

Nové trendy v liekových formách pri liečbe bolesti

PharmDr. Andrea Gažová, PhD.

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Bolesť je jedným zo symptómov, ktorý privedie pacienta k lekárovi, a diagnostika príčin bolesti je mnohokrát zdĺhavá. Čím dlhšie trvá určenie príčiny bolesti, tým viac sa u pacienta prejavujú dôsledky dlhodobého pociťovania bolesti a pacient trpí emocionálnymi zmenami. Podľa sily bolesti rozoznávame bolesť slabú, strednú a silnú. Na všetkých troch stupňoch je dovolené liečivá kombinovať, samozrejme, racionálne a s plnou akceptáciou ich farmakokinetických a farmakodynamických vlastností. Napriek tomu, že sa ročne uvedie do klinickej praxe viac ako desiatky nových molekúl, liečba bolesti sa zefektívňuje predovšetkým novými kombináciami používaných liečiv, ďalšími inováciami terapeutických postupov a v neposlednom rade novými liekovými formami zaužívaných liečiv. Vývoj nových, dokonalejších, ľahšie pacientmi používaných liekových foriem zlepšuje celkovú terapiu pacienta, oddiaľuje zvýšenie dávky, poskočenie na stupni reb- ríka či zmenu liečiva. Pri terapii bolesti nie je možné často meniť liečivo za iné, ale výberom vhodných liekových foriem a ich vhodných kombinácií docieli lekár a lekárnik efektívnu liečbu s vysokou adherenciou a compliance pacienta.

Kľúčové slová: bolesť, farmakoterapia bolesti, liekové formy

New trends in drug forms in therapy of pain

The pain is one of the most common symptoms, why the patients visit the physician. The long time between the pain feeling and the diagnosis is very difficult for every patient and patient can to feel the emotional changes. The intensity of the pain can be broadly categorized as mild, moderate and severe. Other classification of pain is the duration the pain – acute, less three months, and chronic, more than three months. The treatment of pain is very individual and we can combine the drug of analgesics – opioid of non-opioid. The analgesics treatment has to be rational and accept the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. In every year are approved the new drugs, new therapeutics guidelines and the new drug forms. The innovative drugs form improves the adherence and compliance to therapy.

Key words: pain, pharmacotherapy of pain, pharmaceutical forms

Prakt. lekárn., 2018;8(1):16-18

Bolesť ako symptóm

Symptómy ochorenia privádzajú pacienta k lekárovi, ktorého úlohou je čo najdôslednejšie odobrať anamnézu pacienta a určiť správne postupy na identifikáciu pacientovho ochorenia. Po uskutočnení všetkých potrebných diagnostických úkonov lekár získava obraz o celkovej diagnóze pacienta a môže určiť terapiu. Pokiaľ je to možné a pacientov celkový zdravotný stav to dovoľuje, uprednostní kauzálnu terapiu pred terapiou symptomatickou. Kauzálna farmakoterapia alebo kauzálna terapeutická postupy odstránia príčinu symptómu, príčinu ochorenia, pričom farmakoterapia symptomatická alebo symptomatické terapeutické postupy znižujú prejavy ochorenia, ale neodstraňujú jej primárnu príčinu. Medzi kauzálna terapeutické postupy môžeme zaradiť rôzne chirurgické výkony a zákroky a ako kauzálna farmakoterapia označujeme aplikáciu liečiv odstraňujúcich dôvod ochorenia, napríklad antibiotická terapia. Za symptomatické terapeutické postupy môžeme považovať

rôzne alternatívne spôsoby liečby, ako je prikladanie teplých či studených obkladov, pri symptomatickej farmakoterapii chronicky podávame liečivá znižujúce prejavy ochorenia, napríklad na spomalenie tvorby prostaglandínov pri terapii bolesti.

Práve bolesť je jedným zo symptómov, ktorý najčastejšie privedie pacienta k lekárovi, a diagnostika príčin bolesti je mnohokrát zdĺhavá. Čím dlhšie trvá určenie príčiny, tým viac sa u pacienta prejavujú dôsledky dlhodobého pociťovania bolesti a pacient trpí emocionálnymi zmenami. Tie môžu byť príčinou výskytu pridružených ochorení, ako je nespavosť, nechutenstvo či dokonca chronická depresia. Vnímание bolesti podľa časového intervalu rozdeľujeme na bolesť akútnu a bolesť chronickú. Akútna bolesť organizmus chráni pred poškodením a vyžaduje si okamžitú nápravu, okamžité odstránenie príčiny. Chronická bolesť predstavuje dlhodobé poškodenie organizmu, súvisiace mnohokrát s onkologickým ochorením.

Medzi ľahko opisateľné akútne bolesti patria rôzne úrazy v domácnosti či v prírode. Vznik bolestivého podnetu organizmus okamžite identifikuje a podľa jeho rozsahu autonómne uskutoční nápravu. Sú to rôzne popáleniny, rezné rany či bodnutie hmyzom. Akútnymi bolesťami sa prejavujú aj stavy, ktoré si vyžadujú rýchlu aplikáciu práve kauzálnych terapeutických postupov. Ide hlavne o zásahy chirurgov pri akútnych stavoch gastrointestinálneho systému či úrazoch a poškodeniach oporného systému. V týchto prípadoch záleží od rozsahu poškodenia, pričom poškodenie môže byť až tak rozsiahle, že napriek rýchlemu zásahu organizmus tomuto stavu podľahne. Menej rozsiahle poranenia či defekty sa síce prejavujú akútnou bolesťou, ale ak sa aj neuskutoční okamžitá náprava či okamžité odstránenie príčiny, organizmus poraneniám nepodlieha, ale postupom času sa s nimi vysporiada. V závislosti od druhu poruchy môže imunitný systém organizmu príčinu akútnej bolesti odstrániť úplne, alebo sa akútna

bolesť postupne vyvinie do bolesti chronickej a organizmus sa pokúsi odstrániť jej príčinu prejavmi zápalu.

Aby bola bolesť definovaná ako chronická, musia jej prejavy trvať dlhšie ako tri mesiace. Typickými príčinami chronických bolestí sú poškodenia oporného systému alebo onkologické ochorenia. Princíp odstraňovania dlhodobo trvajúcej bolesti je v podstate rovnaký ako pri bolesti akútnej. Rozdielny je iba čas od začiatku terapie. Pri akútnych, život ohrozujúcich stavoch je dôležité začať kauzálne terapeutické postupy a kauzálnu farmakoterapiu okamžite, pri chronických bolestiach sa začiatok kauzálnych terapeutických postupov a farmakoterapie plánuje a prehodnocuje. Kauzálne terapeutické postupy sa aplikujú, ak to celkový stav organizmu dovoľuje a primárne poškodenie nie je tak veľké, aby terapeutický zásah neohrozil život pacienta. Tieto terapeutické postupy sú mnohokrát rozsiahlejšie v závislosti od času, v priebehu ktorého sa defekt mohol v organizme vyvíjať.

Liečba bolesti

Ak aplikácia kauzálneho terapeutického postupu nie je možná, pacientovi sa odporučí symptomatická akútna či chronická farmakoterapia. Príčinami, pri ktorých pacient nemôže podstúpiť kauzálny terapeutický postup, môžu byť napríklad jeho telesná hmotnosť, zlý celkový stav organizmu, kardiovaskulárne poškodenie, vysoký vek či neexistencia možnosti kauzálnej terapie. Pri farmakoterapii sa nestretávame často s delením na akútnu a chronickú formu, ale skôr ju delíme podľa mechanizmu účinku a aplikujeme podľa sily bolesti. Podľa sily bolesti rozoznávame bolesť slabú, strednú a silnú. Toto delenie plne akceptuje aj Svetová zdravotnícka organizácia (WHO), ktorá pravidelne obnovuje liečebné farmakoterapeutické postupy pri bolesti. Na terapiu bolesti vytvorila WHO trojstupňový rebrík. Pri slabej bolesti sa na prvom stupni rebríka odporúča perorálne podávanie neopioidných analgetík. Ak je to nutné a bolesť sa mení z miernej na strednú, prechádza pacient na druhý stupeň rebríka, teda má k svojej terapii pridávané slabé opioidy alebo tramadol. Akcelerácia bolesti na bolesť silnú, po-

sunie terapiu o ďalší stupeň a pacient začína užívať opioidy. Na všetkých troch stupňoch je dovolené liečivá kombinovať, samozrejme, racionálne a s plnou akceptáciou ich farmakokinetických a farmakodynamických vlastností. WHO plne schvaľuje a odporúča aj adjuvantnú terapiu kooanalgetikami. Upozorňuje aj na fakt, že na zmiernenie bolesti treba užívať liečivá načas, teda presne v určenom čase podľa vybraného liečiva.

Každý stupeň WHO rebríka uprednostňuje základné skupiny liečiv. Prvý stupeň je rezervovaný pre neopioidné analgetiká a nesteroidné antiflogistiká. V skupine neopioidných analgetík sa uprednostňuje predovšetkým paracetamol, z neselektívnych inhibítorov cyklooxygenázy je na výber kyselina acetylsalicylová, ibuprofén, diklofenak alebo naproxén. Z preferenčných inhibítorov ide predovšetkým o meloxicam a nimesulid a zo selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy 2 sa dá vybrať liečivo zo skupiny koxibov. Na druhom stupienku sú uprednostňované predovšetkým slabé opioidy, ako kodeín a nešpecifický opioid tramadol. Na treťom stupni sú stredne silné a silné opioidy, ako je morfín alebo fentanyl. Všetky opioidné liečivá a aj tramadol pôsobia v rôznej selektivite centrálne na opioidné receptory. Pri tramadole sa stretávame aj s inhibíciou neuronálneho spätného vychytávania noradrenalinu a zvýšeným uvoľňovaním serotonínu.

Nové liekové formy

Napriek tomu, že sa ročne uvedie do klinickej praxe viac ako desiatky nových molekúl, liečba bolesti sa zefektívňuje predovšetkým novými kombináciami používaných liečiv, novými inováciami terapeutických postupov a predovšetkým novými liekovými formami zaužívaných liečiv. V jesennom období minulého roka sa v USA uskutočnila konferencia s jedinou a hlavnou témou, a to bolesť. Na tomto podujatí sa predstavovali lieky, ktoré FDA (Food and Drug Administration) schválila na liečbu bolesti. Nové lieky prezentovali zástupcovia jednotlivých farmaceutických firiem a až na liečivo s označením NKTR-181 (dlhodobo pôsobiaci selektívny μ -agonista) sa predstavovali staré liečivá v nových liekových formách.

Lieková forma je pri liečbe používanom na terapiu bolesti veľmi dôležitá. Vývoj nových, dokonalejších, ľahšie pacientmi používaných liekových foriem zlepšuje celkovú terapiu pacienta, odďaľuje zvýšenie dávky, poskodenie na stupni rebríka či zmenu liečiva. Aplikácia nových moderných liekových foriem ruší mnohé zaužívané postupy a otvára priestor na aktívne zapojenie sa pacienta do terapeutického postupu. Terapia bolesti sa už neopiera iba o liekové formy, ako sú tabletky a injekcie, ale už sú plne akceptované a s obľubou používané tablety s riadeným uvoľňovaním, transdermálne náplasti, nazálne spreje, injektory na domáce použitie. Ako novinky sú uvádzané bukálne alebo sublinguálne filmy, bukálne tablety s riadeným uvoľňovaním liečiva po obdobie niekoľkých hodín, subdermálne implantáty či kapsuly, alebo tablety označované ako DETERx, obsahujúce liečivo s predĺženým uvoľňovaním, chránené voči falšovaniu. Podstata označenia DETER je v tom, že tieto tablety alebo kapsuly majú zvýšenú odolnosť voči rezaniu, drveniu a lámaniu, čím sa znižuje možnosť zneužívania tabliet a kapsúl ako polotovaru pri abúze opiátov.

Vplyv vstupu inovatívnych liekových foriem do terapeutického postupu sa dá názorne opísať pri liečbe chronickej bolesti opioidnými liečivami. Za podstatný míľnik v tejto skupine sa dá označiť aplikácia transdermálnych náplastí. Do tohto času bolo nepredstaviteľné, že by pacient nemusel užívať orálne liekové formy či navštevovať pravidelne lekára, alebo bol pravidelne navštevovaný lekárom z dôvodu aplikácie injekcií s morfiom. Vstupom transdermálnych náplastí do terapeutického postupu chronickej bolesti sa zvýšila compliance a aj adhérenca pacientov k liečbe. Transdermálne náplasti znížili aj výskyt a intenzitu nežiaducich účinkov. Technologické výrobné procesy transdermálnych náplastí zabezpečili kontinuálne uvoľňovanie rovnakého množstva účinnej látky bez nutnosti aktívnej spolupráce pacienta. Ďalšie upevnenie komfortu pacientov liečených opioidnými analgetikami v transdermálnej podobe priniesla aj registrácia nazálneho spreja s fentanylom. Práve vďaka kombinácii transdermálnej

náplasti a nazálneho spreja sa u mnohých pacientov oddiali zvýšenie dávky fentanyl aplikovanej v transdermálnej náplasti. Ak pacient začne opisovať zníženie analgetickej účinnosti náplasti v čase, teda po viac ako 60 hodinách od nalepenia, je možné doplniť jeho terapiu jednou až dvoma aplikáciami fentanyl nazálne a nie je nutné zvýšiť dávku celej náplasti. Obdobne ako nazálny sprej sa môže u pacientov uplatňovať aj bukálny film. Je to tenký, vo väčšine prípadov priehľadný film, ktorý sa po kontakte so slinami rozpustí, a tak uvoľní potrebnú dávku liečiva do krvného obehu.

Zdokonaľovanie a inovácia liekových foriem sa uplatňuje nielen pri liečivách, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis, ale aj pri širokom spektre voľnopredajných analgetík. Pri voľnopredajných liekoch s obsahom analgetík nepredpokladáme dlhodobú chronickú aplikáciu, ale skôr akútnu nutnosť podania analgetík z rôznych dôvodov. Jedným z často skloňovaných kritérií pri samoliečiteľstve bolesti pacientom je rýchlosť nástupu účinku. Aj pri ovplyvňovaní rýchlosti nástupu účinku pozorujeme inovatívny pokrok v zdokonaľovaní liekových foriem. Skrátením času, odkedy sa liečivo uvoľní do systémovej cirkulácie a umožní sa mu tak nástup účinku, sa zníži možnosť predávkovania pacienta. Rýchlejší nástup účinku predpokladáme pri šumivých tabletách, pri ktorých pacient vlastne tabletu neužíva, ale pije už roztok vytvorený rozpustením tablety. To znamená, že v organizme nenastáva ani rozpad tablety a ani rozpúšťanie liečiva. Šumivá tableta v organizme

pôsobí rýchlo, ale jej nevýhodou v rámci rýchlosti je čas potrebný na rozpustenie tablety mimo organizmu. Tento čas chýba pri inovatívnych formách tabliet, a to sú tablety Optizorb, ktoré po kontakte s tekutinami rozvoľňujú svoj tvar a okamžite uvoľňujú liečivo. Iná inovatívna novinka je tvorba mäkkých kapsúl, ktoré vo svojom pevnom, ale mäkkom obale obsahujú liečivo v tekutej forme. Po narušení obalu tejto liekovej formy sa tekuté liečivo rýchlo absorbuje, pri zníženom čase nutnom na rozpustenie liečiva do tekutej formy. Urýchlením nástupu účinku liečiv sa znižuje nutnosť pacienta užiť ďalšiu dávku bez dostatočného časového priestoru pre prvú dávku a tým sa znižuje riziko predávkovania pacienta. Zlepšenie farmakokinetických vlastností nemení farmakodynamické vlastnosti liečiv, či už z pohľadu pozitívnych, alebo negatívnych charakteristík.

Bolesť je veľmi individuálne pociťovaný symptóm, ktorý nie sme schopní dostatočne zmerať prístrojom, existujú však mnohé dotazníkové formy, ale aj veľmi obľúbené vizuálne škály intenzity bolesti. Vďaka široko orientovaným výskumom sa už plne akceptoval fakt odlišnosti vo vnímaní bolesti nielen medzi jednotlivcami, ale aj medzi pohlaviami či rasami. Aj tieto skutočnosti umocňujú dôležitosť individuálneho prístupu lekára a lekárni k terapii bolesti pacienta. Je nutné s pacientom v ambulancii alebo v lekárni prejsť dôležité pozitívne a negatívne aspekty liečby, je potrebné vedieť, čo pacient od liečby očakáva, poprípade čo mu na doterajšej liečbe vadí či

čo ho od nej odrádza. Pri liečbe bolesti nie je možné meniť často liečivo za iné, ale výberom vhodných liekových foriem a ich vhodných kombinácií docieli lekár a lekárnik efektívnu terapiu s vysokou adherenciou a compliance pacienta.

Literatúra

1. McPherson ML, McPherson AL. New drugs in pain management and palliative care. Presented at PAINWeek 2017; September 5-9, 2017; Las Vegas, NV.
2. Rosenthal RN, Lofwall MR, Kim S, Chen M, Beebe KL, Vocci FJ; PRO-814 Study Group. Effect of buprenorphine implants on illicit opioid use among abstinent adults with opioid dependence treated with sublingual buprenorphine: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(3):282-290. doi: 10.1001/jama.2016.9382.
3. PR Newswire. Nektar announces topline data from human abuse potential study for NKTR-181, a first-in-class investigational opioid to treat chronic pain. 2017. Available from: <<http://www.prnewswire.com/news-releases/nektar-announces-topline-data-from-human-abuse-potential-study-for-nktr-181-a-first-in-class-investigational-opioid-to-treat-chronic-pain-300489675.html>>. Accessed September 6, 2017.
4. American Academy of Pain Medicine, Get the facts on pain. Available from: <http://www.painmed.org/patientcenter/facts_on_pain.aspx>. Accessed January 19, 2016.
5. Institute of Medicine Report from the Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education, relieving pain in America, a blueprint for transforming prevention, care, education and research. The National Academies Press; 2011. Available from: <<http://www.nap.edu/read/13172/chapter/2>>. Accessed January 19, 2016.
6. Moorman-Li R, Motycka CA, Inge LD, et al. A review of abuse-deterrent opioids for chronic nonmalignant pain. *Pharmacy and Therapeutics*. 2012;37:412-418.
7. Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N. Engl. J. Med*. 2015;372:241-248.

PharmDr. Andrea Gažová, PhD.

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie
Lekárska fakulta Univerzity Komenského
Špitálska 24, 813 72 Bratislava
andrea.gazova@fmed.uniba.sk