odnětí náplasti může vyvolat velmi nepříjemné a někdy i nebezpečné příznaky z náhlého vysazení léku, nesprávně označované jako abstinční syndrom. Jedná se však o zcela jinou příčinu, než jak ji známe u drogové nebo i lékové závislosti. Tam jde o psychickou závislost.

Léčba opioidy není jednoduchá, zvláště u nenádorové bolesti. Než se lékař rozhodne k této léčbě, měl by se dokonale seznámit s lékem, jeho působením, nežádoucími účinky a u náplasti s obtížnější regulací dávky. Je třeba počítat s individuálními potřebami pacientů a základem chronických bolestivých stavů. Pacient indikovaný k opioidní terapii je spolupracující, ukázněný a hlavně motivovaný. Nedostatečné zlepšení funkcí může být důvodem pře-

Obrázek 1. Intercelulární prostor v rohovějící vrstvě (stratum corneum)



rušení této léčby. Cílem článku je seznámit s opioidy v náplastové formě, jejich přednostmi i úskalími při užívání zvláště v neurologické praxi.

Historie přenosu léků kůží

Poprvé byl náplastovou formou podáván v roce 1980 skopolamin.

Později byla náplastová forma použita pro glyceryl trinitrát, lék s extrémně krátkou eliminační dobou (okolo 3 minut), jako jediná možnost udržení jeho vyrovnané hladiny.

Lokální působení léku je známé z náplasti Capsicole, kde účinnou lokálně analgetickou látkou je capsaicin. V poslední době máme diklofenak v náplastí s lokální účinností 12 hodin, vhodný pro muskuloskeletální bolesti. Stále větší oblibě, zatím jen v zahraničí, se těší lidokainové (lokální anestetikum) náplasti s lokálním působením a velmi dobrou účinností zejména u neuropatické bolesti. Farmakologické vlastnosti naposledy jmenovaných látek však umož-

ňují jen působení v místě aplikace. Tím se liší od transdermálních systémů, které lokálně nepůsobí vůbec, ale mají systémovou účinnost.

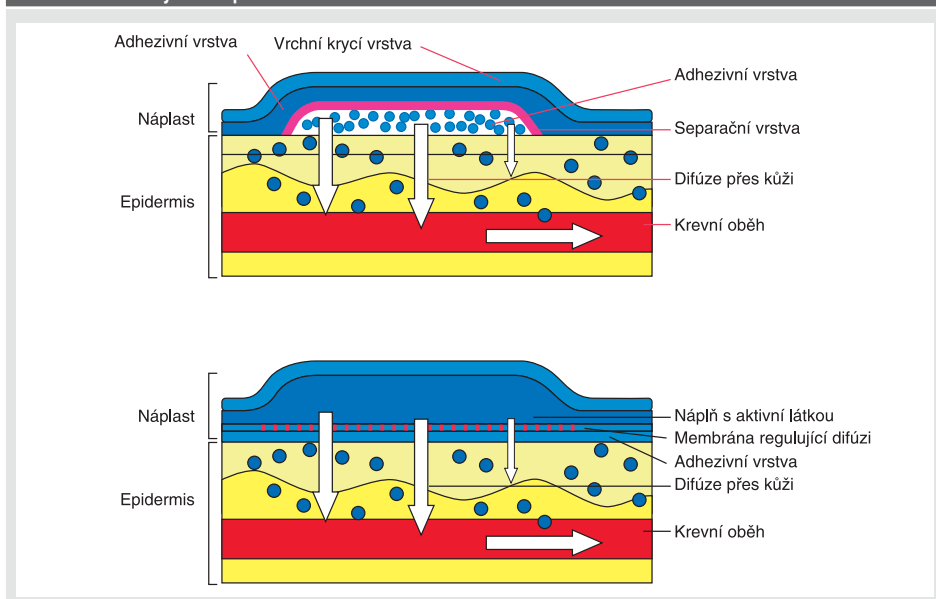
Léčebné náplasti se systémovým účinkem jsou známé z podávání hormonů (estradiol) pro substituční terapii. Transdermální způsob podávání léků má budoucnost u řady nemocí, kde právě kontinuální aplikace může zlepšit léčebné výsledky, protože zaručuje dlouhodobě stálou hladinu léku např. u hypertenze, Parkinsonovy choroby atd.

Náplasti s transdermálním přenosem opioidu (fentanylu a buprenorfinu) jsou velkým pokrokem pro léčení velmi silné chronické bolesti. Mají systémovou účinnost bez lokálního efektu.

Proč používat náplastové formy?

Po podání běžné tablety léku dochází k relativně rychlému nástupu účinku s prudkým vzestupem hladiny, s následným relativně rychlým poklesem plasmatické hladiny léku. Ještě patrnější je tento efekt

Obrázek 2. Druhy TD náplastí



u injekcí. Pokud chceme udržet vyrovnanou hladinu a kontinuální léčebný efekt, je nutné dávku často opakovat několikrát denně a také v noci. Perorální léky s prodlouženým účinkem mají pomalejší nástup účinku a dokáží udržet vyrovnanou hladinu několik hodin, proto se mohou podávat v delších časových intervalech (12–24 hod.). Ještě lepšího efektu je dosaženo vstřebáváním kůží, proto jsou výhodné náplastové formy, které poskytují většinou 3denní, ale také až 7denní vyrovnanou hladinu podávaného léku.

Transdermální přenos léku také obchází prvotní vstup jater.

Pro pacienty s obtížným polykáním, s nádory v oblasti hlavy a krku a pro pacienty s nádory zažívacího traktu provázené nauzeou a zvracením byl perorální příjem opioidů nemožný, byli odkázáni pouze na injekční formy (i. v., s. c., spinálně). Transdermální systém přinesl pro tyto pacienty novou kvalitu života. Jednoznačné výhody má transdermální léková forma u závažných chronických bolestivých stavů spojených s překážkami perorálního užívání. Transdermálním přenosem je také sníženo přímé působení opioidu na střevní opioidní receptory a proto je nižší riziko výskytu zácpy, která je jinak běžným nežádoucím účinkem při užívání opioidů. Náplastové formy poskytují dlouhodobou úlevu od bolesti bez opakovaného denního užívání analgetik. Stablní hladina analgetika je rovněž prevencí nadužívání a vzniku závislosti.

V neposlední řadě je tento způsob léčení preferován pacienty jako pohodlný, nezatěžující dennodenním užíváním analgetik, bez větších bolestivých vzplanutí.

Podmínky pro transdermální přenos

Látka, kterou chceme podat transdermálně, musí projít vrstvami kůže do kapilární a lymfatické sí-

tě uložené v podkoží. Zásadní je průnik vrstvami rohovčích buněk, které jsou proloženy vrstvou vodní a lipofilní (obrázek 1). Nejpravděpodobnější je meandrovitý průnik látky mezi rohovčích buňkami přes lipofilní vrstvu (9). Procházet mohou jen liposolubilní látky s malou molární hmotností. Množství pronikající látky za 24 hodin je závislé na fyzikálních zákonech, kde hraje důležitou roli koeficient permeability. Těmto podmínkám vyhovují dva opioidy, buprenorfin a fentanyl. Např. morfin je hydrofilní, má větší molární hmotnost než oba jmenované opioidy a proto proniká kůží tisíckrát pomaleji než fentanyl. Pro transdermální přenos je tedy nevhodný.

Pro transport kůží jsou důležité i lokální podmínky. Roli hrají individuální rozdíly, místní kapilární průtok a teplota (zvýšení teploty vede k rychlejšímu uvolňování a transportu). Rychleji proniká látka poraněnou kůží (stačí mikrotraumata po oholení).

Transdermální aplikace léků

Náplast, ze které se uvolňuje účinná látka, je konstruována v zásadě dvojím způsobem (obrázek 2). První typ je rezervoárový, kde je látka v gelovém médiu v rezervoáru krytém permeabilní membránou a adhezivní folií. Druhým způsobem je maticový systém, kde je účinná látka rozptýlená v adhezivní vrstvě. U některých systémů je účinná látka ještě chráněná separační folií. Před použitím je třeba vždy odstranit nepropustnou krycí, ochrannou vrstvu.

Od těchto systémů se liší zatím nejmodernější způsob transdermálního přenosu, iontoforetický systém. Ve dvou hydrogelových rezervoárech je opioid a stlačením terče se systém aktivuje pomocí LED diody (obrázek 3). Systém je adhezivní vrstvou připevněn na kůži. Na rozdíl od předchozích typů se tento typ hodí pro akutní bolest, díky bezprostřední-

mu uvolňování kontrolovaného množství účinné látky. Je určen hlavně pro pooperační bolest a funguje jako pacientem kontrolovaná analgezie. Opioidem je fentanyl, který dobře prostupuje kůží.

Silné opioidy

Opioidy jsou syntetické nebo polosyntetické látky podobné opiu, extraktu z nezralých makovic. Opium bylo již před mnoha staletími použito pro tlumení bolesti.

Opioidy obsazují a agonisticky působí na μ receptorech v centrálním nervovém systému. Kromě μ receptorů byly objeveny ještě kapa a delta (κ , δ) receptory. Působení na nich je méně významné. Fentanyl, morfin, hydromorfon a oxyodon jsou opioidy s plným agonistickým působením na těchto receptorech. Velmi pravděpodobně obsazují různé podskupiny μ receptorů nebo se mírně liší farmakokinetickými vlastnostmi. Proto je možné silné opioidy vzájemně zaměňovat při takzvané rotaci opioidů pro nepříjemné nežádoucí účinky, nebo nedostatečný analgetický efekt.

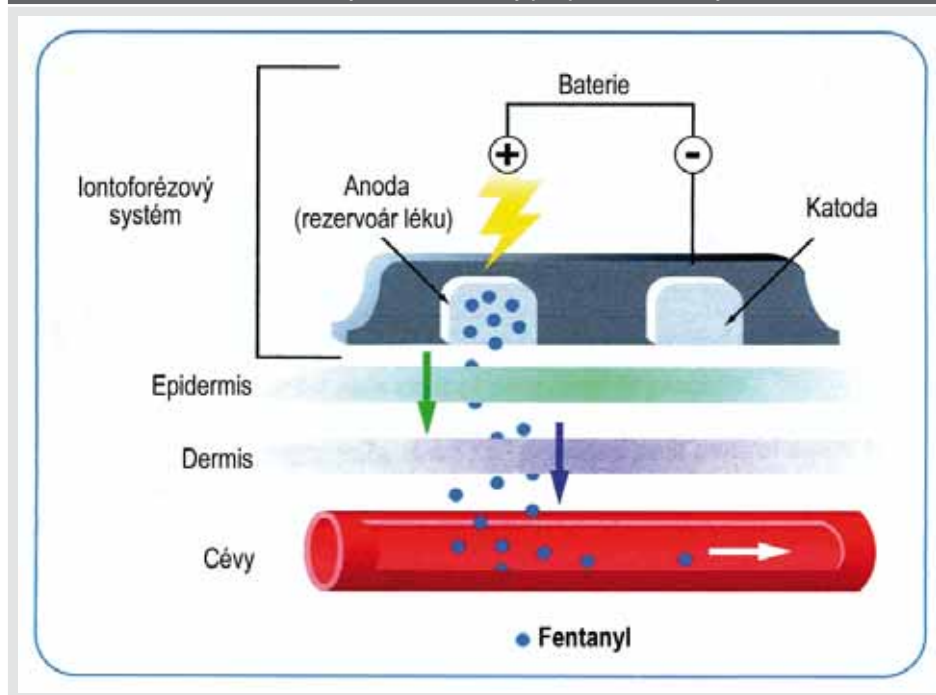
Buprenorfin byl doposud označován jako parciální agonista μ receptorů s menší vnitřní aktivitou na receptoru, tedy s potenciálním antagonistickým působením na plné μ opioidy. Friedrichs et al. prezentovali v roce 2003 studii (4), ve které prokazují, že se chová jako plný agonista. To znamená, že má obdobný efekt jako ostatní silné opioidy. Stropový efekt nebyl v klinice prokázán (zvyšování dávky nad určitou hladinu nevede ke zvýšení efektu) pro analgetický efekt, ale jen pro působení na dechové centrum. Proto je buprenorfin dnes počítán mezi silné opioidy a je možné ho s ostatními střídat.

Transdermální terapeutický systém (TDS) s fentanylem

Fentanyl je používán více než 30 let v anestézii a intenzivní medicíně. Je metabolizován v játrech a inaktivní metabolity jsou eliminovány ledvinami. Méně než 10 % je eliminováno v nezměněné podobě.

Transdermální systém podávání fentanylu byl vyvinut pro nádorovou bolest, pro třetí stupeň WHO žebříčku. Fentanyl má při intravenózním podání velmi krátkou účinnost a je užíván v urgentní medicíně a anestézii. Má velmi dobré distribuční vlastnosti, redistribuce do extravazálního prostoru trvá 30–60 min a to díky jeho lipofilitě, proto také proniká velmi dobře do mozku. Fentanyl proniká tisíckrát rychleji kůží než morfin. V kůži a podkoží nejsou receptory, na které by se vázal, díky tomu nemá lokální analgetický účinek. Ustálená plasmatická hladina je dosažena postupně během nejméně 24 hodin, proto fentanylová náplast není určena pro akutní krátké trvající bolesti. Obtížná možnost ovládnutí systému při

Obrázek 3. Schematické zobrazení systému iontoforézy pro podávání fentanylu



mění se pooperační nebo jiné akutní bolesti nedává optimální podmínky pro vyváženou analgezii v této indikaci.

Indikace: Fentanyl je určen pro léčení chronických bolestí nádorového i nenádorového původu, které nelze tlumit jinými terapeutickými postupy v rámci komplexní terapie. Cílem každé opioidní léčby je obnova funkcí díky snížení intenzity bolesti. Náplasti jsou upřednostňovány tam, kde jsou nějaké překážky v perorální terapii opioidy s pomalým uvolňováním. Hlavní předností TDS fentanylu je nižší výskyt nežádoucích účinků, hlavně menší ovlivnění motility střeva a následné zácpy. Ve studiích je také popisovaná nižší sedace, zlepšení spánku a méně častá nauzea nebo zvracení ve srovnání s morfinem. Indikace opioidní terapie chronické **nenádorové** bolesti je mnohem komplikovanější než u nádorové a předpokládá zhodnocení biopsychosociálního aspektu chronického bolestivého stavu (8). Transdermální systém, tedy i fentanyl je přednostně indikován u pacientů se zácpou, nauzeou, zvracením, poruchami polykání a gastrointestinálními obtížemi.

Nežádoucí účinky se neliší od jiných opioidů. Patří k nim zácpa, nauzea, zvracení, sedativní efekt a deprese dechového centra. Avšak zácpa a nauzea nebo zvracení bývají u fentanylu méně časté nebo mírnější než u jiných opioidů. Tyto vlastnosti jsou ve velké míře závislé na dávce. Jsou více vyjádřené u seniorů. Dalším nežádoucím účinkem pozorovaným u fentanylu je výskyt myoklonu. Tento symptom je považován za důsledek neurotoxicity opioidu. Nejčastěji se vyskytuje u fentanylu a morfinu. Han (7) popisuje myoklonus jako příznak sou-

visející s odnětím opioidní terapie (fentanylu). Incidence myoklonu se pohybuje od 2,7 do 87%. Kromě morfinu, byl popsán ještě u hydromorfonu, metadonu, petidinu a hydrokodonu. Kromě vysoké dávky se může na jeho vzniku podílet i dlouhá doba terapie opioidy.

U náplastí se může navíc objevit lokální reakce na kůži pod náplastí. Sedace, nauzea a zvracení se vyskytují hlavně na začátku léčby zejména u pacientů, kteří dosud silné opioidy nedostávali. Je třeba pacienta na nežádoucí účinky upozornit. Při jejich výskytu je možné snížit dávku, potom pomalu zvyšovat do dosažení účinné hladiny a nástupu tolerance k vedlejším účinkům. Při výraznějších obtížích a dobré analgetické účinnosti je vhodné podávat antiemetika a prokinetika, které je možné použít i preventivně (domperidon, metoklopramid). Výskyt nežádoucích účinků, hlavně z gastrointestinálního traktu je nižší než u morfinu. Zejména zácpa je výrazně menší. Tam, kde obštipační problémy jsou, je indikované podat transdermální fentanyl v první volbě.

Snížený výskyt zácpy u fentanylu je dán formou podání a vlastním menším obštipačním efektem ve srovnání s jinými opioidy, jak bylo prokázáno v klinice i experimentu (10).

Způsob použití

V roce 1995 publikoval Payne (13) pravidla pro klinické použití transdermálního fentanylu. Zpočátku se doporučovalo zahájit terapii transdermálním fentanylem jen za hospitalizace. V roce 1998 byla schválena aplikace TDS fentanylu i pro nehospitalizované pacienty a v roce 1999 také pro chronickou

nenádorovou bolest. Většina pravidel, která byla postulována před 10 lety je platná dodnes. V té době byly opioidy pro nádorovou bolest užívány rutinně již 20 let (nikoliv však u nás).

Původní rezervoárové náplasti byly v poslední době zcela nahrazeny maticovou formou, D-trans ve stejném dávkování. Systém D-trans nemá kontrolní membránu a fentanyl se uvolňuje přímo z matrice přes adhezivní vrstvu.

Náplast se lepí na horní polovinu těla na neporušenou kůži. Vyměňuje se po 72 hodinách. Po odstranění se uvolňuje dalších 12–17 hod ještě 50% účinné látky. S tím je třeba počítat při výměně za perorální formu a první dávku perorálního opioidu podat přibližně o 12 hod později. Při přechodu z perorálního na transdermální se první náplast lepí současně s podáním poslední perorální dávky.

Při přechodu z jednoho opioidu na druhý podáváme dávku o 1/5–1/3 nižší oproti původnímu podle tabulky ekvivalentních dávek (viz tabulka 2). Terapie silným opioidem musí být vždy zahájena nejnižší dávkou a ta se zvyšuje podle odpovědi pacienta. Plný účinek se projeví až po druhém nalepení náplasti, tedy po šesti dnech. Rychlá eskalace dávky může způsobit útlum celkový nebo útlum dechového centra z kumulace dávky.

Po dobu léčby transdermálním opioidem je nutné, aby pacient měl k dispozici tzv. rescue (záchrannou) medikaci pro průlomové bolesti, které vznikají v průběhu i velmi dobře nastavené kontinuální terapie. Nejčastěji se užívá morfin v tabletách nebo magistraliter v kapkách nebo čípcích (jiné druhy opioidů s bezprostředním uvolňováním v perorální formě nejsou u nás k dispozici). Rychlé uvolňování a eliminace léku zabrání kumulaci záchranného léku, které by nastalo při užití retardovaných forem. Opakovaná potřeba a zvyšování záchranné medikace může být projevem nedostatečné dávky nebo nárůstu tolerance k TDS fentanylu. Jako záchranná medikace může být použito i neopioindní analgetikum nebo slabý opioid (tramadol v kapkách nebo kapslích).

V klinické praxi se občas potřeba menší dávky řeší rozstřížením náplasti, což však není v souladu s doporučeními výrobce, ale nynější maticová forma náplasti to technicky umožňuje. Zejména pro nenádorovou chronickou bolest u starších lidí je možnost nižšího dávkování velmi důležitá.

Pravidelné sledování pacienta je nezbytné.

Výsledky některých klinických studií

Donner pozoroval u 9% pacientů s transdermálním (TDS) fentanylem v pooperačním období depresi dechového centra (3).

Fentanyl TDS pro nenádorové bolesti byl studován od roku 1986. Velmi dobrý efekt byl prokázán u pacientů s osteoporózou, s bolestmi dolních

Tabulka 1. Srovnání opioidů

morfin	fentanyl		buprenorfin	
45–90 mg	25 µ	0,6 mg	35 µ	0,8 mg
91–150 mg	50 µ	1,2 mg	52,5 µ	1,2 mg
151–210 mg	75 µ	1,8 mg	70*–105 µ	1,6*–2,4 mg
211–270 mg	100 µ	2,4 mg	105*–140 µ	2,4*–3,6 mg

Upraveno podle: Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti TIGIS, Likar R. Practice of transdermal pain therapy 2005.

*ekvivalenční dávky podle studie Sittl 2005 jsou 1:1 fentanyl, buprenorfin

zad, kteří byli převedeni z jiného opioidu. Nežádoucí účinky byly popisovány hlavně v období titrace dávk. U neuropatické bolesti ze 48 pacientů mělo uspokojivou odpověď 30 pacientů, i když popisovali ne velmi dobrý, nebo dobrý efekt.

U pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním v delirantním stavu, v důsledku vysokých dávek morfinu, došlo po jeho výměně za fentanylovou náplast k úpravě stavu v 86%. Zlepšilo se nejen delirium, ale také kontrola bolesti (12). Delirium je častá komplikace terminálně nemocných pacientů. Příčiny jsou mnohočetné a jednou z nich může být terapie opioidy. Léčení spočívá mimo jiné v rotaci na jiný opioid (většinou metadon nebo oxykodon, ale také fentanyl) a snížení dávk.

Ve většině případů je fentanylová náplast ponechána 72 hodin, ale někteří pacienti s bolestí nádorového původu musí náplast měnit po 48 hodinách, aby byl dosažen uspokojivý efekt. V roce 2001 Radbruch (14) uveřejnil výsledky rozsáhlé postmarketingové studie s 1005 pacienty (jen 11 mělo nenádorovou bolest, ostatní měli bolest při nádorovém onemocnění), kteří byli převedeni na TDS fentanyl. Pro nežádoucí účinky přerušilo léčbu pouze 5% pacientů a 10% mělo nedostatečnou úlevu od bolesti. To svědčí o velmi dobré účinnosti a velmi nízkém výskytu nežádoucích účinků.

Radbruch (14) také popsal depresi dechového centra v souvislosti s předávkováním fentanylem. Z tohoto hlediska je rizikové renální a hepatální selhávání, které může být příčinou kumulace léku.

Erytém a svědění v místě aplikace se vyskytuje v různé frekvenci od 0,9–7% u pacientů léčených TDS fentanylem (14). Han (7) udává až 41% pacientů, ale s mírnou nebo střední intenzitou kožních projevů. Ve stejné studii Han referuje, že dvojnásobný počet pacientů přerušilo léčení pro nežádoucí účinky ve srovnání s morfinem. Přesto 65% pacientů s nenádorovou bolestí preferuje fentanylové náplasti proti morfinu s pomalým uvolňováním (28%). Lepší úleva od bolesti, vyšší kvalita života a menší zácpa jsou hlavní důvody spokojenosti pacientů (7).

Asi u 10% pacientů je popisován syndrom z odnětí nebo abstinenční příznaky prvních 24–48 hodin po převedení z jiného opioidu na fentanyl. Projevují se tachykardií, křečemi v břiše, nauzeou, průjemem,

profúzním pocením, agitovaností. Ripamonti (15) popisuje podobné příznaky po dlouhodobějším užívání fentanylové náplasti u nádorové bolesti a to 24–60 hodin po nalepení náplasti. Tyto příznaky vedly k nutnosti zkrátit interval výměny náplasti a později přejít na metadon (u nás není registrován pro léčení bolesti), což odstranilo abstinenční příznaky i zlepšilo analgetickou účinnost. Sami jsme měli u několika pacientů podobou zkušenost (nepublikováno). Protože metadon nemáme k dispozici, bylo nutno vyzkoušet několik opioidů, než jsme dosáhli kýženého efektu.

Transdermální terapeutický systém s buprenorfinem

Buprenorfin je ve většině učebnic uváděn jako parciální agonista µ receptorů. In vitro vykazuje vysokou afinitu a menší vnitřní aktivitu na receptorech. Poslední studie ukazují, že parciální aktivita je jen pro depresivní účinek na dechové centrum, nikoli pro analgetický efekt. Je antagonistou κ a δ opioidních receptorů. Od ostatních silných opioidů se liší některými vlastnostmi. Pomalu disociuje z receptoru, proto déle působí. Transdermální forma je navázána na přílnavou matrici s textilním povrchem. Vyznačuje se velkou přílnavostí.

Buprenorfin působí na nociceptivní, zánětlivou i neuropatickou bolest (1).

Díky pomalé disociaci z receptoru má jen malé nebo žádné příznaky z odnětí a protrahovaný nástup účinku. Tato vlastnost buprenorfinu je výhodná pro použití v substituční terapii při odvykání z drogové závislosti.

Buprenorfin má velmi dobrou biologickou dostupnost v sublinguální aplikaci narozdíl od orálního podání. Jeho vysoce lipofilní vlastnosti umožňují stejně jako fentanylu transdermální podání.

Buprenorfin je tedy druhým opioidem, který je adjustován v náplasti s firemním názvem Transtec®. Je v distribuci v dávce 35, 52,5 a 70 mikrogramů. Obsah účinné látky v náplasti je 20, 30 a 40 mg. To znamená, že denní dávka je 0,8, 1,26 a 1,68 mg. Ekvipotentní poměr morfinu k buprenorfinu je často uváděn 1:75, ale Sittl (16) na základě srovnávací retrospektivní studie navrhuje vhodnější poměr 1:100 až 1:115, tedy stejný jako pro fentanyl.

Srovnání s fentanylem a morfinem viz konverzní tabulka 1.

Indikace: Buprenorfin působí na všechny typy bolesti, nádorové i nenádorové, byl prokázán efekt u myoskeletálních bolestí i neuropatií. V rozsáhlé studii (6) mělo zpočátku uspokojivou úlevu od bolesti jen 6% pacientů, ale při další kontrole se postupně zvyšoval analgetický efekt až na 80% ve finálním hodnocení při dosažení účinné hladiny. Narozdíl od jiných opioidů se u buprenorfinu rozvíjí tolerance velmi pomalu nebo vůbec.

Buprenorfin velmi významně zlepšuje spánek, který není rušen bolestí.

Eliminace buprenorfinu, která není ovlivněna funkcí ledvin, se osvědčuje proto i u pacientů se sníženou renální funkcí. Buprenorfin je vylučován nezměněn převážně stolicí (70%) a v konjugované formě močí (20%).

Je dobře snášen i starými pacienty, kteří mají často renální funkce hraniční. Je bez komplikací užíván u pacientů v dialyzačním programu. Ve srovnání s fentanylem vzniká tolerance mnohem méně často. Nebyla prokázána zkřížená tolerance s ostatními opioidy. Zácpa a sexuální dysfunkce se vyskytují méně často než u ostatních opioidů (2).

Buprenorfin je kompatibilní pro rotaci se všemi silnými opioidy při jejich nedostatečném efektu nebo nežádoucích účincích.

Indikace a pravidla viz fentanyl.

Transdermální buprenorfin je nevhodný pro léčení akutní a pooperační bolesti pro relativně dlouhou dobu nástupu účinku i pomalou eliminaci. Je prakticky nemožné okamžitě reagovat dávkou na aktuální změny bolesti podobně jako u fentanylu.

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky (obrázek 4) jsou stejné jako u všech opioidů a vyskytují se hlavně v počátku léčby. Patří k nim nauzea a zvracení, které se mohou vyskytovat v mírně zvýšené míře, dále závrať, únava, zácpa. Podle 3 klinických studií se vyskytla nauzea v 16,7%, zvracení v 9,3% a zácpa v 5,3% (n = 445). Lokální vedlejší účinky zahrnují svědění, otok, erytém. Ve většině případů v podobných studiích byly příznaky většinou mírné, středně silné a jen v menším procentu případů silné.

Nežádoucím účinkům je třeba předcházet a pokud se vyskytnou, tak je léčit. Pro nevolnost je vhodný metoklopramid a prokinetika, protože buprenorfin zpomaluje evakuaci žaludku.

Při kožních obtížích je doporučeno minimálně 12 hod. před aplikací náplasti místo, kde bude další náplast, promastit lipobází, kožní obtíž se tím výrazně zmírní. Místo se však nesmí promastit bezprostředně před aplikací. Byla by ovlivněna účinnost i přílnavost náplasti.

Použití

Způsob použití je stejný jako u fentanylu. Tzn. nejvhodnější doba nalepení je ráno, volí se co nejnížší dávka, případně je možné náplast dělit.

Přestože se buprenorfin pomalu uvolňuje z receptoru a tudíž abstinenci příznaky vznikají zřídka, je třeba s nimi počítat po velmi dlouhodobém použití buprenorfinových náplastí. Projevují se obvyklými příznaky třesem, neklidem, agitovaností, záškuby, gastrointestinálními příznaky. Vysazování všech opioidů se musí provádět velmi zvolna, za stálé kontroly a případné psychické problémy, křeče a třes řešit na příklad malými dávkami haloperidolu.

V terapeutických dávkách je možné kombinovat buprenorfin s jinými silnými opioidy bez snížení analgetického efektu. Jako záchrannou medikaci je možné použít buď rychle působící morfin, nebo případně Subutex®, což je sublinguální buprenorfin používaný pro substituci při léčbě drogové závislosti. Ale pozor! Jedna tableta obsahuje nejnížší dávku 0,4 mg. Původně byl na českém trhu Temgesic®, kde sublinguální tableta obsahovala jen 0,2 mg.

Je žádoucí zahajovat léčbu co nejnížšími dávkami. I když SPC přímo neuvádí dělení náplastí, tak technologie fixace účinné látky toto teoreticky připouští, podobně jako u fentanylu, bez rizika změněného účinku. V odborné literatuře jsou již o tomto způsobu zmínky. Dělení náplastí je vhodné hlavně u starších pacientů. Sami máme velmi dobré zkušenosti s buprenorfinem u neuropatické bolesti u starších lidí, kde postačuje 1/2 či dokonce i 1/3 nejmenší náplastí 35 µ (nepublikované údaje). Dávkování není třeba měnit při snížené jaterní funkci, ale pacienti je třeba sledovat.

Interakce transdermálních systémů

Stejně jako u jiných opioidů je účinek buprenorfinu i fentanylu potencován kombinací s benzodiazepiny a může dojít k těžkému útlumu i útlumu dýchání nebo deliriu. Efekt naloxonu u buprenorfinu, antidota opioidů (antagonista µ receptorů), je příliš krátkodobý v důsledku pomalého uvolňování z receptoru (5), takže při výskytu deprese dechového centra je třeba podávat naloxon opakovaně, nejlépe v infuzi. U fentanylu je odbourávání z receptoru relativně rychlé, ale je nutné počítat stejně jako u buprenorfinu s prodloužením účinku při transdermální aplikaci.

Účinek zvyšuje alkohol, hypnotika, trankvilizéry, fenothiaziny a antihistaminika.

Kontraindikací je alergie na účinnou látku nebo některou pomocnou látku. Relativní kontraindikací je závislost na omamných látkách a alkoholu a probíhající odvykávací léčba. Dále je buprenorfin i fentanyl kontraindikován při stavech, kdy je porušeno nebo ohroženo dechové centrum, při podávání inhibitorů MAO, u pacientů s myasthenia gravis a při

Tabulka 2. Ekvivalentní dávky opioidů

účinná látka	mg/den	mg/den	mg/den	mg/den	mg/den
tramadol p. o. SR	100–200	200–400	500–600		
tramadol s. c., i. m., i. v.	100	200–300			
dihydrokodein	120	180–240	320		
buprenorfin TDS		0,6–0,8 (35 ug)	1,2 (52,5 ug)	1,6–1,8 (70 ug)	
buprenorfin s. l.	0,2–0,4	0,6	1,2	1,8	2,4–3,6
oxykodon	20	40	60	80–120	120–160
morfin p. o. SR	30	60	120	200	300
morfin s. c.	X.20	20–40	30–60	60–80	80–100
hydromorfon	4	8	16	32	48
fentanyl TDS		0,6 (25 ug)	1,2 (50 ug)	1,8 (75 ug)	2,4 (100 ug)

údaje v závorkách u TDS označují množství látky za hod a zároveň označení náplastí

SR: slow releas, p. o. – perorální, s. c. subkutání, i. m. – intramuskulární, s. l. sublinguální, TDS – transdermální systém

deliriu tremens. Uvedené kontraindikace platí pro všechny opioidy.

Kdy využít opioidy v neurologické praxi?

Široké pole působnosti je u neztišitelných bolestí zad z různých příčin a významné místo zde mají také stavy po opakovaných operacích páteře.

Opioidy jsou vhodné u starších pacientů s těžkým postižením páteře, kompresivních frakturách, kdy velmi malá dávka silného opioidu nahradí polypragmazi, kterou se pacient nebo lékaři mnohdy snaží tlumit bolesti při těchto stavech.

Bolesti v poiktových stavech jsou většinou lépe tlumeny antidepresivy a antikonvulzivami než opioidy.

Významnou roli mohou mít v léčení bolestí provázejících demyelinizační onemocnění.

Obecně se udává, že pro neuropatickou bolest je třeba větších dávek než pro bolest nociceptivní. Opioidy nejsou vhodné pro bolesti hlavy. Zde jmenované klinické stavy jsou jen nepatrnou ukázkou možností využití opioidy v neurologické praxi.

Pravidla léčby TDS

fentanylem a buprenorfinem:

- Zahájit co nejnížší dávkou, zvláště u starších pacientů.
- Titrovat dávku do efektu. Převodní koeficient buprenorfinu i fentanylu je přibližně 1:100. Převod z ostatních opioidů podle převodních tabulek (tabulka 1) a dávku snížit o 1/5–1/3.
- Náplast měnit vždy, v pravidelnou dobu po 72 hodinách.
- Lepit na horní polovinu těla.
- Předcházet nežádoucím (vedlejším) účinkům.
- Pacienta upozornit na možnost výskytu nežádoucích účinků.
- Nežádoucí účinky tlumit adjuvantní terapií.
- Demonstrovat pacientovi práci s náplastí, nejlépe první náplast nalepit.
- Při každé návštěvě zkontrolovat správné použití náplastí.

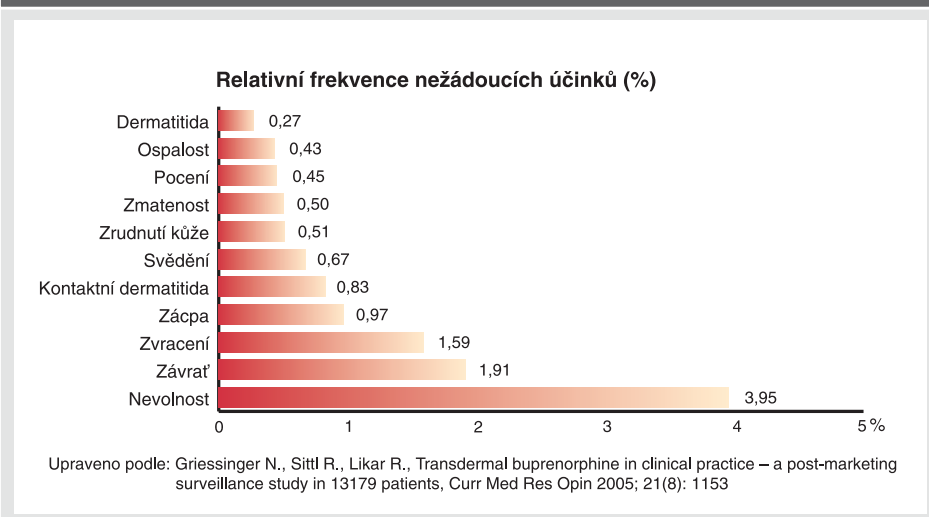
- Předepsat analgetikum pro průlomovou bolest (morfin s rychlým účinkem, tramadol, neopioindní analgetika).
- Přerušení opioidní terapie musí být pozvolné, aby se předešlo příznakům z odnětí.
- Pacient musí být pravidelně sledován nejlépe jedním lékařem nebo alespoň na jednom pracovišti.

Společnost pro studium a léčbu bolesti (SSLB) ČLS JEP doporučuje vybavit pacienta léčeného pro chronickou nenádorovou bolest kalendářem pro sledování intenzity bolesti, legitimací pacienta léčeného opioidy. Před zahájením léčby bolesti podepsat informovaný souhlas nebo smlouvu s pacientem, aby si byl vědom možných rizik spojených s léčením opioidy. Souhlas obsahuje též podmínky, za kterých může být léčba přerušena (8).

Závěr

V současné době jsou na trhu dva silné opioidy v náplastové aplikační formě. Fentanyl (Durogesic®) je na trhu déle a je proto známější. V poslední době je častěji užíván i u nenádorové bolesti. Buprenorfin (Transtec®) je druhým náplastovým opioidem v matricové vazbě. Oba léky jsou velmi komfortním prostředkem pro léčení chronické nádorové i nenádorové bolesti. Pacienti až v 90 % oceňují pohodlí a spokojenost s tlumením bolesti. Repertoár opioidů se na našem trhu významně rozšířil a dává tak možnost vybrat optimální a individuálně nejvhodnější léčení chronické bolesti, takzvané ušitě na míru podle všech pravidel léčby chronické nádorové i nenádorové bolesti. Všechny silné opioidy: morfin, oxykodon, hydromorfon, fentanyl a buprenorfin se mohou vzájemně zaměnit při nedostatečném analgetickém efektu nebo netoleranci vedlejších účinků. Při volbě léku musí být rozhodující prospěch pacienta, tedy výběr léku podle nejlepší snášenlivosti a účinnosti. V neposlední řadě jde i o ekonomické hledisko. Zvláště v nemocničním

Obrázek 4. Relativní frekvence nežádoucích účinků



režimu je velmi obtížné používat drahé náplastové formy. Přesto jsou situace, kdy je jejich použití nenahraditelné. Jinak by musely být použity injekční formy, nevhodné pro léčení jakékoliv chronické bo-

lesti (výjimku tvoří kontinuální s. c. aplikace morfinu u nádorových bolestí).

Není asi účelné hledat, který z transdermálních forem opioidů je lepší. V mnoha studiích byla

jednoznačně prokázána účinnost obou léků a každý má své výhody. Podmínkou účelného používání je dobrá znalost mechanismu účinku, vlastností a nežádoucích účinků obou léků, správná diagnostika bolesti a znalost pravidel platných pro léčení nenádorové bolesti, zvláště pečlivé zvážení indikace opioidní terapie. Jen tak se můžeme vyhnout komplikacím, neúčelné terapii a nakonec i mrhání i tak nedostatečnými prostředky ve zdravotnictví.

MUDr. Dana Vondráčková

Klinické centrum pro léčbu bolesti
FN Na Bulovce, Budínova 2, 180 81 Praha 8-Libeň
e-mail: dana.vondrackova@fnb.cz

Literatura

- Budd K. Buprenorfin – A – review. Evidence based medicine in practice 2002; 1–3.
- Davis MP. Buprenorphine in cancer pain. Sut Cancer 2005 13 (11): 878–87.
- Donner B, Zenz M et al. Fentanyl – TTS for postoperative pain therapy. A new alternative? Anaesthesist 1993; 42: 309–315.
- Friderichs E, Kögel B, Christov T. Interaction of buprenorfin with other μ agonists. Prague: EFIC 2003.
- Gal TJ. Naloxon reversal of buprenorphine-induced respiration depression. Clin Pharm Ther 1989; 45 (1): 66–71.
- Griessinger N, Sittl R, Likar R. Transdermal buprenorfin in clinical practice a postmarketing surveillance study in 13 179 patients. Curr Med res Opin 2005; 201 (8): 1147–56.
- Han A et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. BMJ 2001; 322: 1–7.
- Lejčko J, Machart S et al. Dlouhodobá léčba opioidy u chronické nenádorové bolesti. Bolest 2003; 3: 146–154.
- Likar R. In Likar R. Practice of transdermal pain therapy. Bremen: UNI-MED 2005. 160 s.
- Megens AA et al. Comparison of the analgesic and intestinal effects of fentanyl and morphine in rats. J Pain Symptom Manage 1998; 15 (4): 253–258.
- Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. Bolest 2004; 7 (Suppl 1): 1–20.
- Morita T, Takigawa CH et al. Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: an open-label trial. J Pain Symptom Manage 2005; 30 (1): 96–103.
- Payne R, Chandler S. Guidelines for the clinical use of transdermal fentanyl; Anti-Cancer Drugs 2003; 6 (Suppl 3): 50–53.
- Radbruch L, Sabatovski R et al. Transdermal fentanyl for the management of cancer pain – a survey of 1005 patients. Palliative Medicine 2001; 15: 309–321.
- Ripamonti C, Campa T, De Cono F. Withdrawal symptoms during chronic transdermal fentanyl administration managed with oral methadone. J Pain Symptom Manage 2004; 27 (3): 191–195.
- Sittl R, Nuiten M, Paulsen Nautrup BP. Changes in the prescribed daily doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine during treatment of patients with cancer and noncancer pain in Germany: results of a retrospective cohort study. Clin Ther 2005; 27 (7): 1022–31.