



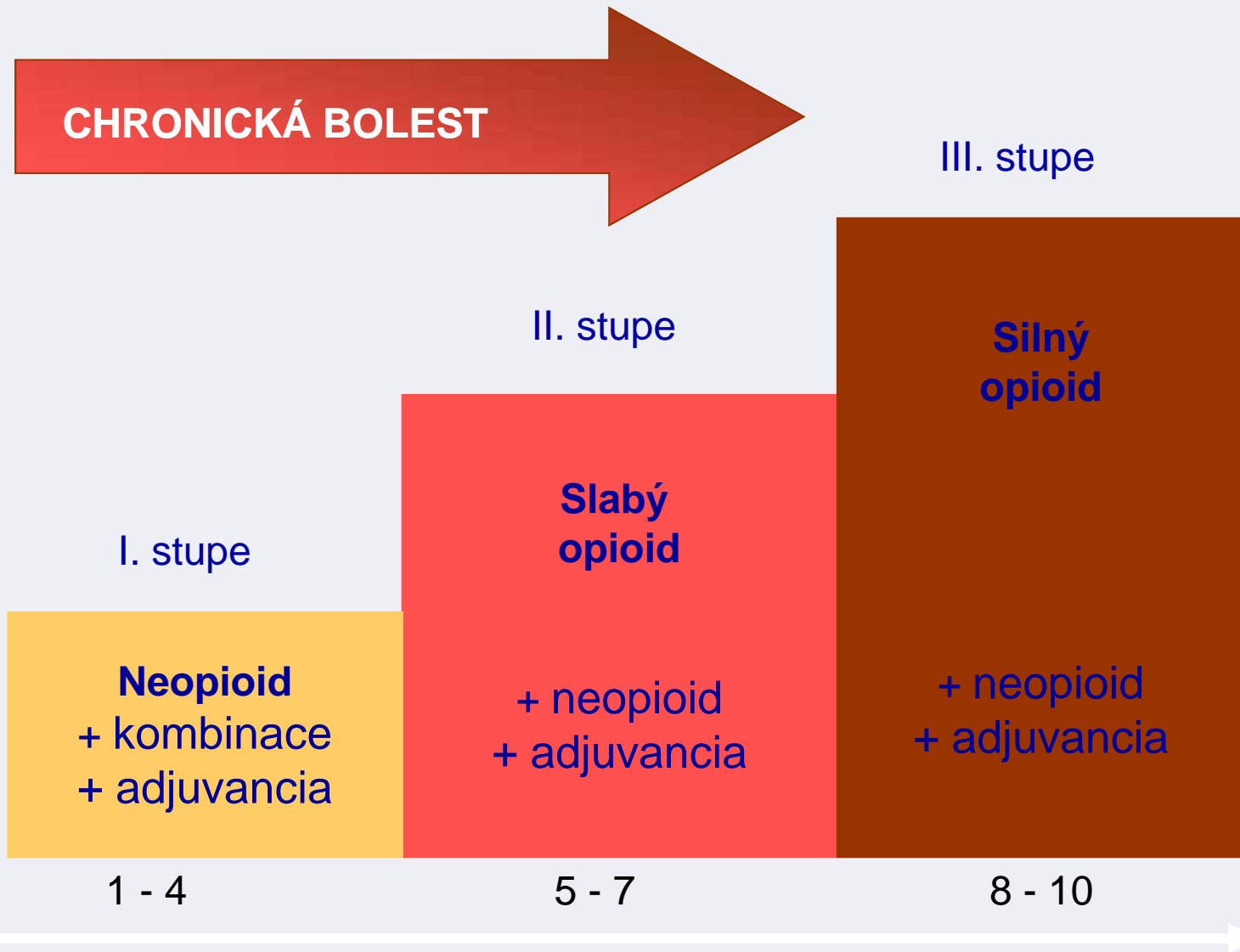
IV. KONFERENCE AKUTNĚ.CZ

Univerzitní kampus Bohunice, Masarykova univerzita
17. listopadu 2012

Novinky ve farmakoterapii bolesti

Tomáš Gabrhelík

KARIM FN a LF UP v Olomouci





Flupirtin

centrální neopioidní analgetikum

SNEPCO (Selective NEuronal Potassium Channel Opener) – analgetický efekt
snížením excitability neuronu

nep ímý NMDA antagonist (neuroplasticita)

Indikace:

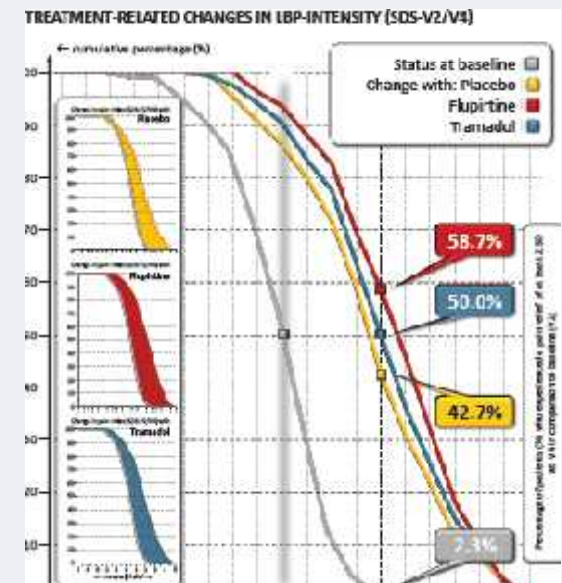
akutní muskuloskeletální bolest, poúrazová bolest

tenzní bolesti hlavy

chronická nádorová bolest

dysmenorrhoea

D ti i dosp lí, minimální NÚ, v R není registrován



Opioidy

základní pilíř farmakoterapie bolesti

vysoká účinnost a nízká toxicita pro parenchymatózní orgány¹

nociceptivní a viscerální bolest

méně vhodné v léčbě centrální, dysautonomní a neuropatické bolesti

opioid responsiveness

hledáme optimální analgetikum - maximální efekt při minimálních NÚ

cross tolerance

Duální opioidní léčba

prof. Maree Smith, University of Queensland

rotace opioidů pro ináší znovuobnovení efektu a lepší toleranci¹

rozdílné opioidy účinkují na rozdílných subtypech receptorů

kombinace 2 opioidů pro ináší unikátní farmakologický profil

lepší efekt a menší/méně nežádoucí účinky

v současné době není na trhu komerční kombinace 2 opioidů

¹ Maree T Smith. Differences between and combination of opioids re-visited. Current opinion in anaesthesiology 2008;21(5):596-601.

Duální opioidní léčba



Pain



Volume 84, Issues 2–3, 1 February 2000, Pages 421–428



Co-administration of sub-antinociceptive doses of oxycodone and morphine produces marked antinociceptive synergy with reduced CNS side-effects in rats

Fraser B Ross, Steven C Wallis, Maree T Smith  

School of Pharmacy, The University of Queensland, St Lucia, Brisbane, Queensland, 4072 Australia



BRITISH
PHARMACOLOGICAL
SOCIETY

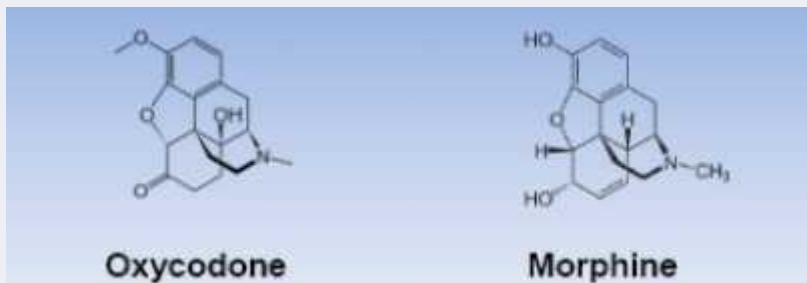
Today's science, tomorrow's medicines

Br J Clin Pharmacol. 2005 April; 59(4): 486–487. PMCID: 1
doi: [10.1111/j.1365-2125.2005.02345.1.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02345.1.x)

Co-administration of oxycodone and morphine and analgesic synergy re-examined

[Maree T Smith](#)¹ and [Felix A de la Iglesia](#)²

Duální opioidní léčba



MoxDuo IR, CR, IV (QRx Pharma)

studie fáze 2 (MoxDuo CR, IV)

MoxDuo IR –25/6/2012 (FDA)

první volba v léčbě střední až silné bolesti

kombinace morfin/oxykodon v poměru 3/2

Duální opioidní léčba

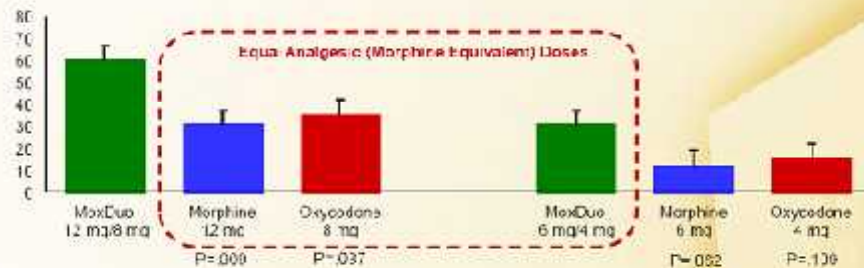
QRx Studies	
MoxDuo IR Study 022 (bunionectomy)	Oxygen desaturation was less severe for MoxDuo compared to equi-analgesic doses of morphine or oxycodone
MoxDuo IR Study 021 (bunionectomy)	50-75% reduction in moderate to severe nausea, emesis and dizziness compared to equianalgesic doses of morphine and oxycodone monotherapy
MoxDuo IR Study 020 (knee replacement)	Compared to Percocet (acetaminophen / oxycodone): 100% reduction in moderate to severe nausea and emesis in the equianalgesic flexible dose MoxDuo arm compared to the Percocet arm
MoxDuo IV Study (hip replacement)	Compared to IV Morphine: 35% reduction in nausea, 38% reduction in emesis (100% reduction in moderate to severe emesis). Large reduction in oxygen desaturations

Duální opioidní léčba

Study 021

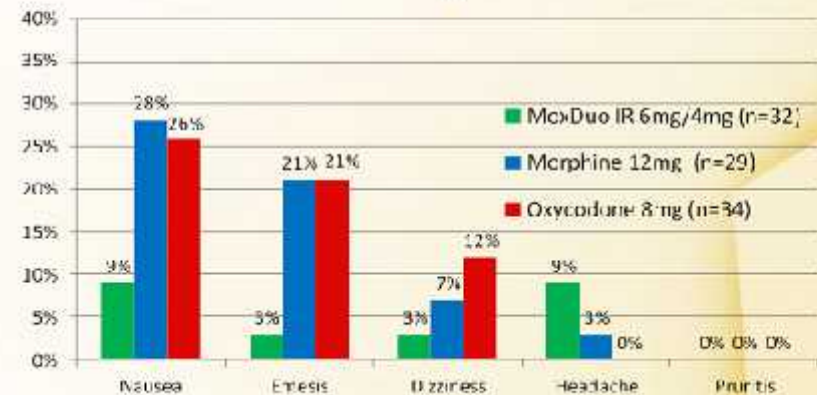
MoxDuo[®] Superior Efficacy to its Components

Summary of SPID₂₄ Score by Treatment (mean ± se)



MoxDuo IR at the 12mg/8mg dose is statistically superior to its components, while the 6mg/4mg dose compares favorably to its components

Equal Analgesic Doses but Fewer Moderate-Severe Side Effects for MoxDuo than Morphine and Oxycodone



Kombinace známých molekul

oxykodon + naloxon = TARGIN

- opioid induced bowel dysfunction (OIBD) - vazba opioidu na opioidní receptory plexus myentericus
- snížení GI motility, endokrinní fce, absorpce i perfúze GIT
- naloxon se váže na opioidní receptory GIT
- first-pass effect naloxonu je 98-99 %!!!
- cílen antagonizuje projevy OIBD, analgezie neovlivn na
- přes 50 klinických studií

Léčba prlomové bolesti - fentanyl

80-100x účinnější než morfin

rychlá absorpce, lipofilní, velký distribuční objem

60 % je metabolizováno při „first-pass“ na inaktivní metabolit

plazmatický poločas 3-4 hodiny

rychlý průnik přes HEB a jiné membránové bariéry

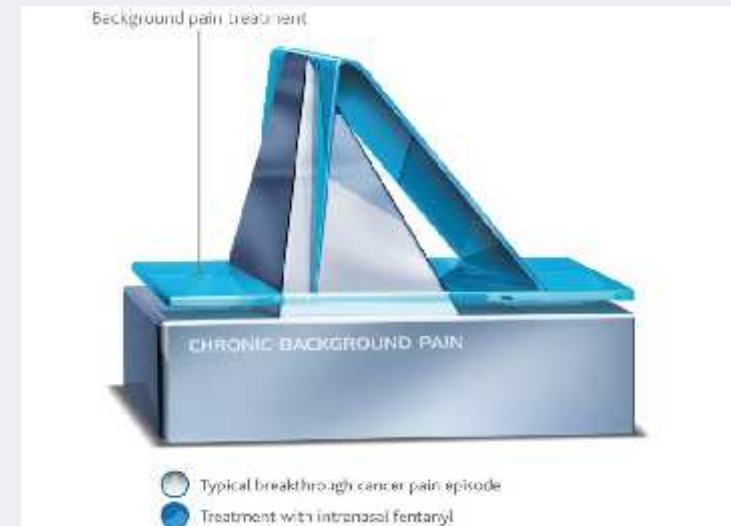
klinický efekt kopíruje změny plazmatické koncentrace

vysoká liposolubilita – sublinguální, bukovální, intranazální sprej

Novinky v léčbě pro lomuové bolesti

nasální fentanyl citrát (Instanyl)

- rychlý nástup účinku – 5-7 minut
- krátká doba účinku – 1-4 hodiny
- 25-30 Euro/dávka



sublinguální i bukální fentanyl citrát (Lunaldin, Effentora)

- nástup účinku 10-15 minut, dostupnost 65-70 %
- 60 % látky je při prvním průtoku játry metabolizováno na neaktivní metabolit



Nové molekuly- tapentadol

- silný opioid s duálním analgetickým účinkem
- agonista na μ receptorech (MOR)
- inhibitor reuptake noradrenalinu (NRI)
- **PALEXIA**, SR orální tablety 50, 100, 150, 200, 250 mg
- léba chronické bolesti nociceptivní i neuropatické



Tapentadol - klinické studie fáze II a III

přes 7000 pacientů s převážně těžkou bolestí

Bolest v dolní části zad (LBP)	Randomizovaná, dvojitě zaslepená, studie vs. placebo + kontrolní látka
Bolest při osteoartróze (OA)	Randomizovaná, dvojitě zaslepená, studie vs. placebo + kontrolní látka
Sledování 1 rok (LBP, OA)	Randomizovaná, otevřená studie vs. kontrolní látka
Diabetická polyneuropatie	Randomizovaná, dvojitě zaslepená, studie vs. placebo

Nové molekuly – ziconotide

- syntetický derivát conotoxinu (*Conus magnus*)
- antagonist N-typu Ca kanálu, dorzální provazec míšní
- blokáda uvolnění neurotransmiterů z nociceptivních zakončení
- **ani opioid ani NSAID**
- léčba chronické neztížitelné bolesti (nociceptivní i neuropatické)
- **kontinuální intratékální aplikace (PRIALT)**
- není respirační deprese, porucha renálních i hepatálních funkcí
- **NÚ – CNS (81 % pacientů)** - nevolnost, zmatenost, nauzea, průjmy...

Neuropatická bolest

- TCA, venlafaxin, duloxetin
- karbamazepin, gabapentin, valproát, lamotrigin, pregabalin
- tramadol, oxykodon, buprenorfin
- 8% kapsaicin empl. (Qutenza)
- 5% lidocain empl. (Versatis)
- ketamin, mexiletin, kys. thioktová, Mg
- pulzní radiofrekvenční terapie
- neuromodulace

8% kapsaicin

QUTENZA empl.

- topická léčba neuropatické bolesti
- dočasná ztráta citlivosti TRPV1 receptor
- influx Ca a Na vede k nadměrné stimulaci nociceptor
- reverzibilní funkční vyčizení neuron (12–16 T)
- 12 validních studií prokazující efekt proti placebo
- minimální nežádoucí účinky
- 2.-3. volba v algoritmu terapie nediabetické NPB (BOL)



8% kapsaicin



5% lidocain

VERSATIS (EU), Lidoderm (USA)

- topická léba postherpetické bolesti
- stabilizace neuronální membrány down regulací Na kanálu
- 12-ti hodinová aplikace
- **minimální NÚ** – alergie, vážné onemocnění K-V, jater
- vysadit pokud není efekt po 2-3 týdnech
- 4 validní studie prokazující efekt proti placebo



Kanabinoidy

- endogenní, exogenní, syntetické
- CB1 receptory – pre i postsynapticky v CNS
- nízká koncentrace v prodloužené míše - nízké riziko útlumu dech.centra – vhodný bezpečnostní profil?
- CB₂ – imunitní tkáň – slezina, tonzily, thymus (modulace uvolnění cytokin)



Kanabinoidy a bolest

- **neuropatická bolest** (centrální, RS, m.Parkinson, poúrazová míšní)
- spasticita
- **HIV neuropatie** - smoked cannabis (level A)
- **fibromyalgie**, onemocnění pohybového aparátu ...?
- **nádorová bolest** - adjuvantní analgetika k základní farmakoterapii s opioidy – opioid sparing effect
- zlepšení kvality spánku, stimulace apetitu, anxiolýza
- chemoterapií indukovaná **nauzea a zvracení**



Syntetické kanabinoidy

- agonisté CB1 receptor , lipofilní, polo as p es 50 h
- **nabilon (Cesamet)** – nauzea a zvracení p i chemoterapii
- **dronabinol (Marinol)** – stejná indikace
- **oromukózní sprej (Sativex)** – THC/CBD v pom ru 1 : 1
- regulace homeostázy nervového a imunitního systému
- významný podíl na modulaci nociceptivní aferentace
- 45 randomizovaných studií



D kuji za pozornost

