

# Úskalí farmakoterapie opioidy v klinické praxi

Jana Gregorová<sup>1,2</sup>, Petra Holečková<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce Praha

<sup>2</sup>Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU Brno

<sup>3</sup>Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

<sup>4</sup>1. lékařská fakulta UK Praha

Opioidy patří do léčby akutní i chronické bolesti. Základní strategie při volbě medikace a vhodných kombinací analgetik je dána standardními postupy, jejichž rámec tvoří analgetický žebříček dle WHO. V klinické praxi mohou být kombinace opioidů a hodnocení dopadu některých klinicky významných lékových interakcí problematické.

**Klíčová slova:** akutní bolest, chronická bolest, opioidy, kombinace opioidů.

## Pitfalls opioids in clinical practice

Opioids belong to the treatment of acute and chronic pain. The basic strategy in the selection of appropriate medications and combinations of the analgetics is determined by standards, WHO analgetic ladder. We can see some problems in clinical practice associated above all with combinations of opioids and with evaluation of clinically significant drug interactions.

**Key words:** acute pain, chronic pain, opioids, combinations of opioids.

## Úvod

Analgetický žebříček dle WHO dělí bolest na mírnou, středně silnou a silnou. Intenzita bolesti je nejdůležitějším kritériem při volbě vhodné farmakoterapie. Opioidy patří do terapie jak akutní, tak chronické bolesti, středně silné a silné intenzity, lze je kombinovat s neopioidními analgetiky a s dalšími léčivy ze skupiny koanalgetik. V článku je věnována pozornost dvěma specifickým oblastem. První je kombinace opioidů v klinické praxi a druhou je význam hodnocení dopadu lékových interakcí pro správnou práci s tabulkami ekvianalgetických dávek opioidů.

## Kombinace opioidů v klinické praxi

Obecně platí, že je lépe nekombinovat slabý a silný opioid z obavy ze snížení efektu silného opioidu. Také kombinace dvou silných opioidů nejsou zatím standardně doporučovány, protože je stále málo jednoznačných podkladů pro jejich přínos. Nicméně v některých případech je v medi-

kacích pacientů nacházíme a kombinace zde mají racionální podklad. Níže jsou popsány tři situace, se kterými se setkáváme v klinické praxi poměrně často při léčení bolesti u onkologických pacientů. Nad rámec tohoto článku je diskuze k dalším možným kombinacím opioidů, které lze využít například ke zmírnění jejich nežádoucích účinků. Velmi přínosná je kombinace oxykodon/naloxon k oslabení gastrointestinálních nežádoucích účinků (obstipace). Do standardní klinické praxe terapie bolesti u onkologických pacientů zatím nepatří ani tzv. duální opioidní terapie, využívající kombinace morfin/oxykodon s relativně malými dávkami účinných látek. Ukázalo se, že incidence nežádoucích účinků, zvláště nauzey a zvracení, byla nižší, pokud byla podávána zmíněná kombinace, než pokud byly jednotlivé látky použity samostatně (1, 2).

### 1. Rescue opioidní medikace pro průlomovou bolest

Průlomová bolest je přechodné vzplanutí intenzivní bolesti, které přichází spontánně nebo

je vyvoláno působením předvídatelného či nepředvídatelného faktoru i přes relativně stabilní kontrolu základní bolesti (3). Mezi základní charakteristiky patří obvykle rychlý nástup, vysoká intenzita, krátké trvání bolesti, kolísavá frekvence výskytu během dne a vysoká interference s aktivitami denního života (3). Při volbě rescue medikace, tedy záchranné léčby, je třeba zohlednit mimo jiné opioid, který tvoří základ analgetické medikace pacienta, a jeho dávku. Optimální je, pokud můžeme použít stejnou účinnou látku. Dále zvažujeme rychlost nástupu a požadované trvání účinku a možnosti pacienta aplikovat konkrétní lékovou formu.

Některé opioidy, mezi které patří tramadol, morfin a fentanyl, máme k dispozici v různých lékových formách vhodných jak pro základní, tak záchrannou medikaci. Naopak hydromorfon, oxykodon a buprenorfin nejsou u nás k dispozici v tak širokém spektru lékových forem a chybí právě ty pro záchrannou medikaci, to je pak důvodem, proč musíme opioidy kombinovat.

V Tabulce 1 jsou uvedeny silné opioidy a příklady preparátů vhodných pro základní analgetickou medikaci, jedná se o retardované pevné lékové formy, transdermální terapeutické systémy, případně kontinuální infuze morfinu nebo v některých případech i fentanylu. Tabulka 1 dále shrnuje jak optimální volbu, tak alternativy rescue medikace, ideální jsou preparáty, které umožňují rychlý nástup účinku. Volba tramadolu jako záchranné medikace k silnému opioidu je možná v případech, kdy základní analgetická medikace odpovídá relativně malé dávce silného opioidu a pacient po užití tramadolu udává úlevu.

Příklady vhodné kombinace opioidů:

1. *Vendal retard 200 mg tbl. po 12 hodinách, rescue medikace Morphin Biotika 1% 1 ml subkutánně při bolesti VAS (vizuální analogová škála) > 5 minimální interval 6 hodin.*
2. *Oxycodon 120 mg tbl. po 12 hodinách, rescue medikace Sevredol 30 mg tbl. perorálně při bolesti VAS > 5 minimální interval 4 hodiny.*
3. *Vendal retard 200 mg tbl. po 12 hodinách, rescue medikace Breakyl flm. buc. 200 µg při bolesti VAS > 5 minimální interval 4 hodiny.*

Morfin může být správnou volbou rescue medikace nejen k základní opioidní medikaci, která je tvořena morfinem, ale také oxykodnem. Z důvodu výjimečně rychlého nástupu

a krátkého trvání účinku jsou transdukční systémy s obsahem fentanylu v řadě případů vhodnou alternativou rescue medikace i k jiným opioidům například k retardované formě morfinu.

## 2. Posílení základní medikace bolesti v určitou denní dobu

U pacientů, u kterých je bolest relativně dobře tlumena ve dne nebo naopak v noci, ale vyšší intenzita bolestí se objevuje v opačné části dne, a současně je jejich základní opioidní medikace tvořena transdermální lékovou formou, není nutno zvedat celkovou denní dávku opioidu. Lze pouze přidat jiný opioid ve vhodné lékové formě, a to i v retardované.

Příklad vhodné kombinace opioidů:

*Durogesic 100 µg/hod. náplast výměna za 72 hodin a na noc Vendal retard tbl. 100 mg ve 20 hodin; rescue medikace Morphin 10 mg subkutánně při bolesti VAS > 5 minimální interval 6 hodin.*

Základní opioidní medikace je tvořena kombinací transdermálního fentanylu a perorálního morfinu v retardované formě, důvodem je vyšší intenzita bolestí v noci a to, že efekt lékových forem vhodných pro záchrannou medikaci je příliš krátký. Vždy nedílnou součástí každé ordinace musí být také rescue medikace.

## 3. Management podávání vysokých dávek opioidů v léčbě chronické bolesti

Management chronické bolesti u pacientů s vysokými dávkami opioidů v domácím prostředí nebývá jednoduchý. Je třeba zohlednit, že možnosti těchto pacientů přijímat perorálně jsou často omezené. Potřebné dávky opioidu v kontinuální infuzi mohou být vysoké, s tím potom souvisí nutný počet doplňování obsahu infuzní pumpy a reálné možnosti pracovníků domácí ošetrovatelské služby a rodinného zázemí pacienta. Prakticky využitelná dávka transdermálních opioidů má také své limity, může to být stropový efekt buprenorfinu a dále přijatelný počet nalepených náplastí na těle pacienta, v praxi to bývají maximálně tři.

Příklad vhodné kombinace opioidů:

*Durogesic 250 µg/hod náplast výměna za 72 hodin a Morphin 130 mg v kontinuální infuzi kape 24 hodin; rescue medikace Morphin Biotika 20 mg subkutánně při bolesti VAS > 5 minimální interval 6 hodin.*

Základní opioidní medikace je tvořena transdermálním opioidem fentanylem a subkutánní kontinuální infuzí morfinu. Pacient má nalepeny tři náplasti a jednou denně přichází pracovník domácí ošetrovatelské služby, aby doplnil a zkontroloval infuzní pumpu.

**Tab. 1.** Volba optimální a alternativní rescue medikace k základní medikaci v terapii akutní a chronické bolesti (ČR 2016)

Základní medikace	Příklady vhodných preparátů pro základní medikaci	Optimální volba rescue medikace	Alternativní volba rescue medikace	Příklady preparátů vhodných pro rescue medikaci v optimálním případě
				Příklady preparátů vhodných jako alternativa rescue medikace
morfin	Vendal retard tbl. Morphin inj. v kont. inf.	morfin		Sevredol tbl., Morphin inj., Morfin roztok k perorálnímu užití – magistraliter příprava
			tramadol fentanyl tapentadol	Tramal cps., inj., gtt. Lunaldin slg. tbl., Effentora tbl. buc., Breakyl flm. buc., Instanyl nasal spr. Palexia potahované tbl.
fentanyl	Durogesic TTS Fentanyl inj. v kont. inf.	fentanyl		Lunaldin slg. tbl., Effentora tbl. buc., Breakyl flm. buc., Instanyl nasal spr.
			tramadol morfin tapentadol	Tramal cps., inj., gtt. Sevredol tbl., Morphin inj., Morfin roztok k perorálnímu užití – magistraliter příprava Palexia potahované tbl.
tapentadol	Palexia retard tbl.	tapentadol		Palexia potahované tbl
			tramadol morfin fentanyl	Tramal cps., inj., gtt. Sevredol tbl., Morphin inj., Morfin roztok k perorálnímu užití – magistraliter příprava Lunaldin slg. tbl., Effentora tbl. buc. Breakyl flm. buc., Instanyl nasal spr.
hydromorfon	Palladone SR cps.	nejdou k dispozici vhodné lékové formy	tramadol morfin	Tramal cps., inj., gtt. Sevredol tbl., Morphin inj., Morfin roztok k perorálnímu užití – magistraliter příprava
oxycodon	Oxycontin tbl.		fentanyl	Lunaldin slg. tbl., Effentora tbl. buc., Breakyl flm. buc., Instanyl nasal spr.
buprenorfin	Transtec TDS		tapentadol	Palexia potahované tbl.

Kont. inf.: kontinuální infuze. Komentář viz text.

**Tab. 2.** Ekvianalgetické dávky opioidů (6)

Morfin s.c. mg	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p.o.* mg	30	60	90	120	150	180	240	300	600
TTS fentanyl µg/hod.	12	25		50		75	100	125	250
Oxykodon p.o. mg	20	40	60	80	100	120	160	200	400
TDS Buprenorfin µg/hod.	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon p.o. mg	4	8	12	16	20	24	32	40	80

\*Platí pro chronické perorální podávání. s. c.: subkutánně; p. o.: perorálně; TTS, TDS – ve formě transdermálního terapeutického systému.

## II. Význam hodnocení dopadu lékových interakcí pro správnou práci s tabulkami ekvianalgetických dávek opioidů

Pro výpočet dávky při změně opioidu jsou využívány tabulky s ekvianalgetickými dávkami, ve kterých jsou dávky jednotlivých opioidů vztaženy k dávkování subkutánně podávaného morfinu, základním porovnávacím parametrem je tedy analgezie navozená 10 mg subkutánního morfinu. Vždy se jedná o orientační hodnotu, je třeba brát v úvahu interindividuální rozdíly a vypočtenou dávku vždy přizpůsobit konkrétnímu pacientovi a konkrétní situaci. Důležitý je také důvod změny opioidu. Přístup se bude lišit, pokud ke změně opioidu vede hyperalgie, jinak postupujeme při vysoké nebo neobvyklé míře nežádoucích účinků, které pacient netoleruje, jinak bude řešena situace, kdy je třeba změnit lékovou formu například tehdy, když pacient nemůže přijímat stravu ani medikaci perorálně. Při výpočtu ekvianalgetické dávky opioidu by měly být zohledněny i lékové interakce. Na úrovni metabolismu a transportních systémů se mohou vyskytnout klinicky významné lékové interakce i u opioidů. Fentanyl je substrátem izoenzymu 3A4, jen 10 % dávky se vylučuje v nezměněné formě. Oxykodon podléhá z 50 % N-demetylacii izoenzymem 3A4, což představuje jeho významnou eliminační cestu, při které vzniká analgeticky neúčinný noroxykodon (4). Bylo prokázáno, že rifampicin snižuje plochu pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) oxykodonu po intravenózním podání o 56 % a po perorálním o 86 %, a snižuje biologickou dostupnost z 69 % na 21 % (5). Rifampicin patří mezi silné induktory izoenzymu 3A4 a P-glykoproteinu.

**Tab. 3.** Dopad lékové interakce na biologickou dostupnost oxykodonu a výpočet ekvianalgetické dávky subkutánního morfinu. (5)

Dávka oxykodonu	Biologická dostupnost	Ekvianalgetická dávka s.c. morfinu
320 mg	70 % odpovídá 224 mg	160 mg
320 mg + rifampicin	20 % odpovídá 64 mg	50 mg

s. c.: subkutánní.

## Ilustrativní kazuistika popisující práci s tabulkou ekvianalgetických dávek opioidů se zohledněním dopadu lékové interakce

51letý pacient s karcinomem prostaty a mnohočetnými metastázami do skeletu byl přijat k paliativní radioterapii pravého humeru a ramene a obou kyčlí. Medikace pacienta při příjmu na oddělení: Oxycotin 160 mg tbl. po 12 hodinách; Neurotop retard 300 mg tbl. 1-0-2; Helicid 20 mg cps. 1-0-1; Ketonal retard tbl. 0-0-1; Caltrate 600 mg/400 IU tbl. 1-0-0; Prednison 5 mg tbl. 2-1-0; Degan 10 mg tbl. 1-1-1 (při nevolnosti); Zytiga 250 mg tbl. 4-0-0.

Přes bohatou analgetickou medikaci nejsou bolesti pacienta uspokojivě tlumeny. V dokumentaci je uvedena analgorezistence. První den hospitalizace byla doplněna neopioidní a opioidní rescue medikace: Novalgin 2 ml inj. intravenózně po 6 hodinách při bolesti VAS < 4; Morphin 10 mg subkutánně po 4 hodinách při bolesti VAS > 5. V dalších dnech bylo plánováno převedení pacienta na kontinuální infuzi subkutánního morfinu, protože po jeho aplikaci pacient udává výraznou úlevu a využívá plně možnosti této záchranné medikace, tzn. 60 mg morfinu denně.

Ekvianalgetická dávka 320 mg perorálního oxykodonu/24 hodin by odpovídala asi 160 mg subkutánního morfinu/24 hodin, viz Tabulka 2, pokud bychom nezohlednili další medikaci pacienta. Biologická dostupnost po perorálním podání 320 mg oxykodonu u pacienta užívající-

ho současně rifampicin je podobná biologické dostupnosti 100 mg oxykodonu u pacienta bez rifampicinu, viz Tabulka 3. Podobný vliv na farmakokinetiku v této klinické situaci můžeme očekávat i u karbamazepinu (Neurotop retard 300 mg). Proto musí být ekvianalgetická dávka subkutánního morfinu vztažena nikoli k dávce 320 mg, ale 100 mg oxykodonu, což je 50 mg subkutánního morfinu/24 hodin, viz Tabulka 2.

Pacient byl převeden na 110 mg subkutánního morfinu podávaného v kontinuální 24hodinové infuzi. V dávce je zahrnuta ekvianalgetická dávka 50 mg (nikoli tedy 160 mg, viz výše) a dávka při aplikaci záchranné medikace, tj. 60 mg morfinu. Při takto nastavené základní medikaci byla rescue medikace 10 mg subkutánního morfinu pacientem požadována maximálně dvakrát denně.

Dopad lékové interakce mezi oxykodonem a karbamazepinem byl tedy nesprávně hodnocen jako analgorezistence. Pokud bychom při práci s ekvianalgetickou tabulkou nezohlednili dopad lékové interakce, došlo by k významnému předávkování pacienta morfinem.

## Závěr

Ke kombinacím opioidů je možné přistoupit v některých klinických situacích po zhodnocení konkrétní situace. Při práci s tabulkami ekvianalgetických dávek opioidů je třeba mimo jiné také zohlednit dopad klinicky významných lékových interakcí.

## LITERATURA

- Webster L. Efficacy and safety of dual-opioid therapy in acute pain. *Pain Medicine*. 2012; 13(Suppl 1): S12–20.
- Mercandante S. Efficacy and safety of dual opioid therapy. Expert opinion on Drug Safety. 2014; 13(11): 1433–1436.
- Kabelka L, Kozák J, Lejčko J, Sláma O. Doporučený po-

stup pro léčbu průlomové nádorové bolesti. *Bolest*. 2011; 14, (Supplementum 1).

- Turjap M, Dostálek M. Lékové interakce analgetik na úrovni biotransformace. *Postgraduální medicína*. 2010; 2: 15.
- Nieminen TH, Hagelberg NM, et al. Rifampin greatly redu-

ces the plasma concentrations of intravenous and oral oxy-

- codone. *Anesthesiology*. 2009; 110(6): 1371–1378.
- Leštianský B, Hák M. Strategie opioidní léčby. *Neurologie pro praxi*. 2010; 11(1): 50–54.