

POUŽITÍ OPIOIDŮ U SENIORŮ V LÉČBĚ CHRONICKÉ BOLESTI



MGR. JANA GREGOROVÁ,

ODDĚLENÍ KLINICKÉ FARMACIE FN NA BULOVCE, PRAHA

Bolest je jedním z nejčastěji se vyskytujících symptomů u seniorů – její příčinou mohou být přirozené změny organismu spojené se stárnutím nebo větší polymorbidita v této skupině populace. Velmi časté jsou bolesti spojené s postižením pohybového aparátu – degenerativní změny jako např. osteoartróza, zánětlivé procesy nebo osteoporóza – a bolesti spojené s nádorovým onemocněním.

VNÍMÁNÍ BOLESTI, KOGNITIVNÍ FUNKCE, COMPLIANCE

Studie naznačují, že existují některé věkem podmíněné změny ve vnímání bolesti. Velmi často mají senioři snížené vnímání slabé bolesti, naopak vnímavost silné bolesti je intenzivnější a reakce na ni je výraznější. Příčinou jsou strukturální, biochemické a funkční změny periferního nervového systému, snížení obsahu a obratu neurotransmiterů.

Kognitivní postižení a snížení compliance vedou k tomu, že u seniorů v důsledku špatného užívání opioidů dochází k jejich poddávkování a bolest není léčena dostatečně, nebo naopak k předávkování a vyšší incidenci nežádoucích účinků.

Demence často vede k atypickému chování a atypické reakci na bolest.

FYZIOLOGICKÉ ZMĚNY – ZMĚNY DISTRIBUČNÍHO OBJEMU, REDUKCE HEPATÁLNÍCH A RENÁLNÍCH FUNKCÍ U SENIORŮ

Zvyšující se věk je spojen s nárůstem tělesného tuku, úbytkem svalové hmoty a snížením obsahu tělesné vody – to se týká zejména intracelulární tekutiny, nemění se množství plazmy ani krevní objem. Zvyšuje se distribuční objem pro lipofilní látky, nástup účinku je opožděný, prodlužuje se eliminace, aniž by to mělo vliv na plazmatické koncentrace. Pro hydrofilní látky je distribuční objem u seniorů menší, počáteční peak jejich plazmatických koncentrací je vyšší (**tabulka 1**).

Tabulka 1. Lipofilita opioidů

Účinná látka	Index tuk/voda
Hydromorfon	0,3
Morfin	0,5
Oxykodon	0,7
Fentanyl	1,7

Stárnutím organismu dochází k postupné redukci jaterní tkáně a krevního průtoku játry, výsledkem je 30–40% snížení eliminace léčiv, která jsou v játrech metabolizována. Rovněž ledviny prodělávají věkem podmíněné strukturální a funkční změny, které postihují glomeruly, tubuly i intersticiální prostor. Plazmatická koncentrace kreatininu má u seniorů menší výpovědní hodnotu o renálních funkcích než u mladších osob,

příčinou je zmiňovaný úbytek svalové hmoty. Snížením glomerulární filtrace se prodlužuje eliminační poločas léčiv s převážně renálním vylučováním, dochází k jejich kumulaci v organismu a zvyšuje se riziko projevů jejich toxicity.

Bolest není u seniorů vždy adekvátně léčena, někdy k tomu přispívá i strach z podávání opioidů u geriatrických pacientů (viz ilustrační kazuistika). Pro dostatečné zmírnění bolesti jsou i u seniorů v indikovaných případech potřeba silné opioidy. Ve farmakoterapii chronické bolesti jsou to morfin, hydromorfon, oxykodon, fentanyl a buprenorfin.

Studie srovnávající účinnost a snášenlivost opioidů (fentanylových náplastí, morfinu a sublinguálního buprenorfinu) u seniorů a u ostatní populace ukazují, že odpověď na opioidy je u seniorů stejná, nebo dokonce lepší.

Opioidy mají řadu nežádoucích vedlejších účinků, na většinu z nich kromě zácpy se vytvoří v průběhu 1–2 týdnů tolerance. Výhodou opioidů je, že nejsou orgánově toxické.

NĚKTERÉ FARMAKOKINETICKÉ VLASTNOSTI OPIOIDŮ POUŽÍVANÝCH V TERAPII CHRONICKÉ BOLESTI

Morfin

Morfin se po perorálním podání vyznačuje vysokým first pass efektem, takže do systémového oběhu se dostane pouze 24–30% (50% dávky). Biologická dostupnost je velmi individuální, je menší např. u forem s postupným uvolňováním účinné látky, ale závisí na mnoha dalších faktorech. U pacientů s jaterní cirhózou a omezením průtoku krve portální žilou se může biologická dostupnost morfinu po perorálním podání zvýšit až téměř ke 100%. V játrech je více než 90% dávky metabolizováno na glukuronidy.

Na biodegradaci se podílí nejvíce glukuronyltransferáza UGT2B7, hlavním metabolitem je morfin-3-glukuronid (M3G) – analgeticky neaktivní, ale neurotoxickejší metabolit. Morfin-6-glukuronid (M6G) má naopak analgeticky větší potenciál než mateřská látka, jeho množství je ale poměrně malé a průnik hematoencefalickou bariérou je obtížný.

Hlavní cestou eliminace metabolitů morfinu jsou ledviny, takže při renální insuficienci dochází k jejich kumulaci.

Hydromorfon

Po perorálním podání podléhá hydromorfon rovněž vysokému first pass efektu, do systémového oběhu se dostane asi 50% podané dávky. V játrech je konjugován na analgeticky neúčinné metabolity s neurotoxickejším potenciálem, hlavním biodegradacním enzymem je tak jako u morfinu glukuronyltransferáza UGT2B7.



Zdroj: zdravky.cz

Oxykodon

Po perorálním podání má oxykodon menší first pass efekt než morfin, jeho biologická dostupnost je 60–87 %. Asi 80 % podané dávky se biotransformuje v játrech, z velké části N-demetylací enzymem 3A4 na analgeticky neúčinný metabolit noroxykodon a asi z 11 % O-demetylací enzymem 2D6 na analgeticky účinnější oxymorfon.

Fentanyl

Po perorálním podání je biologická dostupnost fentanylu zanedbatelná, pro terapii chronické bolesti je nejčastější transdermální podání. Fentanyl prochází extenzivním metabolismem v játrech, na kterém se podílí hlavně enzym 3A4. Vznikají neaktivní metabolity, pouze asi 10 % je vyloučeno v nezměněné formě ledvinami, proto je fentanyl vhodnou alternativou morfinu u pacientů s renálním selháváním.

Buprenorfin

Po perorálním podání je biologická dostupnost buprenorfinu malá, asi 15 %, po sublinguálním podání je to 50 %, proto se v terapii chronické bolesti buprenorfin používá ve formě transdermálních náplastí. Asi 30 % léku je metabolizováno enzymy cytochromu P450 (3A4, 2D6) na neúčinné metabolity a zbytek je vylučován nezměněný nebo ve formě glukuronidů žlučí, proto je buprenorfin vhodný a bezpečný u pacientů s renální insuficiencí.

Buprenorfin patří mezi parciální agonisty μ -receptorů, má k těmto receptorům vysokou afinitu, pomalu se na ně váže a pomalu se z nich uvolňuje, díky tomu nedochází k jejich down regulaci. Nedochází po něm prakticky k rozvoji tolerance.

Uvedené vlastnosti buprenorfinu – jak farmakokinetické tak farmakodynamické – predikují jeho vhodnost pro použití u seniorů s chronickými bolestmi (např. pohybového aparátu), kde nepředpokládáme rychlou progresi do velmi intenzivní bolesti.

U seniorů jsou změny distribučního objemu, zpomalení eliminace, prodloužení biologického poločasu, změny plazmatických koncentrací opioidů velmi pravděpodobné, ale nikoli jisté – vždy je třeba zhodnotit celkový stav organismu, stav renálních a hepatálních funkcí, komorbidit, stav výživy a hydratace.

Kazuistika

Pacientka narozena 1920. Na vizitě referovány kruté bolesti nereagující na údajně nasazený fentanyl. Pacientka má těžkou renální insuficienci, je zařazena v dialyzačním programu. Byl přidán Dolsin po 12 hodinách – interval podávání je prodloužen vzhledem k renální insuficienci; medikace zvýšena nebude, protože pacientka je podle referujícího lékaře nereaktivní.

Léková anamnéza pacientky:

Přípravek/účinná látka	Ranní dávka	Polední dávka	Večerní dávka
Transec 35 μg/h	1/2 náplasti každých 72 hodin		
Diazepam 5 mg, benzodiazepiny v původní lékové anamnéze nebyly	1	0	1
Tiapridal 100 mg	0	0	1
Tramadol 50 mg amp.	1	1	1
Chlorprothixen 15 mg	0	0	1/2
Nahrazen při neklidu:			
Lexaurin 1,5 mg + Haloperidol 5 mg amp.	0	0	1 + 1
Tramadol vysazen a nahrazen:			
Analgín amp. – 2,5 g metamizolu	1	0	1
Analgín amp. vysazen a nahrazen:			
Dolsin amp.	1	0	1

OTÁZKY PRO ČTENÁŘE:

1. Obsahuje Transec účinnou látku fentanyl?
2. Je pravděpodobné, že by Transec v uvedené dávce mohl dosáhnout účinných plazmatických koncentrací?
3. Je správná indikace diazepamů?
4. Může být neklid pacientky způsoben nedostatečně tlumenou bolestí?
5. Je účinná látka v Transecu správnou volbou při renální insuficienci?
6. Bylo by vhodné zvýšit dávku Transecu?

CÉVKY

Závěrem: při správné indikaci opioidů a při dodržení zásad opatrné titrace dávky a pečlivého sledování pacienta (hlavně respiračních funkcí) jsou opioidy vhodné pro použití u seniorů, kde dostatečně utlumená bolest významně zlepšuje kvalitu života.

Literatura:

Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008;8:287–313.

Jabor A. *Vnitřní prostředí, encyklopedie laboratorní medicíny pro klinickou praxi*. Praha: Grada, 2008.

odpovědi: 1 ne, 2 ne, 3 ne, 4 ano, 5 ano, 6 ano