

# TABLETE OPIATNIH ANALGETIKOV S PODALJŠANIM UČINKOVANJEM

*Drago Ažman*

## Izvleček

Za uspešno protibolečinsko zdravljenje rakavega bolnika z bolečino, posebno še v terminalni fazi bolezni, pomenijo pripravki tablet opiatnih analgetikov s podaljšanim učinkovanjem v času 12 - 24 ur izjemno pomembno farmakološko obliko za uspešno in enostavno obvladovanje bolnikove bolečine.

## Uvod

Bolečina pri rakavi bolezni nastaja iz dveh poglavitnih vzrokov:

Najpogostejši vzrok za bolečino je razraščanje primarne bule v okolišno tkivo in zasevki v mehke dele, kosti in notranje organe. Bolnikov s tako bolečino je največ, pri tej bolečini so prizadeti periferni živčni končiči - govorimo o *n o c i - c e p t i v n i* bolečini. Ta oblika bolečine je običajno tudi najbolj močna in spremenljiva v svoji jakosti, posebno če bolezen napreduje. To vrsto bolečine najbolj obvladujemo ravno z opiatnimi analgetiki.

Drugi vzrok za bolečino pri rakavem bolniku je bolečina, ki ostane kot posledica specifičnega zdravljenja, posebno še obsevalnega in kemičnega. Pri tej obliki bolečine so prizadeti predvsem posamični živci, živčni pleteži ali deli centralnega živčevja - govorimo o *n e v r o p a t s k i* bolečini, ki jo obvladujemo z drugačnimi načini zdravljenja kot nociceptivno bolečino. Pri tem tipu bolečine so opiatni analgetiki slabo učinkoviti.

Opiatni analgetiki so za srednje močno in močno nociceptivno bolečino analgetiki izbire. Slaba lastnost tako sintetičnih kot naravnih opiatov je, da en odmerek zdravila učinkuje le 4 - 6 ur, odvisno od sestave zdravila.

Vsi opiatni analgetiki povzročajo tudi neprijetne stranske učinke, posebno še v začetku zdravljenja. Najpogostejši so slabost, bruhanje, glavoboli, omotice, alergični pojavi, motnje pri praznjenju mehurja. Zaprtost je najpogostejši dolgotrajni stranski učinek. Previsoki enkratni odmerki opiatov pa lahko v določenih prilikah povzročijo tudi centralne toksične pojave z depresijo dihanja, zmedenost in tudi smrt bolnika.

Mehanizem delovanja oziroma učinkovanja opiatnih analgetikov je znan. Vežejo se na opiatne receptorje v centralnem živčevju in tam sprožijo mehanizem, ki zmanjšuje percepcijo in dovajanje bolečinskih dražljajev v centralno živčevje.

Opiatni receptorji se nahajajo tudi zunaj centralnega živčevja, posebno še v prebavnem traktu in po drugih telesnih tkivih. Danes velja ugotovitev, da ravno vezava opiatnih zdravil na te receptorje zunaj centralnega živčevja povzroča neprijetne stranske pojave.

Iz farmakoloških raziskav kinetike opiatnih zdravil vemo, da hitro spreminjanje serumske koncentracije povzroča največ stranskih pojavov. Ker se pri jemanju hitro učinkujočih odmerkov to pogosto dogaja, povzročajo te oblike dajanja zdravil največ težav

Govorimo o visokem odstotku fluktuacije zdravila.

Če pa je serumska koncentracija opiata dokaj stabilna, to pomeni, da so razlike med najvišjo in najnižjo serumsko koncentracijo razmeroma majhne, govorimo o nizkem odstotku fluktuacije, pri čemer je stranskih učinkov znatno manj.

Slaba stran tega, da mora bolnik použiti zdravilo vsake 4 ure, je tudi v tem, da sta njegovo spanje in počitek močno motena.

Pred dobrimi 10 leti se je na tržišču pojavila nova oblika morfina - počasi topne tablete morfina, imenovane MST tablete, v različnih koncentracijah.

Bistvena značilnost te tablete je, da je učinkovina vezana na nosilca, običajno so to hidroksietil- in metilhidroksipropil- celuloza in polividon ter aktivna učinkovina, ki se sprošča enakomerno v času 12 ur, potrebno učinkovito serumsko koncentracijo pa doseže po 2 - 3 urah. Kinetika učinkovine je dokaj stabilna, odstotek fluktuacije pa nižji kot pri hitro učinkujoči obliki zdravila. Prav zaradi te stabilne serumske koncentracije je tudi stranskih učinkov razmeroma malo.

Retardna tableta je zelo hitro dobila svoje mesto v paleti protibolečinskih zdravil za zdravljenje srednje in hude bolečine. Terapija terminalnega bolnika je dobila povsem nove razsežnosti, zdravljenje na domu je postalo veliko enostavnejše, posebno za tiste bolnike, ki so potrebovali stalno pomoč domačega zdravnika in patronažne sestre, saj retardna tableta v veliki meri nadomesti pogosto dajanje injekcij analgetikov.

V ekonomskem smislu je zdravljenje s takšno obliko zdravil tudi bistveno cenejše. Za bolnika pomeni veliko olajšanje, saj mu omogoča dokaj normalen življenjski ritem in normalno spanje ter zmanjšuje njegovo odvisnost od tuje pomoči.

V zadnjih letih smo dobili v uporabo že celo vrsto opiatnih analgetikov v retardni obliki.

## **Določanje odmerka retardne oblike analgetika**

Vodilo za učinkovito zdravljenje bolečine pri rakavem bolniku je, da bolnik redno prejema tolikšne odmerke zdravila, da živi brez bolečin. Odmerke mora prejemati redno, časovno odvisno od presnove posameznega zdravila. To velja tudi za zdravila s podaljšanim učinkovanjem.

Če imamo bolnika, še nenavajenega opiatov, lahko poskušamo z najnižjimi odmerki retardne oblike na 12 ur in jih potem postopno višamo do zadostnega analgetičnega učinka.

Drugi, običajno zelo uporaben način uvajanja retardne oblike pa je začetno zdravljenje s hitro učinkujočimi kapljicami, tabletami ali kapsulami. Ko po takšnem nekajdnevem zdravljenju ugotovimo, kolikšen odmerek zdravila bolnik potrebuje za 24 ur, ta odmerek delimo z 2 in dobimo potrebno količino za 12 ur. Včasih ta matematični izračun ne drži popolnoma, zato bolniku naročimo, naj vzame med dvema odmerkoma retardne terapije po potrebi še kapljice. Iz do-

datne porabe kapljic potem ob naslednji kontroli lahko popravimo 12 urni odmerek retardne tablete. Pomembno je tudi vedeti, da se serumska koncentracija učinkovine ustali po 1 - 2 dneh uporabe retardnih oblik zdravil.

Važno je tudi, da bolnik prične z retardno obliko zdravila zvečer in da hkrati vzame še do tedaj predpisane kapljice ali hitro učinkujočo tableto.

V praksi pogosto naletimo na primer, da zdravnik bolniku odredi, naj jemlje retard tableto trikrat ali večkrat dnevno. To je povsem narobe, posebno še s stališča kinetike zdravila, ker na ta način dosegamo nepotrebne konice serumske koncentracije in v večji meri sprožamo stranske učinke.

Če je učinkovanje prvotnega odmerka zdravila prešibko, moramo bolniku povečati jutranji in večerni odmerek.

Ker je osnovni cilj protibolečinskega zdravljenja, da bolniku omogočimo mirno spanje in počitek brez bolečin, moramo odmerke analgetičnega zdravila naravnati predvsem na ta cilj.

Drugi cilj protibolečinskega zdravljenja, da bolniku omogočimo opravljanje vsakodnevnih potreb, pa tudi poklica, dosežemo tako, da povečamo odmerek retardne oblike, včasih pa zadošča tudi samo dodatek hitro učinkujoče oblike, posebno kadar ima bolnik zahtevnejše obremenitve.

Pomembno je vedeti, da počasi topna tableta učinkuje predviden čas s a m o, če jo bolnik zaužije celo; če jo razgrize, učinkuje kot navadna tableta in pri visokih odmerkih lahko pride zaradi hitre reabsorpcije učinkovine do toksičnih pojavov, učinek pa je kratkotrajen. Praktični problemi nastajajo predvsem pri bolnikih s hranilno sondo ali gastrostomo. Če bolnik ne more zaužiti cele tablete, mu jo lahko damo tudi rektalno, učinek pa naj bi bil enako dober. Pri tem moramo upoštevati veliko spremenljivih dejavnikov v rektalni ampuli, saj je ta lahko polna, ali pa ima premalo vlage, da bi se raztopila tableta v njej, kar vse lahko moti normalno reabsorpcijo in ne zagotavlja potrebnega učinka.

V zadnjem času je za takšne bolnike na razpolago posebna oblika retardne oblike morfina, v obliki mikropelet v kapsuli. Peleta vsebuje neaktivno nosilno jedro, okoli katerega je nanešena učinkovina, t. j. morfin, ki je pokrit s polimerno membrano; ta počasi oddaja v črevesu učinkovino naslednjih 12 ur. Pelete omogočajo v primerjavi z retardno tableto še stabilnejšo kinetiko učinkovine, tako da jih lahko apliciramo namesto v običajnem 12-urnem intervalu tudi samo enkrat v 24 urah, v dvojnem odmerku.

Pri bolnikih s sondo ali gastrostomo lahko vsebino kapsule odpremo in pomešamo s tekočino ter jo vlijemo v cevko. Pri tem moramo biti pozorni, da izpraznimo vso vsebino pelet, najbolje je, da posodo s tekočino, v kateri smo pomešali vsebino kapsule, ponovno speremo z enako količino tekočine.

Če bolnik ne more zaužiti cele kapsule, prav tako lahko vsebino kapsule pomeša v tekočini in popije, pelet pa ne sme žvečiti, ampak jih mora zaužiti cele. Tudi pri takšnem načinu je potrebno posodo izprati z dodatno tekočino, to pa popiti.

## **Pregled zdravil, ki so ali bodo v najkrajšem času dosegljiva na slovenskem tržišču:**

### **A) srednje močni opiat:**

Tramal®100 mg tablete: Bayerpharma Ljubljana

DHC® continus tablete 60, 90, 120 mg: Mundipharma, zastop. za Slovenijo Medis, Ljubljana

### **B) močni opiat:**

MST® tablete : 10, 30, 60, 100 mg Mundipharma, zastop. za Slovenijo Medis, Ljubljana

Doltard® srt tableta : 10, 30, 60, 100 mg, Nycomed DAK A/S Copenhagen, zastop. za Slovenijo Higiea d.o.o. Trzin

Kapanol™ caps : 20, 50, 100 mg, Glaxo Avstralija, zastop. za Slovenijo Glaxo Wellcome Export Ltd., Podružnica Ljubljana

## **Pregled nekaterih pomembnih farmakoloških lastnosti posameznih preparatov**

### **Tramal R 100 mg tableta**

Absolutna biorazpoložljivost retardne tablete 100 mg je 70,4 %, srednji absorpcijski čas znaša  $4,7 \pm 0,9$  (h), v primerjavi s kapsulo, ki znaša  $1,09 \pm 0,56$  (h). Fluktuacija serumskega nivoja se pri retardni tableti, v primerjavi s kapsulami zmanjša za polovico. Serumske vrednosti retard tablete so v primerjavi s 100 mg kapsulo za polovico nižje. Eliminacija tramadola in M 1 metabolita sta pri hitri in retardni obliki skoraj identični.

Pri bolnikih, ki potrebujejo manj kot 100 mg Tramala v 12 urah, retardnih tablet ne priporočamo.

### **DHC continus tableta**

Biorazpoložljivost kodeinske retardne tablete je okoli 53 % v primerjavi s parenteralno aplikacijo. Maksimalno plazemsko koncentracijo DHC contin doseže v 3,3 urah. Manjše razlike glede hitrosti absorpcije nastanejo tudi, če je zdravilo zaužito na tešče ali po zajtrku. Kodein se metabolizira v morfin in norkodein, ki se izločata v urinu kot glukoridin-kodein in glukoridirani morfin.

Če bolnik rabi manj kot 90 mg kodeina v 24 urah, tablet DHC cont. ne priporočamo.

### **Morfinska retardna tableta in mikropeleta**

Ne glede na farmacevtsko obliko, to je, ali gre za hitro učinkujočo obliko morфина, ali za različne retardne oblike, tablete ali pelete, se metabolizem in stranski učinki bistveno ne razlikujejo, razlikujejo pa se po značilni kinetiki za posamično retardno obliko.

MST tableta služi kot referenčna tableta za primerjave posamičnih preparatov. Biorazpoložljivost pri tabletah s podaljšanim delovanjem in mikropelletami je praktično ekvivalentna in znaša 22,4 %, v primerjavi z morfinsko raztopino, ki

daje nekoliko višje vrednosti. Fluktuacija morfina je pri mikropoletah 2,5 krat manjša kot pri tabletah, kar pomeni, prekašajoč serumski profil v primerjavi s tableto s podaljšanim delovanjem.

Morfin se izloča pretežno preko ledvic v glukoridni obliki kot 3M-glukorinid in 6M -glukorinid. Za 6 M-glukorinid je znano, da spada med aktivne metabolite z visoko analgetično močjo. M-6 in M-3 -glukorinida se med seboj izključujeta, največ je M -3 glukorinida. Del morfina se izloča preko biliarnega trakta, del pa nespremenjen preko ledvic.

### Nekaj primerjalnih vrednosti:

	Mo kapljice 30 mg	MST 30 mg tabl.	Doltard 30 mg tabl.
$C_{max}$	24,90 ng/ml	8,7 ± 3,4 ng/ml	9,2 ± 3,6 ng/ml
$T_{max}$	1,0 ± 0,3 ure	2,5 ± 1,0 ure	2,5 ± 1,6 ure

	Mo kapljice 25 mg	Kapanol caps. 50 mg	MST 60 tab.
$C_{max}$	29,6 ng/ml	7,3 ng/ml (tešč) 6,9 ng/ml )po jedi)	14,5 ng/ml
$T_{max}$	1,0 ± 0,3 ure	8,5 ± 4,5 h 10,1 ± 3,4 h	2,5 ± 1,6 ure

$C_{max}$ : maksimalna serumska koncentracija,  $T_{max}$ : maksimalni čas najvišje ser. konc.

Razlike med posameznimi tabletami so zanemarljive, Doltard tableta kaže nekoliko višje serumske koncentracije, vendar to v kliniki ni pomembno, ker je količina potrebna za posameznega bolnika individualno različna.

Mikropelete omogočajo zaradi zelo stabilnega serumskega profila enkrat dnevno medikacijo v dvojnem odmerku.

### Zaključek

Oblike pripravkov s podaljšanim delovanjem morfina pomenijo velik napredek v zdravljenju kronične bolečine pri bolniku z rakom. Učinkovito zdravljenje lahko pri večini bolnikov izvajamo v domači negi. Tudi s stališča ekonomike zdravljenja je tak način zdravljenja najcenejši.

Pomisleki, da bi pri teh bolnikih prišlo do pogostejših zasvojitvev z opiatnimi analgetiki, so odveč, ker se učinkovina sprošča počasi.

Redno opazovanje in merjenje bolnikove bolečine je pogoj za njeno uspešno obvladovanje z zdravili s podaljšanim učinkovanjem.

## Literatura

1. Grünental: interna dokumentacija WIS-AL. -TRA 02
2. Purdue Pharma Inc.: Guidelines to the successful use of Codeine Contin® tablets
3. Maccarone C, West R, Broomhead A et al. Single dose pharmacokinetics of Kapa-nol®, a new oral sustained-release morphine formulation. Drug Invest 1994;7(5):262-274
4. Combined expert Report on toxicological/pharmacological and clinical data Abridged Application for a marketing Authorisation in the United Kingdom Morphine Rhotard 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg.
5. D. Ažman: Kronična bolečina pri bolniku z rakavo boleznijo: 9. Onkološki vikend, 1996: 136-142.