

Peroralno zdravljenje kronične bolečine z opiatnimi zdravili s podaljšanim sproščanjem

Drago Ažman

UVOD

Ob napredovali rakavi boleznii se pri veliki večini bolnikov stopnjuje tudi bolečina. Bolečina pri raku je običajno stalna, nastajajo pa tudi občasna poslabšanja, posebno še, če bolezen napreduje z novimi zasevki, zaporo črevesja in podobnim.

Čeprav je cilj svetovnega združenja za študij bolečine (IASP), da do leta 2000 ne bi smelo nikogar več boleti, se zdi uresničitev tega cilja še precej oddaljena. Tudi najnovejše epidemiološke študije v najrazvitejših evropskih deželah niso optimistične, čeprav je preskrba z vsemi analgetičnimi zdravili v teh deželah dobra. Najpomembnejše zagotovilo za uspešno zdravljenje kronične bolečine je ustrezno znanje vseh profilov zdravstvenih delavcev, ki se srečujejo z njenim zdravljenjem.

Uspešno zdravljenje kronične bolečine pri rakavi boleznii zagotavlja dobra diagnostična opredelitev etiologije nastanka bolečine. To je pomembno predvsem zato, da se lahko terapevt odloči za ustrezen način zdravljenja bolečine. Pri rakavi boleznii lahko približno 85% vseh bolečin obvladamo z medikamentoznimi sredstvi, in to, če se le da, po peroralni poti.

Zdravljenje bolečine ni samo medicinska kategorija, je tudi hudo ekonomsko breme za družbo, posebno še, če so potrebne zahtevne in drage metode, pogost nadzor zdravnika in medicinske patronažne sestre ali zdravljenje v bolnišnici. Opiatni analgetiki s podaljšanim sproščanjem predstavljajo veliko olajšanje, saj omogočajo večjo samostojnost bolnika pri lajšanju bolečine in manjše stroške zdravljenja, po farmakološki plati pa izpolnjujejo vsa tista pričakovanja, ki si jih od takšnega zdravila želimo.

Kot osnovno vodilo za primerno izbiro opiatnega analgetika nam služi predvsem ocena jakosti bolečine in njena opredelitev v zmerno, srednjo ali močno. Po priporočilih svetovne zdravstvene organizacije uporabljamo po trostopenjski lestvici jakosti bolečine za srednjo in močno bolečino prvenstveno opiatne analgetike ob ostali podporni terapiji.

Glavni cilj zdravljenja bolečine je, da bolniku zagotovimo spanje in počitek brez bolečin. Odmerke opiatnih analgetikov s podaljšanim sproščanjem moramo prilagajati predvsem temu cilju. Drugi cilj zdravljenja bolečine pa je, da bolnik samostojno opravlja dnevna opravila, včasih tudi poklic. Za to dejavnost, ki lahko povzroča dodatne bolečine le določen del dneva, bolniku ponudimo obliko hitro učinkujoče formulacije enakega analgetika, ki učinkuje le

krajši čas in pokrije potrebo po močnejši analgeziji zaradi dodatnih naporov.

VRSTE OPIATNIH ANALGETIKOV

Vse opiatne analgetike delimo na srednje močne in močne, po hitrosti učinkovanja pa na hitro učinkujoče oblike in oblike s podaljšanim sproščanjem.

Kakšna je bistvena prednost ene in druge oblike? Vsi opiatni analgetiki, tako naravni kot sintetični, učinkujejo v hitro učinkujoči obliki od 4 do 6 ur glede na njihovo biotransformacijo. Učinek je zaznaven že po dobrih 15 minutah. Pri oblikah s podaljšanim ali kontroliranim sproščanjem pa začne zdravilo učinkovati šele po 3 urah, ko se vzpostavi dovolj visoka serumska koncentracija zdravila, ki presega prag bolečine. Učinek traja od 12 do 24 ur, glede na obliko zdravila s podaljšanim delovanjem. Po tem času se serumske vrednosti zdravila vrnejo na začetno vrednost. Za pripravke s kontroliranim sproščanjem je značilno tudi to, da se stabilna serumska koncentracija zdravila vzpostavi šele po nekaj dneh. Šele takrat lahko dobro presodimo, ali je odmerek zdravila za bolnika ustrezen ali ne.

Vrednost posamičnega opiatnega analgetika s podaljšanim delovanjem je predvsem v stabilnosti njegove serumske koncentracije. Čim manjša so nihanja serumske koncentracije zdravila, tem manj stranskih pojavov opiatnih analgetikov opažamo pri bolniku.

STRANSKI UČINKI ZDRAVLJENJA

Vsi opiatni analgetiki v hitro ali počasno učinkujoči obliki povzročajo stranske pojave, ki jih delimo na začetne, stalne in tiste, ki so posledica previsokih odmerkov. Slednji so predvsem za opiatno naivnega bolnika lahko usodni. Začetni stranski pojavi so predvsem slabost, bruhanje, vrtoglavica, zaspanost, omočice, zastoj urina in žolča, srbečica, glavobol. Vsi ti simptomi se pojavljajo ob začetku zdravljenja z opiatii, po nekaj dneh ali dobrem tednu pa se njihov vpliv zmanjša in počasi izzveni. Bolniku lahko pomagamo tako, da zdravilo uvajamo po tisti poti, ki je zanj najmanj moteča: tako npr. bolniku, ki bruha, dajemo v začetku svečke in šele pozneje preidemo na peroralno obliko. Z antiemetiki in/ali antihistaminiki lahko začetne težave omilimo. Rahla zaspanost je v začetnem zdravljenju z opiatii celo dobrodošla, saj se bolnik po številnih prečutih nočeh zaradi bolečin lahko zopet dobro naspi in spočije. Glavni dolgotrajen problem bolnika med zdravljenjem z

opiatnimi analgetiki je obstipacija, zato velja, da moramo ves čas budno spremljati bolnikovo prebavo. Za stalno podporo za normalno odvajanje je pomembno, da bolniku predpisujemo laktulozo v obliki sirupa ali praškov. S tem bolniku omogočimo, da ima redno stolico. Bolniki, ki so jim zaradi narave bolezni obsevali trebušno votlino, imajo običajno že zaradi tega kar nekaj težav s prebavo, opiatni analgetiki - zlasti močnejši - pa te težave še povečajo. Če gre pri bolniku za hudo obstipacijo, moramo poleg omenjene laktuloze občasno dodati tudi močnejša odvajala, običajno senna čaj, ki je specifično odvajalo za opiatno zaprtost, pa tudi druga odvajala, kot so sredstva za čiščenje črevesja ali različni rastlinski pripravki.

Če bolniku predpišemo napačen, predvsem premočan odmerek zdravila ali če bolnik jemlje zdravilo nekontrolirano in preseže varno zgornjo mejo opiatnega zdravila, nastane centralna simptomatika, ki lahko pri opiatno naivnem bolniku vodi do depresije dihalnega centra in smrti. Zaspanost in zmedenost sta lahko opomin, da ima bolnik premočan odmerek zdravila. Pri bolnikih, ki dalj časa prejemajo ta zdravila, je nevarnost zastoja dihanja skoraj nepomembna, saj je znano, da huda bolečina stimulira dihalni center.

OPIATNI ANALGETIKI S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM

Vodilo za učinkovito zdravljenje bolečine je, da bolnik redno prejema tolikšne odmerke zdravila, da živi brez bolečin. Odmerke mora - ne glede na to, ali gre za hitro obliko zdravila ali za obliko s podaljšanim sproščanjem - prejemati redno, časovno odvisno od presnove posameznega zdravila. Za odmerjanje opiatnih analgetikov velja splošno pravilo, da jih lahko stopnjujemo toliko časa, dokler se ne pojavijo centralna toksični učinki.

Tablete s podaljšanim ali kontroliranim sproščanjem so se pojavile na tržišču pred 10 leti. Prva od teh je bila MST tableta, ki vsebuje morfin; sledili so ji drugi opiatni pa tudi druge oblike. MST tableto še vedno upoštevajo kot referenčno tableto za primerjanje učinka posameznega opiata.

Kako je grajena tableta s podaljšanim sproščanjem učinkovine? Bistven je nosilec učinkovine, ki v tankem črevesu, ko vsrka vodo, počasi nabreka in enakomerno sprošča vgrajeni opiat. Osnovna substanca je metilhidroksipropil celuloza, poleg te pa so v tableti še drugi dodatki, ki se pri posameznih preparatih malenkostno razlikujejo.

Poleg tablete imamo tudi 0,8 mm veliko peleto, drobno kroglico, ki je sestavljena iz inertnega jedra, okoli katerega je vnešena učinkovina - morfin - v mediju, ki pod vplivom črevesnih sokov nabreka in enakomerno sprošča morfin. Te kroglice so v kapsulah različne jakosti.

Profil serumske koncentracije hitro učinkujoče oblike opiata je običajno tak, da po 15 minutah doseže najvišji nivo, po 4 ali 6 urah pa se vrne na izhodiščno vrednost, medtem ko oblika s podaljšanim sproščanjem potrebuje vsaj 3 ure, da doseže najvišji serumski profil, in se po približno 12 urah vrne na izhodiščno vrednost. Pri MST tableti je padec bolj

strm kot npr. pri Tramalu ali pri peletah, kjer serumska koncentracija narašča počasneje in je dolgo stabilna. Omenili smo, da se pri predpisovanju opiatnega analgetika držimo ocene bolečine in po tej oceni izberemo ustrezni opiatni analgetik.

UVAJANJE ANALGETIKOV S PODALJŠANIM UČINKOVANJEM

Kako je najbolj smotno uvajati opiat s podaljšanim učinkovanjem? V praksi poznamo dva načina. Pri prvem predpišemo bolniku najnižji odmerek tablete in ga po potrebi povečujemo. Tega načina ne uporabljamo pogosto. Dandanes velja, da je najbolje najprej ugotoviti, koliko zdravila bolnik dejansko rabi. To najlažje ugotovimo s titracijo s hitro učinkujočimi kapljicami. Bolniku predpišemo določeno količino kapljic in mu naročimo, da skrbno beleži, koliko kapljic je porabil v 24 urah in ga pri tem ni bolelo. Po nekaj dneh bolniku pregledamo porabljene kapljice in izračunamo 24-urni potreben odmerek, ga delimo z 2 in tako dobimo potrebno količino zdravila za en 12-urni odmerek. Ker pa matematični izračun ni vedno povsem točen, bolniku naročimo, naj po potrebi vzame še dodatno kapljice. Te potem prištejemo k že izračunani količini analgetika in korigiramo 12-urni odmerek retardne tablete.

Kljub dobro urejeni analgeziji z retardno obliko mora bolnik imeti vedno na voljo tudi hitro učinkujočo obliko. Z njo si blaži močnejše bolečine ob hujših dodatnih obremenitvah, potrebna pa je tudi zato, ker oblike zdravil s podaljšanim sproščanjem seveda ne delujejo vedno točno 12 ur, temveč je trajanje njihovega delovanja zelo individualno, npr. če bolnik hitreje prazni črevo in podobno.

Pomembno je, da bolniku dobro razložimo, da mora tableto ali kapsulo vedno zaužiti celo. Če jo razgrize, je učinek krajši, pri visokih odmerkih pa obstaja tudi nevarnost previsoke hitre absorpcije zdravila in pojava toksičnih učinkov. Če bolnik prejema kapsule in ne more zaužiti cele, lahko vsebino pelet strese v sok ali kašo in tako vsebino popije. To velja predvsem za bolnike z rakom žrela, pri katerih je požiranje otežkočeno ali pa sploh ni mogoče. Tak bolnik ima običajno hranilno gastrostomo, skozi katero si lahko aplicira pelete. Tableta MST kot tudi drugih opiatnih analgetikov je običajno prevelika, da bi lahko cela prešla skozi gastrostomsko sondo.

KRATEK PREGLED OPIATNIH ZDRAVIL S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM NA NAŠEM TRZIŠČU

Srednje močni opiatni:

1. **Tramal®** tablete: tramadol, na razpolago so v jakosti 100 mg, v najkrajšem času bodo na razpolago tudi tablete po 150 in 200 mg. Maksimalni dnevni odmerek je do 600 mg. Biorazpoložljivost retardne tablete znaša 70,4%, srednji absorpcijski čas znaša $4,7 \pm 0,9$ ure.
2. **DHC® cont.** tablete: dihidrokodein v jakosti 60, 90 in 120 mg. Maksimalni dnevni odmerek je 300 mg.

Biorazpoložljivost znaša okoli 53%, maksimalno plazemsko koncentracijo doseže v 3,3 ure. Če je potreba po kodeinu manjša od 90 mg/dan, DHC cont. ne priporočajo.

Močni opiatni:

1. **MST** tablete: morfin sulfat v jakostih 10, 30, 60 in 100 mg. Jakost 200 mg pri nas ni registrirana, namenjena je izključno za hospitalno uporabo. Oprema po 60 tablet, v vseh jakostih.
2. **Doltard® srt** tablete: morfin sulfat v jakostih 10, 30, 60 in 100 mg. Oprema po 20 in 100 tablet v vseh jakostih.
3. **Kapanol™** kapsule: morfin sulfat v jakostih 20, 50 in 100 mg. Oprema po 20 kapsul v vseh jakostih.

Biorazpoložljivost pri tabletah s podaljšanim sproščanjem in mikropoletah je pri vseh oblikah praktično ekvivalentna in znaša 22,4% v primerjavi z morfinsko raztopino. Primerjava serumskih vrednosti med tableto in peletom kaže pri dnevnem odmerku 100 mg le majhe razlike serumskih vrednosti.

V Slovenji lahko zdravnik na dvojni recept predpiše do 6,0 g morfina.

Odmerek morfina je pri bolniku individualen, odvisen od tolerance bolnika. Načeloma velja, da bolnik rabi takšen dnevni odmerek morfina, da ga ne boli in da nima znakov centralne depresije.

TABLETE ALI KAPSULE?

Zaradi odličnega serumskega profila, ki ga imajo zdravila v obliki kapsul, lahko v določenih primerih predpišemo kapsulo enkrat na dan, vendar v dvojnem 12-urnem odmerku. Prednost takšne aplikacije naj bi bila v manjšem odstotku fluktuacije, vendar je obsežna raziskava pokazala, da so razlike med jemanjem ene ali druge oblike zdravila zelo majhne. Sodeč po naših izkušnjah, so za bolnike s stabilno dinamiko osnovne bolezni in bolj ali manj enakomerno bolečino primernejše kapsule, zlasti če zadošča enkratni dnevni odmerek. Pri bolnikih s hitro napredujočo boleznijo pa je primernejša retardna tableta, saj učinkuje hitreje in z njo lažje sledimo potrebi bolnika po analgetiku. Pri bolniku, ki ne more požirati tablet, je kapsula oziroma njena vsebina metoda izbire.

Meritve so pokazale, da se kinetika morfina v starosti bistveno ne spreminja, občasno pa lahko pri starejših bolnikih zasledimo povečano občutljivost na opiatne analgetike, ki se kaže v povečanem učinku ali daljšem učinkovanju določenega odmerka. Pomembno je tudi, da upoštevamo morebitne medsebojne učinke drugih zdravil, ki jih starejši bolnik pogosto že prejema.

ZAKLJUČEK

Na uspešnost zdravljenja z opiatnimi analgetiki pri kronični bolečini vpliva tudi odnos bolnika do predpisanega zdravljenja. Važno je, da se bolnik drži danih navodil in da ne jemlje zdravila po svoje. Pomembna je tudi pomoč družine, ki skrbi, da bolnik redno jemlje analgetična zdravila. Slab uspeh zdravljenja je pričakovati tudi, če zdravnik nima potrebnega znanja o analgetikih, če se premalo posveča poteku bolnikove bolezni in bolnika ne kontrolira dovolj pogosto.

Najpogostejši pomislek bolnikov je strah pred zasvojenostjo z opiatnimi zdravili. Iz izkušenj in študij vemo, da je zasvojenost pri bolniku z rakom povsem zanemarljiva, saj je pogostnost le nekaj primerov na več tisoč bolnikov, pri oblikah s podaljšanim sproščanjem pa je ta strah povsem odveč.

Uspešnost protibolečinskega zdravljenja v neki družbi presojamo tudi iz porabe morfina v kg na milijon prebivalcev. Če smo pred nekaj leti v Sloveniji porabili na milijon prebivalcev komaj 1,5 kg morfina, smo v preteklem letu porabili okoli 6,5 kg morfina v peroralni obliki na milijon prebivalcev. S to količino se počasi približujemo razvitejšim narodom v Evropi.

Zdravljenje kronične bolečine pri bolniku z rakom s peroralnimi oblikami opiatov s podaljšanim sproščanjem pomeni bistven napredek, saj je pri večini bolnikov tak način povsem zadovoljiv; le redki potrebujejo dodatno oskrbo s parenteralnimi ali drugačnimi metodami protibolečinskega zdravljenja.

Literatura:

1. Grunental. 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 Kapanol, a new oral sustained-release morphine formulation. *Drug Invest* 1994; 7:262-74.
4. Gourlay GK, Cherry DA, Onley MM et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-four-hourly Kapanol compared to twelve-hourly MS Contin in the treatment of severe cancer pain; *Pain* 1997; 69:295-302.
5. Jones R, Hale E, Talomsin L, Phillips R. Kapanol™ capsules. Pellet formulation provides alternative methods of administration of sustained-release morphine sulfate. *Clin Drug Invest* 1996; 12:88-93.
6. Ažman D. Kronična bolečina pri bolniku z rakavo boleznijo. 9. Onkološki vikend, 1996:136-42.