

Technologie Optizorb® v léčbě akutní bolesti

Boris Leštianský¹, Lenka Součková²

¹Úřad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou, Bratislava, SR

²Oddělení klinických studií, ICRC a FN u sv. Anny, Brno

Nové farmaceutické technologie léků mají za úkol zkvalitnit farmakokinetické vlastnosti již používaných léčivých přípravků. V posledních letech se vyvinuly další pomocné látky známé jako „superdesintegranty“. Jsou vysoce účinné již v malých koncentracích, pro jejich schopnost absorpce vody vedou k rychlému uvolnění účinné látky z tablet. V případě nových běžně dostupných neopioidních analgetik používaných v léčbě ambulantní akutní bolesti se jedná zejména o zkrácení intervalu nástupu účinné analgezie a rychlé potlačení bolesti.

Klíčová slova: akutní bolest, neopioidní analgetika, paracetamol, Optizorb® technologie.

Optizorb® technology in acute pain management

The new pharmaceutical drug technologies are designed to improve the pharmacokinetic properties of drug agents. In recent years, newer substances known as „superdisintegrants“ have been developed. These substances are more effective at low concentrations due to water absorption and faster disintegration of tablets. Newer commercially available non-opioid analgesics used in acute outpatient pain management are focused on fasting onset of effective analgesia and rapid control of pain.

Key words: acute pain, non-opioid analgesic agents, paracetamol, Optizorb® technology.

Prakt. lékař. 2013; 9(3): 127–130

Použité zkratky:

ICHS – ischemická choroba srdce

NSA – nesteroidní antiflogistika

COX – enzym cyklooxygenáza

GIT – gastrointestinální

HIV – lidský imunodeficientní virus

T_{max} – časový interval k dosažení maximální koncentrace léčivé látky v plazmě

WHO – světová zdravotnická organizace

SÚKL – státní ústav pro kontrolu léčiv

Akutní bolest

Má důležitou signalizační úlohu při vzniku a manifestaci celé řady onemocnění. Z časového hlediska netrvá déle než 3–6 týdnů. Její biologický význam se však ztrácí po stanovení diagnózy a zahájení kauzální terapie (kupř. léčba infekcí respiračního traktu). Na rozdíl od chronické bolesti může vést k deterioraci fyziologických funkcí za vzniku potenciálně patofyziologických stavů (např. riziko koronární ischemie při hypertenzi a tachykardii indukované silnou bolestí u pacienta s ICHS). Některé typy velmi silné akutní bolesti (např. pooperační, posttraumatická) při neoptimální a včasné nezahájené farmakoanalgezií mohou s odstupem času postupně vést až ke chronifikaci akutního algického stavu! Z fyziologického hlediska je nocicepce složitý a víceúrovňový proces neurobiochemických kaskád. Na jednotlivých úrovních lze modulovat stupeň nociceptivní transmise analgetiky z různých skupin.

Neopioidní analgetika

Jsou poměrně příznivou a oblíbenou variantou léků – analgetik v léčbě akutní bolesti v první linii. V tuzemských podmínkách se nejvíce užívají generika s obsahem paracetamolu případně jeho kompozitní preparáty s kodeinem a kofeinem, u nichž roste i analgetická potence. Z pyrazolónových derivátů pro léčbu akutní bolesti je k dispozici metamizol. Nesteroidní antiflogistika ze skupiny derivátů kyseliny propionové (ibuprofen) jsou k dispozici na trhu k systémové (per os) nebo k místní aplikaci. Některé lokální formy ibuprofenu rovněž prošly poslední dobou farmaceutickou inovací původních preparátů s rychlejším a účinnějším antiflogisticko-analgetickým, případně antiedemovým působením u menších zavřených poranění a distorzí. Systémová NSA mají celou řadu nežádoucích účinků (gastro-, nefro-, hematotoxicita) zejména při neuvážlivě dlouhodobé aplikaci nejen u rizikových populací pacientů. Ačkoli existují na trhu preparáty indikované pro léčbu akutní bolesti s nízkým profilem některých nežádoucích účinků (kupř. nízká gastrotoxicita u nimesolidu), délka terapie je limitována po dobu maximálně 14 dnů (1). Preferenční COX-2 inhibitory (nimesolid, meloxicam) jsou

dostupné pouze na lékařskou preskripci. Použití vhodných kombinací neopioidních analgetik (racionální kombinace: paracetamol + NSA; metamizol + NSA) je doporučeno při léčbě středně silné akutní bolesti (2).

Paracetamol

Jedná se o nejdostupnější a nejrozšířenější neopioidní analgetikum ve světě. Paracetamol samostatně podaný je co do potence slabé analgetikum. V analgetickém žebříčku WHO je kategorizován k lékům prvního stupně (tabulka 1). Indikován je k léčbě mírné až středně silné bolesti. Pro centrální antipyretický účinek je užíván zejména u akutních infekcí dýchacích cest. Indikační spektrum bolesti je široké, počínaje od klasické odontodynie, přes různé typy nenádorové bolesti (např. neuralgie, primární cefalea, dysmenorea) až po veškeré kategorie nádorové bolesti (kombinace s chronickou opioidní léčbou). Maximální plazmatické, analgeticky účinné koncentrace je dosaženo po perorálním podání dávky 10 mg/kg tělesné hmotnosti přibližně do 45 minut, při rektální aplikaci cca do 3–4 hodin a do 25 minut po intravenózní aplikaci „prodrug“ (proléku) – propacetamolu. Přesný

Tabulka 1. Analgetický žebříček WHO (zdroj: <http://www.pain.cz/file-content/Metodicke-pokyny-pro-farmakoterapii-akutni-a-chronicke-nenadorove-bolesti.pdf>)

III. stupeň – silná bolest	
Silné opioidy + / - neopioidní analgetikum	
II. stupeň – středně silná bolest	
Slabý opioid + neopioidní analgetikum	
I. stupeň – mírná bolest	
Neopioidní analgetikum +/- koanalgetika a pomocná léčiva	

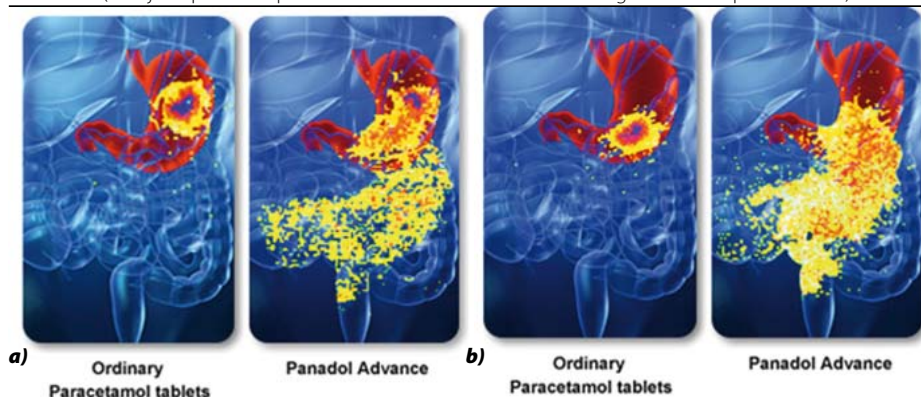
farmakodynamický mechanismus paracetamolu zůstává pořád nejasný. Teorie centrálního mechanismu účinku paracetamolu hovoří o inhibici prostanoidní aktivity (kortikální COX-3 inhibice), antinocicepčním působení na descendentní serotoninergní dráhy a nepřímé aktivaci kanabinoidních CB₁ receptorů (3). Postrádá periferní protizánětlivý účinek a má dobrou GIT snášenlivost. Klinické projevy hepatotoxicity po terapeutickém dávkování jsou zřídka. Rizikové faktory vysoké incidence vzniku této obávané komplikace jsou zejména chronická deplece glutathionu u chronického etylismu, malnutrice či pokročilá HIV infekce (4). Nicméně recentní doporučení hepatologů je založeno na významné redukcii dávky paracetamolu (maximálně 2 500 mg pro die, rovněž platí i pro dlouhodobé užívání) u disponovaných nemocných (chronická hepatitida C, alkoholická cirhóza) (5). Aktuální doporučení SÚKL při tělesné hmotnosti pod 60 kg doporučuje maximální jednotlivou dávku ≤ 500 mg. Minimální výskyt lékových interakcí ho řadí na první příčky ve farmakologii analgetik obecně.

V ambulantní léčbě akutní bolesti je žádoucí dosažení co nejrychlejšího nástupu účinku analgetik v tabletové lékové formě, která je díky vysokému komfortu pro pacienta při užívání, přesnému dávkování, dlouhodobé stabilitě a finanční výhodnosti nejužívanější lékovou formou. K perorálním přípravkům se zrychleným nástupem účinku se řadí například tuhé roztoky, komplexy léčivých a pomocných látek a lyofilizované tablety. Uvedené technologické postupy výroby jsou ale často komplikované a vyžadují nákladná specifická zařízení. U léčivých přípravků s vyšším obsahem léčivé látky, je nutné použít jinou lékovou formu umožňující zrychlený rozpad tablety, uvolnění léčivé látky a tím urychlit nástup účinku. Řešením je zvolení tablety připravené technologií Optizorb, která využívá optimální kombinace pomocných látek a technologie výroby.

Technologie Optizorb®

Technologie Optizorb byla vyvinuta s cílem zajistit rychlejší rozpad tablety v prostředí žaludku tak, aby byla léčivá látka uvolněna a vstřebávána do krevního oběhu v co nejkratší možné době a tím se urychlil nástup účinku. Princip technologie Optizorb je založen na optimální kombinaci pomocných látek, z nichž zejména tři lze považovat za nosný základ unikátnosti této technologie: intragranulárně zpracovaný uhličitán vápenatý spolu s krosopovidonem, který působí jako superdesintegrant. Krosopovidon je porézní mikrostruktura částic,

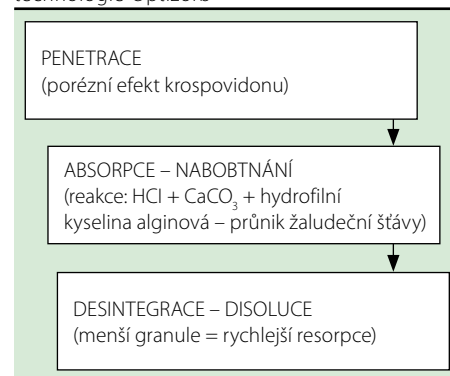
Obrázek 1. Uvolnění paracetamolu v běžné tabletě (a.) a tabletě s technologií Optizorb (b.) po 5 a 20 minutách (zdroj: <http://www.panadol.com/me/collective-knowledge/what-is-optizorb.html>)



kteřá funguje v tabletě kapilárním mechanismem. Extragranulárně přidaná kyselina alginová (vysoká koncentrace v extraktu z mořských řas) díky svým vynikajícím absorpčním a hydrofilním vlastnostem umožňuje rychlejší průnik žaludeční tekutiny do tablety a způsobuje její nabobtnání (gelovatí) (6). Spolu s uhličitánem vápenatým, který následně reaguje s kyselinou chlorovodíkovou ze žaludeční šťávy za vzniku oxidu uhličitého, se podílí na bobtnání a rozpadu tablety. Pro své mohutné elastické vlastnosti se využívá superdesintegrant krosopovidon, který je složen z porézních, elastických částic, jež jsou velmi dobře lisovatelné. Při kontaktu se žaludeční tekutinou se vytváří optimální struktura pórů v tabletě, díky které dochází k rychlé absorpci tekutiny, objemové expanzi a desintegraci tablety (obrázek 1), čímž je potencován účinek kyseliny alginové a uhličitánu vápenatého (7). Algoritmus zpracování jednotlivých pomocných komponent do tablety je rovněž důležitý. Při lisování tablet technologií Optizorb je nejprve intragranulárně zpracován uhličitán vápenatý spolu s krosopovidonem a následně je extragranulárně přidána kyselina alginová. Součinností těchto mechanismů je dosaženo žádoucího výsledku, kdy se tableta rozpadá v prostředí žaludku do 5 minut a ve srovnání se standardní tabletou je účinná látka rychle a téměř úplně vstřebávána z gastrointestinálního traktu. Schematické zobrazení kaskádového mechanismu působení pomocných látek a uvolnění paracetamolu v tabletě s technologií Optizorb je vidět na schématu 1.

Farmakokinetické humánní studie prokázaly, že během prvních 60 minut se vstřebává z PANADOL NOVUM® GlaxoSmith o 32 % více paracetamolu než ze standardní tablety paracetamolu ($p < 0,0001$) (8). Současně je v této době snížena inter- a intraindividuální variabilita absorpce paracetamolu z PANADOL NOVUM® GlaxoSmith ve srovnání se standardní tabletou paracetamolu ($p < 0,0001$). Celkový rozsah absorpce paracetamolu z PANADOL NOVUM® GlaxoSmith je

Schéma 1. Schematický mechanismus působení technologie Optizorb



stejný jako ze standardní tablety paracetamolu. Maximální plazmatická koncentrace paracetamolu s technologií Optizorb je dosahována nejméně o 25 % rychleji než po standardních tabletách paracetamolu jak na lačno, tak i po jídle ($p < 0,01$) (8, 9). Další klinická studie hodnotila farmakokinetické parametry (efekt technologie Optizorb) paracetamolu s kofeinem (1 000 mg + 130 mg) na skupinách zdravých dobrovolníků v preparátech PANADOL EXTRA® a PANADOL EXTRA ADVANCE® GlaxoSmith, Velká Británie. V obou skupinách byly hodnocené krevní testy (plazmatická koncentrace paracetamolu s kofeinem; C_{max}) od požití za 2 hodiny po jídle a nalačno. Ve studii nebyly shledány žádné závažné nežádoucí účinky. Nástup C_{max} byl v obou případech vyšší ve skupinách pacientů s PANADOL EXTRA ADVANCE® GlaxoSmith, Velká Británie, rovněž T_{max} se významně lišil u pacientů s konvenčním způsobem PANADOL EXTRA® (10). Některé studie sledovaly vztah a závislost jednotlivých pomocných látek – desintegrantů (kupř. krosopovidon a směs sodných solí) v neoptimálnějším poměru pro rychlou oromukózní resorpci paracetamolu (11). Tyto studie rovněž dospěly k významným farmakologickým výsledkům, z nichž mohou profitovat zejména pacienti s dysfagií, dětská populace a lidé s mentálně-kognitivní deteriorací.

Závěr

Farmaceutické společnosti hledají stále nové způsoby v technologii výroby léků ve snaze dosáhnout optimální farmakokinetické vlastnosti již existujících účinných látek. Inovovaný farmakologický profil léčiva tak umožňuje rychleji dosáhnout požadovaný léčebný účinek.

Poznámka. Panadol Advance = Panadol Novum.

Tento přehledový článek nebyl honorován ani jinak finančně podporován žádnou farmaceutickou společností.

Literatura

1. Hakl M, Leštianský B, Hříb R. Pozice nimesulidu ve strategii léčby bolesti. *Medicína po promoci* 2009; 10(2): 107–110, ISSN 1212-9445.
2. Ševčík P, Málek J, et al. Doporučené postupy pro léčbu akutní pooperační bolesti, 2008, dostupné na: http://www.csarim.cz/Public/csarim/doc/postupy/Guid_CSARIM_defin080609.pdf.
3. Bertolini A. Paracetamol: New vistas of an old drug. *CNS Drug Review*, 2006; 12: 250–275.
4. Schug S. Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. *Best pract., Res. Clin. Anaesth.*, 2007; 21(1): 15–30.
5. Olson J. Acute pain management – an update, *Ann. Queenstown update in Anaesthesia*, 2011: 57–63.
6. Fast release paracetamol tablets, patent WO2007118063A1.
7. Schiermeier S, Schmidt PC. Fast dispersible ibuprofen tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2002; 15(3): 295–305.
8. Wilson C. Disintegration and Gastric Emptying of a New Fast – Dissolving Formulation of Paracetamol (Panadol Novum) versus Standard Paracetamol Tablets, Abstract PH 217, IASP, 12th World Congress on Pain, Glasgow 2008: 17–22.
9. Wilson CG, Clarke CP, et al. Comparison of a novel fast-dissolving acetaminophen tablet formulation (FD-APAP) and standard acetaminophen tablets using gamma scintigraphy and pharmacokinetic studies. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2011; 37(7): 747–753.
10. Dongzhou JL, et al. Pharmacokinetic and bioequivalence study evaluating a new paracetamol/caffeine formulation in healthy human volunteers, *J. Bioequival. Bioavail.*, 2011; 3(11): 251–257.
11. Nitesh Sh, Telange D. Determination of the concentration blends of superdisintegrant for fast disintegrating tablets, *IJ-PSR*, 2011; 2(11): 2828–2835.

Článek přijat redakcí: 18. 4. 2013

Článek přijat k publikaci: 29. 4. 2013

MUDr. Boris Leštianský, Ph.D.

*Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou Bratislava
Želova 2, 829 24 Bratislava
lest.anest@gmail.com*
