

# Novinky ve farmakoterapii bolesti

**MUDr. Marek Hakl, Ph.D.**

Centrum pro léčbu bolesti, ARK

LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Centrum léčby bolesti, DHClinic, Brno

V posledních letech se v oblasti farmakoterapie bolesti objevily nové účinné látky, aplikační formy látek již známých i nové kombinované preparáty. V oblasti účinných látek se ve skupině opioidů setkáváme s novou molekulou po více než 30 letech. Novinkou je látka tapentadol,  $\mu$  opioidní agonista se schopností inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu v CNS. V oblasti neopioidních analgetik je novinkou na českém trhu aceclofenac – preferenční COX2 inhibitor. V oblasti léčby průlomové onkologické bolesti máme nově k dispozici trans mukózní fentanyl s ultra rychlým nástupem účinku. V boji s opioidy indukovanou zácpou můžeme používat kombinovaný preparát oxycodon s naloxonem a lokalizovanou neuropatickou bolest nyní pomáhá tišit náplast s 8% capsaicinem.

**Klíčová slova:** tapentadol, aceclofenac, 8% capsaicin, léčba bolesti, trans mukózní fentanyl.

## Advances in pharmacotherapy of pain

In recent years, new active substances, dosage forms of previously known agents as well as new combinations of drugs have emerged in the field of pharmacotherapy of pain. Among active substances, a new molecule in the class of opioids has been encountered after more than 30 years. The new substance is tapentadol, a  $\mu$ -opioid agonist capable of norepinephrine reuptake inhibition in the CNS. In the field of nonopioid analgesics, aceclofenac – a preferential COX-2 inhibitor – has been newly introduced to the Czech market. In terms of treating cancer-related breakthrough pain, transmucosal fentanyl with an ultra-rapid onset of action have recently become available. To combat opioid-induced constipation, an agent combining oxycodone with naloxone can be used, and localized neuropathic pain can now be managed with 8% capsaicin patch.

**Key words:** tapentadol, aceclofenac, 8% capsaicin, pain management, transmucosal fentanyl.

Via pract., 2015, 12(5): 195–196

## Úvod

Novinky ve farmakoterapii bolesti můžeme rozdělit na inovace v oblasti nových účinných látek, nové lékové formy látek již známých, nové kombinované preparáty a případně novinky v oblasti doporučených postupů léčby různých bolestivých stavů.

Poslední tři roky jsme se setkali s novými léky ve většině skupin analgetik. Ve skupině nesteroidních antiflogistik (NSA) se na českém trhu objevila nová účinná látka aceclofenac, v oblasti slabých opioidů se objevily kombinované přípravky tramadol a paracetamol, skupina silných opioidů byla obohacena o novou molekulu tapentadol a kombinovaný preparát obsahující oxycodon s naloxonem. Průlomovou bolest onkologických pacientů můžeme nyní léčit trans mukózními fentany a v boji s lokální neuropatickou bolestí nám nově pomůže vysoce koncentrovaný capsaicin.

## Aceclofenac

Aceclofenac je účinná látka, která je ve světě používána již více jak 20 roků, v současné době je používán ve více jak 60 zemích světa a léčeno tímto lékem bylo více než 100 milionů pacientů. Přesto se stal dostupný pro české pacienty až poslední dobou. K jeho klinicky nejvýznamněj-

ším přednostem patří vysoká COX2 selektivita spojená s nízkým rizikem poškození gastrointestinálního traktu, nízká incidence nežádoucích účinků, 100% biologická dostupnost a až 60% plazmatická koncentrace v synoviální tekutině (1, 2), což předurčuje tuto účinnou látku k velmi dobrému analgetickému efektu, zejména u revmatologických onemocnění. Doporučené dávkování aceclofenacu je 100 mg 1–2x denně, dostupný je v tabletové formě a nově i ve formě rozpustné suspenze.

## Novinky v léčbě průlomové bolesti

Průlomová bolest je dle Doporučených postupů pro léčbu průlomové bolesti definována jako „Přechodné vzplanutí intenzivní bolesti, které přichází spontánně nebo je vyvoláno působením specifického či nepředvídatelného faktoru i přes relativně stabilní kontrolu základní bolesti“ (3). Setkáváme se s ní u pacientů s dostatečně pokrytou základní bolestí, zpravidla retardovanou nebo transdermální formou opioidu, u kterých se občas (maximálně 4x denně objeví krátkodobá ataka velmi silné bolesti). V případě, že se ataky objevují častěji, je vhodné navýšení základní analgetické terapie.

Průlomová bolest postihuje 60–85 % pacientů, je charakterizována nástupem během

několika vteřin až minut a krátkou dobou trvání. U většiny pacientů dosahuje PB svého maxima během 5–15 minut. Průlomová bolest je většinou obtížně předvídatelná, 48 % pacientů udává, že záchvat nedokáže nikdy předpovědět, 19% pacientů je schopno ataku občas předvídat a pouze 19% pacientů udává, že příchod ataky poznají vždy (4). Střední doba trvání průlomové bolesti je 30–60 minut, její nástup je u pacientů spojen s poklesem funkční kapacity, nárůstem anxiózy a deprese. Celkově pacienti s nedostatečně léčenou průlomovou bolestí udávají výrazně menší spokojenost s léčbou (4, 5).

Optimálním lékem pro léčbu průlomové bolesti je extrémně rychle nastupující analgetikum s krátkodobým efektem. Jeho farmakokinetika by v optimálním případě měla kopírovat rychlost nástupu a délku trvání průlomové bolesti. Mezi neúčinnější léky na průlomovou bolest patří trans mukózní formy fentanylu. Fentanyl je vysoce lipofilní syntetický  $\mu$  opioidní agonista. V České republice je pro léčbu průlomové bolesti k dispozici v několika aplikačních formách: nosní sprej, efervescentní tablety k bukální aplikaci, tenký film pro bukální aplikaci a tablety k sublingvální aplikaci.

Výhoda transdukčních fentanylů tkví především v jejich velmi rychlém nástupu účinku a krátké době analgetického efektu, kopírujícího intenzitu průlomové bolesti. V indikaci průlomové bolesti byl v ČR doposud ze silných opioidů používán pouze morfin, který však díky nepříznivému farmakokinetickému profilu se s nástupem a délkou trvání průlomové bolesti zcela míjel. Jediná jeho analgeticky adekvátní forma byla jeho intravenózní aplikace, kdy po podání 2 mg morfinu i. v. pacienti udávali medián nástupu účinku 5,4 minuty pro dávku 2 mg a 3,8 minuty pro dávku 10 mg (6). Tato aplikační forma je však zatížena řadou rizik a je vyloučena mimo zdravotnické zařízení.

### Kombinovaný preparát oxycodon + naloxon

Zácpa patří mezi jeden z nejčastějších nežádoucích účinků spojený s dlouhodobým užíváním opioidní medikace. Jako na jediný z nežádoucích účinků nedochází v průběhu dlouhodobé medikace opioidů ke vzniku tolerance a pacienti jsou zácpou nebo jinými projevy břišního dyskomfortu sužováni po celou dobu užívání opioidů. Jedinou možností řešení bylo užívání laxativ nebo snižování až vysazení opioidní medikace. Tuto situaci změnil po svém příchodu na český trh kombinovaný preparát oxycodinu a naloxonu v poměru 2:1. Princip účinku tohoto léku je velmi prostý. Zácpa je z větší části způsobena vazbou opioidu na opioidní receptor ve střevní stěně. Naloxon při perorálním užívání, jako opioidní antagonist, má schopnost tuto vazbu na úrovni gastrointestinálního traktu (GIT) rušit, zároveň však podléhá z 98–99 % efektu prvního průchodu, tedy podléhá jaternímu metabolismu a do systémového řečiště se jej dostává nevýznamné množství. Tato dávka není schopna ovlivnit vazbu opioidu na opioidní receptory v centrálním nervovém systému a tím zrušit žádaný analgetický efekt. Tato kombinace umožňuje léku Targin mít stejně dobrý analgetický účinek jako známý Oxycotin, zároveň však naloxon antagonizuje vazbu oxycodonu na opioidní receptory v GIT, čímž výrazně snižuje výskyt opioidy indukované zácpy.

Tento kombinovaný preparát je určen pro léčbu silné a velmi silné chronické bolesti, u které přetrvává opioidy indukovaná střevní dysfunkce při léčbě ostatními opioidy včetně transdermálních. Lék je dostupný v dávkách 10/5, 20/10 a 40/20 mg, interval podávání je 1 tableta po 12 hodinách.

### Náplast 8% capsaicinu

Capsaicin byl identifikován jako hlavní pálivá složka paprik již v polovině 19. století a ve 20. století pak byla zjištěna jeho chemická struktura (8-methyl-N-vanilyl-6-noneamid). Mechanismus účinku přípravku obsahujícího 8% capsaicin je v dlouhodobém reverzibilním znečistlivění nociceptorů exprimujících vaniloidní receptor TRPV1 v epidermis a reverzibilním snížení hustoty nervových vláken v epidermis. Tento účinek vede k úlevě od bolesti do dvou dnů až několika málo týdnů. Kromě postherpetické neuralgie je lék indikován u veškeré periferní neuropatické bolesti s výjimkou diabetické polyneuropatie. Analgetický efekt po jednorázové 60minutové aplikaci přetrvává 3–6 měsíců. Účinnost léku Qutenza u neuropatické bolesti byla prokázána v řadě studií (7, 8) včetně HIV indukované polyneuropatie.

Náplast 8% capsaicinu je určena k lokální léčbě. Po edukaci pacienta je aplikována přímo na bolestivou oblast. Vlastní aplikaci provádí zaškolený personál, je nutné použít nitrilové ochranné rukavice (jsou součástí balení), protože standardní latexové nemusí poskytnout dostatečnou ochranu před capsaicinem. Náplast lze aplikovat téměř po celém těle, zvýšené opatrnosti je třeba dbát v oblastech blízko sliznic a na hlavě. V průběhu 60minutové aplikace může pacient pociťovat různě intenzivní bolest, v některých případech v mírné intenzitě přetrvávající i dva dny. Analgetický efekt se nejčastěji dostavuje do dvou týdnů, ojediněle až do 12 týdnů. Výrobce udává délku analgetického efektu 3–6 měsíců, při opakovaných aplikacích dochází k postupnému prodloužení délky účinku.

### Tapentadol

Od srpna 2012 je k dispozici nová účinná látka tapentadol s duálním mechanismem účinku (MOR-NRI). Vedle vazby na  $\mu$  opioidní receptor ovlivňuje i zpětné vychytávání noradrenalinu v centrálním nervovém systému. Pravděpodobně tento princip účinku odpovídá za velmi dobrý efekt jak u nociceptivní, tak u neuropatické bolesti.

Tapentadol je určen pro léčbu chronické neonkologické bolesti. Je předepisován na recept s modrým pruhem a má dvojí systém úhrady. Základní úhradu s vyšším doplatkem pro pacienta lze použít u všech pacientů s neonkologickou bolestí, zvýšenou úhradu pouze u pacientů, kde ostatní opioidní léčba (včetně transdermálních) byla limitována nežádoucími účinky. Na receptu musí být uvedeno „zvýšená úhrada“ a kód diagnózy.

Mezi výhody tapentadolu patří vedle dobrého efektu u neuropatické bolesti i příznivý profil snášenlivosti. Tapentadol není proléčivo a není tedy v účinku odkázan na další metabolickou aktivitu organismu, nemá aktivní metabolity, má nízkou vazbu na plazmatické bílkoviny a jeho metabolismus není vázán na jaterní cytochromický systém.

Nejnižší dostupná dávka tapentadolu je 50 mg, další dávky jsou 100, 150, 200 a 250 mg v postupně se uvolňujících tabletách s 12hodinovým účinkem. Tato retardovaná forma tapentadolu byla nedávno doplněna o tablety s rychlým nástupem efektu v dávkách 50 a 75 mg, výhledově se snad počítá i se 100mg gramáží.

### Literatura

1. Lemmel E, Leeb B, Bast J, et al. Patient and physician satisfaction with Aceclofenac: Results of the European observational cohort study current Med. Res. and Op. 2002; 18: 146–153.
2. Pasero G, Marcolongo R, Serni U, et al. Curr Med Res Opin 1995; 13: 305–315.
3. Webster LR. Breakthrough Pain in the Management of Chronic Persistent Pain Syndromes. Am J Manag Care, 2008; 14: 116–122.
4. Dickman A. Integrated strategies for the successful management of breakthrough cancer pain. Curr Opin Support Palliat Care. 2011; 5: 8–14.
5. Fortner BV, Okon TA, Portenoy RK. A survey of pain-related hospitalizations, emergency department visits, and physician office visits reported by cancer patients with and without history of breakthrough pain. J Pain. 2002; 3: 38–44.
6. Davis M. Fentanyl pro breakthrough pain: a systematic review. Expert Rev Neurthier 2011; 11: 1197–1216.
7. Backonja M, Wallace M, Blonsky R, Cutler B, Malan P, Rauck R, Tobiáš J. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. Lancet Neurol 2008; 7: 1106–1112.
8. Simpson D, Brown S, Tobiáš J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. Neurology 2008; 70: 2305–2313.

*Článek je převzatý z  
Interní Med. 2015; 17(1): 10–12*

**MUDr. Marek Hakl, Ph.D.**

Centrum léčby bolesti při ARK  
Pekařská 53, 656 91 Brno  
marek.hakl@fnusa.cz