

OPIOIDNI ANALGETIKI

Toni J¹, Jančar P¹, Locatelli I², Mrhar A²

¹Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

²Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana

1. UVOD

Bolečina je neprijetno čutno in čustveno doživetje, ki je povezano z neposredno ali možno poškodbo tkiva. Svetovna zdravstvena organizacija (ang. WHO) je izdelala 3-stopenjsko lestvico za lajšanje bolečine, kjer predvideva stopnjevanje zdravljenja dokler ni bolnik brez bolečin. V 3. koraku predvideva uporabo opioidov kot osnovnega zdravila za obvladovanje bolečine. O uporabi opioidov pri obvladovanju bolečine v Sloveniji opredeljujejo: Usmeritve za uporabo opioidov pri bolnikih s kronično boleznijo, ki ni posledica rakave bolezni ter Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Pri zdravljenju z opiodi moramo odmerek zdravila prilagoditi vsakemu bolniku individualno. Titracija opioidov je opisana v Priporočilih za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom (izšla pred kratkim), ki vključujejo tudi titracijo opioidov. Glede titracije si lahko pomagamo tudi s smernicami Evropskega združenja za paliativno medicino (EAPC). Smernice navajajo, da se za zdravljanje bolečine z opiodi uporablja opioid z dolgotrajnim delovanjem (bolnik ga zaužije ali dobi transdermalno), ki lajša bolečino, ki je stalno prisotna. Hkrati pa naj ima bolnik vedno na voljo kratkodelujoči opioid, ki ga vzame po potrebi ob prebijajoči bolečini. Jakost kratkodelujočega opioda naj bo med 10 % in 15 % dnevnega odmerka opioda (1-4, 12, 16).

Zdravilo izbora za zdravljenje bolečine je morfin. Pomembno je, da se zavedamo, da je v Sloveniji morfin tudi edini opioid, ki je na voljo tako v tabletah s takojšnjim (SEVREDOL) kot tudi prirejenim sproščanjem (MST, M-ESLON). Poleg morfina so v Sloveniji dostopni naslednji opioidni analgetiki: oksikodon (OXYCONTIN, OKSIKODON LEK) in hidromofron (PALLADONE SR, JURNISTA), ki sta oba v obliki pripravkov s prirejenim sproščanjem, ter fentanil (DUROGESIC, FENTANIL LEK, EPUFEN) in buprenorfin, (TRANSTEC, TRIQUISIC), ki sta dostopna v obliki transdermalnih obližev (3, 12, 16).

Namen sklopa je razložiti:

- kompleksnost delovanja morfina,
- smernice, ki opredeljujejo uporabo ter titriranje opioidov,
- kompleksnost uporabe transdermalnih obližev,
- kompleksnost prehoda iz zdravil, ki se jemljejo *per os* na transdermalne obliže in obratno.

Vsako odmerjanje zdravil ima osnovo v farmakokinetiki, zato bomo zdravila, ki vsebujejo morfin in fentanil, obdelali s farmakokinetičnega vidika. Poglobljeno znanje klinične farmakokinetike opioidov bo pripomoglo, da bo obvladovanje bolečine uspešnejše in da bomo korak bliže končnemu cilju – bolniku brez bolečin.

2. MORFIN IN TITRACIJA Z OPIOIDI

PRIMER 1 - 1.del

Bolnik, 70 let, je bil v bolnišnici zaradi bolečin v desnem delu prsnega koša. Prvi dan bivanja mu je bil uveden tramadol (TADOL) 100mg 2x dnevno. Kljub omenjeni terapiji je imel hude bolečine (VAL (vizualna analogna lestvica) = 10) v predelu prsnega koša. Zaradi neobvladljive bolečine je bil bolniku ukinjen tramadol in uveden morfin per os, pripravek s takojšnjim sproščanjem (SEVREDOL). Zadnji odmerek tramadola je bolnik dobil 3. dan zvečer. 4. dan je bil ob uvedbi SEVREDOLA predpis SEVREDOL 10 mg, kasneje je bil predpis popravljen na SEVREDOL 30 mg. Odmerki, časi prejema zdravil in izmerjeni VAL so v naslednji preglednici:

Preglednica 2.1.: Prejeta zdravila ter izmerjen VAL v primeru 1.

Dan	Čas	VAL	Zdravilo
4	6:45	10	
4	9:00	10	
4	12:40		SEVREDOL 10 mg
4	13:40	10	
4	14:20	10	
4	15:00		SEVREDOL 30 mg
4	16:00	8	
4	19:10		SEVREDOL 30 mg
4	20:00	8	
5	6:00		SEVREDOL 30 mg

VPRAŠANJA:

Kaj se je zgodilo z bolnikom?

Ali je bilo odmerjanje pravilno?

Kakšen je pravilen začetek zdravljenja z opioidi?

Povzetek EAPC smernic za uporabo morfina in alterantivnih opioidov pri bolnikih z rakom (3):

1. The opioid of first choice for moderate to severe cancer pain is morphine. **C**
2. The optimal route of administration of morphine is by mouth. Ideally, two types of formulation are required: normal release (for dose titration) and modified release (for maintenance treatment). **C**
3. The simplest method of dose titration is with a dose of normal release morphine given every 4 hours and the same dose for breakthrough pain. This 'rescue' dose may be given as often as required (up to hourly) and the total daily dose of morphine should be reviewed daily. The regular dose can then be adjusted to take into account the total amount of rescue morphine. **C**
4. If pain returns consistently before the next regular dose is due the regular dose should be increased. In general, normal release morphine does not need to be given more often than every 4 hours and modified release morphine more often than 12 or 24 hours (according to the intended duration of the formulation). Patients stabilized on regular oral morphine require continued access to a rescue dose to treat 'breakthrough' pain. **A**
5. Several countries do not have a normal release formulation of morphine, though such a formulation is necessary for optimal pain management. A different strategy is needed if treatment is started with modified release morphine. Changes to the regular dose should not be made more frequently than every 48 hours, which means that the dose titration phase will be prolonged. **C**
6. For patients receiving normal release morphine every 4 hours, a double dose at bedtime is a simple and effective way of avoiding being woken by pain. **C**
7. Several modified release formulations are available. There is no evidence that the 12-hourly formulations (tablets, capsules or liquids) are substantially different in their duration of effect and relative analgesic potency. The same is true for the 24-hour formulations though there is less evidence to draw on. **A**
8. If patients are unable to take morphine orally the preferred alternative route is subcutaneous. There is generally no indication for giving morphine intramuscularly for chronic cancer pain because subcutaneous administration is simpler and less painful. **C**
9. The average relative potency ratio of oral morphine to subcutaneous morphine is between 1:2 and 1:3 (i.e. 20–30 mg of morphine by mouth is equianalgesic to 10 mg by s.c. injection). **C**
10. In patients requiring continuous parenteral morphine, the preferred method of administration is by subcutaneous infusion. **C**
11. Intravenous infusion of morphine may be preferred in patients:
 - a. who already have an in-dwelling intravenous line;
 - b. with generalized oedema;
 - c. who develop erythema, soreness or sterile abscesses with subcutaneous administration;
 - d. with coagulation disorders;
 - e. with poor peripheral circulation. **C**
12. The average relative potency ratio of oral to intravenous morphine is between 1:2 and 1:3. **A**
13. The buccal, sublingual and nebulized routes of administration of morphine are not recommended because at the present time there is no evidence of clinical advantage over the conventional routes. **B**
14. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) is an effective treatment for 'breakthrough pain' in patients stabilized on regular oral morphine or an alternative step 3 opioid. **A**
15. Successful pain management with opioids requires that adequate analgesia be achieved without excessive adverse effects. By these criteria the application of the WHO and the EAPC guidelines (using morphine as the preferred step 3 opioid) permit effective control of chronic cancer pain in the majority of patients. In a small minority of patients adequate relief without excessive adverse effects may depend on the use of alternative opioids, spinal administration of analgesics or non-drug methods of pain control. **B**
16. A small proportion of patients develop intolerable adverse effects with oral morphine (in conjunction with a non-opioid and adjuvant analgesic as appropriate) before achieving adequate pain relief. In such patients a change to an alternative opioid or a change in the route of administration should be considered. **B**
17. Hydromorphone or oxycodone, if available in both normal release and modified release formulations for oral administration, are effective alternatives to oral morphine. **A**
18. Methadone is an effective alternative but may be more complicated to use compared with other opioids because of pronounced interindividual differences in its plasma half-life, relative analgesic potency and duration of action. Its use by non-specialist practitioners is not recommended. **C**
19. Transdermal fentanyl is an effective alternative to oral morphine but is best reserved for patients whose opioid requirements are stable. It may have particular advantages for such patients if they are unable to take oral morphine, as an alternative to subcutaneous infusion. **B**
20. Spinal (epidural or intrathecal) administration of opioid analgesics in combination with local anaesthetics or clonidine should be considered in patients who derive inadequate analgesia or suffer intolerable adverse effects despite the optimal use of systemic opioids and non-opioids. **B**

2.1. Morfin

Morfin se uporablja za lajšanje bolečine, povezane z rakom, miokardnim infarktom ter operacijami. Vzrok njegovi široki uporabi je v terapevtski širini, učinkovitosti pri različnih načinih aplikacije, dostopnosti ter ceni (5-7).

Farmakodinamika

Mesto analgetičnega delovanja morfina so μ -receptorji v možganih, ki se delijo na μ_1 in μ_2 . Oba podtipa receptorjev omogočata analgezijo. Stimulacija μ_1 tudi stimulira dihanje, stimulacija μ_2 pa inhibira respiratorni center. Poleg agonističnega delovanja na μ -receptorje deluje morfin kot agonist tudi na κ - ter δ -receptorjih (povzroča navzeo, bruhanje in miozo) (8, 9).

Morfin tudi poviša tonus gladkega mišičja, predvsem v sfinktrih, prebavnem traktu in žolčevodu. Lajša dispneo, uporablja se lahko pri lajšanju neukrotljivega kašlja, ki je povezan s terminalnim pljučnim rakom (6).

Farmakokinetika

Morfin se po peroralni aplikaciji popolnoma absorbira, vendar je zanj značilen obsežen predsistemski metabolizem (metabolizem prvega prehoda; ang. *first pass effect*) zato le približno 30 % odmerka doseže sistemski krvi obtok. Glavna metabolna pot morfina je glukuronidacija, ki poteka v jetrih. Pri tem nastaneta dva glukuronida:

- morfin-3-glukuronid (M3G); 50%,
- morfin-6-glukuronid (M6G); 15%.

Morfin se v manjši meri metabolizira po drugih poteh, kjer nastanejo kodein, normorfin in sulfatni eter morfina. Glukuronidirani metaboliti morfina nastanejo z glukuronidacijo preko UGT (uridin-difosfat-glukurunozil-transferaz) encimskega kompleksa. Inhibicija ali indukcija UGT sicer privede do sprememb v plazemskih koncentracijah metabolitov, vendar je zaradi kompleksnosti farmakokinetike morfina in metabolitov, razliko v učinkovitosti ali pojavnosti neželenih učinkov težko napovedati. Encimski sistem citokrom P450 nima večje vloge v metabolizmu morfina.

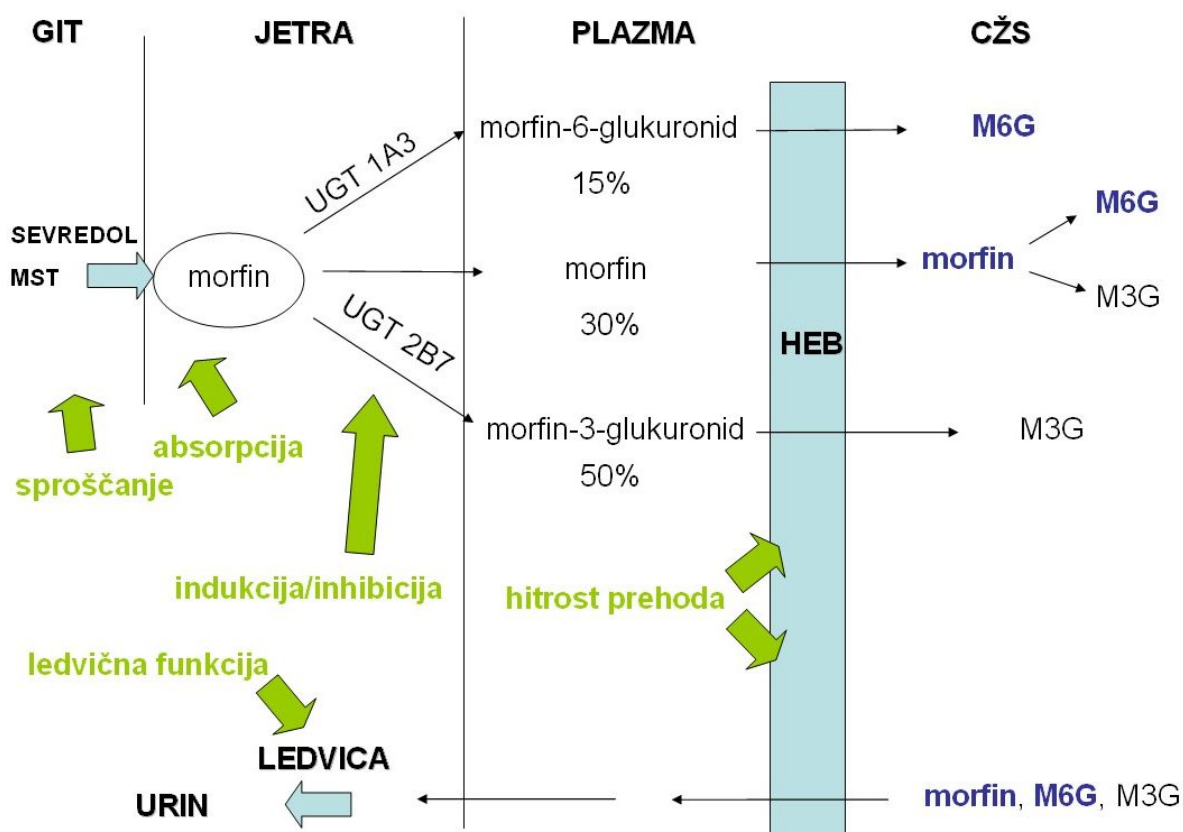
Za analgetično delovanje sta odgovorna morfin in M6G, ki sta oba agonista na μ -receptorjih. M6G ima, za razliko od morfina, višjo afiniteto do μ_1 -receptorjev kot do μ_2 . Oboji se nahajajo v centralnem živčnem sistemu (CŽS). Poleg omenjenih receptorjev so predpostavili obstoj še neznanega receptorja za M6G, ki naj bi bil povezan z regulacijo endogenih opioidov. M6G je pri ljudeh 2 do 4-krat močnejši analgetik kot morfin. Zaradi manjše afinitete do μ_2 -receptorjev povzroča nižjo stopnjo depresije respiratornega centra in povzroča manj slabosti v primerjavi z morfinom.

M3G nima analgetične aktivnosti, lahko pa povzroča nevroekscitatorne učinke (ti niso povezani z opioidnimi receptorji), njegova povečana produkcija pa lahko zniža analgetični učinek M6G. M3G naj bi bil vzrok za pojav paradokсне bolečine pri nekaterih bolnikih (10, 11).

M6G je v primerjavi z morfinom znatno manj lipofilen, kar zniža njegovo prehodnost hematoencefalne bariere. Poleg tega zmanjša tudi distribucijo v druga tkiva. Ravnotežno stanje med plazemskimi koncentracijami v plazmi in CŽS, kjer nastopi učinek, se tako pri morfinu vzpostavi v zamiku med 1,6 h in 4,8 h, pri M6G pa med 4 h in 8 h. Zato učinek M6G, v primerjavi z morfinom, nastopi kasneje in tudi traja dlje. Omenjen zamik je vzrok temu, da je za dosego polnega učinka morfina potrebno čakati dalj časa v primerjavi s časom, ki je potreben, da se v plazmi dosežejo maksimalne koncentracije morfina oziroma M6G-ja.

Okvara jeter vodi do podaljšanja razpolovne dobe izločanja morfina, ki normalno znaša 2-3 uri, v primeru okvare jeter pa se lahko podaljša na 4 ure ali več.

Metaboliti morfina se v glavnem izločajo skozi ledvice le v manjši meri tudi z žolčem (10 %). Izločanje skozi ledvice je v neposredni povezavi s hitrostjo glomerularne filtracije. Pri ledvični okvari se razpolovna doba izločanja glukuronidiranih metabolitov morfina močno podaljša, kar povzroča klinično pomembno akumulacijo M6G in M3G v krvi in cerebrospinalni tekočini. Zaradi analgetične aktivnosti M6G je učinek terapije z morfinom podaljšan, obstaja tudi nevarnost pojava toksičnih učinkov (6).



Slika 2.1.: Shema farmakokinetike morfina.

PRIMER 1 – 2. del

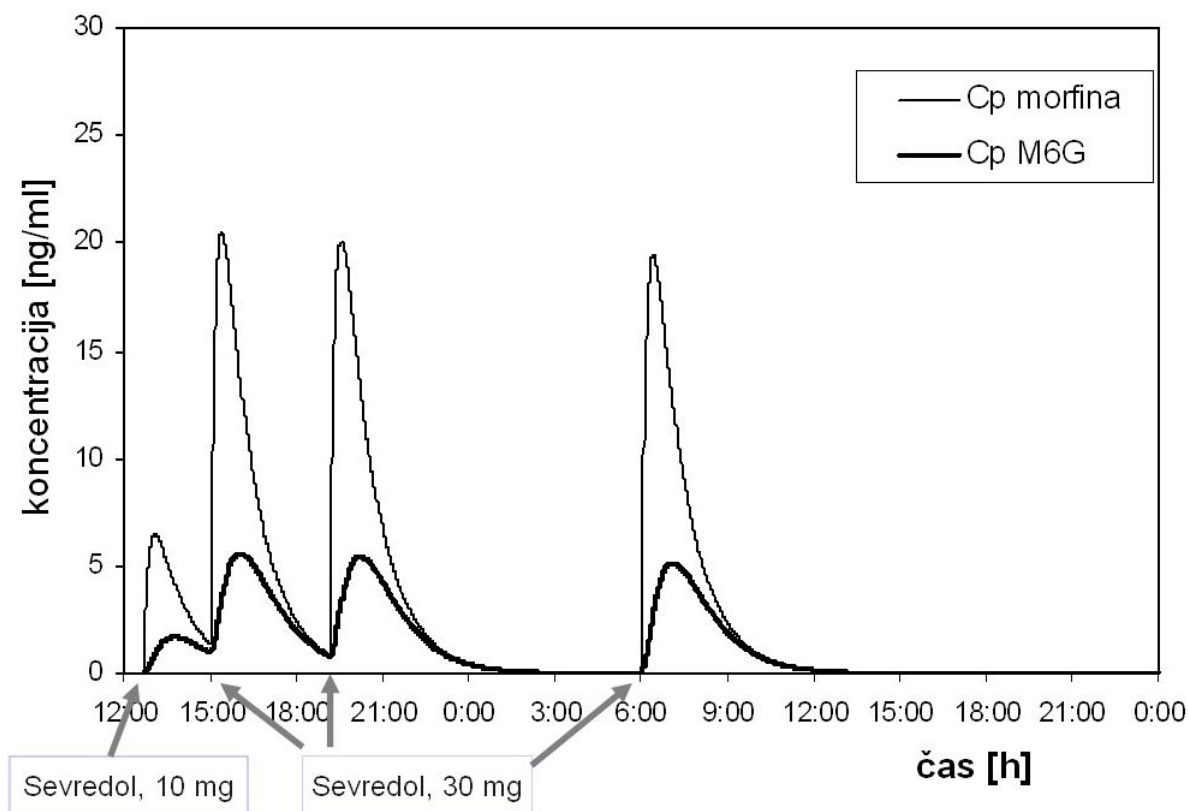
Poglejmo si še enkrat odmerke morfina in VAL v primeru 1:

Preglednica 2.1.: Prejeta zdravila ter izmerjen VAL v primeru 1.

Dan	Čas	VAL	Zdravilo
4	6:45	10	
4	9:00	10	
4	12:40		SEVREDOL 10 mg
4	13:40	10	
4	14:20	10	
4	15:00		SEVREDOL 30 mg
4	16:00	8	
4	19:10		SEVREDOL 30 mg
4	20:00	8	
5	6:00		SEVREDOL 30 mg

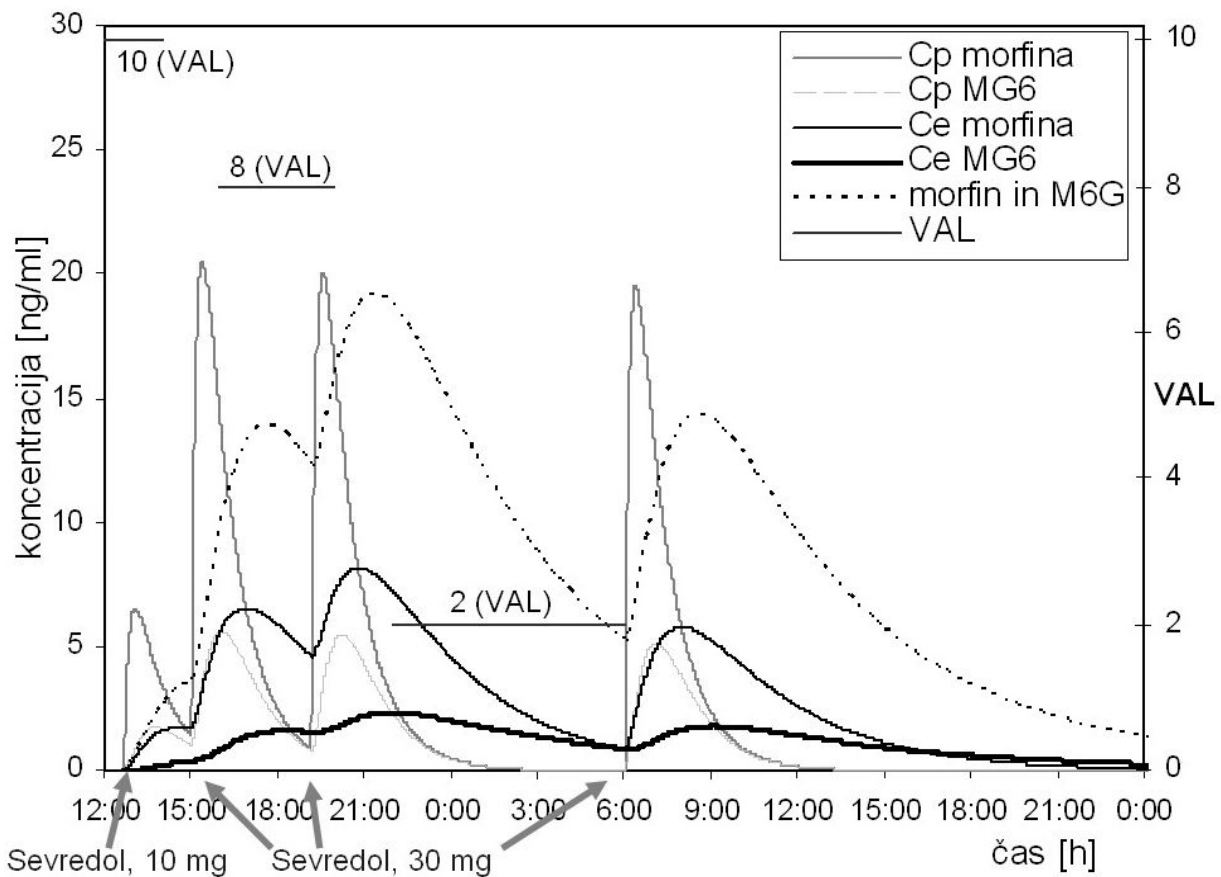
Ponoči (4./5. dan) je bolnik po navedbah dežurnih sester ob poskusu vstajanja klecnil ter bruhal. Njegovo stanje je bilo močno spremenjeno glede na stanje pred dnevom 4 (prej je bil orientiran in neprizadet). 5. dan je bil prostorsko in časovno dezorientiran, ter imel težave pri govorjenju. Dežurni zdravnik mu je predpisal diklofenak (NAKLOFEN DUO) 75 mg po potrebi ter morfin per os s takojšnjim sproščanjem (SEVREDOL) 10 mg po potrebi do 3x dnevno. Tekom 5. dneva je bil bolnik še vedno zmeden in je imel težave z motoriko.

Pri bolniku je prišlo do prevelikega odmerjanja z morfinom, ki je nastopilo z zamikom, kar lahko razberemo iz naslednjih grafov:



Slika 2.2.: Koncentracije morfina in M6G v plazmi v primeru 1.

Cp – koncentracija v plazmi



Slika 2.3.: Koncentracije morfina in M6G v plazmi, v CŽS, skupni učinek morfina in M6G ter VAL v primeru 1.

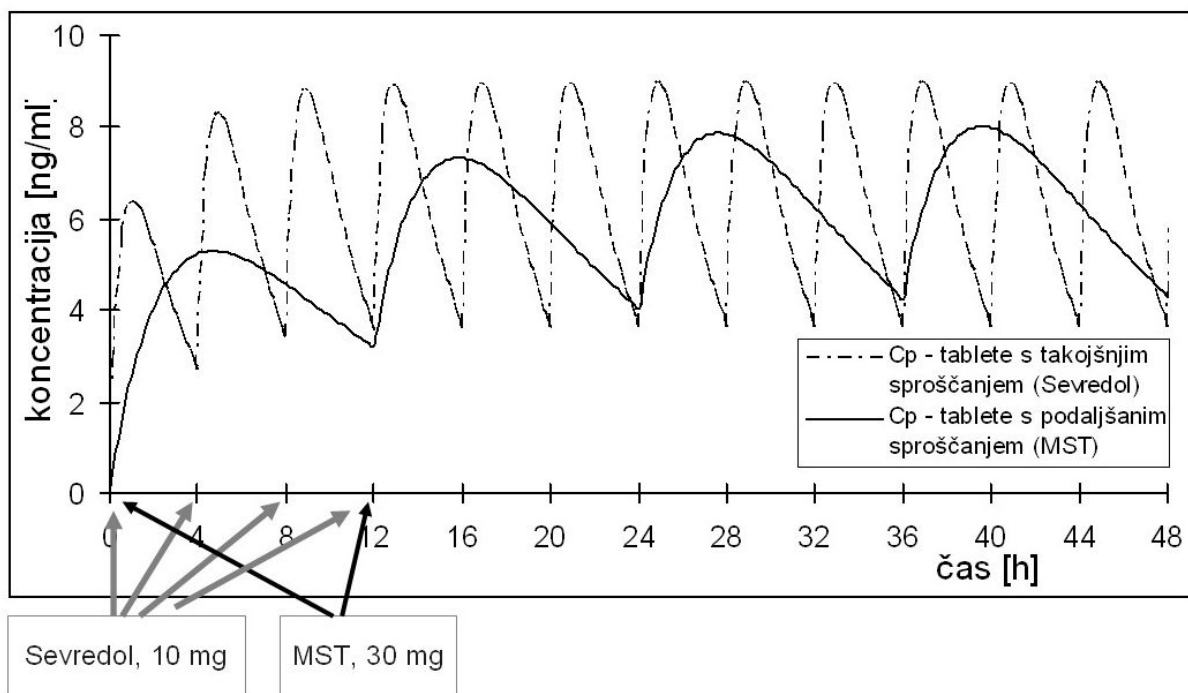
Cp – koncentracija v plazmi, Ce – koncentracija v CŽS, morfin in M6G – skupni učinek morfina in M6G glede na učinek morfina, VAL – ocena bolečine.

VPRAŠANJE:

Kako bi se odvijala nadaljnja obravnava bolnika glede na poznavanje smernic ter klinične farmakokinetike morfina?

Pomen titriranja s pripravki s takojšnjim sproščanjem

Glede na smernice lahko odmerjanje morfina titriramo s pripravki s takojšnjim sproščanjem (SEVREDOL). Razlog je v tem, da bi pri titriranju z dolgodelujočim opioidom (MST) potrebovali znatno več časa za doseg polnega učinka in tako tudi podaljšali proces titriranja.



Slika 2.4.: Razlika v času doseganja plazemskih koncentracij pri aplikaciji SEVREDOLA oziroma MST. V obeh primerih bolnik dobi 60 mg morfina na dan. Na sliki so prikazane samo plazemske koncentracije, upoštevati pa moramo še zamik v učinku, ki nastopi v CŽS.

3. TRANSDERMALNI OBLIŽI

V praksi se pogosto uporabljajo transdermalni obliži (fentanil, buprenorfin). Njihova uporaba se priporoča pri bolnikih, ki že imajo z opiodi urejeno bolečino. Zaradi zapletene farmakokinetike in specifičnih značilnosti zahteva uporaba transdermalnih obližev natančno poznavanje indikacij, smernic, farmakokinetike ter praktične izkušnje.

PRIMER 2 – 1. del

Bolnik je imel v analgetični terapiji MST (morfin, oblika s podaljšanim sproščanjem) 60 mg 2x dnevno in SEVREDOL 10 mg pp. Ker se bolečine niso pojavljale (bolnik ni jemal SEVREDOLA niti ni tožil, da ga boli), so se odločili za prehod na obliž. Zaradi urejene terapije so mu tako predpisali transdermalni obliž DUROGESIC (fentanil) 50 mcg/h.

Zadnji odmerek zdravila MST 60 mg je dobil 1. dan zvečer, 2. dan zjutraj pa je prejel obliž DUROGESIC 50 mcg/h. Ob 10. uri so se pojavile bolečine, ki so se stopnjevale.

VPRAŠANJE:

Ali je odmerek fentanila pravilen?

Kaj je lahko vzrok pojavu bolečin?

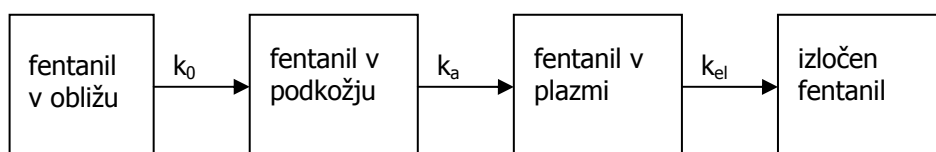
3.1. Fentanil

Fentanil je močan agonist μ -receptorjev, pri parenteralnem vnosu je približno 80- do 100-krat močnejši od morfina. Zaradi svoje lipofilnosti se uporablja v obliki transdermalnih obližev, saj mu lipofilnost omogoča prehajanje iz obliža preko kože in podkožja v plazmo. Poleg obližev je možen tudi parenteralni ali bukalni način vnosa v organizem (6, 13, 16).

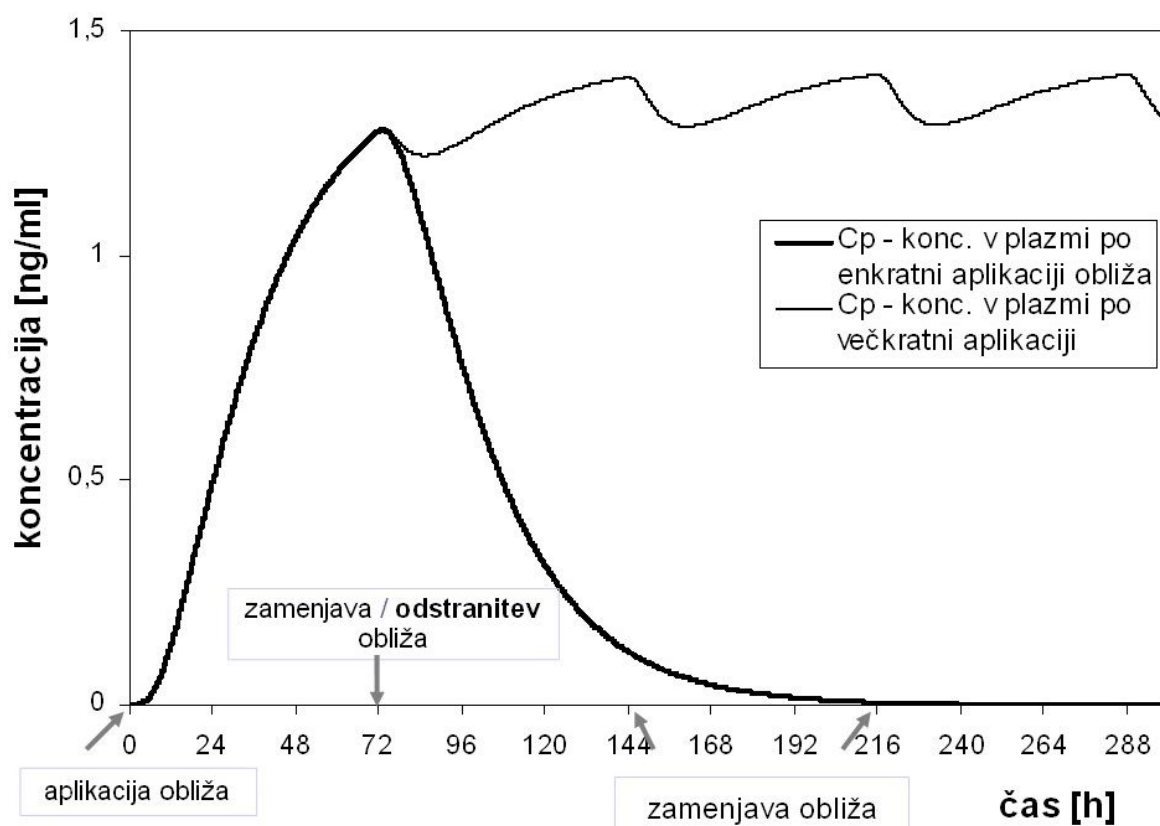
Farmakokinetika fentanila

Metabolizem poteka preko encima CYP 3A4. Noben izmed metabolitov ni aktiven niti toksičen. Indukcija metabolizma z induktorji CYP 3A4 tako zmanjša njegov učinek, saj ostane manj aktivne

učinkovine. Metaboliti ter nespremenjena učinkovina se izločijo večinoma z urinom. Jetrna funkcija bo vplivala na hitrost eliminacije fentanila. Razpolovna doba izločanja fentanila je približno 7 ur. Fentanil ima tudi velik navidezen volumen porazdelitve (350L). Po intravenski aplikaciji se fentanil hitro razporedi v tkiva, torej za razliko od morfina tudi hitreje prehaja hematoencefalno bariero (HEB). Po transdermalni aplikaciji fentanil prehaja v kožo s konstantno hitrostjo, vendar se zaradi njegove velike lipofilnosti zelo počasi absorbira iz podkožja v centralni krvni obtok (razpolovna doba absorpcije je približno 17 ur z razponom med 13 in 22 ur). Hitrost permeabilnosti fentanila skozi podkožje je veliko manjša od hitrosti pretoka krvi v podkožju. Zato bi lahko le ekstremne spremembe v pretoku krvi na mestu aplikacije obliža spremenile hitrost absorpcije fentanila (6, 13).



Slika 2.5.: FK model fentanila v obliki transdermalnega obliža: k_0 konstanta hitrosti sproščanja fentanila iz obliža (npr 50 mcg/h, glede na jakost obliža), k_a - konstanta absorpcije fentanila iz podkožja, k_{el} - konstanta hitrosti eliminacije fentanila iz telesa (plazme).



Slika 2.6.: Koncentracije fentanila v plazmi ob aplikaciji in odstranitvi ali ponovni aplikaciji obliža.

Posebnosti aplikacije transdermalnih obližev (12, 13, 14, 16)

- Obliž predpišemo samo bolniku, ki je že redno prejemal opioide, ker lahko pri opioidno naivnih bolnikih pride do prevelikega odmerjanja in depresije dihanja. Redno jemanje opioidov pomeni, da bolnik vsaj teden dni prejema vsaj 60 mg morfina na dan ali ekvivalenten odmerek drugega opioida.
- Učinkovina se iz obližev sprošča počasi in enakomerno. Učinek obližev ne nastopi takoj, zato jih ne uporabljamo za zdravljenje akutne bolečine ali za zdravljenje bolnikov, ki bodo protibolečinsko terapijo potrebovali samo za kratek čas (npr. pri pooperativni bolečini).
- Potenje lahko povzroči manjše sproščanje učinkovine, ker se obliž ne bo popolnoma prilepil na kožo, zato obliž apliciramo samo na suho kožo.
- Izpostavljenost toplotnim virom (sonce, grelne odeje, savne, vroče kopeli...) povzroči hitrejšo prehajanje učinkovine, kar lahko vodi do prevelikega odmerjanja. Bolnike s povišano telesno temperaturo dodatno spremljamo.
- Fentanil in buprenorfin sta lipidotopni učinkovini. Podkožno maščevje deluje kot rezervoar, ki zadržuje učinkovino. Pri kahektičnih bolnikih, z manj maščevja in manjšo debelino kože, se učinkovini hitreje absorbirata, kar lahko povzroči preveliko odmerjanje.
- Obstajata dve vrsti transdermalnih obližev. Prvi so izdelani tako, da imajo na spodnjem delu, kjer bo obliž v stiku s kožo, posebno membrano, ki enakomerno sprošča učinkovino. Učinkovina se prosto nahaja v rezervoarju nad to membrano. Zato takega obliža (primer Durogesic) ne smemo prerezati ali poškodovati, ker lahko pride do izliva ali do sproščanja večje količine učinkovine. Druga oblika obližev pa ima učinkovino razporejeno v trden matriks od koder se sprošča (primer Transtec). Tem obližem lahko prilagajamo odmerke z rezanjem.

Prehod iz morfina per os na fentanil v obliki transdermalnega obliža

V primeru, da ima bolnik srednje ali zelo močno kronično bolečino urejeno z opiodi, je mogoče preiti na uporabo transdermalnega obliža. Bolnik mora še vedno imeti na voljo zdravilo za prebijajočo bolečino.

Pri prehodu iz per os terapije na obliž moramo zaradi posebnosti obližev upoštevati, da delovanje fentanila iz obliža ne nastopi takoj. Razlog je v počasnem prehoda fentanila skozi kožo v podkožje in nato v kri.

Po aplikaciji obliža učinke fentanila nastopi po 12h do 24h, do maksimalnega učinka po enkratni aplikaciji pa pride šele po 72 urah. Zato je potrebno bolniku za prvih 12 ur po aplikaciji obliža zagotoviti osnovni odmerek morfina, ki bo deloval analgetično dokler ne začne učinkovati fentanil. V primeru, da bolnik jemlje morfin s podaljšanim sproščanjem (MST), potrebuje ob aplikaciji obliža še 1 dodaten odmerek zdravila MST, razen v primeru, če se zaradi ledvične odpovedi morfin nalaga v telesu (12).

Primer 2 – 2. del

Čez nekaj časa se odločimo za prehod iz obliža nazaj na morfin per os (MST 30 mg 2x dnevno in SEVREDOL 10 mg po potrebi na 1h). Bolniku odstranimo obliž ob 9. uri zjutraj.

VPRAŠANJE:

Kdaj lahko bolnik dobi naslednje per os odmerke, kakšne jakosti in katere pripravke (SEVREDOL, MST,...)?

2.4. Literatura

1. Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Slovensko združenje za zdravljenje bolečine in združenje zdravnikov družinske medicine. Zdrav Vestn 2008; 77: 7 – 12.
2. <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/index.html>, dostop 3.10.2008.
3. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. British Journal of Cancer, 2001; 84(5): 587 – 593.
4. www.zdravila.net, dostop 9.10.2008.
5. Mercadante S, Opioid titration in cancer pain: A critical review. European Journal of Pain 2007; 11: 823 – 830.
6. <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/>, dostop 9.10.2008.
7. The MERITO Study: a multicentre trial of the analgesic effect and tolerability of normal-release oral morphine during 'titration phase' in patients with cancer pain. MERITO Study Group. Palliative Medicine 2008; 22: 214 – 221
8. Bostroem E, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oxycodone and Morphine with Emphasis on Blood-Brain Barrier Transport. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy, 2007: 50. 51 pp. Uppsala. ISBN 978-91-554-6840-8.
9. Mildh L, Effect of opioids on ventilation and hemodynamics. Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University of Helsinki, 2007. ISBN 978-952-10-3903-4
10. Christrup LL et al, Steady-State Kinetics and Dynamics of Morphine in Cancer Patients: Is Sedation Related to the Absorption Rate of Morphine? Journal of Pain and Symptom Management, 1999: vol 18, no 3
11. Wittwer E, Kern SE. Role of Morphine's Metabolites in Analgesia: Concepts and Controversies. *AAPS Journal*. 2006; 8(2): E348 - E352
12. Watson M, Lucas C, Hoy A, Back I, Oxford handbook of palliative care. Oxford University Press, 2005.
13. Grond S., Radbruch L., Lehmann K. A.. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids. Focus on transdermal fentanyl. Clin Pharmacokinet, 2000; 38 (1): 59-89.
14. Rosenthal N. Duragesic. Important drug warning. Janssen, L.P., 2005
15. Loetsch J, Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Modeling of Opioids. Journal of Pain and Symptom Management. 2005; 29 (5S): S90 – S103
16. Lahajnar Čavlovič S, Krčevski N, Stepanovič A, Čufer T, Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Slovensko združenje za zdravljenje bolečine, Združenje zdravnikov družinske medicine, Slovensko zdravniško društvo, 2008.

PRILOGA 1

Preglednica 2.2.: Ekvivalenčni odmerki (1)

morfin (mg)		oksikodon (mg)	hidromorfon (mg)**	tramadol (mg)		kodein (mg)	fentanil (mcg/h)	buprenorfin (mcg/h)
PO	PR	PO	PO	PO	PR	PO	TDS	TDS
30	10		4	150	100	100	12,5	
60	20	30	8	300	200	200*	25	35
90	30		12	450*	300			
120	40	60	16		400		50	52,5
130	50		20		500			
180	60	90	24				75	70
210	70		28					
240	80	120	32				100	105*

PO - per os aplikacija, PR – parateralna aplikacija, TDS – transdermalni sistem (obliž).

* tramadol in kodein imata najvišje učinkovite odmerke. Buprenorfin ima zaradi delovanja agonist/antagonist tudi najvišji učinkovit odmerek 105 mcg/h, v paliativi tudi do 140 mcg/h.

** oblika, kjer se učinkovina sprošča z osmotsko aktivnim sistemom (JURNISTA) velja razmerje 5 : 1

Preglednica 2.3.: Farmakokinetične lastnosti opioidnih analgetikov (4, 5, 6, 11)

učinkovina	morfin		oksikodon	hidromorfon	tramadol		kodein	fentanil	buprenorfin
FO	IR	SR	SR	SR	IR	SR	IR	TDS	TDS
F (%)	30	30	60-90	35-80	75	75	60-90		
T1/2 (h)*	2-4	2-4	2-3	2-3	5-6		2-3	13-22	22-36
max učinek (h)	1	2-3	2-3	5	2-3	4	1,5-2	28-36	60-80
trajanje (h)	4-7	8-12	8-12		1-9	12	3-6	12-18	12-24
steady-state (h)	24	48-72	24-36	24	30-36	48	12,5-17,5	72h	72h
aktivni metaboliti	morfin, M6G		oksikodon, oksimorfon	hidromorfon	O-demetil-tramadol		morfin, M6G	fentanil	buprenorfin
zviša učinek	ind UGT		ind CYP2D6	/	inh CYP3A4, ind CYP2D6		ind CYP2D6	inh CYP3A4	inh CYP3A4
zniža učinek	inh UGT		inh CYP2D6	/	ind CYP3A4, inh CYP2D6		inh CYP2D6	ind CYP3A4	ind CYP3A4

FO – farmacevtska oblika, IR – takojšnje sproščanje (ang. *immediate release*), SR – zadržano sproščanje (ang. *sustained release*), F – obseg absorpcije, M6G – morfinijev-6-glukuronid, UGT - uridin-difosfat-glukurunozil-transferaze, inh – inhibicija, ind – indukcija, CYP2D6 ter CYP3A4 sta encima iz družine citokromov P450.

* $t_{1/2}$ ima pri omenjenih učinkovinah različen pomen. Pri morfinu, oksikodonu, hidromorfonu in tramadolu se nanaša na razpolovno dobo eliminacije učinkovine. Zato je potrebno upoštevati, da je po aplikaciji SR oblike morfina čas absorpcije morfina iz prebavnega trakta podaljšan, kar v tem primeru pomeni, da bodo plazemske koncentracije morfina počasneje naraščale in upadale. Pri fentanilu in buprenorfinu je v nasprotju s tem predstavljen čas, ko plazemska koncentracija učinkovine po odstranitvi obliža pade na polovico.