

Značaj transdermalnih formulacija opioidnih analgetika u farmakoterapiji bola

Dane A. Krtinić^{1,2}, Dragana S. Stokanović¹, Gorana G. Nedin Ranković¹, Ivan Z. Petković^{3,2}, Ana S. Cvetanović^{3,2}, Irena K. Conić^{3,2}, Aleksandar D. Stojanov^{4,5}, Hristina M. Jovanović¹, Hristina S. Trajković¹, Milan V. Čevrljaković²

1 – Katedra za farmakologiju sa toksikologijom, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

2 – Klinika za onkologiju, Univerzitetski klinički centar Niš

3 – Katedra za onkologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

4 – Katedra za neurologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

5 - Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Niš

XV Nedelja bolničke kliničke farmakologije
Sekcija za kliničku farmakologiju „dr Srdjan Djani Marković“
Srpsko lekarsko društvo
23-24 decembar 2023



Načela lečenja bola opioidnim analgeticima



Primereno i odgovorno korišćenje jakih opioidnih analgetika treba uzeti u obzir kada nesteroidni antiinflamatorni lekovi, paracetamol, slabi opioidni analgetici i ostali tretmani, nisu uspeli pružiti olakšanje i poboljšanje kvaliteta života.

- lek se daje na usta – per os, prvi izbor
- na sat prema farmakokinetici leka (svaka tri, četiri ili svakih 6 ili 12 sati ili prema svojstvima leka)
- prema preporukama WHO-a za umerenu, srednje jaku i jaku bol
- **individualno doziranje prema zdravstvenom stanju, oštećenju bubrežne i jetrine funkcije**
- prema efikasnosti opioidnog analgetika, neželjenim pojavama i drugim znakovima
- dodati adjuvantni lek prema opštem zdravstvenom stanju (zabrinutost, depresija)
- dobra edukacija bolesnika

Izbor jakih opioida: preporuke

WHO World Health Organization ²	EAPC European Association for Palliative Care ⁴	ESMO European Society for Medical Oncology ³
<p>Oralna primjena analgetika WHO skala</p>	<p>Morfin, oksikodon i hidromorfon primenjeni oralnim putem mogu se koristiti kao prvi izbor opioida.</p> <p>Transdermalni fentanil i buprenorfin su alternative oralnim opioidima.</p> <p>-Za pacijente koji nisu u mogućnosti gutati oni su efikasan, neinvazivni način unosa opioida</p> <p>-Za pacijente sa stabilnim analgetskim potrebama¹</p> <p>Smanjena transdermalna apsorpcija kod kahektičnih malignih bolesnika!⁵</p>	<p>Oralni put = preferirani put</p> <p>Kao alternativu slabim opioidima, razmotriti primenu niskih doza jakih opioida u kombinaciji s neopioidnim analgeticima</p> <p>Slabi opioidi - ‘ceiling effect‘</p> <p>Analgetici za hroničnu bol moraju se primjenjivati redovno</p> <p>Titracija – promena doze opioida koja osigurava odgovarajuće olakšanje bola s prihvatljivim stepenom nuspojava! Intenzitet boli mora se redovno procenjivati!</p> <p>Procena i terapija probijajućeg bola!</p>

Domaće preporuke



- Nacionalni vodič Srbije za dijagnostikovanje i lečenje hroničnog bola maligne etiologije (2013)
 - primena opioida preporučuje se kod bolesnika sa jačinom bola > 4 na numeričkoj skali od 0 do 10.
 - **Za jačinu bola 5-6 mogu da se koriste tzv. slabi opioidi, dok jačina bola > 6 zahteva primenu jakih opioida.**
- Farmakoterapijski protokol RFZO (2014)
 - primena opioida dozvoljena je kod svih pacijenata sa jačinom bola ≥ 5 na skali od 10



Prednosti opioida s produženim oslobađanjem KOD HRONIČNOG BOLA

- Niža maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max})
 - Manje fluktuacija
 - Produženo delovanje unutar terapijskog okvira
 - Smanjen rizik od respiratorne depresije, potencijalne toksičnosti
- Duže vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max})
 - Manji potencijal za zloupotrebu
- Stabilna koncentracija leka u plazmi
- Ređe doziranje
- Stabilna koncentracija u plazmi u korelaciji s trajanjem analgezije



Oprez kod izbora transdermalnih opioidnih analgetika

- Transdermalni opioidni analgetici – fentanil i buprenorfin
 - Nisu prvi izbor po preporukama
 - Ne smeju se upotrebljavati kod akutnog i postoperativnog bola
 - Preporučljivo je titrirati bolesnike s niskom dozom kratkodjelujućeg opioidnog analgetika npr. Morfin.
 - Transdermalni opioidni analgetici nisu adekvatan izbor za kahektične bolesnike sa bolom. Transdermalna apsorpcija kod ovih bolesnika može dovesti do neadekvatne analgezija usprkos velikim dozama opioida.
 - Potrebno je pažljivo odabrati mesto aplikacije (suvo, bez osipa ili ekcema), koje se ne sme izlagati izvorima toplote.
 - Znojenje-odlepljanje flastera

TRANSDERMALNE FORMULACIJE OPIOIDA



KASNIJI POČETAK DELOVANJA: u 12-24 sati

STEADY STATE: postiže se nakon više intervala doziranja i 2–3 zamene flastera

EDUKACIJA bolesnika o pravilnoj upotrebi!

BOLESNIK KOJI JOŠ NIJE UZIMAO OPIOIDE: preporučuje se titracija doze IR opioidom

ASIMETRIČNO DOZIRANJE NIJE MOGUĆE!!!

PRILAGOĐAVANJE TERAPIJE U VEĆIM VREMENSKIM INTERVALIMA

- Interval doziranja 72 h (3) za fentanil i 96 h (4) za buprenorfin
- Vreme do početka najvećeg efekta onemogućuje brzo povećavanje doze

NEPREDVIDLJIVA KONCENTRACIJA U PLAZMI

- Zbog povećane apsorpcije kod npr. povišene spoljašnje temperature i kod povišene telesne temperature
- Zbog smanjene apsorpcije kod smanjenog potkožnog masnog tkiva, kod maligne kaheksije
- Zbog visokog vezivanja za proteine plazme (84 ili 96 %)
- Kod tanje kože: do 50 % viša koncentracija fentanila u plazmi
- Kod deblje kože: do 30 % niža koncentracija fentanila u plazmi
- Preterano znojenje ograničava koncentraciju fentanila u plazmi

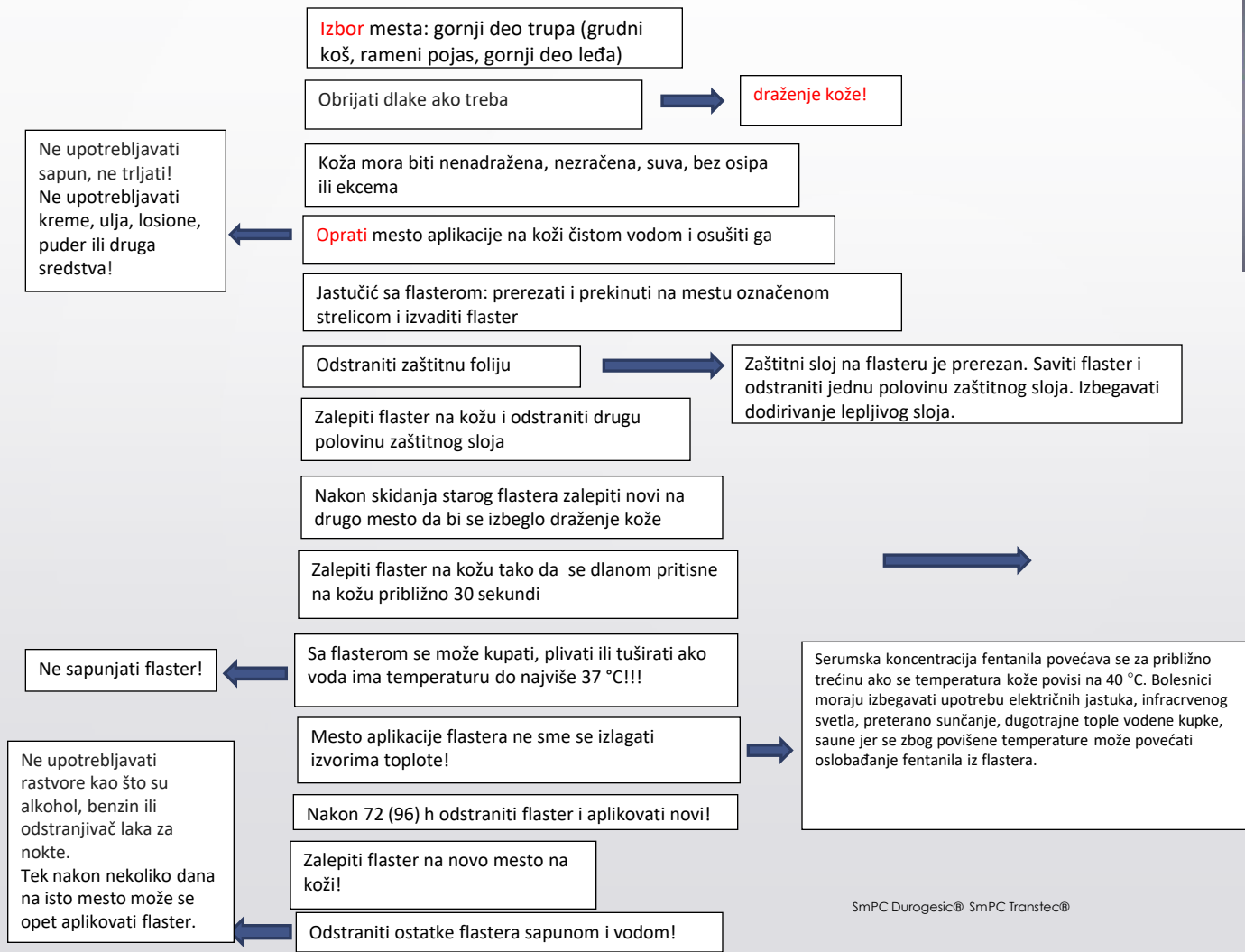
UTICAJ NA CREVNU FUNKCIJU

- Učestalost opstipacije, mučnine i povraćanja: vrlo često, ≥ 1 od 10 bolesnika

SPORIJE PREKIDANJE LEČENJA

- Dolazi do akumulacije leka u koži s relativno dugotrajnim oslobađanjem aktivne supstance
- **Dugo vreme eliminacije – sporo sniženje serumske koncentracije:**
 - 20–27 h nakon odstranjenja fentanilskog flastera
 - 30 h nakon odstranjenja buprenorfinskog flastera

ZALEPTI FLASTER, JEDNOSTAVNO?



SmPC Durogesic® SmPC Transtec®



Fentanil – jedini dostupan TD opioid u Srbiji

- μ opioidni agonista
- analgetski efekat: približno 72h
- nastanak dejstva: 8-12h
- za "proboj" bola neophodno je kombinovati ga sa morfinom od koga je jači 80 puta
- bolja podnošljivost i prilagodjena formulacija za pacijente u malignoj kaheksiji
- **rizik kod insuficijencije bubrega ne postoji**

Fentanil TD patch 25, 50, 75 i 100 mcg/h – dostupni u Srbiji





Fentanilski TD flasteri

- Prvi fentanil transdermalni flaster odobren je od strane FDA 1990. godine.
- Sadrži **rezervoar** sa rastvorom fentanila u etanolu koji je geliran **hidroksietilcelulozom**, iz koga se supstanca preko membrane oslobađa kontinuirano tokom 72 h brzinom koja iznosi od 25 – 100 $\mu\text{g/h}$ kod flastera različitih veličina (10 – 40 cm^2). Prekriva ga adhezivni sloj koji inicijalno ne sadrži aktivnu supstancu, a tokom lagerovanja deo supstance se iz rezervoara raspodeljuje i u ovaj sloj flastera.



Fentanilski TD flasteri

- Većina fentanil transdermalnih flastera su tipa matriksa i sadrže polimerni **matriks** sa lekovitom supstancom, **adheziv**, **potporni** sloj i **zaštitni** film.
- Izbor **adheziva** značajno utiče na brzinu oslobađanja fentanila i na primer, opada prema sledećem redosledu:

adhezivi od akrilata > silikonski adhezivi > poliizobutilen.

- Transdermalni flasteri matriksnog tipa su dizajnirani u širem rasponu doza, odnosno, mogu da sadrže fentanil i u nižim dozama, što je pogodno za prilagođavanje doziranja za pedijatriju.

Fentanilski TD flasteri



Dve transdermalne formulacije fentanila registrovane u Srbiji:

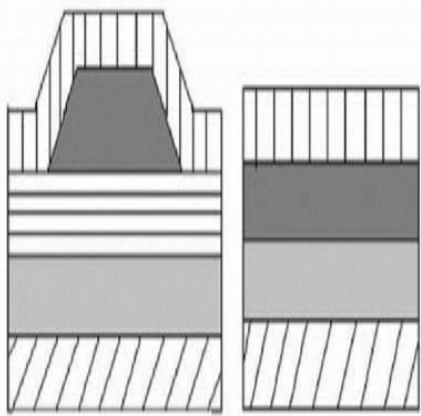
1. Prva formulacija

- Potporni sloj: polietilentetraftalat (PET)/etilenvinilacetat (EVA) kopolimer
- Adhezivni sloj: poliakrilat
- Zaštitni sloj: silikonizovani poliestar

2. Druga formulacija

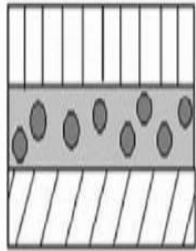
- Adhezivni sloj: poliakrilat
- Poledina flastera: polipropilen
- Zaštitni sloj: silikonizovani PET

Transdermalne formulacije








A

B



C

-  Membrana koja kontroliše brzinu oslobađanja lekovite supstance
-  Zaštitni sloj
-  Potporni sloj
-  Rezervoar sa lekovitom supstancom
-  Adhezivni sloj

- Transdermalni flasteri matriksnog tipa mogu da budu u obliku jednoslojnog ili višeslojnog, čvrstog ili polučvrstog matriksa, čiji sastav i struktura određuju brzinu difuzije lekovite supstance u kožu.
- Matriks može da sadrži adhezivne materije koje omogućuju lepljenje flastera za kožu. Kod transdermalnih flastera matriksnog tipa lekovita supstanca je dispergovana u hidrofilnom ili lipofilnom **polimeru** ili **adhezivu**, koji kontroliše njeno oslobađanje. Transdermalni flasteri mogu da imaju rezervoar polučvrste konzistencije koji sa jedne strane ima poroznu **membranu** koja kontroliše oslobađanje i difuziju lekovite supstance iz celokupne formulacije.
- Brzina oslobađanja lekovite supstance iz rezervoara zavisi od poroznosti, permeabilnosti i debljine **membrane**, i eventualno sastava i debljine sloja **adheziva**. Transdermalni flasteri matriksnog tipa su jednostavnijeg dizajna i obično su tanji od onih sa rezervoarom, pa su estetski prihvatljiviji, ali je izbor pomoćnih supstanci, pre svega adheziva, izuzetno komplikovan, budući da ovaj sloj mora da obezbedi kontrolisano oslobađanje lekovite supstance i prijanjanje za kožu.

Slika 1. Osnovni delovi transdermalnih flastera: matriksnog tipa (A), tipa rezervoara sa membranom (B) i tipa mikrorezervoara (C) [9].

TD Fentanil - doziranje

- Doziranje treba individualno prilagoditi na osnovu stanja pacijenta i treba procenjivati u redovnim intervalima nakon primene. Treba koristiti najnižu efektivnu dozu.
- Transdermalni put primene se ne preporučuje kod pacijenata koji su „opioid naive“.
- Da bi se sprečilo predoziranje, preporučuje se da pacijenti koji prethodno nisu primali opioide primaju niske doze opioda sa trenutnim oslobađanjem (morfina), koje se titriraju dok se ne postigne analgetska doza ekvivalentna fentanilskom flasteru sa stopom oslobađanja od 25 mikrograma/h. Pacijenti se onda mogu prebaciti na tu dozu fentanilskog flastera.

Fentanil - farmakokinetika



- Fentanilski flaster obezbeđuje kontinuirano sistemsko oslobađanje fentanila tokom 72 sata od primene. Koža ispod sistema resorbuje fentanil i depo fentanila se koncentriše u **gornjim slojevima kože**. Fentanil onda postaje dostupan u sistemsnoj cirkulaciji. Polimerni matriks i difuzija fentanila kroz slojeve kože osiguravaju da stepen otpuštanja bude relativno konstantan.
- Prosečna bioraspoloživost fentanila nakon primene transdermalnog flastera je **92%**. Nakon prve primene flastera, koncentracije fentanila u serumu se postepeno povećavaju, generalno se uravnotežujući između **12 i 24 sata** i ostaju relativno konstantne u preostalom periodu primene od 72 sata. Do **kraja druge 72-časovne primene**, koncentracija u serumu postiže stanje ravnoteže i održava se tokom narednih primena flastera iste veličine.
- Porast temperature kože može povećati resorpciju transdermalno primenjenog fentanila.

Fentanil - farmakokinetika



- Fentanil se brzo distribuira u različita tkiva i organe. Fentanil se akumulira u skeletnim mišićima i masti i polako oslobađa u krv. Vezivanje za proteine plazme je u proseku iznosilo **95%**. Fentanil lako prolazi krvno-moždanu barijeru. Takođe prolazi kroz placentu i izlučuje se u majčinom mleku.
- Fentanil je aktivna supstanca sa visokim klirensom koja se brzo i obimno metaboliše primarno preko CYP3A4 enzima u jetri. Glavni metabolit, **norfentanil**, i drugi metaboliti su **neaktivni**. Koža ne metaboliše fentanil primenjen transdermalno.
- Nakon 72-časovne primene flastera, srednje poluvreme eliminacije fentanila iznosi od **20 do 27 h**.
- U roku od 72 sata od intravenske primene fentanila, oko **75%** doze izlučuje se putem urina, i približno **9%** putem fecesa. Ekskrecija je primarno u obliku neaktivnih metabolita.

Fentanil – osetljive populacije



- Stanje starijih pacijenata treba pažljivo pratiti i dozu treba **individualno** prilagoditi na osnovu stanja pacijenta.
- Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre koji prethodno nisu primali opioide, terapiju treba uzeti u obzir samo ako koristi nadmašuju rizike. U ovim slučajevima, samo fentanil u dozi od 12.5 mikrograma/h treba razmotriti za početak terapije.
- Važne prednosti ovog farmaceutskog oblika, sa aspekta primene kod **dece**, su mogućnost relativno brzog prekida terapije uklanjanjem sa kože i eliminisanje problema koji su povezani sa rekonstituisanjem peroralnih i parenteralnih preparata, rasipanjem tokom primene ili neprijatnim ukusom, što povećava **adherencu**.

Interakcije fentanila

- Istovremena primena fentanila i inhibitora citohroma P450 3A4 (CYP3A4) može dovesti do povećanja koncentracije fentanila u plazmi.
- Generalno, pacijent treba da sačeka 2 dana posle prekida terapije CYP3A4 inhibitorom pre primene prvog flastera. Međutim, trajanje inhibicije varira i kod nekih inhibitora CYP3A4 sa dugim poluvremenom eliminacije, kao što je **amiodaron**, ili kod vremenski zavisnih inhibitora poput **eritromicina**, idelalisiba, nikardipina i ritonavira, ovaj period će možda morati da bude duži.
- Pacijent koji je lečen fentanilskim flasterom treba sačekati najmanje **1 nedelju posle uklanjanja poslednjeg flastera** pre početka terapije inhibitorom CYP3A4.