

Systémová terapie bolesti z pohledu moderních lékových forem

PharmDr. Martin Šimíček

Nemocniční lékárna FN u sv. Anny v Brně

Ústav aplikované farmacie FaF MU Brno

V terapii bolesti se stále častěji využívá moderních lékových forem, které výrazně vylepšují farmakokinetický profil analgetik. Jejich unikátní vlastnosti a rozdíly mezi jednotlivými přípravky přinášejí vyšší nároky na pacienty z hlediska správné aplikace. Článek uvádí příklady moderních lékových forem pro terapii akutní a chronické bolesti se zaměřením na principy výroby používaných technologií. U jednotlivých lékových forem (orodispergovatelné tablety, tablety s řízeným uvolňováním, transdermální terapeutické systémy, transmukózní přípravky apod.) shrnuje informace poskytované farmaceutem pro jejich správné použití.

Klíčová slova: analgetika, lékové formy s řízeným uvolňováním, průlomová bolest, chronická bolest.

Systemic pain therapy from the perspective of modern dosage forms

Modern dosage forms, which significantly improve the pharmacokinetic profile of analgesics, are increasingly being used in the treatment of pain. The unique features and differences of individual products bring higher demands on patients in terms of correct application. The article presents examples of modern dosage forms for the treatment of acute and chronic pain with focus on the principal technologies used by the producers. For each dosage form (orodispersible tablets, controlled release tablets, transdermal therapeutic systems, etc.), it summarizes the information provided by the pharmacist for proper use.

Key words: analgesics, modern dosage forms, breakthrough pain, chronic pain.

Úvod

Bolest je jedním z nejčastějších příznaků, které přivádí pacienta do lékárny. Tak jako jsou rozdíly mezi akutní a chronickou bolestí, jsou i rozdílné požadavky na rychlost nástupu a délku trvání účinku analgetika. Mnoho analgetik se z různých důvodů vyskytuje v lékových formách s řízeným uvolňováním, kdy je důležité pacienta poučit o správném způsobu užívání.

V případě akutní bolesti může být lékárna jediným místem kontaktu mezi pacientem a zdravotníkem, což zvyšuje význam farmaceuta jako odborníka, který informuje o správném dávkování, možných nežádoucích účincích atd. (1). Důležitými faktory jsou rychlost nástupu

účinku analgetika a snadný způsob aplikace. Zároveň je vždy třeba zvážit, kde končí hranice samoléčby a kdy je nutné pacientovi doporučit návštěvu lékaře (2). Požadavky na léčivý přípravek pro léčbu bolesti chronické, kdy je nutné užívat léky dlouhodobě a pravidelně, jsou schopnost udržet konstantní plazmatické koncentrace, a tudíž i účinnost analgetika po celých 24 hodin při co nejjednodušším dávkovacím schématu. Farmakokinetické parametry většiny používaných analgetik výše zmíněné požadavky ne vždy splňují (3). Přestože je adherence pacientů k léčbě bolesti na rozdíl od asymptomatických onemocnění (hypertenze, hypercholesterolemie apod.) obvykle vysoká

(4), znalost pravidel správného užívání jednotlivých lékových forem je pro farmaceuta při dispenzaci klíčová.

V následujícím textu uvádíme příklady účinných látek využívaných v terapii bolesti se zaměřením na moderní lékové formy s řízeným uvolňováním.

Akutní bolest

U běžné akutní bolesti, bolesti hlavy, zubů, pohybového aparátu apod., je důležitým parametrem rychlost nástupu účinné analgezie a rychlé potlačení bolesti. Dlouho známou možností, jak urychlit a případně zvýšit analgetickou účinnost, je využití **efervescentních**

tablet (por tbl eff) nebo **granulátů pro přípravu suspense** (por gra sol). Rozpuštěním těsně před požitím ve sklenici vody se eliminuje časová prodleva při uvolňování účinné látky v trávicím traktu. Je tak urychlena absorpce analgetika, případně může dojít i ke krátkodobě vyšší maximální koncentraci v krvi (5). **Orálně dispergovatelné tablety** (por tbl dis) se po podání do dutiny ústní rychle rozpouštějí/rozpadají za vzniku snadno polykatelného roztoku/suspense. Výhodou této lékové formy může být možnost užití léku bez potřeby tekutin (např. i při nevolnosti, geriatrickí pacienti, děti apod.), částečná transmukózní absorpce a s ní související rychlý nástup účinku, částečné omezení nežádoucí metabolizace v játrech při tzv. first pass efektu a vyšší biologická dostupnost, nižší dráždění žaludeční sliznice a zlepšená compliance pacientů (6). Mezi marketingové důvody výroby tohoto druhu tablet patří možnost rozšíření patentové ochrany výrobou nové lékové formy, případně omezení generické substituce (konvenční tablety ≠ orodispergovatelné tablety). Nevýhodou je nízká mechanická pevnost tablet, která se musí řešit speciální obalovou technologií (7). Vždy je důležité vědět, zda dispergovatelná tableta slouží jen ke snadnějšímu užití pacientem, nebo je i ovlivněna rychlost nástupu účinku léčiva, což lze dohledat v SPC konkrétního přípravku.

Paracetamol

Biologická dostupnost paracetamolu po p. o. aplikaci je dobrá (cca 90%), absorpce probíhá až v tenkém střevě a rychlost jeho vstřebání je větší nalačno a přímo úměrná rychlosti vyprazdňování žaludku. Doba dosažení maximální koncentrace v plazmě velmi závisí na lékové formě a náplni žaludku. U rozpustných forem paracetamolu ne-

bo s rychlou disolucí a prázdném žaludku může být tato doba jen 5–10 minut, jinak 60 minut a více. Analgetický účinek po jednotlivé dávce trvá 3–6 hodin, antipyretický účinek trvá 3–4 hodiny (8). Kromě dostatečné dávky paracetamolu (10–15 mg/kg, tj. 1 000 mg u osob nad 65 kg) můžeme analgetickou účinnost zvýšit rychlým vytvořením jeho dostatečné koncentrace v plazmě pomocí vhodných lékových forem. Na trhu existují šumivě tablety obsahující pouze paracetamol (např. Paracetamol Accord), nebo paracetamol a kofein (Panadol Extra Rapide). Příkladem využití speciální kombinace pomocných látek jsou přípravky Panadol Novum a Panadol Extra Novum vyrobené patentovanou technologií Optizorb®. Tato technologie představuje desintegrační systém, který optimalizuje rozpad tablet ve srovnání s konvenční tabletou. Je založena na intragranulárně zapracovaném uhličitanu vápenatém a extragranulárně přidané kyselině alginové. Kyselina alginová absorbuje vodu, bobtná a usnadňuje průnik žaludeční tekutiny do tablety, uhličitan vápenatý šumivě reaguje s kyselinou chlorovodíkovou v žaludeční tekutině a ke zrychlené disoluci obsaženého paracetamolu přispívá desintegrant krosposvidon. Scintigrafická data ukazují, že přípravek se rozpadá do 5 minut po požití a paracetamol je v plazmě detekovatelný po 10 minutách. Farmakokinetické studie ukázaly, že během prvních 60 minut se vstřebá z Panadolu Novum o 32 % více paracetamolu než z konvenční tablety paracetamolu (9). Současně je v této době snížena inter- a intraindividuální variabilita absorpce ve srovnání se konvenční tabletou. Celkový rozsah absorpce paracetamolu je stejný jako z konvenční tablety, maximální plazmatická koncentrace paracetamolu je dosažena nejméně o 25 % rychleji (10, 11). Příklady různých lékových forem paracetamolu viz tabulka 1.

V roce 2017 proběhlo přehodnocení bezpečnosti léčivých přípravků s řízeným nebo

prodlouženým uvolňováním obsahujících paracetamol nebo paracetamol/tramadol (podnětem byla úmyslná i náhodná předávkování těmito léčivými přípravky ve Švédsku). Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) EMA dospěl k závěru, že závažné riziko hepatotoxicity spojené s předávkováním a farmakokinetický profil těchto přípravků představují závažné riziko a doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci těchto přípravků (v ČR se týkalo pouze kombinace paracetamol/tramadol v léčivém přípravku Doreta Prolong) (12).

Nesteroidní antiflogistika (NSA)

Mnoho NSA existuje v lékových formách s řízeným uvolňováním, jak prodlouženým (diklofenak, ketoprofen), tak s rychlým nástupem účinku s využitím rychle rozpustných tobolek (ibuprofen), případně jako granulát pro perorální suspenzi – por gra sus – (diklofenak, nimesulid). Na trhu jsou i orodispergovatelné tablety (např. meloxicam). Příklady přípravků s rychlým nástupem účinku uvádí tabulka 2. Zvláštní lékovou formou je přípravek Diclofenac duo, který obsahuje dva druhy pelet se sodnou solí diklofenaku. Obsah tobolek se uvolní při pH 6.0 ve střevě: třetina pelet je potažena acidorezistentním polyakrylátovým obalem a uvolní léčivo ihned po rozpuštění, dvě třetiny pelet z akrylátového polymeru uvolňují účinnou látku postupně (13).

Sumatriptan

Příkladem orodispergovatelné tablety s rychlou dezintegrací je (již od r. 2006) perorální antimigrenikum sumatriptan ve formě „fast desintegrating tablets“ (FDT). V klinických studiích dosahovala tato forma triptanu (Rosemig Sprintab) o 15 minut dříve

Tab. 1. Srovnání údajů z SPC přípravků s obsahem paracetamolu v různých lékových formách

Název přípravku	Léková forma	Max. plazmatická koncentrace	Biologický poločas	Poznámka
Paralen	tbl nob	30–60 minut	1–3 hodiny	Analgetický účinek paracetamolu po jednorázové terapeutické dávce 0,5–1 g trvá 3–6 hodin, antipyretický 3–4 hodiny
Paralen extra rapide	tbl eff	10–60 minut	1–3 hodiny	Kombinace paracetamolu a kofeinu je 1,37× účinnější a vede k vyšší úlevě od bolesti ve srovnání s konvenčními tabletami paracetamolu
Paracetamol Accord	tbl eff	30–60 minut	2 hodiny	Maximální účinek je dosažen během 1–2 hodin a trvá 4–5 hodin
Paramax Rapid	tbl nob	15–60 minut	1–4 hodiny	„Rapid“ – dle informací výrobce se jedná pouze o rychlý rozpad tablety, která není potahovaná
Panadol Novum	tbl flm Optizorb®	30–60 minut. Maximální plazmatická koncentrace o 25 % rychleji než po konvenčních tabletách	1–4 hodiny	Rozpad do 5 minut po požití. Paracetamol je v plazmě detekovatelný po 10 minutách. Během prvních 60 min se vstřebá o 32 % více paracetamolu než z konvenční tablety

INZERCE

Tab. 2. Příklady léčivých přípravků s obsahem nesteroidních antiflogistik (dle SPC)

Název přípravku	Účinná látka	Léková forma	Max. plazmatická koncentrace	Poznámka
Apo-ibuprofen rapid	ibuprofen	cps mol	45 minut oproti 1–2 hodinám po užití běžných potahovaných tablet	
Ibalgín rapid	ibuprofen	tbl flm	45 minut, oproti 60 minutám u konvenčních tablet	Plocha pod křivkou plazmatické koncentrace podobná s konvenční tabletou
Ibalgín rapidcaps Nurofen rapid	ibuprofen	cps mol	32,5 minut oproti 90 minutám u konvenční tablety*	
Flector EP rapid	diklofenak	por gra sol	1–2 hodiny	Použit okamžitě po rozpuštění
Voltaren rapid	diklofenak	cps mol	25 minut při podání nalačno oproti 1,5–2,5 hodiny u konvenční tablety	Draselná sůl diklofenaku se vstřebává rychleji než sodná
Voltaren Actigo Extra	diklofenak	tbl obd		Rozsah absorpce (AUC) je stejný pro Voltaren Actigo tablety i Voltaren Rapid měkké tobolky
Nalgesin	naproxen	tbl flm	1 až 2 hodiny u sodné soli oproti 2 až 4 hodinám u samotného naproxenu	Mikročástečky naproxenu se uvolňují a rychleji se poté rozpouštějí v tenkém střevě

*přímé srovnání při podání nalačno

Tab. 3. Příklady přípravků s obsahem opioidů ve formě pevných lékových forem s okamžitým uvolněním léčiva (dle SPC)

Účinná látka	Název přípravku Dostupné síly	Léková forma	Farmakokinetika/farmakodynamika	Doporučené dávkování	Poznámka
morfin	Sevredol 10 mg, 20 mg	Potahované tablety	Nástup účinku za 30–90 minut, trvání účinku 4–6 hodin. Eliminační poločas morfinu vykazuje u jednotlivých pacientů velkou variabilitu	Počáteční dávka 10 mg à 4 hodin	20 mg – půlící rýha, lze rozdělit na dvě stejné dávky
oxykodon IR	Oxykodon G. L. Pharma 5 mg, 10 mg	Potahované tablety	Max. plazmatické koncentrace za 1–1,5 hodiny, nástup účinku za 1–3 hodiny. Eliminační poločas okolo 3 hodin	Počáteční dávka 5 mg každých 6 hodin	Obecně je vhodná 1/8 až 1/6 denní dávky oxykodonu SR
oxykodon IR	Oxykodon Stada 5 mg, 10 mg, 20 mg	Tvrdé tobolky	Max. plazmatické koncentrace za 1–1,5 hodiny. Eliminační poločas přibližně 3 hodiny	Počáteční dávka 5 mg, ne častěji než po 4 až 6 hodinách	

maximální plazmatické koncentrace ve srovnání s konvenční tabletou triptanu a v souvislosti s tímto bylo popsáno i významné zrychlení nástupu protimigrenózního účinku (14). Při podání dispergovatelných tablet došlo ke zmírnění bolesti u malého počtu jedinců již za 30 minut, resp. 20 minut, a procento pacientů reagujících na léčbu se zvyšovalo v průběhu dvou hodin až na 67 %, resp. 72 %, jedinců, ve srovnání se 42 % jedinců užívajících placebo. K odeznění bolesti došlo u malého počtu jedinců již za 33 minut, resp. 26 minut, a procento pacientů bez bolesti se v průběhu dvou hodin zvyšovalo až na 40 %, resp. 47 %, ve srovnání s 15 % jedinců užívajících placebo (15).

Průlomová bolest

Specifickým typem akutní bolesti je průlomová bolest. Je definována jako přechodné zhoršení bolesti různé intenzity, které přichází spontánně, nebo je vyvolané působením specifického předvídatelného nebo nepředvídatelného faktoru i přes stabilní kontrolu základní chronické bolesti. Vyskytuje se u 40–70 % pacientů, kteří trpí chronickou bolestí (16). Obvykle se vyskytují 2–3 epizody denně, průměrně trvá-

ní ataky je mezi ½ a 1 hodinou. Avšak až 50 % atak dosáhne maxima již do 5 minut (17). Proto by záchranná analgetická medikace měla mít co nejrychlejší nástup účinku a krátké trvání. V určitých indikacích lze použít i tablety morfinu a oxykodonu s rychlým uvolňováním nebo kombinaci silných a slabých opioidů (např. tramadol). Při využití perorální formy silného opioidu pro léčbu průlomové bolesti dojde k nástupu účinku za 20–40 minut s dosažením maxima do 1 hodiny po podání (viz Tab. 3). Možností je také s.c., i.m., i.v. podání morfinu nebo perorální podání ve formě magistraliter připraveného roztoku. Výhodou těchto léčiv je možnost jejich použití nejen u nádorové bolesti, ale i u silné bolesti posttraumatické a pooperační (18, 19).

U průlomové bolesti jsou často ještě vyšší nároky na rychlost nástupu účinku. Nejvýhodnějšími přípravky jsou tak **transmukózní formy fentanylu**, které se zároveň vyznačují nízkým výskytem nežádoucích účinků. Nevýhodou všech transmukózních přípravků s obsahem fentanylu je, že jejich preskripce/úhrada je omezena pouze na nádorovou bolest. Fentanyl je čistý agonista μ opioidních receptorů, 100x účinnější než morfin. Jedná se o lipofilní

léčivo, které dobře proniká přes buněčné membrány, čehož lze využít při intranazálním nebo sublingválním podání. Jak sliznice nosu, tak úst má ideální podmínky pro vstřebávání fentanylu (velký povrch, vysoká permeabilita, husté cévní zásobení, vysoká krevní perfuze a konstantní teplota). Např. se odhaduje, že sliznice dutiny ústní je 4–400x více propustná než kůže, což z ní činí ideální absorpční oblast pro řadu léčiv (20). V ČR existují přípravky ve formě nosního spreje, sublingválních tablet, bukalních tablet a bukalního filmu. Tyto lékové formy různým mechanismem umožňují setrvání fentanylu na sliznici nosu nebo úst a usnadňují jeho rychlé vstřebání do systémového oběhu. Mukoadhezivní lékové formy významně zlepšují compliance pacientů, jsou snadno aplikovatelné s minimálním rizikem podráždění. Výhodou mukoadhezivních filmů je navíc lepší komfort při aplikaci, snadná použitelnost a výrazně delší doba setrvání v místě aplikace (21, 22). Z hlediska komfortu pro pacienta všechny lékové formy umožňují neinvazivní snadnou diskretní aplikaci, např. bez nutnosti zapíjení vodou apod. Příklady obchodovaných přípravků jsou v tabulce 4.

Intranazální přípravky se dají s výhodou využít i u pacientů s xerostomií a mukozitidou dutiny

Tab. 4. Přípravky s obsahem transmukózního fentanyl citrátu (dle SPC)

Léková forma	Název přípravku	Typ technologie	Farmakokinetika	Dávkování	Způsob použití
Intranasální sprej	Instanyl 50 µg/střík, 100 µg/střík, 200 µg/střík	Nosní sprej, roztok	$T_{\max}$ 12–15 minut, eliminační poločas 3–4 hodiny	Počáteční dávka 50 µg (1 vstřík)	Viz tabulka „Intranasální fentanyl“
Intranasální sprej	PecFent 100 µg/střík, 400 µg/střík	PecSys® Nosní sprej, roztok, který s ionty vápníku na sliznici nosu tvoří gel (26)	Rychlá absorpce 15–21 minut	Počáteční dávka 100 µg (1 vstřík)	Viz tabulka „Intranasální fentanyl“
Sublingvální tablety	Lunaldin 100, 200, 300, 400, 600, 800 µg	F.A.S.T. (Fast Acting Sublingual technology) – tableta se skládá z nosiče, účinné látky a mukoadhezivní složky, která po rozpadu tablety umožní přilnutí předem definovaných jednotek ke sliznici (23)	Zmírnění intenzity bolesti již po 10 minutách. K rychlé absorpci fentanylu dochází po dobu zhruba 30 minut po podání. Biologická dostupnost je 54 %	Počáteční dávka 100 µg	Aplikovat přímo pod jazyk, a to co nejhlouběji. Nepolykat, ponechat pod jazykem do úplného rozpuštění bez kousání nebo cucání
Bukální tablety	Effentora 100, 200, 400, 600, 800 mg	OraVescent® – efervescentní reakce zvyšuje rychlost a rozsah absorpce fentanylu, minimalizuje metabolismus prvního průchodu játry. Přechodné změny pH při efervescentní reakci mohou optimalizovat rozpouštění (21)	Absolutní biologická dostupnost 65 %. Statisticky významné zlepšení v rozdílu intenzity bolesti bylo již po 10–15 minutách	Počáteční dávka 100 µg	Okamžitě po vyjmutí tablety z blistru vložit do dutiny ústní (ne daleko stoličky mezi tvář a dásně, alternativně pod jazyk), udržet ji v ní po dobu, která umožní rozpad tablety (14 až 25 minut!), necucat, nekousat, nepolykat
Bukální film	Breakyl 200, 400, 600, 800 µg	BioErodible MucoAdhesive Technology (BEMA®) (24, 25). Rozpustný, obdélníkový, pružný ve vodě rozpustný polymerní bukální film. Růžová strana obsahuje léčivou látku. Bílá strana minimalizuje uvolňování fentanylu do slin, aby se zabránilo polknutí léčivé látky	Signifikantně snižuje intenzitu bolesti hodnocenou jako součet rozdílů v intenzitě bolesti v porovnání s placebem za 15, 30, 45, 60 minut po podání	Počáteční dávka 200 µg	Jazykem navlhčit vnitřní stranu tváře, umístit do ústní dutiny tak, aby růžová strana jemně přiléhala ke sliznici uvnitř tváře, stlačit nejméně 5 vteřin, dokud nepřilne, poté má být viditelná bílá strana. Bukální film se rozpustí během 15 až 30 minut
Sublingvální tablety	Vellofent 133, 400, 533, 800 µg	Technologie umožňuje rychlé uvolňování fentanylu a zvyšuje rychlost a míru vstřebávání mukózou dutiny ústní. Absolutní biologická dostupnost asi 70 %	Významné zlepšení ve skóre bolesti po 15 a 30 minutách. Maximální plazmatické koncentrace během 50 až 90 minut	Počáteční dávka 133 µg	Přípravek se vkládá co nejdále přímo pod jazyk, nechá se kompletně rozpustit v sublingvální oblasti bez kousání nebo cucání. Pokud se tableta zcela nerozpustí do 30 minut, lze zbytek spolknout

Tab. 5. Srovnání přípravků pro intranasální aplikaci fentanylu (dle SPC)

	Instanyl spr	PecFent spr
Dostupné síly	50, 100, 200 µg	100, 400 µg
Počet dávek v lahvičce	6, 10, nebo 40	8 nebo 32
Léková forma	Čirý bezbarvý roztok, nosní sprej	Čirý bezbarvý roztok, nosní sprej
Popis technologie	Vodný roztok s fosforečnanovým pufrům	Systém nosní aplikace PecSys® k modulaci aplikace a absorpce fentanylu – umožňuje vstříknutí přípravku do přední části nosní dutiny ve formě jemné mlhy z drobných kapiček, které se při kontaktu s ionty vápníku přítomnými v nosní sliznici mění v gel. Fentanyl z gelu difunduje, gelem modulovaná absorpce umožňuje dosažení vrcholu plazmatické koncentrace v krátkém čase
Obal s dětskou pojistkou	ANO	ANO
Před první dávkou	Před prvním použitím přípravku je třeba 3 až 4x stisknout dávkovač nosního spreje do okamžiku, kdy se objeví jemný aerosol	Před prvním použitím napumpovat – několikrát prsty stisknout a povolit dávkovač, dokud se v okénku počítadla neobjeví zelený proužek (po čtyřech stisknutích)
Způsob aplikace	Tlakem prstu se uzavře jedna nosní dírka. Rychlým stiskem pumpičky se aplikuje sprej ve vzpřímené poloze v době, kdy se pacient nadechuje	Tryska se zasune přibližně 1 cm do nosní dírky, mírně namířená ke kořenu nosu. Sprej se poté aplikuje stisknutím a uvolněním dávkovače (pomocí ukazováku a prostředníku umístěných po stranách trysky). Ozve se cvaknutí a číslo na počítadle se o jedno zvýší. Aplikovaný vstřík nemusí být cítit.

ústní. Na trhu existují dva přípravky, které se liší jak technologií zpracování, tak typem dávkovací lahvičky. U přípravku Instanyl se jedná o vodný roztok fentanylu citrátu, u přípravku PecFent se využívá patentované technologie PecSys® na bázi

pektinu, kdy se roztok po kontaktu se sliznicí nosu mění v gel. PecSys® tak zvyšuje přilnavost fentanylu v nosní dutině a brání jeho vytékání a polykání. Pro aplikaci dávky je důležitý správný způsob použití spreje v dávkovací lahvičce (viz Tab. 5) (26).

Pravidla pro aplikaci léků pro průlomovou bolest:

- Velikost jednotlivé dávky je nutné titrovat od nejnižší. Pokud nedojde do 15–20 minut k úlevě, je možné dávku zopakovat. Po dávce

Tab. 6. Příklady perorálních přípravků s obsahem opioidů s prodlouženým uvolňováním léčiva (dle SPC)

Účinná látka	Přípravek	Typ technologie	Farmakokinetika	Dávkování	Poznámka
morfin	Vendal retard 30, 60, 100, 200 mg	Tablety s prodlouženým uvolňováním	V souvislosti s jídlem vzrůstá T_{max} z 2,4 (nalačno) na 3,4 hodiny	Po 12 hodinách	
oxykodon	Oxycontin + generika 10, 20, 40, 80 mg	Systém AcroContin® (dual polymer matrix), dvoufázový efekt, rychlý nástup analgezie (během první hodiny) a kontinuální tlumení bolesti po dobu 12 hodin (27)	Maximální plazmatické koncentrace dosahují kolem 3–5 hodin. Eliminační poločas je přibližně 4,5 hodiny. Příjem potravy má malý vliv na absorpci	Po 12 hodinách	
hydromorfon	Palladone SR 2, 4, 8, 16, 24 mg	Želatinová tobolka obsahuje filmem potažené sferoidy, ze kterých se uvolňuje hydromorfon postupně (29)	Max. plazmatické hladiny dosaženo po 2–5 hodinách s udržením nejméně 12 hodin	Po 12 hodinách	Tobolku možno před požitím vysypat
oxykodon/naloxon	Targin 10/5, 20/10, 40/20 mg	Dual polymer matrix		Po 12 hodinách	Naloxon pro eliminaci zácpy
tapentadol	Palexia retard	Matricová tableta	Max. sérové koncentrace za 3–6 hodin, rovnovážného stavu se dosáhne druhý den léčby	Po 12 hodinách	Existuje i neretardovaná tableta

by měli pacienti počkat nejméně 4 hodiny, než budou léčit další epizodu bolesti. Při nedostatečné úlevě od bolesti se při nové atace obvykle používá následující účinná dávka až do titrace ideální dávky.

- Je třeba aktivní přístup a spolupráce pacienta, který musí být náležitě poučen.
- Sublingvální/bukální tablety opatrně vyjmout z blistru, nesahat vlhkou rukou.
- Po dobu, kdy je sublingvální/bukální tableta v ústech, nejíst a nepít.
- Mezi farmakokinetickými profily léčivých přípravků obsahujících fentanyl s okamžitým uvolňováním mohou existovat značné rozdíly, což má za následek klinicky důležité rozdíly v rychlosti a míře absorpce fentanylu. Při přecházení mezi léčivými přípravky včetně intranazálních lékových forem je proto nezbytné, aby byla u pacientů znovu provedena titrace s novým léčivým přípravkem a nepřecházelo se na principu dávka-dávka (mikrogram-mikrogram).

Chronická bolest

Tablety s řízeným uvolňováním

Pro léčbu chronické nádorové i nenádorové bolesti se obvykle využívají silné opioidy. Nejvhodnějšími léčivými látkami v této indikaci jsou morfin, oxykodon, hydromorfon a fentanyl. Pro správný účinek jsou kromě afinity k opioidním receptorům důležité i farmakokinetické parametry jednotlivých látek. Z farmakokinetického hlediska je nejdůležitějším cílem udržet ustálenou efektivní analgetickou koncentraci v krvi. K tomu významně napomáhají moderní farmaceutické

technologie. Jedná se o **systémy s řízeným uvolňováním léčiva (controlled release – CR)**. Tyto technologie umožňují dávkování po 12 nebo 24 hodinách, čím se významně zvyšuje compliance pacientů. Existují různé technologické přístupy, např. matricové systémy (morfin, oxykodon), nebo pelety s řízeným uvolňováním (hydromorfon) apod. Systém OROS (Oral Release Osmotic System), využívaný v přípravku s obsahem hydromorfonu s dávkovacím intervalem 24 hodin, není v ČR obchodován od r. 2014 (příklady léčivých přípravků viz tabulka 6) (27, 28).

Pravidla pro aplikaci perorálních lékových forem s obsahem opioidů (30)

- Je nutno akceptovat lékové formy, tzn. některé tablety lze či nelze půlit, některé kapsle lze či nelze otevřít a vysypat třeba do nápoje; podle typu vydaného léku je nutno správně instruovat pacienta.
- U některých lékových forem může být zbytek tablety vyloučen spolu se stolicí. Bez upozornění může pacient trpět zbytečným strachem či úzkostí v souvislosti s neznalostí tohoto jevu (31).
- Pacient při dlouhodobé léčbě má být informován i o vzniku fyzické závislosti; nevysazovat náraz, aby nedošlo k projevu abstinčních příznaků (nauzea, zvracení, křeče, horečka atd.).
- Lékař by měl být informován o nedostatečném analgetickém účinku nebo o přílišné sedaci, aby mohl upravit dávkování. V případě nízké účinnosti nezkracovat interval, ale zvýšit dávku.

- Pacient by měl být informován o pravděpodobném vzniku zácpy; během terapie je vhodné pít dostatek tekutin, zvýšit přísun vlákniny apod.
- Neměnit rychle pozice, pomalu vstávat, aby se předešlo ortostatické hypotenzi.
- Neužívat látky tlumící CNS, riziko závažné interakce s alkoholem (32).
- Riziko únavy, závratí, změny vidění (činnosti vyžadující zvýšenou pozornost).
- Chronicky léčený pacient by si měl vždy včas uvědomit, zda má doma dostatek svého léku.

Transdermální terapeutické systémy (TTS) s obsahem fentanylu a buprenorfinu

Zvláštní lékovou formou jsou **transdermální terapeutické systémy s obsahem fentanylu a buprenorfinu**. Transdermální opioidy se s výhodou používají u pacientů s poruchami GIT a při lékové polypragmazi. Některé studie naznačují i snížený výskyt obstrukce oproti tabletovým formám. Někteří polymorbidní pacienti dávají transdermálním formám přednost, protože se sníží celkový počet perorálních přípravků, které denně užívají (33). Ze srovnání transdermálních fentanylů z r. 2007 (34) vyplývá, že na trhu byly různé typy TTS včetně starších rezervoárových, kde rychlost uvolňování fentanylu z náplasti řídí membrána mezi adhezivní vrstvou a zásobníkem účinné látky. V současnosti je obchodováno sedm přípravků s transdermálním fentanylem, všechny ve formě modernějšího matricového systému, kde náplast je složena pouze z adhezivní vrstvy s obsahem účinné látky a krycí vrstvy. Technologie jednotlivých výrobců jsou odlišné,

náplast uvolňující 50 µg/h může mít 15 cm² a obsah 8,4 mg fentanylu, jiný přípravek povrch 21 cm² a 11,56 mg fentanylu. Nejčastějšími pomocnými látkami pro adhezivní vrstvu jsou akrylátový kopolymer 387–4098 a adhezivní akrylátový kopolymer 387–2353. Jako krycí voděodolná vrstva se používá např. polyester/ethylen-vinyl-acetátová fólie, polyesterová laminovaná fólie, polypropylenová fólie a další. Pro krycí vrstvu i odnímatelnou ochrannou vrstvu se často používá silikonizovaná nebo fluoropolymerovaná pegoterátová fólie. Fentanyl (dostupný v silách uvolňujících 12, 25, 50, 75 a 100 µg/h, ne všichni výrobci mají registrované všechny síly) se aplikuje pravidelně po 72 hodinách, pacient si písemně zaznamenává den aplikace. Zajímavé je, že TTS s obsahem buprenorfinu (na trhu jsou přípravky pěti výrobců uvolňující 35, 52,5 a 70 µg/h) mají všechny velice podobnou technologii, velikost náplasti i absolutní obsah účinné látky v náplasti. Náplast obsahuje dvě adhezivní vrstvy, s účinnou látkou a bez účinné látky. Výhodou buprenorfinu je výměna náplasti po 96 hodinách, tj. vždy ve stejné dva dny v týdnu, které si stačí zapamatovat bez nutnosti cokoli zapisovat (pozn. SPC přípravku Buprenorphine Actavis uvádí výměnu náplasti po 72 hodinách).

Pravidla pro aplikaci transdermálních terapeutických systémů (30)

- Aplikovat na nepodrážděný, čistý a neochlupený hladký povrch kůže (bez jizev, poranění, oděrek, vyrážky), ideálně na plochý

povrch trupu nebo nadloktí, horní část zad nebo pod klíční kostí na hrudníku.

- U malých dětí je vhodným místem aplikace horní část zad, čímž se minimalizuje možnost, že si dítě náplast sundá.
- Zbývající ochlupení by mělo být ostříháno nůžkami (neholit). Je-li potřeba očistit místo aplikace, má být omyto pouze vodou.
- Při zvýšení teploty kůže se mohou koncentrace fentanylu zvýšit. Proto musí být pacienti s horečkou sledováni a v případě potřeby je nutno dávku fentanylu upravit.
- Místo aplikace nevystavovat zdrojům tepla, jako jsou elektrické deky, zahřívací nebo opalovací lampy, intenzivní opalování, ohřívací lahve, horké koupele, sauny apod.
- Nemělo by se používat mýdlo nebo jiné prostředky, pleťové přípravky.
- Kůže musí být před aplikací úplně suchá.
- Na místě pevně přitlačit dlaní po dobu přibližně 30 sekund.
- Koupání, sprchování nebo plavání nemá na náplast vliv (pozor na teplotu vody vyšší než 37 °C).
- Nastřížené, rozdělené nebo jakkoli poškozené náplasti se nesmějí používat. Na trhu je dostatek různých sil jednotlivých přípravků, které lze i kombinovat, nedoporučuje se náplasti dělit stříháním.
- Použité náplasti je nutné přeložit tak, aby došlo ke slepení lepidla plochy a poté je vrátit do lékárny.

V poslední době se stále častěji setkáváme se zneužitím náplastí toxikomany, kteří získávají fentanyl z náplastí žvýkáním, nebo extrakcí do vodného roztoku a následným i.v. podáním (35). SÚKL opakovaně upozorňuje na riziko intoxikace při náhodné expozici náplasti při sdílení lůžka, neopatrné manipulaci, např. dítětem apod. (36).

Závěr

Moderní medicína má k dispozici širokou paletu analgeticky působících účinných látek, jejichž účinek závisí nejen na vlastnostech samotné aktivní substance, ale i zvolené lékové formy. Správné užívání a aplikace se významně podílí na úspěchu léčby. Obecně platí, že při případné generické substituci léčivého přípravku v lékárně je vždy nutné brát v úvahu i lékovou formu. Přípravky s modifikovaným uvolňováním lze zaměnit pouze v případě stejných dávkovacích intervalů v SPC, přípravky obsahující transmukózní formy fentanylu zaměnitelné nejsou, je nutná nová titrace dávky (37). Při poradenství v oblasti analgetik se musí farmaceut orientovat nejen v terapeutických dávkách konkrétních léčiv, znát nežádoucí účinky a potenciální interakce, ale i rozumět jednotlivým principům ovlivňujícím farmakokinetiku při použití moderních lékových forem. Součástí dispenzace s cílem zvýšit adheenci pacientů k léčbě zejména při terapii chronické a průlomové bolesti musí být také poučení pacienta o správné aplikaci konkrétní lékové formy, včetně např. praktické ukázky i nácviku a opakované kontroly správného používání.

LITERATURA

- Vranová V. Samoléčba bolesti; Prakt. Lékáren. 2017; 13(4): 173–175.
- I-CLB centrum léčby bolesti, informační portál; <https://www.i-clb.cz/cs/> [online] [cit. 2020-08-10].
- Lejčko J. Přehled opioidních analgetik; Prakt. Lékáren. 2009; 5(4): 172–175.
- Vrablík M. Adherence a možnosti jejího ovlivnění; Med. Praxi 2013; 10(11–12): 369–371.
- Kršiak M. Jak zvýšit analgetickou účinnost paracetamolu? Interní Med. 2011; 13(3): 140–142.
- Parkash V, Maan S, Deepika, Yadav SK, Hemlata, Jogpal V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. J Adv Pharm Technol Res. 2011; 2(4): 223–235.
- Stoniš J, Šklubalová Z, Hurychová H, Ondřejček P, Svačinová P. Formulační aspekty orodispersgovatelných tablet; Čes. slov. Farm., 2015; 64: 194–196.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. Optimální dávkování paracetamolu a možnosti zvýšení jeho účinnosti; Farmakoterapeutické informace 2/2015.
- Leštianský B, Součková L. Technologie Optizorb® v léčbě akutní bolesti; Prakt. Lékáren. 2013; 9(3): 127–130.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. SPC Paralen tbl 24x500mg,

<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0207820&tab=texts>. [online] [cit. 2020-08-10].

- Wilson C. Disintegration and Gastric Emptying of a New Fast – Dissolving Formulation of Paracetamol (Panadol Novum) versus Standard Paracetamol Tablets, Abstract PH 217, IASP, 12th World Congress on Pain, Glasgow 2008: 17–22.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. Pozastavení registrace léčivého přípravku DORETA PROLONG 75 MG/650 MG; <http://www.sukl.cz/leciva/pozastaveni-registrace-leviveho-pripravku-doreta-prolong-75>; [online] [cit. 2020-08-10].
- Rabišková M, Fričová V. Perorální formy s řízným uvolňováním léčiv; Prakt. Lékáren. 2008; 4(4): 186–190.
- Mastík J, Marková J, Novotná I, Grunermelová M. Sumatriptan FDT – Nové možnosti perorální léčby migrény; Neurol. pro praxi; 2008; 9(3): 172–175.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. SPC Rosemig sprintab 6 x 50 mg; <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0237909>; [online] [cit. 2020-08-10].
- Haugen DF, Hjermstad NH, Caraceni A. Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. Pain. 2010; 149(3): 476–482.
- Pochop L. Léčba bolesti u onkologických pacientů se za-

měřením na průlomovou bolest, Paliativní medicína a léčba bolesti; 2016; 9(2e).

- Hákl M. Léčba nenádorové průlomové bolesti; Neurol. praxi 2019; 20(5): 392–394.
- Fricová J. Oxykodon IR: nová forma opioidu s okamžitým uvolňováním; Acta Medicinæ 4/2019.
- Walicová V, Gajdziok J. Orální filmy jako perspektivní léková forma Čes. slov. Farm., 2016; 65: 15–21.
- Darwish M, Hamed E, Messina J. Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain: pharmacokinetics of buccal mucosa delivery and clinical efficacy. Perspect Medicin Chem. 2010; 4: 11–21.
- Gajdziok J. Mukoadhezivní bukalní filmy – moderní léková forma; Prakt. Lékáren. 2016; 12(4e): e20–e26.
- Lunaldin, technologie F.A.S.T. <http://www.prulomovebolesti.cz/Lekari.aspx> [online] [cit. 2020-08-10].
- Pergolizzi, Joseph V Jr, et al. Management of moderate to severe chronic low back pain with buprenorphine buccal film using novel bioerodible mucoadhesive technology; Journal of Pain Research; 2016; 9: 909–916.

Další literatura u autora
a na www.praktickelekarenstvi.cz